

Analisi di costo efficacia di triptorelina rispetto a leuprorelina nel trattamento del tumore alla prostata in stadio avanzato

Roberto Ravasio

Health Publishing & Services Srl, Milano - Italy

Cost-effectiveness analysis of triptorelin versus leuprolide in the treatment of advanced prostate cancer

Objective: The objective of this study was to evaluate the cost-effectiveness of triptorelin versus leuprolide in the treatment of advanced prostate cancer.

Methods: Based on the results of a clinical study, we built a model in which two cohorts of patients received triptorelin (3.75 mg) or leuprolide (7.5 mg). The agents were injected intramuscularly every 28 days. The analysis was conducted from the perspective of the Italian National Health Service. We considered the efficacy of treatments (overall survival) and direct medical costs (pharmacological and administration costs, value year 2015). Sensitivity and threshold analyses on key clinical and economic parameters were performed.

Results: The model results showed that triptorelin increased life expectancy compared to leuprolide (0.972 LYs vs. 0.925 LYs). Triptorelin showed the higher pharmacological treatment cost (€953.86 vs. €882.91). The incremental cost-effectiveness ratios for life-years gained of triptorelin were €1,506.87. Sensitivity analyses confirmed robustness of results.

Conclusions: This economic evaluation suggests that triptorelin is cost-effective versus leuprolide in the treatment of advanced prostate cancer.

Keywords: Cost-effectiveness, Leuprolide, Prostate cancer, Survival, Triptorelin

Introduzione

Il tumore della prostata è una delle neoplasie più frequenti al mondo e una delle principali cause di morbidità e mortalità nella popolazione di sesso maschile (1-3). Secondo l'ultimo aggiornamento delle Linee Guida dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM), a partire dagli anni 2000 si è registrato un trend di aumento dell'incidenza, dovuto a un invecchiamento della popolazione e al contestuale maggior utilizzo di specifici test (PSA) che ne hanno permesso una più precoce diagnosi (4). In Italia, il tumore della prostata colpisce prevalentemente i maschi con più di 50 anni (5). Nel 2013 erano attesi circa 36.000 nuovi casi e 9000 decessi. Sebbene esso occupi il primo posto per incidenza, il tumore della prostata si trova al terzo posto in termini di mortalità (associata prevalentemente a maschi con più di 70 anni) (4).

L'eziologia del carcinoma prostatico è multifattoriale ed è il risultato di una complessa interazione di fattori genetici (responsabili della familiarità e della diversa incidenza nelle razze umane) e ambientali (fattori dietetici, cancerogeni presenti nell'ambiente). Tra i fattori di rischio più importanti ricordiamo l'età, la razza [quella nera è più a rischio a causa dei più elevati livelli circolanti di androgeni, di diidrotestosterone (DHT) e di 5-alfa reduttasi], la storia familiare di tumore della prostata, i fattori genetici, lo stile di vita e i fattori ormonali [elevati livelli circolanti di testosterone e di IGF-1 (*insulin-like growth factor 1*)] (5). Perciò una terapia che prevede la deprivazione androgenica può determinare una remissione o un miglioramento clinico in un'alta percentuale di tumori della prostata localmente avanzati o metastatizzati (1). La deprivazione androgenica può essere raggiunta mediante orchietomia bilaterale, terapia estrogenica, antiandrogeni, o somministrazione di un agonista o di un antagonista dell'LHRH. Molti pazienti trovano la castrazione chirurgica inaccettabile, mentre la terapia estrogenica è associata a un aumento del rischio cardiovascolare (oltre ad altri effetti collaterali che ne rendono l'utilizzo ormai non raccomandabile) (6, 7). Rispetto alle possibili alternative, l'utilizzo degli antiandrogeni sembrerebbe essere caratterizzato da una minore sopravvivenza (*overall survival*, OS) (8). Al contrario, i tassi di sopravvivenza associati agli agonisti dell'LHRH sono sovrapponibili a quelli determinati dalla castrazione chirurgica (8). Quest'ultima classe di

Accepted: March 11, 2016

Published online: May 9, 2016

Indirizzo per la corrispondenza:

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



farmaci, essendo inoltre ben tollerata, riveste un ruolo fondamentale nella gestione terapeutica del carcinoma della prostata prima (neo adjuvante) e dopo (adjuvante) l'intervento chirurgico o radioterapico, negli stadi localmente avanzati o nella malattia metastatica (9, 10). La decisione terapeutica si basa su un'attenta valutazione delle caratteristiche del paziente, sullo stadio e sulla biologia della neoplasia, sui parametri biochimici legati alla malattia, nonché sulle preferenze del paziente (9, 10).

Gli agonisti dell'LHRH agiscono bloccando la produzione dell'ormone luteinizzante (LH), con cui l'ipofisi stimola l'attività dei testicoli, che smettono così di produrre ormoni. La somministrazione avviene in genere sotto forma di iniezione sottocutanea o intramuscolare. A differenza dell'orchietomia bilaterale l'effetto di questi medicinali può essere reversibile.

Triptorelina e leuprorelina sono due analoghi dell'LHRH che possono essere utilizzati nel trattamento del tumore della prostata e dei suoi secondarismi, in cui sia indicata la soppressione della produzione di testosterone. Nonostante le molte similitudini e la comune classificazione ATC (L02AE), essi presentano importanti differenze (caratteristiche farmacocinetiche, modalità e frequenza di somministrazione, conservazione, preparazione e *compliance* del paziente al trattamento) che possono influenzarne i livelli di efficacia (11).

La presente analisi è quindi finalizzata a valutare se la scelta di iniziare la terapia con triptorelina rispetto a leuprorelina possa determinare un'allocatione più efficiente delle risorse a disposizione del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) italiano nel trattamento del tumore alla prostata in stadio avanzato in pazienti adulti in cui sia indicata la soppressione della produzione di testosterone.

Metodi

Premessa

Con la finalità di confrontare le due alternative considerate è stata condotta un'analisi di costo-efficacia incrementale assumendo come prospettiva di riferimento quella del SSN (12). Ne consegue che sono stati valutati i soli costi diretti sanitari, la cui stima è riferita al 2015. Come misura di *outcome* è stata considerata la sopravvivenza (*Life Years*, LY) stimata dallo studio di confronto diretto condotto da Heyns e colleghi (11).

Efficacia

Lo studio clinico, multicentrico, randomizzato condotto da Heyns e colleghi (11) ha confrontato l'efficacia e la tollerabilità delle formulazioni mensili di triptorelina e leuprorelina nel trattamento di pazienti adulti con tumore alla prostata in stadio avanzato (stadio C o D) definito come T3-4NXMX, TXN1-3MX, o TXNXM1.

In totale, 284 pazienti (popolazione *Intention-To-Treat*, ITT) afferenti a 29 Centri Ospedalieri in Sud Africa sono stati randomizzati a ricevere triptorelina (n = 140) o leuprorelina (n = 144). Entrambi gli analoghi dell'LHRH sono stati somministrati con iniezione (intramuscolare o sottocutanea) ogni 28 giorni per un totale di nove cicli. Nel caso di triptorelina la dose è di 3,75 mg, mentre per leuprorelina la dose è di 7,5 mg. Nel periodo di osservazione triptorelina ha mantenuto gli stessi livelli di

castrazione (*endpoint* primario) di leuprorelina, mentre il confronto espresso in termini di sopravvivenza a 9 mesi (*endpoint* secondario) ha evidenziato una differenza significativa a vantaggio di triptorelina (97,0% vs 90,5%; p = 0,033).

Lo studio clinico ha inoltre stimato l'incidenza degli eventi avversi correlati al trattamento somministrato. Tale analisi è stata condotta su tutti i pazienti (n = 284). Nel gruppo triptorelina 131 (93,6%) pazienti hanno riportato 670 eventi avversi, mentre nel gruppo leuprorelina il numero di eventi avversi associati a 137 (95,1%) pazienti è stato di 734. L'incidenza degli eventi avversi sistemici è risultata simile tra i due gruppi, fatta eccezione per i disordini del sistema respiratorio (triptorelina: 14,3%, leuprorelina: 23,6%; p = 0,045). In entrambi i casi la maggior parte degli eventi avversi è stata di intensità lieve o moderata. Gli Autori concludono affermando che il profilo degli eventi avversi è pressoché sovrapponibile per i due analoghi; per tale motivo questa ulteriore voce di costo non è stata presa in considerazione nella presente analisi economica.

Modello di efficacia

In conformità con la durata di osservazione dello studio clinico (11) e con l'obiettivo di valutare dopo 1 anno le principali differenze espresse in termini di *outcome* e di costi, è stato considerato un orizzonte temporale di 12 mesi. Così facendo, né i costi né gli *outcomes* sono stati scontati (13).

È stato sviluppato uno specifico modello di simulazione che ha stimato le curve di sopravvivenza per ognuno dei due trattamenti estrapolando all'anno (curva logaritmica) i risultati dello studio clinico (11). Tali dati, calcolati facendo riferimento alle rispettive curve di Kaplan-Meier (11), sono stati poi incorporati nella presente analisi di costo-efficacia per determinare gli anni di vita guadagnati (LY). Le Figure 1 e 2 mostrano i risultati dell'estrapolazione delle curve di sopravvivenza a 12 mesi per triptorelina (96,1%) e leuprorelina (88,7%), rispettivamente pari a 0,972 LY e a 0,925 LY.

Consumo di risorse e valorizzazione

Sono stati valutati i costi di acquisto e di somministrazione dei due analoghi dell'LHRH, mentre – poiché l'incidenza degli eventi avversi associati alla terapia farmacologica somministrata è risultata simile nei due gruppi di trattamento – non è stato considerato alcun costo per la loro gestione (11).

Il costo per l'utilizzo di triptorelina e di leuprorelina è stato calcolato in base ai rispettivi dosaggi di somministrazione (11) moltiplicati per i relativi costi di acquisto (Tab. I). Questi ultimi

TABELLA I - Farmaci antitumorali: dosaggi e costi di trattamento

Farmaci antitumorali	Dosaggio medio di somministrazione	Via di somministrazione	Costo per confezione (€)
Triptorelina	3,75 mg	IM	70,13*
Leuprorelina	7,5 mg	IM	67,90**

IM = intramuscolare.

* Decapeptyl® 3,75 mg polv. e solv. per sosp. iniect. a rilascio prol. im 1 fl. polv. +1 fiala solv. 2 ml.

** Eligard® 7,5 mg iniect. 1 kit con 1 sir. prer. polv. + 1 sir. prer. solv. in vaschetta termoformata.

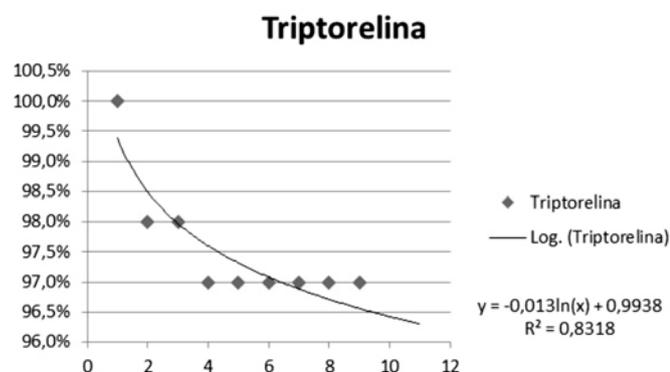


Fig. 1 - Estrapolazione curva di sopravvivenza a 12 mesi di triptorelina.

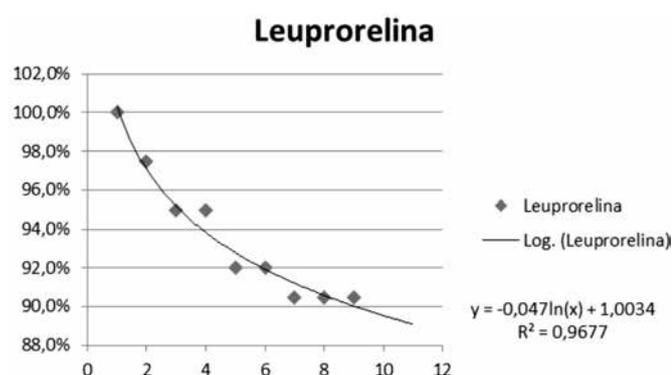


Fig. 2 - Estrapolazione curva di sopravvivenza a 12 mesi di leuprorelina.

corrispondono al prezzo medio di cessione al SSN al netto degli sconti obbligatori di legge e di eventuali altri sconti concessi alle strutture sanitarie.

Poiché entrambi gli analoghi dell'LHRH vengono somministrati tramite iniezione, quale valorizzazione dell'attività di somministrazione è stato considerato, come *proxy*, un costo di €11,62 corrispondente alla tariffa nazionale riconosciuta per l'iniezione di sostanze ormonali (codice 99.24.1).

Analisi di sensibilità

Come avviene ogni qual volta si utilizzi un modello di simulazione, per valutarne la solidità è stata condotta un'ampia analisi di sensibilità.

Dato che i due analoghi dell'LHRH, come indicato nelle rispettive schede tecniche, possono essere somministrati anche con un dosaggio trimestrale (triptorelina: 11,25 mg; leuprorelina: 22,5 mg), l'analisi del caso base è stata ripresentata considerando i costi associati a queste ulteriori formulazioni (triptorelina: €210,91; leuprorelina: €173,63), nell'ipotesi di pari efficacia con i rispettivi dosaggi mensili.

Affinché l'analisi di costo efficacia sia rappresentativa dell'attuale scenario terapeutico, sono stati considerati altri due *competitors* di triptorelina, contenenti leuprorelina, non indagati dallo studio clinico di riferimento (11), ma disponibili sul mercato nazionale: Enantone® e Leptoprol®.

Sono entrambe specialità farmaceutiche contenenti il principio attivo leuprorelina che, a differenza di quella considerata nello studio clinico (Eligard® 7,5 mg) (11), presentano differenti dosaggi (Enantone® 3,75 mg, Leptoprol® 3,6 mg), differenti vie di somministrazione (intramuscolare/sottocutanea, impianto sottocutaneo), differenti eccipienti e diverse modalità di conservazione, ma che come la precedente vengono utilizzate per la stessa indicazione terapeutica e con la medesima frequenza mensile di somministrazione. Alla luce di questi due ultimi elementi, e in assenza di uno specifico dato di letteratura che ne certifichi una differenza in termini di efficacia terapeutica, per la conduzione di questi due ulteriori confronti rispetto a triptorelina, in via conservativa, è stata ipotizzata per Enantone® e Leptoprol® la stessa efficacia riscontrata dallo studio clinico per leuprorelina con dosaggio mensile (Eligard® 7,5 mg) (11). Sono stati considerati i rispettivi prezzi medi di cessione al SSN al netto degli sconti obbligatori di legge e di eventuali altri sconti concessi alle strutture sanitarie (Enantone® costo mensile pari a €69,94; Leptoprol® costo mensile pari a €47,50).

È stata infine condotta un'analisi della soglia per valutare a fronte di quale riduzione del tasso di sopravvivenza il costo incrementale per anno di vita guadagnato di triptorelina sia superiore al limite superiore della soglia di accettabilità considerata a livello nazionale (€25.000-€40.000) (13), nell'ipotesi di una sostanziale parità di qualità della vita dei pazienti nei 12 mesi di trattamento con le due specialità.

Risultati

Analisi di costo efficacia incrementale

La Tabella II presenta i risultati di efficacia e di costo di trattamento stimati dal modello di simulazione nel trattamento di pazienti adulti con tumore alla prostata in stadio avanzato. Considerando un orizzonte temporale di 1 anno (12 mesi), triptorelina è caratterizzata, rispetto a leuprorelina, da un aumento di efficacia di 0,047 LY a fronte di un costo incrementale di €70,95, determinando così un rapporto di costo efficacia incrementale (ICER) per LY guadagnato di €1.506,87. Tale valore, ipotizzando una simile qualità di vita per i pazienti trattati, è sensibilmente inferiore alla soglia considerata a livello nazionale, pari a €25.000-€40.000 (13).

TABELLA II - Risultati dell'analisi di costo efficacia

Parametri	Triptorelina	Leuprorelina	Differenza
Costi di trattamento (€)			
Farmaci	818,28	753,89	64,38
Somministrazione	135,58	129,02	6,57
Totale	953,86	882,91	70,95
Efficacia			
Sopravvivenza (LY)	0,972	0,925	0,047
ICER per LY (€)		1.506,87	

LY = life year.

TABELLA III - Analisi di sensibilità: risultati

Parametri	ICER per LY (€)
Caso base	1.506,87
Dosaggio trimestrale	3.697,05
Enantone® 3,75 mg	1.025,81
Leptoprol® 3,6 mg	6.317,51

LY = life year.

Analisi di sensibilità

La Tabella III riporta in dettaglio i risultati dell'analisi di sensibilità. In tutti i confronti la variazione del rapporto di costo efficacia incrementale per anno di vita guadagnato è risultata minima rispetto al caso base, fatta eccezione quando è stato considerato il dosaggio trimestrale o quando il confronto di triptorelina è stato condotto rispetto a Leptoprol® (dosaggio mensile). Anche in questi due ultimi casi, comunque, triptorelina determina sempre un ICER per LY inferiore al valore soglia di €25.000-€40.000 (13).

Infine, considerando il risultato dell'analisi della soglia, si nota come a fronte di una riduzione maggiore del 6,5% del rispettivo tasso di sopravvivenza a 12 mesi (89,8% rispetto al valore del caso base di 96,1%), triptorelina determinerebbe un ICER per LY superiore a €40.000.

Discussione

La presente analisi ha fornito una stima del rapporto di costo efficacia (incrementale) di triptorelina rispetto a leuprorelina nel trattamento del tumore della prostata in stadio avanzato in pazienti adulti in cui sia indicata la soppressione della produzione di testosterone. Il confronto è stato condotto per mezzo di un modello di simulazione che, sulla base dell'estrapolazione delle relative curve di sopravvivenza e dei rispettivi costi di trattamento, ha determinato, nel caso base, rispetto a leuprorelina, un costo incrementale per anno di vita guadagnato di triptorelina pari a €1.506,87. Tale risultato, nell'assunzione che la qualità di vita nei 12 mesi di trattamento non sia differente in base al trattamento ricevuto, oltre a essere inferiore al valore soglia nazionale proposto dal gruppo di lavoro AIES (€25.000-€40.000) (13), è risultato più basso anche della soglia di €10.000, al di sotto della quale la letteratura internazionale tende a considerare un trattamento ampiamente costo-efficace (14, 15).

Data la struttura semplificata del modello di simulazione, la percentuale di soggetti che sopravvivono a 12 mesi costituisce la variabile in grado di influenzare maggiormente il risultato del caso base. Poiché tale percentuale deriva da un'estrapolazione dei risultati riportati nello studio di riferimento (11), in prima istanza si è cercato di riscontrare tale dato con quello di altri studi pubblicati. Purtroppo l'esito è stato negativo, in quanto lo studio condotto da Heyns e colleghi (11) rappresenta l'unico confronto diretto tra triptorelina e leuprorelina nel trattamento del tumore alla prostata in stadio avanzato in pazienti adulti. Vista però la necessità di valutare l'incertezza associata alla sopravvivenza, è stata condotta un'analisi della

soglia per stimare fino a quale riduzione della relativa percentuale, triptorelina rimanesse l'opzione costo-efficace (ICER per LY inferiore a €40.000). Si è visto come, a fronte di una riduzione superiore al 6,5% della sopravvivenza con triptorelina (89,8% rispetto al valore del caso base di 96,1%), il relativo ICER per LY supererebbe la soglia di €40.000 (13). Va precisato però che una riduzione del 6,5% determinerebbe una sopravvivenza praticamente simile tra i due analoghi dell'LHRH, controvertendo di fatto il risultato trovato da Heyns e colleghi (11).

L'analisi di sensibilità non si è soffermata solo sull'indagine della sopravvivenza, ma è stata condotta valutando altri scenari. I due analoghi dell'LHRH, oltre che in quella mensile (considerata dallo studio clinico) (11), sono disponibili anche nella formulazione trimestrale. Poiché la differenza di costo esistente tra le formulazioni trimestrali di triptorelina e leuprorelina è maggiore (€37,29) di quella delle formulazioni mensili (€2,23), si è ritenuto opportuno verificare quanto l'eventuale utilizzo del dosaggio trimestrale potesse influenzare il risultato del caso base. Come prevedibile, a fronte di un maggior differenziale tra i costi di trattamento a sfavore di triptorelina, il relativo ICER per LY aumenta sensibilmente passando da €1.506,87 a €3.697,05. Nonostante ciò, l'ICER di triptorelina rimane sempre abbondantemente inferiore alla soglia di accettabilità (13). Quest'ultimo risultato è stato determinato adottando l'ipotesi di pari efficacia tra dosaggi trimestrali e rispettivi dosaggi mensili.

Infine, l'analisi di sensibilità ha calcolato l'ICER per LY di triptorelina rispetto a Enantone® e a Leptoprol®: due specialità farmaceutiche contenenti leuprorelina non considerate nello studio clinico (11), ma in commercio in Italia. Per entrambe è stata ipotizzata la stessa efficacia di leuprorelina con dosaggio mensile da 7,5 mg. Nel confronto rispetto a Enantone®, l'ICER di triptorelina è risultato più basso rispetto a quello calcolato nel caso base (€1.025,81 vs €1.506,87), mentre nel confronto con Leptoprol® l'ICER di triptorelina è aumentato sensibilmente (€6.317,51). In entrambi i confronti triptorelina rimane sempre l'alternativa costo-efficace.

Nella presente analisi non sono stati considerati i costi per terapie concomitanti o per altre risorse sanitarie (ricoveri, visite ecc.). Sono differenti le motivazioni che hanno portato all'esclusione di tali voci di costo. Nel primo caso l'esclusione è stata fatta poiché si è ipotizzato che, essendo farmaci appartenenti alla stessa classe (analoghi dell'LHRH), la somministrazione di terapie concomitanti sarebbe stata sovrapponibile. Nel secondo caso, l'esclusione di tali voci di costo è conseguente al fatto che lo studio clinico non ha riportato informazioni idonee a identificare ulteriori consumi di risorse sanitarie.

I risultati dell'analisi di costo efficacia qui presentati devono essere letti alla luce di un ultimo limite, ovvero l'assunzione che la popolazione arruolata nello studio clinico condotto in Sud Africa sia simile a quella italiana, e che conseguentemente i risultati di efficacia siano applicabili al contesto italiano. Si riporta a giustificazione di tale assunzione la mancanza in letteratura di studi simili condotti sulla popolazione italiana.

Conclusioni

Il risultato della presente valutazione economica condotta nella prospettiva del SSN italiano ha confermato il buon profilo di costo efficacia di triptorelina rispetto a leuprorelina, individuando in essa una valida opzione nel trattamento del

tumore alla prostata in stadio avanzato in pazienti adulti in cui sia indicata la soppressione della produzione di testosterone.

Sarebbe peraltro opportuno che la maggiore sopravvivenza a breve termine dei pazienti trattati con triptorelina venisse confermata da ulteriori evidenze condotte sul lungo periodo.

Disclosure

Financial support: This research was made possible by the financial support of IPSEN S.p.A.

Conflict of interest: The author has no conflict of interest to declare.

Bibliografia

- Eckstein N, Haas B. Clinical pharmacology and regulatory consequences of GnRH analogues in prostate cancer. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70:791-8.
- Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014;64(1):9-29.
- Ferlay J, Autier P, Boniol M, et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol.* 2007;18(3):581-92.
- AIOM. Linee Guida. Carcinoma della Prostata. Edizione 2015.
- Documento AIOM-AIRTUM. I numeri del cancro in Italia, 2013. Brescia: Intermedia Editore (<http://www.aiom.it>).
- Blackard CE. The Veterans, Administration Cooperative Urological Research Group studies of carcinoma of the prostate: a review. *Cancer Chemother Rep.* 1975;59:225-7.
- Glashan RW, Robinson MG. Cardiovascular complications in the treatment of prostatic cancer. *Br J Urol.* 1981;53:624-7.
- Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, et al. Single-agent androgen suppression in men with advanced prostate cancer. A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2000;132:566-77.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology Prostate Cancer. Version 1.2016. Disponibile a: <http://www.nccn.org/patients> (accesso gennaio 2016).
- Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2015. Disponibile a: http://uroweb.org/wp-content/uploads/09-Prostate-Cancer_LR.pdf (accesso gennaio 2016).
- Heyns CF, Simonin MP, Groscurin P, et al; South African Triptorelin Study Group. Comparative efficacy of triptorelin pamoate and leuprolide acetate in men with advanced prostate cancer. *BJU Int.* 2003;92(3):226-31.
- Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, et al. Methods for the economic evaluation of health care programmes. Oxford: Oxford University Press, 2005.
- Gruppo di lavoro AIES (coordinato da G. Fattore). Proposta di linee guida per la valutazione economica degli interventi sanitari in Italia. *PharmacoEconomics-Italian Research Articles.* 2009;11(2):83-93.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisal. London: NICE, 2008.
- Grosse SD. Assessing cost-effectiveness in healthcare: history of the \$50,000 per QALY threshold. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2008;8:165-78.