


Severe haematological toxicities in relapsed ovarian cancer treated with olaparib or niraparib: an Italian cost-minimization analysis

Global & Regional Health Technology Assessment
Volume 2019: 1–17
© The Author(s) 2019
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/2284240319843941
journals.sagepub.com/home/grh


Carlo Lazzaro¹ , Nicola Amedeo Mazzanti² and Fabio Parazzini³

Abstract

The aim of this paper is to compare the cost for managing severe haematological toxicities (HTs: anaemia, neutropenia, thrombocytopenia) in patients with pretreated, relapsed *BRCA*-mutant positive (+) ovarian cancer (OC) receiving second-line therapy with olaparib or niraparib. As reported for treatment groups of randomized controlled trials, the incidence of anaemia, neutropenia and thrombocytopenia for olaparib (niraparib) was 0.071, 0.432 and 0.062 (0.253, 0.196 and 0.338), respectively. A one-year decision-tree cost-minimization analysis and a three-year budget impact analysis (BIA) were performed from the viewpoint of the Italian National Health Service (INHS). Health care resources funded by the INHS were identified and quantified based on the literature and expert opinion; they were costed via published sources and expressed in 2018 euro (€) amounts on a per-patient basis. One-way sensitivity analysis (OWSA) and scenario analysis tested the robustness of the base case findings. Our results show that the costs for managing anaemia, neutropenia and thrombocytopenia with olaparib (niraparib) are €440.63, €1032.76 and €171.01 (€1568.82, €468.90 and €936.06), respectively. The overall cost for HT management reaches €1644.41 and €2973.78 for olaparib and niraparib, respectively. Overall savings in favour of olaparib is €1329.37. BIA shows that olaparib can save the INHS €2.322m over a three-year timespan. Sensitivity analyses confirm the robustness of the baseline findings. Despite some limitations in our study, the results of the cost-minimization analysis show that olaparib is a safe and cost-saving health care programme for the INHS for the management of HTs in patients receiving second-line therapy for *BRCA*+ OC.

Keywords

Ovarian cancer, haematological toxicities, olaparib, niraparib, cost-minimization analysis, Italy

Introduzione

In Italia, l'incidenza del carcinoma ovarico (CO) è pari a circa 5.200 nuovi casi/anno.¹ Una percentuale compresa tra 80% ed il 90% dei casi di CO si presenta in pazienti di età compresa tra 20 e 65 anni,² per le quali la sopravvivenza attesa a 5 e 10 anni dalla diagnosi sarà pari, rispettivamente, al 39% ed al 31%.¹ I CO si suddividono in neoplasie di tipo I e II.² Le seconde, tra le quali si annovera il CO sieroso di alto grado, rappresentano circa il 70%-75% della totalità dei CO diagnosticati,^{2,3} sono caratterizzate da una marcata aggressività e spesso giungono all'osservazione del clinico in stato già avanzato.²

Mentre nella popolazione generale femminile il rischio di sviluppare un CO nel corso della propria vita è pari

all'1,8%,² tale percentuale aumenta dal 20% al 60% in presenza di mutazione nei geni *BRCA 1* e *2*,² diagnosticata mediante prelievo ematico (test germinale) o diagnosi del tessuto neoplastico (test somatico).⁴ Poli ADP-ribosio polimerasi (PARP) identifica una famiglia di proteine

¹Studio di Economia Sanitaria, Milan, Italy

²Pricing & Value Access Specialist Oncology, Market Access, AstraZeneca S.p.A., Basiglio, Italy

³Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università di Milano, Milan, Italy

Corresponding author:

Carlo Lazzaro, Studio di Economia Sanitaria, Via Stefanardo da Vimercate, 19, Milan, I-20128, Italy.
Email: carlo.lazzaro@tiscalinet.it



attive deputate, tra l'altro, alla riparazione del DNA in seguito a danni a singolo filamento (*single-strand breaks*) e alla apoptosi cellulare.⁵ L'inibizione di PARP e del suo meccanismo di riparazione provoca la persistenza di danni a singolo filamento portando alla formazione di danni a doppio filamento, riparati dal sistema di ricombinazione omologa che viene guidato da *BRCA 1* e *2*. Tuttavia, in cellule portanti mutazione *BRCA*, *BRCA 1* e *2* non sono in grado di riparare il danno a doppio filamento causando la morte cellulare per accumulo di mutazioni.⁶

Olaparib (Lynparza®; AstraZeneca, Londra, Regno Unito) è stato il primo PARP-inibitore (PARPi) a ottenere negli Stati Uniti d'America (USA) dalla Food and Drug Administration (FDA) l'indicazione per CO avanzato pretrattato (≥ 3 pregressi protocolli chemioterapici) con mutazione *BRCA*⁷ e, più recentemente, anche per il trattamento del carcinoma della mammella localmente avanzato o metastatico *human epidermal growth factor receptor 2*-negativo nelle pazienti con mutazione *BRCA*.⁸

Niraparib (Zejula®; Tesaro, Waltham, MA, USA) è stato recentemente approvato per la terapia di mantenimento di pazienti adulte con CO epiteliale ricorrente, carcinoma delle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario che abbiano ottenuto risposta completa o parziale dopo chemioterapia a base di platino.⁹

Per quanto attiene al profilo di tollerabilità, una caratteristica comune ai diversi PARPi è la frequenza di tossicità ematopoietiche (anemia, neutropenia, trombocitopenia), variabili in monoterapia o in associazione con chemioterapia, l'incidenza delle quali si qualifica, inoltre, per un'apprezzabile variabilità tra le diverse esperienze di ricerca.^{6,10} Tra le principali conseguenze cliniche delle tossicità ematopoietiche da PARPi, si annoverano la riduzione della posologia¹¹ e la dilazione delle successive somministrazioni della terapia,^{12,13} con possibili riflessi sulla gestione della neoplasia sottostante e, dunque, sulla sopravvivenza della paziente.

Sotto il profilo economico, due recenti esperienze di ricerca statunitensi^{12,14}, hanno sottolineato che i costi unitari di gestione delle tossicità ematopoietiche da PARPi (espressi in US\$ a valori 2017) variano tra US\$5.737 (trombocitopenia) e US\$13.633 (anemia), pari, rispettivamente, a euro (€)5.052,84 e €12.007,22, (tasso di cambio €/US\$=1,1354, non aggiustato il tasso d'inflazione USA 2017-2018).¹⁵

Obiettivo

In assenza di pregressi contributi di ricerca relativi al nostro Paese, obiettivo del presente manoscritto è la descrizione della metodologia e dei risultati relativi al confronto tra le risorse sanitarie consumate per la gestione delle tossicità ematopoietiche, quali anemia, neutropenia e trombocitopenia⁶ di grado severo (>3 secondo la vigente classificazione),¹⁶ quando si impiegano olaparib o niraparib nella terapia di seconda linea del CO recidivante con mutazione *BRCA*.

Materiali e metodi

Tipologia della valutazione economica effettuata

In quanto addendi di costo di trattamenti appartenenti alla medesima categoria terapeutica, caratterizzati da efficacia sovrapponibile sulla salute delle pazienti,¹⁷ i costi delle tossicità ematopoietiche oggetto di indagine sono stati confrontati mediante analisi di minimizzazione dei costi,^{18,19} condotta secondo la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN).^{18,19}

L'analisi di minimizzazione dei costi è stata supportata da un modello del tipo albero decisionale,^{19,20} caratterizzato da un singolo ciclo di durata annuale (Figure MSI & MSII). Tale intervallo temporale è conservativo rispetto alla sopravvivenza libera da progressione di malattia (*progression-free survival*, PFS) mediana riportata in alcuni degli studi clinici randomizzati e controllati (*randomized controlled trials*, RCTs) considerati nella presente ricerca.^{21,22}

Posta la manifestazione di una delle tossicità ematopoietiche oggetto di indagine, l'albero decisionale, popolato da una serie di parametri separatamente dettagliati (Tabelle 1–3), considera due stati di salute esaustivi e mutuamente esclusivi:^{18,20,23} sopravvivenza (tale stato di salute rappresenta la condizione della paziente all'ingresso nel modello) e mortalità età-specifica per paziente affetta da CO.^{24,25}

Non è stata invece indagata l'evenienza della contemporanea presenza di due o più tipologie di tossicità ematopoietiche nella medesima paziente, ipotesi che avrebbe potuto generare economie di scopo²⁶ nell'impiego delle risorse sanitarie necessarie alla loro gestione contestuale.

Nel calcolo dei costi si è applicata l'*half-cycle correction*,^{20,23} mediante la quale si ipotizza che il decesso della paziente avvenga a metà del ciclo di transizione (cioè a 6 mesi, nel caso in questione), anziché, alternativamente, all'inizio o al termine del medesimo, con riflessi sul calcolo del costo di gestione delle tossicità ematopoietiche totalizzato da olaparib e niraparib.

Il modello di analisi di minimizzazione dei costi è stato sviluppato su fogli di calcolo Microsoft® Excel® per Windows® 2010 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA).

Modalità raccolta dati

Ad eccezione di alcune ipotesi di ricerca, i dati descritti ai paragrafi successivi sono stati ottenuti da fonti di letteratura, selezionate in collaborazione con il clinico co-autore del presente manoscritto. L'opinione qualificata del clinico ha inoltre consentito di confermare la plausibilità, con riferimento alla normale pratica clinica, della probabilità di utilizzo e del volume delle risorse sanitarie necessarie alla gestione degli eventi avversi di pertinenza ematologica considerati.

Tabella 1. Parametri per popolazione albero decisionale – I.

Parametri	Distribuzione statistica	Olaparib		Niraparib		Fonti	
		Stima puntuale	Limite inferiore IC 95%	Stima puntuale	Limite inferiore IC 95%		Stima puntuale
Dati anagrafici							
Età pazienti all'ingresso nel modello (anni)	-	57,90	48,00 ^a	57,00	36,00 ^a	83,00 ^a	21,22
Eventi							
Probabilità anemia	Beta	0,071	0,044 ^b	0,253	0,210 ^c	0,299 ^c	6,21,22,27,28
Probabilità condizionale visita specialistica oncologica data anemia ^d	Beta	0,400	0,344 ^b	0,400	0,350 ^c	0,451 ^c	Elaborazione da 30; opinione qualificata del clinico
Probabilità condizionale eritropoietina sottocute data anemia	Beta	0,739	0,686 ^b	0,739	0,686 ^c	0,789 ^c	13,37
Probabilità condizionale darbepoietina sottocute data anemia	Beta	0,261	0,211 ^b	0,261	0,211 ^c	0,314 ^c	13,37
Probabilità condizionale terapia marziale endovena data anemia	Beta	0,360	0,305 ^b	0,360	0,312 ^c	0,410 ^c	35
Probabilità condizionale trasfusione globuli rossi data anemia	Beta	0,380	0,324 ^b	0,380	0,331 ^c	0,430 ^c	35
Probabilità condizionale accesso in Pronto Soccorso data anemia	Beta	0,010	0,002 ^b	0,010	0,003 ^c	0,022 ^c	Elaborazione da 30; opinione qualificata del clinico
Probabilità neutropenia	Beta	0,432	0,327 ^e	0,196	0,157 ^c	0,238 ^c	6,21,22,27,28
Probabilità condizionale visita specialistica oncologica data neutropenia	Beta	0,050	0,014 ^e	0,050	0,030 ^c	0,074 ^c	Elaborazione da 30; opinione qualificata del clinico
Probabilità trombocitopenia	Beta	0,062	0,021 ^e	0,338	0,290 ^c	0,387 ^c	6,21,22,27,28
Probabilità condizionale visita specialistica oncologica data trombocitopenia	Beta	0,100	0,045 ^e	0,100	0,071 ^c	0,133 ^c	Elaborazione da 30; opinione qualificata del clinico
Probabilità condizionale trasfusione piastrine data trombocitopenia	Beta	0,030	0,005 ^e	0,030	0,015 ^c	0,050 ^c	36
Probabilità condizionale accesso in Pronto Soccorso data trombocitopenia	Beta	0,010	0,000 ^e	0,010	0,003 ^c	0,022 ^c	Elaborazione da 30; opinione qualificata del clinico
Mortalità							
Mortalità a 1 anno popolazione femminile aggiustata per età	Gamma	0,003	0,0011 ^f	0,003	0,0011 ^f	0,0053 ^f	24
Tasso di mortalità standardizzato per CO vs probabilità morte popolazione femminile	Log-normale	1,369	0,654 ^g	1,369	0,654 ^g	2,520 ^g	25

CO: carcinoma ovarico; CV: coefficiente di variazione; ES: errore standard; IC 95%: intervallo di confidenza al 95%.

^aRange.^bES calcolato su un campione di 281 pazienti.⁶^cES calcolato su un campione di 367 pazienti.⁶^dLa probabilità condizionale implica la realizzazione di un evento precedente.²⁹ Ad esempio, la probabilità condizionale di visita specialistica oncologica per anemia in 100 ipotetiche pazienti trattate con olaparib indica che delle 7 (7/100=0,071) affette da tale tossicità ematopoietica, circa 3 (3/7=0,400) riceveranno la suddetta prestazione specialistica.^eES calcolato su un campione di 81 pazienti.⁶^fES calcolato imponendo alla stima puntuale del parametro un CV=40%.^{29,53}^gES calcolato analiticamente sulla base della stima puntuale e dell'IC 95% riportati.²⁹

Tabella 2. Parametri per popolazione albero decisionale – II.

Parametri	Distribuzione statistica	Olaparib + Niraparib		Limite superiore IC 95%	Fonti
		Stima puntuale	Limite inferiore IC 95%		
Volumi risorse sanitarie – Prestazioni specialistiche ambulatoriali					
Emocromo + formula anemia ^a	Gamma	12,00	4,516 ^b	23,077 ^b	13
Visita specialistica oncologica anemia	Gamma	1,00	0,376 ^b	1,923 ^b	Elaborazione da 30; opinione qualificata del clinico
Somministrazione terapia marziale endovena anemia (1 per settimana)	Gamma	12,00	4,516 ^b	23,077 ^b	33
Emocromo + formula neutropenia ^a	Gamma	2,00	0,753 ^b	3,846 ^b	Elaborazione da 30; opinione qualificata del clinico
Visita specialistica oncologica neutropenia	Gamma	1,00	0,376 ^b	1,923 ^b	Elaborazione da 30; opinione qualificata del clinico
Emocromo + formula trombocitopenia ^a	Gamma	3,00	1,129 ^b	5,769 ^b	Elaborazione da 30; opinione qualificata del clinico
Visita specialistica oncologica trombocitopenia	Gamma	1,00	0,376 ^b	1,923 ^b	Elaborazione da 30; opinione qualificata del clinico
Volumi risorse sanitarie – Prestazioni ospedaliere					
Trasfusione globuli rossi anemia (1 sacca)	Gamma	2,00	0,753 ^b	3,846 ^b	Elaborazione da 30; opinione qualificata del clinico
Ricovero regime ordinario anemia ^a	Gamma	1,00	0,376 ^b	1,923 ^b	Elaborazione da 30; opinione qualificata del clinico
Accesso in Pronto Soccorso anemia	Gamma	1,00	0,376 ^b	1,923 ^b	Elaborazione da 30; opinione qualificata del clinico
Ricovero regime ordinario neutropenia ^a	Gamma	1,00	0,376 ^b	1,923 ^b	Elaborazione da 30; opinione qualificata del clinico
Trasfusione piastrine trombocitopenia (1 sacca)	Gamma	1,00	0,376 ^b	1,923 ^b	Elaborazione da 30; opinione qualificata del clinico
Ricovero regime ordinario trombocitopenia ^a	Gamma	1,00	0,376 ^b	1,923 ^b	Elaborazione da 30; opinione qualificata del clinico
Accesso in Pronto Soccorso trombocitopenia	Gamma	1,00	0,376 ^b	1,923 ^b	Elaborazione da 30; opinione qualificata del clinico
Volumi risorse sanitarie – Terapie farmacologiche					
Posologia settimanale eritropoietina sottocute anemia (UI)	No ^c	40,000	-	-	13
Durata ciclo terapeutico eritropoietina sottocute anemia (settimane)	Gamma	12,00	4,516 ^b	23,077 ^b	13
Posologia settimanale darbepoietina sottocute anemia (mcg)	No ^c	150	-	-	13
Durata ciclo terapeutico darbepoietina sottocute anemia (settimane)	Gamma	12,00	4,516 ^b	23,077 ^b	13
Posologia settimanale terapia marziale endovena anemia (mg)	No ^c	125	-	-	33
Durata ciclo terapeutico terapia marziale endovena anemia (settimane)	Gamma	12,00	4,516 ^b	23,077 ^b	33
Posologia giornaliera ciprofloxacina per os neutropenia (mg) ^a	No ^c	1,000	-	-	31
Durata ciclo terapeutico ciprofloxacina per os neutropenia (giorni)	Gamma	7,00	2,634 ^b	13,461 ^b	31,32
Posologia giornaliera amoxicillina clavulanato per os neutropenia (mg) ^a	No ^c	3,000	-	-	31
Durata ciclo terapeutico amoxicillina clavulanato per os neutropenia (giorni)	Gamma	7,00	2,634 ^b	13,461 ^b	31,32

CV: coefficiente di variazione; ES: errore standard; IC 95%: intervallo di confidenza al 95%; UI: unità internazionali.

^aProbabilità consumo risorsa sanitaria=1,00 per entrambi i farmaci.

^bES calcolato imponendo alla stima puntuale del parametro un CV=40%.^{29,33}

^cNessuna distribuzione statistica applicata poiché parametro quantitativo di pertinenza farmacologica, esogeno al modello di analisi di minimizzazione dei costi.⁵³

Tabella 3. Parametri per popolazione albero decisionale – III.

Parametri	Distribuzione statistica	Olaparib + Niraparib		Limite superiore IC 95%	Codice prestazione	Fonti
		Stima puntuale	Limite inferiore IC 95%			
Valorizzazione risorse sanitarie – Prestazioni specialistiche ambulatoriali (€2018)						
Emocromo + formula anemia	Normale	€3,17	€2,55 ^a	€3,79 ^a	90.62.2	40
Visita specialistica oncologica	Normale	€20,66	€16,61 ^a	€24,71 ^a	89.7	40
Somministrazione terapia marziale endovena (1 per settimana)	Normale	€10,30	€8,28 ^a	€12,32 ^a	99.22	43
Valorizzazione risorse sanitarie – Prestazioni ospedaliere (€2018)						
Confezionamento sacca globuli rossi anemia	Normale	€153,00	€123,01 ^a	€182,99 ^a	99736	41
Trasfusione sacca globuli rossi anemia (ricovero regime diurno)	Normale	€134,00	€107,74 ^a	€160,26 ^a	DRG 467	41
Ricovero regime ordinario anemia	Normale	€652,00	€524,21 ^a	€160,26 ^a	DRG 467	41
Ricovero regime ordinario neutropenia	Normale	€2.357,71	€1.895,61 ^a	€2.819,81 ^a	DRG 398; 399 ^b	41,42
Ricovero regime diurno trombocitopenia	Normale	€2.748,00	€2.209,40 ^a	€3.286,60 ^a	DRG 397	41
Confezionamento sacca piastrine trombocitopenia	Normale	€115,00	€92,46 ^a	€137,54 ^a	99744	41
Trasfusione sacca piastrine trombocitopenia (ricovero regime diurno)	Normale	€271,00	€217,88 ^a	€324,12 ^a	DRG 397	41
Accesso in Pronto Soccorso	Normale	€241,05	€193,81 ^a	€288,30 ^a	-	39
Valorizzazione risorse sanitarie – Terapie farmacologiche (€2018)						
Eritropoietina sottocute anemia (UI)	No ^c	€0,010	-	-	-	38
Darbepoietina sottocute anemia (mcg)	No ^c	€3,23	-	-	-	38
Terapia marziale endovena anemia (mg)	No ^c	€0,27	-	-	-	38
Terapia marziale <i>per os</i> anemia (mg)	No ^c	€0,002	-	-	-	38
Ciprofloxacina <i>per os</i> neutropenia	No ^c	€0,002	-	-	-	38
Amoxicillina clavulanato <i>per os</i> neutropenia	No ^c	€0,001	-	-	-	38

CC: complicanze e comorbilità; CV: coefficiente di variazione; DRG: *Diagnosis-related group*; ES: errore standard; IC 95%: intervallo di confidenza al 95%; SDO: scheda di dimissione ospedaliera; UI: unità internazionali.

^aES calcolato imponendo alla stima puntuale del parametro un CV=10%.^{29,53}

^bLa tariffa DRG in oggetto è il risultato della somma di ciascuna tariffa DRG per neutropenia (DRG 398 - Disturbi del sistema reticoloendoteliale ed immunitario con CC: €3.589,00; DRG 399 - Disturbi del sistema reticoloendoteliale ed immunitario senza CC: €1.704,00),⁴¹ moltiplicata per la proporzione delle dimissioni da SDO relative a ciascun codice DRG (DRG 398: 2.602; DRG 399: 4.901) sul totale delle dimissioni da SDO inerenti a tale tossicità ematopoietica codificate mediante i DRG 398 e 399 nel 2016.⁴² La tariffa DRG ponderata consegue pertanto dal seguente calcolo: {€3.589,00*[2.602/(2.602+4.901)]} + {€1.704,00*[4.901/(2.602+4.901)]} = €2.357,71.

^cNessuna distribuzione statistica applicata poiché parametro quantitativo monetario di pertinenza regolatoria, esogeno al modello di analisi di minimizzazione dei costi.⁵³

La collaborazione con il clinico si è articolata in una serie di quattro interviste *de visu* avvenute nei mesi di Agosto-Settembre 2018.

Incidenza delle tossicità ematopoietiche

Da una recente meta-analisi realizzata su 12 RCTs condotti su 2.479 pazienti affetti da diverse neoplasie (CO recidivante con mutazione *BRCA* [5 RCTs]; carcinoma polmonare non a piccole cellule (*non small-cell lung cancer*, NSCLC) [2 RCTs]; carcinoma della mammella [2 RCTs]; melanoma [1 RCT]; tumore gastrico metastatico [1 RCT]; carcinoma polmonare a piccole cellule [1 RCT] sottoposti a terapia con PARPi,⁶ è stata identificata l'incidenza delle tossicità ematopoietiche sopra citate per olaparib^{21,27,28} e niraparib²²

con esclusivo riferimento al CO pretrattato recidivato con mutazione *BRCA*.

Per olaparib, le incidenze degli eventi avversi ematologici sono state ricavate da tre RCTs per quanto riguarda l'anemia^{21,27,28} e da un unico RCT per quanto concerne neutropenia e trombocitopenia (Tabella 1).²¹

Le probabilità di anemia, che differivano nei tre RCTs, risultavano pari a 0,086 (7/81 pazienti) assumendo olaparib 200 mg bid in combinazione con chemioterapia (docetaxel + carboplatino) verso chemioterapia,²¹ 0,094 (6/64 pazienti) a seguito di somministrazione di olaparib 200 o 400 mg in monoterapia due volte al giorno (bid) verso doxorubicina pegilata liposomiale²⁷ e 0,051 (7/136 pazienti) con olaparib 400 mg in monoterapia bid verso placebo.²⁸

Il valore medio della probabilità di anemia nelle pazienti trattate con olaparib (0,071) è stato calcolato ponderando le stime puntuali sopra indicate per il numero di pazienti avviate a olaparib in ciascuna delle tre fonti considerate, diviso per la somma di tali dimensioni campionarie (81/281, 64/281 e 136/281, rispettivamente) (Tabella 1).

Sempre per olaparib, l'incidenza di neutropenia e trombocitopenia risultavano pari a 0,432 (o 35/81 pazienti) e 0,062 (o 5/81 pazienti), rispettivamente²¹ (Tabella 1).

Con riferimento a niraparib, l'incidenza delle tre tossicità ematopoietiche (anemia: 0,253 o 93/367 pazienti; neutropenia: 0,196 o 72/367 pazienti; trombocitopenia: 0,338 o 124/367 pazienti) era riportata nel medesimo RCT, che prevedeva, nel confronto con placebo, la somministrazione, in monoterapia di mantenimento, della posologia di principio attivo per la quale esistono evidenze di efficacia, pari a 300 mg una volta al giorno.²²

Identificazione e quantificazione delle risorse

A motivo della prospettiva adottata nel modello di analisi di minimizzazione dei costi, sono state considerate esclusivamente le risorse di pertinenza del settore sanitario¹⁹ finanziate dal SSN, consumate per la gestione delle tossicità ematopoietiche, a proposito delle quali sono state definite, unitamente a identità e volume, le probabilità condizionali²⁹ di utilizzo (Tabelle 1 e 2).

Le risorse sanitarie comprendono accertamenti laboratoristici ambulatoriali (limitati ad emocromo + formula, nell'ipotesi che ulteriori parametri ematici e biumorali siano invece monitorati in regime di ricovero ordinario);³⁰ farmaci a somministrazione sottocutanea per gestione in contesto extraospedaliero di anemia (eritropoietina; darbepoietina)¹³ e neutropenia (amoxicilina/clavulanato e ciprofloxacina *per os*);^{31,32} farmaci a somministrazione endovenosa in regime ambulatoriale per anemia (esclusivamente per terapia marziale);³³ visite specialistiche oncologiche;³⁰ confezionamento sacche di emazie (anemia) e di piastrine (trombocitopenia) e relativa trasfusione in regime di ricovero diurno;³⁴⁻³⁶ ospedalizzazione in regime ordinario (anemia, neutropenia e trombocitopenia);³⁰ accessi in Pronto Soccorso (anemia e trombocitopenia)³⁰ (Tabelle 1 e 2).

La probabilità di consumo di eritropoietina o darbepoietina, prescritte quali alternative alle totalità delle pazienti con anemia,¹³ è stata determinata costruendo un rapporto avente al denominatore la somma delle più recenti *defined daily dose* (DDD) per 1.000 abitanti di epoetina alfa (1,7) e darbepoietina (0,6) ed al numeratore la DDD per 1.000 abitanti della prima.³⁷ Applicando tale procedimento, si è stimato che la probabilità di prescrizione di epoetina alfa fosse pari a 0,739 (1,7/2,3), ricavando, quale complemento all'unità, la probabilità di prescrizione per darbepoietina, pari a 0,261 (cioè: 1-0,739).

Poiché per la totalità degli studi considerati^{21,22,27,28} non risultava una chiara distinzione tra incidenza di neutropenia febbrile e non febbrile, si è considerata quest'ultima, ipotizzando la profilassi antibiotica verso il rischio di evoluzione febbrile.^{31,32}

Ancora con riferimento alla neutropenia, non sono stati considerati i fattori di crescita mieloide, poiché né indicati in pazienti con neutropenia non febbrile,¹³ né raccomandati in associazione ad antibiototerapia.^{13,32}

Per quanto concerne l'ospedalizzazione, si è assunto che il ricovero in regime ordinario fosse finalizzato, alternativamente, alla valutazione polispecialistica volta alla diagnosi differenziale delle possibili cause sottostanti a ciascuna tossicità ematopoietica conseguente alle terapie oncologiche, o all'effettuazione di idonei approfondimenti laboratoristici o strumentali, nei casi in cui l'attivazione delle restanti risorse sanitarie non risultasse sufficiente alla risoluzione della problematica clinica. In particolare, all'interno dell'episodio di ricovero ordinario, è stata ipotizzata l'esecuzione di almeno una delle seguenti procedure: esofagogastroduodenoscopia e colonscopia (anemia); somministrazione di ciclo di terapia antibiotica a somministrazione esclusivamente ospedaliera (es.: vancomicina endovena)³² in aggiunta a terapia antifungina e antivirale³² (neutropenia); ecografia addome completo e biopsia osteomidollare (trombocitopenia).

Valorizzazione delle risorse

I costi di pertinenza del settore sanitario sostenuti dal SSN includono la totalità delle risorse sanitarie consumate per la gestione delle tossicità ematopoietiche esaminate.

I farmaci sono stati valorizzati mediante il prezzo al pubblico,³⁸ mentre le restanti prestazioni sanitarie, erogate in ambito ambulatoriale od ospedaliero (regime diurno ed ordinario; emergenza ed urgenza) sono state monetizzate impiegando i riferimenti tariffari più recenti di libera consultazione³⁹⁻⁴³ (Tabella 3). Tutte le voci di costo considerate, calcolate per paziente, sono espresse in € a valori 2018.

Poiché il confronto tra olaparib e niraparib non eccede l'anno, coerentemente a quanto stabilito da linee-guida internazionali e nazionali sulla valutazione economica dei programmi sanitari,^{18,19,44} i costi unitari di gestione delle tossicità ematopoietiche non sono stati oggetto di attualizzazione.

Determinazione di impatto budgetario

La determinazione di impatto budgetario^{45,46} sulle disponibilità economico-finanziarie del SSN di durata triennale (2018-2020), conseguente alla prescrizione di olaparib invece di niraparib, si è focalizzata sulle pazienti affette da CO pretrattato recidivato *BRCA+* diagnosticate

in Italia, per le quali sussiste indicazione al trattamento con entrambi i PARPi comparati.^{7,9,47,48}

Pertanto, le pazienti eleggibili a olaparib sono state stimate isolando, dai casi di CO incidenti annui,^{2,49} la tipologia di CO sieroso ad alto grado in seconda linea di trattamento con ricaduta platino-sensibile, risposta completa o parziale alla chemioterapia a base di platino e mutazione *BRCA*^{1,3,4,49-52} (Tabella 4).

Sono state inoltre adottate le seguenti ipotesi di ricerca:

- permanenza degli assunti e dei risultati del modello di analisi di minimizzazione dei costi;
- assenza di impedimenti di carattere clinico e/o vincoli logistici al passaggio delle pazienti da niraparib a olaparib;
- assenza di attualizzazione dei costi manifestatisi nel secondo e terzo anno compresi nel modello di determinazione di impatto budgetario.⁴⁶

Analisi statistica

L'analisi statistica si è limitata alla determinazione, per la maggioranza dei parametri utilizzati nel modello di analisi di minimizzazione dei costi e nella determinazione di impatto budgetario, dell'IC 95%, calcolato utilizzando alcune distribuzioni statistiche codificate in letteratura,^{20,53} quali Beta (probabilità eventi dicotomici), Gamma (volumi risorse sanitarie, a esclusione della posologia dei farmaci, e mortalità a un anno popolazione generale aggiustata per età), Normale (costi unitari risorse sanitarie, ad esclusione dei farmaci) e Log-normale (moltiplicatore mortalità per CO rispetto a mortalità a un anno popolazione generale aggiustata per età) (Tabelle 1-3).

Quando non determinato analiticamente, l'errore standard della distribuzione campionaria della media di ciascun parametro, necessario per la determinazione dell'IC95%, è stato calcolato imponendo, alla stima puntuale utilizzata nell'analisi di base, un coefficiente di variazione²⁹ raccomandato dalla letteratura (volumi risorse sanitarie=40%; costi unitari risorse sanitarie=10%)⁵³ (Tabelle 1-3).

L'analisi statistica è stata supportata dal software Excel per Windows® 2010 (Microsoft, Redmond, WA, USA).

Analisi di sensibilità

La robustezza dei risultati ottenuti con l'analisi di base è stata verificata mediante due tipologie di analisi di sensibilità: univariata e, per quanto concerne la sola analisi di minimizzazione dei costi, di scenario.^{18,19,54}

Analisi di sensibilità univariata. L'incertezza relativa alla stima puntuale dei parametri che hanno popolato il modello di analisi di minimizzazione dei costi è stata indagata mediante l'analisi di sensibilità univariata,^{18,19,54} la quale

prevede il cambiamento di un singolo parametro per volta, mantenendo i restanti costanti, cioè al medesimo valore impiegato nell'analisi di base.

L'analisi di sensibilità univariata si è orientata alla sostituzione della stima puntuale della maggioranza dei parametri utilizzati nel modello con i limiti inferiori e superiori dei rispettivi IC 95% o *range* di variazione (Tabelle 1-3).

I risultati dell'analisi di sensibilità univariata sono stati riportati su un grafico Tornado,¹⁸ gli assi cartesiani del quale si incrociano in prossimità della differenza tra i costi complessivi per paziente di olaparib e niraparib risultanti dall'analisi di base.

Per quanto concerne la determinazione di impatto budgetario, si sono sostituiti gli estremi dell'IC 95% della distribuzione Beta alla stima puntuale della probabilità di manifestazione degli eventi che concorrono alla definizione del numero delle pazienti eleggibili a olaparib (Tabella 4).

Analisi di sensibilità di scenario. Nell'analisi di sensibilità di scenario,⁵⁴ le probabilità di manifestazione delle tossicità ematopoietiche utilizzate nell'analisi di base,⁶ mantenute invariate, sono state moltiplicate per i costi unitari di gestione dei medesimi eventi avversi di grado ≥ 3 riportati in due recenti esperienze di ricerca condotte nel nostro Paese, riferite a due differenti neoplasie (adenocarcinoma del pancreas³⁰ e NSCLC con mutazione *epidermal growth factor receptor*, EGFR⁵⁵).

In entrambi gli studi, le risorse sanitarie necessarie alla gestione delle tossicità ematopoietiche sono state identificate e quantificate sulla base dell'opinione degli esperti (raccolta mediante un sondaggio realizzata presso nove centri oncologici³⁰ o pannelli Delphi che ha coinvolto tre clinici esperti⁵⁵) e monetizzate in €2017 secondo la prospettiva del SSN.

Le analisi di sensibilità sono state supportate dal software Excel per Windows® 2010 (Microsoft, Redmond, WA, USA).

Risultati

Analisi di minimizzazione dei costi

Analisi di base. I costi unitari relativi alla gestione delle tossicità ematopoietiche indagate sono pari ad €6.190,92 (anemia), €2.390,11 (neutropenia) e €2.770,43 (trombocitopenia) (Tabella 5).

Per entrambi i PARPi comparati, i costi di pertinenza del SSN relativi alle suddette tossicità ematopoietiche sono stati calcolati moltiplicando i rispettivi costi unitari per la probabilità di manifestazione di tali eventi avversi (Tabelle 1 e 5).

Nel corso di un anno, olaparib e niraparib presentano i costi totali per paziente minori (€1.644,41) e maggiori (€2.973,78), rispettivamente (Tabella 5).

Tabella 4. Parametri per determinazione di impatto budgetario e flusso pazienti.

Dati quantitativi	Anno 2018	Anno 2019	Anno 2020	Totale	Fonte
Determinazione pazienti eleggibili a olaparib – Stima puntuale (IC 95%)^a					
Popolazione sesso femminile residente in Italia (età 0-84 anni; scenario mediano) [A]	29.676.416	29.613.609	29.551.282	88.841.307	49
Incidenza annuale CO [B]	0,000175 (0,000170;0,00018)				1
Pazienti incidenti CO [C]=[A*B]	5.189 (5.049; 5.331)	5.178 (5.038; 5.331)	5.167 (5.027; 5.309)	15.534 (15.114; 15.959)	3
Probabilità condizionale CO sieroso di alto grado in stadio avanzato data incidenza annuale CO [D]	0,700 (0,688; 0,712)				
Pazienti incidenti CO sieroso di alto grado in stadio avanzato [E]=[C*D]	3.632 (3.567; 3.697)	3.625 (3.560; 3.689)	3.617 (3.552; 3.681)	10.874 (10.761; 10.985)	2
Probabilità condizionale seconda linea di trattamento dato CO sieroso di alto grado in stadio avanzato [F]	0,700 (0,685; 0,715)				
Pazienti incidenti CO sieroso di alto grado in stadio avanzato in seconda linea di trattamento [G]=[E*F]	2.543 (2.443; 2.642)	2.537 (2.438; 2.637)	2.532 (2.433; 2.631)	7.612 (7.518; 7.705)	
Probabilità condizionale CO sieroso di alto grado con ricaduta platino-sensibile data seconda linea di trattamento [H]	0,750 (0,733; 0,767)				50
Pazienti incidenti CO sieroso di alto grado in stadio avanzato in seconda linea di trattamento con ricaduta platino-sensibile [I]=[G*H]	1.907 (1.791;2.026)	1.903 (1.787;2.022)	1.899 (1.783;2.017)	5.709 (5.565;5.853)	
Probabilità condizionale CO sieroso di alto grado con risposta completa o parziale data ricaduta platino-sensibile [J]	0,900 (0,866; 0,913)				51
Pazienti incidenti CO sieroso di alto grado in stadio avanzato in seconda linea di trattamento con ricaduta platino-sensibile con risposta completa o parziale [K]=[I*J]	1.716 (1.587; 1.850)	1.713 (1.584; 1.846)	1.709 (1.580; 1.842)	5.138 (4.964; 5.313)	
Probabilità condizionale CO sieroso di alto grado BRCA+ (test somatico + germinale) data risposta completa o parziale [L]	0,340 (0,318; 0,363)				4,52
Pazienti eleggibili ad olaparib [M]=[K*L]	584 (504; 671)	582 (503; 669)	581 (502; 668)	1.747 (1.624; 1.875)	

CO: carcinoma ovarico; IC 95%: intervallo di confidenza al 95%; SSN: Servizio Sanitario Nazionale.

^aGli estremi dell'IC 95% per le probabilità sono stati determinati mediante la distribuzione Beta.⁵³

Tabella 5. Analisi di base – Analisi di minimizzazione dei costi - Costi per paziente (€2018).

Voci di costo	Olaparib (A)	% ^a	% ^b	Niraparib (B)	% ^a	% ^b	Risparmio olaparib (B-A)	% ^a	% ^b
Costi di pertinenza del SSN - Anemia^c									
Emocromo + formula	€2,70	0,61%	0,16%	€9,62	0,61%	0,32%	€ 0,44	0,61%	0,52%
Visita specialistica oncologica	€1,17	0,27%	0,07%	€4,18	0,27%	0,14%	€275,95	0,27%	0,23%
Darbopeietina sottocute	€107,78	24,46%	6,55%	€383,72	24,46%	12,90%	€6,92	24,46%	20,76%
Eritropoietina sottocute	€244,02	55,38%	14,84%	€868,79	55,38%	29,22%	€624,77	55,38%	47,00%
Terapia marziale endovena (Farmaco)	€17,62	4,00%	1,07%	€62,74	4,00%	2,11%	€45,12	4,00%	3,39%
Terapia marziale endovena (Somministrazione)	€5,36	1,22%	0,33%	€19,07	1,22%	0,64%	€13,71	1,22%	1,03%
Sacca globuli rossi	€8,26	1,87%	0,50%	€29,41	1,87%	0,99%	€118,59	1,87%	1,59%
Trasfusione globuli rossi	€7,23	1,64%	0,44%	€25,76	1,64%	0,87%	€3,01	1,64%	1,39%
Ricovero in regime ordinario	€46,32	10,51%	2,82%	€164,91	10,51%	5,55%	€21,15	10,51%	8,92%
Accesso in Pronto Soccorso	€0,17	0,04%	0,01%	€0,61	0,04%	0,02%	€18,52	0,04%	0,03%
Totale [A]^d	€440,63	100,00%	26,80%	€1.568,82	100,00%	52,75%	€1.128,18	100,00%	84,87%
Costi di pertinenza del SSN - Neutropenia^e									
Emocromo + formula	€2,73	0,26%	0,17%	€1,24	0,26%	0,04%	-€1,49	0,26%	-0,11%
Visita specialistica oncologica	€0,89	0,09%	0,05%	€0,40	0,09%	0,01%	-€0,49	0,09%	-0,04%
Ciprofloxacina per os neutropenia	€7,17	0,69%	0,44%	€3,26	0,69%	0,11%	-€3,92	0,69%	-0,29%
Amoxicillina clavulanato per os neutropenia	€5,11	0,49%	0,31%	€2,32	0,49%	0,08%	-€ 2,79	0,49%	-0,21%
Ricovero regime ordinario	€1.016,85	98,46%	61,84%	€461,68	98,46%	15,53%	-€ 555,17	98,46%	-41,76%
Totale [B]^f	€1.032,76	100,00%	62,80%	€468,90	100,00%	15,77%	-€ 563,86	100,00%	-42,42%
Costi di pertinenza del SSN - Trombocitopenia^g									
Emocromo + formula	€0,59	0,34%	0,04%	€3,21	0,34%	0,11%	€2,62	0,34%	0,20%
Visita specialistica oncologica	€0,25	0,15%	0,02%	€1,39	0,15%	0,05%	€1,14	0,15%	0,09%
Sacca piastrine	€0,21	0,12%	0,01%	€1,16	0,12%	0,04%	€0,95	0,12%	0,07%
Trasfusione piastrine	€0,50	0,29%	0,03%	€2,74	0,29%	0,09%	€2,24	0,29%	0,17%
Ricovero in regime ordinario	€169,31	99,00%	10,30%	€926,74	99,00%	31,16%	€757,43	99,00%	56,98%
Accesso in Pronto Soccorso	€0,15	0,09%	0,01%	€0,81	0,09%	0,03%	€0,66	0,09%	0,05%
Totale [C]^h	€171,01	100,00%	10,40%	€936,06	100,00%	31,48%	€765,04	100,00%	57,55%
Totale [A] + [B] + [C]	€1.644,41		100,00%	€2.973,78		100,00%	€1.329,37		100,00%

SSN=Servizio Sanitario Nazionale.

^aIncidenza della voce di costo (o risparmio) sul costo (o risparmio) totale della tossicità ematopoietica di pertinenza.^bIncidenza della voce di costo (o risparmio) sul costo (o risparmio) totale delle tre tossicità ematopoietiche indagate.^cCosto unitario gestione anemia: €6.190,92.^dCosto gestione tossicità ematopoietica anemia: olaparib=(€6.190,92*0,071)=€440,63; niraparib=(€6.190,92*0,253)=€1.568,82 (Tabella 1).^eCosto unitario gestione neutropenia: €2.390,11.^fCosto gestione neutropenia: olaparib=(€2.390,11*0,432)=€1.032,76; niraparib=(€2.390,11*0,196)=€468,90 (Tabella 1).^gCosto unitario gestione trombocitopenia: €2.770,43.^hCosto gestione trombocitopenia: olaparib=(€2.770,43*0,062)=€171,01; niraparib=(€2.770,43*0,338)=€936,06 (Tabella 1).

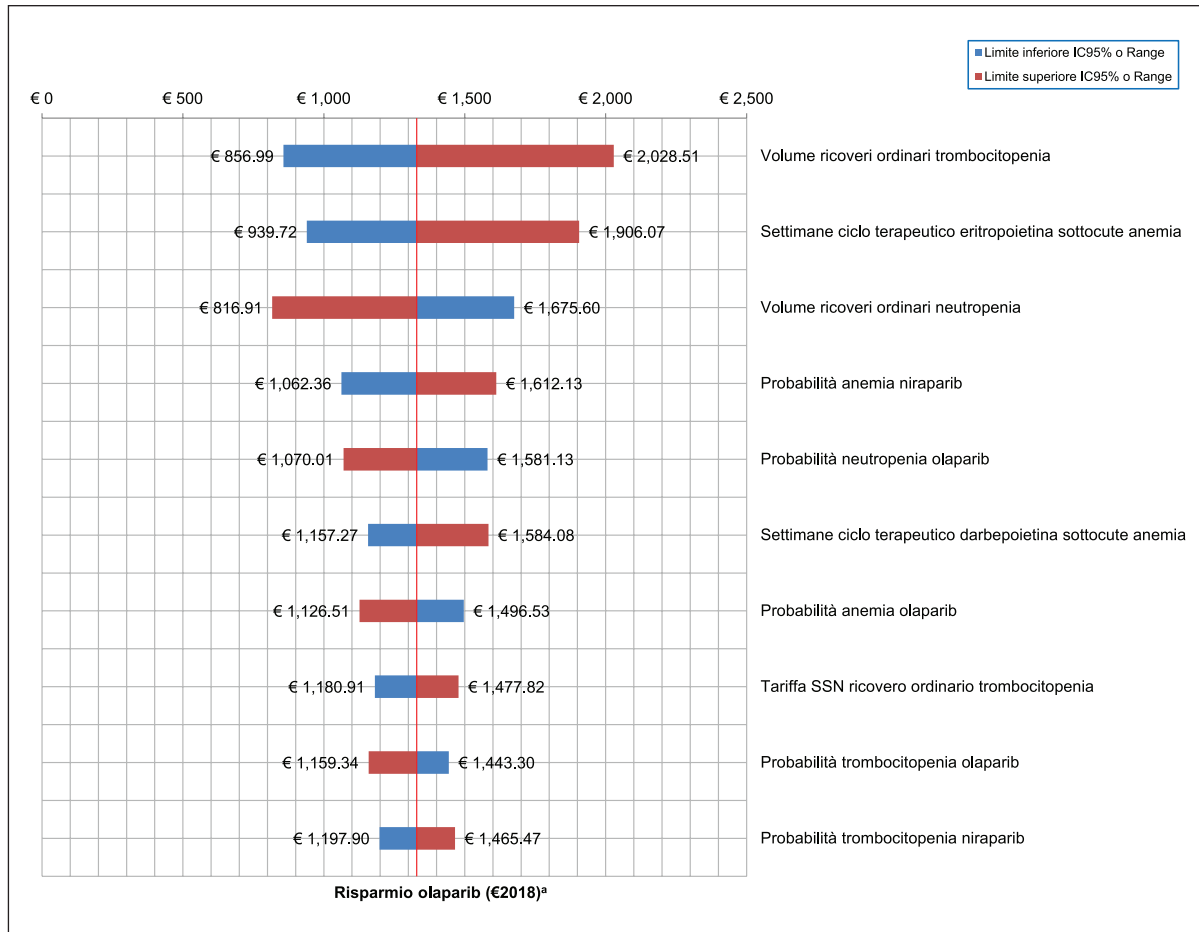


Figura 1. Analisi di sensibilità univariata – Analisi di minimizzazione dei costi - Risparmi per paziente (€2018).

^aRisparmio olaparib analisi di base=€1.329,37.

IC 95%: intervallo di confidenza al 95%; SSN: Servizio Sanitario Nazionale.

Per quanto concerne olaparib (niraparib), la tossicità ematopoietica che genera i maggiori costi per paziente a carico del SSN, pari a €1.032,76 (€1.568,82) è rappresentata dalla neutropenia (anemia), che incide per il 62,80% (52,75%) sul costo totale per paziente.

Per converso, l'effetto avverso di pertinenza ematologica ascrivibile a olaparib (niraparib) che comporta i costi minori per il terzo pagante, che eguagliano €171,01 (€468,90), pari al 10,40% (15,77%) del costo totale per paziente, si identifica nella trombocitopenia (neutropenia).

Per entrambe le molecole, i driver dei costi delle singole tossicità ematopoietiche sono rappresentati dall'eritropoietina sottocute (55,38% del costo totale per paziente relativo all'anemia) e dal ricovero in regime ordinario (98,46% e 99,00% del costo totale per paziente, relativo alla neutropenia ed alla trombocitopenia, rispettivamente).

Nel corso di un anno, il risparmio complessivo per paziente a favore di olaparib risulta pari a €1.329,37; l'84,87% di tale importo deriva dai minori costi per paziente totalizzati da tale principio attivo per la gestione dell'anemia.

Analisi di sensibilità univariata. Limitando la descrizione dei risultati ai 10 parametri che determinano le maggiori variazioni rispetto all'analisi di base, il risparmio per paziente a favore di olaparib risulta moderatamente sensibile alla sostituzione della stima puntuale con i limiti dell'IC 95% del volume di ricoveri in regime ordinario per trombocitopenia (da -35,53% a +52,59% vs analisi di base) e del numero di settimane di terapia con eritropoietina in caso di anemia (da -29,31% a +43,38% vs analisi di base) (Figura 1).

Anche a motivo della minore dispersione intorno alla stima puntuale dei parametri, i riferimenti utilizzati per la monetizzazione delle risorse sanitarie necessarie alla gestione delle tossicità ematopoietiche indagate, rivestono un ruolo trascurabile nella verifica della maggiore efficienza economica di olaparib determinata con le ipotesi di partenza. Si discostano da tale tendenza i limiti dell'IC 95% della valorizzazione del ricovero in regime ordinario per trombocitopenia (da -11,17% a +11,17% vs analisi di base).

Producono, infine, diminuzioni e aumenti più contenuti, variazioni indotte nella probabilità di trombocitopenia sia

per olaparib (da -12,79% a +8,57% vs analisi di base), che per niraparib (da -9,89% a +10,24% vs analisi di base).

Analisi di sensibilità di scenario. Con riferimento all'anemia, i costi unitari di gestione variano da €293,80 ad €469,21, ampiamente inferiori al valore di €6.190,92 da noi calcolato (Tabella 6).

La neutropenia non febbrile assorbe risorse per un valore compreso tra €12,50 e €205,40, anche in questo caso assai inferiore a quanto determinato nel modello di analisi di minimizzazione dei costi dettagliato alle pagine precedenti (€2.390,11).

Infine, per la trombocitopenia gli importi oscillano tra €145,72 ed €4.241,19; quest'ultimo valore risulta, invece, notevolmente superiore a quanto calcolato nella presente esperienza di ricerca (€2.770,43).

Complessivamente, i costi totali a carico del SSN a motivo delle tossicità ematopoietiche indagate, sono compresi tra €131,08 e €289,21 per olaparib (da -92,03% a -82,41% vs analisi di base) e €208,22 e €1.510,30 per niraparib (da -92,30% a -49,21% vs analisi di base)

Indipendentemente dalla fonte utilizzata nell'analisi di sensibilità di scenario, il risparmio a favore di olaparib permane positivo, anche se caratterizzato da evidente variabilità, sia in termini assoluti (da €77,14 a €1.221,09), sia in termini di variazione percentuale (da -94,20% a -8,15% vs analisi di base).

Determinazione di impatto budgetario

Analisi di base. Nel corso del triennio ipotizzato dal modello di determinazione di impatto budgetario, 1.747 (IC 95%: 1.624; 1.875) pazienti incidenti risultano eleggibili a terapia con olaparib (Tabella 7). Date le previsioni in diminuzione dello scenario mediano della popolazione femminile, che condiziona coerentemente il numero di nuovi casi di CO diagnosticati per anno, il numero delle pazienti eleggibili a olaparib segue una tendenza decrescente, ed è compreso tra 584 (IC 95%: 504;671) pazienti (anno 2018) e 581 (IC 95%: 502;668) pazienti (anno 2020).

In termini percentuali, il numero annuale e complessivo delle pazienti eleggibili a olaparib non eccede l'11,25% del totale dei casi incidenti di CO diagnosticati.

Il risparmio aggregato annuale a favore del SSN, generato dai minori costi per la gestione delle tossicità ematopoietiche totalizzati da olaparib, dato il previsto calo delle pazienti, si riduce contestualmente e si attesta intorno a €0,776m (anno 2018), €0,774m (anno 2019) e €0,772m (anno 2020), mentre il risparmio aggregato triennale raggiunge €2,322m.

Analisi di sensibilità univariata. A seguito della sostituzione degli estremi inferiore e superiore dell'IC 95% della distribuzione Beta relativa alla proporzione delle pazienti incidenti affette da CO sieroso di alto grado in stadio avanzato

in seconda linea di trattamento, con ricaduta platino-sensibile, risposta completa o parziale con mutazione *BRCA* (test somatico + germinale) eleggibili a olaparib, il trattamento con tale principio attivo consentirebbe, nella prima ipotesi, risparmi aggregati per il SSN pari ad €2,234m (-3,79% vs all'analisi di base), mentre, nella seconda ipotesi, risparmi aggregati per il SSN pari ad €2,411m (+3,83% rispetto all'analisi di base) (Tabella 7).

Discussione e conclusioni

Il presente manoscritto ha descritto la metodologia e i risultati di un'analisi di minimizzazione dei costi^{18,19} condotta secondo la prospettiva del SSN, finalizzata alla comparazione dei costi totalizzati, nel corso di un anno, per la gestione delle tossicità ematopoietiche derivanti dalla terapia con olaparib o niraparib nelle pazienti affette da CO recidivato con mutazione *BRCA*.

L'intervallo temporale adottato, confortato dai risultati di PFS relativi ai PARPi confrontati,^{21,22} ha consentito di supportare l'analisi di minimizzazione dei costi mediante un albero decisionale²⁰ semplice, caratterizzato da due stati di salute (sopravvivenza o decesso), che si aggiungono alla presenza/assenza delle tossicità ematopoietiche oggetto di indagine. È interessante rilevare che la PFS è raccomandata come *endpoint* primario (ritenuto maggiormente informativo della sopravvivenza totale a partire dalla terza linea di trattamento) negli studi clinici aventi per oggetto l'efficacia dei PARPi nel CO, poiché questi includono pazienti che, pretrattate con diversi regimi chemioterapici, rappresentano, di fatto, una popolazione eterogenea.⁵⁶

Pur con le note cautele che debbono caratterizzare il confronto con studi di carattere economico sanitario condotti all'estero,⁵⁷ a motivo, ad esempio, delle differenze nelle modalità di valorizzazione delle risorse sanitarie, i costi unitari di gestione delle medesime tossicità ematopoietiche rilevati nei due studi statunitensi precedentemente citati,^{12,14} espressi in US\$ a valori 2017, risultano costantemente superiori a quelli determinati nella presente esperienza di ricerca (anemia: US\$7.533-US\$7.680, pari ad €6.634,67-€6.764,14; neutropenia: US\$13.248-US\$13.633, pari ad €11.668,13-US\$12.007,22; trombocitopenia: US\$5.737-US\$10.607, pari ad €5.051,08-€9.342,08) (tasso di cambio €/US\$=1,1354, non aggiustato per il tasso d'inflazione USA 2017-2018).¹⁵

Dai risultati descritti ai paragrafi precedenti emergono alcune indicazioni che si reputano interessanti per il decisore. In merito alla gestione delle tossicità ematopoietiche esaminate, nell'analisi di base e per la totalità delle ipotesi considerate nelle analisi di sensibilità univariata e di scenario, olaparib genera risparmi a favore del SSN. Pare opportuno sottolineare che i suddetti risparmi sono spiegati unicamente dalle differenti probabilità di manifestazione delle tossicità ematopoietiche oggetto di indagine, poiché le risorse sanitarie necessarie alla loro gestione sono state identificate, quantificate e valorizzate in maniera analoga per olaparib e niraparib.

Tabella 6. Analisi di sensibilità di scenario – Analisi di minimizzazione dei costi - Costi per paziente (€2017-2018).

Voci di costo	Olaparib (A)	% ^a	Niraparib (B)	% ^a	Risparmio olaparib (B-A)	% ^a	Δ risparmio olaparib vs analisi di base (%)
Costi di pertinenza del SSN - Analisi di base (€2018)							
Probabilità anemia [A]	0,017		0,210				
Costo unitario gestione anemia [B]	€6.190,92		€6.190,92				
Costo anemia [C]=[A*B]	€440,63	26,80%	€1.568,82	52,75%	€1.128,18	84,87%	0,00%
Probabilità neutropenia [D]	0,432		0,196				
Costo unitario gestione neutropenia [E]	€2.390,11		€2.390,11				
Costo neutropenia [F]=[D*E]	€1.032,76	62,80%	€468,90	15,77%	-€563,86	-42,42%	0,00%
Probabilità trombocitopenia [G]	0,062		0,338				
Costo unitario gestione trombocitopenia [H]	€2.770,43		€2.770,43				
Costo trombocitopenia [I]=[G*H]	€171,01	10,40%	€936,06	31,48%	€765,04	57,55%	0,00%
Totale [C] + [F] + [I]	€1.644,41	100,00%	€2.973,78	100,00%	€1.329,37	100,00%	0,00%
Costi di pertinenza del SSN - Analisi di sensibilità di scenario costi unitari gestione tossicità ematopoietiche adenocarcinoma pancreatico³⁰ (€2017)							
Costo unitario gestione anemia [J]	€469,21		€469,21				
Costo anemia [K]=[A*J]	€33,31	25,41%	€118,71	57,01%	€85,40	110,70%	-92,43%
Costo unitario gestione neutropenia [L]	€205,40		€205,40				
Costo neutropenia [M]=[D*L]	€88,73	67,69%	€40,26	19,33%	-€48,47	-62,84%	-91,40%
Costo unitario gestione trombocitopenia [N]	€145,72		€145,72				
Costo trombocitopenia [O]=[G*N]	€9,03	6,89%	€49,25	23,65%	€40,22	52,14%	-94,74%
Totale [K] + [M] + [O]	€131,08	100,00%	€208,22	100,00%	€77,14	100,00%	-94,20%
Costi di pertinenza del SSN - Analisi di sensibilità di scenario costi unitari gestione tossicità ematopoietiche NSCLC con mutazione EGFR⁵⁵ (€2017)							
Costo unitario gestione anemia [P]	€293,80		€293,80				
Costo anemia [Q]=[A*P]	€20,86	7,21%	€74,33	4,92%	€53,47	4,38%	-95,26%
Costo unitario gestione neutropenia [R]	€12,50		€12,50				
Costo neutropenia [S]=[D*R]	€5,40	1,87%	€2,45	0,16%	-€2,95	-0,24%	-99,48%
Costo unitario gestione trombocitopenia [T]	€4.241,19		€4.241,19				
Costo trombocitopenia [U]=[G*T]	€262,95	90,92%	€1.433,52	94,92%	€1.170,57	95,86%	153,01%
Totale [Q] + [S] + [U]	€289,21	100,00%	€1.510,30	100,00%	€1.221,09	100,00%	-8,15%

EGFR: epidermal growth factor receptor; NSCLC: non small-cell lung cancer; SSN: Servizio Sanitario Nazionale.

^aIncidenza della voce di costo (o risparmio) sul costo (o risparmio) totale delle tre tossicità ematopoietiche indagate.

Tabella 7. Analisi di base e di sensibilità univariata – Determinazione di impatto budgetario - Risparmi aggregati SSN (€m 2018)^a.

Dati quantitativi	Anno 2018	Anno 2019	Anno 2020	Totale	Fonte
Numero pazienti – Stima puntuale (IC 95%)					
Pazienti eleggibili a olaparib	584 (504;671)	582 (503;669)	581 (502;668)	1.747 (1.624; 1.875)	
Determinazione di impatto budgetario – Analisi di base					
Risparmi aggregati SSN	€0,776	€0,774	€0,772	€2,322	
Determinazione di impatto budgetario – Analisi di sensibilità univariata (Δ vs analisi di base) – IC 95% incidenza annuale CO					
Risparmi aggregati SSN - Limite inferiore IC 95%	€0,755 (-2,70%)	€0,753 (-2,71%)	€0,752 (-2,71%)	€2,259 (-2,70%)	
Risparmi aggregati SSN - Limite superiore IC 95%	€0,797 (+2,74%)	€0,797 (+2,96%)	€0,794 (+2,74%)	€2,386 (+2,74%)	
Determinazione di impatto budgetario – Analisi di sensibilità univariata (Δ vs analisi di base) – IC 95% probabilità condizionale CO sieroso di alto grado in stadio avanzato data incidenza annuale CO					
Risparmi aggregati SSN - Limite inferiore IC 95%	€0,762 (-1,79%)	€0,760 (-1,79%)	€0,759 (-1,80%)	€2,298 (-1,03%)	
Risparmi aggregati SSN - Limite superiore IC 95%	€0,789 (+1,77%)	€0,788 (+1,77%)	€0,786 (+1,77%)	€2,346 (+1,03%)	
Determinazione di impatto budgetario – Analisi di sensibilità univariata (Δ vs analisi di base) – IC 95% probabilità condizionale seconda linea di trattamento dato CO sieroso di alto grado in stadio avanzato					
Risparmi aggregati SSN - Limite inferiore IC 95%	€0,759 (-2,14%)	€0,757 (-2,15%)	€0,756 (-2,15%)	€2,294 (-1,24%)	
Risparmi aggregati SSN - Limite superiore IC 95%	€0,792 (+2,11%)	€0,790 (+2,12%)	€0,789 (+2,12%)	€2,351 (+1,23%)	
Determinazione di impatto budgetario – Analisi di sensibilità univariata (Δ vs analisi di base) – IC 95% probabilità condizionale CO sieroso di alto grado con ricaduta platino-sensibile data seconda linea di trattamento					
Risparmi aggregati SSN - Limite inferiore IC 95%	€0,758 (-2,27%)	€0,756 (-2,27%)	€0,755 (-2,27%)	€2,292 (-1,31%)	
Risparmi aggregati SSN - Limite superiore IC 95%	€0,793 (+2,22%)	€0,791 (+2,22%)	€0,790 (+2,22%)	€2,352 (+1,29%)	
Determinazione di impatto budgetario – Analisi di sensibilità univariata (Δ vs analisi di base) – IC 95% probabilità condizionale CO sieroso di alto grado con risposta completa o parziale data ricaduta platino-sensibile					
Risparmi aggregati SSN - Limite inferiore IC 95%	€0,764 (-1,54%)	€0,762 (-1,54%)	€0,761 (-1,54%)	€2,302 (-0,88%)	
Risparmi aggregati SSN - Limite superiore IC 95%	€0,787 (+1,45%)	€0,785 (+1,45%)	€0,784 (+1,45%)	€2,342 (+0,85%)	
Determinazione di impatto budgetario – Analisi di sensibilità univariata (Δ vs analisi di base) – IC 95% probabilità condizionale CO sieroso di alto grado BRCA+ (test somatico + germinale) data risposta completa o parziale					
Risparmi aggregati SSN - Limite inferiore IC 95%	€0,725 (-6,54%)	€0,723 (-6,54%)	€0,722 (-6,55%)	€2,234 (-3,79%)	
Risparmi aggregati SSN - Limite superiore IC 95%	€0,827 (+6,64%)	€0,826 (+6,65%)	€0,824 (+6,65%)	€2,411 (+3,83%)	

CO: carcinoma ovarico; IC 95%: intervallo di confidenza al 95%; SSN: Servizio Sanitario Nazionale.

^aI risparmi aggregati riportati sono il risultato della moltiplicazione tra pazienti calcolati sulla base dei parametri relativi alla determinazione di impatto budgetario (Tabella 4) e il risparmio per paziente a favore di olaparib, pari a €1.329,37 (Tabella 5).

Vi è inoltre da considerare che, secondo alcuni Autori,¹⁰ in questa indicazione terapeutica, l'incidenza della neutropenia di grado severo, febbrile e non febbrile, risulta più elevata (0,432) negli RCTs che prevedono la combinazione di olaparib e chemioterapia verso chemioterapia,²¹ rispetto ad analoghe esperienze di ricerca volte a sperimentare olaparib in monoterapia verso placebo, che riportano valori di incidenza compresi tra lo 0,037 e lo 0,10.^{58,59} Pertanto, per quanto concerne l'incidenza della neutropenia di grado severo per olaparib, il modello di valutazione economico-sanitaria

ha adottato un'ipotesi di ricerca sfavorevole a tale principio attivo.

In termini più generali, l'impiego dei PARPi in monoterapia o in combinazione con chemioterapia (e, in questo caso, con quali farmaci) nelle pazienti con CO ricorrente pretrattato, richiede la raccolta di ulteriori evidenze empiriche non solo relativamente all'efficacia e alla tossicità di tali opzioni terapeutiche,⁵⁶ ma anche ai costi che esse generano a carico del terzo pagante.

Di pari rilevanza si reputa la disponibilità di risultati aggiornati sulla sopravvivenza totale delle pazienti trattate

con PARPi e sulla qualità di vita connessa al loro stato di salute (o utilità),^{18,19,56,60} rispetto alla quale la tollerabilità degli eventi avversi esercita un effetto non trascurabile. In particolare, il tema dell'utilità (e di riduzione delle disutilità causate dalle tossicità da PARPi, sia di pertinenza ematologica ma, riteniamo, anche di differente tipologia) assume particolare rilievo per quelle pazienti per le quali, a motivo di prognosi fortemente infausta, lo spazio terapeutico risulti fatalmente limitato.⁵⁶

La valutazione economica realizzata si inserisce in un filone di ricerca di recente attivazione in Italia,⁵⁵ dedicato all'indagine degli aspetti economici delle tossicità in ambito oncologico o comprensive di tale obiettivo di ricerca.³⁰ A tale proposito, confrontando i costi unitari per la gestione delle tossicità ematopoietiche di grado severo affrontate nel presente manoscritto con quanto riportato dalle due recenti pubblicazioni relative al nostro Paese citate con riferimento all'analisi di sensibilità di scenario,^{30,55} emergono, come precedentemente evidenziato, differenze degne di nota. Riteniamo che tali differenze dipendano solo marginalmente dalle fonti utilizzate per la monetizzazione delle risorse sanitarie secondo la prospettiva del SSN, che appartengono a un novero limitato soprattutto per la valorizzazione dei fattori produttivi diversi dai farmaci, ma essenzialmente dall'opinione qualificata dei clinici, variabile per patologia oncologica ed esperienza relativa al riscontro di determinati eventi avversi.

Inoltre, si osserva che, sebbene i costi unitari comparati si riferiscano a diverse neoplasie, le linee-guida nazionali consultate,¹³ dalle quali sono state ottenute parte delle risorse sanitarie finalizzate alla gestione delle tossicità ematopoietiche oggetto di indagine, si concentrano sulla gravità dell'evento avverso anziché sulla tipologia della malattia oncologica sottostante; quest'ultima non pare, pertanto, spiegare le differenze riscontrate.

Con riferimento alla determinazione di impatto budgetario secondo incidenza, si evidenzia come il risparmio aggregato a favore di olaparib rimanga positivo, ancorché variabile in termini assoluti, per ciascuna delle variazioni delle ipotesi di base indotte nell'analisi di sensibilità univariata.

Qualora, mantenendo la prospettiva del SSN e confermando la totalità delle ipotesi a supporto della determinazione di impatto budgetario, si sommasse il costo per la gestione delle tossicità ematopoietiche al costo annuale della terapia con olaparib e niraparib, determinato, al netto degli sconti di legge, in €5.302,34 e €8.430,72 mensili,^{47,48} rispettivamente, nell'analisi di base il risparmio aggregato annuale per il SSN raggiungerebbe €22,64m (anno 2018), €22,59m (anno 2019) ed €22,54m (anno 2020), pari a €67,78m nel triennio 2018-2020. L'indifferenza economica tra olaparib e niraparib si otterrebbe solo assumendo uno sconto che si attestasse intorno al 40% del costo mensile di quest'ultimo.

Quali sono i principali limiti relativi alla valutazione economica effettuata?

Un primo limite attiene alla modalità di comparazione indiretta dell'incidenza delle diverse tossicità ematopoietiche indagate nella presente esperienza di ricerca.

Peraltro, la scelta dell'incidenza, che ha informato sia l'analisi di minimizzazione dei costi, sia la determinazione di impatto budgetario (supportando, per quest'ultima, la reiterazione triennale dei risultati di costo ricavati dall'albero decisionale caratterizzato da un unico ciclo, ancorché su una popolazione femminile in lieve diminuzione) è stata essenzialmente dettata dalla disponibilità, secondo tale dimensione epidemiologica, dei dati ricavati dalla meta-analisi ripetutamente citata.⁶

Un secondo limite attiene alla natura modellistica dello studio che, per definizione, include dati provenienti da diverse fonti,⁶¹ nonché alcune stime conseguenti a ipotesi di ricerca. Tale ultimo aspetto si riflette, fatalmente, anche sulla quantificazione delle risorse sanitarie dedicate al trattamento delle tossicità ematopoietiche indagate.

Un terzo limite, peraltro riscontrato anche in altri Paesi,^{62,63} concerne la trasferibilità alla normale pratica clinica, per vincoli istituzionali, organizzativi ed economici, di quanto suggerito dalle linee-guida e dalla letteratura a proposito della gestione delle tossicità ematopoietiche, con possibili riflessi sui contesti di erogazione delle prestazioni sanitarie diverse dai farmaci e, in ultima analisi, sui rispettivi costi unitari.

Un quarto e ultimo limite concerne l'imperfetta comparabilità dei costi di gestione delle tossicità ematopoietiche sopra commentate, poste le differenti modalità seguite per la raccolta dei dati relativi alla quantificazione delle risorse sanitarie. Infatti, mentre nella presente ricerca si è privilegiata l'integrazione tra fonti di letteratura e opinione qualificata di clinico, negli studi italiani precedentemente citati sono state impiegate, rispettivamente, un sondaggio³⁰ e la metodologia Delphi.⁵⁵

Per la totalità dei limiti sopra evidenziati, si profila pertanto la necessità di corroborare i risultati ottenuti con successive esperienze di ricerca empiriche, e possibilmente comparative, tra olaparib e niraparib in tale indicazione terapeutica, realizzate su dati desunti dalle cartelle delle pazienti o da *database* di carattere amministrativo.⁵⁵

In conclusione, fatti salvi i limiti precedentemente dettagliati, si ritiene che, per quanto attiene alla gestione delle tossicità ematopoietiche indagate con riferimento alla terapia del CO *BRCA*+ pretrattato recidivato, olaparib rappresenti, per il SSN, un programma sanitario economicamente più efficiente di niraparib.

Declaration of Conflicting Interest

CL is a consultant for AstraZeneca S.p.A. NAM is an employee of AstraZeneca S.p.A. FP declares no conflicting interest.

Funding

This study was funded by AstraZeneca S.p.A.

Supplemental material

Supplemental material for this article is available online.

ORCID iD

Carlo Lazzaro  <https://orcid.org/0000-0003-4795-1834>

Bibliografia

1. Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM), Associazione Italiana Registri Tumori (AIRTUM) e Fondazione AIOM. *I numeri del cancro in Italia 2018*. Brescia: Intermedia Editore, 2018. https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2018/10/2018_NumeriCancro-operatori.pdf (Ultima data di accesso al sito: 16/04/2019).
2. Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM). *Linee guida. Tumori dell'ovaio. Edizione 2015*. Milano: AIOM, 2015. http://media.aiom.it/userfiles/files/doc/LG/2015_LG_AIOM_Ovaio.pdf (Ultima data di accesso al sito: 16/04/2019).
3. Conklin CMJ and Gilks CB. Differential diagnosis and clinical relevance of ovarian carcinoma subtypes. *Expert Rev Obstet Gynecol*. 2013; 8(1): 67–82.
4. Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM), Società Italiana di Genetica Umana (SIGU), Società Italiana di Biochimica (SIBioC) e Società Italiana di Anatomia Patologica e Citodiagnostica (SIAPEC-IAP). *Raccomandazioni per l'implementazione del test BRCA nei percorsi assistenziali e terapeutici delle pazienti con carcinoma ovarico*. 8 Luglio 2015. <https://docs.biomedica.net/SIGU/RaccomandazioniBRCA.pdf> (Ultima data di accesso al sito: 16/04/2019).
5. Isabelle M, Moreel X, Gagné JP, et al. Investigation of PARP-1, PARP-2, and PARG interactomes by affinity-purification mass spectrometry. *Proteome Sci*. 2010; 8: 22.
6. Zhou JX, Feng LJ and Zhang X. Risk of severe hematologic toxicities in cancer patients treated with PARP inhibitors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther*. 2017; 11: 3009–3017.
7. Kim G, Ison G, McKee AE, et al. FDA approval summary: olaparib monotherapy in patients with deleterious germline BRCA-mutated advanced ovarian cancer treated with three or more lines of chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2015; 21(19): 4257–4261.
8. Food and Drug Administration. FDA approves olaparib for germline BRCA-mutated metastatic breast cancer. <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm623540.htm> (Ultima data di accesso al sito: 16/04/2019).
9. Scott LJ. Niraparib: first global approval. *Drugs*. 2017; 77(9): 1029–1034.
10. Alecu I, Milenkova T and Turner SR. Risk of severe hematologic toxicities in cancer patients treated with PARP inhibitors: results of monotherapy and combination therapy trials. *Drug Des Devel Ther*. 2018; 12: 347–348.
11. Patibandla NS and Monga DK. Niraparib - A promising drug with hematological toxicity. *J Oncol Pharm Pract*. 2018; 1078155218800156.
12. Zhong L, Tran AT, Tomasino T, et al. Cost-effectiveness of niraparib and olaparib as maintenance therapy for patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018; 24(12): 1219–1228.
13. Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM). *Linee guida. Gestione della tossicità emopoietica in oncologia*. Edizione 2017. http://media.aiom.it/userfiles/files/doc/LG/2017_LGAIOM_Toss_ematopoietica.pdf (Ultima data di accesso al sito: 16/04/2019).
14. Institute for Clinical and Economic Review (ICER). Appendix E. Comparative Value Supplemental Information. In: Poly ADP-Ribose Polymerase (PARP) Inhibitors for Ovarian Cancer: Effectiveness & Value. Final Evidence Report. September 28, 2017, pp. 106–125. https://icer-review.org/wp-content/uploads/2017/02/MWCEPAC_OVARIAN_EVIDENCE_REPORT_08302017.pdf (Ultima data di accesso al sito: 16/04/2019).
15. Banca d'Italia. Tassi di cambio. <https://tassidicambio.bancaditalia.it/dailyRates> (Ultima data di accesso al sito: 21/02/2019).
16. National Cancer Institute, National Institutes of Health, U.S. Department of Health and Human Services. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0*: November 27, 2017. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf (Ultima data di accesso al sito: 16/04/2019).
17. Sackeyfio A, Nussey F, Friedlander M, et al. Comparative efficacy and tolerability of the PARP inhibitors olaparib 300 mg tablets BID, niraparib 300 mg capsules QD and rucaparib 600 mg tablets BID as maintenance treatment in BRCA-mutated (BRCAm) platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (PSROC). *Gynecol Oncol*. 2018; 149 (Suppl 1): 43–44.
18. Drummond MF, Schulper MJ, Claxton K, et al. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 4th ed. Oxford, UK: Oxford University Press, 2015.
19. Neumann PJ, Ganiats TG, Russell LB, et al.(eds). *Cost-Effectiveness in Health and Medicine*. 2nd ed. New York, NY: Oxford University Press, 2016.
20. Briggs A, Schulper M and Claxton K. *Decision modelling for health economic evaluation*. Oxford, UK: Oxford University Press 2006.
21. Oza AM, Cibula D, Benzaquen AO, et al. Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015; 16(1): 87–97.
22. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2016; 375(22): 2154–2164.
23. Sonnenberg FA and Beck JR. Markov models in medical decision making: a practical guide. *Med Decis Making*. 1993; 13(4): 322–339.
24. Sistema Statistico Nazionale - Istituto Nazionale di Statistica. Demo-Geodemo. Mappe, Popolazione, Statistiche Demografiche dell'ISTAT. Tavole di mortalità della popolazione residente. Ripartizione: Italia - Femmine - Anno: 2017. <http://demo.istat.it/tvm2016/index.php?lingua=ita> (Ultimo accesso al sito: 16/04/2019).
25. Azienda Sanitaria Locale di Vercelli. *Analisi della Mortalità generale e per cause nell'ASL "VC" di Vercelli e nei*

- Distretti. Anno 2011*. http://www.epicentro.iss.it/problemi/mortalita/pdf/REPORT_MORTALITA_ASL_VC_2014.pdf (Ultimo accesso al sito: 16/04/2019).
26. Gold MR, Siegel JE, Russel LB, et al. (eds). *Cost-effectiveness in health and medicine*. New York, NY: Oxford University Press 1996, p. 199.
 27. Kaye SB, Lubinski J, Matulonis U, et al. Phase II, open-label, randomized, multicenter study comparing the efficacy and safety of olaparib, a poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor, and pegylated liposomal doxorubicin in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2012; 30(4): 372–379.
 28. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2012; 366(15): 1382–1392.
 29. Pagano M and Gauvreau K. (edizione italiana a cura di Angelillo I, Pavia M e Villari P). *Fondamenti di biostatistica*. 2nd ed. Napoli: Idelson-Gnocchi, 2003.
 30. Lazzaro C, Barone C, Caprioni F, et al. An Italian cost-effectiveness analysis of paclitaxel albumin (nab-paclitaxel) + gemcitabine vs gemcitabine alone for metastatic pancreatic cancer patients: the APICE study. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2018; 18(4): 435–446.
 31. Kern WV, Cometta A, De Bock R, et al. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Engl J Med*. 1999; 341(5): 312–318.
 32. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2002; 34(6): 730–751.
 33. Commissione Regionale del Farmaco della Regione Emilia-Romagna (ed.). *Scheda di valutazione di: Complessi del ferro(III) per uso ev (saccarato e carbossimaltosio)*. Bologna: Regione Emilia-Romagna, 2015, p. 6.
 34. Petrucci MT, Calabrese E, Levi A, et al. Cost of illness in patients with multiple myeloma in Italy: the CoMiM study. *Tumori*. 2013; 99(4): e193–202.
 35. Cortinovis D, Beretta G, Piazza E, et al. Chemotherapy-induced anemia and oncologist perception on treatment: results of a web-based survey. *Tumori*. 2013; 99(1): 45–50.
 36. Castaman G and Pieri L. Management of thrombocytopenia in cancer. *Thromb Res*. 2018; 164 (Suppl 1): S89–S93.
 37. Osservatorio Nazionale sull’Impiego dei Medicinali (OsMed). *L’uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale 2017*. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2018, p. 103. http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Rapporto_OsMed_2017_AIFA-acc.pdf (Ultimo accesso al sito: 16/04/2019).
 38. Torrinomedica S.r.l. Ricerca farmaci in commercio. Pagina aggiornata il 10/08/2018. <http://www.torrinomedica.it/farmaci/ricercadbfarmaci/RisultatiIndiceFarmaciAuto.asp> (Ultimo accesso al sito: 16/04/2019).
 39. Ministero della Salute. Progetto Mattoni SSN. *Pronto Soccorso e sistema 118. Proposta metodologica per la valutazione dei costi dell’emergenza*. Roma: Ministero della Salute, 2007, p. 15. http://www.mattoni.salute.gov.it/mattoni/documenti/11_Valutazione_costi_dell_emergenza.pdf (Ultimo accesso al sito: 16/04/2019).
 40. Ministero della Salute. Decreto 18 ottobre 2012. Remunerazione prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti, assistenza ospedaliera di riabilitazione e di lungodegenza post acuzie e di assistenza specialistica ambulatoriale. (13A00528). Supplemento Straordinario n. 8 alla Gazzetta Ufficiale n. 23, 28 Gennaio 2013, Serie generale, Allegato 3.
 41. Conferenza Permanente per i Rapporti tra lo Stato le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano. Accordo interregionale per la compensazione della mobilità sanitaria. Versione in vigore per le attività degli anni 2014-2015 e 2016. Roma: Conferenza Permanente per i Rapporti tra lo Stato le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano, 2 Febbraio 2017.
 42. Ministero della Salute. Rapporto annuale sull’attività di ricovero ospedaliero. Dati SDO 2016. Roma: Ministero della Salute, Maggio 2017. http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=2651 (Ultimo accesso al sito: 16/04/2019).
 43. Provincia Autonoma di Bolzano. Assessorato alla sanità. Prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale e relative tariffe, elencate secondo le branche specialistiche. Codice prestazione 99.22. Bolzano: Provincia Autonoma di Bolzano, 2018.
 44. Fattore G. Proposta di linee guida per la valutazione economica degli interventi sanitari in Italia. *Pharmacoeconomics Ital Res Articles*. 2009;11(2): 83–93.
 45. Trueman P, Drummond M and Hutton J. Developing guidance for budget impact analysis. *Pharmacoeconomics*. 2001; 19(6): 609–621.
 46. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, et al. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value Health*. 2014; 17(1): 5–14.
 47. Agenzia Italiana del Farmaco. Determina 6 aprile 2016. Riclassificazione del medicinale per uso umano “Lynparza”, ai sensi dell’art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 504/2016). Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale, n. 96, 26 Aprile 2016.
 48. Agenzia Italiana del Farmaco. Determina 24 agosto 2018. Regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale per uso umano “Zejula”. (Determina n. 1362/2018). Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale, n. 219, 20 Settembre 2018.
 49. Sistema Statistico Nazionale - Istituto Nazionale di Statistica. Demo-Geodemo. Mappe, Popolazione, Statistiche Demografiche dell’ISTAT. *Previsioni regionali della popolazione residente per sesso, età e regione - base 1/1/2017*. Ripartizione: Italia - Femmine - Anni: 2017-2020. <http://demo.istat.it/previsioni2017/index.php?lingua=ita> (Ultimo accesso al sito: 16/04/2019)
 50. Ushijima K. Treatment for recurrent ovarian cancer-at first relapse. *J Oncol*. 2010; 2010: 497429.
 51. Cegedim Italy, S.r.l. (ed.). Piano di Ricerche a supporto del Lancio di Olaparib (Fase Estensiva). Progetto 213126. Sesto San Giovanni: Cegedim, 5 May 2014.
 52. AstraZeneca S.p.A. Elaborazione su dati AZ Fastnet platform. *Piattaforma web di esecuzione test AstraZeneca*. Basiglio: Astrazeneca, May 2018. <http://www.azfastnet.it/> (Ultimo accesso al sito: 16/04/2019).

53. Briggs AH. Handling uncertainty in economic evaluation and presenting the results. In: Drummond M and McGuire A eds. *Economic evaluation in health care. Merging theory with practice*. Oxford, UK: Oxford University Press, 2001, pp. 172–214.
54. Briggs AH and Gray AM. Handling uncertainty when performing economic evaluation of health care interventions. *Health Technol Assess*. 1999; 3(2): 1–134.
55. Favaretto A, Grossi F, Morabito A, et al. Il costo degli eventi avversi associati ad afatinib, erlotinib e gefitinib nel trattamento del tumore del polmone non a piccole cellule con mutazione EGFR. *Global & Regional Health Technology Assessment*. 2017; 4(1): e187–196.
56. Wiggins AJ, Cass GKS, Bryant A, et al. Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for the treatment of ovarian cancer (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(5):CD007929.
57. Glick HA, Doshi JA, Sonnad SS, et al. *Economic evaluation in clinical trials*. 2nd ed. Oxford, UK: Oxford University Press, 2017.
58. Gourley C, Friedlander M, Matulonis UA, et al. Clinically significant long-term maintenance treatment with olaparib in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35: 15_suppl, 5533–5533.
59. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov-21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18(9): 1274–1284.
60. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Olaparib for maintenance treatment of relapsed, platinum-sensitive, BRCA mutation-positive ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer after response to second-line or subsequent platinum-based chemotherapy. Technology appraisal guidance [TA381], published date: 27/01/2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta381> (Ultimo accesso al sito: 16/04/1959).
61. Caro JJ, Briggs AH, Siebert U, et al. Modeling good research practices—overview: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-1. *Value Health*. 2012;15(6):796–803.
62. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA*. 1999; 282(15): 1458–1465.
63. Lugtenberg M, Zegers-van Schaick JM, Westert GP, et al. Why don't physicians adhere to guideline recommendations in practice? An analysis of barriers among Dutch general practitioners. *Implement Sci*. 2009; 4: 54.