

Analisi di costo-efficacia di Brentuximab Vedotin + CHP in pazienti con linfoma anaplastico a grandi cellule sistemico

Andrea Marcellusi¹, Chiara Bini², Laura Fioravanti³, Silvia Ripoli³, Paolo Morelli⁴

¹Department of Pharmaceutical Sciences – DISFARM, University of Milan, Milan - Italy

²Faculty of Economics, Economic Evaluation and HTA (EEHTA), CEIS, University of Rome “Tor Vergata”, Rome - Italy

³Patient Value & Access Department, Takeda Italia S.p.A., Rome - Italy

⁴Medical Department, Takeda Italia S.p.A., Rome - Italy

Cost-effectiveness of Brentuximab Vedotin plus chemotherapy as frontline treatment of systemic anaplastic large cell lymphoma in Italy

Objective: Systemic anaplastic large cell lymphoma (sALCL) is a rare and severe non-Hodgkin lymphoma. Despite its clinical relevance, the aetiology of this disease is unknown, not allowing the patient to prevent and counteract it. This study investigates the cost-effectiveness of Brentuximab Vedotin (BV) in combination with cyclophosphamide, doxorubicin and prednisone (CHP) for the front-line treatment of patients with sALCL in Italy.

Methods: The analysis was conducted from the perspective of the National Health Service using a three-state partitioned survival model with cycles lasting 21 days and a lifetime time horizon. The survival curves were taken from three-year follow-up data of ECHELON-2 trial. Costs were obtained from published literature and national tariffs. For all drugs, ex-factory prices net of the mandatory reductions required by law were considered.

Results: Compared with CHOP, BV in combination with CHP was associated with an increase of € 46,349 total costs, 2.3 life years and 1.8 quality-adjusted life-years (QALYs) respectively. The incremental cost-utility ratios (ICUR) were estimated equal to € 25,367/QALY compared with CHOP, resulting below the value of € 41,411/QALY for severe diseases in Italy.

Conclusions: Based on data from 3 years of follow-up from the ECHELON-2 trial, BV in combination with CHP is estimated a cost-effective option versus CHOP for the front-line treatment of sALCL in Italy. Data from 5-year from the ECHELON-2 trial confirmed the advantage in terms of PFS and OS. The analysis also suggested that treatment with BV+CHP may be cost-effective compared with CHOEP.

Keywords: Brentuximab Vedotin, Cost-effectiveness analysis, Economic evaluation, sALCL, Systemic anaplastic large cell lymphoma

Introduzione

Il linfoma anaplastico a grandi cellule sistemico (sALCL) rappresenta una forma rara, severa e aggressiva di linfoma non-Hodgkin (LNH) e risulta caratterizzato da una crescita eccessiva di globuli bianchi che interessa i linfociti T. L'espressione dell'antigene specifico CD30+ è una delle caratteristiche dell'ALCL; la diagnosi di linfoma viene completata attraverso esami diagnostici specifici (1).

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) definisce quattro differenti tipi di ALCL: linfoma anaplastico a grandi cellule sistemico positivo per la chinasi dei linfomi ALK (sALCL ALK+), linfoma anaplastico a grandi cellule sistemico ALK negativo (sALCL ALK-), linfoma anaplastico cutaneo primitivo a grandi cellule (pcALCL) e linfoma associato a protesi mammarie (Breast Implant Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma, BIA-ALCL) (2). Il sALCL ALK+ è più comune nei bambini e nei giovani adulti e risulta caratterizzato da un tasso di sopravvivenza del 70-90% a 5 anni, a differenza del sALCL ALK-, connotato da una maggiore prevalenza negli individui con un'età maggiore di 40 anni e a cui è associato un tasso di sopravvivenza del 40-60% a 5 anni (3). Tra tutti i linfomi non-Hodgkin, il sALCL ha un'occorrenza pari al 3% nell'adulto e pari al 10-20% nell'età pediatrica (3). Complessivamente, il sALCL è un linfoma maligno aggressivo e potenzialmente letale con una sopravvivenza globale a 5 anni che varia dal 23% al 50% per i gruppi di pazienti a più alto rischio (4). In

Received: September 17, 2024

Accepted: March 24, 2025

Published online: April 30, 2025

This article includes supplementary material

Indirizzo per la corrispondenza:

Chiara Bini

email: chiara.bini@uniroma2.it



Global & Regional Health Technology Assessment - ISSN 2283-5733 - www.aboutscience.eu/grhta

© 2025 The Authors. This article is published by AboutScience and licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0).

Commercial use is not permitted and is subject to Publisher's permissions. Full information is available at www.aboutscience.eu

media, i pazienti con sALCL ALK+ hanno risultati migliori con il 60% di sopravvivenza libera da fallimento (Failure-Free Survival, FFS) a 5 anni (vs 36% dei pazienti con ALK-, $p = 0,015$) e il 70% di OS a 5 anni (vs 49% dei pazienti con ALK-, $p = 0,016$) (4). Invece, nei pazienti con score di rischio più elevato (International Prognostic Index, IPI, > 2), la FFS a 5 anni è del 23-25% e l'OS a 5 anni è del 23-33% (4).

A oggi, le terapie di prima linea impiegate per il trattamento del sALCL sono i trattamenti chemioterapici CHOP (ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina e prednisone) e CHOEP (ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina, etoposide e prednisone) e la combinazione di Brentuximab Vedotin (BV) con ciclofosfamide, doxorubicina e prednisone (CHP) (5). A settembre 2021 il BV, designato farmaco orfano nel gennaio 2012 da parte dell'EMA (6), ha ricevuto l'autorizzazione all'immissione in commercio con regime di rimborsabilità da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) per il trattamento di pazienti adulti non precedentemente trattati affetti da linfoma anaplastico a grandi cellule sistemico (7). Tale decisione si è basata sulla valutazione dello studio clinico di fase 3 ECHELON-2, al follow-up a 3 anni, condotto su pazienti con linfoma a cellule T periferico CD30+ non precedentemente trattati, incluso il sottotipo sALCL (8), al fine di valutare l'efficacia di BV+CHP rispetto a CHOP. Tale studio ha dimostrato come ai pazienti trattati con BV+CHP risulti associata una riduzione del rischio di progressione o morte per qualsiasi causa (endpoint primario dello studio clinico valutato con revisione centrale indipendente in cieco) pari al 41% (Hazard Ratio [HR] Progression Free Survival [PFS] = 0,59; IC 95%: 0,42-0,84], $p = 0,0031$) rispetto ai pazienti trattati con CHOP (8).

All'ultimo follow-up a 5 anni (5), nel sottogruppo dei pazienti con sALCL, che rappresentavano il 70% dei pazienti arruolati, è stato dimostrato un vantaggio significativo in termini di PFS: 60,6% (IC 95%: 49,5-69,9%) per BV+CHP rispetto al 48,4% (IC 95%: 39,6-56,7%) per CHOP. Con riferimento alla curva di Overall Survival (OS), la stima a 5 anni è risultata pari al 75,8% (IC 95%: 68,2-81,9%) per BV+CHP e pari al 68,7% (IC 95%: 60,5-75,6%) per i pazienti trattati con CHOP. I corrispondenti HR sono pari a 0,55 (IC 95%: 0,39-0,79; $p = 0,0009$) per la PFS e pari a 0,66 (IC 95%: 0,43-1,01, $p = 0,0529$) per l'OS (5). Alla luce dei risultati dello studio ECHELON-2 (follow-up a 5 anni), le più recenti Linee Guida NCCN 2024 sono state aggiornate e riportano che l'attuale standard di terapia di prima linea per sALCL è BV+CHP (9). Anche in una *review* recentemente pubblicata sul trattamento dei PTCL, in accordo con le Linee Guida National Comprehensive Cancer Network (NCCN), viene chiaramente affermato che l'attuale standard di trattamento di prima linea per i pazienti affetti da sALCL, indipendentemente dalla positività dell'ALK, sia rappresentato dall'aggiunta di Brentuximab Vedotin alla chemioterapia con ciclofosfamide, doxorubicina e prednisone (BV+CHP) (10).

L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare la costo-efficacia di BV in combinazione con CHP rispetto a CHOP in pazienti adulti con sALCL precedentemente non trattati secondo la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Inoltre, dal momento che il trattamento con CHOEP risulta molto utilizzato nella pratica clinica nazionale per il

trattamento di pazienti adulti con sALCL, nonostante l'assenza di un confronto diretto con BV+CHP, si è tentato di stimare i costi e l'efficacia di CHOEP al fine di confrontarli con CHOP e con BV+CHP. L'analisi di costo-efficacia presentata di seguito è stata utilizzata ai fini della richiesta di estensione delle indicazioni di BV+CHP alla terapia di prima linea di sALCL nel 2021; tuttavia, al fine di fornire una valutazione economica più attuale rispetto a quella condotta nel 2021, i prezzi dei farmaci impiegati all'interno dell'analisi sono stati aggiornati secondo le informazioni disponibili fino al 31 dicembre 2023. Le altre risorse sanitarie considerate all'interno dell'analisi economica sono state valorizzate mediante i tariffari nazionali delle prestazioni ambulatoriali e delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti vigenti al momento della redazione di questo manoscritto (Gazzetta Ufficiale n. 23 del 28-01-2013 (11)).

Metodi

L'analisi è stata condotta attraverso l'impiego di un modello di sopravvivenza partizionato precedentemente pubblicato in letteratura e impiegato per la valutazione della costo-efficacia di BV+CHP rispetto a CHOP in pazienti con sALCL non precedentemente trattati nel Regno Unito (12).

Questa tipologia di modello è comunemente utilizzata in oncologia poiché permette di modellare l'appartenenza a ciascuno stato di salute direttamente mediante le curve di sopravvivenza (PFS e OS) riportate negli studi clinici ed è stata implementata in tutte le analisi di costo-efficacia condotte fino a oggi per il BV (13-15). Tale modello presenta, inoltre, il vantaggio di non dover sottostare a ipotesi più restrittive di norma presenti nei modelli markoviani, come, per esempio, la necessità di trasformare i dati osservati in probabilità di transizione.

In maniera conservativa, le curve di OS e PFS utilizzate all'interno del modello sono state ottenute dallo studio clinico ECHELON-2 con un follow-up a 3 anni.

La mortalità della popolazione generale è stata implementata attraverso le tavole di mortalità della popolazione residente in Italia (16).

La coorte teorica di pazienti adulti con sALCL, seguita secondo un orizzonte temporale *lifetime*, conserva le caratteristiche dei pazienti arruolati all'interno dello studio clinico ECHELON-2 (età media pari a 52 anni, BSA media pari a 1,87 m² e peso medio pari a 74,42 kg). Il modello simula il percorso terapeutico dei pazienti con sALCL registrandone gli outcome di efficacia e sicurezza e i costi diretti sanitari ad essi associati (17), quindi il costo dei trattamenti farmacologici, il costo relativo al monitoraggio della malattia, il costo di gestione degli eventi avversi e il costo associato alle cure di fine vita.

Le stime di utilità impiegate all'interno dell'analisi sono state ottenute dai dati dell'EQ-5D-3L somministrato ai pazienti arruolati nello studio clinico ECHELON-2.

Il modello economico ha restituito, per ciascuna opzione di trattamento analizzata, i costi diretti totali associati alla gestione e al trattamento dei pazienti, gli anni di vita (Life Years) e gli anni di vita aggiustati per la qualità (Quality Adjusted Life Years). Sono stati poi calcolati il rapporto di costo-efficacia incrementale (Incremental Cost-Effectiveness Ratio, ICER, costo per anno di vita guadagnato) e il rapporto

incrementale di costo-utilità (Incremental Cost-Utility Ratio, ICUR, costo per QALY guadagnato). Sia i costi, sia gli outcome sono stati scontati considerando un tasso di sconto pari al 3% annuo (18). Tenendo conto della rarità e della gravità della neoplasia oggetto di analisi, l'ICUR stimato è stato valutato considerando la soglia di disponibilità a pagare per QALY guadagnato osservata a livello nazionale per le malattie severe pari a € 41.411 (19). Al fine di analizzare l'incertezza dei risultati ottenuti con l'analisi del caso base, sono state condotte un'analisi di sensibilità deterministica a una via (One-way Deterministic Sensitivity Analysis, DSA) e un'analisi di sensibilità probabilistica (Probabilistic Sensitivity Analysis, PSA). La prima consente di valutare la sensibilità dei risultati ottenuti con l'analisi del caso base rispetto alla variazione di ciascun parametro di input, mentre la seconda valuta l'effetto congiunto dell'incertezza associata ai parametri a cui viene assegnata una distribuzione teorica di probabilità (Tab. A.5 in Allegato) sui risultati ottenuti con l'analisi del caso base. In particolare, attraverso la PSA viene attribuita una distribuzione probabilistica a ciascun parametro del modello; in questo modo, ciascun parametro potrà variare, contemporaneamente agli altri, in relazione a quella determinata distribuzione probabilistica. I QALY e i costi risultanti da ciascuna simulazione vengono registrati e mostrati attraverso il piano di costo-efficacia (20,21). La PSA consente inoltre di valutare la probabilità di costo-efficacia di ciascun trattamento in analisi con riferimento a una gamma di valori soglia di costo-efficacia. La probabilità di costo-efficacia rispetto a ciascun valore soglia viene rappresentata attraverso la curva di accettabilità di costo-efficacia (21,22).

Con riferimento all'analisi secondaria circa il confronto di CHOEP con BV+CHP, dal momento che non risultano presenti

studi di confronto diretto con BV+CHP, al fine di stimare il beneficio clinico incrementale di BV+CHP rispetto a CHOEP è stata condotta un'analisi di confronto indiretto (*Indirect Treatment Comparison*, ITC) utilizzando CHOP come collegamento terapeutico.

Struttura del modello di sopravvivenza partizionato

Il modello, riportato nella Figura 1, comprende tre differenti stati di salute mutualmente esclusivi: sopravvivenza libera da progressione (PFS), progressione di malattia (Progressed Disease, PD) e morte. La quota di pazienti che nel tempo risulta nello stato di PFS (definita sulla base dell'endpoint primario dello studio clinico ECHELON-2 (8)) è stata stimata direttamente mediante la curva di PFS, mentre la percentuale di pazienti nello stato di PD è stata ottenuta come differenza tra le curve di OS e PFS.

Coerentemente con lo schema posologico adottato all'interno dello studio clinico ECHELON-2, la durata dei cicli del modello risulta pari a 21 giorni. Il modello tiene conto, inoltre, della correzione "half-cycle" per i costi e per gli outcome (23).

Confronto indiretto tra BV+CHP e CHOEP

Al fine di identificare le evidenze circa il trattamento con CHOEP nella popolazione con sALCL non trattata, è stata condotta una revisione sistematica della letteratura (RSL), ma le evidenze sono risultate limitate o di scarsa qualità (24,25). In particolare, due studi emersi dalla RSL facevano riferimento esclusivamente a pazienti con sALCL ALK+ e includevano pazienti con qualsiasi punteggio dell'indice prognostico internazionale (IPI), mentre lo studio ECHELON-2 includeva la popolazione sALCL ALK+ con punteggio di IPI ≥ 2 . Dal

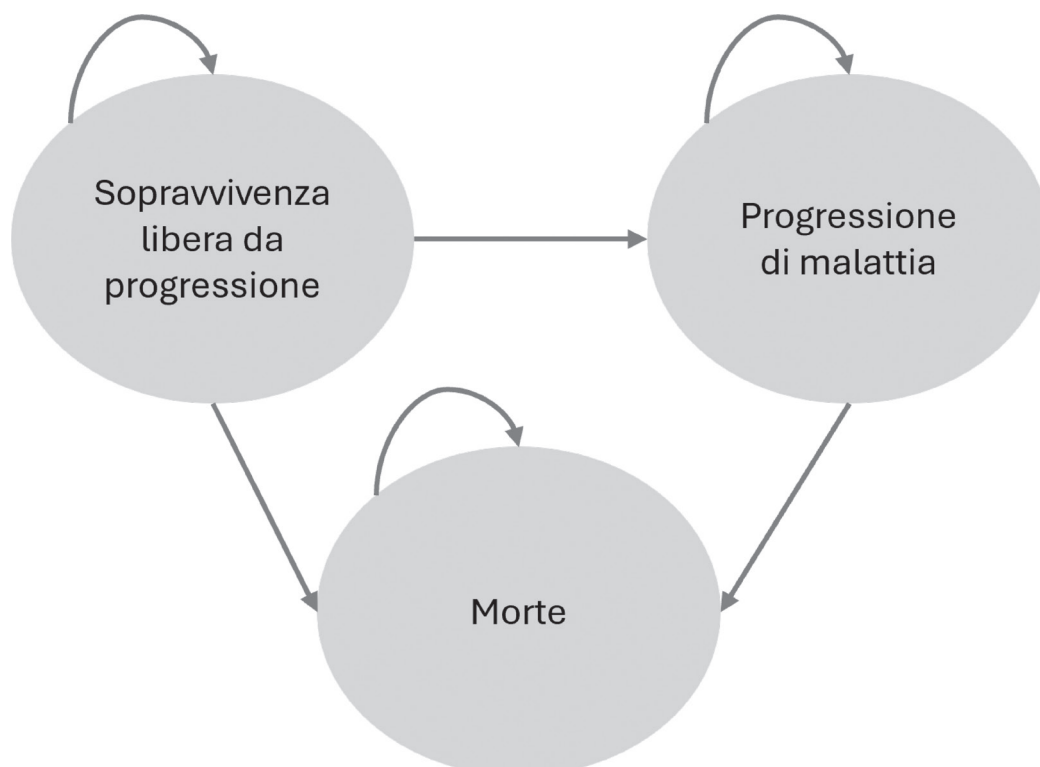


FIGURA 1 - Struttura del modello.

momento che le popolazioni arruolate negli studi emersi dalla RSL sono risultate incomparabili con i dati dello studio clinico ECHELON-2 (8) non è stato possibile utilizzarle nell'ambito dell'analisi ITC.

In assenza di evidenze specifiche per la popolazione sALCL, l'analisi ITC è stata effettuata considerando le evidenze che hanno confrontato CHOEP con CHOP per l'intera popolazione di pazienti con linfoma periferico a cellule T, ipotizzando che i risultati potessero essere applicabili alla popolazione sALCL. È stata condotta una *network meta-analysis* (NMA) (26) testando sia il modello a effetti fissi, sia il modello a effetti casuali. Il modello economico è stato implementato mediante gli *hazard ratios* (HRs) stimati dal modello a effetti casuali (HR di CHOEP vs CHOP per la PFS pari a 1,42; HR di CHOEP vs CHOP per l'OS pari a 1,18) in considerazione dell'eterogeneità delle caratteristiche dei pazienti arruolati negli studi clinici utilizzati nella NMA; gli HR stimati dal modello a effetti fissi (HR di CHOEP vs CHOP per la PFS pari a 1,94; HR di CHOEP vs CHOP per l'OS pari a 1,37) sono stati testati nella DSA.

Modellizzazione dei dati di efficacia nel lungo periodo

La modellizzazione delle curve di PFS e OS di BV+CHP e CHOP oltre l'orizzonte temporale dello studio clinico è stata effettuata in linea con quanto riportato all'interno del modello economico sviluppato nel Regno Unito.

La modellizzazione delle curve di OS e PFS è stata effettuata adottando un approccio di modellizzazione congiunto, dunque adattando una singola curva parametrica a entrambi i bracci di trattamento con un fattore di aggiustamento (coefficiente) per tenere conto dell'effetto del trattamento.

La bontà di adattamento delle curve parametriche è stata valutata dall'unità di supporto alle decisioni del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (27), mentre la plausibilità clinica è stata valutata dal comitato consultivo costituito a supporto dello sviluppo del modello economico nel Regno Unito e composto da sei clinici e quattro economisti sanitari. La distribuzione a cui è risultato associato il miglior adattamento statistico (valori minori di AIC e BIC) è stata la distribuzione gamma generalizzata. Tutte le estrapolazioni parametriche sono state inoltre sottoposte all'attenzione del comitato consultivo, il quale ha suggerito che la distribuzione gamma generalizzata fosse quella in grado di riflettere maggiormente gli esiti a lungo termine per entrambe le curve (PFS e OS); ai fini dell'analisi, per entrambi i bracci di trattamento, l'estrapolazione lifetime delle curve di PFS e OS è stata dunque effettuata utilizzando la distribuzione gamma generalizzata. Le curve di sopravvivenza estrapolate incorporano la mortalità della popolazione generale (derivata dalle tavole di mortalità della popolazione generale fornite dall'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT) con riferimento all'anno 2022 (16)). Nel lungo termine, in linea con quanto suggerito dal comitato consultivo costituito a supporto del modello sviluppato nel Regno Unito, il rischio di morte per sesso ed età della popolazione generale è stato aggiustato mediante un tasso di mortalità standardizzato pari a 1,21, al fine di riflettere, così come suggerito dal comitato consultivo, la riduzione dell'aspettativa di vita associata a un aumento dei tassi di tossicità cardiaca e del rischio di tumori maligni primari e

secondari per i pazienti che sono in remissione a lungo termine a seguito di un sALCL rispetto alla popolazione generale.

Eventi avversi

La frequenza degli eventi avversi è stata ricavata dallo studio clinico di riferimento ECHELON-2 (8) e dallo studio di Wunderlich et al. del 2003 (28). Sono stati considerati gli eventi di grado 3-4 che si sono verificati in almeno il 5% dei pazienti, a eccezione della diarrea di grado 1-2, identificata di interesse clinico da parte dei clinici coinvolti nell'analisi. La frequenza degli eventi avversi, per BV+CHP e CHOP, è stata valutata all'interno dello studio clinico ECHELON-2 dal giorno 1 alla visita a fine trattamento o 30 giorni dopo la fine del trattamento, secondo l'evento avvenuto prima. Dal momento che, successivamente a questo evento, i pazienti non risultavano più in trattamento, gli eventi avversi non sono stati estrapolati oltre questo periodo ed è stato assunto che tutti i costi e i QALY persi associati agli eventi avversi si siano verificati nel primo ciclo del modello. Nella Tabella A.1 in Allegato sono riportati il numero medio di eventi avversi e la durata media di ciascun evento avverso per paziente espressa in giorni. I dati riferiti a CHOEP sono stati assunti pari a quelli emersi per CHOP, a eccezione di quegli eventi disponibili negli studi di CHOEP. In particolare, lo studio di Wunderlich et al. 2003 (28) è stato impiegato al fine di ottenere la frequenza degli eventi avversi anemia, leucopenia e trombocitopenia per il trattamento con CHOEP, considerando le stime emerse per i pazienti con età ≤ 60 anni.

Terapie di consolidamento e linee di trattamento successive

Dopo almeno 6 cicli di trattamento con BV+CHP, CHOP o CHOEP i pazienti, in accordo con le attuali Linee Guida e review (9,10), possono ricevere una terapia di consolidamento mediante un trapianto di cellule staminali autologo o mediante radioterapia. La proporzione di pazienti che si sottopone a tali terapie è stata considerata osservando lo studio clinico ECHELON-2 (8) per BV+CHP e CHOP, mentre, per CHOEP, sono state assunte le stesse proporzioni riscontrate per CHOP. Nella popolazione sALCL, 37 pazienti (23%) nel braccio BV+CHP e 20 pazienti (13%) nel braccio CHOP hanno ricevuto un trapianto di cellule staminali autologo come terapia di consolidamento. La proporzione di pazienti che all'interno dello studio clinico ECHELON-2 ha ricevuto una terapia di consolidamento con radioterapia è risultata pari al 9% e al 3% rispettivamente nel braccio BV+CHP e nel braccio CHOP.

Successivamente alla progressione della malattia, i pazienti trattati in prima linea con BV+CHP potranno ricevere, mediamente, un numero di linee di terapia di salvataggio pari a 1,6, mentre i pazienti trattati in prima linea con CHOP o CHOEP potranno ricevere un trattamento successivo solamente con BV (8,23 cicli (13)). Adattando il dato proveniente dallo studio clinico ECHELON-2 alla realtà italiana, in base al parere dei clinici esperti a livello nazionale e coinvolti nello sviluppo del modello economico, è stato assunto che mediamente il 59% dei pazienti trattati con CHOP, che nello studio aveva richiesto una terapia successiva, sia trattato con BV. Inoltre, è stato assunto che, mediamente, il 22% dei

pazienti trattati con BV+CHP, che nello studio aveva richiesto una terapia successiva, sia trattato con i regimi polichemio-terapici oggi disponibili in Italia. La proporzione di pazienti trattata in prima linea con CHOEP che dopo progressione risulta trattata con BV è stata assunta pari alla quota emersa per il trattamento con CHOP. La proporzione di pazienti che ha ricevuto un trapianto di cellule staminali successivo è stata stimata, per entrambi i bracci di trattamento, mediante lo studio clinico ECHELON-2; tali quote sono risultate pari al 23% e al 25% rispettivamente per il braccio BV+CHP e per il braccio CHOP. Il modello considera che il 62,96% dei pazienti trapiantati effettua un trapianto di cellule staminali autologo, mentre il 37,04% dei pazienti effettua un trapianto di cellule staminali allogenico (come da studio clinico ECHELON-2). Per la terapia con CHOEP sono state assunte le stesse proporzioni di pazienti considerate per il trattamento con CHOP, sia con riferimento al trapianto di cellule staminali (come terapia di consolidamento successiva) sia con riferimento alla radioterapia.

Valori di utilità per stato di salute

Le misure di utilità utilizzate in questa analisi provengono dai dati dell'EuroQol-5 Dimension-3 Level (EQ-5D-3L) somministrato ai pazienti arruolati nello studio clinico ECHELON-2 (14). I dati EQ-5D-3L sono stati raccolti fino alla morte del paziente o alla chiusura dello studio, secondo l'evento che si è verificato per primo. Le utilità sono state stimate in corrispondenza di ciascuno stato di salute (Tab. 1). Secondo i clinici coinvolti nell'analisi economica sviluppata nel Regno Unito, la neuropatia periferica avrebbe un impatto maggiore sulla qualità della vita correlata alla salute dei pazienti (29). Nel modello è stato dunque considerato un decremento di utilità separato per la neuropatia periferica, considerando una durata media dell'evento avverso per paziente dallo studio clinico ECHELON-2 pari a 4,34 e a 3,65 giorni rispettivamente per BV+CHP e CHOP. Per i pazienti in trattamento con CHOEP è stato assunto lo stesso numero di giorni emerso per i pazienti in trattamento con CHOP. Nella Tabella 1 sono riportati le utilità e i decrementi di utilità considerati nell'analisi.

Dati di consumo di risorse e di costo

Il modello tiene conto dei costi di acquisizione e somministrazione dei trattamenti farmacologici, del costo di acquisizione e somministrazione delle chemioterapie di salvataggio, del costo associato al monitoraggio del

trattamento e della malattia, del costo associato alla gestione degli eventi avversi e del costo di fine vita. Il costo di acquisizione associato a ciascun trattamento di prima linea è stato stimato considerando i prezzi ex-factory al netto delle due riduzioni obbligatorie di legge (5%+5%) e la posologia, il numero medio di cicli di trattamento, il peso medio (74,4 kg) e la BSA media (1,87 m²) riportati nello studio clinico ECHELON-2 (Tab. 2).

Per il costo dell'infusione è stata utilizzata la tariffa nazionale delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale associata al codice 99.25 (Iniezione o infusione di sostanze chemioterapiche per tumore) e pari a € 9,71 (30). Per la prima linea di trattamento è stata inoltre considerata la somministrazione di tre farmaci concomitanti per la profilassi (Filgrastim, Levofloxacin e Aciclovir); tali trattamenti sono stati considerati per entrambi i bracci di trattamento per il 100% dei pazienti in trattamento con BV+CHP, per il 50% dei pazienti in trattamento con CHOP e per il 75% dei pazienti in trattamento con CHOEP (opinione di esperti clinici a livello nazionale) (Tab. 2).

Il costo delle chemioterapie di salvataggio è stato stimato sulla base delle informazioni riportate nella Tabella A.2 in Allegato. Il costo associato al monitoraggio è stato calcolato considerando il costo sostenuto durante il trattamento (applicato come costo iniziale) e considerando i costi relativi ai successivi tre anni post-trattamento (applicato al numero di pazienti non in trattamento sopravvissuti in quegli anni). Nella fase di progressione della malattia, il costo di monitoraggio è stato applicato alla percentuale di pazienti in progressione di malattia in ciascun ciclo. I costi unitari delle risorse impiegate per il monitoraggio dei pazienti sono stati ottenuti dal tariffario nazionale delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale (Tab. 3) (30). La valorizzazione della gestione degli eventi avversi di grado 3-4 è stata effettuata assumendo una gestione dell'evento avverso in ricovero ordinario; tali costi sono stati dunque stimati attraverso l'utilizzo del tariffario nazionale delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti (11) e del rapporto annuale sull'attività di ricovero ospedaliero per l'anno 2018 (31) (Tab. 3). Per gli eventi avversi di grado 1-2 è stata assunta una gestione del paziente in regime ambulatoriale (30). Inoltre, per i pazienti che hanno sperimentato una neutropenia febbrile che non hanno effettuato una profilassi (0% dei pazienti nel braccio BV+CHP, 50% nel braccio CHOP e 25% nel braccio CHOEP), è stato considerato anche il costo della somministrazione del fattore di crescita pegfilgrastim.

TABELLA 1 - Utilità e decrementi di utilità inclusi nell'analisi

	Valore medio utilità	Fonte
Malattia libera da progressione	0,77	ECHELON-2 [8]
Progressione di malattia	0,64	ECHELON-2 [8]
Decrementi o incrementi di utilità		
Terapia di consolidamento con trapianto di cellule staminali	0,05	ECHELON-2 [8]
Eventi avversi	-0,031	ECHELON-2 [8]
Neuropatia periferica	-0,330	ECHELON-2 [8]



TABELLA 2 - Modalità di somministrazione e costi di acquisizione dei trattamenti di prima linea e concomitanti

Regime terapeutico di prima linea	Farmaco	Posologia e durata del trattamento	Costo per ciclo	Fonte
BV	Brentuximab Vedotin	1,8 mg/kg/giorno somministrati come infusione endovenosa il primo giorno di ogni ciclo (ciclo da 21 giorni) per 6,2 cicli	€ 8.058,50	Prezzo: Lista AIFA classe H; posologia: ECHELON-2
CHP	Ciclofosfamide	750 mg/m2/giorno somministrati come infusione endovenosa il primo giorno di ogni ciclo (ciclo da 21 giorni) per 6,2 cicli	€ 15,54	Prezzo: Lista AIFA classe H; posologia: ECHELON-2
	Doxorubicina	50 mg/m2/giorno somministrati come infusione endovenosa il primo giorno di ogni ciclo (ciclo da 21 giorni) per 6,2 cicli	€ 63,25	Prezzo: Lista AIFA classe H; posologia: ECHELON-2
	Prednisone	100 mg/giorno per via orale 5 giorni per ogni ciclo (ciclo da 21 giorni) per 6,2 cicli	€ 4,88	Prezzo: Farmadati; posologia: ECHELON-2
CHOP	Ciclofosfamide	750 mg/m2/giorno somministrati come infusione endovenosa il primo giorno di ogni ciclo (ciclo da 21 giorni) per 5,8 cicli	€ 15,54	Prezzo: Lista AIFA classe H; posologia: ECHELON-2
	Doxorubicina	50 mg/m2/giorno somministrati come infusione endovenosa il primo giorno di ogni ciclo (ciclo da 21 giorni) per 5,8 cicli	€ 63,25	Prezzo: Lista AIFA classe H; posologia: ECHELON-2
	Prednisone	100 mg/giorno per via orale 5 giorni per ogni ciclo (ciclo da 21 giorni) per 5,8 cicli	€ 4,88	Prezzo: Farmadati; posologia: ECHELON-2
	Vincristina	1,4 mg/m2/giorno somministrati come infusione endovenosa il primo giorno di ogni ciclo (ciclo da 21 giorni) per 5,8 cicli	€ 13,39	Prezzo: Lista AIFA classe H; posologia: ECHELON-2
CHOEP	Ciclofosfamide	750 mg/m2/giorno somministrati come infusione endovenosa il primo giorno di ogni ciclo (ciclo da 21 giorni) per 5,8 cicli	€ 15,54	Prezzo: Lista AIFA classe H; posologia: ECHELON-2
	Doxorubicina	50 mg/m2/giorno somministrati come infusione endovenosa il primo giorno di ogni ciclo (ciclo da 21 giorni) per 5,8 cicli	€ 63,25	Prezzo: Lista AIFA classe H; posologia: ECHELON-2
	Prednisone	100 mg/giorno per via orale 5 giorni per ogni ciclo (ciclo da 21 giorni) per 5,8 cicli	€ 4,88	Prezzo: Lista AIFA classe H; posologia: ECHELON-2
	Etoposide	100 mg/m2/giorno somministrati come infusione endovenosa 3 giorni per ogni ciclo (ciclo da 21 giorni) per 5,8 cicli	€ 39,94	Prezzo: Lista AIFA classe H; posologia: Wöhrer et al. 2004 [39]
	Vincristina	1,4 mg/m2/giorno somministrati come infusione endovenosa il primo giorno di ogni ciclo (ciclo da 21 giorni) per 5,8 cicli	€ 13,39	Prezzo: Lista AIFA classe H; posologia: ECHELON-2
Trattamenti concomitanti	Posologia e durata del trattamento		Costo per ciclo	Fonte
Filgrastim	0,37 mg/giorno per 7 giorni per ciclo (6,2 cicli per BV+CHP, 5,8 cicli per CHOP e CHOEP)		€ 483,84	Prezzo: Farmadati; Posologia: RCP
Levofloxacin	500 mg/giorno per 7 giorni per ciclo (6,2 cicli per BV+CHP, 5,8 cicli per CHOP e CHOEP)		€ 5,82	Prezzo: Farmadati; Posologia: RCP
Aciclovir	400 mg/giorno per 14 giorni per ciclo (6,2 cicli per BV+CHP, 5,8 cicli per CHOP e CHOEP)		€ 6,74	Prezzo: Farmadati; Posologia: RCP
Trattamenti per i pazienti non sottoposti a profilassi e che manifestano neutropenia febbrile	Posologia		Costo per ciclo	Fonte
Pegfilgrastim	6 mg in concomitanza con il verificarsi della neutropenia febbrile		€ 54,85	Prezzo: Farmadati; Posologia: RCP

TABELLA 3 - Costi unitari delle risorse impiegate per il monitoraggio, degli eventi avversi e delle terapie di consolidamento e successive

Monitoraggio	Costo unitario	Fonte
Tomografia computerizzata	€ 77,87	Tariffario nazionale delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale. Media dei codici: 87.03.7; 87.41; 88.01.1; 88.01.3 [30]
Tomografia a emissione di positroni (PET)	€ 1.071,65	Tariffario nazionale delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale. Codice 92.18.6 [30]
Visita generale	€ 20,66	Tariffario nazionale delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale. Codice 89.7 [30]
Emocromo completo	€ 5,75	Tariffario nazionale delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale. Somma dei codici: 90.62.2; 91.49.2 [30]
Biochimica clinica	€ 14,26	Tariffario nazionale delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale. Somma dei codici: 91.49.2; 90.28.1; 90.14.1; 90.14.2; 90.14.3; 90.16.3 [30]
Biopsia del midollo osseo	€ 48,86	Tariffario nazionale delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale. Codice 41.31 [30]
Urea ed elettroliti	€ 13,23	Tariffario nazionale delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale. Somma dei codici: 91.49.2; 90.44.1; 90.13.4; 90.10.2 [30]
Test di funzionalità epatica	€ 17,87	Tariffario nazionale delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale. Somma dei codici: 91.49.2; 90.04.5; 90.09.2; 90.05.1; 90.23.5; 90.05.5; 90.10.4; 90.25.5; 90.29.2 [30]
Eventi avversi	Costo unitario	Fonte
Neutropenia	€ 1.676,00	Tariffe nazionali delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti; DRG 395 [11]
Neutropenia febbrile	€ 1.676,00	Tariffe nazionali delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti; DRG 395 [11]
Anemia	€ 1.676,00	Tariffe nazionali delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti; DRG 395 [11]
Leucopenia	€ 2.330,51	Costo ponderato considerando le dimissioni dei ricoveri ordinari con durata di degenza > 1 giorno e entro soglia (Rapporto SDO 2018 [31]) per i DRG 398-399 [11]
Trombocitopenia	€ 5.001,64	Costo ponderato considerando le dimissioni dei ricoveri ordinari con durata di degenza > 1 giorno e entro soglia (Rapporto SDO 2018 [31]) per i DRG 403-404 [11]
Polmonite	€ 3.194,57	Costo ponderato considerando le dimissioni dei ricoveri ordinari con durata di degenza > 1 giorno e entro soglia (Rapporto SDO 2018 [31]) per i DRG 089-090 [11]
Diarrea	€ 20,66	Tariffario nazionale delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale. Codice 89.7 [30]
Terapie di consolidamento e successive	Costo unitario	Fonte
Trapianto autologo	€ 59.806	Tariffe nazionali delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti; DRG 481 [11]
Trapianto allogenico	€ 59.806	Tariffe nazionali delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti; DRG 481 [11]
Radioterapia	€ 1.471,00	Tariffe nazionali delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti; DRG 409 [11]

I costi unitari del trapianto autologo e allogenico sono stati valorizzati mediante la tariffa nazionale associata al DRG 481 (Trapianto di midollo osseo), mentre il costo della radioterapia è stato valorizzato mediante la tariffa nazionale associata al DRG 409 (RADIOTERAPIA) e pari a € 1.471 (11) (Tab. 3). Il costo del trapianto autologo e della radioterapia come terapia di consolidamento è stato considerato come un costo one-off, quindi applicato una sola volta (a 6 mesi dall'inizio del trattamento, ciclo 9 del modello). Con riferimento alla

frequenza con cui i pazienti si sottopongono al monitoraggio della malattia, il modello tiene conto della frequenza delle risorse impiegate durante e dopo il trattamento. Le chemioterapie di salvataggio considerate nell'analisi con le rispettive posologie e quote di utilizzo sono riportate nella Tabella in Allegato (Tab. A.2). Il costo del trattamento con chemioterapia di salvataggio è stato moltiplicato per il numero medio di linee successive e applicato ai pazienti che, in corrispondenza di ciascun ciclo del modello, entravano nello stato di

progressione di malattia. Il costo di somministrazione associato alle chemioterapie di salvataggio è stato stimato assumendo il costo di un ricovero (tariffa associata al DRG 404 pari a € 1.823 (11)) per la prima somministrazione, mentre per le successive è stata considerata la tariffa nazionale delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale associata al codice 99.25 (30).

Le Linee Guida NCCN per la popolazione con linfoma periferico a cellule T (Peripheral T-cell lymphoma, PTCL) (32) specificano che i pazienti che ottengono una risposta completa o parziale alla terapia di salvataggio potrebbero essere presi in considerazione per il trapianto di cellule staminali; il modello ha dunque considerato, tra i costi di progressione della malattia, anche il costo del trapianto di cellule staminali autologo o allogenico successivo. Inoltre, la frequenza delle risorse impiegate per il monitoraggio della malattia è stata definita sulla base dello stato della malattia (malattia senza progressione, progressione della malattia) (Tab. A.3 in Allegato). Le frequenze associate al monitoraggio della malattia in fase pre-progressione sono state ottenute dallo studio clinico ECHELON-2, dalla submission TA478 (13) e dal protocollo di somministrazione di CHOP nel Regno Unito (33); la frequenza con cui i pazienti si sottopongono al monitoraggio in fase di progressione della malattia è stata assunta pari a quella presentata nella submission TA478 e uguale per BV+CHP, CHOP e CHOEP (Tab. A.3 in Allegato).

Il costo per le terapie di fine vita è stato calcolato valorizzando il ricorso alle ospedalizzazioni, alle residenze sanitarie assistite e all’assistenza domiciliare, secondo le assunzioni riportate in Allegato (Tab. A.4).

Analisi di sensibilità

Per valutare l’incertezza degli input utilizzati nel modello economico, sono state condotte una DSA e una PSA. In particolare, con riferimento alla PSA sono state condotte 5.000

simulazioni Monte Carlo; i parametri inclusi nella PSA e le distribuzioni probabilistiche impiegate sono riportati nella Tabella A.5 in Allegato. Per tutti i parametri provenienti dallo studio clinico ECHELON-2, è stata considerata la variabilità osservata all’interno dello studio clinico, mentre, per tutti gli altri parametri, è stata considerata una variabilità pari al 20% (34). Inoltre, dal momento che l’analisi del caso base si basa sui prezzi al netto degli sconti obbligatori di legge (5%+5%), è stata condotta un’analisi di scenario sul prezzo di Brentuximab Vedotin, al fine di valutare l’impatto degli accordi confidenziali sui risultati di costo-efficacia.

Risultati

Il modello ha stimato, per un paziente rappresentativo affetto da sALCL non precedentemente trattato in un orizzonte temporale lifetime, un incremento dei costi totali associato al trattamento con BV+CHP rispetto a CHOP pari a € 46.349; tale incremento risulta principalmente attribuibile al costo di acquisizione di BV+CHP, il quale viene leggermente compensato dalla riduzione del costo associato al trattamento successivo con BV+CHP (-€ 13.507), del costo del trapianto autologo successivo (-€ 904), del costo relativo al monitoraggio (-€ 13) e dei costi di fine vita (-€ 199) (Tab. 4).

In termini di efficacia, il modello ha stimato un incremento dei LY e dei QALY associato al trattamento con BV+CHP rispetto a CHOP rispettivamente pari a 2,3 LY e a 1,8 QALY. L’ICER e l’ICUR sono risultati rispettivamente pari a € 19.981/LY e a € 25.367/QALY.

Dal momento che le alternative terapeutiche incluse all’interno dell’analisi sono mutuamente esclusive e dal momento che il trattamento utilizzato per un gruppo di pazienti è indipendente, per ipotesi, dai trattamenti utilizzati negli altri gruppi, sono stati riportati anche i rapporti di costo-efficacia incrementale calcolati per ciascuna alternativa successiva, dal costo minore a quello più elevato (Tab. 5). In

TABELLA 4 - Risultati dell’analisi di costo-efficacia – BV+CHP vs CHOP

Valori scontati (prospettiva SSN)	CHOP [A]	BV+CHP [B]	Differenza [Δ =B-A]	ICER/ICUR
Costi totali	€ 38.220	€ 84.569	€ 46.349	
Costo di acquisizione	€ 1.976	€ 52.943	€ 50.967	
Costo di somministrazione	€ 56	€ 60	€ 4	
Costo di monitoraggio	€ 5.526	€ 5.512	-€ 13	
Costo degli eventi avversi	€ 2.637	€ 2.844	€ 207	
Costo del trattamento successivo con BV+CHP	€ 13.507	€ 0	-€ 13.507	
Costo della chemioterapia di salvataggio	€ 0	€ 3.899	€ 3.899	
Costo della radioterapia di consolidamento	€ 38	€ 125	€ 88	
Costo del trapianto autologo come terapia di consolidamento	€ 7.656	€ 13.464	€ 5.808	
Costo del trapianto autologo successivo	€ 5.019	€ 4.115	-€ 904	
Costo di fine vita	€ 1.807	€ 1.607	-€ 199	
Years of life	12,4	14,8	2,3	€ 19.981
QALYs	8,8	10,6	1,8	€ 25.367



TABELLA 5 - Costo totale, efficacia totale e rapporto di costo-efficacia incrementale per paziente in relazione ai differenti trattamenti alternativi

Strategie di trattamento	Costi totali	QALY totali	ICUR
CHOP	€ 38.220	8,8	-
CHOEP	€ 47.096	7,8	Dominato*
BV+CHP	€ 84.569	10,6	€ 13.454**

*vs CHOP; **vs CHOEP.

TABELLA 6 - Risultati dell'analisi di scenario

BV	ICUR vs CHOP	ICUR vs CHOEP
(-0/-10%)	€ 24.469	€ 12.947
(-10/-20%)	€ 22.475	€ 11.820
(-20/-30%)	€ 20.481	€ 10.693
(-30/-40%)	€ 18.486	€ 9.566
(-40/-50%)	€ 16.492	€ 8.439
(-50/-60%)	€ 14.398	€ 7.255

Ogni classe include i punti percentuali che sono stati simulati come ipotetici sconti per BV (come trattamento di prima linea e linea successiva). Esempio: ogni fascia di sconto (p. es., (-0/-10%)) descrive la gamma di sconti applicati a BV. Il valore € 25.783 rappresenta il valore medio di ICUR vs CHOP applicando sconti tra l'1% e il 10%.

particolare, al trattamento con CHOEP risultano associati un costo maggiore e un'efficacia inferiore rispetto al trattamento con CHOP (CHOEP dominato da CHOP), mentre, con riferimento al confronto di BV+CHP con CHOEP, BV+CHP risulta costo-efficace rispetto a CHOEP, con un ICUR stimato pari a € 13.454/QALY.

Dall'osservazione del grafico tornado è possibile affermare come i parametri a cui risulta associato il maggiore impatto sull'ICUR facciano riferimento ai coefficienti relativi alla distribuzione gamma impiegata per la modellizzazione lifetime della curva di OS (Fig.2) .

Le Figure 3 e 4 mostrano rispettivamente il piano di costo-efficacia e la curva di accettabilità di costo-efficacia di

BV+CHP rispetto a CHOP. Il piano di costo-efficacia mostra come circa il 100% delle 5.000 simulazioni Monte Carlo effettuate ricada all'interno del primo quadrante (maggiori costi e maggiore efficacia associati a BV+CHP rispetto a CHOP) (Fig. 3); inoltre, tale figura (Fig. 3) mostra come circa il 95% delle simulazioni si trovi al di sotto della disponibilità a pagare per QALY guadagnato osservata per le malattie severe in Italia e pari a € 41.411/QALY. Mediante l'osservazione della curva di accettabilità di costo-efficacia è possibile osservare come, in corrispondenza di una disponibilità a pagare per QALY guadagnato pari a € 41.411/QALY, la probabilità di costo-efficacia di BV+CHP rispetto a CHOP sia pari al 95% (Fig. 4). La PSA condotta per il confronto di BV+CHP rispetto a CHOEP ha mostrato una probabilità di costo-efficacia di BV+CHP rispetto a CHOEP pari al 100% (Fig. A in Allegato).

La Tabella 6 mostra i risultati dell'analisi di scenario condotta al fine di valutare l'impatto della variabilità dei prezzi di Brentuximab Vedotin sugli ICUR stimati dal modello economico.

Discussione

Sebbene il linfoma anaplastico a grandi cellule sistemico sia riconosciuto come una patologia invalidante e aggressiva, sono a oggi ancora sconosciute le sue cause eziologiche. La presente analisi è stata condotta al fine di valutare i costi diretti e l'efficacia del trattamento con BV+CHP rispetto a CHOP in pazienti adulti con sALCL precedentemente non trattati relativamente al contesto nazionale. In misura conservativa sono stati utilizzati, come dati di input del modello, i dati provenienti dallo studio clinico ECHELON-2, con follow-up a 3 anni. Il modello di sopravvivenza partizionato impiegato nell'ambito di questa analisi economica è stato precedentemente adottato anche in altri Paesi per la valutazione della costo-efficacia di BV+CHP in pazienti con sALCL precedentemente non trattati e risulta in linea con il percorso clinico di cura per il trattamento di questi pazienti (12, 35, 36). L'analisi ha mostrato come il trattamento con BV+CHP in pazienti con sALCL possa risultare un'alternativa costo-efficace rispetto al trattamento con CHOP, con un ICUR stimato pari a € 26.680/

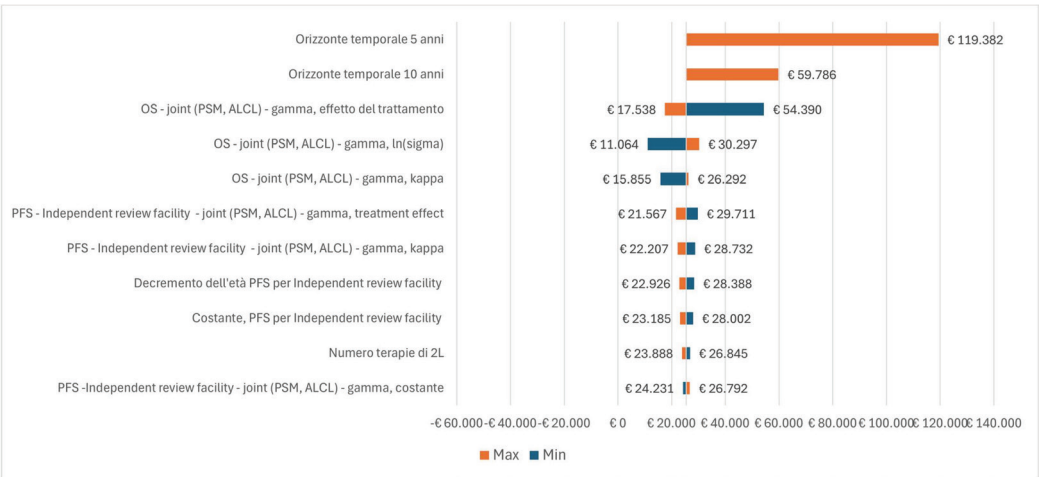


FIGURA 2 - Grafico tornado - BV+CHP vs CHOP.

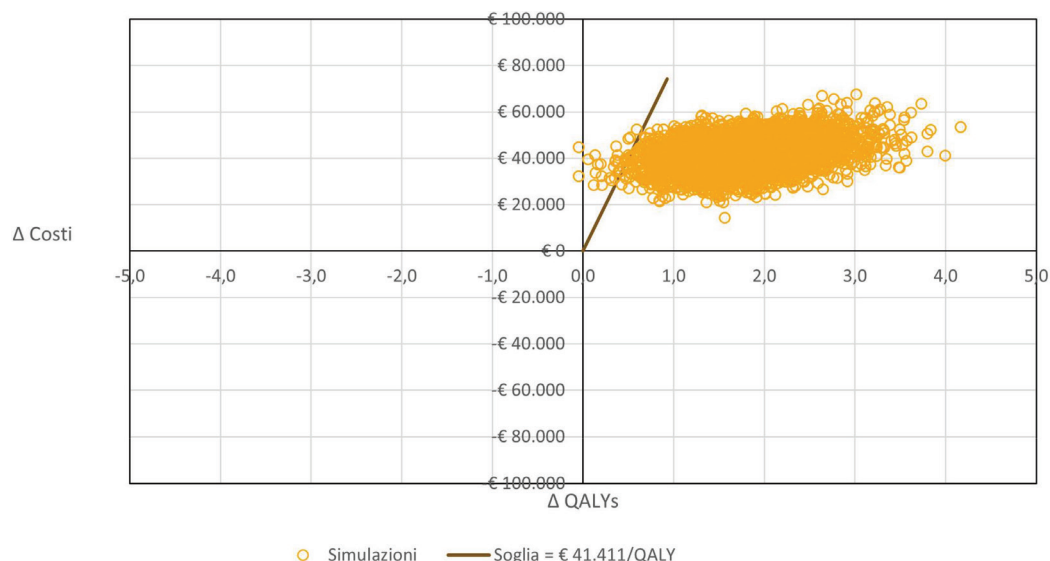


FIGURA 3 - Piano di costo-efficacia, BV+CHP vs CHOP, soglia pari a € 41.411/QALY.

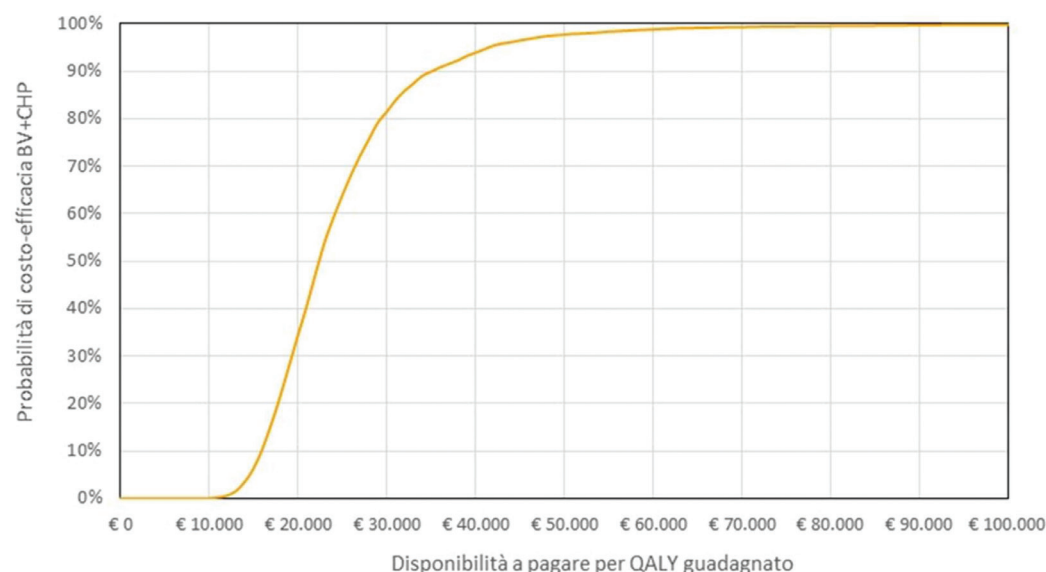


FIGURA 4 - Curva di accettabilità di costo-efficacia, BV+CHP vs CHOP.

QALY, dunque al di sotto del valore osservato a livello nazionale per le malattie severe pari a € 41.411 (19).

Con riferimento al confronto tra CHOP e CHOEP (alternative mutuamente esclusive), l'analisi ha fatto emergere come al trattamento con CHOEP corrispondano costi più elevati e un'efficacia inferiore rispetto al trattamento con CHOP (+€ 8.876 e -1 QALY per paziente trattato con CHOEP rispetto a CHOP). Inoltre, l'analisi secondaria, condotta per il confronto di BV+CHP con CHOEP suggerisce come il trattamento con BV+CHP sia costo-efficace anche rispetto al trattamento con CHOEP, con un ICUR stimato pari a € 14.222/QALY.

Un recente studio condotto nel Regno Unito al fine di valutare la costo-efficacia di BV+CHP rispetto a CHOP utilizzando i dati dello studio clinico ECHELON-2 (12) ha mostrato come, rimuovendo gli effetti del ritrattamento dei pazienti con BV dopo BV+CHP in prima linea, la costo-efficacia di BV+CHP

rispetto a CHOP venga mantenuta, con un ICER pari a £ 29.760/QALY considerando il ritrattamento e pari a £ 27.761/QALY escludendo il ritrattamento con BV (12); entrambi i valori sono risultati al di sotto della soglia di disponibilità a pagare considerata dal NICE pari a £ 30.000/QALY (37). Un ulteriore studio condotto negli Stati Uniti al fine di valutare la costo-efficacia di BV+CHP rispetto a CHOP utilizzando i dati provenienti dallo studio ECHELON-2 ha dimostrato come BV+CHP sia un'opzione di trattamento costo-efficace per i pazienti con linfoma periferico a cellule T con espressione di CD30 non trattati in precedenza (38). Tale studio ha stimato un ICER pari a \$ 89.217/QALY (1,79 QALYs incrementali e un costo totale incrementale pari a \$ 159.388 rispetto al trattamento con CHOP) e una probabilità di costo-efficacia di BV+CHP rispetto a CHOP in corrispondenza di una soglia di disponibilità a pagare pari a \$ 150.000 pari all'82% (38).

Sebbene la presente analisi sia stata condotta attraverso l'utilizzo di un modello decisionale già validato, quest'ultimo presenta alcune limitazioni. Un limite dell'analisi di costo-efficacia sviluppata riguarda la popolazione sALCL, che è rappresentata da un sottogruppo dello studio ECHELON-2 e non dall'intera popolazione che si intendeva trattare (ITT). Tuttavia, si parla di un sottogruppo che costituiva una buona parte della popolazione (70%) e che ha mantenuto il rigore di un ampio set di dati con un follow-up sostanziale (12). Inoltre, il modello ha assunto un'età iniziale pari a quella della coorte ECHELON-2 sALCL, pari a 52 anni. Si tratta di un'età leggermente più giovane rispetto a quella suggerita da altre fonti per una popolazione del Regno Unito (12). Questa discrepanza potrebbe limitare la generalizzabilità dei risultati, soprattutto rispetto a decisioni terapeutiche da intraprendere nei pazienti anziani. Tuttavia, l'analisi di sensibilità mostra come tale parametro non abbia un impatto rilevante sui risultati. Inoltre, l'assenza di uno studio clinico di confronto diretto tra BV+CHP e CHOEP rappresenta un ulteriore limite dello studio per cui i risultati dell'analisi rispetto a questo confronto dovrebbero tenere conto dei limiti associati alla NMA condotta per il confronto di CHOEP vs CHOP. La necessità di fare affidamento su un'analisi ITC tramite CHOP introduce incertezza riguardo all'efficacia relativa di CHOEP rispetto a BV+CHP. Nell'analisi del caso base sono stati utilizzati gli HR stimati dal modello a effetti casuali in considerazione dell'eterogeneità delle caratteristiche dei pazienti arruolati negli studi clinici utilizzati nella NMA; tuttavia, la DSA ha mostrato come l'utilizzo degli HR provenienti dal modello a effetti fissi restituisca risultati coerenti con quelli stimati nell'analisi del caso base. Inoltre, dal momento che, per sua costruzione, il modello decisionale permette il confronto di BV+CHP con CHOP e CHOEP solo in maniera separata, non è stato possibile riportare la frontiera di accettabilità del rapporto costo-efficacia incrementale, la quale indaga la probabilità che ciascuno dei tre programmi sanitari sia ottimale rispetto ai diversi valori soglia.

Ancora, la modellazione *lifetime* delle curve di sopravvivenza genera di per sé incertezza, soprattutto per condizioni come sALCL con percorsi variabili. Tuttavia, le estrapolazioni impiegate all'interno dell'analisi sono state sottoposte a validazione clinica.

Un ulteriore limite riguarda la frequenza e la durata degli eventi avversi relativi a neutropenia, neutropenia febbrile, polmonite e diarrea per CHOEP, le quali sono state considerate uguali a CHOP in mancanza di stime provenienti dalla letteratura. Tale approssimazione potrebbe alterare i risultati dell'analisi di costo-efficacia, in quanto CHOEP potrebbe avere un profilo di tossicità diverso da CHOP.

Un'altra limitazione riguarda le terapie successive per CHOP e CHOEP che in questo studio sono rappresentate da BV; questa scelta è dettata dal fatto che nella reale pratica clinica italiana, BV rappresenta il trattamento di elezione del sALCL R/R. Un'ulteriore limitazione riguarda l'utilizzo delle percentuali di pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali o a radioterapia con CHOEP che, in assenza di evidenze emerse dalla letteratura, sono state assunte pari a quelle di CHOP. Inoltre, in assenza di informazioni provenienti dalla letteratura, il numero medio di cicli di trattamento a cui si

sottopongono i pazienti che hanno effettuato CHOEP in prima linea è stato assunto pari a quello osservato per i pazienti in trattamento con CHOP.

Le differenze nei sistemi sanitari dei diversi Paesi a livello internazionale potrebbero influenzare i risultati. Ciò limita la generalizzabilità dei risultati dell'analisi al di fuori del contesto italiano.

Conclusioni

L'analisi ha mostrato come il trattamento BV+CHP risulti un'opzione costo-efficace rispetto al trattamento con CHOP. Tale risultato mostra come la combinazione BV+CHP possa determinare un risultato economico positivo per il SSN oltre a determinare effetti clinici positivi nel lungo termine per i pazienti. Considerando gli ultimi dati disponibili dello studio clinico ECHELON-2 (follow-up a 5 anni), i quali dimostrano un vantaggio superiore dell'utilizzo di BV+CHP rispetto a CHOP in termini sia di PFS, sia di OS, il trattamento con BV+CHP potrebbe risultare maggiormente costo-efficace. Con riferimento al confronto di BV+CHP con CHOEP, nonostante l'assenza di evidenze di confronto diretto tra i due trattamenti, l'analisi ha suggerito come il trattamento con BV+CHP possa risultare un'opzione di trattamento costo-efficace anche rispetto al trattamento con CHOEP.

Disclosures

Conflict of interest: AM, CB declare that they have no conflict of interest. SR, LF, and PM are employees of Takeda Italia S.p.A.

Financial support: This study was initiated and funded by Takeda Italia S.p.A.

Authors contributions: AM, CB: Conceptualization, Data Curation, Investigation, Writing – Original Draft. SR, LF: Conceptualization, Funding acquisition, Writing – Review & Editing. PM: Resources, Writing – Review & Editing.

Bibliografia

1. AIOM. Linee guida linfomi. [Online](#) (Accessed September 2024)
2. Quintanilla-Martinez L. The 2016 updated WHO classification of lymphoid neoplasias. *Hematol Oncol.* 2017;35(suppl 1): 37-45. [PubMed](#)
3. Hapgood G, Savage KJ. The biology and management of systemic anaplastic large cell lymphoma. *Blood.* 2015;126(1): 17-25. [PubMed](#)
4. Savage KJ, Harris NL, Vose JM, et al; International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. ALK- anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood.* 2008;111(12):5496-5504. [PubMed](#)
5. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, et al. The ECHELON-2 Trial: 5-year results of a randomized, phase III study of brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol.* 2022;33(3):288-298. [PubMed](#)
6. EMA. RCP ADCETRIS. [Online](#) (Accessed September 2024)
7. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. Serie Generale n.223 del 17-09-2021. [Online](#). (Accessed September 2024)
8. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, et al; ECHELON-2 Study Group. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind,

- randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393(10168):229-240. [PubMed](#)
9. NCCN. T-Cell Lymphomas Guidelines. Version 4.2024. [Online](#). (Accessed September 2024)
 10. Broccoli, A. and P.L. Zinzani, Peripheral T-cell lymphomas. *Hematological Oncology*. 2023;41(S1):7. [CrossRef](#)
 11. Supplemento ordinario n. 8 alla Gazzetta Ufficiale. Tariffe delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti, per tipo di ricovero. [Online](#). (Accessed September 2024)
 12. Cranmer H, Trueman D, Evers E, Woodcock F, Podkonjak T. Brentuximab Vedotin Plus CHP in Frontline sALCL: Adjusted Estimates of Efficacy and Cost-Effectiveness Removing the Effects of Re-Treatment with Brentuximab Vedotin. *Pharmacoeconom Open*. 2022;6(6):881-892. [PubMed](#)
 13. NICE. Brentuximab vedotin for treating relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma, TA478 Committee Papers. 2017; [Online](#). (Accessed September 2024)
 14. NICE. Brentuximab vedotin for treating CD30-positive Hodgkin lymphoma, TA524 Committee Papers. 2018; [Online](#). (Accessed September 2024)
 15. NICE. Brentuximab vedotin for treating CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma, TA577 Committee Papers. 2019; [Online](#). (Accessed September 2024)
 16. ISTAT. Tavole di mortalità. Anno; 2022. [Online](#) (Accessed September 2024)
 17. Fautrel B, Boonen A, de Wit M, Grimm S, Joore M, Guillemin F. Cost assessment of health interventions and diseases. *RMD Open*. 2020;6(3):e001287. [PubMed](#)
 18. Fattore G. Proposta di linee guida per la valutazione economica degli interventi sanitari in Italia. *Pharmacoeconomics-Ital Res Articles*. 2009;11(1):83-93. [CrossRef](#)
 19. Russo P, Zanuzzi M, Carletto A, Sammarco A, Romano F, Manca A. Role of Economic Evaluations on Pricing of Medicines Reimbursed by the Italian National Health Service. *Pharmacoeconomics*. 2023;41(1):107-117. [PubMed](#)
 20. Black WC. The CE plane: a graphic representation of cost-effectiveness. *Med Decis Making*. 1990;10(3):212-214. [PubMed](#)
 21. 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. [Online](#). (Accessed September 2024)
 22. Fenwick E, Claxton K, Sculpher M. Representing uncertainty: the role of cost-effectiveness acceptability curves. *Health Econ*. 2001;10(8):779-787. [PubMed](#)
 23. Briggs A, Sculpher M, Claxton K. Decision modelling for health economic evaluation. Press OU, ed. 2006. *International Journal of Epidemiology*, Volume 36, Issue 2, April 2007, Pages 476–477, [CrossRef](#)
 24. Cederleuf H, Bjerregård Pedersen M, Jerkeman M, Relander T, d'Amore F, Ellin F. The addition of etoposide to CHOP is associated with improved outcome in ALK+ adult anaplastic large cell lymphoma: A Nordic Lymphoma Group study. *Br J Haematol*. 2017;178(5):739-746. [PubMed](#)
 25. Sibon D, Nguyen DP, Schmitz N, et al. ALK-positive anaplastic large-cell lymphoma in adults: an individual patient data pooled analysis of 263 patients. *Haematologica*. 2019;104(12):e562-e565. [PubMed](#)
 26. Takeda. Data on file: Global ITC report for A+CHP vs CHOEP. 2019.
 27. NICE DSU Technical Support Document 14: Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials-extrapolation with patient-level data. 2013. [Online](#). (Accessed September 2024)
 28. Wunderlich A, Kloess M, Reiser M, et al; German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL). Practicality and acute haematological toxicity of 2- and 3-weekly CHOP and CHOEP chemotherapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results from the NHL-B trial of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Ann Oncol*. 2003;14(6):881-893. [PubMed](#)
 29. Takeda, D.o.f., Brentuximab Vedotin for untreated Peripheral T-Cell Lymphoma (PTCL) UK Health Technology Assessment (HTA) and Strategy Advisory Board. Summary of the meeting.
 30. Decreto del Ministero della Salute 18 ottobre 2012. Tariffe delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale. [Online](#). (Accessed September 2024)
 31. Ministero della Salute. Rapporto annuale sull'attività di ricovero ospedaliero. Dati SDO 2018. [Online](#). (Accessed September 2024)
 32. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN guidelines for patients: Peripheral T-cell lymphoma. 2016. [Online](#). (Accessed September 2024)
 33. NHS; Lymphoma group. R-CHOP-21 / CHOP-21. [Online](#). (Accessed September 2024)
 34. Nuffield Department of Population Health (NDPH). University of Oxford. Applied Methods of Cost-effectiveness Analysis in Healthcare. [Online](#). (Accessed September 2024)
 35. Zou D, Lee J, Kansal A, et al. Cost-effectiveness of brentuximab vedotin plus chemotherapy for previously untreated CD30-positive peripheral T-cell lymphoma in Canada. *J Med Econ*. 2022;25(1):324-333. [PubMed](#)
 36. Chacker O, et al. The Cost-Effectiveness of Brentuximab Vedotin in Frontline Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma in France. 2022. 22 (1): S95. [Online](#). (Accessed September 2024)
 37. McCabe C, Claxton K, Culyer AJ. The NICE cost-effectiveness threshold: what it is and what that means. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(9):733-744. [PubMed](#)
 38. Feldman T, Zou D, Rebeira M, et al. Cost-effectiveness of brentuximab vedotin with chemotherapy in treatment of CD30-expressing PTCL. *Am J Manag Care*. 2020;26(2):e41-e49. [PubMed](#)
 39. Wöhrer S, Chott A, Drach J, et al. Chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, etoposide, vincristine and prednisone (CHOEP) is not effective in patients with enteropathy-type intestinal T-cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2004;15(11):1680-1683. [PubMed](#)