

Analisi di impatto sul budget sanitario italiano di enzalutamide per il trattamento del carcinoma prostatico metastatico ormono-sensibile

Francesca Fiorentino¹, Paolo Di Rienzo²

¹IQVIA Italia, Milano - Italy

²Astellas Pharma S.p.A. Italia, Milano - Italy

ABSTRACT

Budget impact analysis of enzalutamide for the treatment of hormone-sensitive metastatic prostate cancer in Italy

Background: After demonstrating additional benefit versus standard of care in ARCHES and ENZAMET studies, enzalutamide was reimbursed in Italy in May 2022 by the National Health Service (NHS) for the treatment of hormone-sensitive metastatic prostate cancer (mHSPC).

Objective: This study estimates the financial impact associated to the introduction of enzalutamide for patients with mHSPC.

Methods: A budget impact model was developed with a dynamic cost calculator approach, in which the impact on subsequent lines of therapy was considered. The analysis considered the NHS perspective and a 3-year time horizon. Included costs were related to drug acquisition and administration, monitoring, patient follow-up and adverse events. Eligible population was estimated based on published literature, real-world data and experts' opinion while market shares were assessed considering real-world data and assumptions. National tariffs and published literature were considered for unit costs.

Results: Eligible population was estimated at 6,200, 6,206 and 6,212 in years 1, 2 and 3 respectively. The introduction of enzalutamide, considering a progressive increase of market shares of 10%, 18% and 25%, is expected to overall increase NHS healthcare expenditure by € 688 thousands and € 2.6 and € 5.6 million in years 1, 2 and 3 respectively, corresponding on average to 1.55% of the overall prostate cancer expenditure.

Results are robust across one-way sensitivity analyses, while confidential discount agreements of on-patent drugs might significantly impact the estimates.

Conclusion: The introduction of enzalutamide for the treatment of adult patients with mHSPC is expected to increase patients' health with a moderate impact on costs for the Italian NHS.

Keywords: Budget impact analysis, Economic evaluation, Enzalutamide, Italy, Prostate cancer

Introduzione

Il cancro della prostata (PCa) è la neoplasia più frequentemente diagnosticata negli uomini adulti e rappresenta la terza causa di mortalità oncologica nel sesso maschile in Italia (1). La patologia rappresenta il 18,5% di tutti i tumori maschili, con una prevalenza di circa 564.000 pazienti e un'incidenza

stimata di più di 36.000 nuovi casi ogni anno sul territorio nazionale (2).

A seconda dell'estensione della malattia e della sensibilità alla terapia di deprivazione androgenica (ADT), si possono distinguere quattro differenti stadi della patologia: non metastatico ormono-sensibile (*non-metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer*, nmHSPC), metastatico ormono-sensibile (*metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer*, mHSPC), non metastatico resistente alla castrazione (*non-metastatic Castration Resistant Prostate Cancer*, nmCRPC) e metastatico resistente alla castrazione (*metastatic Castration Resistant Prostate Cancer*, mCRPC) (3,4).

Il carcinoma metastatico ormono-sensibile è associato a una condizione biologicamente aggressiva, con un tasso di sopravvivenza a 5 anni pari al 35% (5) e una sopravvivenza mediana di circa 45 mesi (6-8).

In un orizzonte temporale inferiore ai 2 anni, la maggioranza dei pazienti progredisce dallo stadio mHSPC allo stadio

Received: October 19, 2022

Accepted: March 8, 2023

Published online: April 11, 2023

This article includes supplementary material

Indirizzo per la corrispondenza:

Francesca Fiorentino
Via Fabio Filzi 29
20124 Milano - Italy
francesca.fiorentino@iqvia.com



mCRPC, caratterizzato da una prognosi ancora più sfavorevole con una sopravvivenza mediana di 13,2 mesi (9).

Fino al 2022, le opzioni terapeutiche di prima linea autorizzate per i pazienti con mHSPC in Italia erano tre: gli analoghi LH-RH, chemioterapia in combinazione con deprivazione androgenica (ADT) e abiraterone acetato in associazione con prednisone (AAP) in combinazione con ADT (1). Gli analoghi LH-RH sono indicati per il trattamento di adulti con HSPC in stadio avanzato; la chemioterapia in combinazione con ADT, frequentemente associata a eventi avversi di grado 3 (10), è raccomandata solo per i pazienti con malattia *high volume*; AAP in combinazione con ADT è consigliato unicamente per i pazienti *high risk* (1).

A partire da maggio 2022, in Italia sono state rimborsate in classe H due nuove alternative terapeutiche per i pazienti con mHSPC: apalutamide ed enzalutamide.

Il 9 maggio 2022, apalutamide ha ottenuto la rimborsabilità per il trattamento di pazienti adulti con mHSPC in combinazione con ADT, con diagnosi di malattia a basso volume o ad alto volume e non candidabili a trattamento con docetaxel (11).

Enzalutamide, rimborsato dal 2021 in Italia per il trattamento di pazienti adulti con nmCRPC ad alto rischio (12), ha ottenuto la rimborsabilità il 23 maggio 2022 anche per il trattamento di pazienti con mHSPC in associazione con ADT (13).

Per enzalutamide, la decisione di rimborsabilità nella popolazione mHSPC si è basata principalmente sui risultati degli studi clinici di fase III, multicentrici e randomizzati ARCHES ed ENZAMET. Lo studio ARCHES ha dimostrato il vantaggio clinicamente rilevante e significativo di enzalutamide in associazione con ADT rispetto al solo trattamento con ADT, con una riduzione del rischio di morte del 34% e una riduzione del rischio di progressione radiografica della malattia del 37%; dal punto di vista della tollerabilità, enzalutamide ha confermato il suo profilo di sicurezza e preservato la qualità della vita dei pazienti (14,15).

Lo studio ENZAMET ha comparato enzalutamide in associazione con ADT alle terapie con antiandrogeni convenzionali non steroidei (NSAA, per esempio bicalutamide, nilutamide, flutamide) in combinazione con ADT, dimostrando una riduzione del rischio di morte del 33% e una riduzione del rischio di progressione della malattia del 60% (16).

L'obiettivo di questo studio è quello di analizzare l'impatto finanziario sul budget del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) italiano associato all'introduzione di enzalutamide per il trattamento dei pazienti adulti con mHSPC.

Metodi

L'analisi di impatto sul budget (*Budget Impact Analysis*, BIA) è stata condotta utilizzando un approccio di *Cost Calculator* dinamico a livello di coorte. L'analisi è stata sviluppata su un orizzonte temporale di tre anni e assume la prospettiva del SSN italiano. Il modello prevede il confronto tra due scenari alternativi: uno scenario attuale in cui enzalutamide non è disponibile (e, per tale motivo, le alternative terapeutiche per i pazienti mHSPC sono: ADT, docetaxel ed apalutamide) e uno scenario futuro nel quale enzalutamide è disponibile insieme alle altre opzioni per il trattamento dei pazienti con mHSPC, in linea con i criteri di rimborsabilità definiti in Italia da AIFA a maggio 2022 (13).

Il modello stima un costo medio per paziente a seconda delle diverse sequenze di trattamento possibili per i pazienti con mHSPC. Questo costo medio è poi moltiplicato per la numerosità della coorte di individui che si considera riceveranno ciascuna sequenza a seconda dello scenario. La numerosità di ciascuna coorte risulta da stime epidemiologiche dei pazienti eleggibili al trattamento e dalle quote di mercato delle varie alternative terapeutiche.

Il modello assume che, nell'orizzonte temporale considerato, nessun paziente muoia o guarisca; di conseguenza, il 100% degli individui passa da una linea di trattamento a quella successiva. Questa ipotesi è supportata dai risultati di efficacia degli studi clinici di enzalutamide di fase III ARCHES ed ENZAMENT (14-16) in cui la sopravvivenza mediana dei pazienti non è stata raggiunta dopo 60 mesi (15) e la maggior parte dei pazienti mHSPC (circa l'80%) rimane in vita in un orizzonte temporale di 3 anni (16).

Al fine di definire i fattori che determinano il maggiore scostamento dai risultati ottenuti nello scenario base, è stata condotta un'analisi di sensibilità deterministica in cui i parametri del modello sono stati fatti variare del 15% rispetto al valore considerato nello scenario attuale.

Da ultimo, per valutare l'incertezza relativa alla contestuale introduzione di enzalutamide ed apalutamide, sono state condotte due diverse analisi di scenario. In primo luogo, sono state considerate ipotesi alternative di suddivisione del mercato tra enzalutamide e apalutamide (60%-40% e 40%-60%) e dunque la conseguente proporzionale redistribuzione delle quote di mercato tra le sequenze di trattamento. In secondo luogo, sono state prese in considerazione varie ipotesi di sconto per i farmaci ad alto costo (enzalutamide ed apalutamide) inclusi nell'analisi.

Il modello è stato inizialmente sviluppato per il contesto francese, poi adattato a quello italiano considerando costi unitari, pratica clinica ed epidemiologia nazionale.

L'analisi è stata eseguita con Microsoft Excel® integrando diverse fonti di informazione, che verranno illustrate più nel dettaglio nei prossimi paragrafi.

Trattamenti di comparazione

Il modello considera tre linee successive di trattamento: mHSPC, prima linea mCRPC e seconda linea mCRPC (Tab. I).

I pazienti allo stadio mHSPC possono ricevere ADT, docetaxel, apalutamide ed enzalutamide (unicamente nello scenario futuro), mentre possono essere trattati con docetaxel, abiraterone, cabazitaxel o enzalutamide durante lo stadio mCRPC del carcinoma (17). Tutte le opzioni di trattamento (a eccezione della sola ADT) sono somministrate in combinazione con ADT (11,13,18).

Per descrivere meglio i possibili percorsi seguiti dai singoli pazienti in termini di costi, sono state utilizzate delle sequenze di trattamento prestabilite: 9 nello scenario senza enzalutamide e 11 nello scenario con la nuova molecola (Tab. II). Nell'identificazione delle sequenze si è tenuto in considerazione quanto segue: 1) i trattamenti disponibili per ciascuna linea di terapia; 2) nella pratica clinica enzalutamide e abiraterone così come enzalutamide e apalutamide non sono generalmente somministrati uno di seguito all'altro senza una linea di terapia inframmezzata (opinione di esperti); 3)

TABELLA I - Quote di utilizzo delle opzioni terapeutiche per linea di terapia

SCENARIO SENZA ENZALUTAMIDE									
Trattamento	mHSPC			1L mCRPC			2L mCRPC		
	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 1	Anno 2	Anno 3
enzalutamide	N/A	N/A	N/A	38%	38%	38%	25,5%	25,5%	25,5%
ADT da sola	47%	31%	17%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
docetaxel	33%	33%	33%	18%	18%	18%	28%	28%	28%
cabazitaxel	N/A	N/A	N/A	0%	0%	0%	25,5%	25,5%	25,5%
abiraterone	N/A	N/A	N/A	44%	44%	44%	21%	21%	21%
apalutamide	20%	36%	50%	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

SCENARIO CON ENZALUTAMIDE									
Trattamento	mHSPC			1L mCRPC			2L mCRPC		
	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 1	Anno 2	Anno 3
enzalutamide	10%	18%	25%	38%	38%	38%	25,5%	25,5%	25,5%
ADT da sola	47%	31%	17%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
docetaxel	33%	33%	33%	18%	18%	18%	28%	28%	28%
cabazitaxel	N/A	N/A	N/A	0%	0%	0%	25,5%	25,5%	25,5%
abiraterone	N/A	N/A	N/A	44%	44%	44%	21%	21%	21%
apalutamide	10%	18%	25%	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

mHSPC: Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (carcinoma alla prostata metastatico ormono-sensibile); mCRPC: Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (carcinoma alla prostata metastatico resistente alla castrazione); 1L: prima linea; 2L: seconda linea.

cabazitaxel è indicato solo dopo il trattamento chemioterapico con docetaxel (19).

Stima della popolazione eleggibile

La stima della numerosità della coorte dei pazienti con mHSPC è stata effettuata integrando fonti epidemiologiche italiane e dati *real world* validati dall'opinione di esperti clinici italiani.

Nel 2020, risulta che in Italia il numero di pazienti incidenti con carcinoma alla prostata sia pari a 36.074 nuovi casi (1). A partire dall'analisi dei dati tra luglio 2018 e dicembre 2020 del database *real-world Oncoview*, di proprietà IQVIA (database che raccoglie dati *real-world* sulle malattie tumorali in Italia, attraverso delle interviste strutturate mensili a 480 clinici specializzati), si è stimato quanto segue: 1) circa il 10% dei pazienti incidenti è diagnosticato *de novo* con mHSPC; 2) circa il 7% della popolazione PCa progredisce ogni anno nello stato metastatico (popolazione *relapsed*). È stato inoltre ipotizzato che le stime del 2019 siano stabili fino al 2022, mentre per gli anni successivi è stata ipotizzata una crescita annuale dello 0,1%.

Per tenere in considerazione il progressivo inserimento dei pazienti in terapia nel corso dei 12 mesi di ciascun anno, il modello applica una *half cycle correction*. Tale correzione riflette il fatto che i pazienti incidenti possano iniziare la terapia in qualsiasi giorno dell'anno e che pertanto un paziente rappresentativo contribuisca ai costi mediamente per 6 mesi in ciascun ciclo dell'analisi.

Fonti e stima delle quote di mercato

La distribuzione dei pazienti tra le varie sequenze di trattamento identificate è stata calcolata partendo dalle quote di mercato delle varie alternative terapeutiche e assumendo diverse quote di penetrazione dei nuovi farmaci (enzalutamide e apalutamide).

La distribuzione delle quote di mercato deriva da elaborazioni di dati di mercato IQVIA. Fino al 2021, anno precedente al lancio di apalutamide, il 64% dei pazienti mHSPC risultava essere trattato con ADT, mentre il restante 36% con docetaxel.

Nello scenario *senza enzalutamide*, si ipotizza per apalutamide una quota di mercato crescente pari al 20%, al 36% e al 50% rispettivamente nei primi tre anni di commercializzazione, erodendo tale quota di mercato ad ADT (Tab. I). Queste ipotesi sono in linea con l'indicazione di apalutamide, che è rimborsabile per pazienti con diagnosi di malattia a basso e ad alto volume non candidabili a trattamento con docetaxel (11), tenendo anche presente che i pazienti con malattia ad alto volume coprono circa il 40% del totale dei pazienti mHSPC (20).

Nello scenario *con enzalutamide* si ipotizza un progressivo aumento della quota di mercato della molecola pari al 10%, al 18% e al 25% nei primi tre anni rispettivamente. Essendo enzalutamide e apalutamide nuove terapie antitumorali non steroidee, si assume che enzalutamide eroda esclusivamente la quota di mercato di apalutamide, in modo che entrambi i farmaci risultino avere le medesime quote di mercato (Tab. I). Si ritiene infatti che i pazienti con alto

TABELLA II - Quote di utilizzo delle sequenze terapeutiche

SCENARIO SENZA ENZALUTAMIDE						
Sequenze di trattamento			Quote di utilizzo			
	mHSPC →	1L mCRPC →	2L mCRPC	Anno 1	Anno 2	Anno 3
1	ADT	docetaxel	enzalutamide	4,6%	2,7%	1,2%
2	ADT	docetaxel	abiraterone	0,9%	2,6%	6,1%
3	ADT	enzalutamide	docetaxel	20,2%	21,4%	3,2%
4	ADT	abiraterone	docetaxel	21,2%	4,3%	6,5%
5	docetaxel	enzalutamide	cabazitaxel	10,1%	5,0%	15,7%
6	docetaxel	abiraterone	cabazitaxel	22,9%	28,0%	17,3%
7	apalutamide	docetaxel	cabazitaxel	1,1%	0,7%	0,8%
8	apalutamide	docetaxel	abiraterone	7,7%	18,1%	18,9%
9	apalutamide	docetaxel	enzalutamide	11,1%	17,2%	30,3%
SCENARIO CON ENZALUTAMIDE						
Sequenze di trattamento			Quote di utilizzo			
	mHSPC →	1L mCRPC →	2L mCRPC	Anno 1	Anno 2	Anno 3
1	ADT	docetaxel	enzalutamide	4,6%	2,7%	1,2%
2	ADT	docetaxel	abiraterone	0,9%	2,6%	6,1%
3	ADT	enzalutamide	docetaxel	20,2%	21,4%	3,2%
4	ADT	abiraterone	docetaxel	21,2%	4,3%	6,5%
5	docetaxel	enzalutamide	cabazitaxel	10,1%	5,0%	15,7%
6	docetaxel	abiraterone	cabazitaxel	22,9%	28,0%	17,3%
7	apalutamide	docetaxel	cabazitaxel	0,6%	0,3%	0,4%
8	apalutamide	docetaxel	abiraterone	3,9%	9,1%	9,5%
9	apalutamide	docetaxel	enzalutamide	5,6%	8,6%	15,1%
10	enzalutamide	docetaxel	cabazitaxel	1,3%	0,6%	1,0%
11	enzalutamide	docetaxel	abiraterone	8,7%	17,4%	24,0%

mHSPC: Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (carcinoma alla prostata metastatico ormono-sensibile); mCRPC: Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (carcinoma alla prostata metastatico resistente alla castrazione); 1L: prima linea; 2L: seconda linea.

Nota: Le colonne potrebbero non arrivare a una somma del 100% a causa di arrotondamenti.

volume di malattia vengano quasi esclusivamente trattati con docetaxel, vista la dimostrata efficacia per questa sottopopolazione (21) e le raccomandazioni dell'AIOM (1). Al contrario, alla luce delle scarse evidenze a sostegno del beneficio clinico di docetaxel nei pazienti *low volume* (22), si assume che tali pazienti non vengano generalmente considerati candidabili al trattamento con docetaxel. Pertanto si ritiene che il numero di pazienti *high volume* trattati con apalutamide ed enzalutamide possa essere considerato trascurabile, così come i pazienti con diagnosi di malattia a basso volume che risultano candidabili al trattamento con docetaxel.

Per distribuire le quote di trattamento tra le sequenze di terapia identificate è stato utilizzato uno specifico algoritmo costruito sulla base di appropriate simulazioni statistiche (metodo *Montecarlo*). Dal momento che c'è una sovra-specificazione, l'approccio matematico ha cercato di minimizzare l'errore per le quote di mercato dei farmaci per ciascuna linea di trattamento dando priorità alle quote di mercato delle nuove molecole (enzalutamide e apalutamide). In

particolare, le quote di utilizzo tra le sequenze di trattamento sono state distribuite in modo che le *market shares* delle sequenze di terapia mHSPC si sommassero alle quote di mercato relative alla linea di trattamento mHSPC e in modo che la somma delle *market shares* delle sequenze di terapia mCRPC in prima e in seconda linea si avvicinasse alle quote di mercato delle rispettive linee di trattamento.

Le quote di utilizzo delle singole sequenze di trattamento così identificate sono riportate nella Tabella II.

Fonti e stime degli input di costo del modello

I costi diretti a carico del SSN considerati sono relativi all'acquisizione e alla somministrazione dei trattamenti farmacologici utilizzati per i pazienti con mHSPC e nelle fasi successive della malattia, all'acquisizione e alla somministrazione dei trattamenti farmacologici concomitanti, al monitoraggio dei pazienti, agli eventi correlati allo scheletro (SKE, *skeletal-related events*) e agli eventi avversi (Tab. III).

TABELLA III - Fonti di dati utilizzate per stimare i costi diretti

Voce	Costo	Osservazioni e Fonti
Trattamenti carcinoma prostatico		
enzalutamide	€ 121,61	Costo giornaliero ottenuto considerando un prezzo confezione pari a € 3.405,13, una confezione da 112 compresse da 40 mg e una posologia di 160 mg/die (13,24)
docetaxel	€ 13,63	Costo giornaliero ottenuto considerando un prezzo confezione pari a € 355,53, una confezione di 1 flaconcino da 160 mg e una posologia pari a 75 mg/m ² infusione ogni 3 settimane, fino a 10 cicli per mCRPC e fino a 6 cicli per mHSPC (18,25)
abiraterone	€ 115,82	Costo giornaliero ottenuto considerando un prezzo confezione pari a € 3.242,98, una confezione di 56 compresse da 500 mg e una posologia di 1.000 mg come singola dose giornaliera (18,26)
cabazitaxel	€ 203,28	Costo giornaliero ottenuto considerando un prezzo confezione pari a € 3.971,00, una confezione da 60mg (concentrato e solvente per soluzione per infusione) e una posologia pari a 25 mg/m ² EV ogni 3 settimane, area di superficie corporea media 2,01 m ² , massimo 10 cicli (18,19)
apalutamide	€ 115,81	Costo giornaliero considerando un prezzo confezione pari a € 3.242,75, una confezione da 112 compresse da 240 mg e una posologia di 240 mg/die (11,27)
Trattamenti concomitanti		
prednisone	€ 0,05	Costo giornaliero considerando un prezzo confezione pari a € 1,26, una confezione da 10 compresse da 5 mg e una posologia di 5 mg due volte al giorno (40)
H2-antagonista – ranitidina	€ 0,01	Costo giornaliero considerando un prezzo confezione pari a € 8,20, una confezione da 20 compresse rivestite da 150 mg e una posologia di 150 mg due volte al giorno per 5 giorni (40,41)
anti-emetico – ondansetron	€ 0,72	Costo giornaliero considerando un prezzo confezione pari a € 22,71, una confezione da 6 compresse rivestite da 8 mg e una posologia pari a 8 mg ogni 12 ore fino a 5 giorni, al massimo 32 mg al giorno (40,42)
G-CSF – filgrastim	€ 38,45	Costo giornaliero considerando un prezzo confezione pari a € 57,67, una confezione da 30.000.000 UI, 1 unità uso parenterale e una posologia pari a 500.000 unità/kg al giorno fino a 14 giorni (40,43)
Eventi skeletal-related (SKE)		
Compressione del midollo spinale	€ 5.055,45	Hechmati et al., 2013 (34)
Fratture ossee patologiche	€ 2.160,26	Hechmati et al., 2013 (34)
Radiazioni all'osso	€ 2.547,39	Hechmati et al., 2013 (34)
Interventi chirurgici all'osso	€ 3.465,53	Hechmati et al., 2013 (34)
Eventi avversi		
Dolore addominale	€ 20,66	Considerato uguale al dolore alla schiena
Anemia	€ 1.197,88	DRG 395 (33); Codici: 89.7, 91.42.2, 90.62.2, 90.27.1, 90.04.5, 90.10.4, 90.29.2, 90.40.4, 90.37.4, 90.15.4, 90.10.2, 90.16.3, 90.72.3, 89.52, 88.19, 88.76.1, 89.66, 90.09.2, 90.43.2, 90.14.3, 90.23.5, 90.11.4, 90.42.1, 90.38.4, 89.66, 90.44.3, 99.07.1 (38); Dataview: classe ATC J01, classe ATC D01 (44) Costo stimato considerando il 50% dei pazienti ospedalizzati, il 12% con urgenza (senza ricovero), il 40% sottoposto a visita medica, il 50% sottoposto a un esame completo del sangue, il 100% sottoposto a trattamento farmacologico (antibiotici, antifungini, steroidi, cortisone a basse dosi) per una durata di 34 gg e il 100% sottoposto a trasfusioni di globuli rossi (KOL opinion)
Artralgia	€ 4,50	Favaretto et al., 2017 (35)
Astenia	€ 267,00	Sferrazza et al., 2011 (37)
Dolore alla schiena	€ 20,66	Vouk et al., 2016 (36)
Dolore alle ossa	€ 20,66	Considerato uguale al dolore alla schiena
Diminuzione della libido	€ 0,00	Considerato uguale alla disfunzione erettile
Diarrea	€ 2.076,75	Favaretto et al., 2017 (35)
Dispnea	€ 0,00	Sferrazza et al., 2011 (37)
Disfunzione erettile	€ 0,00	KOL Opinion
Fatigue	€ 11,74	Favaretto et al., 2017 (35)

(Continua)

TABELLA III - (Continua)

Neutropenia febbrile	€ 1.493,33	DRG 398 (33); Codici: 89.7, 91.42.2, 90.62.2, 90.27.1, 90.04.5, 90.10.4, 90.29.2, 90.40.4, 90.37.4, 90.15.4, 90.10.2, 90.16.3, 90.72.3, 89.52, 88.19, 88.76.1, 89.66, 88.19 (38); Dataview: classe ATC J01, classe ATC D01 (44); Chini et al., 2014 (45) Costo stimato considerando il 39% dei pazienti ospedalizzati, il 5% con urgenza (senza ricovero), il 19% ricoverato in day-hospital, il 10% sottoposto a visita medica, il 3% trasportato in ambulanza, il 63% sottoposto a TAC del torace, il 100% sottoposto a trattamento farmacologico (antibiotici, antifungini, steroidi, cortisone a basse dosi) per 34 gg, il 100% sottoposto a trattamento con antibiotici per 10 gg e il 71% trattato con antifungini per 15 gg (<i>KOL opinion</i>)
Ematuria	€ 0,00	Assunzione
Vampate di calore	€ 0,00	Assunzione
Ipertensione	€ 10,33	Codice 89.7 del Tariffario Nazionale (38) Costo ottenuto considerando il 50% dei pazienti sottoposti a visita medica (<i>KOL opinion</i>)
Ipokaliemia	€ 0,00	KOL opinion
Leucopenia	€ 803,82	Vouk et al., 2016 (36)
Nausea	€ 50,95	Favaretto et al., 2017 (35)
Neutropenia	€ 711,01	Codici: 89.7, 91.42.2, 90.62.2, 90.27.1, 90.04.5, 90.10.4, 90.29.2, 90.40.4, 90.37.4, 90.15.4, 90.10.2, 90.16.3, 90.72.3, 89.52, 88.19, 88.76.1, 89.66, 90.09.2, 90.43.2, 90.14.3, 90.23.5, 90.11.4, 90.42.1, 90.38.4, 89.66, 90.44.3, 99.07.1 (38); Dataview: classe ATC J01, classe ATC D01 (44) Costo stimato considerando il 36% dei pazienti ospedalizzati, il 19% ricoverato in day-hospital, il 10% sottoposto a visita medica, il 50% sottoposto a esame completo del sangue, il 65% sottoposto a trattamento con antibiotici per 15,5 gg e il 35% sottoposto a trattamento con antifungini per 15 gg (<i>KOL opinion</i>)
Dolore	€ 678,80	Sferrazza et al., 2011 (37)
Dolore alle estremità	€ 20,66	Vouk et al., 2016 (36)
Trombocitopenia	€ 1.771,08	DRG 397 (33); Codici: 89.7, 91.42.2, 90.62.2, 90.27.1, 90.04.5, 90.10.4, 90.29.2, 90.40.4, 90.37.4, 90.15.4, 90.10.2, 90.16.3, 90.72.3, 89.52, 88.19, 88.76.1, 89.66, 90.09.2, 90.43.2, 90.14.3, 90.23.5, 90.11.4, 90.42.1, 90.38.4, 89.66, 90.44.3, 99.07.1 (38); Dataview: classe ATC J01, classe ATC D01 (44) Costo ottenuto considerando il 12% dei pazienti al Pronto Soccorso con urgenza (senza ricovero), il 50% ricoverato in day-hospital, il 40% sottoposto a visita medica, il 50% sottoposto a esame completo del sangue, il 100% al trattamento farmacologico (antibiotici, antifungini) per una durata di 34 gg e il 100% sottoposto a trasfusioni di concentrati di piastrine per 2 gg (<i>KOL opinion</i>)
Vomito	€ 50,95	Favaretto et al., 2017 (35)
Costi di monitoraggio		
Visita medica	€ 20,66	Codice 89.7 del Tariffario Nazionale
Visita infermieristica	€ 18,88	MEF. Retribuzioni medie pro-capite medici 2016 (46) ARAN. Contratto Collettivo nazionale di Lavoro del comparto SANITÀ. Triennio 2016-2018 (47)
Radiografia/risonanza magnetica	€ 120,08	Codice 88.95.4 del Tariffario Nazionale (38)
Ecocardiogramma	€ 11,62	Codice 89.52 del Tariffario Nazionale (38)
Analisi del sangue	€ 46,09	Codici 91.49.2, 90.62.2, 90.27.1, 90.04.5, 90.09.2, 90.10.4, 90.43.2, 90.14.3, 90.29.2, 90.23.5, 90.40.4, 90.37.4, 90.11.4, 90.15.4, 90.16.3, 90.72.3, 90.42.1, 90.38.4, 89.66 del Tariffario Nazionale (38)
PSA	€ 7,41	Codice 90.56.5 del Tariffario Nazionale (38)
Test per la funzionalità epatica	€ 45,36	Codici 90.01.5, 90.05.1, 90.10.3, 39.92, 90.07.5, 90.04.5, 90.09.02, 90.10.5, 90.75.4, 90.75.5, 90.76.5 del Tariffario Nazionale (38)
Test per la funzionalità renale	€ 3,86	Codici 90.16.3, 90.44.1, 90.16.4 del Tariffario Nazionale (38)
Costi di somministrazione dei farmaci		
Chemioterapia	€ 371,00	DRG 410 (33) Si applica solo a docetaxel e cabazitaxel (19,25) per un totale di somministrazioni annuali pari a 17,33. Tutti gli altri farmaci sono assunti per via orale

SKE: Skeletal-Related Events (eventi scheletrici correlati).



I costi associati ai trattamenti farmacologici e alla loro somministrazione sono stati valorizzati considerando i seguenti parametri: 1) il peso medio (70 kg) e l'Area di Superficie Corporea (1,72 m²) come indicati dalle Linee Guida AIFA (23); 2) la posologia riportata nei Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di ciascun farmaco (19,24-27); 3) il prezzo Ex Factory, IVA esclusa, al netto delle riduzioni temporanee di legge del 5% + 5%, dove applicabili; 4) la durata mediana dei trattamenti per indicazione terapeutica (7,14,28-32); 5) il costo della somministrazione per via endovenosa (EV) della chemioterapia (cabazitaxel e docetaxel), stimato sulla base del Tariffario Nazionale DRG (33).

I costi associati agli eventi scheletrici correlati e agli eventi avversi, le relative frequenze di accadimento (Tabella supplementare S1, Frequenza di accadimento degli eventi avversi; Tabella supplementare S2 Frequenza di accadimento degli Skeletal-Related Events (SKE)) e il consumo di risorse durante il *follow-up* dei pazienti sono stati stimati sulla base di fonti di letteratura (7,14,28-32,34-37) e successivamente validati dall'opinione di esperti clinici italiani. È stato considerato che il monitoraggio dei pazienti avvenga con frequenza trimestrale a eccezione di esami di immagine, analisi del sangue e PSA per i pazienti trattati con ADT, enzalutamide, abiraterone e apalutamide, per cui si è considerata una frequenza semestrale. I costi unitari relativi alle visite e ai test effettuati per il monitoraggio sono stati stimati a partire dalle Tariffe Nazionali (38).

Risultati

Ci si aspetta che la popolazione mHSPC nel 2022, risultante dalla somma dei pazienti *de novo* metastatici (3.600) e *relapsed* (2.600), sia di 6.200 pazienti (il 17% della popolazione PCa).

In base alle fonti epidemiologiche considerate e alla previsione di una crescita annuale dello 0,1%, sono stati stimati 6.200, 6.206 e 6.212 pazienti eleggibili rispettivamente nel primo, nel secondo e nel terzo anno di analisi. Considerando le durate di trattamento e la correzione *half-cycle*, si calcola che a questi pazienti corrispondano 27.916 anni di trattamento nei 3 anni di analisi (3.100, 9.303 e 15.512 nel primo, nel secondo e nel terzo anno, rispettivamente) (Tabella supplementare S3, Computo degli anni di terapia).

Nella Tabella IV, sono riportate le spese annuali per voce di costo (acquisizione e somministrazione dei farmaci, monitoraggio e follow-up dei pazienti, eventi avversi, trattamenti concomitanti e SKE) in ciascuno scenario. Nello scenario *senza enzalutamide*, in cui le alternative terapeutiche per i pazienti mHSPC sono ADT, docetaxel e apalutamide, il costo totale nei 3 anni di trattamento è pari a € 585 milioni rispetto a un costo totale di € 594 milioni nello scenario con anche enzalutamide disponibile per il trattamento dei pazienti mHSPC.

Indipendentemente dallo scenario, l'acquisizione dei farmaci costituisce il maggior contributo alla spesa totale (circa l'80% della spesa). Nello scenario attuale, la spesa attribuibile all'acquisizione di apalutamide è pari complessivamente a circa € 339 milioni nei tre anni di analisi, mentre i costi di acquisizione di enzalutamide contribuiscono per

circa € 63 milioni alla spesa complessiva nei tre anni. Si noti quindi anche come, nello scenario in cui enzalutamide non è disponibile per il trattamento dei pazienti mHSPC, parte della spesa sia associata a questa molecola in quanto utilizzata nelle linee successive delle sequenze di trattamento. Nello scenario *con enzalutamide*, nei tre anni di analisi, i costi di acquisizione di apalutamide risultano pari a circa € 169 milioni (solo trattamento mHSPC) e i costi di acquisizione di enzalutamide pari a € 240 milioni, di cui € 177 milioni per il trattamento dei pazienti mHSPC. La riduzione dei costi di acquisizione di apalutamide e l'aumento di quelli relativi a enzalutamide è dovuta al fatto che si è assunto che apalutamide ed enzalutamide, essendo entrambe nuove terapie antiandrogene non steroidee, si dividano equamente il mercato.

Si attende quindi che l'introduzione di enzalutamide per il trattamento dei pazienti mHSPC porti a un impatto netto cumulativo nei tre anni pari a € 8,9 milioni (+1,55%), passando da € 688.000 nel primo anno di trattamento a € 5,6 milioni nell'anno 3.

Le analisi di sensibilità univariate registrano l'impatto netto sul budget del SSN a seguito di variazioni dei parametri del modello. Le variabili che hanno il maggiore impatto sui risultati dell'analisi sono riportate in un diagramma a tornado (Fig. 1). Dall'analisi emerge che le durate di trattamento e la posologia delle nuove molecole (apalutamide ed enzalutamide) sono le variabili che determinano la maggiore sensibilità dei risultati.

In particolare, diminuendo o aumentando del 15% la posologia di enzalutamide, l'impatto sul budget varia rispettivamente tra € -17,8 milioni ed € +35,6 milioni, cosa che corrisponde al -3% e al +6% rispetto alla spesa totale sostenuta nello scenario attuale dal SSN.

Nelle analisi di scenario sono state considerate ipotesi alternative di suddivisione del mercato tra enzalutamide e apalutamide (60%-40% e 40%-60%) e dunque la conseguente proporzionale redistribuzione delle quote di mercato tra le sequenze di trattamento. I risultati dell'analisi evidenziano come variazioni nella distribuzione delle quote di mercato tra le nuove molecole abbiano un impatto sul budget del SSN pari complessivamente a +/-20% (Fig. 1).

Sono inoltre state considerate diverse ipotesi di sconto dei farmaci apalutamide ed enzalutamide (Tab. V) al fine di valutare l'impatto di eventuali sconti confidenziali concordati con AIFA (si noti che il valore puntuale dello sconto non è noto per la natura confidenziale dello stesso). Come atteso, si può notare che l'impatto di budget diminuisce all'aumentare dello sconto di enzalutamide e aumenta all'aumentare dello sconto di apalutamide. Nei casi in cui lo sconto è uguale fra enzalutamide e apalutamide (valori sulla diagonale della Tabella V), l'impatto di budget diminuisce di circa € 850.000 per ogni 10% di sconto aggiuntivo. Negli scenari in cui la differenza tra gli sconti di enzalutamide e apalutamide è del 10% (fascia immediatamente sotto o sopra la diagonale della Tabella V), l'impatto di budget non supera € 25,8 milioni e potrebbe arrivare a generare un risparmio di € 14,0 milioni. Scenari con differenze di sconto fra enzalutamide e apalutamide oltre il 20% non sono stati considerati in quanto ritenuti inverosimili.

TABELLA IV - Dettaglio della spesa a carico del Servizio Sanitario Nazionale: scenario senza (A) e con (B) enzalutamide e impatto (B-A)

SENZA ENZALUTAMIDE (A)				
	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Totale a tre anni
Totale senza enzalutamide	€ 45.019.058	€ 150.097.615	€ 389.899.253	€ 585.015.925
Acquisizione dei farmaci	€ 32.039.932	€ 118.352.364	€ 329.082.750	€ 479.475.045
<i>Enzalutamide</i>	€ 0	€ 4.640.636	€ 57.888.918	€ 62.529.554
<i>Apalutamide</i>	€ 26.226.320	€ 99.707.222	€ 212.658.802	€ 338.592.344
<i>Altri farmaci</i>	€ 5.813.612	€ 14.004.505	€ 58.535.030	€ 78.353.147
Somministrazione	€ 4.554.396	€ 4.744.146	€ 7.871.321	€ 17.169.862
Monitoraggio	€ 2.627.783	€ 8.334.608	€ 13.816.185	€ 24.778.577
Altri costi*	€ 5.796.946	€ 18.666.497	€ 39.128.997	€ 63.592.441
CON ENZALUTAMIDE (B)				
	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Totale a tre anni
Totale con enzalutamide	€ 45.707.526	€ 152.715.035	€ 395.481.771	€ 593.904.333
Acquisizione dei farmaci	€ 32.696.570	€ 120.848.772	€ 334.407.171	€ 487.952.514
<i>Enzalutamide</i>	€ 13.769.798	€ 56.990.656	€ 169.542.740	€ 240.303.195
<i>Apalutamide</i>	€ 13.113.160	€ 49.853.611	€ 106.329.401	€ 169.296.172
<i>Altri farmaci</i>	€ 5.813.612	€ 14.004.505	€ 58.535.030	€ 78.353.147
Somministrazione	€ 4.554.396	€ 4.744.146	€ 7.871.321	€ 17.169.862
Monitoraggio	€ 2.627.783	€ 8.334.608	€ 13.816.185	€ 24.778.577
Altri costi*	€ 5.828.777	€ 18.787.509	€ 39.387.094	€ 64.003.379
Differenza di budget (B-A)				
	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Totale a tre anni
Totale impatto € (%)	€ 688.469 (+1,53%)	€ 2.617.420 (+1,76%)	€ 5.582.519 (+1,47%)	€ 8.888.407 (+1,55%)
Acquisizione dei farmaci	€ 656.639	€ 2.496.409	€ 5.324.422	€ 8.477.469
<i>Enzalutamide</i>	€ 13.769.798	€ 52.350.020	€ 111.653.822	€ 177.773.641
<i>Apalutamide</i>	-€ 13.113.160	-€ 49.853.611	-€ 106.329.401	-€ 169.296.172
<i>Altri farmaci</i>	€ 0	€ 0	€ 0	€ 0
Somministrazione	€ 0	€ 0	€ 0	€ 0
Monitoraggio	€ 0	€ 0	€ 0	€ 0
Altri costi*	€ 31.830	€ 121.011	€ 258.097	€ 410.938

*Sono inclusi costi riferiti a eventi avversi, trattamenti concomitanti ed eventi Skeletal-related.

Nota: Le somme potrebbero non essere precise a causa di arrotondamenti.

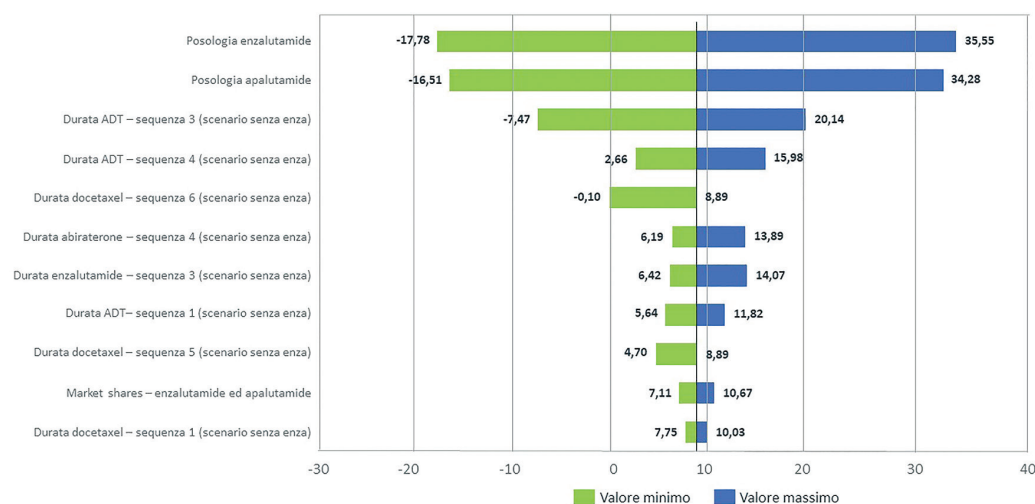


Fig. 1 - Analisi di sensibilità – Impatto netto di budget (in milioni di euro).

TABELLA V - Impatto di budget netto considerando possibili sconti dei trattamenti di nuova introduzione

		Sconto enzalutamide							
		Senza sconto	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%
Sconto apalutamide	Senza sconto	8,89 M€	-8,89 M€	-26,67 M€					
	10%	25,82 M€	8,04 M€	-9,75 M€	-27,51 M€				
	20%	42,75 M€	24,97 M€	7,19 M€	-10,58 M€	-28,36 M€			
	30%		41,90 M€	24,12 M€	6,35 M€	-11,43 M€	-29,21 M€		
	40%			41,05 M€	23,27 M€	5,50 M€	-12,28 M€	-30,06 M€	
	50%				40,20 M€	22,43 M€	4,65 M€	-13,13 M€	-30,91 M€
	60%					39,36 M€	21,58 M€	3,80 M€	-13,98 M€
	70%						38,51 M€	20,73 M€	2,95 M€

Discussione

Dall'analisi di impatto sul budget emerge che l'introduzione di enzalutamide tra le opzioni terapeutiche per il trattamento dei pazienti adulti con mHSPC determinerà un impatto netto sul budget del SSN italiano pari a € 688.000 e a € 2,6 ed € 5,6 milioni nel primo, nel secondo e nel terzo anno di analisi rispettivamente. L'impatto crescente negli anni di analisi riflette l'inserimento delle nuove coorti di pazienti e quindi l'aumento dei pazienti in trattamento, lungo l'orizzonte temporale considerato. Si attende inoltre che l'aumento dei costi dovuto all'introduzione di enzalutamide per il trattamento dei pazienti mHSPC sarà, nel tempo, almeno in parte compensato da una riduzione dei costi nelle linee successive di trattamento. Si attende infatti che, con l'anticipazione dell'utilizzo di un farmaco ad alta efficacia, diminuirà l'utilizzo di enzalutamide nelle linee successive di terapia.

L'analisi qui descritta non è però priva di limitazioni associate sia alla qualità delle informazioni disponibili utilizzate per calibrare il modello che alle assunzioni considerate per semplificare la realtà.

In primo luogo, dati l'approccio per sequenze di trattamento, la recente rimborsabilità di apalutamide (maggio 2022 (11)) e la contestuale introduzione sul mercato di enzalutamide e apalutamide (maggio 2022 (11,13)), sono state necessarie diverse assunzioni relative alle quote di mercato. In particolare, le quote di mercato dei trattamenti sono state distribuite tra le varie sequenze attraverso un approccio matematico e la stima dei pazienti in trattamento con apalutamide (rimborsato a partire dal 2022) si basa su valutazioni relative al suo *place in therapy* rispetto alle altre alternative terapeutiche a oggi disponibili. Si attende un incremento dell'impatto sul budget qualora enzalutamide prendesse quote di mercato da sequenze terapeutiche con in prima linea un farmaco diverso da apalutamide.

Inoltre, il modello avrebbe beneficiato della validazione esterna delle frequenze relative alle varie sequenze di trattamento da parte di clinici italiani. Tuttavia, le analisi di scenario dove vengono esplorate distribuzioni di quote di mercato alternative mostrano come queste abbiano un impatto sul budget del SSN relativamente limitato.

In secondo luogo, l'approccio utilizzato non prende in considerazione la maggiore efficacia di enzalutamide e il suo impatto in termini di: 1) variazione della mortalità e conseguente impatto sulla popolazione nel corso del tempo; 2) costi della terapia; 3) riduzione dei costi di monitoraggio. Tuttavia, si attende che l'impatto sulla popolazione nel corso del tempo sia contenuto in quanto la mortalità dei pazienti mHSPC è generalmente bassa, come emerso dai risultati di efficacia degli studi clinici di fase III ARCHES ed ENZAMENT (14-16), in cui la sopravvivenza mediana dei pazienti non è stata raggiunta dopo 60 mesi (15) e la maggior parte dei pazienti mHSPC (circa l'80%) rimane in vita lungo un orizzonte temporale di 3 anni (16).

Inoltre, la maggiore efficacia in termini di *progression free survival* (PFS), che potrebbe comportare un tempo di trattamento maggiore e un conseguente aumento dei costi di terapia, non influenza nel modello il calcolo della stima dei costi di acquisizione dei farmaci in quanto è stato direttamente considerato il tempo mediano di trattamento di enzalutamide.

Infine, si attende che l'inclusione dei dati di efficacia nel modello possa avere un impatto sui costi di monitoraggio residuale visto il loro peso relativo sulla spesa totale (inferiore all'1% in entrambi gli scenari).

Infine, il presente studio non considera l'effetto del tetto di spesa complessivo di enzalutamide valido per tutte le indicazioni rimborsate (mHSPC, mCRPC e nmCRPC) (maggio 2022 (13)) introdotto con l'obiettivo di controllare la spesa della nuova molecola per il SSN. Il modello analizza infatti l'impatto finanziario per il SSN relativo all'introduzione di enzalutamide per il trattamento dei pazienti mHSPC e non l'impatto complessivo associato all'introduzione della molecola. Nel modello vengono considerati i pazienti con mHSPC che poi progrediscono allo stato di mCRPC e sono quindi esclusi i pazienti nmCRPC e quelli che in prima diagnosi si trovano già nello stato di mCRPC. Alla stesura di questo articolo non esistono meccanismi di controllo della spesa, quali il tetto di molecola, per gli altri farmaci inclusi nell'analisi.

Nonostante queste limitazioni, le analisi di sensibilità mostrano come il fattore che determina la maggiore sensibilità dei risultati, rappresentato dalla posologia di

enzalutamide, abbia un impatto, in termini di variazione percentuale rispetto alla spesa totale per mHSPC, compreso tra il -3% e il +6% sui costi totali sostenuti attualmente dal SSN. Ciò dimostra, pertanto, la robustezza dei risultati del modello.

Questo studio rappresenta, al meglio della nostra conoscenza, la prima analisi di stima dell'impatto finanziario sul budget del Servizio Sanitario Nazionale italiano associato all'introduzione di enzalutamide per il trattamento dei pazienti adulti con mHSPC.

Dai risultati emerge come, a fronte di un beneficio clinico dimostrato dagli studi clinici di fase III ARCHES ed ENZAMET (14-16) e da una recente *Network Meta-Analysis* (39), si abbia un aumento della spesa per il sistema sanitario contenuto (inferiore al 2%).

Conclusioni

Dall'analisi di budget impact emerge che la rimborsabilità in Italia di enzalutamide per il trattamento dei pazienti adulti con carcinoma alla prostata metastatico ormono-sensibile comporterà un incremento relativamente esiguo della spesa sanitaria, che non compromette la sostenibilità del Sistema Sanitario italiano. La dimostrata efficacia della nuova molecola in termini di sopravvivenza, progressione della malattia e profilo di tollerabilità in grado di preservare la qualità della vita dei pazienti porta quindi a leggere la maggiore spesa come un investimento in termini di salute.

Acknowledgements

Gli Autori ringraziano Alessandra Di Costanzo, di IQVIA, che ha contribuito alla stesura di questo articolo.

Disclosures

Conflict of interest: FF, during the preparation of this article was an employee of IQVIA Italia, who receives honoraria for professional services from several pharma companies. PDR is an employee of Astellas Pharma S.p.A. Italia.
Financial support: This study was supported by an unrestricted grant by Astellas Pharma S.p.A. Italia.

Bibliografia

1. AIOM: Linee guida del Carcinoma della Prostata. 2021. [Online](#) (Accessed October 2022)
2. AIRTUM: I numeri del cancro in Italia. 2020. [Online](#) (Accessed October 2022)
3. Scher HI, Heller G. Clinical states in prostate cancer: toward a dynamic model of disease progression. *Urology*. 2000;55(3):323-327. [CrossRef PubMed](#)
4. Anantharaman A, Small EJ. Tackling non-metastatic castration-resistant prostate cancer: special considerations in treatment. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2017;17(7):625-633. [CrossRef PubMed](#)
5. Iacovelli R, Ciccarese C, Mosillo C, et al. Comparison Between Prognostic Classifications in De Novo Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer. *Target Oncol*. 2018;13(5):649-655. [CrossRef PubMed](#)
6. Gravis G, Boher JM, Joly F, et al; GETUG. Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU15 Trial. *Eur Urol*. 2016;70(2):256-262. [CrossRef PubMed](#)
7. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(8):737-746. [CrossRef PubMed](#)
8. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al; STAMPEDE investigators. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10024):1163-1177. [CrossRef PubMed](#)
9. Aly M, Leval A, Schain F, et al. Survival in patients diagnosed with castration-resistant prostate cancer: a population-based observational study in Sweden. *Scand J Urol*. 2020;54(2):115-121. [CrossRef PubMed](#)
10. Chen J, Ni Y, Sun G, et al. Comparison of Current Systemic Combination Therapies for Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer and Selection of Candidates for Optimal Treatment: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2020;10:519388. [CrossRef PubMed](#)
11. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana: GU n.115 del 18-5-2022. [Online](#) (Accessed October 2022)
12. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana: GU n.248 del 16-10-2021. [Online](#) (Accessed October 2022)
13. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana: GU n.128 del 3-6-2022. [Online](#) (Accessed October 2022)
14. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37(32):2974-2986. [CrossRef PubMed](#)
15. Armstrong AJ, Azad AA, Iguchi T, et al. Improved Survival With Enzalutamide in Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2022;40(15):1616-1622. [CrossRef PubMed](#)
16. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et al; ENZAMET Trial Investigators and the Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(2):121-131. [CrossRef PubMed](#)
17. Parker C, Castro E, Fizazi K, et al; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020;31(9):1119-1134. [CrossRef PubMed](#)
18. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana GU n.272 del 31-10-2020. [Online](#) (Accessed March 2023)
19. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Cabazitaxel. [Online](#) (Accessed October 2022)
20. Kerney, data on file. 2020.
21. Beca J, Majeed H, Chan KKW, Hotte SJ, Loblaw A, Hoch JS. Cost-effectiveness of docetaxel in high-volume hormone-sensitive metastatic prostate cancer. *Can Urol Assoc J* 2019;13(12):396-40. [CrossRef](#)
22. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. *J Clin Oncol*. 2018 Apr 10;36(11):1080-1087. [CrossRef PubMed](#)
23. 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. [CrossRef](#) (Accessed October 2022)
24. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Xtandi. [Online](#) (Accessed October 2022)



25. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Docetaxel. [Online](#) (Accessed October 2022)
26. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Abiraterone. [Online](#) (Accessed October 2022)
27. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Apalutamide. [Online](#). (Accessed October 2022)
28. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, Gravis G, Bodrogi I, Mackenzie MJ, Shen L, Roessner M, Gupta S, Sartor AO; TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010 Oct 2;376(9747):1147-54. [CrossRef PubMed](#)
29. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al; COU-AA-302 Investigators. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*. 2013;368(2):138-148. [CrossRef PubMed](#)
30. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al; TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(15):1502-1512. [CrossRef PubMed](#)
31. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al; TITAN Investigators. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(1):13-24. [CrossRef PubMed](#)
32. Devlin N, Herdman M, Pavesi M, et al. Health-related quality of life effects of enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an in-depth post hoc analysis of EQ-5D data from the PREVAIL trial. *Health Qual Life Outcomes*. 2017;15(1):130. [CrossRef PubMed](#)
33. Supplemento ordinario n. 8 alla Gazzetta Ufficiale, Serie generale 23, 2013 – Tariffe Ospedaliere. [Online](#) (Accessed October 2022)
34. Hechmati G, Cure S, Gouépo A, et al. Cost of skeletal-related events in European patients with solid tumours and bone metastases: data from a prospective multinational observational study. *J Med Econ*. 2013;16(5):691-700. [CrossRef PubMed](#)
35. Favaretto A, Grossi F, Morabito A, Ravasio R. Il costo degli eventi avversi associati ad Afatinib, Erlotinib e Gefitinib nel trattamento del tumore del polmone non a piccole cellule con mutazione EGFR. *Glob Reg Health Technol Assess*. 2017;4(1):e187-e196. [CrossRef](#)
36. Vouk K, Benter U, Amonkar MM, et al. Cost and economic burden of adverse events associated with metastatic melanoma treatments in five countries. *J Med Econ*. 2016;19(9):900-912. [CrossRef PubMed](#)
37. Sferrazza A, Nicolotti N, Thiene DD, Veneziano MA, Capri S, de Waure C, et al. L'osteoporosi in Italia: risorse utilizzate dal SSN e relativi costi. *Italian Journal of Public Health*. 2011;8 (Suppl.2):23-24.
38. Supplemento ordinario n. 8 alla Gazzetta Ufficiale, Serie generale 23, 2013 – Tariffe Ambulatoriali. [CrossRef](#) (Accessed October 2022)
39. Sathianathan NJ, Koschel S, Thangasamy IA, et al. Indirect Comparisons of Efficacy between Combination Approaches in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol*. 2020;77(3):365-372. [CrossRef PubMed](#)
40. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Elenco dei farmaci in classe A. [Online](#) (Accessed October 2022)
41. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Ranitidina. [Online](#) (Accessed October 2022)
42. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Ondansteron. [Online](#) (Accessed October 2022)
43. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Filgrastim. [Online](#) (Accessed October 2022)
44. IQVIA sales data. Data on file. 2021.
45. Chini F, Farchi S, Camilloni L, Giarrizzo ML, Giorgi Rossi P. Health care costs and functional outcomes of road traffic injuries in the Lazio region of Italy. *Int J Inj Contr Saf Promot*. 2016;23(2):145-154. [CrossRef PubMed](#)
46. MEF. Retribuzioni medie pro-capite medici 2016 Conto Annuale [Internet]. [Online](#) (Accessed October 2022)
47. ARAN. Contratto Collettivo nazionale di Lavoro del comparto SANITA'. Triennio 2016-2018 CCNL comparto Sanità. [Online](#) (Accessed October 2022)