

Analisi di cost-consequence di aprepitant rispetto alla terapia standard (5-HT₃ più corticosteroidi) nella profilassi di un episodio di nausea e vomito indotto da chemioterapia altamente emetogena

Roberto Ravasio¹, Giovanni Rosti²

¹ Health Publishing & Services Srl, Milano - Italy

² Direttore Oncologia Medica ULSS 9 Treviso, Treviso - Italy

Cost-consequence analysis of aprepitant compared to standard therapy (5-HT₃ + corticosteroids) for the prevention of highly emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomit

Introduction: Prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) remains an important goal for patients receiving cytotoxic treatment. The objective of this study was to assess, from the Italian National Health Service payer perspective, the costs of an antiemetic regimen using aprepitant, a selective neurokinin-1 receptor antagonist, for patients receiving highly emetogenic chemotherapy.

Methods: A decision-analytic model was developed to compare an aprepitant regimen (aprepitant, ondansetron, and dexamethasone) with a standard antiemetic regimen (ondansetron and dexamethasone) for expected costs after highly emetogenic chemotherapy. The model was populated with clinical results from patients treated with high-dose cisplatin in a randomized trial of CINV prevention therapy. Only direct medical costs (pharmacological treatment and emesis) – Euro 2014 – were considered. Sensitivity and threshold analyses on key clinical and economic parameters were performed.

Results: The aprepitant regimen showed the lower expected treatment cost (aprepitant regimen: €109.01; standard antiemetic regimen: €110.44). The acquisition cost of aprepitant regimen (aprepitant regimen: €85.29; standard antiemetic regimen: €74.24) was offset by reduced health care resource utilization costs for CINV (aprepitant regimen: €23.72; standard antiemetic regimen: €36.20). Sensitivity and threshold analyses confirmed the base case results.

Conclusions: Results of this cost-consequence analysis suggest that, from the Italian National Health Service payer perspective, the aprepitant regimen is a cost-saving strategy compared with an antiemetic regimen without aprepitant in the prevention of highly emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting.

Keywords: Aprepitant, Chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV), Cost-consequence, Highly emetogenic chemotherapy

Introduzione

La prevenzione degli episodi di nausea e vomito indotti da chemioterapia (*chemotherapy-induced nausea and vomiting*, CINV) costituisce un importante aspetto della terapia di supporto nei pazienti con tumore (1-5). Il manifestarsi di un episodio di CINV determina per il paziente una sofferenza fisica e mentale che ostacola spesso lo svolgimento delle attività

quotidiane, riducendo la qualità di vita percepita e scoraggiando dal proseguire il trattamento chemioterapico (1-5). La presenza di nausea e vomito causa inoltre la necessità di interventi sanitari non programmati che vanno ad aggiungersi ai costi della chemioterapia, oltre l'eventuale, e non trascurabile, impatto economico determinato dalle giornate lavorative perse dai pazienti e dai caregiver (6-8).

Esistono tre differenti tipi di emesi (CINV), ognuna delle quali viene identificata da proprie caratteristiche. L'emesi acuta che insorge nelle prime 24 ore successive alla somministrazione del farmaco antitumorale, quella ritardata che insorge dopo le 24 ore dalla somministrazione della chemioterapia (e può persistere per alcuni giorni) e infine quella anticipatoria, che invece insorge immediatamente prima della somministrazione della chemioterapia in pazienti con pregressa esperienza di emesi da chemioterapia (9).

La terapia antiemetica viene prescritta in funzione del potenziale emetogeno dei farmaci da somministrare. La

Accepted: February 26, 2015

Published online: March 13, 2015

Indirizzo per la corrispondenza:

Roberto Ravasio
Health Publishing & Services Srl
Piazza Duca d'Aosta 12
20124 Milano
rravasio@aboutpharma.com

TABELLA I - Classificazione del potenziale emetogeno e corrispondente rischio di emesi (9)

Potenziale emetogeno	Rischio di emesi
Alto	>90%
Moderato	30-90%
Basso	10-30%
Minimo	<10%

TABELLA II - Farmaci antitumorali con alto potenziale emetogeno (9)

Via di somministrazione	Farmaco
Via parenterale	Cisplatino ≥ 50 mg/m ²
	Mecloretamina
	Streptozocina
	Ciclofosfamide >1500 mg/m ²
	Carmustina
	Dacarbazina
Via orale	Regimi AC o EC (pazienti con cancro mammella)
	Exametilmelamina
	Procarbrazina

AC = adriplastina e ciclofosfamide; EC = epirubicina e ciclofosfamide.

Tabella I presenta la classificazione del rischio di emesi in corrispondenza del potenziale emetogeno adottata dall'ultima edizione delle Linee Guida AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica) per la terapia antiemetica (9). Tale classificazione risulta molto simile a quella pubblicata dall'ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) (10). Va però sottolineato che questa classificazione conserva comunque un elemento di arbitrarietà, in quanto di alcuni farmaci non si conoscono le rispettive caratteristiche emetogene (frequenza, intensità, durata, tempo di insorgenza dopo la somministrazione ecc.). A ciò va aggiunto che l'emesi indotta da un farmaco antitumorale può variare anche in base alla sua eventuale combinazione con altri farmaci antitumorali, alla dose, alla durata dell'infusione e ad alcune caratteristiche dei pazienti (sesso, età, cinetosi ecc.) (9). Purtroppo tutte le classificazioni si riferiscono al potenziale emetogeno di singoli farmaci e non di combinazioni.

Nonostante la somministrazione della terapia standard (5-HT₃ + corticosteroidi) nella profilassi per l'emesi da chemioterapia, circa il 50% dei pazienti, dopo avere ricevuto una chemioterapia altamente emetogena (*highly emetogenic chemotherapy*, HEC), soffre di episodi di CINV (dal 25% nella fase acuta al 50% nella fase ritardata) (11). Nella Tabella II sono riportati i principali farmaci chemioterapici ad alto potenziale emetogeno (9).

Aprepitant, un antagonista del recettore della neurochinina-1 (NK1RA), è utilizzato come parte di un regime antiemetico che contempla anche la somministrazione di un 5-HT₃ antagonista e desametasone per la prevenzione acuta (1 giornata) e

ritardata (2^a-5^a giornata) dell'emesi associata a HEC (11-13). Studi clinici hanno evidenziato un'efficacia superiore del regime contenente aprepitant rispetto alla terapia standard (5-HT₃ e desametasone) (11-14). In accordo con quanto indicato anche da diverse società scientifiche e organizzazioni internazionali (*Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, *European Society for Medical Oncology*, *National Comprehensive Cancer Network*, *American Society of Clinical Oncology*), l'AIOM raccomanda l'uso di aprepitant come profilassi per ridurre l'incidenza di episodi di nausea e vomito nei pazienti in trattamento con chemioterapia altamente emetogena (9).

Nell'affrontare il tema della sostenibilità della spesa farmaceutica e dell'allocazione efficiente delle risorse, risulta determinante porre l'accento, oltre che sugli aspetti clinici, anche sull'impatto economico che la scelta di uno specifico percorso terapeutico potrebbe determinare.

La presente analisi economica di *cost-consequence* è stata infatti condotta con l'obiettivo di valutare, considerando la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) italiano, l'impatto economico derivante dall'adozione di un regime contenente aprepitant per la profilassi di un episodio di nausea e vomito indotto da HEC.

Materiali e Metodi

Tecnica di analisi

Poiché, in un paziente che riceve una chemioterapia altamente emetogena, un episodio di nausea e vomito è altamente probabile, è altrettanto probabile che a tutti i pazienti venga somministrata una terapia antiemetica. In un'ottica quindi di sostenibilità economica complessiva delle terapie disponibili per il trattamento dell'emesi, diventa rilevante ottimizzare il percorso terapeutico del paziente, definendo quale sia quello più conveniente sotto l'aspetto sia del beneficio clinico che dei costi. In linea con tale obiettivo è stata condotta un'analisi di costo delle conseguenze (*cost-consequence analysis*, CCA) (15). Nella CCA viene stimato l'impatto economico dei costi e degli effetti, senza alcuna espressione aggregata di un rapporto di costo-efficacia (incrementale). Questo tipo di analisi fornisce una presentazione delle informazioni riguardanti il valore di una terapia farmacologica o di un qualsiasi intervento sanitario. La CCA è sostanzialmente una lista dei costi e delle conseguenze rilevanti di un intervento.

Disegno dello studio

L'analisi dei costi (CCA) è stata condotta utilizzando un modello analitico decisionale finalizzato a confrontare il costo medio per caso profilassato con il regime contenente aprepitant in aggiunta alla terapia standard rispetto al solo regime standard, tenendo conto del numero e costo degli episodi di CINV evitati grazie al nuovo regime. L'analisi è stata condotta utilizzando i dati clinici (efficacia, dosaggi ecc.) riportati dallo studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco condotto in Europa, Nord America, Sud America e Corea (Schmoll et al. (13)) dove l'efficacia è stata valutata in termini di percentuale di pazienti che, durante la fase acuta e ritardata, ottengono una risposta completa (assenza di emesi e di utilizzo di alcuna terapia di salvataggio). In accordo con la prospettiva di analisi

TABELLA III - Schemi di somministrazione associati ai due regimi antiemetici considerati (13)

Regime antiemetico	Giorno 1	Giorni 2-3	Giorno 4
Aprepitant	Aprepitant 125 mg OS Ondansetron 32 mg IV Desametasone 12 mg OS	Aprepitant 80 mg OS Desametasone 8 mg OS QD	Desametasone 8 mg OS QD
Terapia standard	Ondansetron 32 mg IV Desametasone 20 mg OS	Ondansetron 8 mg OS BID Desametasone 8 mg OS BID	Ondansetron 8 mg OS BID Desametasone 8 mg OS BID

BID = due volte al giorno; IV = endovena; OS = orale; QD = al giorno.

adottata, sono stati considerati i costi diretti sanitari della terapia antiemetica somministrata e della eventuale gestione di un episodio di CINV. La stima dei costi è riferita al 2014. L'orizzonte temporale della valutazione, allineato a quello dello studio clinico di riferimento (13), è di cinque giorni, commisurato ai tempi di una possibile manifestazione (in fase acuta o in fase ritardata) di un episodio di nausea e vomito dopo la somministrazione di una chemioterapia altamente emetogena.

Popolazione di riferimento

Sono stati considerati pazienti che ricevono una chemioterapia altamente emetogena, secondo quanto previsto nello studio clinico di riferimento (13), che ha arruolato i soggetti con età maggiore o uguale a 18 anni con diagnosi confermata di tumore solido candidati a ricevere un trattamento chemioterapico con cisplatino alla dose di almeno 50 mg/m² e non precedentemente trattati.

Regimi antiemetici

Le strategie di profilassi antiemetica confrontate riflettono i regimi utilizzati nello studio clinico di riferimento: la terapia standard, costituita dalla somministrazione di ondansetron più desametasone, è stata confrontata rispetto al regime contenente aprepitant in aggiunta alla terapia standard (da qui in avanti, per comodità espositiva, indicato con regime aprepitant) (13). La Tabella III riporta in dettaglio gli schemi di somministrazione associati ai due regimi antiemetici considerati.

Modello

La struttura del modello di simulazione utilizzato in questa sede per descrivere il percorso clinico di un paziente in profilassi per emesi, rappresenta una versione "semplificata" di quella sviluppata da Chan et al. (14). Tale modello includeva nove stati di salute descriventi tutte le possibili combinazioni tra tre *endpoints* clinici (risposta completa, protezione completa e risposta incompleta) e due fasi dell'emesi (acuta e ritardata). Differentemente da quanto adottato da Chan et al. (14), nel presente modello, oltre alle due fasi dell'emesi (acuta e ritardata), sono stati considerati solo due dei tre *endpoints* clinici: presenza o assenza di una risposta completa alla terapia antiemetica somministrata. L'esclusione del terzo *endpoint* clinico (protezione completa, ovvero assenza di emesi e presenza di nausea) è avvenuta in quanto lo

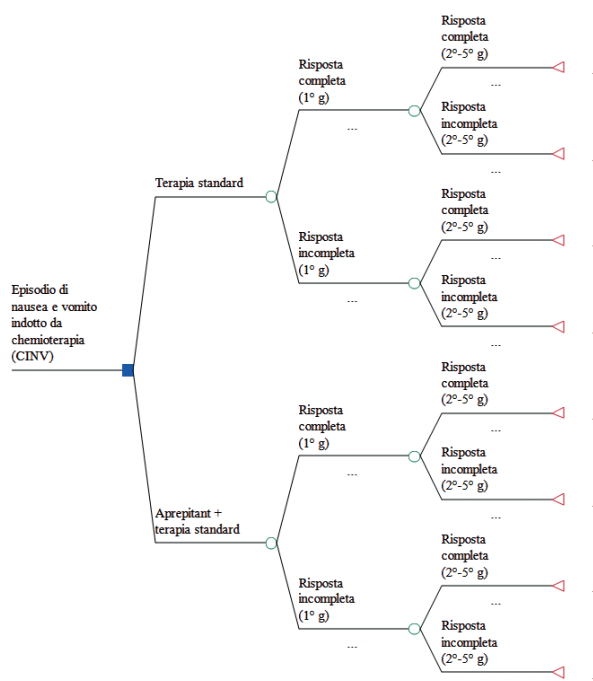


Fig. 1 - Albero decisionale: aprepitant + terapia standard vs terapia standard.

studio clinico di riferimento, tra i vari *outcomes* valutati, non ha fornito alcun risultato in termini di protezione completa (13). La Figura 1 riporta in dettaglio la struttura del modello di simulazione. I due macropercorsi previsti dal modello (aprepitant e terapia standard) sono simili, differenziandosi unicamente per le diverse probabilità di accadimento assegnate ai rispettivi nodi probabilistici. I soggetti entrano alla radice dell'albero e seguono, da sinistra verso destra, uno degli otto possibili percorsi. Il modello valuta l'*endpoint* clinico (risposta completa) sia nella fase acuta (1° giorno in cui viene somministrata la chemioterapia) sia nella fase ritardata (dal 2° al 5° giorno successivo alla somministrazione della chemioterapia). I pazienti possono quindi manifestare (o meno) l'episodio di CINV dopo HEC sia nella fase acuta che in quella tardiva. Il modello è stato inoltre popolato con stime puntuali di costo per completare il confronto, come più avanti descritto.

Probabilità di accadimento

I dati di efficacia, ovvero i tassi di risposta completa nella fase acuta e ritardata, considerati nel presente modello di simulazione, si riferiscono alla casistica arruolata dallo studio clinico di riferimento (13). In totale sono stati considerati 489 pazienti, di cui 244 in trattamento con aprepitant e 245 con la terapia standard. Nella fase acuta la percentuale di pazienti che hanno raggiunto la risposta completa è stata dell'88% per aprepitant e del 79% per la terapia standard ($p = 0,005$). Durante la fase ritardata (dal 2° al 5° giorno) la risposta completa è stata del 74% per il gruppo aprepitant e del 63% per il gruppo terapia standard ($p = 0,004$). La probabilità che un paziente possa avere un episodio di nausea e vomito nella fase sia acuta sia tardiva è stata del 3,1% con aprepitant e del 7,8% con la terapia standard.

Risorse consumate e costi unitari

Le risorse sanitarie e le rispettive valorizzazioni riguardano nello specifico la somministrazione dei farmaci antiemetici e la gestione di un episodio di nausea e vomito indotto da HEC.

Per il calcolo del costo medio di aprepitant e della terapia standard si è fatto riferimento allo schema di somministrazione indicato nella Tabella III (13). I dosaggi sono stati successivamente valorizzati in base al prezzo corrispondente alla rispettiva classe di rimborsabilità; per le specialità rimborsate in classe H è stato considerato il prezzo di cessione al SSN (IVA esclusa), mentre per le specialità rimborsate in classe A è stato considerato il prezzo al pubblico (IVA esclusa).

Il costo della gestione dell'emesi

Il costo del trattamento di un paziente che sviluppa un episodio di emesi dopo chemioterapia è stato stimato pari a €62,41. Tale costo (attualizzato all'anno 2014 tramite i coefficienti di rivalutazione ISTAT) fa riferimento a un valore definito in una precedente valutazione economica che aveva stimato i costi dell'emesi in riferimento alla realtà sanitaria italiana (3). Nello specifico, lo studio osservazionale prospettico aveva considerato 172 pazienti (età ≥ 18 anni) affetti da cancro (qualsiasi stadio) sottoposti a chemioterapia con cisplatino. A ognuno di questi pazienti era stato chiesto di compilare un diario,

indicando per ogni eventuale episodio di CINV le risorse sanitarie consumate, quali terapia di salvataggio (*rescue therapy*), visite ed eventuali ospedalizzazioni.

Analisi di sensibilità

L'analisi di sensibilità ha misurato l'incertezza dei risultati del caso base (16). Tale incertezza può avere tre possibili origini: strutturale, fonte dei dati e precisione delle stime.

Con l'obiettivo di riflettere quanto accade nella pratica clinica, e quindi di valutare l'incertezza di origine strutturale, è stata condotta un'analisi di scenario grazie alla quale il confronto del caso base è stato esteso anche ad altri due 5-HT₃ antagonisti comunemente utilizzati nella pratica clinica: tropisetron e granisetron. A tale proposito, sulla base dei risultati di una recente metanalisi, l'efficacia di tropisetron e granisetron è stata considerata simile a quella di ondansetron (17). Nella Tabella IV sono indicati i rispettivi schemi di somministrazione considerati. Tali schemi sono stati successivamente valorizzati seguendo la stessa metodologia applicata nel caso base. Infine, utilizzando le rispettive quote di mercato a volume (18) per granisetron (9,2%), tropisetron (1,3%) e ondansetron (89,5%), è stato calcolato (e inserito nel modello di simulazione) un costo medio ponderato per la terapia standard antiemetica.

Con riferimento al secondo tipo di indagine, ovvero quello legato alla scelta delle fonti dei dati, è stata replicata l'analisi del caso base utilizzando per valutare l'efficacia dei due regimi antiemetici i tassi di efficacia (risposta completa) riportati dallo studio di fase III randomizzato, in doppio cieco e multicentrico condotto da Poli-Bigelli et al. (11). In tale studio i pazienti ($n = 523$), in trattamento chemioterapico con cisplatino ad alto dosaggio, sono stati randomizzati a ricevere ondansetron e desametasone ($n = 263$) oppure l'associazione aprepitant più ondansetron e desametasone ($n = 260$). Al giorno 1 (fase acuta) l'efficacia della terapia antiemetica somministrata (risposta completa = assenza di un episodio di CINV) è stata dell'82,8% per il gruppo trattato con aprepitant e del 68,4% per il gruppo trattato con ondansetron e steroidi ($p < 0,001$). Nella fase ritardata i rispettivi tassi di efficacia sono risultati pari a 67,7% per aprepitant e a 46,8% per ondansetron e steroide ($p < 0,001$).

Infine, per valutare la precisione delle stime sono state

TABELLA IV - Analisi di sensibilità: schemi di somministrazione associati ai regimi antiemetici considerati (14)

Regime antiemetico	Giorno 1	Giorni 2-3	Giorno 4
Aprepitant	Aprepitant 125 mg OS Ondansetron 32 mg IV o Granisetron 1 mg IV o Tropisetron 5 mg IV Desametasone 12 mg OS	Aprepitant 80 mg OS Desametasone 8 mg OS QD	Desametasone 8 mg OS QD
Terapia standard	Ondansetron 32 mg IV o Granisetron 1 mg IV o Tropisetron 5 mg IV Desametasone 20 mg OS	Ondansetron 8 mg OS BID o Granisetron 1 mg OS BID o Tropisetron 5 mg OS QD Desametasone 8 mg OS BID	Ondansetron 8 mg OS BID o Granisetron 1 mg OS BID o Tropisetron 5 mg OS QD Desametasone 8 mg OS BID

BID = due volte al giorno; IV = endovena; OS = orale; QD = al giorno.

TABELLA V - Costi della terapia di profilassi dopo HEC (valori in € anno 2014)

Fase della terapia	Aprepitant più terapia standard	Terapia standard
Fase acuta	56,91	40,83
– terapia antiemetica	49,42	27,72
– episodio CINV	7,49	13,11
Fase ritardata	52,10	69,61
– terapia antiemetica	35,87	46,52
– episodio CINV	16,23	23,09
Totale	109,01	110,44
– terapia antiemetica	85,29	74,24
– episodio CINV	23,72	36,20

CINV = chemotherapy-induced nausea and vomiting; HEC = highly emetogenic chemotherapy.

eseguite tre analisi di soglia (*threshold analyses*). La prima è stata condotta per definire per quale costo associato a un episodio di CINV il risultato del modello portasse a una situazione di uguaglianza di costo per caso profilassato fra le due alternative considerate. La seconda e la terza, rispettivamente, sono state effettuate per determinare per quale valore del tasso di efficacia di aprepitant nella fase acuta e nella fase tardiva le due alternative esaminate risultassero uguali come costo medio atteso per caso profilassato.

Risultati

Costo medio atteso

La Tabella V mostra i risultati del confronto per le due alternative. L'associazione aprepitant più terapia standard (€109,01) e la terapia standard (€110,44) mostrano un costo medio atteso per paziente profilassato sostanzialmente simile, con un leggero vantaggio a favore del regime con aprepitant (€1,43). Il maggiore costo medio per la somministrazione della terapia antiemetica con aprepitant (+ €11,05) viene controbilanciato dalla minore frequenza e quindi minore costo medio degli episodi di CINV (– €12,48) rispetto alla terapia standard. Focalizzando invece l'analisi dei costi sulla fase acuta e ritardata, emerge come il maggiore costo della prima fase per il braccio aprepitant (€56,91 vs 40,83) venga controbilanciato dai minori costi della seconda fase (€52,10 vs 69,61) [Tab. V]. I minori costi di aprepitant nella fase ritardata sono dovuti sia a una minore presenza di episodi di CINV che a un differente schema di somministrazione della terapia antiemetica.

Analisi di sensibilità

Considerando il risultato dell'analisi di scenario (confronto esteso anche ad altri 5-HT₃), il regime con aprepitant (€107,54) determina un minore costo medio ponderato per paziente profilassato rispetto alla terapia standard

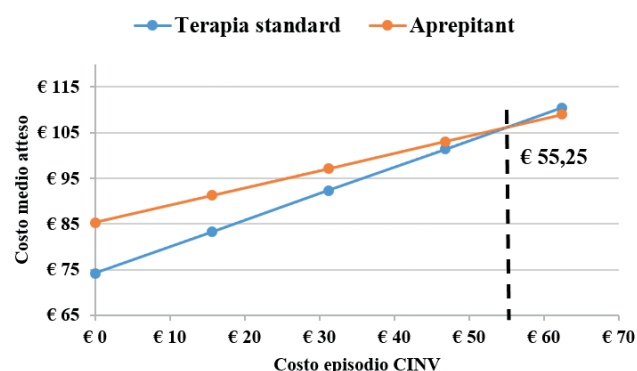


Fig. 2 - Analisi della soglia: costo episodio CINV (*chemotherapy-induced nausea and vomiting*).

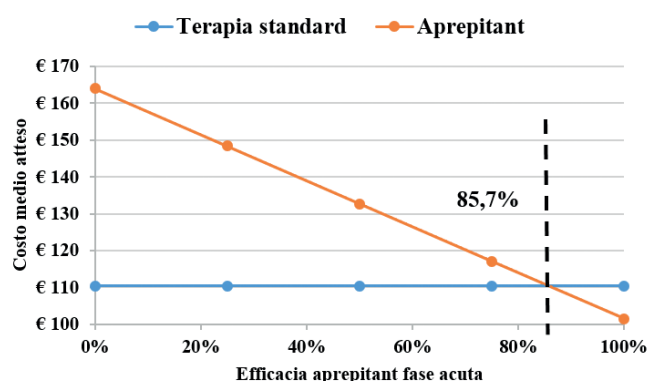


Fig. 3 - Analisi della soglia: efficacia aprepitant fase acuta.

allargata (€108,24), con una differenza pari a €0,70 (fase acuta: aprepitant €55,45 vs terapia standard €39,37; fase tardiva: aprepitant €52,09 vs terapia standard €68,87).

Anche variando la fonte dei dati di efficacia secondo lo studio condotto da Poli-Bigelli et al. (11), aprepitant si conferma il regime antiemetico con il minore costo medio atteso per caso (aprepitant: €116,18; terapia standard: €127,16).

Le Figure 2, 3 e 4 mostrano il risultato dell'analisi di soglia. Nel primo caso – costo episodio CINV (Fig. 2) – il livello soglia al quale le due alternative risultano essere costo-neutrale corrisponde a un costo medio per episodio di CINV pari a €55,25 (diminuzione dell'11,1% rispetto al valore base di €62,41). Nel secondo caso – tasso di efficacia di aprepitant nella fase acuta (Fig. 3) – il livello soglia al quale aprepitant e la terapia standard risultano essere costo-neutrale è pari a 85,7% (diminuzione del 2,6% rispetto al valore base di 88%). Nel terzo e ultimo confronto – tasso di efficacia di aprepitant nella fase ritardata (Fig. 4) – il livello soglia al quale i due regimi antiemetici risultano essere costo-neutrale è pari a 71,7% (diminuzione del 3,1% rispetto al valore base di 74%).

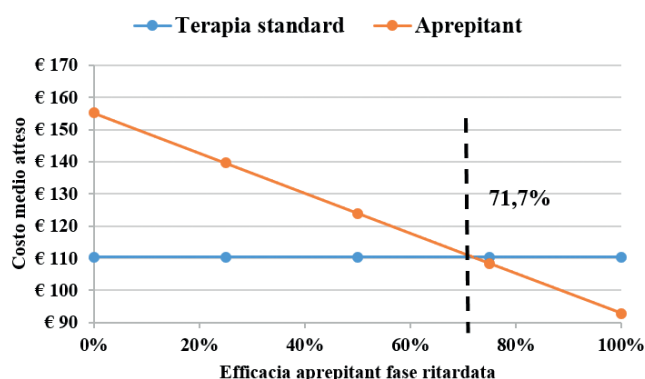


Fig. 4 - Analisi della soglia: efficacia aprepitant fase ritardata.

Discussione

In oncologia gli episodi di CINV rappresentano uno dei più frequenti effetti collaterali provocati dalla somministrazione di una chemioterapia. Ne consegue che il corretto controllo dell'emesi rappresenta un obiettivo primario nella gestione del paziente (10, 19). Oltre all'efficacia, è importante spostare l'attenzione anche sui costi associati al percorso di trattamento scelto, con la finalità di valutarne la sostenibilità economica. Per questo motivo, poiché non sono presenti in letteratura specifici dati riferiti al contesto nazionale, ci è sembrato opportuno fornire una stima della spesa annua (potenziale) associata alla gestione degli episodi di nausea e vomito indotti da chemioterapia. Tale spesa è stata stimata partendo dal numero degli accessi annui effettuati in regime di *day hospital* associati al DRG 410 "Chemioterapia non associata a diagnosi secondaria di leucemia acuta", considerando quest'ultimo quale indicatore della somministrazione di una chemioterapia. Facendo riferimento ai dati raccolti nel rapporto riguardante i ricoveri ospedalieri, nel 2013 sono stati effettuati 1.565.788 accessi codificati dal DRG 410 (20). Il 40% di questi accessi (626.315) è riferibile a chemioterapie altamente emetogene (21), alle quali solo nel 50% dei casi verrebbe associato un episodio di nausea e vomito, per un totale di circa 313.000 episodi annui (3). Valorizzando il numero di episodi di CINV per lo stesso costo unitario utilizzato nella presente analisi (€62,41) si otterrebbe una spesa complessiva di circa 20 milioni di euro. Diventa quindi importante individuare gli approcci terapeutici che permettano di massimizzare i benefici clinici senza gravare sulla spesa sanitaria pubblica.

Dato che aprepitant ha dimostrato di migliorare, nei pazienti sottoposti a HEC, i tassi di risposta alla terapia antiemetica somministrata (11-14), ci è sembrato opportuno valutarne anche l'impatto economico a carico del SSN. È stata così condotta una *cost-consequence analysis* che ha valutato i benefici e costi diretti sanitari (trattamento farmacologico di profilassi ed episodio di CINV) dell'aggiunta di aprepitant alla terapia standard nella profilassi di un episodio di nausea e vomito indotto da HEC.

Anche se in presenza di un minimo vantaggio per aprepitant (€1,43), le due terapie antiemetiche determinano un

simile costo medio atteso per caso profilassato (regime aprepitant: €109,01; terapia standard: €110,44). Il lieve minore costo associato ad aprepitant è dovuto alla riduzione del numero di episodi di CINV, un risultato in linea con quanto riportato anche in altri studi (6, 22), secondo cui una più efficace profilassi dell'emesi riduce i costi sanitari complessivi.

Il confronto tra le due terapie è avvenuto utilizzando come tecnica di analisi la CCA, in quanto né la *cost-minimization analysis* (CMA) né la *cost-effectiveness analysis* (CEA) sono risultate appropriate per la conduzione di tale confronto. Non è stato infatti possibile utilizzare l'analisi di minimizzazione dei costi in quanto, contrariamente all'assunto che sta alla base di questa specifica tecnica di analisi (pari efficacia delle terapie confrontate), il modello di simulazione è stato popolato con i dati clinici di uno studio che ha evidenziato la superiorità della terapia con aprepitant. Non è stato nemmeno possibile utilizzare la CEA perché lo studio clinico di riferimento, tra i vari *outcomes* valutati, non ha fornito alcun risultato in termini di sopravvivenza semplice (*life-year*, LY) o pesata per la qualità (*quality-adjusted life-year*, QALY). Ciò ha di fatto impedito l'utilizzo dell'approccio offerto dall'analisi incrementale, in quanto non sarebbe stato possibile calcolare un ICER (*incremental cost-effectiveness ratio*) per anno di vita guadagnato da confrontare poi con il valore soglia di riferimento, ma sarebbe stato invece possibile determinare un ICER relativo a un *outcome* intermedio (es. ICER per paziente con risposta), "privo" però di significato in termini economici, in quanto non confrontabile con alcun valore soglia di riferimento. Per evitare di calcolare un indicatore di risultato senza poterne poi valutare la significatività, si è deciso di condurre il confronto farmaco-economico utilizzando la CCA, calcolando separatamente l'impatto economico dei costi ed evidenziando gli effetti clinici.

Ogni qual volta si adotta un modello di simulazione è necessario leggere i risultati della valutazione economica alla luce di alcune osservazioni. Nel nostro caso, tra queste, la scelta del comparatore ne costituisce una delle principali. Si è deciso di scegliere ondansetron (più desametasone) per la sua rappresentatività nel mercato antiemetico dei 5-HT₃ e per la disponibilità di studi clinici pubblicati. Infatti, secondo gli ultimi dati di mercato disponibili (18), ondansetron copre da solo circa il 90% del mercato a consumo dei 5-HT₃ in Italia e la maggior parte degli studi clinici pubblicati in letteratura ha considerato ondansetron quale 5-HT₃ nel regime della terapia standard confrontata con aprepitant nella profilassi di un episodio di CINV in pazienti con tumore solido in trattamento chemioterapico con cisplatino ad alto dosaggio (11-13).

Nonostante ciò, la scelta di ondansetron come comparatore potrebbe anche essere vista come un limite dello studio, e per tale ragione nell'analisi di sensibilità è stato esteso il confronto anche a tropisetron e granisetron, al fine di valutare la solidità dei dati di efficacia dello studio clinico di riferimento. Sia estendendo l'analisi ad altri 5-HT₃ sia sostituendo i dati di efficacia del caso base (13) con quelli prodotti da un altro studio clinico (11), aprepitant rimane sempre il regime *cost-saving*. Il dato di efficacia di aprepitant (fase acuta e ritardata) è stato inoltre valutato anche per mezzo di una approfondita analisi della soglia.

C'è infine un ulteriore potenziale limite inerente le variabili utilizzate per popolare il modello di simulazione: il costo

associato alla gestione di un episodio di emesi. Dal momento che questo costo è stato estrapolato da una precedente analisi economica (3) e che rappresenta anche una variabile in grado di influenzare sensibilmente il risultato del caso base, ci è sembrato opportuno condurre un'analisi della soglia per stimare per quale valore il risultato del modello portasse a una situazione di uguaglianza di costo medio atteso per caso profilassato fra le due alternative considerate. Da questa analisi è emerso che è necessaria una riduzione di quasi il 50% del valore del costo di un episodio di CINV, ipotesi poco realistica in quanto tale valore risulterebbe addirittura inferiore a quello calcolato nella precedente valutazione economica (3). Si fa presente inoltre che a causa della mancanza di altri studi di valutazione economica di aprepitant pubblicati in letteratura, non è stato possibile riscontrare i nostri risultati con quelli di altre esperienze condotte in ambito nazionale o internazionale.

Si ricorda infine che recentemente l'EMA (*European Medicines Agency*) ha approvato la somministrazione di fosaprepitant quale regime antiemetico alternativo ad aprepitant nella profilassi di un episodio di nausea e vomito indotto da chemioterapia (23). Fosaprepitant è un profarmaco di aprepitant che viene rapidamente convertito in aprepitant dopo la somministrazione per endovena, dimostrando di raggiungere livelli di efficacia (risposta completa) sovrapponibili (24). Fosaprepitant, essendo caratterizzato da un'unica somministrazione (effettuata per endovena 30 minuti prima della chemioterapia), potrebbe determinare una migliore aderenza alla terapia e un'ulteriore riduzione dei costi associati alla profilassi di un episodio di CINV (21).

Conclusioni

Nonostante le necessarie semplificazioni presenti nei percorsi terapeutici descritti dal modello di simulazione, con questa analisi si vuole richiamare l'attenzione degli organi decisori sulle conseguenze non solo cliniche ma anche economiche del percorso terapeutico da seguire nella scelta della terapia di profilassi antiemetica. Inoltre, un'efficace terapia antiemetica influirebbe positivamente anche sugli eventuali costi indiretti causati dalla CINV, permettendo al paziente, in assenza di nausea e vomito, di svolgere le proprie attività quotidiane.

In conclusione, pur con i limiti sopra esposti, sembrerebbe possibile affermare che il regime antiemetico contenente aprepitant rappresenti una valida strategia di allocazione efficiente delle risorse sanitarie. Una conclusione, questa, che dovrebbe trovare conferme nella futura conduzione di studi "real life".

Disclosures

Financial support: This research was made possible by an educational grant from MSD Italia srl.

Conflict of interest: The authors declare that they have no conflict of interest related to the article.

Bibliografia

1. Sun CC, Bodurka DC, Weaver CB, et al. Rankings and symptom assessments of side effects from chemotherapy: insights from experienced patients with ovarian cancer. *Support Care Cancer*. 2005;13(4):219-27.
2. Kris MG. Why do we need another antiemetic? Just ask. *J Clin Oncol*. 2003;21(22):4077-80.
3. Ballatori E, Roila F, Ruggeri B, et al. The impact of chemotherapy-induced nausea and vomiting on health-related quality of life. *Support Care Cancer*. 2007;15(2):179-85.
4. Glaus A, Knipping C, Morant R, et al. Chemotherapy-induced nausea and vomiting in routine practice: a European perspective. *Support Care Cancer*. 2004;12(10):708-15.
5. Cohen L, de Moor CA, Eisenberg P, et al. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: incidence and impact on patient quality of life at community oncology settings. *Support Care Cancer*. 2007;15(5):497-503.
6. Burke TA, Wisniewski T, Ernst FR. Resource utilization and costs associated with chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) following highly or moderately emetogenic chemotherapy administered in the US outpatient hospital setting. *Support Care Cancer*. 2011;19(1):131-40.
7. Ihbe-Heffinger A, Ehlken B, Bernard R, et al. The impact of delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting on patients, health resource utilization, and costs in German cancer centers. *Ann Oncol*. 2004;15(3):526-36.
8. Tina Shih YC, Xu Y, Elting LS. Costs of uncontrolled chemotherapy-induced nausea and vomiting among working-age cancer patients receiving highly or moderately emetogenic chemotherapy. *Cancer*. 2007;110(3):678-85.
9. AA VV. AIOM Linee Guida Terapia Antiemetica. Edizione 2013. Disponibile al sito: www.aiom.it (ultimo accesso maggio 2014).
10. Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines update. *J Clin Oncol*. 2011;29:4189-98.
11. Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, et al. Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America. *Cancer*. 2003;97:3090-8.
12. Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, et al. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin – the Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J Clin Oncol*. 2003;21:4112-9.
13. Schmoll HJ, Aapro MS, Poli-Bigelli S, et al. Comparison of an aprepitant regimen with a multiple-day ondansetron regimen, both with dexamethasone, for antiemetic efficacy in high-dose cisplatin treatment. *Ann Oncol*. 2006;17:1000-6.
14. Chan SL, Jen J, Burke T, et al. Economic analysis of aprepitant-containing regimen to prevent chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy in Hong Kong. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2014;10:80-91.
15. Russell LB, Gold MR, Siegel JE, et al. The role of cost-effectiveness analysis in health and medicine. *JAMA*. 1996;276:1172-7.
16. Gruppo di lavoro AIES (coordinato da G. Fattore). Proposta di linee guida per la valutazione economica degli interventi sanitari in Italia. *PharmacoEconomics-Italian Research Articles* 2009;11:83-93.
17. Jordan K, Hinke A, Grothey A, et al. A meta-analysis comparing the efficacy of four 5-HT₃-receptor antagonists for acute chemotherapy-induced emesis. *Support Care Cancer*. 2007;15:1023-33.
18. Data on File MSD. Dati IMS MAT/11/2013.
19. Roila F, Herrstedt J, Aapro M, et al. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. *Ann Oncol*. 2010;21 Suppl 5:v232-43.

20. Rapporto sui ricoveri ospedalieri anno 2013. Sezione "attività per acuti in regime diurno (day hospital)". http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_8_3_1.jsp?lingua=italiano&id=18.
21. Ravasio R, Lucioni C. Valutazione dei costi della profilassi di un episodio di nausea e vomito indotto da chemioterapia: palonosetron versus 5-HT3 inibitori di prima generazione. *Pharmacoeconomics-Italian Research Articles* 2007;9(1): 21-30.
22. Humphreys S, Pellisier J, Jones A. Cost-effectiveness of an aprepitant regimen for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer in the UK. *Cancer Manag Res.* 2013;5:215-24.
23. Grunberg S, Chua D, Maru A, et al. Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with cisplatin therapy: randomized, double-blind study Protocol-EASE. *J Clin Oncol.* 2011;29:495-1501.
24. Lasseter KC, Gambale J, Jin B, et al. Tolerability of fosaprepitant and bioequivalency to aprepitant in healthy subjects. *J Clin Pharmacol.* 2007;47:834-40.