

Risparmi associati all'appropriatezza terapeutica per pazienti affetti da mieloma multiplo recidivante refrattario diagnosticati ad alto rischio citogenetico attraverso il test FISH

Rossella Bitonti¹, Federica Demma², Massimiliano Rea², Gianluca Furneri¹

¹EBMA Consulting S.r.l., Melegnano (MI) - Italy

²Takeda Italia S.p.A., Roma - Italy

Savings associated with therapeutic appropriateness for patients with relapsed refractory multiple myeloma and high cytogenetic risk diagnosed by FISH test

Background: Approximately 23% of myeloma patients have cytogenetic abnormalities which confer a significantly poorer prognosis, and therefore they are defined as "high-risk myeloma" (HRC+) patients.

Objective: To estimate the economic impact of a large-scale use of the fluorescence in situ hybridization (FISH) test for the identification of HRC+ patients.

Methods: The comparison between the total costs of two scenarios, the first one where patients are not tested for cytogenetic abnormalities, the second one where FISH test is used to identify HRC+ patients and to treat them with the most appropriate therapies, was conducted. The Italian National Healthcare Service (NHS) perspective was adopted. The cost of each treatment was estimated by multiplying Italian unit ex-factory prices by median progression-free survival (PFS). For each scenario, the cost per month of PFS gained was calculated. Sensitivity analysis was conducted to evaluate the impact on the results.

Results: N = 777 patients are expected to be HRC+ in Italy. If they were all identified through FISH test and treated with the most appropriate therapies, this would result into savings of € 552,000 and a PFS gain of 419 months, compared with a scenario with no identification. The cost per patient per month of PFS gained is lower in the scenario where FISH test was available (€ 9,921 vs € 10,229 in the scenario without testing). Sensitivity analyses confirmed the robustness of the base case results.

Conclusions: A larger adoption of FISH test to identify HRC+ patients is expected to improve clinical outcomes in relapsed refractory multiple myeloma.

Keywords: Appropriateness, Cost, FISH, HRC, Myeloma, Triplets

Introduzione

Il mieloma multiplo (MM) è una neoplasia ematologica caratterizzata da un'anormale proliferazione di plasmacellule nel midollo osseo, che genera distruzione ossea e insufficienza midollare (1). È una malattia eterogenea con prognosi

variabile a seconda di diversi fattori quali età/fragilità, insufficienza renale, *burden* della malattia, caratteristiche biologiche del tumore, presenza di alto rischio citogenetico (*high-risk myeloma*, HRC+) e terapie precedenti. In Italia, l'incidenza annuale è di 11,1 casi/100.000 abitanti, mentre la prevalenza si attesta intorno ai 28.000 casi (2). Il MM è una malattia a insorgenza in età avanzata; l'età mediana alla diagnosi è pari a 72 anni (3). Di conseguenza, una proporzione rilevante (25%) di pazienti affetti da MM presenta comorbidità vascolari e/o renali (4). Nonostante i recenti progressi nel trattamento del MM, nella maggior parte dei pazienti si manifesta una recidiva. Inoltre, la qualità di vita dei pazienti con MM risulta significativamente ridotta, dal 15% al 40%, rispetto alla popolazione generale, a causa dei sintomi, del dolore e della disabilità funzionale (5). Negli ultimi anni, l'introduzione di nuove terapie come gli inibitori del proteasoma (PI), i farmaci immunomodulatori (IMiD) e gli anticorpi monoclonali (MoAbs), ha modificato sostanzialmente il trattamento delle nuove diagnosi di MM (6,7) e dei pazienti con MM recidivante

Received: July 1, 2022

Accepted: October 25, 2022

Published online: November 24, 2022

This article includes supplementary material

Indirizzo per la corrispondenza:

Rossella Bitonti

EBMA Consulting S.r.l.

Via per Carpiano 2

20077 Melegnano (MI) - Italy

rossella.bitonti@ebmaconsulting.com



refrattario (MMRR) e ne ha, in parte, migliorato gli outcome (8). Tuttavia, nonostante i miglioramenti generati, la prognosi dei pazienti affetti da MM rimane, a oggi, altamente eterogenea: la sopravvivenza globale (OS) mediana dei pazienti a rischio citogenetico standard risulta pari a circa 10 anni, mentre i pazienti HRC+ hanno una OS mediana di soli 3 anni (9). Tra le categorie di pazienti affetti da MM che hanno una prognosi peggiore della media e importanti *unmet need*, ci sono i pazienti che presentano alterazioni citogenetiche, definiti perciò HRC+ (10). Il consensus paper dell'International Myeloma Working Group (IMWG) definisce i pazienti che presentano le traslocazioni t(4,14), t(14,16) e t(14,20), la delezione del(17p), ipodiploidia e amplificazione (1q)/del(1p) come pazienti HRC+ (11). La tecnica standard di riferimento per l'identificazione dei pazienti HRC+ raccomandata dalle più recenti Linee Guida dell'European Society for Medical Oncology (ESMO) alla diagnosi e al verificarsi della recidiva (8) è il test dell'ibridazione in situ fluorescente (FISH, *fluorescent in situ hybridization*). La conoscenza del profilo citogenetico consente una stadiazione e una gestione migliori del paziente affetto da MM, indirizzando verso scelte terapeutiche appropriate ed efficaci. Per questa ragione, il test FISH dovrebbe essere eseguito all'esordio della malattia e al manifestarsi della recidiva (in tutti i pazienti che all'esordio della patologia sono classificati a rischio standard, SR). Tuttavia, il test FISH è, a oggi, effettuato principalmente all'esordio e non in maniera omogenea su tutto il territorio italiano. Il rilevamento della presenza di HRC+ è fondamentale per operare una scelta di trattamento mirata per i pazienti con MMRR HRC+. Il consensus paper dell'IMWG del 2016 raccomanda l'uso della combinazione di un PI con un farmaco IMiD e con desametasone per il trattamento di pazienti HRC+ (11,12). Ixazomib è il primo PI orale autorizzato, in combinazione con lenalidomide e desametasone, per il trattamento di pazienti adulti affetti da MM sottoposti ad almeno una precedente terapia (13). In Italia, la combinazione di ixazomib con lenalidomide e desametasone (IRd), unica tripla orale, è stata rimborsata per il trattamento dei pazienti con MMRR che non si siano dimostrati refrattari a lenalidomide o a un PI e che abbiano ricevuto ≥ 2 precedenti linee di terapia o almeno 1 precedente linea di terapia con citogenetica sfavorevole [del(17); t(4;14); t(14;16)] (14). L'approvazione è stata basata sui risultati dello studio di fase III TOURMALINE-MM1 (15), che hanno evidenziato un miglioramento statisticamente significativo della sopravvivenza libera da progressione (PFS) con IRd rispetto alla combinazione di placebo con lenalidomide e desametasone (placebo-Rd) nei pazienti con MMRR. L'obiettivo della presente analisi dei costi è stato quello di valutare l'impatto economico di un impiego, su larga scala, del test FISH per l'individuazione dei pazienti HRC+, in modo da trattare con le terapie più mirate (come la combinazione IRd) i pazienti MMRR HRC+.

Metodi

Struttura del modello

Sono stati confrontati i seguenti scenari: i) scenario SENZA FISH: non si effettua il test FISH per individuare i pazienti HRC+, quindi i pazienti HRC+ non sono diagnosticati e

vengono tutti trattati con le alternative oggi genericamente disponibili in Italia per i pazienti MMRR; ii) scenario CON FISH: si effettua il test FISH per individuare i pazienti HRC+, quindi i pazienti risultati HRC+ vengono trattati con le alternative oggi disponibili in Italia e più efficaci per i pazienti MMRR HRC+. Le alternative farmacologiche disponibili nello scenario SENZA FISH sono: elotuzumab + lenalidomide + desametasone (ERd), daratumumab + lenalidomide + desametasone (DRd), daratumumab + bortezomib + desametasone (Dvd), carfilzomib + lenalidomide + desametasone (KRd), pomalidomide + bortezomib + desametasone (PomaVd). Nello scenario CON FISH, alle alternative precedentemente elencate si aggiunge la tripla IRd, a oggi rimborsata in Italia come terapia di seconda linea, solo per i pazienti HRC+. L'analisi è stata condotta con il supporto di un modello sviluppato in Microsoft Excel (Microsoft Office 365, Versione 2108; Microsoft, Redmond, WA, USA). Il confronto dei costi associati a due scenari alternativi è stato condotto considerando la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Coerentemente con la prospettiva adottata sono stati considerati i costi diretti sanitari a carico del SSN, tra cui: costo di acquisizione delle alternative, costo del test FISH e altri costi sanitari (somministrazione, monitoraggio, eventi avversi). I costi indiretti (perdita di produttività del paziente e del *caregiver*) e i costi non sanitari (costi di trasporto dal e per il centro di cura) sono stati considerati in un'analisi di scenario condotta dalla prospettiva della società (16,17). Nel caso base, è stato considerato un tasso di sconto, applicato ai costi e agli esiti (PFS), pari allo 0%. Infine, sono state condotte delle analisi di sensibilità facendo variare: i) il costo del test FISH; ii) il prezzo *ex-factory* di ixazomib e delle altre alternative; iii) la prospettiva adottata; iv) il tasso di sconto sociale.

Popolazione target

La stima della popolazione eleggibile è stata effettuata elaborando dati epidemiologici italiani e internazionali, come mostrato nella Tabella I. I dati del report dell'Associazione Italiana Registri Tumori (AIRTUM), per l'anno 2015 (2), indicano N = 28.000 pazienti prevalenti affetti da MM. Di questi, circa il 12% risulterebbe trattato con terapie di seconda linea (N = 3.242), come riportato nello studio Raab et al. 2016 (18). Si stima, infine, che il 23% di questi pazienti sia caratterizzato da HRC+ (media dell'incidenza dei casi HRC+ riscontrati nei diversi studi di riferimento sintetizzati da Lancman et al. nel 2017 (9)). In assenza di dati specifici per l'individuazione dei

TABELLA I - Stima della popolazione eleggibile

#	Popolazione pazienti	Stima del valore	Numero pazienti (N)	Fonte
1	Pazienti italiani affetti da MM (N)	–	28.000	(2)
2	Pazienti affetti da MM trattati in seconda linea (N)	12% di (#1)	3.242	(18)
3	Pazienti affetti da MM trattati in seconda linea, HRC+ (N)	23% di (#2)	777	(9)
–	Totale pazienti eleggibili (N)	–	777	–

HRC+: ad alto rischio citogenetico; MM: mieloma multiplo.

pazienti HRC+ nel MMRR, non sono stati considerati dati di performance del test FISH. Tenendo conto di questi dati, è stato possibile stimare che il numero di pazienti affetti da MMRR HRC+, sottoposti ad almeno una precedente terapia, sia pari a N = 777. Va sottolineato che questi pazienti sono ad alto rischio, ma non individuato, nello scenario SENZA FISH, mentre ad alto rischio diagnosticato nello scenario CON FISH. Solo nello scenario CON FISH il medico orienterebbe le proprie scelte di trattamento, consapevole di dover trattare un paziente HRC+, verso le alternative suggerite dalle Linee Guida per i pazienti HRC+ (11,12).

Mix dei trattamenti

Il mix dei trattamenti per lo scenario SENZA FISH (e senza ixazomib/IRd) è stato definito sulla base delle stime IQVIA (19). Il mix dei trattamenti nello scenario CON FISH, in cui la combinazione IRd può essere utilizzata come trattamento dei pazienti affetti da MM ad alto rischio citogenetico (HRC+) sottoposti ad almeno una precedente terapia, è stato calcolato utilizzando stime interne di Takeda Italia per l'uptake di IRd e per la conseguente modifica delle quote d'impiego delle altre alternative. La Tabella II mostra la stima delle percentuali di utilizzo dei trattamenti nei due scenari valutati. Non sono state incluse le triplete che hanno ottenuto la rimborsabilità nella medesima indicazione solo recentemente, perché associate a un utilizzo ancora trascurabile al tempo della presente analisi, vale a dire: elotuzumab + pomalidomide + desametasone, isatuximab + pomalidomide + desametasone e isatuximab + carfilzomib + desametasone.

TABELLA II - Percentuali di utilizzo delle singole opzioni di trattamento nei due scenari analizzati

Trattamento	Scenario SENZA FISH		Scenario CON FISH	
	Quota di mercato (%)	Numero pazienti (N)	Quota di mercato (%)	Numero pazienti (N)
IRd	0,0%	0	8,0%	62
ERd	5,0%	39	2,0%	16
KRd	25,0%	194	33,0%	256
DRd	45,0%	350	36,0%	280
DVd	15,0%	116	13,0%	101
PomaVd	10,0%	78	8,0%	62
Totale	100%	777	100%	777

DRd: daratumumab + lenalidomide + desametasone; DVd: daratumumab + bortezomib + desametasone; ERd: elotuzumab + lenalidomide + desametasone; IRd: ixazomib + lenalidomide + desametasone; KRd: carfilzomib + lenalidomide + desametasone; PomaVd: pomalidomide + bortezomib + desametasone; FISH: *fluorescent in situ hybridization* (ibridazione fluorescente in situ).

Fonte dei dati di costo

Costo di acquisizione delle alternative

Il costo totale di acquisizione di ciascuna combinazione di terapie è stato stimato in termini di costo per paziente per durata di trattamento, utilizzando la PFS come proxy delle durate di terapia. Per ciascuna alternativa, il costo mensile di trattamento è stato, quindi, moltiplicato per i mesi di PFS

(15,20-24) (Tab. A Supplementare). Il costo per mese di trattamento è stato calcolato a partire dal costo per ciclo della durata variabile (21 o 28 giorni) riproporzionandolo sulla durata del mese (costo mensile = costo per ciclo/durata del ciclo * 30,4375 giorni). Il costo per ciclo di trattamento è stato derivato utilizzando gli schemi posologici riportati nel Riassunto delle Caratteristiche del prodotto di ciascuna combinazione di terapie precedentemente descritte (13,25-28) e i prezzi *ex-factory* per confezione, al netto delle riduzioni temporanee di legge (29), dove applicabili (Tab. A Supplementare).

Costo del test FISH

Il costo del test FISH è stato ricavato dal tariffario nazionale delle prestazioni ambulatoriali (30). In particolare, è stato tenuto conto delle tariffe delle seguenti prestazioni: i) Codice 91.33.5 (COLTURA DI CELLULE DI ALTRI TESSUTI); ii) Codice 91.37.2, 91.37.3 e 91.37.4 (IBRIDAZIONE IN SITU (FISH) SU METAFASI, NUCLEI INTERFASICI, TESSUTI). Nel caso base, è stato considerato che nel 50% dei pazienti sia effettuata la coltura delle cellule, in base ai dati del Bollettino d'Informazione Farmaco Economica (31), e nel 100% dei pazienti sia effettuato il test FISH codificato con il codice 91.37.3 (è stata considerata la codifica maggiormente utilizzata a livello regionale per il test FISH). Il costo del test FISH, nel caso base, è risultato pari a € 270.

Altri costi

Nel modello sono state incluse altre voci di costo oltre al costo di acquisizione, tra cui: costi di somministrazione, altri costi diretti sanitari come costi di profilassi, di monitoraggio, delle visite mediche aggiuntive e di gestione degli eventi avversi, i costi non sanitari a carico del paziente e dei familiari (costi di trasporto dal e per il centro di cura) e i costi indiretti (considerati unicamente nell'analisi di scenario) (16,17). I costi considerati sono stati suddivisi in tre fasi: avvio della terapia, primo anno di terapia e anni di terapia successivi al primo. Questi costi sono stati ottenuti dallo studio di Ripellino et al. 2019 (32). I costi non sanitari a carico del paziente e dei familiari e i costi indiretti sono stati rivalutati dal 2018 al Settembre 2022 (coefficiente di inflazione 1,112 (33)). Le altre voci di costo non sono state rivalutate in quanto calcolate tenendo conto delle tariffe delle prestazioni ambulatoriali e ospedaliere attualmente in vigore e dei prezzi dei farmaci in vigore alla data della stesura del presente articolo. I costi del primo anno di terapia e degli anni successivi sono stati aggiustati tenendo conto della PFS di ognuna delle alternative. Il totale degli altri costi sanitari per ogni alternativa è stato calcolato sommando i costi di avvio della terapia e i costi degli anni successivi aggiustati per la PFS (Tab. III).

Analisi di sensibilità

In aggiunta all'analisi del caso base, sono state condotte delle analisi di sensibilità allo scopo di verificare la robustezza dei risultati. Queste analisi sono state effettuate facendo variare: i) il costo del test FISH; ii) il prezzo *ex-factory* delle confezioni di ixazomib e delle altre terapie ad alto costo; iii) la prospettiva dell'analisi; iv) il tasso di sconto sociale. Nello scenario alternativo 1, sono state analizzate tre metodologie diverse per il calcolo del costo del test FISH: i) 100% dei pazienti

TABELLA III - Costi totali aggiustati per la pfs inclusi nell'analisi

Trattamento	IRd	ERd	KRd	DRd	DVd	PomaVd**	
Costo di avvio della terapia (€, 2022)	364	364	661	364	364	364	
Costo di somministrazione (€, 2022)	Primo anno	0	1.305	3.306	1.001	1.871	1.497
	Anni successivi	0	1.131	2.262	566	566	905
Altri costi diretti sanitari (€, 2022)	Primo anno	1.910	1.233	1.561	1.997	1.997	1.504
	Anni successivi	1.889	1.212	1.540	1.976	1.976	1.719
Costi indiretti e non sanitari (€, 2022)	Primo anno	2.024	13.126	16.428	10.535	17.937	12.010
	Anni successivi	2.024	11.646	11.816	6.834	6.834	7.831
PFS (mesi)	21,60	19,40	23,10	22,60	12,60	8,44	
Costi totali aggiustati per la PFS* (€, 2022)	Prospettiva SSN	3.483	3.793	8.781	5.345	4.238	1.965
	Prospettiva sociale	6.802	21.348	35.319	21.213	22.192	7.906

*Il costo di avvio della terapia è stato aggiunto ai costi del primo anno e degli anni successivi pesati per la PFS.

**Non essendo disponibili dati per PomaVd, è stata imputata una media dei costi delle altre alternative per ogni voce di costo.

DRd: daratumumab + lenalidomide + desametasone; DVd: daratumumab + bortezomib + desametasone; ERd: elotuzumab + lenalidomide + desametasone; IRd: ixazomib + lenalidomide + desametasone; KRd: carfilzomib + lenalidomide + desametasone; PomaVd: pomalidomide + bortezomib + desametasone; PFS: *progression-free survival* (sopravvivenza libera da progressione).

sottoposti a test FISH codificato con il codice 91.37.4 (codifica con la tariffa minore) e 50% dei pazienti sui quali è effettuata la coltura di cellule (€ 194); ii) 100% dei pazienti sottoposti a test FISH codificato con il codice 91.37.2 (codifica con la tariffa maggiore) e 50% dei pazienti sui quali è effettuata la coltura di cellule (€ 387); iii) 100% dei pazienti sottoposti a test FISH codificato con il codice 91.37.3 e per il 100% dei pazienti si effettua prima la coltura delle plasmacellule (€ 314). Nello scenario alternativo 2, è stato studiato l'impatto delle variazioni dei prezzi *ex-factory* a confezione, delle terapie in analisi, sui risultati dell'analisi. Non essendo a conoscenza degli effettivi sconti, definiti in sede negoziale, applicati ai singoli farmaci che compongono le triplette, sono state esplorate tutte le possibili combinazioni di sconti, applicati al prezzo a confezione di ixazomib e delle alternative per le quali non esiste ancora il farmaco generico (daratumumab, carfilzomib, elotuzumab). Nello scenario alternativo 3, l'analisi è stata condotta utilizzando la prospettiva della società. L'analisi dello scenario alternativo 4 è stata condotta utilizzando un tasso di sconto sociale, applicato ai costi e agli esiti (PFS), pari al 3% e al 5%.

Risultati

Caso base

La Tabella IV mostra i risultati dell'analisi nel caso base. Complessivamente, l'introduzione del test FISH comporta un risparmio per il SSN di € 552.000 (€ 156,2 milioni nello scenario SENZA FISH vs € 155,6 milioni nello scenario CON FISH) e un aumento della permanenza dei pazienti nello stato di PFS pari a N = 419 mesi (15.267 mesi nello scenario SENZA FISH vs 15.686 mesi nello scenario CON FISH). L'analisi disaggregata dei risultati evidenzia che il risparmio è dovuto principalmente ai minori costi totali di acquisizione della terapia farmacologica. Infine, il costo per paziente necessario a ottenere un mese di PFS è risultato inferiore in seguito all'introduzione del test FISH (€ 10.229 vs € 9.921, rispettivamente per lo scenario SENZA FISH e per lo scenario

TABELLA IV - Risultati dell'analisi (caso base)

	Scenario SENZA FISH	Scenario CON FISH	Differenza (scenario SENZA vs scenario CON)
Costi di acquisizione delle alternative (€)	151.805.222 €	150.141.692 €	-1.663.529 €
Altri costi (€)	4.368.777 €	4.572.489 €	203.712 €
Costo test FISH (€)	0 €	907.771 €	907.771 €
Totale (€)	156.173.999 €	155.621.952 €	-552.046 €
PFS (mesi)	15.267	15.686	419
Costo per mese di PFS (€)	10.229 €	9.921 €	-308 €

FISH: *fluorescent in situ hybridization* (ibridazione fluorescente in sito); PFS: *progression-free survival* (sopravvivenza libera da progressione).

CON FISH). L'adozione del test FISH, da cui deriverebbe una maggiore appropriatezza prescrittiva per i pazienti correttamente diagnosticati come HRC+, rappresenterebbe una strategia caratterizzata da un risparmio economico per il SSN.

Analisi degli scenari alternativi

Nello scenario alternativo 1, è stato fatto variare il costo del test FISH come riportato nella Tabella V. I risultati dell'analisi dello scenario alternativo 1 mostrano che anche a fronte di una variazione importante nel costo del test FISH (€ 388 vs € 271 del caso base), l'introduzione del test comporterebbe un risparmio per il SSN.

I risultati dell'analisi di scenario alternativo 2 mostrano come l'introduzione del test FISH comporti un guadagno nel costo per mese di PFS, nella maggior parte delle combinazioni di scontistiche utilizzate (Tab. VI).



TABELLA V - Risultati dell'analisi di scenario alternativo 1

		Impatto sul budget totale (€)	Differenza costo per mese di PFS (€)
Costo Test FISH (€)	100% Codice 91.37.4 + 50% Codice 91.33.5 (€ 194)	-821.973 €	-325 €
	100% Codice 91.37.3 + 100% Codice 91.33.5 (€ 314)	-461.753 €	-302 €
	100% Codice 91.37.2 + 50% Codice 91.33.5 (€ 387)	-174.904 €	-284 €

FISH: *fluorescent in situ hybridization* (ibridazione fluorescente in sito); PFS: *progression-free survival* (sopravvivenza libera da progressione).

TABELLA VI - Risultati dell'analisi di scenario alternativo 2

		Impatto sul budget totale (€)					
		Sconti altre alternative terapeutiche*					
		0%	10%	20%	30%	40%	50%
Sconto Ixazomib	0%	-552.046 €	422.419 €	1.396.885 €	2.371.351 €	3.345.816 €	4.320.282 €
	10%	-1.537.226 €	-562.761 €	411.705 €	1.386.171 €	2.360.636 €	3.335.102 €
	20%	-2.522.407 €	-1.547.941 €	-573.475 €	400.990 €	1.375.456 €	2.349.922 €
	30%	-3.507.587 €	-2.533.121 €	-1.558.655 €	-584.190 €	390.276 €	1.364.742 €
	40%	-4.492.767 €	-3.518.301 €	-2.543.835 €	-1.569.370 €	-594.904 €	379.562 €
	50%	-5.477.947 €	-4.503.481 €	-3.529.015 €	-2.554.550 €	-1.580.084 €	-605.618 €
		Costo per mese di PFS (€)					
		Sconti altre alternative terapeutiche					
		0%	10%	20%	30%	40%	50%
Sconto Ixazomib	0%	-308 €	-229 €	-150 €	-71 €	8 €	87 €
	10%	-371 €	-292 €	-213 €	-134 €	-55 €	24 €
	20%	-434 €	-355 €	-276 €	-197 €	-118 €	-38 €
	30%	-497 €	-418 €	-339 €	-259 €	-180 €	-101 €
	40%	-560 €	-481 €	-401 €	-322 €	-243 €	-164 €
	50%	-622 €	-543 €	-464 €	-385 €	-306 €	-227 €

*Daratumumab, carfilzomib, elotuzumab.

PFS: *progression-free survival* (sopravvivenza libera da progressione).

L'analisi dello scenario alternativo 3 conferma i risultati del caso base. Infatti, anche in base alla prospettiva sociale, l'introduzione del test FISH comporterebbe un risparmio di € 586.000 (Tab. VII). Il costo per paziente necessario per ottenere un mese di PFS risulterebbe inferiore in seguito all'introduzione del test FISH (€ 11.142 vs € 10.807, rispettivamente per lo scenario SENZA FISH e per lo scenario CON FISH).

I risultati dell'analisi di scenario alternativo 4 confermano la robustezza dei risultati del caso base. Infatti, anche considerando un tasso di sconto sociale del 5%, l'introduzione del test FISH comporterebbe un risparmio di € 605.000 e un costo per paziente necessario per ottenere un mese di PFS inferiore di € 304 rispetto allo scenario SENZA FISH (Tab. VIII).

Discussione

L'appropriatezza diagnostico-terapeutica è uno dei temi più dibattuti degli ultimi decenni, sia dalla comunità scientifica,

TABELLA VII - Risultati dell'analisi di scenario alternativo 3

	Scenario SENZA FISH	Scenario CON FISH	Differenza (scenario SENZA vs scenario CON)
Costi di acquisizione delle alternative (€)	151.805.222 €	150.141.692 €	-1.663.529 €
Altri costi (€)	18.308.017 €	18.477.472 €	169.455 €
Costo test FISH (€)	0 €	907.771 €	907.771 €
Totale (€)	170.113.239 €	169.526.935 €	-586.304 €
PFS (mesi)	15.267	15.686	419
Costo per mese di PFS (€)	11.142 €	10.807 €	-335 €

FISH: *fluorescent in situ hybridization*; PFS: *progression-free survival* (sopravvivenza libera da progressione).

TABELLA VIII - risultati dell'analisi di scenario alternativo 4

Tasso di sconto sociale (%)	Impatto sul budget totale (€)	Differenza costo per mese di PFS (€)
0% (caso base)	-552.046 €	-308 €
3%	-583.943 €	-306 €
5%	-604.667 €	-304 €

PFS: *progression-free survival* (sopravvivenza libera da progressione).

che si prefigge lo scopo di continuo miglioramento della qualità delle cure, che dalle agenzie che si occupano di garantire l'accesso e la rimborsabilità, il cui obiettivo è l'utilizzo costo-efficace ed economicamente sostenibile delle tecnologie disponibili. Probabilmente, questo tema è ancora più cruciale in oncologia, dove si discute sempre più di identificazione delle mutazioni, stratificazione del rischio, terapie target e medicina "personalizzata". In questo ambito, i responsabili del rimborso valutano la diagnosi e il trattamento come un'unica voce di costo, attendendosi che l'investimento in diagnosi (per esempio, mediante un test diagnostico) possa essere ripagato: i) da un importante guadagno di salute, anche a fronte di un investimento aggiuntivo necessario per un trattamento mirato; ii) da un risparmio per il SSN, derivante da un impiego più efficiente delle risorse. Nella presente analisi, ci si colloca in una situazione intermedia tra i due possibili scenari desiderati, descritti sopra. L'investimento relativo a un utilizzo su larga scala del test FISH, per identificare i pazienti affetti da MMRR HRC+, è comunque recuperato dai risparmi che si possono conseguire impiegando una terapia più appropriata e in parallelo si ottiene anche un vantaggio in termini di mesi liberi da progressione guadagnati. In altre parole, testando tempestivamente i pazienti per l'HRC+ ed effettuando il test ad ogni ricaduta, non solo all'esordio della malattia, è possibile ottenere un miglioramento della gestione senza oneri aggiuntivi per il SSN. Tra l'altro, valutando in termini assoluti le singole voci di costo, si nota che l'investimento in test FISH rappresenta soltanto meno dell'1% del budget totale; si tratta pertanto di un test non particolarmente sofisticato (disponibile nella grande maggioranza dei centri), con un costo unitario relativamente basso, con un interessante valore predittivo e in grado di orientare favorevolmente la terapia, escludendo quelle opzioni terapeutiche che non hanno un'efficacia ottimale in questo sottogruppo di pazienti. In aggiunta, l'utilizzo di terapie appropriate, nel caso specifico un uso più esteso anche di IRd, potrebbe generare non solo risparmi, ma anche un miglioramento nella qualità della vita del paziente. La combinazione IRd è, infatti, l'unica terapia orale che non richiede accessi ospedalieri per effettuare la somministrazione del farmaco. In questo contesto, l'attuale pandemia da COVID-19 ha dimostrato come le terapie oncologiche orali possano rappresentare un valore aggiunto per il SSN. In letteratura sono presenti diversi studi che descrivono il cambiamento nell'atteggiamento e nella pratica clinica di alcuni oncologi come risposta all'emergenza sanitaria (come la modifica dei regimi chemioterapici settimanali, al fine di ridurre l'accesso dei pazienti all'ospedale, o la preferenza di terapie orali a domicilio) (34-37). Da un punto di vista metodologico, i limiti della valutazione economica presentata ai

punti precedenti potrebbero essere rappresentati da: i) incertezza sui costi di acquisizione dei farmaci; ii) incertezza sull'efficacia comparativa dei farmaci in pazienti affetti da MMRR HRC+. Riguardo al primo punto, è stata condotta un'analisi di scenario, che mostra come il livello di variabilità delle stime sia piuttosto basso, e solo scenari estremi, poco realistici (che considerano elevate scontistiche per le alternative terapeutiche e nessuno/bassi sconti per IRd), renderebbero l'opzione di testing non costo-efficace, vale a dire associata a un costo per mese di PFS peggiorativo rispetto allo scenario attuale. Riguardo al secondo punto, riteniamo che le ipotesi di efficacia adottate nell'analisi siano conservative per ixazomib e sottostimino il valore economico e clinico del prodotto.

Conclusioni

I risultati dell'analisi mostrano che trattare i pazienti HRC+ con le opzioni più appropriate, tra cui la triplete IRd, genera migliori risultati clinici e consente un risparmio di costi per il SSN.

Disclosures

Conflict of interest: FD and MR are employed by Takeda Italia S.p.A. Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors. Medical writing support was provided by Takeda Italia S.p.A. Authors contribution: All Authors contributed equally to this manuscript.

Bibliografia

- Offidani M, Boccadoro M, Di Raimondo F, Petrucci MT, Tosi P, Cavo M. Expert Panel Consensus Statement for Proper Evaluation of First Relapse in Multiple Myeloma. *Curr Hematol Malig Rep*. 2019;14(3):187-196. [CrossRef PubMed](#)
- Sistema nazionale linee guida dell'Istituto Superiore di Sanità. La terapia del Mieloma Multiplo: linee-guida della Società Italiana di Ematologia. 2021. [Online](#) (Accessed March 2022).
- Scotti L, Montefusco V, Lanati EP, Orlando VL, Iorio A, Verdini V. Epidemiologia del mieloma multiplo e caratteristiche cliniche dei pazienti. *G Ital di Farm e Farm*. 2018;10:23-30 [Online](#) (Accessed March 2022).
- Corrao G, Montefusco V, De Solda F, et al. Rwd Study for Epidemiology and Characteristics of Patients with Multiple Myeloma in Italy. *Blood*. 2016;128(22):5693-5693. [CrossRef](#)
- Mehta J, Harrison O, Barwood C, et al. PCN135 UTILITY VALUES IN PATIENTS WITH RR MULTIPLE MYELOMA – A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW. *Value Health*. 2020;23:S47. [CrossRef](#)
- Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al; FIRST Trial Team. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med*. 2014;371(10):906-917. [CrossRef PubMed](#)
- Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10068):519-527. [CrossRef PubMed](#)
- Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, et al; EHA Guidelines Committee. Electronic address: guidelines@ehaweb.org; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice

- Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[†]. *Ann Oncol*. 2021;32(3):309-322. [CrossRef PubMed](#)
9. Lancman G, Tremblay D, Barley K, et al. The effect of novel therapies in high-molecular-risk multiple myeloma. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2017;15(11):870-879. [PubMed](#)
 10. Legües ME, Morales P, Valenzuela M, et al. [High risk cytogenetic abnormalities in patients with multiple myeloma]. *Rev Med Chil*. 2019;147(1):61-64. [PubMed](#)
 11. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood*. 2016;127(24):2955-2962. [CrossRef PubMed](#)
 12. Avet-Loiseau H, Bahlis NJ, Chng WJ, et al. Ixazomib significantly prolongs progression-free survival in high-risk relapsed/refractory myeloma patients. *Blood*. 2017;130(24):2610-2618. [CrossRef PubMed](#)
 13. Agenzia Europea per i Medicinali (EMA). NINLARO (ixazomib) – riassunto delle caratteristiche del prodotto. [Online](#) (Accessed March 2022).
 14. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Riclassificazione del medicinale per uso umano «Ninlaro» (Determina n. 283/2019) GU Serie Generale n.57 del 08-03-2019. [Online](#)
 15. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al; TOURMALINE-MM1 Study Group. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016;374(17):1621-1634. [CrossRef PubMed](#)
 16. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. 4th ed. Oxford University Press; 2015:22.
 17. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Linee guida per la compilazione del dossier a supporto della domanda di rimborsabilità e prezzo di un medicinale. [Online](#) (Accessed August 2022).
 18. Raab MS, Cavo M, Delforge M, et al. Multiple myeloma: practice patterns across Europe. *Br J Haematol*. 2016;175(1):66-76. [CrossRef PubMed](#)
 19. IQVIA. Mieloma multiplo integrated tracking. Q3 2021. Data on file.
 20. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, et al; ELOQUENT-2 Investigators. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2015;373(7):621-631. [CrossRef PubMed](#)
 21. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al; ASPIRE Investigators. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015;372(2):142-152. [CrossRef PubMed](#)
 22. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al; POLLUX Investigators. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016;375(14):1319-1331. [CrossRef PubMed](#)
 23. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al; CASTOR Investigators. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016;375(8):754-766. [CrossRef PubMed](#)
 24. Richardson PG, Oriol A, Beksac M, et al; OPTIMISMM trial investigators. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(6):781-794. [CrossRef PubMed](#)
 25. Agenzia Europea per i Medicinali (EMA). Kyprolis. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. [Online](#) (Accessed March 2022).
 26. Agenzia Europea per i Medicinali (EMA). Empliciti. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. [Online](#) (Accessed March 2022).
 27. Agenzia Europea per i Medicinali (EMA). Darzalex. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. [Online](#) (Accessed March 2022).
 28. Agenzia Europea per i Medicinali (EMA). Imnovid. RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO. [Online](#) (Accessed March 2022).
 29. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Lista dei farmaci in classe A. [Online](#) (Accessed March 2022).
 30. Ministero della salute. Tariffe delle prestazioni ambulatoriali. Supplemento n.8, Gazzetta Ufficiale n. 23, 2013. Allegato 3 [Online](#) (Accessed October 2022)
 31. Bollettino d'Informazione Farmaco Economica (BIFE). Il test FISH nel mieloma multiplo: mappatura dei laboratori che effettuano il test in italia. Numero monografico speciale. Dicembre 2021. [Online](#)
 32. Ripellino C, Pegoraro V, Heiman F. Cost-offsets in relapsed/refractory multiple myeloma and resource consumption derived from Italian real practice. *Clin Outcomes Res*. 2019;14:55-64. [Online](#)
 33. Istituto nazionale di statistica (ISTAT). Rivalutazioni e documentazione su prezzi, costi e retribuzioni contrattuali. [Online](#) (Accessed October 2022).
 34. Poggio F, Tagliamento M, Di Maio M, et al. Assessing the Impact of the COVID-19 Outbreak on the Attitudes and Practice of Italian Oncologists Toward Breast Cancer Care and Related Research Activities. *JCO Oncol Pract*. 2020;16(11):e1304-e1314. [CrossRef PubMed](#)
 35. Viale G, Licata L, Sica L, et al. Personalized Risk-Benefit Ratio Adaptation of Breast Cancer Care at the Epicenter of COVID-19 Outbreak. *Oncologist*. 2020;25(7):e1013-e1020. [CrossRef PubMed](#)
 36. Valenza F, Papagni G, Marchianò A, et al. Response of a comprehensive cancer center to the COVID-19 pandemic: the experience of the Fondazione IRCCS-Istituto Nazionale dei Tumori di Milano. *Tumori*. 2020;106(3):300891620923790. [CrossRef PubMed](#)
 37. Qua Quarini E, Saltalamacchia G, Presti D, et al. Impact of COVID-19 Outbreak on Cancer Patient Care and Treatment: Data from an Outpatient Oncology Clinic in Lombardy (Italy). *Cancers (Basel)*. 2020;12(10):1-16. [CrossRef PubMed](#)

