

Valutazione economica di temsirolimus sulla base dei risultati dello studio ARCC (*Advanced Renal-Cell Carcinoma*)



Simona de Portu ⁽¹⁾, Giacomo Carteni ⁽²⁾, Andrea Belisari ⁽³⁾

ABSTRACT

Introduction: metastatic renal cell carcinoma (mRCC) is highly resistant to chemotherapeutics, rendering limited antitumor effect. Temsirolimus, a specific inhibitor of the mammalian target of rapamycin kinase, may benefit patients with this disease. The Global ARCC Trial (Temsirrolimus, Interferon Alfa, or Both for Advanced Renal-Cell Carcinoma) compared temsirolimus alone or temsirolimus plus interferon alfa with interferon alfa alone in mRCC. It has demonstrated that, as compared with interferon alfa, temsirolimus improved overall survival among patients with metastatic renal-cell carcinoma and a poor prognosis while the addition of temsirolimus to interferon did not improve survival.

Aim: the objective of our study was to investigate the pharmaco-economic impact in the Italian context of temsirolimus vs interferon alfa in patients with metastatic renal-cell carcinoma and a poor prognosis.

Methods: economic evaluation is based on clinical outcome data from the ARCC trial and was carried out conducting a cost/effectiveness analysis, comparing economic and clinical consequences of temsirolimus (25 mg weekly) vs interferon alfa (18 MU 3 times weekly) in the perspective of the Italian National Health Service. Direct medical costs included in the analysis were drug costs, costs associated with the management of treatment-related serious adverse events (grade 3 and 4), cost related to progression and best supportive care. Effects were measured in terms of overall survival. A sensitivity analysis was performed.

Results: the cost of temsirolimus or interferon alfa therapy amounted to approximately € 14,000 and € 2,000 patient respectively. The cost of hospitalization related to drug toxicity was about € 1,500 for temsirolimus and € 2,100 for interferon alfa. Temsirolimus shows an incremental cost per patient per month saved of € 3,767. Sensitivity analysis demonstrates that cost consequences parameters are sensitive to fluctuation.

Discussion: this study is the first economic evaluation of ARCC trial based on the Italian context. This evaluation found that temsirolimus therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma and a poor prognosis is cost-effective.

Keywords: metastatic renal cell carcinoma, temsirolimus, interferon alfa, cost-effectiveness
Farmeconomia e percorsi terapeutici 2009; 10(2): 93-97

INTRODUZIONE

Il carcinoma renale è la forma più comune di tumore maligno primitivo del rene e rappresenta la sesta causa di morte per tumore nei paesi industrializzati con un tasso di incidenza e mortalità pari rispettivamente a 10,4 e 4,6 su 100.000 negli uomini e di 5,0 e 2,1 su 100.000 nelle donne [1]. Il carcinoma renale è il più letale di tutti i tumori che colpiscono l'apparato urinario [2] e questo è dovuto principalmente al fatto che i pazienti spesso ricevono la diagnosi quando la malattia si trova già a uno stadio avanzato e, nel 40-50% dei casi, in forma non operabile o metastatica [3-5].

Nonostante le recenti innovazioni nelle opzioni di trattamento e la nascita di nuove terapie sperimentali, un terzo di questi pazienti si deve

confrontare con una cattiva prognosi e una ridotta sopravvivenza [3,6].

La sopravvivenza mediana dopo la comparsa della prima metastasi è, infatti, inferiore a un anno [3], il tasso di sopravvivenza a 5 anni per i pazienti allo stadio IV con carcinoma renale avanzato e/o metastatico varia dal 5 al 10% [5], mentre un ulteriore 20-30% dei pazienti con malattia localizzata va incontro a recidiva dopo la nefrectomia [7].

I trattamenti attualmente disponibili per i pazienti con malattia localizzata, che spesso portano a guarigione, sono la nefrectomia parziale o totale e la criochirurgia.

Di contro, considerando la debole efficacia e gli effetti collaterali associati alle terapie con immunocitochine e alla chemioterapia in ge-

⁽¹⁾CIRFF - Centro Interdipartimentale di Ricerca in Farmaco-economia e Farmacoutilizzazione, Facoltà di Farmacia, Università degli Studi di Napoli Federico II

⁽²⁾Divisione di Oncologia, A.O.R.N.A. Cardarelli, Napoli

⁽³⁾Fondazione CHARTA, Center for Health Associated Research & Technology Assessment, Milano

Corresponding author

Simona de Portu
sdeportu@unina.it

nerale, i pazienti con carcinoma renale metastazionato hanno a disposizione scarse opzioni terapeutiche [8].

Per circa 25 anni l'immunoterapia con interferone α (IFN- α) e interleuchina 2 (IL-2) hanno rappresentato la terapia di elezione nel trattamento del carcinoma renale avanzato e/o metastatico.

Negli ultimi 3 anni si è avuto un grande sviluppo di nuove alternative terapeutiche avendo ricevuto l'approvazione per il trattamento del carcinoma renale avanzato e/o metastatico 4 nuovi farmaci: sorafenib, sunitinib, temsirolimus e bevacizumab [9].

L'obiettivo di questo studio è stato effettuare una valutazione economica dell'utilizzo di temsirolimus, rispetto all'utilizzo di interferone α , in pazienti affetti da cancro renale avanzato con prognosi sfavorevole.

MATERIALI E METODI

Le informazioni cliniche sono state tratte dallo studio di fase III ARCC (*global Advanced Renal Cell Carcinoma trial*) [10] che ha valutato gli effetti di 3 differenti strategie terapeutiche sulla sopravvivenza dei pazienti affetti da carcinoma renale in stadio avanzato con prognosi sfavorevole.

Nello studio ARCC 626 pazienti, non trattati precedentemente e con prognosi sfavorevole, sono stati randomizzati a ricevere 25 mg di temsirolimus somministrato per via endovenosa una volta a settimana, 3 milioni di unità (MU) di interferone sottocute 3 volte a settimana fino al raggiungimento della dose pari a 18 MU per 3 volte a settimana o una terapia combinata con temsirolimus 15 mg/settimana e 6 MU di interferone α per 3 volte a settimana. L'endpoint primario dello studio è stato la sopravvivenza globale.

I pazienti in trattamento con il solo temsirolimus hanno mostrato una sopravvivenza globale (*Hazard Ratio* - HR per morte = 0,73, Intervallo di Confidenza - IC95% = 0,58-0,92; $p = 0,008$) e un tempo libero da progressione maggiore ($p < 0,001$) rispetto ai pazienti trattati con il solo interferone. La durata della sopravvivenza globale nei pazienti trattati con la terapia combinata non si è dimostrata statisticamente differente, rispetto ai pazienti trattati con il solo temsirolimus (HR = 0,96; IC95% = 0,76-1,20; $p = 0,07$). La mediana della sopravvivenza nel gruppo con interferone, temsirolimus e nella combinazione è pari rispettivamente a 7,3, 10,9 e 8,4 mesi. Sono segnalati inoltre, nel gruppo trattato con il solo temsirolimus, un numero di eventi avversi inferiore rispetto al gruppo trattato con interferone ($p = 0,02$).

La valutazione economica si è basata su un'analisi di costo-efficacia [11,12], condotta confrontando le conseguenze economiche e cliniche degli schemi terapeutici adottati nello

studio ARCC e cioè temsirolimus 25 mg a settimana vs interferone α 18 MU 3 volte a settimana. La terapia combinata non è stata inclusa nella valutazione economica in quanto i risultati ottenuti in termini di sopravvivenza non sono migliori rispetto al trattamento con temsirolimus in monoterapia.

L'analisi è stata eseguita secondo la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale italiano (SSN) adottando il profilo temporale dello studio ARCC ovvero la durata mediana di trattamento pari a 1,9 mesi per interferone α e 3,8 mesi per temsirolimus. È stato inoltre calcolato il rapporto incrementale di costo-efficacia (ICER) come rapporto tra la differenza nei costi delle due alternative in relazione alla differenza di efficacia. L'ICER è espresso come costo per mese di vita guadagnato.

Effetti

Sono stati identificati, misurati e quantificati gli effetti mediante l'utilizzo delle evidenze dello studio ARCC e sono stati espressi come mesi di vita guadagnati.

Costi

Coerentemente con la prospettiva d'analisi, sono stati identificati, misurati e quantificati i costi diretti sanitari.

Il costo della terapia farmacologica è stato quantificato sulle basi della dose giornaliera e della durata del trattamento utilizzando il prezzo di cessione al SSN dei farmaci (Tabella I) [13].

Nella valutazione del costo dei farmaci è stata considerata la dose media settimanale somministrata ai pazienti pari a 23,1 mg nel gruppo in trattamento con temsirolimus (corrispondente al 92% della dose massima pianificata) e 30,2 MU nel gruppo trattato con interferone α (corrispondente al 56% della dose massima pianificata).

È stata inoltre effettuata una valutazione dei costi legati alle differenti modalità di somministrazione dei due farmaci.

Temsirolimus, infatti, si somministra per infusione endovenosa una volta alla settimana e l'infusione dura in media 30-60 minuti, con il consiglio di effettuare una premedicazione con un antistaminico. Si è ipotizzato un costo accessorio legato all'infusione pari alla somma delle tariffe [14] associate alla visita specialistica e all'infusione di sostanze chemioterapiche per tumore (Tabella I). Interferone α si somministra sottocute tre volte alla settimana e, poiché ci riferiamo ad alti dosaggi, si è ipotizzato, in linea con la corrente pratica clinica, una visita specialistica di controllo una volta a settimana (Tabella I) [14].

Per quanto riguarda la quantificazione economica degli eventi legati alla tossicità dei farmaci, l'analisi si è focalizzata sugli eventi di grado 3 o 4 e in particolare ha valutato solo

Voce di costo	Tariffa (€)	Fonte bibliografica
Astenia	2.825,48	DRG 464 [15]
Anemia	2.020,49	DRG 395 [15]
Anoressia/perdita di peso	2.861,16	DRG 297 [15]
Dispnea	2.093,42	DRG 100 [15]
Infezioni/febbre	2.597,12	DRG 419 [15]
Diarrea	2.025,83	DRG 182 [15]
Iperglicemia	1.312,85	DRG 294 [15]
Neutropenia	5.150,54	DRG 399 [15]
Costo per mg di temsirolimus	35,59	Prontuario [13]
- Tariffa settimanale visita specialistica	20,66	Tariffario prestazioni specialistiche [14]
- Tariffa settimanale somministrazione	9,71	Tariffario prestazioni specialistiche [14]
Costo per MU di interferone α	8,22	Prontuario [13]
- Tariffa settimanale visita specialistica	20,66	Tariffario prestazioni specialistiche [14]

Tabella I
Costi unitari di terapia e dei ricoveri per complicanze

quegli eventi che in pazienti con prognosi sfavorevole, secondo la corrente pratica clinica, portano a un ricovero ospedaliero. I costi delle ospedalizzazioni associate agli eventi avversi considerati in questa analisi, coerentemente con la prospettiva di analisi adottata, sono stati calcolati sulla base delle tariffe ospedaliere associate ai DRG (*Diagnosis Related Group*) [15]. In relazione alla gravità dello stato di salute di questi pazienti si è scelto di considerare i DRG relativi a ricoveri con complicanze. Le tariffe associate a ogni evento clinico sono riportate in Tabella I.

Sono state infine quantificate economicamente le risorse assorbite durante il periodo intercorrente tra la sospensione del trattamento in prima linea, a causa della progressione della malattia, e la morte del paziente. È stato quindi attribuito un costo giornaliero, comprensivo delle cure palliative e dell'assistenza domiciliare, alla sopravvivenza in progressione (5,4 mesi per i pazienti trattati con interferone e 7,1 mesi per i pazienti trattati con temsirolimus) pari a € 35,5 [16]. I costi sono espressi in Euro 2008.

Data la notevole variabilità presente tra Regioni, riguardo le modalità di tariffazione della somministrazione di farmaci chemioterapici ad alto costo, si è proceduto a valutare la solidità dell'analisi al variare del costo di somministrazione settimanale alla luce delle differenti modalità di rimborso. Si è previsto così uno scenario ove il costo di somministrazione a carico del solo temsirolimus è pari esclusivamente alla somministrazione di sostanza chemioterapica (€ 9,71) e uno scenario in cui il costo della somministrazione è pari all'80% della tariffa associata al DRG 410 per chemioterapia in regime di Day Hospital (€ 275,99).

RISULTATI

Lo studio ARCC ha mostrato come il trattamento con temsirolimus in pazienti affetti da

carcinoma renale metastatizzato con prognosi sfavorevole sia in grado di aumentare la sopravvivenza mediana di 3,6 mesi rispetto alla terapia standard con interferone α . Il trattamento con temsirolimus ha dimostrato di prolungare anche la durata della sopravvivenza libera da progressione con un tempo mediano di sopravvivenza pari a 3,8 mesi vs 1,9 mesi rispettivamente con temsirolimus e interferone.

Il costo totale della terapia con temsirolimus è pari a € 14.492,48 per paziente mentre quello con interferone è pari a € 2.150,96 per paziente.

Il costo totale delle ospedalizzazioni per eventi legati alla tossicità del farmaco è stato stimato pari a € 1.492,77 nel gruppo trattato con temsirolimus e pari a € 2.111,49 nel gruppo trattato con interferone (Tabella II).

Infine il costo legato alle cure palliative dopo il fallimento terapeutico dei farmaci in prima linea è risultato pari a € 7.687,53 e € 5.846,85 nel gruppo trattato rispettivamente con temsirolimus e interferone, con un rapporto di costo-efficacia pari a € 3.767,63 per paziente per mese di vita guadagnato. L'analisi di sensibilità mostra come il rapporto incrementale oscilla tra € 3.715,98 e € 4.973,42 al variare del costo di somministrazione del farmaco.

DISCUSSIONE

Il presente studio è la prima valutazione economica dello studio ARCC adattato alla realtà italiana.

Temsirolimus è il primo inibitore selettivo della chinasi mTOR (*mammalian Target Of Rapamycin*), una proteina chiave nella regolazione della proliferazione, crescita e sopravvivenza cellulare. Temsirolimus, in particolare, ha mostrato un miglioramento della sopravvivenza mediana in pazienti con cancro a cellule renali avanzato e con prognosi sfavorevole, rispetto al trattamento con il solo interferone α [10]. Il

	Interferone α	Temsirolimus	Differenza
Costo terapia farmacologica (€/pz)	1.985,68	13.976,19	11.990,51
Costo somministrazione (€/pz)	165,28	516,29	351,01
Costo eventi avversi (€/pz)	2.111,49	1.492,77	- 618,72
Costo terapia palliativa (€/pz)	5.846,85	7.687,525	1.840,675
Costo totale (€/pz)	10.109,30	23.672,78	13.563,48
Mesi di vita guadagnati	7,3	10,9	3,6
ICER per mese di vita guadagnato (€/pz)		3.767,63	

Tabella II

Analisi di costo-efficacia dei trattamenti per il carcinoma renale metastatizzato

trattamento con temsirolimus conduce anche a una maggiore sopravvivenza senza lo sviluppo di sintomi di progressione della malattia e si è rilevato anche meno tossico per quanto riguarda il numero di eventi avversi registrati. I risultati della presente valutazione farmacoeconomica mostrano come la terapia con temsirolimus in questi pazienti sia da considerarsi costo-efficace con un rapporto incrementale pari a € 3.767,63 per paziente per mese di vita guadagnato.

Tale unità di misura, invece della più classica costo per anno di vita guadagnato, si è utilizzata per sottolineare che si sta valutando una patologia che implica una mortalità elevata e che si sviluppa in tempi brevi. Tale risultato riportato a un periodo di tempo di 12 mesi risulta comunque al di sotto della soglia di € 50.000 comunemente riconosciuta come accettabile e indice di *value for money*.

Il valore di € 3.767,63 per mese di vita guadagnato è inferiore al valore di € 5.000 per mese di vita guadagnato identificato come valore soglia per la definizione del prezzo dei farmaci orfani, già in un articolo del 2003 [17]. Temsirolimus ha ottenuto, nel marzo 2006, lo

status di *orphan drug* dal *Committee for Orphan Medicinal Products* dell'EMA.

La presente analisi presenta, tuttavia, le potenziali limitazioni derivanti dal fatto di essere un adattamento alla realtà italiana di un trial clinico, ovvero limiti legati alla possibilità della trasferibilità dei risultati da un ambito di ricerca a uno di pratica clinica.

Si sottolinea inoltre come la nostra analisi assuma un carattere esplorativo e ulteriori valutazioni che utilizzino modelli più complessi, e sicuramente più completi, sono necessarie al fine di approfondire maggiormente nel dettaglio i risvolti farmacoeconomici dell'utilizzo di temsirolimus nel carcinoma renale metastatizzato. Ciò nonostante, in accordo con i nostri risultati e alla luce delle precedenti riflessioni, il trattamento con temsirolimus in soggetti con carcinoma renale metastatizzato e prognosi sfavorevole si può ritenere costo-efficace.

DISCLOSURE

L'articolo è stato realizzato grazie al contributo di Wyeth Italia.

BIBLIOGRAFIA

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin D. GLOBOCAN 2002: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. Lyon: IARC Press, 2004
2. Lam JS, Leppert JT, Belldegrun AS, Figlin RA. Novel approaches in the therapy of metastatic renal cell carcinoma. *World J Urol* 2005; 23: 202-12
3. Schlesinger-Raab A, Treiber U, Zaak D, Hoßzel D, Engel J. Metastatic renal cell carcinoma: results of a population-based study with 25 years follow-up. *Eur Journal of Cancer* 2008; 44: 2485-95
4. Elson PJ, Witte RS, Trump DL. Prognostic factors for survival in patients with recurrent or metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Res* 1988; 48: 7310-3
5. Schmidinger M, Steger G, Wenzel C, Locker GJ, Budinsky AC, Brodowicz T et al. Sequential administration of interferon-gamma, GM-CSF, and interleukin-2 in patients with metastatic renal cell carcinoma: results of a phase II trial. *J Immunother* 2001; 24: 257-62
6. Harding G, Cella D, Robinson D Jr, Mahadevia PJ, Clark J, Revicki DA. Symptom burden among patients with Renal Cell Carcinoma (RCC): content for a symptom index. *Health Qual Life Outcomes* 2007; 14: 5-34
7. Rouviere O, Bouvier R, Negrier S, Badet L, Lyonnet D. Nonmetastatic renal cell carcinoma: is it really possible to define rational guidelines for post treatment follow up. *Nat Clin Pract Oncol* 2006; 3: 200-13

8. Lang K, Danchenko N, Gondek K, Schwartz B, Thompson D. The burden of illness associated with renal cell carcinoma in the United States. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 2007; 25: 368-75
9. Samlowski WE, Wong B and Vogelzang NJ. Management of renal cancer in the tyrosine kinase inhibitor era: a view from 3 years on. *BJU Int* 2008; 102: 162-5
10. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A et al. Temsirolimus, Interferon Alpha or both for advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 2271-81
11. Weinstein Mc, Stason WB. On the foundations of cost-effectiveness analysis for health and medical practices. *N Engl J Med* 1977; 296: 716-21
12. Drummond MF, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for economic evaluation of Health Care Programmes. Oxford: Oxford University Press, 1997
13. Prontuario Farmaceutico Italiano, 2008
14. Prestazioni di Assistenza specialistica ambulatoriale erogabili nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale e relative tariffe. Supplemento Gazzetta Ufficiale n. 216, 14 Settembre 1996
15. Tariffa Unica Convenzionale per la Prestazioni di Assistenza Ospedaliera. Tariffe 2006
16. Di Cosimo S, Pistillucci G, Ferretti G, Cicchetti A, Leggio M, Silvestris N et al. Palliative home care and cost savings: encouraging results from Italy. *N Z Med J* 2003; 116: U370
17. Messori A, Santarlasci B, Trippoli S, Vaiani M. Controvalore economico del farmaco e beneficio clinico: stato dell'arte della metodologia e applicazione di un algoritmo farmaco-economico. *Pharmacoeconomics Italian Research Articles* 2003; 5: 53-67