



Leucemia mieloide cronica: valutazione dei costi e degli *end-point* clinici con il sistema LabNet

DOI 10.23753/htafocus2021.01.006

Francesco Saverio Mennini [1,2], Paolo Sciattella [1], Simone Gazzillo [1], Rosalba Cucci [3], Marco Vignetti [3], Massimo Breccia [4], Sara Galimberti [5], Giovanni Martinelli [6], Gianantonio Rosti [6], Giorgina Specchia [7], Paolo Vigneri [8], Giuseppe Saglio [9], Michele Baccarani [10], Fabrizio Pane [11]

- [1] Economic Evaluation and HTA (CEIS - EEHTA), Dipartimento IGF, Facoltà di Economia, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"
[2] Institute for Leadership and Management in Health - Kingston University London, London, UK
[3] Fondazione GIMEMA Franco Mandelli Onlus, Roma
[4] Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione, Università "Sapienza", Roma
[5] Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa, Pisa
[6] IRCCS Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori (IRST) "Dino Amadori", Meldola (FC)
[7] UOC Ematologia con Trapianto, Policlinico di Bari, Bari
[8] Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Catania, Catania
[9] Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino, Torino
[10] Istituto di Ematologia "Lorenzo e Ariosto Seràgnoli", Università di Bologna, Bologna
[11] UOC Ematologia e Trapianti di Midollo, AOU "Federico II", Napoli

Abstract

Background the LabNet network is a platform that connects Hematology Centers and Molecular Biology Laboratories with the aim of facilitating and standardizing the procedures of the most common laboratory tests for Chronic Myelogenous Leukemia (CML). The platform allows reliable blood tests with the same level of quality throughout Italy, with the aim of minimize the patient movements.

The objective of the study was to describe centers and laboratories activities and to estimate savings associated to treating patients in the LabNet network.

Methods the description of centers and laboratories activities was based on activity data provided by GIMEMA Foundation (Italian Group of Adult Hematological Diseases) for the period 2016-2018. The number of reported exams, treated patients, new diagnoses, patients who achieved complete molecular response were available for each center.

Potential saving due to discontinuation of therapy for patient who achieved complete molecular

response was estimated considering the mean annual cost of therapy based on market share and distribution of patient by first and second line equal to 75% and 25% respectively.

Results the laboratories of the LabNet network were 56 in the period 2016-2018, the average number of patients entered in the LabNet database was 11,440 (about 4,400 patients per year). Complete molecular response was observed in 10.7% of patients. Assuming a therapy cessation for these patients, a potential saving for the National Health Service (NHS) was estimated at € 11.28 million per year.

Conclusions the study highlighted the results obtained through the LabNet network in terms of number of performances, patients treated and potential savings for treatment interruption.

Key words

HTA, Precision medicine, Laboratory network, LMC, Pharmacoeconomics

Introduzione

La Leucemia Mieloide Cronica (LMC) con cromosoma Philadelphia positivo è un disordine clonale caratterizzato da un difetto genetico delle cellule staminali emopoietiche che causa la proliferazione e il progressivo accumulo di cellule granulocitarie a livello midollare [1,2]. Le cellule granulocitarie si accumulano in una prima fase nel midollo osseo e, in una fase successiva, nel sangue e altri organi. A oggi, la LMC conta 1-2 nuovi casi per 100.000 adulti ogni anno e rappresenta il 15% dell'incidenza complessiva di leucemia. Nel mondo, l'età media alla diagnosi è compresa tra i 45 e i 55 anni, mentre in Italia è di 60 anni [3].

La storia naturale della malattia può essere classificata in tre fasi principali e progressive:

- fase cronica (CP) in cui la malattia è meno aggressiva e ha una durata variabile di 3-5 anni,
- fase accelerata (AP), una fase intermedia di breve durata caratterizzata da una diversa sintomatologia clinica,
- crisi blastica (BP), fase in cui la malattia è acuta e terminale [3,4].

Al momento della diagnosi circa l'85% dei pazienti si presenta in fase cronica, mentre nel restante 2-3% è già evidente una fase di malattia più avanzata [4]. Il primo esame che può indirizzare la diagnosi è l'emocromo, che permette di misurare la quantità dei vari tipi di cellule (mature e immature) presenti nel sangue. Nei pazienti affetti da LMC, il numero dei globuli bianchi è aumentato e il rapporto tra le varie popolazioni di cellule del sangue è spesso anormale. La diagnosi richiede, inoltre, l'analisi dei cromosomi delle cellule leucemiche prelevate dal sangue o dal midollo osseo, che permette di identificare il cromosoma Philadelphia e l'analisi molecolare (RQ-PCR) su campioni di sangue o di midollo osseo, che permette di identificare il prodotto (RNA messaggero) del marker tumorale *Breakpoint Cluster Region* (BCR-Abl) [5].

L'attuale trattamento della LMC prevede l'utilizzo dei farmaci inibitori delle tirosin-chinasi (TKI), i quali hanno notevolmente migliorato la sopravvivenza dei pazienti, rendendola simile a quella della popolazione generale [6].

Attualmente le linee guida suggeriscono quattro

farmaci utilizzabili per la gestione iniziale di un paziente di nuova diagnosi con LMC-CP: imatinib, dasatinib, nilotinib e bosutinib [7].

Imatinib [8] è stato il primo farmaco della classe TKI approvato dalla *Food and Drug Administration* (FDA) per il trattamento della LMC-CP [3]. Negli anni successivi sono stati introdotti i TKI di seconda generazione, dasatinib [9] e nilotinib [10], tutti mostratisi capaci di indurre risposte molecolari e citogenetiche nei pazienti che avevano fallito la terapia con imatinib. Negli anni diversi *trial* hanno dimostrato la superiorità di nilotinib e dasatinib, rispetto ad imatinib, in prima linea di trattamento, ai quali è stata associata una più elevata percentuale di risposta molecolare maggiore (MMR) e risposte molecolari profonde (MR4.0 e MR4.5), ed una minore percentuale di progressione dalla fase cronica alle fasi più avanzate di malattia [11-13].

Bosutinib [14] presenta vantaggi in termini di tassi di risposta ematologica o citogenetica in pazienti con LMC precedentemente trattati con uno o più inibitori della tirosina chinasi (s) e per cui imatinib, nilotinib e dasatinib non sono considerate opzioni di trattamento appropriate [15].

Le attuali linee guida dell'*European Leukemia Net*, pubblicate nel 2020, danno una raccomandazione di pari livello per l'uso di imatinib, dasatinib, nilotinib o bosutinib [7].

Nella maggioranza dei casi, la terapia di prima linea elimina rapidamente le cellule leucemiche: in genere il quadro clinico e l'emocromo ritornano normali (remissione ematologica completa) entro i primi mesi dall'inizio del trattamento. Questo però non implica l'eliminazione totale della malattia: una quota consistente di cellule leucemiche sopravvive e può essere individuata con i metodi di analisi più sofisticati. Per questo, anche dopo la remissione ematologica completa, la terapia deve essere continuata per anni, in modo da ottenere *in primis* la MMR e successivamente garantire al paziente la possibilità di raggiungere risposte molecolari (MR) profonde (MR 4.0 e MR 4.5 in una scala da 0 a 4,5), in modo da evitare il più possibile la progressione alle fasi avanzate della malattia [5].

In base alle conoscenze recenti, per i pazienti che riescono a raggiungere e mantenere una MR completa con nilotinib è possibile intraprendere un percorso

di discontinuazione della terapia. Questa possibilità, non contemplata fino a pochi anni fa, adesso è stata accettata e ufficialmente autorizzata da AIFA grazie ai risultati dello studio clinico *Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials – ENEST freedom* [RCP 10,12].

Il Sistema LabNet

Il *network* LabNet è una piattaforma che mette in collegamento Centri di Ematologia e Laboratori di Biologia molecolare con lo scopo di agevolare e standardizzare le procedure di refertazione dei più comuni esami di laboratorio per la LMC: molecolare, mutazionale e *Blood Level Testing* (BLT) [17]. La piattaforma si prefigge l'obiettivo di garantire analisi del sangue affidabili, con lo stesso livello qualitativo, in tutta Italia. La standardizzazione delle procedure risulta indispensabile per la corretta gestione della terapia, soprattutto in un contesto come quello della LMC, in cui si devono mettere in atto tecniche sofisticate che richiedono un alto grado di precisione.

LabNet ha garantito, in primo luogo, che i laboratori aderenti utilizzassero la stessa scala (*international scale*) per indicare i risultati degli esami, inoltre, per essere certi della qualità dell'esame, si è passati a confrontare i risultati ottenuti in alcuni laboratori di riferimento italiani con quelli ottenuti sugli stessi campioni di sangue, ma analizzati presso laboratori internazionali già certificati. In questo modo, ogni laboratorio LabNet è sottoposto ad una verifica e ottiene una convalida dei suoi risultati, espressi sempre secondo l'*international scale*.

Infine, una volta validati i primi laboratori italiani, con il medesimo metodo sono stati validati altri laboratori inseriti nella rete. Il processo di verifica è continuo e i laboratori, per poter rimanere nella rete LabNet, devono sottoporsi periodicamente ai controlli di qualità necessari a garantire che il loro metodo rimanga sempre valido.

Tutto questo permette all'ematologo che cura un paziente di avere sempre la certezza di monitorare al meglio e con lo stesso metodo la malattia e la risposta alla terapia, a prescindere da dove il paziente venga curato.

Obiettivi dello studio

Lo studio aveva come obiettivo primario la descrizione dell'attività dei laboratori e dei centri aderenti alla piattaforma LabNet in termini di volumi di prestazioni erogate ai pazienti trattati.

Obiettivo secondario consisteva nel fornire una stima del risparmio economico generato dalla gestione del paziente nella rete LabNet.

Ancora, analizzando i pazienti che hanno avuto una risposta molecolare profonda, si è valutato l'impatto economico dell'interruzione della terapia attualmente possibile con il farmaco nilotinib.

Materiali e Metodi

L'analisi descrittiva dell'attività dei centri LabNet, è basata sui dati di attività forniti dalla Fondazione GIMEMA (Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto), relativi al triennio 2016-2018.

Per ogni centro, sono disponibili il numero di esami refertati, il numero di pazienti trattati, la quota di nuove diagnosi e di pazienti in risposta molecolare profonda ($MR\ 4.0$ o $BCR-ABL \leq 0.01\%$).

Attraverso un algoritmo basato sulla residenza del paziente e sulla localizzazione del centro di riferimento, è stato stimato il numero medio di chilometri (km) risparmiati dai pazienti che hanno usufruito del servizio LabNet, calcolando la distanza in km tra il Centro di ematologia del paziente, dove si esegue il prelievo del campione, e il laboratorio di riferimento LabNet, che esegue le indagini di biologia molecolare. La valorizzazione dei km risparmiati è stata effettuata considerando un costo per km pari a € 0,50, secondo i dati riportati nella tabella di calcolo dei costi chilometrici dell'Automobile Club d'Italia (ACI) relativamente ad autovetture di media cilindrata.

Il potenziale risparmio per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) derivante dalla interruzione del trattamento a seguito di raggiungimento della risposta molecolare è stato stimato applicando alla percentuale dei pazienti in risposta molecolare profonda, il costo medio annuo della terapia, ottenuto considerando la quota di mercato dei farmaci impiegati nel trattamento della LMC e ipotizzando una distribuzione dei pazienti per linea di trattamento pari al

75% per la prima linea e al 25% per la seconda. Si precisa che nel calcolo del potenziale risparmio per il SSN si è ipotizzato che tutti i pazienti in risposta molecolare completa avessero sospeso la terapia.

Risultati

I laboratori afferenti alla rete LabNet nel triennio 2016-2018 erano 56, il numero medio annuo di esami refertati ed inseriti nel *database* LabNet è stato pari a 11.440, relativi a circa 4.400 pazienti l'anno. La Figura 1 mostra la distribuzione degli esami refertati nelle diverse regioni italiane.

In media la quota di pazienti con nuova diagnosi era pari al 7,2% del totale. Anche in questa valutazione, si evidenzia una notevole differenza regionale, dovuta principalmente alla numerosità dei pazienti trattati, che in alcune regioni era inferiore alle 100 unità (Figura 2).

La quota di pazienti in risposta molecolare comple-

ta è risultata pari in media al 10,7% dei pazienti; il *range* calcolato nelle sole regioni con un minimo di 100 pazienti l'anno è compreso tra il 5,2% dell'Emilia-Romagna e il 16,3% della Sicilia (Figura 3).

La rete LabNet, come discusso nell'introduzione, consente di garantire a tutti i pazienti la medesima accuratezza negli esami di biologia molecolare, a prescindere dal Centro presso il quale si curano, evitando così spostamenti o trasferite al paziente. Nel triennio 2016-2018, i centri afferenti a LabNet hanno evitato trasferite dei pazienti per un totale di oltre 334.000 km l'anno, corrispondenti a circa € 167.000. Una media per paziente corrispondente a 76 km e € 38 l'anno (Figura 4).

Aspetto fondamentale dei vantaggi della gestione in rete dei pazienti attraverso il sistema LabNet è quello relativo al raggiungimento della risposta molecolare. Come analizzato precedentemente, circa 474 pazienti l'anno (10,7%) risultavano in risposta molecolare completa. Il costo medio annuo della terapia, stimato considerando la quota di mercato

Figura 1. Totale degli esami refertati dai laboratori della rete LabNet per regione. Media annua 2016-2018

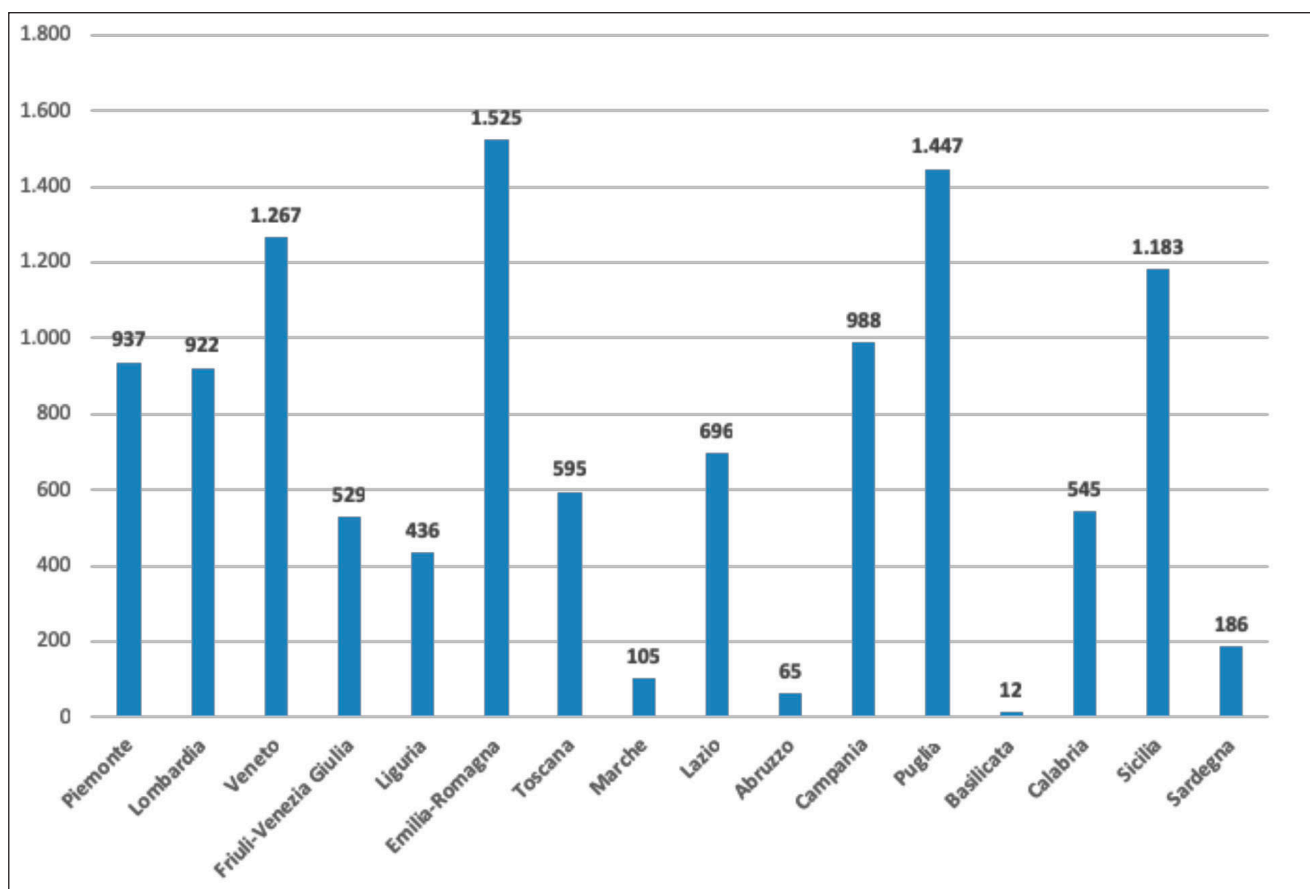


Figura 2. Distribuzione percentuale tra regioni delle nuove diagnosi sul totale dei pazienti afferenti ai centri della rete LabNet. Media annua 2016-2018

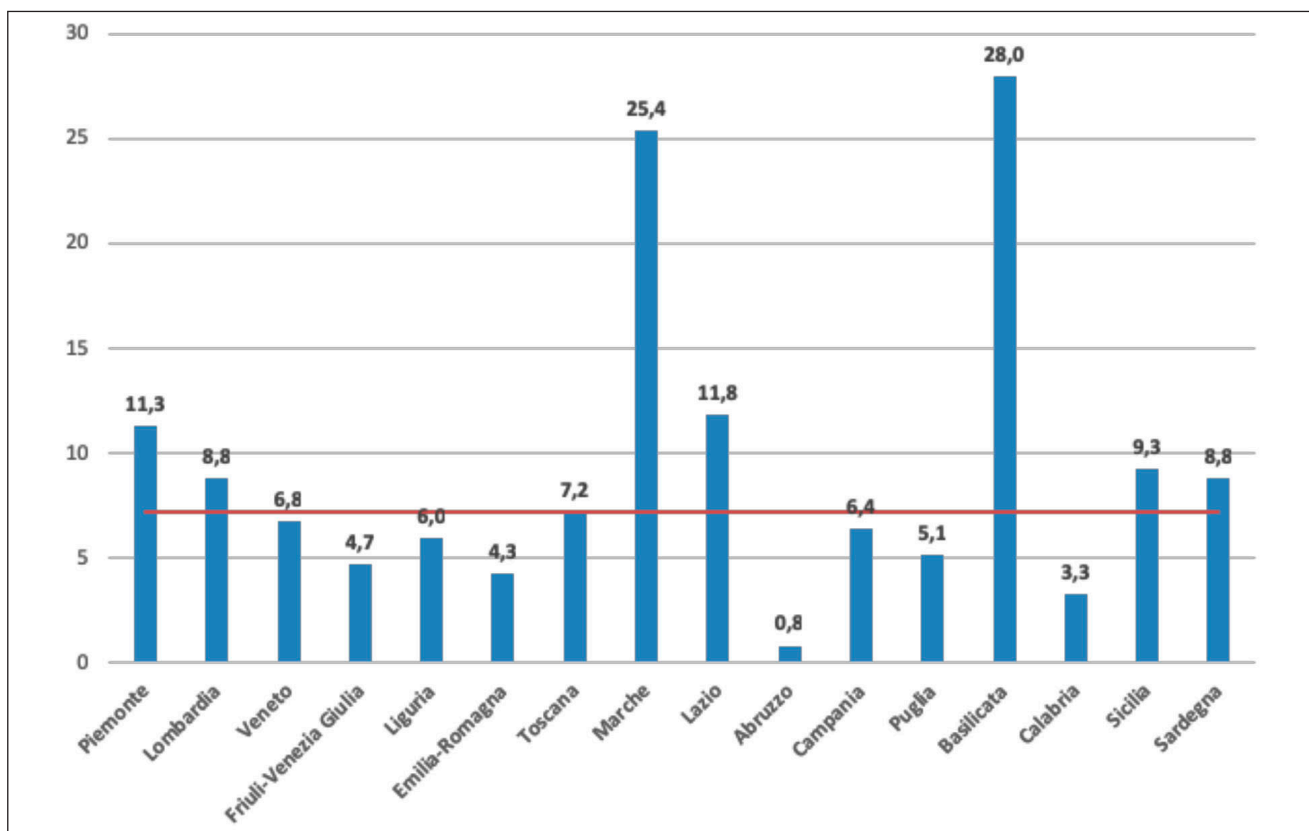


Figura 3. Distribuzione percentuale tra regioni di pazienti in risposta molecolare completa sul totale dei pazienti afferenti ai centri LabNet. Media annua 2016-2018

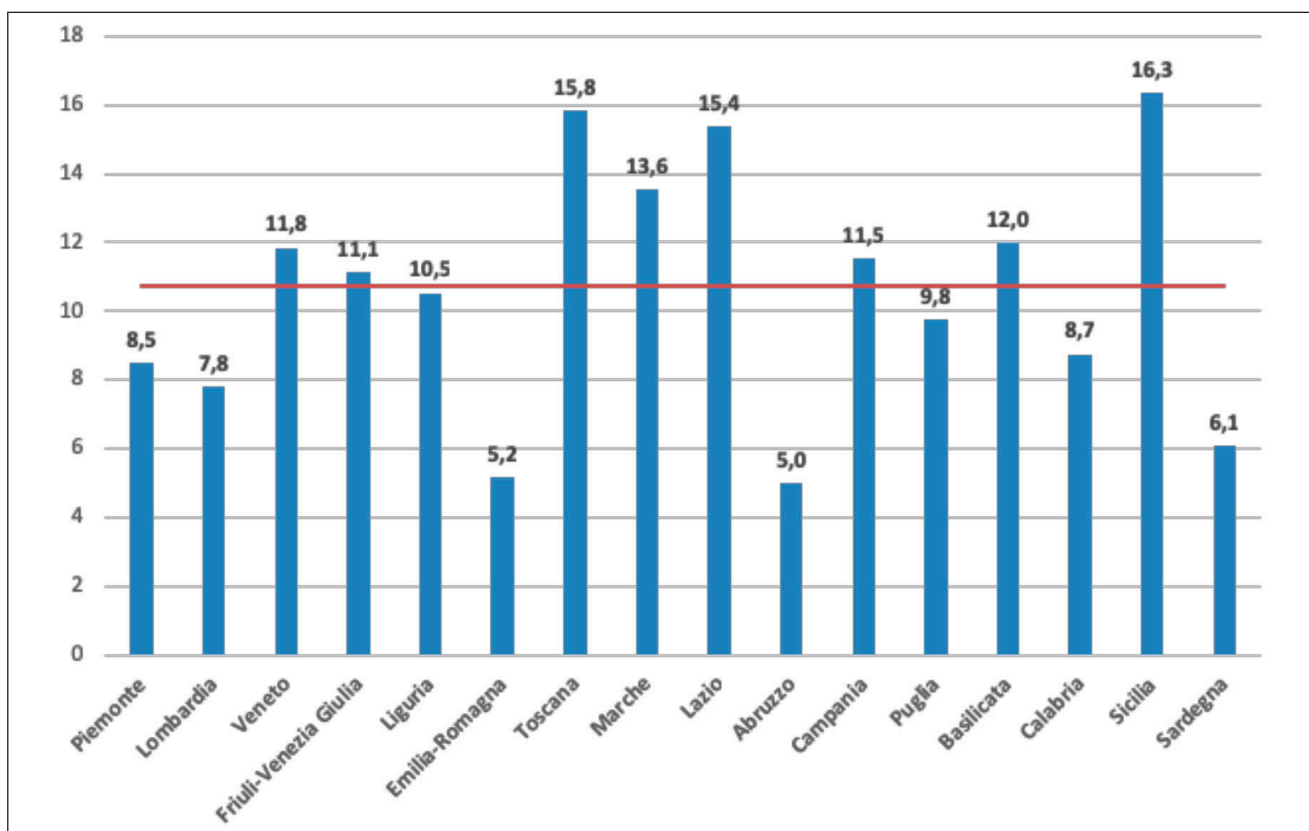
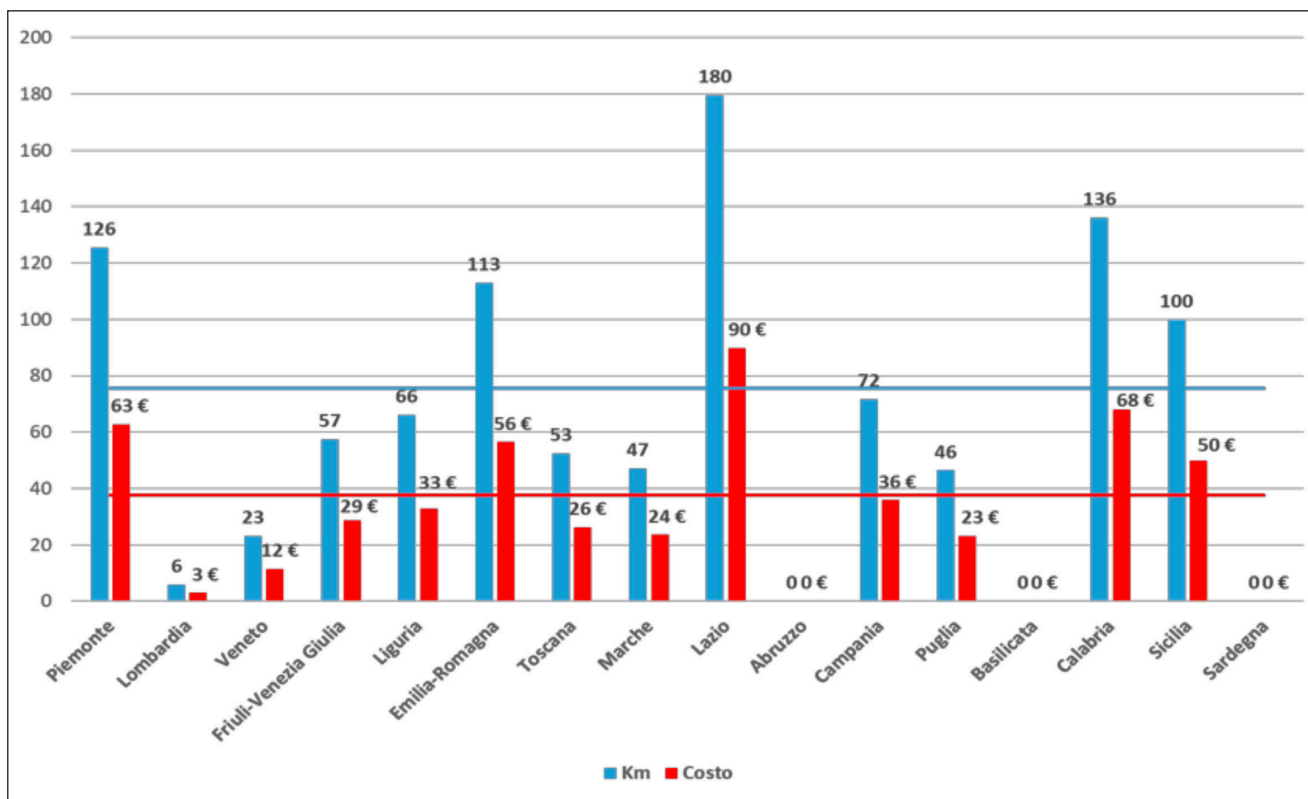


Figura 4. Trasferimenti in km e relativi costi evitati per paziente grazie alla rete LabNet nelle diverse regioni. Media annua 2016-2018



dei farmaci impiegati nel trattamento della LMC, è pari a € 19.122 per la prima linea e € 39.323 per la seconda linea. Ipotizzando una distribuzione dei pazienti per linea di trattamento pari a circa 75% per la prima linea e 25% per la seconda, il costo medio annuo della terapia risulta pari a circa € 23.805.

Nel periodo 2016-18, la possibilità di interrompere la terapia non era ancora possibile in quanto non erano disponibili i risultati degli studi clinici e la relativa indicazione per nilotinib [9,10]. Nell'analisi qui rappresentata si è ipotizzato che tutti i pazienti in risposta molecolare completa avessero sospeso la terapia, e si è valutato il potenziale risparmio per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) che è risultato essere pari a circa € 11,28 milioni l'anno nel triennio 2016-2018 (Figura 5).

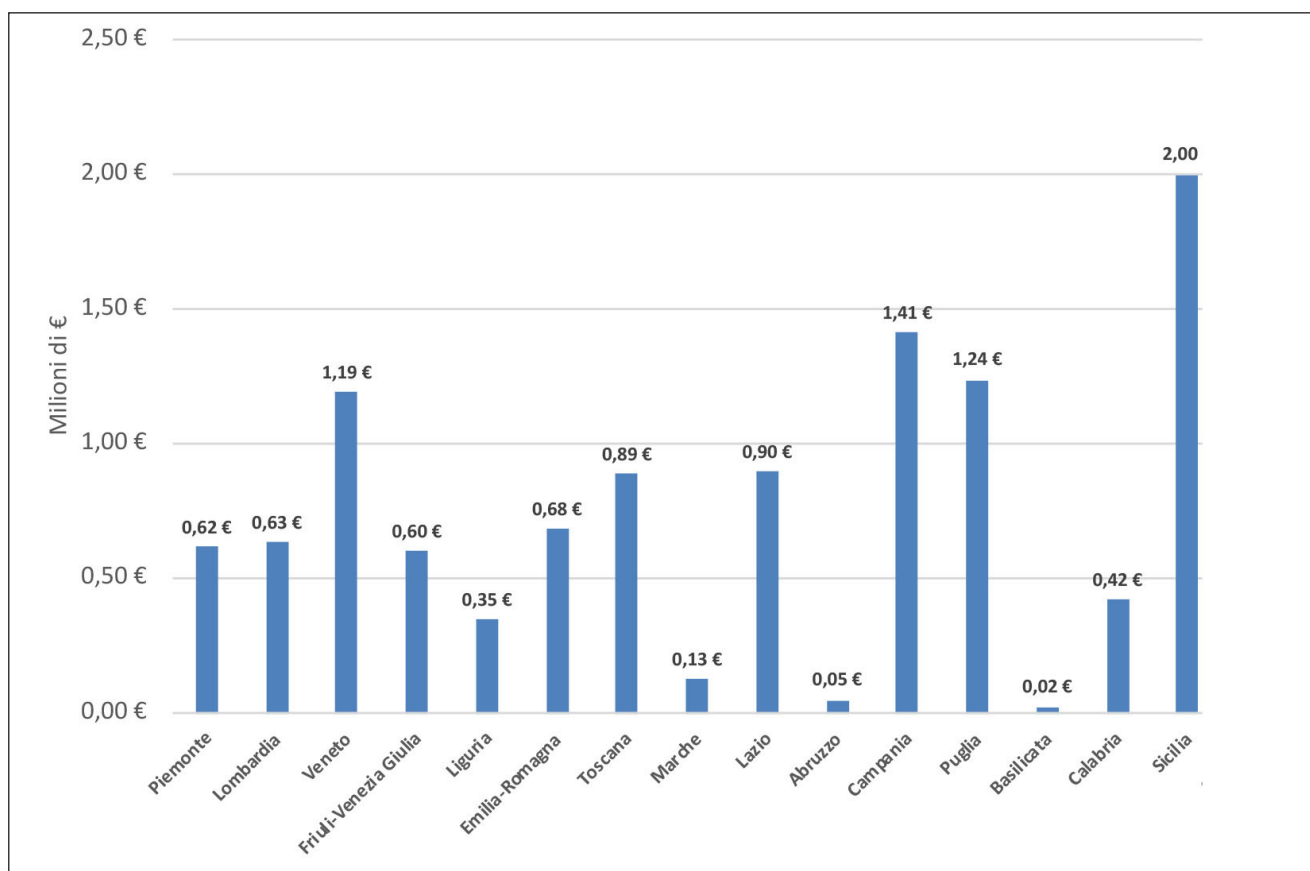
Conclusioni

Il *network* LabNet è una piattaforma che mette in collegamento Centri di Ematologia e Laboratori di Biologia molecolare con lo scopo di agevolare e standardizzare le procedure di refertazione dei più comuni esami di laboratorio per la Leucemia Mieloide Cronica (molecolare, mutazionale e BLT).

Lo studio ha evidenziato i risultati ottenuti grazie alla rete LabNet sia in termini di volumi di prestazioni, di pazienti trattati e di risparmi per trasferimenti evitati.

Ancora, disponendo della quota di pazienti in risposta molecolare completa che, in base alle indicazioni autorizzate per nilotinib, possono interrompere la terapia, è stato possibile valutare in termini economici, il risparmio potenziale per il SSN pari ad oltre € 11 milioni nel triennio analizzato.

Figura 5. Costi terapia evitati per i pazienti in risposta molecolare completa afferenti ai centri LabNet nelle diverse regioni. Media annua 2016-2018. Valori in milioni di €



Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano l'assenza di conflitto di interessi.

Bibliografia

- Jabbour EJ, Hughes TP, Cortés JE, Kantarjian HM, Hochhaus A *Potential mechanisms of disease progression and management of advanced-phase chronic myeloid leukemia*. *Leuk Lymphoma* 2014;55:451-62
- Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian HM *The biology of chronic myeloid leukemia*. *N Engl J Med* 1999;341:164-72
- Jabbour E, Kantarjian H *Chronic myeloid leukemia: 2016 update on diagnosis, therapy, and monitoring*. *Am J Hematol* 2016;91:252-65
- Lucioni C, Iannazzo S, Mazzi S, Saporiti G, Chirolì S *Valutazione di costo-efficacia di ponatinib nella terapia della leucemia mieloide cronica in Italia*. *Global & Regional Health Technology Assessment* 2015;2:1-16
- Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Università degli Studi di Pavia. *Leucemia Mieloide Cronica*. <http://www.ematologia-pavia.it/it/patologie/leucemia-mieloide-cronica/>
- Bower H, Björkholm M, Dickman PW, Höglund M, Lambert PC, Andersson TML *Life Expectancy of Patients With Chronic Myeloid Leukemia Approaches the Life Expectancy of the General Population*. *Journal of Clinical Oncology* 2016;34(24):2851-7
- Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F et al. *European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia*. *Leukemia*. 2020; 34(4):966-984. Published online 2020 Mar 3. doi: 10.1038/s41375-020-0776-2
- Imatinib - Glivec - *Riassunto delle caratteristiche del prodotto* https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/glivec-epar-product-information_it.pdf (ultimo accesso aprile 2021)
- Dasatinib - Sprycel - *Riassunto delle caratteristiche del prodotto* https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000829_037400_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113 (ultimo accesso aprile 2021)
- Nilotinib - Tasigna - *Riassunto delle caratteristiche del prodotto* https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tasigna-epar-product-information_it.pdf (ultimo accesso aprile 2021)
- Larson RA, Hochhaus A, Hughes TP, Clark RE, Etienne G, Kim DW et al. *Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic mye-*

- loid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up.* Leukemia 2012;26:2197-203
12. Hochhaus A, Masszi T, Giles FJ, Radich JP, Ross DM, Gómez Casares MT et al. *Treatment-free remission following frontline nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from the ENESTfreedom study.* Leukemia 2017;31:1525-31
 13. Jabbour E, Kantarjian HM, Saglio G, Steegmann JL, Shah NP, Boqué C et al. *Early response with dasatinib or imatinib in chronic myeloid leukemia: 3-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION).* Blood 2014;123:494-500
 14. Bosutinib - Bosulif - *Riassunto delle caratteristiche del prodotto* https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bosulif-epar-product-information_it.pdf (ultimo accesso aprile 2021)
 15. AIFA - *CHMP EMA adotta parere positivo per bosutinib per il trattamento della leucemia mieloide cronica.* <https://www.aifa.gov.it/-/chmp-ema-adotta-parere-positivo-per-bosutinib-per-il-trattamento-della-leucemia-mieloide-cronica> (ultimo accesso aprile 2021)
 16. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, Mauro MJ, Chuah C, Kim DW et al. *Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial.* J Clin Oncol. 2018 Jan 20;36(3):231-237
 17. Labnet CML - Fondazione Gimema <https://www.gimema.it/labnet-cml/> (ultimo accesso aprile 2021)

Elenco delle abbreviazioni

ACI: Automobile Club d'Italia
 AIFA: Agenzia Italiana del Farmaco
 AOU: Azienda Ospedaliera Universitaria
 AP: Fase accelerata
 BP: Crisi blastica
 BCR: Breakpoint Cluster Region
 BLT: Blood Level Testing
 CP: Fase cronica
 EMA: European Medicine Agency
 ENEST: Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials
 FDA: Food and Drug Administration
 GIMEMA: Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto
 IRCCS: Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico
 km: chilometri
 LMC: Leucemia Mieloide Cronica
 MMR: Risposta molecolare maggiore
 MR: Risposta molecolare
 RNA: acido ribonucleico
 RT-PCR: proteina C-reattiva real time
 SSN: Servizio Sanitario Nazionale
 TKI: Inibitori delle tirosin-chinasi
 UOC: Unità Operativa Complessa