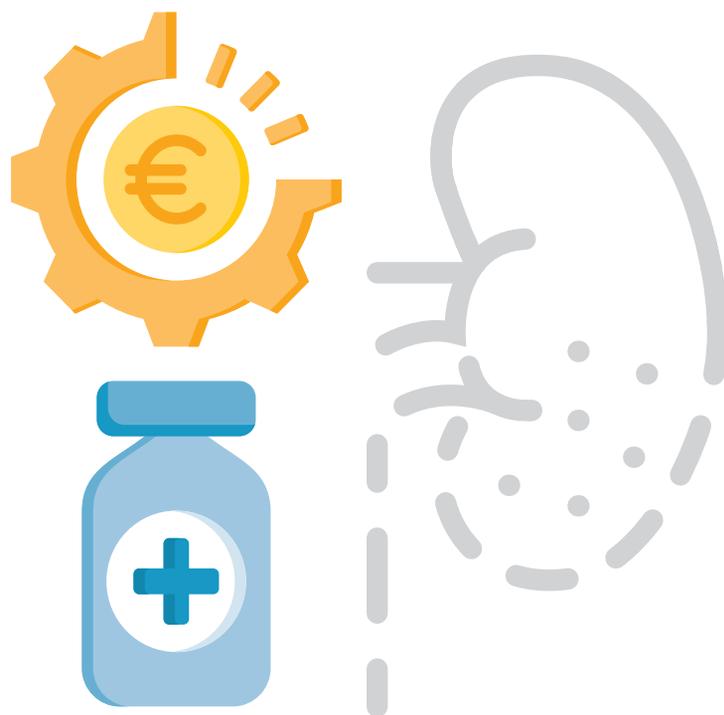


CLINICO ECONOMICS

ITALIAN ARTICLES ON OUTCOMES RESEARCH

Analisi di costo-utilità dell'utilizzo di pembrolizumab per il trattamento adiuvante del carcinoma delle cellule renali post nefrectomia nel contesto italiano





ClinicoEconomics è una rivista peer-reviewed di farmacoeconomia e di outcomes research sulle conseguenze economiche e di politica sanitaria di dispositivi medici e strategie farmacologiche. Obiettivo della Rivista è quello di pubblicare in modo rapido e conciso lavori sull'impatto clinico ed economico in tutte le principali aree terapeutiche, valutazioni in tema di sicurezza, di efficacia nella pratica clinica, di costo-efficacia, di costo-utilità e di costo-beneficio nell'uso sostenibile dei farmaci e dei dispositivi medici.

www.clinicoeconomics.eu

Editor in Chief

Giorgio L. Colombo

Associate Editors

Davide Croce
Luca Degli Esposti
Francesco S. Mennini

Project Assistant

M. Chiara Valentino

Editorial Board

Giacomo M. Bruno	Chiara Ottolini
Giorgio W. Canonica	Martino Recchia
Mauro Caruggi	Edgardo Somigliana
Stefano Carugo	Enrico Torre
Mauro De Rosa	Pierluigi Viale
Sergio Di Matteo	

Progetto grafico e impaginazione: newattitude comunicazione



CENTRO DI RICERCA | STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE
Health Economics & Outcomes Research

www.savestudi.it

© S.A.V.E. S.r.l. 2024

Volume n. 19/2024 alla Pubblicazione peer-reviewed open access

ClinicoEconomics Italian Articles on Outcomes Research (Print ISSN 2282-8087; Online ISSN 2282-8095) è una rivista annuale pubblicata da S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche S.r.l. via G. Previati 74, 20149 Milano, Italia -www.clinicoeconomics.info

Registrazione del Tribunale di Milano n. 368 del 14/07/2011

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue.

Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi la fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte di S.A.V.E. S.r.l.

Nota dell'Editore: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà tenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni od inesattezze nella stessa.



This is an Open Access article which permits unrestricted non commercial use, provided the original work is properly cited.

Analisi di costo-utilità dell'utilizzo di pembrolizumab per il trattamento adiuvante del carcinoma delle cellule renali post nefrectomia nel contesto italiano

Silvola S¹ | Restelli U¹ | Croce D¹ | Lai Y² | Iacovelli R^{3,4}

¹ Università Carlo Cattaneo – LIUC, Castellanza (VA), Italia

² Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA

³ Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia

⁴ UOC Oncologia Medica, Comprehensive Cancer Center, Fondazione Policlinico A. Gemelli IRCCS, Roma, Italia

Corresponding author

Umberto Restelli. Corso Matteotti 22, 21053 – Castellanza (VA) E-mail: urestelli@liuc.it Tel: +39 0331 572346

ABSTRACT EN

BACKGROUND

In Italy in 2023, the incidence of kidney cancer is estimated at 12,700 cases, and the net survival at 5 years from diagnosis is 71%. Pembrolizumab is a humanised anti PD-1 (programmed cell death-1) monoclonal antibody indicated as monotherapy in the adjuvant treatment of adults with renal cell carcinoma at increased risk of recurrence following nephrectomy or following nephrectomy and resection of metastatic lesions. The objective of the analysis conducted was to perform a cost-utility analysis related to the use of pembrolizumab for the reported indication versus routine surveillance in Italy.

MATERIALS AND METHODS

The analysis was conducted by adapting to the Italian context a Markov model with weekly cycles with four mutually exclusive states: disease-free state, locoregional recurrence, distant metastases, death. Both costs and outcomes were discounted at an annual rate of 3%. Efficacy, transition probabilities, safety and utility values related to health states in the two scenarios (adjuvant treatment with pembrolizumab or routine

ABSTRACT ITA

BACKGROUND

In Italia nel 2023 l'incidenza del tumore al rene è stimata in 12.700 casi, e la sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi è pari al 71%. Pembrolizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato anti PD-1 (*programmed cell death-1*) indicato in monoterapia nel trattamento adiuvante di adulti con carcinoma a cellule renali a maggior rischio di recidiva a seguito di nefrectomia o a seguito di nefrectomia e resezione di lesioni metastatiche. L'obiettivo dell'analisi condotta è stato valutare l'efficienza nell'allocazione delle risorse correlato all'utilizzo di pembrolizumab per l'indicazione riportata rispetto alla sorveglianza di routine nel contesto italiano attraverso un'analisi di costo-utilità.

MATERIALI E METODI

L'analisi è stata condotta attraverso l'adattamento al contesto italiano di un modello di Markov con cicli settimanali a quattro stati mutualmente esclusivi: stato libero da malattia, ricorrenza locoregionale, metastasi distanti, morte. Sia i dati di costo, sia i dati di outcome sono stati scontati ad un tasso annuo del 3%. L'efficacia, le probabilità di transizione, la sicurezza e i valori

surveillance) were derived based on the results of the Keynote-564 clinical trial and the analysis of the SEER Medicare database. The direct healthcare costs considered in the analysis are related to the cost of treatment, treatment administration, management of adverse events, management of individual health states and monitoring. The cost data are reported assuming the perspective of the Italian National Health Service and refer to the year 2023.

RESULTS

The use of pembrolizumab as monotherapy as adjuvant treatment in adults with renal cell carcinoma at increased risk of recurrence following nephrectomy and resection of metastatic lesions compared to routine surveillance correlated with an increase of quality-adjusted life years (QALYs) of + 1.07 and a related cost increase of + € 16,216. The incremental cost-effectiveness ratio is 15,171 €/QALY.

The probabilistic sensitivity analysis shows that in 78.9% of the simulations the use of pembrolizumab compared to routine surveillance demonstrates an incremental cost-effectiveness value below the AIES threshold value of 40,000 €/QALY.

CONCLUSIONS

The use of pembrolizumab is cost-effective compared to routine surveillance as adjuvant therapy in adults with renal cell carcinoma at increased risk of recurrence following nephrectomy in Italy. Therefore, investing in pembrolizumab represents an efficient allocation of resources for the indication reported in the Italian context.

KEYWORDS

Renal carcinoma, pembrolizumab, Cost-utility analysis.

di utilità correlati agli stati di salute nei due scenari (trattamento adiuvante con pembrolizumab o sorveglianza di routine) sono stati derivati sulla base dei risultati del trial clinico Keynote-564 e dall'analisi del database SEER Medicare. I costi sanitari diretti considerati nell'analisi sono relativi al costo del trattamento, alla somministrazione dello stesso, alla gestione degli eventi avversi, alla gestione dei singoli stati di salute e al monitoraggio. I dati di costo sono riportati assumendo il punto di vista del Servizio Sanitario Nazionale e si riferiscono all'anno 2023.

RISULTATI

L'utilizzo di pembrolizumab in monoterapia come trattamento adiuvante in adulti con carcinoma a cellule renali a maggior rischio di recidiva a seguito di nefrectomia o a seguito di nefrectomia e resezione di lesioni metastatiche rispetto alla sorveglianza di routine è correlato ad un incremento di anni di vita guadagnati pesati per la qualità (*Quality Adjusted Life Years* – QALYs) pari a + 1,07. Considerando un incremento dei costi pari a 16.216 €, il rapporto di costo-efficacia incrementale risulta pari a 15.171 €/QALY.

L'analisi di sensibilità probabilistica mostra come nel 78,9% delle simulazioni l'utilizzo di pembrolizumab rispetto alla sorveglianza di routine risulti in un valore di costo efficacia incrementale inferiore al valore soglia AIES di 40.000 €/QALY.

CONCLUSIONI

In conclusione, l'utilizzo di pembrolizumab risulta essere costo-efficace rispetto alla sorveglianza di routine come terapia adiuvante nei soggetti adulti con carcinoma a cellule renali a maggior rischio di recidiva a seguito di nefrectomia in Italia. L'investimento in pembrolizumab costituisce quindi un'efficiente allocazione delle risorse per l'indicazione riportata nel contesto italiano.

KEYWORDS

Carcinoma renale, pembrolizumab, analisi di costo-utilità.

BACKGROUND

A livello globale nel 2020 il tumore al rene ha rappresentato il 2,2% delle diagnosi di tumore, e ha rappresentato l'1,8% della mortalità da tumore.¹ In Italia nel 2023 l'incidenza del tumore al rene è stimata in 12.700 casi, di cui circa il 62% nei maschi, mentre i casi prevalenti sono 144.400, di cui circa il 67% di genere maschile.² La probabilità di guarigione (definita in termini di soggetti che raggiungeranno la stessa attesa di vita delle persone non affette da tumore e con le stesse caratteristiche) da tumore al rene è pari al 47% nei maschi (ottava probabilità più elevata tra le tipologie di tumore) e al 41% nelle femmine (nona probabilità più elevata).³

I principali fattori di rischio modificabili per tumore al rene sono fumo di tabacco, sovrappeso, consumo di alcohol, mancanza di attività fisica ed esposizione a tricloroetilene.⁴

Pembrolizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato anti PD-1 (*programmed cell death-1*) tra le cui differenti indicazioni di utilizzo, è indicato "in monoterapia nel trattamento adiuvante di adulti con carcinoma a cellule renali a maggior rischio di recidiva a seguito di nefrectomia o a seguito di nefrectomia e resezione di lesioni metastatiche".⁵

L'efficacia e la sicurezza dell'utilizzo di pembrolizumab (496 soggetti) rispetto a placebo (498 soggetti) in relazione all'indicazione considerata sono state analizzate nello studio Keynote-564, uno studio clinico multicentrico, randomizzato, in doppio cieco di fase 3.⁶ I soggetti arruolati nello studio erano adulti (età maggiore o uguale a 18 anni), sottoposti a chirurgia per carcinoma a cellule renali confermato istologicamente. Il follow-up mediano è stato pari a 30,1 mesi e la sopravvivenza libera da malattia è risultata migliore nel braccio di soggetti con terapia adiuvante con pembrolizumab rispetto a placebo con un hazard ratio pari a 0,63 (intervallo di confidenza al 95%: 0,50 – 0,80).⁶ I principali eventi avversi per tutte le cause di grado 3 o 4 nel braccio interventistico sono stati ipertensione (3%), incremento di alanina aminotransferasi (2%), mentre nel braccio di

controllo è stata l'ipertensione (3%). I dati più recentemente pubblicati (analisi condotta al 15 settembre 2023 con un follow-up mediano di 57,2 mesi) mostrano una sopravvivenza libera da malattia in linea con la precedente analisi e un significativo miglioramento nella sopravvivenza totale, con un hazard ratio per la morte di 0,62 (intervallo di confidenza al 95%: 0,44 – 0,87, $p=0,005$), e una sopravvivenza stimata a 48 mesi pari al 91,2% nei soggetti trattati con pembrolizumab e pari a 86,0% nei soggetti trattato con placebo. Nessun decesso è stato attribuito alla terapia con pembrolizumab.⁷

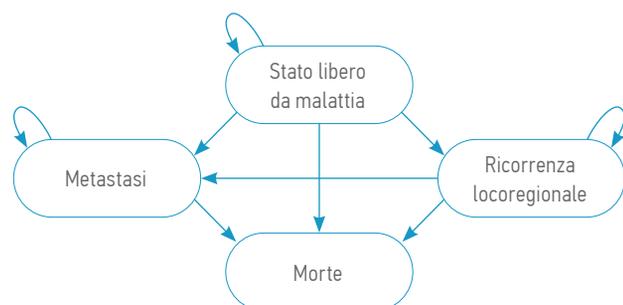
L'obiettivo dell'analisi condotta è stato valutare l'efficienza nell'allocazione delle risorse correlato all'utilizzo di pembrolizumab per l'indicazione riportata rispetto alla sorveglianza di routine (che non prevede alcun trattamento adiuvante), in considerazione della mancanza di altri trattamenti adiuvanti indicati, nel contesto italiano attraverso un'analisi di costo-utilità.

MATERIALI E METODI

L'analisi è stata condotta attraverso l'adattamento al contesto italiano di un modello di Markov a quattro stati mutualmente esclusivi. La struttura del modello (con cicli settimanali) viene riportata nella Figura 1.⁸

Il modello utilizzato è stato oggetto di una precedente pubblicazione da parte di Lai e colleghi, in relazione al contesto Statunitense.⁸ Sulla base dei dati più recenti disponibili al tempo dell'analisi in relazione allo studio Keynote-564, l'età media dei soggetti entranti nel mo-

FIGURA 1
Struttura del modello di Markov a quattro stati⁸



dello è pari a 58,9 anni e il 26,7% dei soggetti è di genere femminile.⁹ Il peso medio dei soggetti, come da indicazione dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), è stato considerato pari a 70 kg.¹⁰

Sia i dati di costo, sia i dati di outcome sono stati scontati ad un tasso annuo del 3%, come da linee guida AIFA.¹⁰

L’efficacia, le probabilità di transizione, la sicurezza e i valori di utilità correlati agli stati di salute nei due scenari (trattamento adiuvante con pembrolizumab o sorveglianza di routine) sono stati derivati sulla base dei risultati del trial clinico Keynote-564 (data cut-off del 14 giugno 2021).⁹

Le probabilità di transizione considerate nel modello sono state calcolate attraverso modelli parametrici multistato sulla base dei dati degli studi clinici Keynote-564, Keynote-426, dell’analisi del database SEER Medicare (“Surveillance, Epidemiology, and End Results Program”, che fornisce informazioni relative a statistiche sui soggetti oncologici negli Stati Uniti) e delle tavole di mortalità della popolazione italiana riportate dall’Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT).^{9,11,12} Nei bracci che prevedono l’utilizzo di pembrolizumab e della sorveglianza di routine, le probabilità di transizione sono state stimate sulla base di modelli di rischio proporzionale adattati congiuntamente che incorporavano un hazard ratio variabile nel tempo per pembrolizumab rispetto alla sorveglianza di routine. La fonte dei dati clinici, pertanto, è prevalentemente ricavata da trial clinici, con le implicazioni che verranno discusse nella sezione finale (Tabella 1).

Nel dettaglio, le transizioni dallo Stato Libero da Malattia agli stati “Ricorrenza locoregionale”, “Metastasi distanti” e “Morte” sono state ricavate dai dati a livello di singolo paziente dello studio Keynote-564.⁸ Le probabilità di transizione dallo stato “Ricorrenza Locoregionale” allo stato “Metastasi” e allo stato di “Morte” sono state ricavate dall’analisi del database SEER Medicare; mentre le probabilità di transizione dallo stato “Metastasi” allo stato “Morte” sono state ricavate da un’analisi delle quote di mercato e dell’efficacia di trattamenti di prima linea per il trattamento del carcinoma avanzato a cellule renali, e considerando i risultati dello studio Keynote-426.⁸ Per quanto riguarda la sopravvivenza totale e la sopravvivenza libera da malattia, gli hazard ratio sono stati ricavati da una network meta analisi condotta da Riaz e colleghi (2021), che ha incluso 14 trial clinici randomizzati.¹³

L’incidenza degli eventi avversi è stata calcolata sulla base di quanto osservato nello studio clinico Keynote-564 per eventi di grado 3-5. I valori considerati nel modello vengono riportati in Tabella 2, unitamente alla durata del singolo evento.⁹

I valori di utilità considerati nel modello e associati agli stati di salute considerati sono stati derivati dall’analisi condotta nello studio clinico Keynote-564, considerando le 5 dimensioni del questionario EuroQol 5D, derivate dall’algoritmo europeo di conversione da EQ-5D-5L a EQ-5D-3L.

La disutilità correlata agli eventi avversi è stata calcolata sulla base del rischio specifico di sviluppare

TABELLA 1

Parametri di efficacia considerati nel modello

Transizione	Stato libero da malattia → Ricorrenza locoregionale		Stato libero da malattia → Metastasi distanti		Stato libero da malattia → Morte	
	Esponenziale		Gompertz		Esponenziale	
Distribuzione	Stima	Errore standard	Stima	Errore standard	Stima	Errore standard
Parametri del modello						
Parametro A	0,0007	(0,0001)	-0,0088	(0,0021)	0,00006	0,00004
Parametro B	-	-	0,0044	(0,0006)	-	-
Pembrolizumab (vs. Sorveglianza di routine)	-0,6296	(0,3737)	-0,3907	(0,1680)	0,6329	(0,7071)
Pembrolizumab (vs. Sorveglianza di routine) dopo l’anno 1	-0,1828	(0,4714)	-0,0975	(0,2561)	0,0000	(0,0000)

TABELLA 2

Incidenza e durata degli eventi avversi considerati nel modello⁹

Evento avverso	Evento avverso per ogni causa di grado 3 o superiore (%)		Durata media (settimane)
	Pembrolizumab	Sorveglianza di routine	
Dolore addominale	0,4%	0,2%	4,9
Incremento dell'alanina aminotransferasi	2,3%	0,2%	18,6
Artralgia	0,4%	0,4%	10,1
Incremento dell'aspartato aminotransferasi	1,6%	0,2%	5,6
Astenia	0,2%	0,2%	66,1
Dolore alla schiena	0,2%	0,2%	13,7
Incremento della creatinina nel sangue	0,2%	0,0%	3,6
Costipazione	0,0%	0,2%	4,9
Diminuzione dell'appetito	0,2%	0,0%	19,3
Diarrea	1,8%	0,2%	9,3
Vertigini	0,2%	0,0%	4,0
Bocca secca	0,2%	0,0%	81,0
Dispnea	0,2%	0,0%	0,3
Fatigue	1,0%	0,0%	46,9
Iperglicemia	1,4%	0,6%	22,7
Ipertensione	2,9%	2,6%	35,0
Ipertiroidismo	0,2%	0,0%	5,0
Ipotiroidismo	0,2%	0,0%	171,9
Sindrome simil-influenzale	0,2%	0,2%	0,7
Mialgia	0,2%	0,0%	168,3
Nausea	0,4%	0,0%	1,8
Dolore alle estremità	0,4%	0,0%	55,4
Prurito	0,2%	0,0%	10,9
Piressia	0,2%	0,0%	0,4
Rash	0,8%	0,4%	38,0
Infezione respiratoria al tratto superiore	0,2%	0,0%	3,1
Infezione al tratto urinario	0,4%	0,6%	1,1
Vomito	0,6%	0,0%	0,4

eventi avversi per ogni braccio di trattamento, della durata degli eventi avversi e di una regressione dei dati EQ-5D-5L raccolti durante lo studio Keynote-564. Infine, la disutilità correlata all'età è stata calcolata sulla base di indicazioni metodologiche da letteratura scientifica.¹⁴

I valori di utilità e disutilità considerati nel modello, sono riportati nella Tabella 3.

In termini economici, il modello considera il punto di vista del Servizio Sanitario Nazionale e, coerentemente con tale approccio, sono stati inclusi i costi sanitari diretti (riferiti all'anno 2023) legati al costo del trattamen-

to adiuvante (e relativa somministrazione intravenosa), al costo dei trattamenti successivi (e relativa somministrazione), alla gestione degli eventi avversi, alla gestione degli stati di salute e alle cure terminali.

Il costo delle terapie è basato sul prezzo ex-factory al netto degli sconti obbligatori, come riportato da AIFA.¹⁵ La percentuale di utilizzo delle terapie e l'attività di monitoraggio per stato di salute è stata ricavata dalla *expert opinion* di un oncologo specializzato in tumori genitourinari, sulla base della reale pratica clinica. Il costo dell'attività di monitoraggio e della somministrazione intravenosa, coerentemente con il punto di vista

TABELLA 3

Valori di utilità e disutilità considerati nel modello

Stato di salute	Utilità		Fonte
	Valore	Errore standard	
Libero da malattia	0,854	0,005	8
Recidiva locoregionale	0,810	0,020	8
Metastasi distanti	0,785	0,010	8
Eventi avversi	Disutilità		Fonte
	Pembrolizumab	Sorveglianza di routine	
Decremento totale per QALY per eventi avversi	- 0,0047	- 0,0017	8

assunto, è stato valutato sulla base del nomenclatore tariffario dell'attività specialistica ambulatoriale.¹⁶

Il costo unitario di una fiala di pembrolizumab (unità da 100 mg) è pari a 3.428,00 € (per unità), mentre il costo della somministrazione è pari a 37,10 €, pari al 10% del valore del DRG 410.^{15,17}

Il costo delle terapie di prima e seconda linea post terapia adiuvante sono riportati nella Tabella 4, unitamente alle quote di mercato considerate (basate su expert opinion). Il costo delle somministrazioni di terapie intravenose per immunoterapie è pari a 37,10 € (10% del valore

del DRG 410) e il costo della somministrazione di terapie orali è considerato pari a 0,0 €.

Il costo di gestione degli eventi avversi viene riportato nella Tabella 5.

Ai soggetti nello stato di salute "morte" vengono attribuiti i costi delle cure terminali, sulla base di quanto pubblicato da Stanisic e colleghi (2018) e scontato all'anno 2023 considerando il tasso annuo di inflazione medio di periodo come da dati dell'International Monetary Fund, è pari a 3.269,17 €.^{18,19}

TABELLA 4

Costo e quote di mercato delle terapie di prima e seconda linea post terapia adiuvante¹⁵

Farmaco	Dose per unità (mg o milioni di unità)	Costo per unità (€)
Pembrolizumab	100	3.428,00
Sunitinib	12,5	29,35
Axitinib	7	99,75
Pazopanib	200	25,96
Cabozantinib	60	194,04
Nivolumab	40	538,00
Ipilimumab	50	3.835,63
Terapia di prima linea post terapia adiuvante	Quote di mercato	
	Pembrolizumab	Sorveglianza di routine
Pembrolizumab / axitinib	0,0%	25,0%
Sunitinib	30,0%	10,0%
Pazopanib	10,0%	0,0%
Cabozantinib	60,0%	0,0%
Nivolumab / ipilimumab	0,0%	25,0%
Nivolumab / cabozantinib	0,0%	40,0%
Linee di trattamento successive	Quote di mercato	
	Pembrolizumab	Sorveglianza di routine
Nivolumab	80,0%	10,0%
Cabozantinib	20,0%	72,0%
Sunitinib	0,0%	18,0%

TABELLA 5

Costo per evento avverso

Evento avverso	Costo	Attività
Dolore addominale	427,50 €	50% dei pazienti ospedalizzati - DRG 189
Incremento dell'alanina aminotransferasi	874,00 €	50% dei pazienti ospedalizzati - DRG 464
Artralgia	0,00 €	Nessun trattamento necessario
Incremento dell'aspartato aminotransferasi	874,00 €	50% dei pazienti ospedalizzati - DRG 464
Astenia	0,00 €	Nessun trattamento necessario
Dolore alla schiena	0,00 €	Nessun trattamento necessario
Incremento della creatinina nel sangue	326,00 €	50% dei pazienti ospedalizzati - DRG 467
Costipazione	0,00 €	Nessun trattamento necessario
Diminuzione dell'appetito	0,00 €	Nessun trattamento necessario
Diarrea	959,00 €	DRG 183
Vertigini	74,88 €	TAC encefalo
Bocca secca	0,00 €	Nessun trattamento necessario
Dispnea	742,00 €	50% dei pazienti ospedalizzati - DRG 100
Fatigue	0,00 €	Nessun trattamento necessario
Iperglicemia	129,22 €	2 visite aggiuntive; 5% dei pazienti ospedalizzati - DRG 297
Ipertensione	124,33 €	3 elettrocardiogrammi; 2 visite specialistiche; 5% dei pazienti ospedalizzati - DRG 134
Ipertiroidismo	41,32 €	2 visite specialistiche
Ipotiroidismo	41,32 €	2 visite specialistiche
Sindrome simil-influenzale	0,00 €	Nessun trattamento necessario
Mialgia	0,00 €	Nessun trattamento necessario
Nausea	0,00 €	Nessun trattamento necessario
Dolore alle estremità	0,00 €	Nessun trattamento necessario
Prurito	0,00 €	Nessun trattamento necessario
Piressia	0,00 €	Nessun trattamento necessario
Rash	41,32 €	2 visite specialistiche
Infezione respiratoria al tratto superiore	41,32 €	2 visite specialistiche
Infezione al tratto urinario	941,50 €	50% dei pazienti ospedalizzati - DRG 321
Vomito	287,70 €	30% dei pazienti ospedalizzati - DRG 183

Nelle Tabelle 6-9 vengono riportate le attività mensili e il costo per ciclo dei soggetti nei differenti stati di salute.

Per testare la solidità dei risultati dell'analisi, sono state svolte un'analisi di sensibilità deterministica e una probabilistica. L'analisi deterministica è stata condotta modificando una serie di parametri, inclusi: l'orizzonte temporale (20 anni); il tasso di sconto (0% e 5%); la probabilità di transizione da stato libero da malattia a ricorrenza locoregionale con distribuzione Weibull e da stato libero da malattia a metastasi con distribuzione Gompertz adattate congiuntamente e modelli di rischio proporzionale adattati congiuntamente con hazard ratio costante nel tempo; la probabilità di transizione da stato libero da malattia a ricorrenza locoregionale con distribuzione esponenziale e da stato libero da malattia a metastasi con distribuzione Gompertz adattate congiuntamente e modelli di rischio proporzionale adattati congiuntamente con hazard ratio

costante nel tempo; la probabilità di transizione da stato libero da malattia a ricorrenza locoregionale con distribuzione Weibull e da stato libero da malattia a metastasi distanti con distribuzione Gompertz adattate congiuntamente e modelli di rischio proporzionale adattati congiuntamente con hazard ratio variabile nel tempo; la probabilità di transizione da stato libero da malattia a ricorrenza locoregionale con distribuzione esponenziale e da stato libero da malattia a metastasi con distribuzione Gompertz adattate congiuntamente e modelli di rischio proporzionale adattati congiuntamente con hazard ratio costante nel tempo; i tassi esponenziali del fallimento

TABELLA 6

Attività clinica e di monitoraggio dei soggetti in stato libero da malattia

Risorse	Costo unitario (€)	Stato libero da malattia – Risorse utilizzate mensilmente					
		Fino all'anno 2		Anni 2-5		Successive all'anno 5	
		% pazienti	Utilizzo di risorse	% pazienti	Utilizzo di risorse	% pazienti	Utilizzo di risorse
Visite ambulatoriali							
Oncologo medico e urologo	20,66 €	100%	0,333	100%	0,167	100%	0,083
Test di laboratorio							
Esame del sangue complete	64,77 €	100%	0,333	100%	0,167	0%	0,000
Pannello metabolico completo	15,74 €	100%	0,333	100%	0,167	0%	0,000
Esami radiologici							
TAC dell'addome / pelvi	126,90 €	100%	0,333	100%	0,167	0%	0,000
Costo totale per ciclo settimanale (€)			17,48 €		8,74 €		0,40 €
Fonte					16		

TABELLA 7

Attività clinica e di monitoraggio dei soggetti con ricorrenza locoregionale

Risorse	Costo unitario (€)	Ricorrenza locoregionale			
		Chirurgia di salvataggio e altro utilizzo di risorse "one time" all'entrata nello stato di salute		Utilizzo mensile di risorse	
		% pazienti	Utilizzo di risorse	% pazienti	Utilizzo di risorse
Chirurgia di salvataggio (intervento su rene e uretere per neoplasia)	2.296,00 €	22%	1,000		
Visite ambulatoriali					
Oncologo medico e urologo	20,66 €	100%	1,000	100%	1,000
Radiologo oncologo	20,66 €	20%	1,000	0%	0,000
Test di laboratorio					
Esame del sangue completo	64,77 €	100%	1,000	100%	1,000
Pannello metabolico completo	15,74 €	100%	1,000	100%	1,000
Esami radiologici					
TAC dell'addome / pelvi	126,90 €	100%	1,000	100%	0,333
Risonanza magnetica dell'encefalo	247,50 €	100%	1,000	0%	0,000
Scintigrafia ossea	40,81 €	100%	1,000	0%	0,000
Costo totale per ciclo settimanale (€)			1.035,94 € all'entrata nello stato di salute		33,00 € settimanali
Fonte			9, 16, 17		16, 17

nell'overall survival e nella progressione libera di malattia con trattamenti per carcinoma renale (+/- 20%); i tassi esponenziali della transizione da ricorrenza locoregionale a metastasi distanti e da ricorrenza locoregionale a morte (+/- 20%); il peso medio dei pazienti (+/- 20%); i valori di utilità dello stato libero di malattia, dello stato con metastasi distanti (pre-progressione e

post-progressione), dello stato con recidiva locoregionale (intervallo di confidenza a 95%) e i valori di disutilità correlati agli eventi avversi (+/- 20%) e senza applicare il valore di disutilità degli eventi avversi; il costo di gestione dello stato libero di malattia, dello stato con metastasi distanti (pre-progressione e post-progressione), dello stato con recidiva locoregionale, della gestione degli

TABELLA 8

Attività clinica e di monitoraggio dei soggetti con metastasi distanti

Risorse	Costo unitario (€)	Metastasi distanti					
		Pre progressione – chirurgia di salvataggio utilizzo di risorse "one time" all'entrata nello stato di salute		Pre progressione – utilizzo di risorse mensile		Post progressione – utilizzo di risorse mensile	
		% pazienti	Utilizzo di risorse	% pazienti	Utilizzo di risorse	% pazienti	Utilizzo di risorse
Chirurgia di salvataggio (intervento su rene e uretere per neoplasia)	2.296,00 €	21%	1,000				
Visite ambulatoriali							
Oncologo medico e urologo	20,66 €	100%	1,000	100%	1,000	100%	1,000
Radiologo oncologo	20,66 €	5%	1,000	0%	0,000	0%	0,000
Valutazione cardiologica	20,66 €	100%	1,000	0%	0,000	0%	0,000
Ospedalizzazione							
Unità operativa di oncologia	7.386,00 €	10%	1,000	0%	0,000	0%	0,000
Test di laboratorio							
Esame del sangue completo	64,77 €	100%	1,000	100%	1,000	100%	1,000
Pannello metabolico completo	15,74 €	100%	1,000	100%	1,000	100%	1,000
Esami radiologici							
TAC dell'addome / pelvi	126,90 €	100%	1,000	100%	0,333	100%	0,333
TAC del torace	124,11 €	90%	1,000	0%	0,000	0%	0,000
Risonanza magnetica dell'encefalo	247,50 €	5%	1,000	0%	0,000	0%	0,000
TAC dell'encefalo	74,88 €	60%	1,000	5%	1,000	5%	1,000
PET/TAC	400,00 €	10%	1,000	0%	0,000	0%	0,000
Scintigrafia ossea	40,81 €	40%	1,000	0%	0,000	0%	0,000
Radiografia	19,37 €	20%	1,000	0%	0,000	0%	0,000
Costo totale per ciclo settimanale (€)		1.707,38 € all'entrata nello stato di salute		33,86 €		33,86 €	
Fonte		9, 16, 17		16, 17		16, 17	

eventi avversi e delle cure terminali (+/- 20%). L'analisi di sensibilità probabilistica ha incluso congiuntamente i parametri sopra elencati per i quali era presentata una distribuzione nella letteratura primaria.

L'analisi deterministica univariata ha permesso di valutare quali variabili hanno un maggiore impatto sul risultato finale, mentre l'analisi di sensibilità probabilistica ha permesso di valutare la solidità del risultato finale sulla base dell'incertezza dei singoli parametri.

RISULTATI

L'utilizzo di pembrolizumab come trattamento adiuvante

in adulti con carcinoma a cellule renali a maggior rischio di recidiva a seguito di nefrectomia rispetto alla sorveglianza di routine è correlato ad un incremento di anni di vita guadagnati pesati per la qualità (*quality adjusted life years* – QALYs) pari a 1,07 e di costi pari a 16.216 €. I risultati dell'analisi vengono presentati nella Tabella 10.

Lo scenario di base mostra quindi un valore di costo efficacia incrementale (costo per QALY) pari a 15.171 €/QALY, inferiore al valore soglia di 40.000 €/QALY indicato dall'Associazione Italiana di Economia Sanitaria (AIES).²¹

I risultati dell'analisi di sensibilità deterministica e probabilistica vengono presentati nelle Figure 2 e 3.

TABELLA 9

Costi unitari delle prestazioni sanitarie considerate

Risorse	Costo unitario (€)	Codice DRG / Tariffa
Chirurgia di salvataggio	2.296,00 €	DRG 303
Visite ambulatoriali		
Oncologo medico, urologo	20,66 €	Codice 89.7
Radiologo oncologo	20,66 €	Codice 89.7
Medico di medicina generale	20,66 €	Codice 89.7
Ospedalizzazione		
Oncologia	7.386,00 €	DRG 303
Urologia	7.386,00 €	DRG 303
Test di laboratorio		
Esame del sangue completo	64,77 €	Codice 90.62.2; 90.09.2;90.04.5; 90.25.5; 90.29.2; 90.23.5; 90.10.4; 90.16.3; 90.44.1; 90.43.5; 90.44.3; 90.16.4; 90.39.1; 90.42.1; 90.54.4; 90.68.4; 90.11.5
Pannello metabolico completo	15,74 €	Codice 90.27.1; 90.11.4; 90.05.1; 90.38.5; 90.40.4; 90.37.4; 90.10.2; 90.13.3; 90.16.3; 90.16.4; 90.04.5; 90.09.2; 90.23.5; 90.10.5
Esami radiologici		
TAC dell'addome / pelvi	126,90 €	Codice 88.01.4
TAC del torace	124,11 €	Codice 87.41.1
Risonanza magnetica dell'encefalo	247,50 €	Codice 88.91.2
TAC dell'encefalo	74,88 €	Codice 87.03
PET/TAC	400,00 €	Lombardia (ASST Papa Giovanni XXIII)
Scintigrafia ossea	40,81 €	Codice 92.18.2
Radiografia	19,37 €	Codice 87.79
Fonti: 16, 17, 20		

TABELLA 10

Risultati dell'analisi di costo-utilità

Tecnologie	Costi totali (€)	QALY totali	Anni di vita totali	Δ costi (€)	Δ QALY	Δ Anni di vita	ICER vs. comparatore (€/QALY)	ICER vs. comparatore (€/Anni di vita)
Pembrolizumab	170.290	10,65	13,40	-	-	-	-	-
Sorveglianza di routine	154.074	9,58	12,16	16.216	1,07	1,24	15.171	13.090

ICER: *Incremental Cost Effectiveness Ratio* (Rapporto di costo efficacia incrementali); QALY: *Quality Adjusted Life Years* (Anni di vita pesati per la qualità)

L'analisi di sensibilità deterministica mostra come in tutte le simulazioni il valore del costo-efficacia incrementale risulti essere inferiore al valore soglia di 40.000 €/QALY. I parametri che portano ad una maggiore variazione del risultato finale sono il tasso di sconto applicato e l'orizzonte temporale dell'analisi.

L'analisi di sensibilità probabilistica mostra come nel 78,9% delle simulazioni, l'utilizzo di pembrolizumab risulti in un valore di costo efficacia incrementale infe-

riore al valore soglia di 40.000 €/QALY rispetto alla sorveglianza di routine. Pertanto, il livello di incertezza dei risultati risulta essere limitato.

CONCLUSIONI E DISCUSSIONE

L'analisi condotta ha mostrato come l'utilizzo di pembrolizumab nel contesto italiano come trattamento adiuvante in adulti con carcinoma a cellule renali a maggior rischio di recidiva a seguito di nefrectomia

risulti essere costo-efficace rispetto alla sorveglianza di routine con un valore di costo efficacia incrementa-

le pari a 15.171 €/QALY considerando il valore soglia di 40.000 €/QALY identificato dall'AIES. Il valore, inoltre, ri-

FIGURA 2

Risultati dell'analisi di sensibilità deterministica

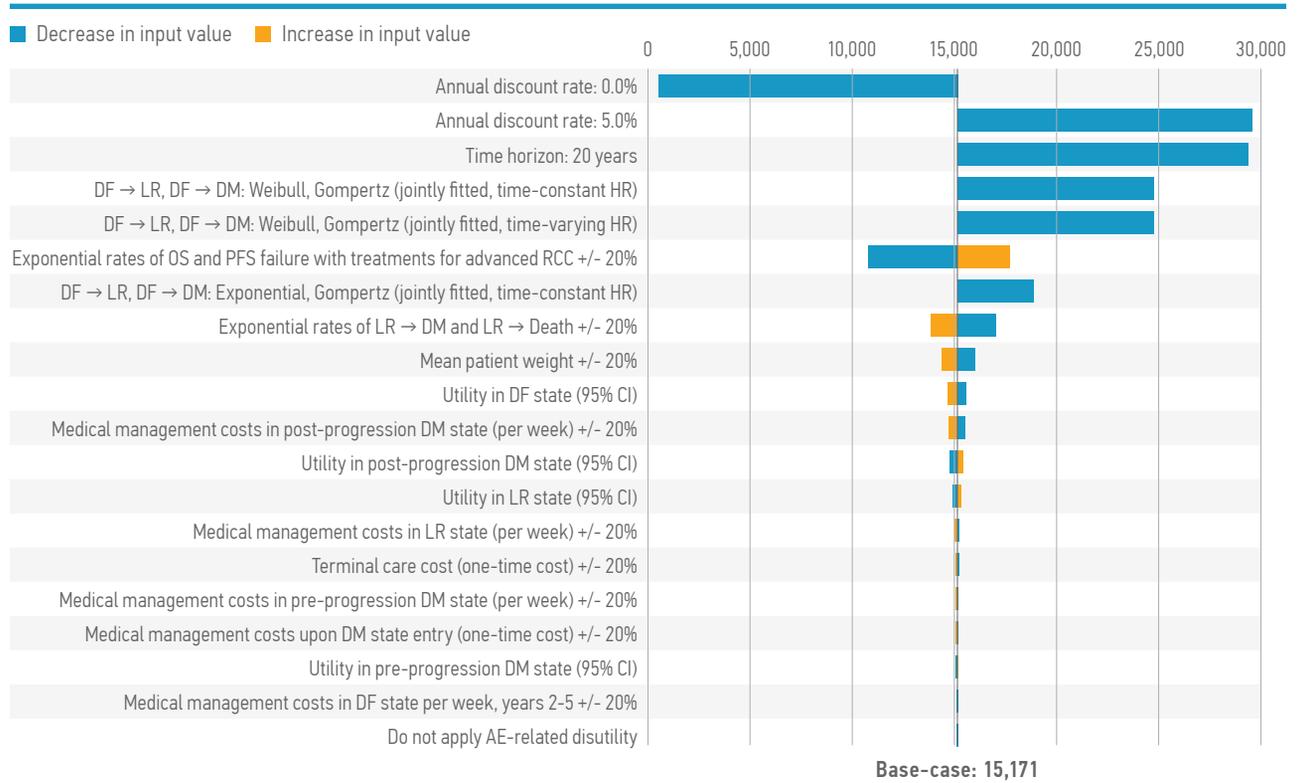
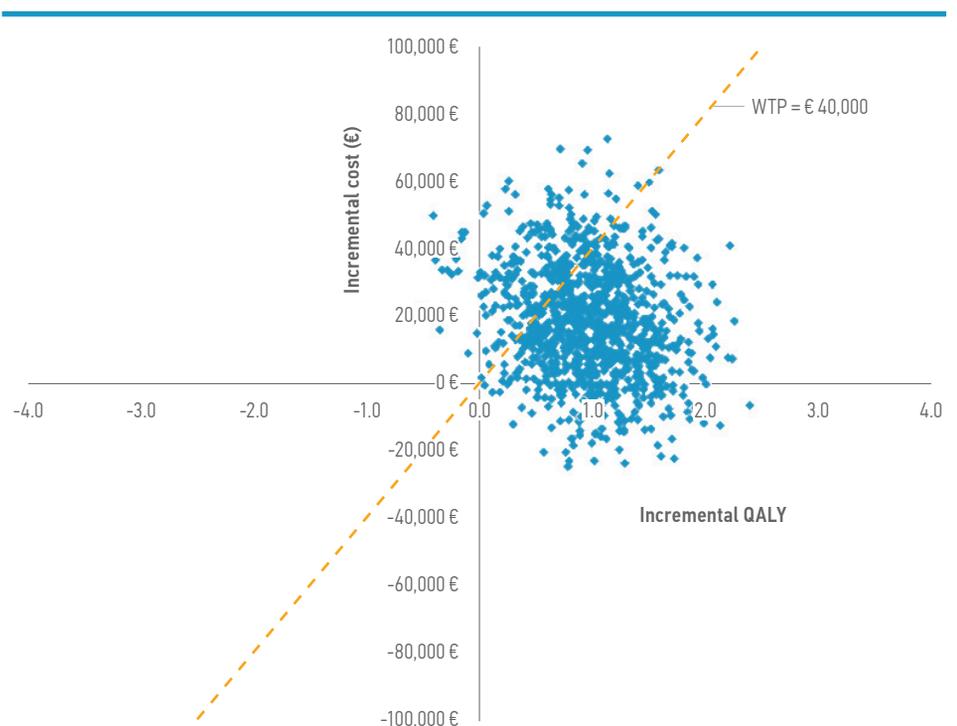


FIGURA 3

Risultati dell'analisi di sensibilità probabilistica



sulta essere inferiore anche al rapporto di costo-efficacia incrementale di 33.004 €/QALY calcolato da Russo e colleghi sulla base del valore medio incrementale di costi e QALY riportato in 48 dossier di prezzo e rimborso sottomessi ad AIFA.²² L'utilizzo del trattamento, infatti, genera un incremento di efficacia, e quindi maggiori benefici per i pazienti, ed un parallelo aumento dei costi.

Tale analisi è rilevante per il decisore nazionale e regionale/locale in quanto conferma che l'utilizzo di pembrolizumab costituisce un'efficiente allocazione delle risorse sanitarie. L'analisi, quindi, potrà fornire elementi a supporto delle valutazioni di *Health Technology Assessment* relative all'utilizzo della tecnologia svolte in ambito regionale e ospedaliero.

L'analisi condotta risulta essere conservativa in quanto i dati di costo dei farmaci considerati (tra cui pembrolizumab) sono basati sul prezzo ex-factory al netto delle riduzioni di legge, senza quindi considerare gli sconti confidenziali. Tra i punti di forza del modello è da rilevare la fonte dei dati clinici e di utilità, che derivano da studi clinici di fase 3.

Ad oggi l'unica analisi di costo-efficacia pubblicata in relazione all'utilizzo di pembrolizumab come trattamento adiuvante nei soggetti considerati nell'analisi presentata è riferita al contesto statunitense.⁷ L'analisi di confronto con la sorveglianza di routine riporta un costo incrementale correlato all'utilizzo di pembrolizumab pari a 44.259 \$ e un incremento di QALY pari a 0,96, con un valore di costo efficacia incrementale pari a 46.327 \$, portando a considerare l'utilizzo di pembrolizumab come costo-efficace rispetto all'utilizzo della

sorveglianza di routine nel contesto statunitense, essendo inferiore al valore soglia di 150.000 \$/QALY.

In termini di sviluppo futuri, sarà di interesse aggiornare l'analisi condotta utilizzando dati real world.

L'analisi di sensibilità ha consentito di valutare la solidità dei risultati dell'analisi e di identificare i parametri che influenzano maggiormente gli stessi. È stata considerata una variazione convenzionale di +/- 20% dei singoli valori, considerando come questo intervallo possa rappresentare una variazione sufficiente per valutare l'incertezza degli stessi.

L'analisi considera la gestione dei soggetti eleggibili all'utilizzo di pembrolizumab nel contesto italiano come da reale pratica clinica sulla base dell'esperienza dello specialista oncologo coinvolto nell'analisi. Eventuali differenti modalità di gestione del paziente in termini di monitoraggio in contesti diversi da quello italiano potrebbero limitare la generalizzabilità dei risultati, anche se solo parzialmente. Anche i dati di costo considerati nell'analisi si riferiscono al contesto nazionale, pertanto la generalizzabilità in contesti differenti dovrà essere verificata.

In conclusione, l'utilizzo di pembrolizumab risulta essere costo-efficace rispetto alla sorveglianza di routine come terapia adiuvante nei soggetti adulti con carcinoma a cellule renali a maggior rischio di recidiva a seguito di nefrectomia nel contesto italiano.

CONFLITTI DI INTERESSI

L'analisi condotta è stata supportata da un grant incondizionato da parte di MSD Italia S.r.l.

BIBLIOGRAFIA

1. Sung H, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209-249.
2. AIOM, AIRTUM, Fondazione AIOM, Osservatorio Nazionale Screening, PASSI e PASSI d'Argento, SIAPeC-IAP. I numeri del cancro in Italia 2023. [The numbers of cancer in Italy 2023]. Disponibile al link (ultimo accesso 1 luglio 2023): <https://www.registri-tumori.it/cms/pubblicazioni/i-numeri-del-cancro-italia-2023>
3. AIOM, AIRTUM, Fondazione AIOM, Osservatorio Nazionale Screening, PASSI e PASSI d'Argento, SIAPeC-IAP. I numeri del cancro in Italia 2022. [The numbers of cancer in Italy 2022]. Disponibile al link (ultimo accesso 26 ottobre 2023): https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2022/12/2022_AIOM_NDC-web.pdf
4. Scelo G, Larose TL. Epidemiology and Risk Factors for Kidney Cancer. *J Clin Oncol.* 2018 Oct 29;36(36):JCO2018791905.
5. European Medicines Agency. Keytruda – Summary of Products Characteristics. Disponibile al link (ultimo accesso 26 ottobre 2023): https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_en.pdf
6. Powles T, et al. Pembrolizumab versus placebo as post-nephrectomy adjuvant therapy for clear cell renal cell carcinoma (KEYNOTE-564): 30-month follow-up analysis of a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022 Sep;23(9):1133-1144.
7. Choueiri TK, et al. Overall Survival with Adjuvant Pembrolizumab in Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2024 Apr 18;390(15):1359-1371.
8. Lai Y, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Pembrolizumab as an Adjuvant Treatment of Renal Cell Carcinoma Post-nephrectomy in the United States. *Clin Genitourin Cancer.* 2023 Oct;21(5):612.e1-612.e11.
9. Safety and Efficacy Study of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in the Adjuvant Treatment of Renal Cell Carcinoma Post Nephrectomy (MK-3475-564/KEYNOTE-564). ClinicalTrials.gov. 2017. (European population, data cut-off date: 14 June 2021).
10. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Linee guida per la compilazione del dossier a supporto della domanda di rimborsabilità e prezzo di un medicinale ai sensi del d.m. 2 agosto 2019. Disponibile al link (ultimo accesso 26 ottobre 2023): https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1283800/Linee_guida_dossier_domanda_rimborsabilita.pdf
11. Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Axitinib Versus Sunitinib Monotherapy in Participants With Renal Cell Carcinoma (MK-3475-426/KEYNOTE-426).
12. Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT). Tavole di mortalità. Disponibile al link (ultimo accesso 26 ottobre 2023): http://dati.istat.it/Index.aspx?DataSetCode=DCIS_MORTALITA1.
13. Riaz IB, et al. A Living, Interactive Systematic Review and Network Meta-analysis of First-line Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol.* 2021 Dec;80(6):712-723.
14. Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health.* 2010 Aug;13(5):509-18.
15. Agenzia Italiana del Farmaco (2023) List of class A and H medicinal products by active ingredient (updated on 22 March 2023). Disponibile al link (ultimo accesso 26 ottobre 2023): <https://www.aifa.gov.it/en/web/guest/liste-farmaci-a-h>
16. Ministero della Salute. Nomenclatore tariffario dell'assistenza specialistica territoriale (2023). Disponibile al link (ultimo accesso 26 ottobre 2023): <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2023&codLeg=95791&parte=1%20&serie=null>
17. Ministero della Salute. Tariffe delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti, per tipo di ricovero. Disponibile al link (ultimo accesso 26 ottobre 2023): https://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=3662&area=programmazioneSanitariaLea&menu=vuoto
18. Stanisic S, et al. Costo-Efficacia di cabozantinib nel trattamento di seconda linea del tumore a cellule renali metastatico (mRCC) in Italia. *Global & Regional Health Technology Assessment.* 2018;2018.
19. International Monetary Fund. Inflation average consumer prices – Italy. 2023. Disponibile al link (ultimo accesso 26 ottobre 2023): <https://www.imf.org/external/datamapper/PCPIPCH@WEO/OEMDC/ITA>
20. Lombardia (ASST Papa Giovanni XXIII): Tariffario aziendale delle prestazioni ambulatoriali e diagnostica strumentale in solvenza. Disponibile al link (ultimo accesso 26 ottobre 2023): https://www.asst-pg23.it/sites/default/files/img/upload/files/sezione_2144_Tariffario%20SPERIMENTAZIONI%20X%20SITO.pdf
21. Associazione Italiana di Economia Sanitaria (AIES). Proposta di Linee-Guida per la valutazione economica degli interventi sanitari. *Politiche Sanitarie.* 2009;10(2):91-99.
22. Russo P, et al. Role of Economic Evaluations on Pricing of Medicines Reimbursed by the Italian National Health Service. *Pharmacoeconomics.* 2023 Jan;41(1):107-117.



CENTRO DI RICERCA | STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE
Health Economics & Outcomes Research

www.clinicoeconomics.eu | www.savestudi.it