

Il trattamento dei pazienti affetti da GEP-NET valutazione multidimensionale di Lutezio-177lu-oxodotreotide

A cura di: Elisabetta Garagiola, Lucrezia Ferrario, Oreste Bagni, Chiara Maria Grana, Secondo Lastoria, Riccardo Emanuele Pellerito, Matteo Salgarello, Ettore Seregni, Stefano Severi, Giovanni Storto, Annibale Versari, Emanuela Foglia

Il trattamento dei pazienti affetti da GEP-NET: valutazione multidimensionale di Lutezio-177lu-oxodotreotide

A cura di: Elisabetta Garagiola^a, Lucrezia Ferrario^a, Oreste Bagni^b, Chiara Maria Grana^c, Secondo Lastoria^d, Riccardo Emanuele Pellerito^e, Matteo Salgarello^f, Ettore Seregini^g, Stefano Severi^h, Giovanni Stortoⁱ, Annibale Versari^j, Emanuela Foglia^a

^a Centro sull'Economia e il Management nella Sanità e nel Sociale, LIUC Business School, Università Cattaneo – LIUC, Castellanza (VA)

^b Ospedale Santa Maria Goretti, AUSL Latina

^c IRCCS Istituto Europeo di Oncologia, Milano

^d IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Fondazione Pascale, Napoli

^e A.O. Ordine Mauriziano, Torino

^f IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar, Verona

^g Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano

^h IRCCS Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori Dino Amadori IRST Meldola, Forlì-Cesena

ⁱ IRCCS CROB, Rionero in Vulture, Potenza

^j Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia

Ringraziamenti

Gli autori del presente *research report*, vorrebbero sentitamente ringraziare tutti i professionisti coinvolti, per la costante e proficua collaborazione, nonché per il prezioso supporto e per l'indispensabile sostegno metodologico e tecnico sempre forniti con competenza ed entusiasmo, che hanno contribuito alla buona riuscita dell'attività di ricerca.

Sergio Baldari, "Policlinico G. Martino, Messina"

Mirco Bartolomei, "Arcispedale S. Anna, Ferrara"

Annamaria Bochicchio, "IRCCS CROB, Rionero in Vulture, Potenza"

Alberto Bongiovanni, "IRCCS Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori Dino Amadori IRST Meldola, Forlì-Cesena"

Giuseppe Boni, "A.O.U. Pisana, Pisa"

Vittorio Briganti, "A.O.U. Careggi, Firenze"

Francesca Capocchetti, "A.S.U.R. Marche, Area Vasta 3, Ospedale di Macerata"

Eleonora Cerutti, "A.O. Ordine Mauriziano, Torino"

Antonio D'Agostini, "Ospedale Santa Maria Goretti, AUSL Latina"

Francesca Di Gennaro, "IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Fondazione Pascale, Napoli"

Valentina Di Iorio, "IRCCS Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori Dino Amadori IRST Meldola, Forlì-Cesena"

Silvia Fanello, "Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia"

Nicola Fazio, "Istituto Europeo di Oncologia, Milano"

Angelina Filice, "Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia"

Andrea Frasoldati, "Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia"

Annalisa Gasco, "A.O. Ordine Mauriziano, Torino"

Valeria Gaudieri, "Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli"

Elisa Giannetta, "Sapienza Università di Roma"

Giancarlo Gorgoni, "IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar, Verona"

Francesca Lacaria, "Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia"

Vito Ladisa, "Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano"

Filippo Lauriero, "Ospedale San Giuseppe Moscati, Taranto"

Elisa Lodi Rizzini, "Policlinico Sant'Orsola Malpighi, Bologna"

Fabrizio Mastrilli, "IRCCS Istituto Europeo di Oncologia, Milano"

Maria Rita Milella, "IRCCS CROB, Rionero in Vulture, Potenza"

Alfredo Muni, "Azienda ospedaliera Santi Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria"

Silvia Nicolini, "IRCCS Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori Dino Amadori IRST Meldola, Forlì-Cesena"

Laura Olivari, "IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar, Verona"

Emanuela Omodeo Salè, "IRCCS Istituto Europeo di Oncologia, Milano"

Teresa Pellegrino, "IRCCS CROB, Rionero in Vulture, Potenza"

Giovanna Pepe, "Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo Pavia"

Sara Pusceddu, "Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano"

Paola Razzore, "A.O. Ordine Mauriziano, Torino"

Rita Sicari, "Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano"

Alberto Signore, "A.O.U. Sant'Andrea, Roma"

Francesca Spada, "Istituto Europeo di Oncologia, Milano"

Pierangelo Spada, "Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano"

Salvatore Tafuto, "IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Fondazione Pascale, Napoli"

Valentina Zilioli, "ASST degli Spedali Civili, Brescia"

Sommario

Ringraziamenti.....	4
Executive summary	7
1. Introduzione	10
2. Obiettivo	11
3. Materiali e Metodi.....	12
4. Risultati: la valutazione di HTA	15
4.1. Rilevanza generale della patologia	15
4.1.1. Descrizione della patologia	15
4.1.2. Identificazione della popolazione target	16
4.2. Rilevanza tecnica delle tecnologie	18
4.2.1. Descrizione delle tecnologie.....	18
4.2.2. Analisi della qualità della letteratura	20
4.3. Sicurezza.....	27
4.3.1. Le evidenze di letteratura	27
4.3.2. Le percezioni dei professionisti coinvolti	32
4.4. Efficacia	35
4.4.1. Le evidenze di letteratura	35
4.4.2. Le percezioni dei professionisti coinvolti	37
4.5. Impatto economico	39
4.5.1. Valorizzazione economica del percorso del paziente affetto da GEP-NET	39
4.5.2. Analisi di costo-efficacia	46
4.5.3. Analisi di impatto sul budget.....	49
4.6. Impatto organizzativo	57
4.6.1. Impatto organizzativo qualitativo	57
4.6.2. Impatto organizzativo quantitativo.....	61
4.6.3. Impatto organizzativo in termini di tempistiche di processo	64
4.7. Impatto sull'equità.....	69
4.8. Impatto sociale ed etico.....	71
4.8.1. Le percezioni dei professionisti coinvolti	71
4.8.2. Il costo sociale	73
4.9. Impatto legale	75
5. Conclusioni.....	77
Bibliografia.....	81

Executive summary

Alla luce degli incoraggianti risultati derivanti dallo studio NETTER 1 (Strosberg *et al.*, 2017), nel 2019 la “Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)” ha approvato il radiofarmaco Lutezio-177lu-oxodotreotide (di seguito riportato con il nome del suo principio attivo [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE), per “la cura di pazienti adulti affetti da tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici ben differenziati (G1 e G2), progressivi, non asportabili o metastatici, positivi ai recettori per la somatostatina e ne ha riconosciuta l’innovatività a fronte di un bisogno terapeutico e di un valore terapeutico aggiunto, entrambi importanti, da cui ne è conseguito il relativo inserimento nel Fondo dei farmaci innovativi oncologici”. Da questo punto di vista, a tre anni dall’inizio della commercializzazione di [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE, vi è la necessità di comprendere, in ottica multidimensionale, l’impatto correlato all’utilizzo del radiofarmaco all’interno della pratica clinica italiana, così da definire le implicazioni cliniche, economiche, etiche, sociali e organizzative, di un utilizzo consolidato di [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE “per il trattamento dei pazienti affetti da GEP-NET di grado G1 e G2”, così da poter divenire una opzione appropriata e sostenibile, sia per il SSN sia per la struttura ospedaliera di riferimento.

Per il raggiungimento di questo sfidante obiettivo, nel corso dell’anno 2021, è stata condotta una valutazione di “*Health Technology Assessment (HTA)*, che ha previsto la disamina delle nove dimensioni derivanti dal *Core Model* di EUnetHTA”, e valutando, con un approccio comparativo, le alternative tecnologiche a oggi disponibili sul mercato per la cura della patologia in esame, ossia i trattamenti con Everolimus e Sunitinib, nonché la terapia con radioligandi [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE. La valutazione di HTA è stata condotta “avvalendosi di: *i)* evidenze scientifiche derivanti dall’analisi della letteratura; *ii)* valutazioni di economia sanitaria; *iii)* questionari predisposti *ad hoc* ai fini dell’*assessment* compilati da esperti del settore”.

Da un punto di vista *evidence-based*, la letteratura riporta un migliore profilo di efficacia e di sicurezza di [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE rispetto a Sunitinib ed Everolimus, in termini di maggior PFS e OS, nonché di una minore occorrenza di eventi avversi. Da un punto di vista economico, benché [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE sia correlato a un maggiore dispendio di risorse economiche se comparato ad Everolimus e Sunitinob, l’utilizzo consolidato della terapia con radioligandi implica un investimento assolutamente sostenibile e pari al 6,17% assumendo il punto di vista del SSN, che si riduce al 5,64% considerando il punto di vista della struttura ospedaliera, e che, abbracciando un orizzonte temporale

di 36 mesi, si rivela l'alternativa tecnologica che propone un migliore profilo di efficacia rispetto ai costi sostenuti.

Per meglio apprezzare, complessivamente e in maniera robusta, la capacità della terapia con radioligandi di generare un'ottimizzazione complessiva del percorso, anche a livello di efficientamento di processo, è necessario quantificarne l'impatto organizzativo.

Si ricorda in questa sede come [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE sia in una fase di consolidamento del suo utilizzo, dunque abbia ampiamente superato e assorbito la curva di apprendimento. In quest'ottica, infatti, dall'analisi derivante dal reperimento di dati *real-life* all'interno dei nove centri già utilizzatori di radioligandi e distribuiti su tutto il territorio nazionale, è emerso come importanti vantaggi organizzativi correlati all'utilizzo di [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE possano ricondursi a:

- minore tempistica di gestione del farmaco, escludendo dalla valutazione l'attività di somministrazione;
- minori accessi ospedalieri per il paziente, correlati all'attività di monitoraggio del farmaco e monitoraggio della patologia stessa.

In linea generale, nella presa in carico dei pazienti incidenti, potenzialmente affetti da GEP-NET di grado G1 e G2, l'utilizzo consolidato di [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE genererebbe, da un lato, un risparmio complessivo di tempistiche pari a circa l'1%, e dall'altro, una riduzione degli accessi pari al 5% con un conseguente miglioramento in termini di accessibilità complessiva di sistema.

Importanti vantaggi di [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE si sostanziano anche considerando le percezioni degli esperti coinvolti, in particolare per quello che concerne la capacità della terapia con radioligandi di "migliorare la soddisfazione e la qualità di vita sia dei pazienti GEP-NET" sia dei relativi *caregiver*.

In conclusione, quindi, la valutazione di HTA condotta ha dimostrato la rilevanza strategica correlata all'utilizzo consolidato di [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE, risultando essere un'alternativa valida, addirittura preferibile, qualora appropriata per il paziente, per il trattamento dei pazienti affetti da GEP-NET, in comparazione agli ulteriori trattamenti indirizzati alla medesima popolazione, generando, a cascata, miglioramenti significativi non solo da un punto di vista di gestione clinica del paziente, ma soprattutto in riferimento alla possibilità di generare un'ottimizzazione complessiva del percorso.

A tale proposito, le informazioni riportate maggiormente nel dettaglio, nelle pagine seguenti, potrebbero essere utili, sia per creare una maggiore consapevolezza sugli aspetti di assorbimento risorse, sia sulla valutazione e ottimizzazione del percorso di questa categoria di pazienti, sotto un profilo organizzativo, nonché con riferimento all'opportunità di modificare le attuali tariffe esistenti (avendo tariffe specifiche per la RLT), così da ridurre la forte disomogeneità riscontrata sul territorio nazionale per la codifica di tali prestazioni e gestire meglio gli aspetti di utilizzo di tariffe, sia per le aziende ospedaliere, che per il sistema sanitario nel suo complesso.

1. Introduzione

Le neoplasie neuroendocrine sono considerate neoplasie rare, benché, negli ultimi decenni, si stia registrando una crescita: in Italia si registrano 4-5 nuovi casi all'anno, ogni 100.000 soggetti, per un totale di circa 2.700 nuove diagnosi (AIRC, 2018).

Alla luce degli incoraggianti risultati derivanti dallo studio NETTER 1 (Strosberg *et al.*, 2017), nel 2019 la “Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)” ha approvato il radiofarmaco Lutezio-177Lu-oxodotretotide (di seguito riportato con il nome del suo principio attivo [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE), per “la cura di pazienti adulti affetti da tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici ben differenziati (G1 e G2), progressivi e ben differenziati, non asportabili o metastatici, positivi ai recettori per la somatostatina e ne ha riconosciuta l’innovatività, a fronte di un bisogno terapeutico e di un valore terapeutico aggiunto, entrambi importanti, da cui ne consegue il relativo inserimento nel Fondo dei farmaci innovativi oncologici”.

Va considerato che [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE è una terapia con radioligando, che si somministra per infusione, “esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura assimilabile” che presenti specifiche caratteristiche. Questo fattore implica che, per la corretta conservazione e somministrazione del farmaco devono essere presenti particolari attrezzature all’interno della struttura che eroga la prestazione sanitaria e devono essere approntati adeguatamente agli ambienti ospedalieri, per ridurre, fino ad eliminare, il rischio di contaminazione radioattiva (“RCP [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE, disponibile al seguente *link*: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lutathera-epar-product-information_it.pdf”).

A fronte di queste brevi premesse, si comprende molto chiaramente, come numerose siano le implicazioni economiche, organizzative e di monitoraggio dei processi sanitari, in correlazione all’erogazione di tali prestazioni in favore dei pazienti e, dunque, derivanti dalla *delivery*, somministrazione e smaltimento del farmaco, anche in virtù dei prossimi farmaci a base di isotopi radioattivi per altre patologie oncologiche che rappresentano delle vere e proprie sfide per la teragnostica (ossia diagnosi e terapia combinate, per una medicina sempre più di precisione), che aumenteranno quindi la popolazione eleggibile. Diviene dunque importante poter studiare e quantificare, partendo dall’attuale esperienza locale, l’impatto economico e di processo, l’impatto organizzativo e il ritorno degli investimenti (derivanti dall’eventuale acquisto delle necessarie attrezzature e dall’approntamento dei locali ospedalieri), nel caso di utilizzo

del farmaco, anche valutando i futuri impieghi di questi approcci terapeutici e quindi un aumento dei possibili volumi di prestazioni, legate alle somministrazioni.

L'ottica finale è quella di poter generare delle evidenze utili così da ottimizzare e valorizzare le risorse sanitarie, tema prioritario, al fine di garantire le prestazioni da erogare all'interno del Servizio Sanitario Nazionale italiano, così da poter "rispondere in maniera adeguata alla seguente *policy question*": **sussiste un vantaggio in ottica multidimensionale, per i pazienti che ne possono beneficiare, nell'adottare in maniera consolidata, [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE, così da divenire un'opzione appropriata e sostenibile, sia per il SSN, sia per la struttura ospedaliera di riferimento, da erogare ai pazienti affetti da GEP-NET di grado G1 e G2?**

Si specifica infatti, in questa sede, come oggetto dell'indagine non risulti essere la valutazione di un farmaco in fase di introduzione, bensì la valutazione di un farmaco in fase di maturità, nella logica di poter comprendere la gestione di un farmaco a tre anni dall'inizio della sua commercializzazione al fine di rendere efficiente il percorso di gestione per il SSN e i centri ospedalieri.

2. Obiettivo

Per rispondere in maniera adeguata alla sopra indicata *policy question*, l'obiettivo della presente attività risulta essere "quello di esplorare, con un approccio tipico della valutazione multidimensionale delle tecnologie sanitarie (*Health Technology Assessment – HTA*), e come richiesto da EUnetHTA attraverso il suo *Core Model* (versione 3.0. gennaio 2016)", le implicazioni cliniche, economiche, etiche, sociali e organizzative, in pratica clinica, correlate a un utilizzo consolidato di [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE per il trattamento dei pazienti affetti da GEP-NET di grado G1 e G2.

Tale obiettivo, sarà raggiunto mediante il conseguimento degli obiettivi specifici che sono di seguito esplicitati e proposti, con riferimento agli strumenti operativi che saranno specificatamente implementati.

- "Mappatura e conseguente valorizzazione economica del percorso del paziente" a cui viene somministrato il farmaco [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE.
- Analisi di impatto organizzativo quantitativo derivante dall'introduzione del farmaco in *setting* ospedaliero.
- "Analisi di impatto sul *budget*, così da definire i potenziali costi cessanti o costi emergenti" correlati all'introduzione in pratica clinica di tale farmaco

innovativo, “assumendo sia il punto di vista sia della struttura erogatrice sia del SSN”.

- Effettuazione di una valutazione completa di HTA, esaminando in maniera approfondita non solo le sopra indicate dimensioni economico-organizzative, ma anche gli aspetti relativi alla “rilevanza generale della patologia, rilevanza tecnica delle tecnologie, profilo di sicurezza e di efficacia, impatto sociale ed etico, impatto sull’accessibilità alle cure e impatto legale”.

La valutazione è stata condotta considerando le specifiche caratteristiche delle alternative tecnologiche a oggi disponibili sul mercato per la cura della patologia in esame, ossia i trattamenti con Everolimus e Sunitinib, che rappresentano le alternative terapeutiche di riferimento, poiché indicati per lo stesso *setting* di pazienti di [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE (Determina n. 1042/2021 del 20 settembre 2021; Determina n. 187/2019 del 20 febbraio 2019; Determina 501/2019 dell’11 marzo 2019).

3. Materiali e Metodi

L’approccio metodologico utilizzato per il raggiungimento degli obiettivi dell’attività è quello richiesto dalla normativa italiana ed europea in tema di valutazione multidimensionale, ossia il *Core Model* di EUnetHTA (2016), ricorrendo a degli strumenti qualitativi e quantitativi proposti dall’*IMPAQHTA model* (Foglia *et al.*, 2017).

Nella Tabella 1 sono riportate le dimensioni da affrontate con la disamina delle sotto-dimensioni e le relative metriche, derivanti dal *Core Model* di EUnetHTA.

Tabella 1 – Le dimensioni oggetto di analisi

Dimensione	Sotto-dimensione	Metrica quantitativa utilizzata per la valutazione
“Rilevanza Generale”	“Descrizione della patologia”	Descrizione “dei tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici (GEP-NET) ben differenziati (G1 e G2), progressivi, non asportabili o metastatici, positivi ai recettori per la somatostatina”. Informazione reperita dalla letteratura scientifica disponibile.
	“Identificazione del bacino di utenza, ossia la popolazione <i>target</i> eleggibile oggetto di analisi”	Identificazione della popolazione (pazienti adulti) nazionale potenzialmente affetta da “tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici (GEP-NET) ben differenziati (G1 e G2), progressivi, non asportabili o metastatici, positivi ai recettori per la somatostatina”. Reperimento dell'informazione dai tassi di prevalenza e di incidenza disponibili in letteratura, e applicati all'interno del contesto nazionale.
“Rilevanza Tecnica delle tecnologie”	Descrizione delle tecnologie e potenziali aree di beneficio	Descrizione delle tecnologie di trattamento dei suddetti pazienti: Everolimus; Sunitinib; radiofarmaco [¹⁷⁷ Lu]Lu-DOTA-TATE. Informazione reperita dalla letteratura scientifica disponibile.
	Qualità della letteratura	“Valutazione della qualità e della bontà della letteratura utilizzata attraverso scale di sintesi validate, quali la <i>JADAD Scale</i> ”.
“Sicurezza”	“Eventi avversi di lieve, moderata e severa entità”	“Percentuale di incidenza degli eventi avversi, che si possono sviluppare a seguito dei vari trattamenti”, e conseguente valorizzazione economica degli stessi. Informazione reperita dalla letteratura scientifica disponibile.
	“Analisi qualitativa di percezione del profilo di <i>safety</i> ”	“I professionisti coinvolti hanno compilato un questionario che prevede l'attribuzione di un punteggio (utilizzando una scala <i>Likert</i> a 7 livelli) ai seguenti <i>item</i> : <i>i</i>) sviluppo di eventi avversi; <i>ii</i>) interferenza di altri farmaci; <i>iii</i>) tollerabilità della terapia; <i>iv</i>) sicurezza per l'operatore e <i>v</i>) tasso di mortalità.
“Efficacia”	“Definizione dei parametri di efficacia”	I parametri di efficacia utilizzati per questa dimensione sono “ <i>Progression-Free Survival (PFS)</i> ” e “ <i>Overall Survival (OS)</i> ”. Informazione reperita dalla letteratura disponibile.
	“Analisi qualitativa di percezione del profilo di efficacia”	“I professionisti coinvolti hanno compilato un questionario che prevede l'attribuzione di un punteggio (utilizzando una scala <i>Likert</i> a 7 livelli) ai seguenti <i>item</i> : <i>i</i>) esiti riferiti ai pazienti; <i>ii</i>) PFS e OS; <i>iii</i>) stabilizzazione della malattia nel paziente”.
“Impatto economico finanziario”	“ <i>Activity Based Costing Analysis</i> ”	“Valorizzazione economica del percorso del paziente”, assumendo il punto di vista ospedaliero e il punto di vista del SSN.
	“Valutazione economico-sanitaria completa”	Valutazione degli aspetti di efficacia tratti dalla letteratura, unitamente all'assorbimento di risorse correlato ai 12 mesi di trattamento, con le alternative oggetto di valutazione.

	"Analisi di impatto sul budget"	"Popolazione <i>target</i> oggetto di indagine (distribuita per tecnologia) moltiplicata per il costo del percorso, tenendo in debito conto anche i costi di gestione e di trattamento degli eventi avversi che si possono sviluppare, comparando, quindi, un cosiddetto scenario basale a uno scenario innovativo".
Equità	Dato di equità	"I professionisti coinvolti nell'analisi sono stati chiamati a compilare un questionario che prevede l'attribuzione di un punteggio (utilizzando una scala <i>Likert</i> a 7 livelli) ai seguenti <i>item</i> , considerando, però, il punto di vista del paziente: <i>i</i>) facilità di accesso ai trattamenti, <i>ii</i>) tempestività in termini di liste di attesa, <i>iii</i>) accessibilità ai trattamenti da parte delle categorie protette, <i>iv</i>) fenomeni di migrazione sanitaria".
Impatto sociale ed etico	Aspetti sociali ed etici	"I professionisti coinvolti nell'analisi sono stati chiamati a compilare un questionario che prevede l'attribuzione di un punteggio (utilizzando una scala <i>Likert</i> a 7 livelli) assumendo il punto di vista del paziente, al fine di indagare quanto il paziente possa beneficiare di una tecnologia rispetto ad un'altra in termini di qualità di vita (sia del paziente sia del <i>care giver</i>) e di soddisfazione complessiva".
	Costo sociale	Valorizzazione economica della mancata produttività correlata alla gestione della patologia, indagando, quindi, i costi direttamente sostenuti dai pazienti stessi.
Impatto legale	Aspetti legali	"I professionisti coinvolti nell'analisi sono stati chiamati a compilare un questionario che prevede l'attribuzione di un punteggio (utilizzando una scala <i>Likert</i> a 7 livelli), atto a indagare i requisiti legali e di sicurezza delle tecnologie indagate" nonché temi di rimborsabilità delle prestazioni offerte.
Impatto organizzativo	Impatto organizzativo dal punto di vista qualitativo e quantitativo	L'impatto organizzativo qualitativo e quantitativo sono utili per comprendere "quanto le alternative tecnologiche vadano a impattare su alcune variabili, quali: <i>i</i>) personale aggiuntivo; <i>ii</i>) formazione del personale medico coinvolto nell'utilizzo delle tecnologie alternative; <i>iii</i>) formazione del personale assistenziale coinvolto nell'utilizzo delle tecnologie alternative; <i>iv</i>) eventuali comunicazioni o riunioni del personale per informare circa l'utilizzo delle alternative tecnologiche, all'interno della struttura"; <i>v</i>) eventuali adeguamenti strutturali; <i>vi</i>) eventuali modifiche nei processi aziendali o di gestione del paziente. Nello specifico, "la valutazione quantitativa permette di quantificare in termini monetari tutti quegli aspetti che possono generare, se non adeguatamente stimati e gestiti, degli errori anche di un certo rilievo, in riferimento all'impatto economico complessivo di implementazione di una nuova tecnologia o alternativa". Dall'altro lato, per la valutazione qualitativa dell'impatto organizzativo, i professionisti "sono chiamati a indicare il valore di impatto organizzativo percepito sulla struttura, fattore legato all'utilizzo delle alternative tecnologiche, specificando se l'impatto è nullo, positivo, ossia favorevole alla tecnologia di più recente implementazione, oppure negativo, ossia sfavorevole alla tecnologia innovativa, con l'ausilio di una scala <i>Likert</i> a sette livelli, considerando i 12 mesi e i 36 mesi dall'introduzione della tecnologia all'interno della pratica clinica".

Le dimensioni sopra esposte sono state esaminate avvalendosi di: “i) evidenze scientifiche derivanti dall’analisi della letteratura; ii) valutazioni di economia sanitaria; iii) questionari predisposti *ad hoc* ai fini dell’*assessment* compilati da esperti del settore”. In riferimento a questo ultimo punto, sono stati specificatamente coinvolti 42 professionisti sanitari di cui 25 medici nucleari, 7 oncologi, 7 farmacisti, 2 endocrinologi, 1 coordinatore infermieristico afferente alla Medicina Nucleare.

È doveroso specificare in questa sede come per la corretta disamina della dimensione economica e organizzativa, sono stati reperiti dati di *real-life* all’interno di nove strutture ospedaliere di diverse regioni italiane, così da mappare quanto effettivamente viene erogato durante il percorso di cura e valorizzare il percorso assumendo il punto di vista sia del SSN sia della struttura ospedaliera erogatrice di tali prestazioni, abbracciando un orizzonte temporale di 12 mesi.

4. Risultati: la valutazione di HTA

I capitoli che seguono mostrano nel dettaglio i risultati derivanti dalla fase di *assessment* delle diverse dimensioni di HTA.

4.1. Rilevanza generale della patologia

4.1.1. Descrizione della patologia

I tumori neuroendocrini del tratto gastroenteropancreatico (di seguito GEP-NET) sono un gruppo di tumori che condividono un numero di caratteristiche comuni, per esempio, la presenza di sostanze chimiche specifiche chiamate “*marker* neuroendocrini” (Cirillo, 2005; Partelli *et al.*, 2014).

I “GEP-NET sono cronicamente debilitanti, in quanto spesso producono e secernono sostanze ormonali che possono causare sintomatologia severa” (Diez *et al.*, 2013).

Solo una minoranza dei pazienti con GEP-NET possono essere trattati chirurgicamente.

I pazienti GEP-NET con malattia nelle fasi precoci sono spesso asintomatici o si presentano con sintomi poco definiti. In conseguenza di ciò, al momento della diagnosi, una percentuale significativa di pazienti GEP-NET ha già sviluppato metastasi epatiche (Alexandraki & Kaltsas, 2012).

4.1.2. Identificazione della popolazione target

Come illustrato in precedenza, la popolazione *target* dell'indagine risulta essere la popolazione presente all'interno del contesto italiano, affetta da GEP-NET di grado G1 e G2, che per specifiche condizioni cliniche potrebbero essere eleggibili al trattamento con [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE.

Per la definizione della popolazione *target*, si è partiti dalla popolazione residente in Italia al primo gennaio 2021, così da identificare, sulla base dei tassi epidemiologici di prevalenza e incidenza della patologia, sia la popolazione prevalente al 2021, sia la popolazione incidente, così da simulare l'evoluzione della popolazione, assumendo un orizzonte temporale di 36 mesi. Si specifica inoltre come l'andamento della popolazione sia stato aggiustato sulla base del tasso di mortalità rilevato nel biennio 2020-2021, al netto della popolazione deceduta a causa della pandemia da COVID-19.

Per determinare il numero dei pazienti affetti da tale patologia, il dato più solido e riconosciuto a livello Europeo deriva dalla "Agenzia Europea dei Medicinali (EMA, *European Medicines Agency*)" che ha stimato una prevalenza pari a circa 2,8 casi/10.000 persone e un'incidenza pari a 3,5 casi/100.000 persone (EMA/734748/2016, 2016). Il tasso di incidenza della patologia riportato da EMA è in linea con quanto riscontrabile a livello italiano e in particolar modo con la Raccomandazione *evidence-based* n.29 della Commissione Tecnica Regionale Farmaci Della Regione Veneto), che stima un'incidenza pari a 3,67 casi per 100.000 abitanti.

Nel seguito (Tabella 2), si riporta il *patient flow* del paziente riferito sia alla definizione della popolazione prevalente sia alla definizione della popolazione incidente, potenzialmente eleggibili a [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE all'interno del contesto italiano.

Tabella 2 – Definizione della popolazione *target*

Definizione della popolazione incidente (Raccomandazione <i>evidence-based</i> n.29 della Commissione Tecnica Regionale Farmaci Della Regione Veneto)	
Residenti Italia - 01/01/2021	59.257.566
Tasso di Incidenza di GEP-NET	0,004%
N. pazienti incidenti GEP-NET	2.175
Tasso di occorrenza GEP-NET ben differenziati G1 e G2	62%
Numero di GEP-NET ben differenziati G1 e G2	1.348
Tasso di occorrenza GEP-NET non resecabile o metastatico alla diagnosi	30%
<i>Numero pazienti GEP-NET non resecabile o metastatico alla diagnosi</i>	405
Tasso di occorrenza GEP-NET non resecabile o metastatico, in momento successivo alla diagnosi	21,00%
<i>Pazienti totali GEP-NET non resecabile o metastatico, in momento successivo alla diagnosi</i>	283
Totale Pazienti incidenti GEP-NET non resecabile o metastatico	688
Tasso di Trattamento con analoghi freddi della somatostatina	90%
Tasso di Progressione durante la terapia con analoghi freddi della somatostatina	90%
Tasso di Pazienti potenzialmente candidabili a [¹⁷⁷ Lu]Lu-DOTA-TATE	90%
Totale pazienti incidenti potenzialmente candidabili	501

Sulla base di quanto sopra illustrato, si rilevano 501 casi pazienti incidenti, potenzialmente candidabili a terapia con [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE considerando come anno di valutazione, l'anno 2021. Giacché, come indicato in sezione introduttiva del presente *report*, [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE si trova in una fase di consolidamento di mercato e non risulta essere una terapia di nuova introduzione in pratica clinica, l'analisi di impatto sul *budget* che sarà mostrata all'interno del capitolo 4.5, considererà la possibilità di trattare esclusivamente i nuovi casi incidenti, ipotizzando, pertanto, che i pazienti prevalenti (in Italia pari a 7.622 pazienti – rapporto AIRTIUM – dei quali circa 3.800 pazienti eleggibili a trattamento) abbiano già intrapreso un percorso di trattamento con uno dei farmaci autorizzati ([¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE, Everolimus o Sunitinib). Ciò rappresenta una scelta di natura metodologica che però rende più veritiera la valutazione e che supporta proprio l'analisi in un contesto realistico di consolidamento delle terapie oggetto di indagine.

4.2. Rilevanza tecnica delle tecnologie

4.2.1. Descrizione delle tecnologie

Come indicato all'interno delle sezioni precedenti, la valutazione di HTA focalizza l'attenzione sull'introduzione in pratica clinica del farmaco [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE, quale strategia di trattamento che ha portato elevati benefici nella presa in carico dei pazienti affetti da GEP-NET.

Prima dell'avvento di tale farmaco, la popolazione GEP-NET veniva tradizionalmente trattata con Everolimus e Sunitinib, che all'interno del presente rapporto, vengono considerate le principali alternative di riferimento del farmaco [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE, benché vi siano delle evidenti differenze tra i farmaci.

Everolimus e Sunitinib presentano una potente azione di inibizione di enzimi specificamente coinvolti nella via di trasmissione dei segnali che regolano i processi di crescita e proliferazione cellulare. Everolimus è un inibitore specifico di mTOR mentre Sunitinib è un inibitore della tirosin-chinasi ed entrambi sono stati testati in *trial* clinici randomizzati contro placebo su una casistica corposa, fornendo ottimi risultati in termini di sopravvivenza. Lo studio incentrato su Everolimus, infatti, ha messo in luce una riduzione del rischio di progressione della malattia o di morte pari al 65% (Yao *et al.*, 2011), per quanto riguarda lo specifico *setting* dei tumori pancreatici e pari al 52% per quanto riguarda i tumori gastro-intestinali (Yao *et al.*, 2015), mentre Sunitinib ha

fatto rilevare una probabilità di sopravvivenza libera da malattia a sei mesi pari al 71,3% nel setting dei NET pancreatici (Raymond *et al.*, 2011).

Entrambi i farmaci hanno riportato un profilo di sicurezza più che accettabile e i risultati degli studi – pubblicati sulla prestigiosa rivista “*The New England Journal of Medicine*” – sono stati determinanti per l’approvazione, rispettivamente da parte della Commissione Europea e della *Food & Drug Administration*, di Everolimus e di Sunitinib per il trattamento dei GEP-NET metastatici o non operabili. Si specifica, però, come il farmaco Sunitinib abbia ricevuto indicazione solo per il trattamento dei tumori pancreatici.

In riferimento all’innovativa terapia con radioligandi, l’approvazione di [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE “da parte della Commissione Europea si basa sui risultati dello studio clinico NETTER-1” (Strosberg *et al.*, 2017), “in cui la terapia ha evidenziato una riduzione del 79% del rischio di progressione della malattia o di decesso rispetto a octreotide LAR 60 mg”. Al farmaco viene inoltre riconosciuta l’innovatività da parte di AIFA “a fronte di un bisogno terapeutico e di un valore terapeutico aggiuntivo entrambi importanti fattori, validi nonostante la qualità delle prove bassa (comunque accettabile trattandosi di malattia rara)”. Va considerato che [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE è una terapia con radioligandi che si somministra per infusione e deve essere utilizzata in ambiente ospedaliero o in struttura assimilabile: proprio l’assenza di particolari e adeguate *facilities* all’interno delle strutture sanitarie potrebbe essere un fattore limitante e ostativo all’adozione *tout court* di tale farmaco.

Infine, degno di nota è sottolineare come AIOM (2020) si sia espressa mediante una raccomandazione clinica positiva forte, in riferimento alla somministrazione di [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE nel trattamento dei pazienti GEP-NET, per quanto venga dichiarata una qualità globale delle evidenze bassa, soprattutto poiché “mancano a oggi dati approfonditi sulla tossicità a lungo termine della terapia radio recettoriale, sul suo impiego in prima linea, sui metodi per valutarne la risposta e sulla personalizzazione del trattamento” (Linee Guida AIOM, 2020).

Figura 1 – Raccomandazione in riferimento all'utilizzo del farmaco [¹⁷⁷ Lu] DOTATATE (Linee Guida AIOM, 2020)

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	Nei pazienti adulti con GEP-NET G1 o G2 non asportabile o metastatico, in progressione all'analogo della somatostatina, positivo ai recettori per la somatostatina, la PRRT dovrebbe essere presa in considerazione (27).	Positiva forte
COI: Nessun conflitto dichiarato		

4.2.2. Analisi della qualità della letteratura

“Per reperire e sintetizzare le informazioni necessarie alla valutazione delle dimensioni, è stata realizzata una revisione della letteratura scientifica disponibile in riferimento” alla valutazione del profilo di efficacia e di sicurezza delle terapie indagate all'interno della presente analisi.

L'analisi della letteratura ha avuto inizio con la definizione del seguente PICO:

P – population: “pazienti adulti per il trattamento di tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici (GEP-NET) ben differenziati (G1 e G2), progressivi, non asportabili o metastatici, positivi ai recettori per la somatostatina”;

I – intervention: trattamento con radiofarmaco [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE;

C – comparator: Trattamento con Everolimus;
Trattamento con Sunitinib.

O – outcome: “*progression free survival, overall survival, response rate, adverse events occurrence rate, mortality rate, quality of life measures*”.

Sulla base del PICO così identificato, sono state consultate le principali banche dati (“*Medline/Pubmed, Embase, Cochrane Database, sito Ministero della Salute*”), adottando le seguenti parole chiave: “*everolimus*”, “[¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE”, , “*sunitinib*”, “*gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours*”, “*GEP-NET*”, “*overall survival*”, “*progression-free survival*”, “*OS*”, “*PFS*”, “*adverse events*”, “*quality of life measures*”.

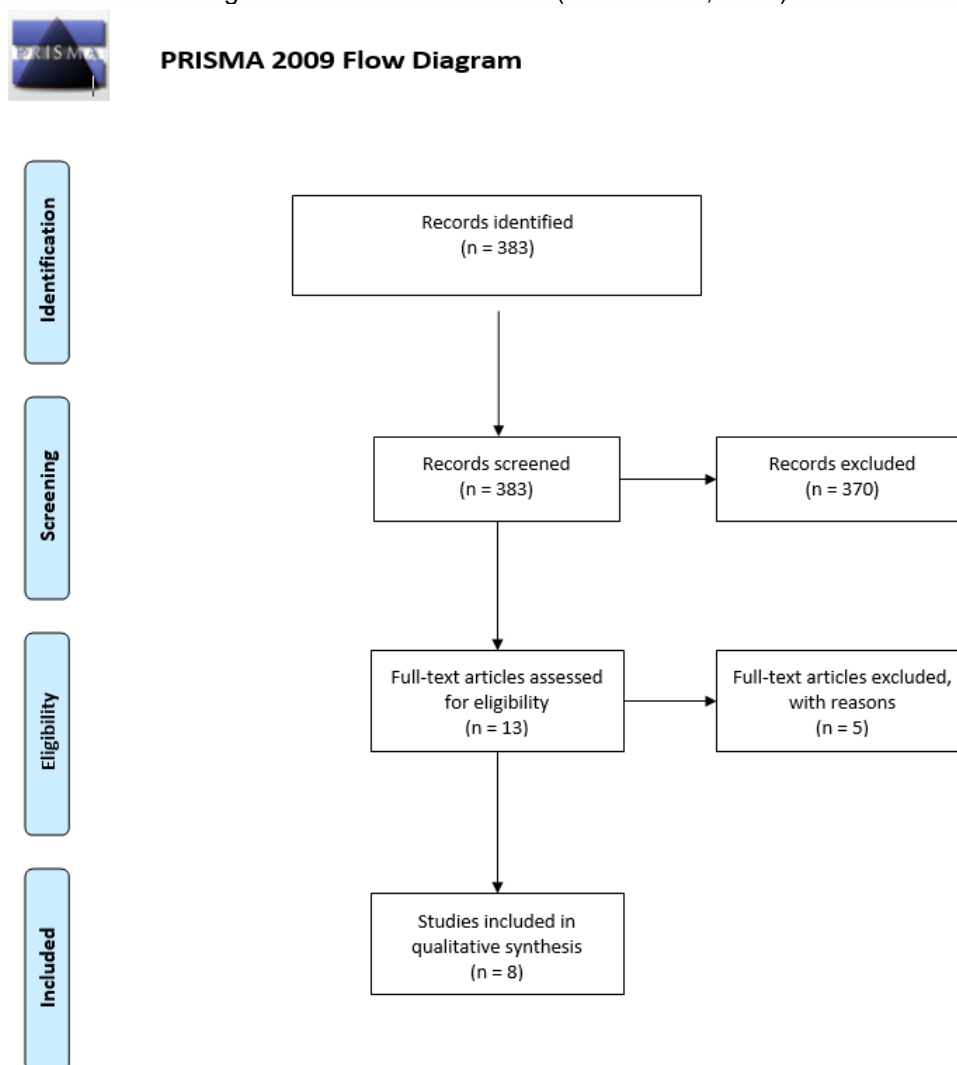
I “criteri di esclusione utilizzati per lo *screening* e la selezione” dei *paper* sono di seguito illustrati.

- *Focus* solo su studi di natura comparativa, con un disegno dello studio RCT, per garantire una elevata qualità delle evidenze proposte.
- Popolazione inclusa nello studio affetta da GEP-NET.
- Numerosità di pazienti trattati, superiore alle 100 unità (trattandosi di patologia rara).
- Evidenze prodotte in lingua inglese.

Il “processo di selezione degli articoli di letteratura di riferimento viene dettagliato nel seguito, mediante PRISMA *Flow Chart*” (Moher et al., 2009): nello specifico, dei 383 *paper* rispondenti al PICO e alla stringa di ricerca utilizzata, sono stati esclusi 370 *paper* proprio perché non rientranti nei criteri di inclusione sopra citati.

Sono stati quindi debitamente approfondite 13 evidenze scientifiche, per poi focalizzare l’attenzione su 8 *paper*, così da potere reperire delle informazioni *evidence-based* di alta qualità.

Figura 2 – Prisma Flow Chart (Moher *et al.*, 2009)



A tale proposito, gli studi inclusi e utilizzati per presidiare le dimensioni di efficacia e sicurezza sono i seguenti.

Paper #1: “Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E., *et al.* Phase 3 Trial of 177 Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med.* 2017 12;376(2):125-135. doi: 10.1056/NEJMoa1607427”.

Paper #2: “Strosbert JR, Caplin ME, Kunz PL, *et al.* ¹⁷⁷Lu-Dotatate plus long-acting octreotide versus high-dose long-acting octreotide in patients with midgut neuroendocrine tumours (NETTER-1): final overall survival and long-term safety results from an open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(12):1752-1763. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00572-6”.

Paper #3: “Yao JC, Shah MH, Ito T, *et al.* Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2011 Feb 10;364(6):514-23. doi: 10.1056/NEJMoa1009290”.

Paper #4: “Yao CY, Pavel M, Lombard-Bohas C, Van Cutsem E, Voi M, Brandt U, *et al.* Everolimus for the Treatment of Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Overall Survival and Circulating Biomarkers From the Randomized, Phase III RADIANT-3 Study. *Journal of Clinical Oncology.* 2016; 34 (32): 3906-3913. doi: 10.1200/JCO.2016.68.0702”.

Paper #5: “Yao CY, Fazio N, Singh S, *et al.* Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2016; 387: 968–77. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00817-X”.

Paper #6: “Raymond E, Dahan L, Raoul JL, *et al.* Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med.* 2011 Feb 10;364(6):501-13. doi: 10.1056/NEJMoa1003825”.

Paper #7: “Faivre S, Niccoli P, Castellano D, *et al.* Sunitinib in pancreatic neuroendocrine tumors: updated progression-free survival and final overall survival from a phase III randomized study. *Annals of Oncology.* 2017; 28: 339-353. doi:10.1093/annonc/mdw561”.

Paper #8: “Brabander T, van der Zwan WA, Teunissen JJM, *et al.* Long-Term Efficacy, Survival, and Safety of [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate in Patients with Gastroenteropancreatic and Bronchial Neuroendocrine Tumors. *Clin Cancer Res;* 23(16); 4617–24. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2743”

La qualità degli studi è stata valutata con la scala JADAD, che fornisce una valutazione di natura prettamente qualitativa in riferimento alla qualità dello studio. Nello specifico, “la scala JADAD è uno strumento validato che serve per valutare la qualità metodologica di un RCT, analizzando l’adeguatezza di randomizzazione, doppio cieco e perdita del *follow-up*, nonché verificando la potenziale replicabilità e generalizzabilità dei risultati ottenuti”. Il punteggio finale può variare, per ogni singolo studio analizzato, da un minimo di 0 a un massimo di 5; “si considera di buona qualità un RCT che ottenga un punteggio” maggiore di 3.

Tabella 3 – La qualità degli studi inclusi valutata con la scala JADAD

	Paper #1	Paper #2	Paper #3	Paper #4	Paper #5	Paper #6	Paper #7
“Lo studio era descritto come randomizzato?”	1	1	1	1	1	1	1
“Lo studio era descritto come doppio-cieco?”	0	0	1	1	1	1	1
“Era presente la descrizione dei pazienti persi al <i>follow-up</i> ?”	0	1	0	1	1	0	0
“La randomizzazione è descritta e appropriata?”	1	1	1	1	1	1	1
“La cecità è descritta e appropriata?”	1	1	1	1	1	1	1
Totale	3	4	4	5	5	4	4

Come mostra la tabella sopra esposta, dalla valutazione degli studi inclusi mediante JADAD Scale, si riscontra come i paper inclusi possano considerarsi di buona qualità. Unica precisazione di natura metodologica deve essere condotta in riferimento allo studio STREAM (paper #6), che si ricorda essere lo studio clinico registrativo per il farmaco Sunitinib. “La principale criticità dello studio registrativo su Sunitinib è l’interruzione precoce, prima del raggiungimento del numero di eventi di progressione o morte pianificati (rischio di sovrastima dell’effetto del farmaco). Per quanto concerne la trasferibilità, è da segnalare, principalmente, che nello studio sono stati esclusi pazienti con metastasi cerebrali sintomatiche, compressione spinale o coinvolgimento leptomeningeo”.

È opportuno segnalare la pubblicazione di una nuova evidenza circa il profilo di sicurezza e di efficacia di [¹⁷⁷ Lu]Lu-DOTATATE all’interno del contesto indagato

(paper #2). Si tratta di un *paper*, pubblicato nel Novembre 2021, che riporta i risultati a lungo termine dello studio NETTER 1 (Strosberg *et al.*, 2021), contestualizzando le informazioni all'interno di un *follow-up* mediano di 76,3 mesi per quanto concerne i pazienti trattati con [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE, e 76,5 mesi per quanto concerne il gruppo di controllo. Tale evidenza ha arruolato i medesimi pazienti della precedente: nello specifico, in totale 200 pazienti su 231, rappresentanti l'87% del campione complessivo, hanno partecipato al *follow-up* a lungo termine, di cui 101 su 117 (86%) del gruppo [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE e 99 su 114 (87%) nel gruppo di controllo. A tale proposito, si riscontra, come anche questa evidenza possa dimostrarsi di buona qualità, giacché le metodologie adottate per la fase di randomizzazione e di cecità sono state descritte in maniera puntuale e appropriata.

Ulteriore *paper* preso in considerazione risulta essere quello di Brabander e colleghi che, nel 2017, hanno pubblicato lo studio ERASMUS. Tale evidenza, a supporto del NETTER-1 "ha valutato sicurezza ed efficacia di 177Lu-DOTATATE in 1200 pazienti con NET. Efficacia e sopravvivenza sono state analizzate in un sottogruppo di 443 pazienti: il tasso di risposta oggettiva è stato del 39%, la stabilità di malattia è stata raggiunta nel 43% dei pazienti. La PFS e la OS per tutti i pazienti erano, rispettivamente, di 29 mesi e 63 mesi" (Brabander *et al.*, 2017).

Giacché non si tratta di un RCT, la bontà dei risultati prodotti all'interno dello studio ERASMUS è stata condotta mediante la CASP *checklist*.

Tabella 4 – La qualità dello studio ERASMUS valutato con la CASP Checklist

C'è una enunciazione chiara degli obiettivi della ricerca?	SI
La popolazione è stata arruolata in maniera chiara?	SI
L'esposizione è stata misurata accuratamente, per limitare i <i>bias</i> ?	SI
Gli <i>outcome</i> sono stati misurati accuratamente, per limitare i <i>bias</i> ?	SI
Gli autori hanno rilevato i <i>confounding factors</i> ?	SI
Il <i>follow-up</i> è stato lungo abbastanza?	SI
Quali sono i risultati dello studio?	[¹⁷⁷ Lu]Lu-DOTA-TATE risulta essere un trattamento sicuro, "capace di raggiungere una PFS mediana di 29 mesi e una OS mediana di 63 mesi".
I risultati sono precisi?	SI
Credi nei risultati?	SI
I risultati sono replicabili?	SI
I risultati dello studio sono replicabili con le altre evidenze disponibili?	La terapia con [¹⁷⁷ Lu]Lu-DOTA-TATE è una opzione favorevole all'interno del <i>setting</i> di pazienti indagato.

Inoltre, "la valutazione della bontà della letteratura è stata condotta anche da un punto di vista quantitativo, cercando di rispondere al seguente quesito": "*quale delle tecnologie oggetto di valutazione è da preferire dal punto di vista delle evidenze*

scientifiche e dell'efficacia clinica in esse presente (theoretical efficacy) e disponibile?”. “A fronte di ciò, per ciascuno studio è stato espresso un giudizio così strutturato: 4 (ottimo), 3 (buono), 2 (sufficiente) e 1 (insufficiente) per gli *item* di seguito esplicitati: i) qualità complessiva dello studio; ii) generalizzabilità dei risultati; iii) completezza dei risultati”, avvalendosi della scala di valutazione proposta dall'IMPAQHTA model (Foglia et al., 2017).

I risultati ottenuti con tale scala di valutazione confermano quanto emerso dalla scala JADAD. Si tratta, infatti, di evidenze scientifiche di buona qualità, con un limite di replicabilità e generalizzabilità dei risultati per la valutazione oggetto della presente indagine.

Tabella 5 – La qualità degli studi inclusi valutata con la scala suggerita dall'IMPAQHTA Model

	Paper #1	Paper #2	Paper #3	Paper #4	Paper #5	Paper #6	Paper #7	Paper #8
Qualità complessiva dello studio	4	4	4	4	4	3,5	3,5	3
Completezza dei risultati	3,5	4	3,5	4	4	3	3	4
Generalizzabilità dei risultati	4	4	4	4	4	2	3	4
Totale	3,8	4	3,8	4	4	2,8	3,17	3,67

4.3. Sicurezza

4.3.1. Le evidenze di letteratura

La definizione di potenziali eventi avversi e/o complicanze è un aspetto fondamentale da prendere in considerazione in sede di valutazione di tecnologia sanitaria, giacché impatta negativamente non solo sull'efficacia, ma anche in una ottica di assorbimento addizionale di risorse economiche.

L'occorrenza degli eventi avversi farmaco-correlati viene dettagliata all'interno della Tabella 6, all'interno della quale sono riportati gli eventi avversi di grado 3 e di grado 4.

Tabella 6 – Occorrenza degli eventi avversi farmaco-correlati

Evento avverso	[¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE (Studio NETTER – Strosberg <i>et al.</i>, 2017)*	Everolimus (Studio RADIANT 3 - Yao <i>et al.</i>, 2011)	Everolimus (Studio RADIANT 4 - Yao <i>et al.</i>, 2016)	Sunitinib (Studio STREAM – Raymond <i>et al.</i>, 2011)
Nausea	4%	2%	3%	1%
Vomito	7%	0%	n.a.	0%
Dolore Addominale	3%	n.a	n.a.	5%
Diarrea	3%	3%	7%	5%
Affaticamento	2%	2%	3%	5%
Trombocitopenia	2%	4%	n.a.	4%
Linfocitopenia/ Linfopenia	9%	n.a	n.a.	n.a
Leucopenia	1%	n.a	n.a.	n.a
Neutropenia	1%	n.a	n.a.	12%
Dolore/infiammazione muscolare	2%	n.a	n.a.	1%
Flushing	1%	n.a	n.a.	n.a
Stomatite	n.a	7%	9%	4%
Edema periferico	0%	1%	2%	n.a
Rash cutaneo	n.a	1%	1%	0%

Anemia	0%	6%	4%	n.a.
Polmonite	n.a	2%	1%	n.a
Iperglicemia	n.a	5%	3%	n.a
Ipertensione	n.a	n.a	n.a.	10%
Eritrodisestesia palmo-plantare	n.a	n.a	n.a.	6%
Anoressia	n.a	n.a	n.a.	2%
Epistassi	n.a	0%	n.a.	1%

A seguito della disamina “dell’occorrenza degli eventi avversi reperiti dalla letteratura disponibile, si è proceduto alla valorizzazione economica degli stessi, così da poter definire a 360 gradi il percorso del paziente, all’interno di un orizzonte temporale di 12 mesi”, definendo tutte le determinanti economiche (Tabelle 7).

Si specifica come la valorizzazione economica degli eventi avversi rientrerà a tutti gli effetti come costo diretto sanitario da imputare al percorso complessivo di presa in carico e cura del paziente affetto da GEP-NET, così come si vedrà nel dettaglio all’interno del capitolo 4.5.1.

Inoltre, le categorie di costo sanitario utilizzate per la valorizzazione economica degli eventi avversi si riconducono prevalentemente alla tipologia e alla quantità di visite specialistiche, agli esami di laboratorio e alle prestazioni diagnostiche, nonché alle eventuali ospedalizzazioni e ai trattamenti farmacologici addizionali per la corretta risoluzione degli stessi.

Da questo punto di vista, è opportuno segnalare come la valorizzazione economica mostrata all’interno della Tabella 7, si riferisce al percorso *standard* di risoluzione dell’evento avverso stesso, benché come si vedrà nel dettaglio nel capitolo 4.5., per la valorizzazione economica del percorso del paziente trattato con le tre terapie oggetto di indagine, si sia considerata la modalità di risoluzione degli eventi avversi che

possono occorrere all'interno della popolazione con GEP NET sulla base di quanto mappato all'interno dei centri coinvolti nell'indagine.

A tale proposito, nella maggior parte dei casi, gli esperti hanno dichiarato una soluzione dell'evento avverso prevalentemente ambulatoriale, senza ricorrere all'ospedalizzazione (se non in caso di trombocitopenia, linfocitopenia/linfopenia, leucopenia, neutropenia, anemia e polmonite).

Da questo punto di vista, sicuramente, questo dato economico è fonte di variabilità e strettamente dipendente dalla gravità e dalla condizione clinica del paziente (cfr. Tabella 8).

Tabella 7 – Valorizzazione economica, condotta assumendo il punto di vista del SSN, degli eventi avversi farmaco correlati, considerando i soli eventi di grado 3 e di grado 4

Evento avverso	Valorizzazione economica evento avverso (punti di vista SSN)	Valorizzazione economica eventi avversi [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE	Valorizzazione economica eventi avversi Everolimus	Valorizzazione economica eventi avversi Sunitinib
Nausea	20,07 €	0,80 €	0,40 €	0,20 €
Vomito	20,07 €	1,40 €	0,00 €	0,00 €
Dolore Addominale	113,31 €	3,40 €	n.a	5,67 €
Diarrea	81,75 €	2,45 €	2,45 €	4,09 €
Affaticamento	22,50 €	0,45 €	0,45 €	1,13 €
Trombocitopenia	1.349,00 €	26,98 €	53,96 €	53,96 €
Linfocitopenia/Linfopenia	3.636,42 €	327,28 €	n.a	n.a
Leucopenia	1.239,10 €	12,39 €	n.a	n.a
Neutropenia	1.678,90 €	16,79 €	n.a	201,47 €

Dolore/infiammazione muscolare	148,71 €	2,97 €	n.a	1,49 €
Flushing	22,50 €	0,23 €	n.a	n.a
Stomatite	28,34 €	n.a	1,98 €	1,13 €
Edema periferico	487,30 €	0,00 €	4,87 €	n.a
Rash cutaneo	320,65 €	n.a	3,21 €	0,00 €
Anemia	7.320,93 €	0,00 €	439,26 €	0,00 €
Polmonite	2.291,00 €	n.a	45,82 €	n.a
Iperglicemia	297,24 €	n.a	14,86 €	n.a
Iperensione	197,76 €	n.a	n.a	19,78 €
Eritrodisestesia palmo-plantare	22,50 €	n.a	n.a	1,35 €
Anoressia	232,44 €	n.a	n.a	4,65 €
Epitassi	22,50 €	n.a	0,00 €	0,23 €
Valorizzazione economica totale		395,15 €	567,27 €	295,13 €

*si specifica come i tassi di occorrenza degli eventi avversi siano stati reperiti da Strosberg *et al.*, 2017 benché nel novembre 2021 siano stati pubblicati i risultati a lungo termine dello studio NETTER. Infatti, tale evidenza riporta nuove evidenze di sicurezza durante il *follow-up*, ma a lungo termine (Strosberg *et al.*, 2021).

Come sopra esplicitato, il dato puntuale di valorizzazione economica, derivante dalla mappatura condotta nei centri coinvolti e che verrà integrato al costo totale di percorso, viene illustrato nella tabella che segue.

Tabella 8 – Valorizzazione economica degli eventi avversi farmaco-correlati, sulla base di quanto avviene in pratica clinica, condotta assumendo il punto di vista del SSN e il punto di vista aziendale.

Trattamento Punto di vista SSN	Media
Everolimus	670,78 €
Sunitinib	617,01 €
[¹⁷⁷ Lu]Lu-DOTA-TATE	558,56 €
Trattamento Punto di vista aziendale	Media
Everolimus	804,93 €
Sunitinib	740,41 €
[¹⁷⁷ Lu]Lu-DOTA-TATE	670,27 €

4.3.2. Le percezioni dei professionisti coinvolti

Sotto un profilo qualitativo, “la dimensione della sicurezza è stata indagata attraverso la compilazione di un questionario predisposto *ad hoc*, come già anticipato, da parte dei 42 professionisti coinvolti nell’analisi, i quali hanno fornito un punteggio variabile da un minimo di -3 a un massimo di + 3 (indice di impatto, 0: nullo; +1: basso positivo; +2: medio positivo; +3: alto positivo, -1: basso negativo; -2: medio negativo; -3: alto negativo) ai seguenti *item*: *i*) Impatto della tecnologia sullo sviluppo di eventi avversi severi, quali trombocitopenia; *ii*) Impatto della tecnologia sullo sviluppo di eventi avversi di lieve e moderata entità, quali diarrea; *iii*) Impatto della tecnologia sullo sviluppo di eventi avversi di lieve e moderata entità, affaticamento; *iv*) Impatto della tecnologia sullo sviluppo di eventi avversi di lieve e moderata entità, quali dolore; *v*) Problematiche legate al potenziale grado di interferenza di altri medicinali con la

terapia assunta; *vi*) Grado di sicurezza e tollerabilità generali della terapia; *vii*) Impatto della tecnologia sulla contaminazione ambientale; *viii*) Impatto della tecnologia sull'esposizione professionale (sicurezza per l'operatore); *ix*) Impatto della tecnologia sul tasso di mortalità”.

Nella tabella sottostante sono stati riportati nello specifico i vari *item*, con l'indicazione del punteggio medio rilevato all'interno di questo campione.

Tabella 9 – Risultati preliminari analisi qualitativa della dimensione Sicurezza

Item	Everolimus	Sunitinib	[¹⁷⁷Lu]Lu- DOTA-TATE	p- value
“Impatto della tecnologia sullo sviluppo di eventi avversi severi, quali trombocitopenia”	-0,25	-0,38	-0,28	0,944
“Impatto della tecnologia sullo sviluppo di eventi avversi di lieve e moderata entità, quali diarrea”	-0,83	-0,73	0,41	0,000
“Impatto della tecnologia sullo sviluppo di eventi avversi di lieve e moderata entità, affaticamento”	-0,57	-0,73	-0,21	0,406
“Impatto della tecnologia sullo sviluppo di eventi avversi di lieve e moderata entità, quali dolore”	-0,36	-0,38	0,30	0,009
Problematiche legate al potenziale grado di interferenza di altri medicinali con la terapia assunta	-0,86	-1,00	0,20	0,000
Grado di sicurezza e tollerabilità generali della terapia	-0,90	-0,95	1,12	0,000

Impatto della tecnologia sulla contaminazione ambientale	0,04	0,04	-0,71	0,026
Impatto della tecnologia sull'esposizione professionale (sicurezza per l'operatore)	0,17	0,17	-0,74	0,008
Impatto della tecnologia sul tasso di mortalità	0,41	0,41	1,00	0,023
Media	-0,35	-0,39	0,12	0,117

Secondo la percezione qualitativa degli esperti coinvolti con riferimento alla dimensione *safety*, emerge come i trattamenti comparativi presi in considerazione, abbiano dei punteggi negativi, rispettivamente - 0,35 per Everolimus, - 0,39 per Sunitinib, mentre [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE ha un punteggio prossimo allo zero (0,12). Gli aspetti valutati come positivi dagli esperti per la nuova tecnologia ([¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE riguardano gli aspetti di sicurezza e tollerabilità generali della terapia (1,12 vs - 0,90 per Everolimus, - 0,95 per Sunitinib, *p-value*: 0,000) e impatto sul tasso di mortalità (1 vs 0,41 per Everolimus, 0,41 per Sunitinib, *p-value*: 0,023).

Inoltre, [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE sembra essere percepito come migliore in termini di “sviluppo di eventi avversi di lieve e moderata entità”, quali diarrea (0,41 vs 0,83 per Everolimus, -0,73 per Sunitinib, *p-value*: 0,000) e dolore (0,30 vs -0,36 per Everolimus, -0,38 per Sunitinib), coerentemente con quanto riportato dalla letteratura scientifica disponibile.

Per contro, essendo un radiofarmaco, si pone la questione della contaminazione ambientale (-0,71 vs 0,04 per Everolimus, 0,04 per Sunitinib, *p-value*: 0,026) e della esposizione professionale (-0,74 vs 0,17 per Everolimus, 0,17 per Sunitinib, *p-value*: 0,008): questi aspetti però non rappresentano una problematica giacché tutte le Unità Operative di Medicina Nucleare sono attrezzate per gestire tali tipologie di farmaci in sicurezza e presentano le *expertise* adeguate, al fine di poter gestire sia il percorso legato alle attività degli operatori sanitari, sia del paziente.

4.4. Efficacia

4.4.1. Le evidenze di letteratura

I principali indicatori di efficacia derivanti dalla letteratura sono mostrati, nel dettaglio, all'interno della Tabella 10. Si riscontra come per tutti i parametri di *outcome* utilizzati, il radiofarmaco innovativo risulti essere la strategia terapeutica preferibile, qualora la struttura sanitaria che prende in carico il paziente GEP-NET fosse in grado di fornire un ampio ventaglio di alternative e differenti opzioni terapeutiche per i propri pazienti.

Tabella 10 – Indicatori di efficacia, derivanti dalla letteratura di riferimento

Indicatori di efficacia	[¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE (Studio NETTER 1– Strosberg et al., 2017; Strosbert et al., 2021 & Studio ERASMUS – Brabander et al., 2017)	Everolimus (Studio RADIANT 3 - Yao et al., 2011; Yao et al., 2016) [indicazione setting pancreatico]	Everolimus (Studio RADIANT 4 – Yao et al., 2016) [Indicazione gastro-intestinale]	Sunitinib (Studio STREAM – Raymond et al., 2011; Faivre et al., 2016)
PFS mediana [mesi]	28,4 mesi su midgut* 31 mesi per i pancreatici (Brabander et al., 2017)	11,0 mesi	11,0 mesi	11,4 mesi
Tasso di PFS [%]	65,2% (20 mesi)	34% (18 mesi)	44% (12 mesi)	71,3% (6 mesi) 41% (19 mesi – Faive et al., 2017)
PFS a 12 mesi [%] Stimata dalla curva Kaplan-Meyer	81%	45%	44%	47%

OS mediana [mesi]	48,8 mesi su midgut (Strosberg <i>et al.</i> , 2021) 71 mesi su pancreatici (Brabander <i>et al.</i> , 2017)	44,0 mesi (Yao <i>et al.</i> , 2016)	23,7 mesi (dato riferito al 25° percentile)	38,6 mesi (Faivre <i>et al.</i> , 2017)
OS a 12 mesi [%]	91% (Strosberg <i>et al.</i> , 2021)	82,6% (Yao <i>et al.</i> , 2016)	85% (Stimata dalla curva Kaplan-Meyer)	83% (Stimata dalla curva Kaplan-Meyer)
ORR	18%	5%	2%	9,3%

*Fonte del dato: RCP del farmaco “[¹⁷⁷ Lu] DOTATATE, disponibile *online* al link https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lutathera-epar-product-information_it.pdf”

In riferimento ai dati sopra riportati, è opportuno considerare come l'interruzione prematura dello studio con Sunitinib non abbia potuto dimostrare la significatività statistica rispetto al parametro di *overall survival* (Raymond *et al.*, 2011). Inoltre, nel 2017, è stata pubblicata l'evidenza che mostra i risultati finali e completi dell'analisi di efficacia clinica di Sunitinib: in questo caso, come si riscontra dalla tabella sopra riportata, benchè la OS mediana si assesti intorno ai 38,6 mesi, non viene raggiunta la significatività statistica rispetto al braccio di controllo (Faivre *et al.*, 2017). La medesima considerazione, in riferimento al non raggiungimento della significatività statistica rispetto al braccio di controllo, può essere condotta sull'alternativa Everolimus, sia nel contesto dei pazienti pancreatici (Yao *et al.*, 2016 – Studio clinico denominato RADIANT-3), sia nel contesto dei gastro-intestinali (Yao *et al.*, 2016 – Studio clinico denominato RADIANT-4).

Degno di nota è inoltre segnalare come l'analisi finale dello studio NETTER 1 (Strosberg *et al.*, 2021) abbia riportato una OS mediana pari a 48 mesi per i pazienti trattati con [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE. Nello specifico, il tasso di sopravvivenza globale a 12 mesi risulta essere pari al 91%, tasso più elevato se comparato con le terapie alternative.

Il parametro che sarà utilizzato nell'analisi di costo-efficacia (cfr. Capitolo 4.5.2) sarà quello alla OS a 12 mesi, così come riportato all'interno della tabella precedente. Giacché infatti, tale valutazione di HTA abbraccia un orizzonte temporale di 12 mesi, è opportuno che il dato economico generato a 12 mesi sia in linea con il relativo parametro di efficacia, così da poter rilevare effettivamente la strategia di trattamento in grado di ottimizzare il percorso e di raggiungere un ottimale successo terapeutico.

Per tutto questo ordine di ragioni si è ritenuto metodologicamente più robusto considerare la OS a 12 mesi sia per le comparazioni medie, sia per quelle incrementalmente.

4.4.2. Le percezioni dei professionisti coinvolti

Anche la dimensione di efficacia, "così come condotto per il profilo di sicurezza, è stata indagata investigando le percezioni qualitative dei professionisti coinvolti. Nello specifico, i valutatori hanno fornito un punteggio variabile da un minimo di -3 a un massimo di + 3, ai seguenti fattori indicativi dell'efficacia dei differenti trattamenti utilizzati in pratica clinica per la gestione dei pazienti affetti da GEP-NET, basandosi ovviamente su quanto avviene nella loro pratica clinica, nonché sulla base della loro esperienza: *i)* Impatto della tecnologia sul miglioramento degli esiti riferiti dai pazienti; *ii)* Impatto della tecnologia sul miglioramento della sopravvivenza complessiva (OS); *iii)* Impatto della tecnologia sul miglioramento della sopravvivenza libera da progressione radiografica (PFS); *iv)* Impatto della tecnologia sull'ottenimento di un controllo di patologia (ORR); *v)* Impatto della tecnologia sulla stabilizzazione della malattia nel paziente; *vi)* Impatto della tecnologia sul rischio di progressione di patologia".

Di seguito si mostrano i risultati derivanti dalla somministrazione dei questionari ai 42 professionisti sanitari coinvolti nell'analisi.

Tabella 11 - Risultati preliminari analisi qualitativa della dimensione Efficacia

Item	Everolimus	Sunitinib	[¹⁷⁷ Lu]Lu-DOTA-TATE	p-value
Impatto della tecnologia sul miglioramento degli esiti riferiti dai pazienti	0,26	0,37	1,89	0,000
Impatto della tecnologia sul miglioramento della sopravvivenza complessiva (OS)	0,80	0,90	1,82	0,000
Impatto della tecnologia sul miglioramento della sopravvivenza libera da progressione radiografica (PFS)	0,95	1,05	2,11	0,000
Impatto della tecnologia sull'ottenimento di un controllo di patologia	0,74	0,79	2,06	0,000
Impatto della tecnologia sulla stabilizzazione della malattia nel paziente	1,16	1,21	2,24	0,000
Impatto della tecnologia sul rischio di progressione di patologia	0,50	0,67	1,46	0,008
Media	0,73	0,83	1,93	0,000

Secondo la percezione qualitativa degli esperti coinvolti riguardo la dimensione di efficacia, i punteggi medi delle tre tecnologie prese in considerazione sono, rispettivamente 0,73 per Everolimus, 0,83 per Sunitinib e 1,93 [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE (*p-value*: 0,000). In particolare, [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE viene considerato superiore

rispetto agli altri trattamenti, in ragione dell'impatto positivo sulla stabilizzazione della malattia nel paziente (2,24 vs 1,16 per Everolimus, 1,21 per Sunitinib, *p-value*: 0,000), sulla sopravvivenza libera da progressione radiografica (PFS) (2,11 vs 0,95 per Everolimus, 1,15 per Sunitinib, *p-value*: 0,000), nonché sull'ottenimento di un controllo di patologia (ORR) (2,06 vs 0,74 per Everolimus, 0,79 per Sunitinib, *p-value*: 0,000).

4.5. Impatto economico

4.5.1. Valorizzazione economica del percorso del paziente affetto da GEP-NET

Per la valorizzazione economica delle alternative oggetto di indagine, come illustrato nella sezione metodologica, è stato *in primis* mappato il percorso del paziente trattato con le tre tecnologie oggetto di analisi (Everolimus, Sunitinib e [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE), all'interno delle 9 strutture ospedaliere prese in considerazione per l'analisi quantitativa, "assumendo il punto di vista del SSN e della struttura ospedaliera erogatrice di tali prestazioni, considerando un orizzonte temporale di 12 mesi".

I dati così reperiti sono stati valorizzati "economicamente prendendo in considerazione sia le tariffe nazionali di rimborso della specialistica ambulatoriale" sia le tariffe nazionali di rimborso dell'assistenza ospedaliera per valorizzare i ricoveri ospedalieri, validi anche per l'anno 2021, nonché le ultime Gazzette Ufficiali a disposizione, per quanto riguarda il reperimento del costo *ex-factory* dei farmaci indagati.

In sintesi, i costi diretti sanitari considerati nella valutazione fanno riferimento a: *i*) costi delle prestazioni ambulatoriali e degli esami di laboratorio; *ii*) costi correlati a eventuali ospedalizzazioni; *iii*) costo dei farmaci, poiché costi direttamente sostenuti dal SSN per il trattamento di questa delicata categoria di pazienti, il tutto valorizzato secondo le ultime tariffe a disposizione da parte del Sistema Sanitario. Inoltre, a completamento dell'analisi, in un'ottica aziendale, ossia modificando il punto di vista della valutazione e fornendo un punto di vista addizionale, relativo alla struttura erogante, si sono rilevati anche i costi relativi al personale e alle attrezzature e dispositivi utilizzati durante le procedure di erogazione della terapia, nonché i costi fissi e generali di struttura, "che concorrono per il 20% dei costi diretti sanitari (Adduce & Lorenzoni, 2004)", così da comprendere il reale assorbimento di risorse economiche correlato all'attività di erogazione di queste prestazioni, da parte dell'ente ospedaliero che prende in carico tali pazienti.

Si specifica come, per i tre percorsi di trattamento (Everolimus, Sunitinib e [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE), la mappatura del paziente è stata distinta nelle fasi qui di seguito elencate.

1. Fase di anamnesi al momento della progressione da analogo della somatostatina.
2. Percorso di trattamento *standard* e innovativo, in termini non solo di costo del farmaco in sé, ma comprensivo anche dei costi delle prestazioni da erogare al paziente a corredo della somministrazione del trattamento.
3. *Follow-up*, in termini di monitoraggio della patologia oncologica.
4. Gestione degli eventi avversi farmaco-correlati.

Le tabelle che seguono mostrano nel dettaglio la valorizzazione economica del percorso del paziente affetto da GEP-NET, che assume, rispettivamente, Everolimus, Sunitinib e il trattamento con il radiofarmaco [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE, assumendo sia il punto di vista del SSN sia il punto di vista aziendale. Per ogni fase, si è riportato, inoltre, anche il valore minimo e massimo osservato al fine di mostrare i possibili scostamenti e la variabilità in termini di erogazione di prestazioni che sottende diverse prassi cliniche e organizzative all'interno dei centri analizzati.

Tabella 12 - Valorizzazione economica del percorso del paziente affetto da GEP-NET - trattato con Everolimus, visione SSN e aziendale

Visione SSN		Media	Incidenza % sul Totale	Min	Max	Delta Min- Media	Delta Max- Media
Fase di anamnesi		1.898,57 €	4,05%	1.300,87 €	2.673,05 €	-31,48%	40,79%
Fase di tratta- mento	Prestazioni da erogare prima di iniziare la terapia	85,78 €	0,18%	53,74 €	107,15 €	-37,35%	24,91%
	Everolimus	28.849,92 €	61,51%	28.849,92 €	28.849,92 €	-	-
	Prestazioni da erogare per il monitoraggio della terapia	591,01 €	1,26%	216,33 €	1.589,45 €	-63,40%	168,94%
	Terapia di supporto con analoghi della somatostatina	13.184,45 €	28,11%	13.184,45 €	13.184,45 €	-	-
Fase di <i>follow-up</i>		2.295,23 €	4,89%	827,56 €	3.360,32 €	-63,94%	46,40%
Totale		46.904,96 €	100,00%	45.117,64 €	48.594,98 €	-3,96%	3,48%
Visione Aziendale		Media	Incidenza % sul Totale	Min	Max	Delta Min- Media	Delta Max- Media
Fase di anamnesi		1.932,81 €	3,99%	1.314,07 €	2.712,65 €	-32,01%	40,35%
Fase di tratta- mento	Prestazioni da erogare prima di iniziare la terapia	85,78 €	0,18%	53,74 €	107,15 €	-37,35%	24,91%
	Everolimus §	28.849,92 €	59,62%	28.849,92 €	28.849,92 €	0,00%	0,00%
	Attività di gestione del trattamento in Farmacia Ospedaliera	357,75 €	0,74%	51,15 €	559,98 €	-85,70%	56,53%
	Prestazioni da erogare per il monitoraggio della terapia	591,01 €	1,22%	216,33 €	1.589,45 €	-63,40%	168,94%
	Terapia di supporto con analoghi della somatostatina§	13.184,45 €	27,25%	13.184,45 €	13.184,45 €	0,00%	0,00%
Fase di <i>follow-up</i>		2.329,46 €	4,81%	863,37 €	3.373,52 €	-62,94%	44,82%
Costi fissi e generali (20% dei costi diretti – Adduce e Lorenzoni, 2004) §		1.059,36 €	2,19%	687,08 €	1.445,24 €	-35,14%	36,43%
Totale omnicomprensivo dei costi generali		48.390,55 €	100%	46.156,86 €	50.705,80 €	-4,84%	4,57%

§ Si specifica come la voce relativa al Costo del Farmaco non sia stata incrementata del 20% di costi fissi e generali

Tabella 13 - Valorizzazione economica del percorso del paziente affetto da GEP-NET - trattato con Sunitinib, visione SSN e aziendale

Visione SSN		Media	Incidenza % sul Totale	Min	Max	Delta Min- Media	Delta Max- Media
Fase di anamnesi		1.690,87 €	2,76%	242,57 €	2.673,05 €	-85,65%	58,09%
Fase di tratta- mento	Prestazioni da erogare prima di iniziare la terapia	93,64 €	0,15%	75,76 €	132,87 €	-19,10%	41,89%
	Sunitinib	43.557,03 €	71,13%	43.557,03 €	43.557,03 €	0,00%	0,00%
	Prestazioni da erogare per il monitoraggio della terapia	623,57 €	1,02%	216,33 €	1.633,35 €	-65,31%	161,94%
	Terapia di supporto con analoghi della somatostatina	13.184,45 €	21,53%	13.184,45 €	13.184,45 €	0,00%	0,00%
Fase di <i>follow-up</i>		2.090,51 €	3,41%	797,18 €	3.360,32 €	-61,87%	60,74%
Totale		61.240,07 €	100,00%	58.156,31 €	63.338,58 €	-5,30%	3,31%

Visione Aziendale		Media	Incidenza % sul Totale	Min	Max	Delta Min- Media	Delta Max- Media
Fase di anamnesi		1.720,15 €	2,74%	242,57 €	2.712,65 €	-85,90%	57,70%
Fase di tratta- mento	Prestazioni da erogare prima di iniziare la terapia	93,64 €	0,15%	75,76 €	132,87 €	-19,10%	41,89%
	Sunitinib [§]	43.557,03 €	69,51%	43.557,03	43.557,03	0,00%	0,00%
	Attività di gestione del trattamento in Farmacia Ospedaliera	375,89 €	0,60%	51,15 €	559,98 €	-86,39%	48,97%
	Prestazioni da erogare per il monitoraggio della terapia	623,57 €	1,00%	216,33 €	1.633,35 €	-65,31%	161,94%
	Terapia di supporto con analoghi della somatostatina [§]	13.184,45 €	21,04%	13.184,45 €	13.184,45 €	0,00%	0,00%
Fase di <i>follow-up</i>		2.124,75 €	3,39%	836,78 €	3.373,52 €	-60,62%	58,77%
Costi fissi e generali (20% dei costi diretti – Adduce e Lorenzoni, 2004) [§]		987,60 €	1,58%	365,77 €	1.452,54 €	-62,96%	47,08%
Totale onnicomprensivo dei costi generali		62.667,08 €	100%	58.936,08 €	65.456,70 €	-6,33%	4,26%

[§] Si specifica come la voce relativa al Costo del Farmaco non sia stata incrementata del 20% di costi fissi e generali

Tabella 14 - Valorizzazione economica del percorso del paziente affetto da GEP-NET - trattato con [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE, visione SSN e aziendale

Visione SSN		Media	Incidenza % sul Totale	Min	Max	Delta Min- Media	Delta Max- Media	
Fase di anamnesi		1.611,23 €	1,69%	242,57 €	2.813,15 €	-84,95%	74,60%	
Fase di tratta- mento *Ipotesi di 4 infusioni con [¹⁷⁷ Lu]Lu- DOTA- TATE	Prestazioni da erogare prima dell'inizio della terapia con [¹⁷⁷ Lu]Lu-DOTA-TATE	1.193,65 €	1,25%	240,46 €	2.326,74 €	-100,00%	94,93%	
	Prestazioni da erogare prima di ogni infusione*	231,49 €	0,24%	107,36 €	472,09 €	-53,62%	103,93%	
	[¹⁷⁷ Lu]Lu-DOTA-TATE	74.000,00 €	77,42%	74.000,00 €	74.000,00 €	0,00%	0,00%	
	DRG 409 M-radioterapia*	5.884,00 €	6,16%	5.884,00 €	5.884,00 €	0,00%	0,00%	
	Monitoraggio della funzionalità epatica*	27,41 €	0,03%	19,64 €	89,56 €	-28,34%	226,76%	
	Monitoraggio della funzionalità renale*	23,32 €	0,02%	10,92 €	80,84 €	-53,18%	246,59%	
Terapia di supporto con analoghi della somatostatina		10.634,62 €	11,13%	10.634,62 €	10.634,62 €	0,00%	0,00%	
Fase di follow-up		1.979,39 €	2,07%	349,01 €	3.553,36 €	-82,37%	79,52%	
Totale		95.585,11 €	100,00%	93.018,78 €	98.057,10 €	-2,76%	2,52%	
Visione Aziendale		Media	Incidenza % sul Totale	Min	Max	Delta Min- Media	Delta Max- Media	
Fase di anamnesi		1.651,89 €	1,76%	268,97 €	2.842,85 €	-83,72%	72,10%	
Fase di tratta- mento *Ipotesi di 4 infusioni con [¹⁷⁷ Lu]Lu- DOTA- TATE	Prestazioni da erogare prima dell'inizio della terapia con [¹⁷⁷ Lu]Lu-DOTA-TATE	1.193,65 €	1,27%	240,46 €	2.326,74 €	-100,00%	94,93%	
	Prestazioni da erogare prima di ogni infusione*	213,40 €	0,23%	107,36 €	472,09 €	-49,69%	121,22%	
	[¹⁷⁷ Lu]Lu-DOTA-TATE e terapia di supporto §	74.125,20 €	79,00%	74.125,20 €	74.125,20 €	0,00%	0,00%	
	Materiale di consumo e attrezzature	48,41 €	0,05%	37,42 €	90,11 €	-22,70%	86,17%	
	Attività di gestione [¹⁷⁷ Lu]Lu-DOTA-TATE	180,89 €	0,19%	37,44 €	286,85 €	-79,30%	58,58%	
	Attività durante la degenza	2.204,20 €	2,35%	1.763,80 €	2.528,80 €	-19,98%	14,73%	
	Monitoraggio della funzionalità epatica*	27,41 €	0,03%	19,64 €	89,56 €	-28,34%	226,76%	
	Monitoraggio della funzionalità renale*	23,32 €	0,02%	10,92 €	80,84 €	-53,18%	246,59%	
	Terapia di supporto con analoghi della somatostatina		10.634,62 €	11,33%	10.634,62 €	10.634,62 €	0,00%	0,00%
	Fase di follow-up		2.015,65 €	2,15%	349,01 €	3.602,86 €	-82,69%	78,74%
Costi fissi e generali (20% dei costi diretti – Adduce e Lorenzoni, 2004)§		1.511,76 €	1,61%	1.008,53 €	2.002,02 €	-33,29%	32,43%	
Totale onnicomprensivo dei costi generali		93.830,40 €	100,00%	90.811,02 €	96.771,96 €	-3,32%	3,04%	

§ Si specifica come la voce relativa al Costo del Farmaco non sia stata incrementata del 20% di costi fissi e generali

Inoltre, a ogni percorso analizzato è stata aggiunta anche la componente relativa alla valorizzazione economica degli eventi avversi farmaco correlati, considerando i soli eventi di grado 3 e di grado 4.

Tabella 15 - Valorizzazione economica degli eventi avversi

Trattamento Punto di vista SSN	Media	Min	Max	Delta Min- Media	Delta Max- Media
Everolimus	670,78 €	567,27 €	1.103,57 €	-15,43%	64,52%
Sunitinib	617,01 €	293,64 €	675,41 €	-52,41%	9,46%
[¹⁷⁷ Lu]Lu-DOTA-TATE	558,56 €	394,47 €	1.055,24 €	-29,38%	88,92%
Trattamento Punto di vista aziendale	Media	Min	Max	Delta Min- Media	Delta Max- Media
Everolimus	804,93 €	680,72 €	1.324,28 €	-15,43%	64,52%
Sunitinib	740,41 €	352,37 €	810,49 €	-52,41%	9,46%
[¹⁷⁷ Lu]Lu-DOTA-TATE	670,27 €	473,37 €	1.266,29 €	-29,38%	88,92%

A conclusione dell'analisi presentata, la Tabella 16 riporta **una sintesi della valorizzazione media economica dei percorsi mappati**, comprensiva degli eventi avversi, in relazione alle tre diverse alternative tecnologiche considerate, distinguendo la visione SSN da quella Aziendale.

Tabella 16 – Sintesi valorizzazione economica dei percorsi del paziente affetto da GEP-NET

	Trattamento	Media	Min	Max	Delta Min-Media	Delta Max-Media
Visione SSN	Everolimus	47.575,74 €	45.946,30 €	49.162,24 €	-3,55%	3,23%
	Sunitinib	61.857,08 €	58.831,72 €	63.999,75 €	-5,14%	3,35%
	[¹⁷⁷ Lu]Lu-DOTA-TATE	96.143,67 €	93.413,93 €	99.052,05 €	-2,92%	2,94%
Visione Aziendale	Everolimus	49.195,48 €	46.837,58 €	51.386,52 €	-5,03%	4,26%
	Sunitinib	63.407,49 €	59.746,57 €	66.250,10 €	-6,13%	4,29%
	[¹⁷⁷ Lu]Lu-DOTA-TATE	94.500,67 €	91.285,19 €	97.965,89 €	-3,52%	3,54%

Come si può notare dai risultati precedenti, il maggior costo del percorso di [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE rispetto alle alternative terapeutiche è dovuto al fatto che il radiofarmaco è stato somministrato, a oggi, in regime di degenza ordinaria. Infatti, per prassi consolidata, le strutture normalmente erogano il radiofarmaco in un regime di degenza protetta, il che comporta un significativo aggravio economico.

Con la modifica della normativa di riferimento e l'opportunità di poter strutturare dei percorsi diagnostico terapeutici alternativi per i pazienti, con una presa in carico anche in *day hospital* o ambulatoriale (EURATOM, D. Lgs. N.101 del 2020) lo scenario di assorbimento di risorse potrebbe trovare una modifica e un *target* differente, ovviamente sempre gestendo il farmaco, come ospedaliero, da rendicontare in File F. Seguendo tali considerazioni, si è proceduto nell'analisi e proiezione dei soli costi totali associati ai percorsi di gestione del paziente, eliminando dunque sia i costi relativi alla degenza sia quelli vivi legati all'acquisto del farmaco, considerando dunque i soli costi di gestione del paziente, comprensivi degli eventuali costi di gestione degli eventi avversi correlati (Tabella 17). Si specifica come all'interno di questa proiezione, sia stato considerato il costo della terapia di supporto con analoghi della somatostatina¹,

¹ È opportuno segnalare come per Sunitinib ed Everolimus, la terapia di supporto sia costituita da analoghi della somatostatina, che sulla base del *case-mix* di alternative osservato all'interno delle strutture coinvolte è rappresentato dalla somministrazione di Sandostatina¹,

poiché trattamento che non risulta terapia-specifico, bensì patologia-specifico, essendo così attribuito al percorso di gestione del paziente con GEP-NET. In questa ottica, si riscontra come la valorizzazione economica correlata alla gestione di un paziente GEP-NET trattato con $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOTA-TATE}$ sia pari a 16.259,67 € assumendo il punto di vista del SSN e pari a 17.513,36 € assumendo il punto di vista aziendale, per i 12 mesi di trattamento.

Tabella 17 – Sintesi valorizzazione economica dei percorsi del paziente affetto da GEP-NET, al netto dei costi relativi alla degenza e i costi di acquisto del farmaco

	Trattamento	Media	Min	Max	Delta Min-Media	Delta Max-Media
Visione SSN	Everolimus	18.725,82 €	17.096,38 €	20.312,32 €	-9,53%	7,81%
	Sunitinib	18.300,05 €	15.274,69 €	20.442,72 €	-19,81%	10,48%
	$[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOTA-TATE}$	16.259,67 €	13.529,93 €	19.168,05 €	-20,18%	15,17%
Visione Aziendale	Everolimus	20.345,56 €	17.987,66 €	22.536,60 €	-13,11%	9,72%
	Sunitinib	19.850,46 €	16.189,54 €	22.693,07 €	-22,61%	12,53%
	$[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOTA-TATE}$	17.513,36 €	14.208,95 €	20.967,15 €	-23,26%	16,47%

4.5.2. Analisi di costo-efficacia

A seguito della valorizzazione economica dei tre percorsi, è stata condotta una analisi di costo-efficacia (CEA), così da correlare i costi sostenuti e gli outcome generati. Nello specifico, la CEA, con la definizione del suo *Cost-Effectiveness Value* (CEV) permette di identificare la tecnologia in grado di ottimizzare “il *trade-off* tra efficacia raggiunta e costo sostenuto per raggiungere quello specifico livello di efficacia”.

Come già anticipato nel paragrafo 4.4.1., si è preso in considerazione, come parametro di efficacia quello relativo alla OS a 12 mesi, che risulta essere pari al 91% per

LAR/octreotide e Ipstyl/lanreotide. Anche il trattamento con Lutathera necessita di una terapia di supporto, che a differenza di quanto sopra illustrato in riferimento a Sunitinib ed Everolimus, presenta la possibilità di utilizzare farmaci con una breve durata di azione (c.d. *short acting*). Il dato economico, dunque, risente della valutazione media ponderata delle distribuzioni di utilizzo delle differenti terapie.

[¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE (Strosberg *et al.*, 2021), all'82,6% per Everolimus nel *setting* dei NET pancreatici (Yao *et al.*, 2016), all'85% per Everolimus nel *setting* dei GEP NET (Yao *et al.*, 2016 – dato ricavato dalla curva di Kaplan-Meyer) e all'83% per Sunitinib (Raymond *et al.*, 2011 – dato ricavato dalla curva di Kaplan-Meyer).

Considerando le varie proiezioni di valorizzazione dei percorsi delle tre tecnologie indagate (sia il differente punto di vista - SSN vs Aziendale -, sia le voci di costo considerate - costi totali vs costi non considerando le spese per degenza e trattamento farmacologico -), si può notare come [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE sia ampiamente più costo-efficace rispetto alle alternative terapeutiche, soprattutto in riferimento alla gestione medica del paziente, senza considerare, quindi il costo del farmaco (Tabella 18).

Tabella 18 – Costo-efficacia (sulla base della OS a 12 mesi), visione SSN vs visione aziendale, valorizzazione economica dei percorsi vs valorizzazione al netto dei costi relativi alla degenza e i costi di acquisto del farmaco

	Trattamento	Visione SSN	Visione Aziendale
CEV sulla base della valorizzazione economica percorso totale	Everolimus, nel <i>setting</i> dei pancreatici	57.598	59.559
	Everolimus, nel <i>setting</i> dei gastrointestinali	55.971	57.877
	Sunitinib	74.527	76.395
	[¹⁷⁷ Lu]Lu-DOTA-TATE	105.652	103.847
CEV sulla base della valorizzazione economica percorso al netto degli oneri di degenza e acquisto del farmaco	Everolimus, nel <i>setting</i> dei pancreatici	22.030	23.936
	Everolimus, nel <i>setting</i> dei gastrointestinali	22.561	24.513
	Sunitinib	22.048	23.916
	[¹⁷⁷ Lu]Lu-DOTA-TATE	17.868	19.245

Infine, per meglio comprendere la natura costo-efficace dell'innovazione tecnologica rappresentata da RLT, si è deciso di condurre un'ulteriore analisi di costo-efficacia, così da rilevare il costo medio per PFS. Si specifica come tale valore sia poi stato utilizzato per l'effettuazione dell'analisi di impatto sul *budget*, e in particolare per l'analisi di sensitività correlata (Tabella 19).

Tabella 19 – Costo-efficacia (espresso in euro per mese PFS mediana), visione SSN vs visione aziendale, valorizzazione economica dei percorsi vs valorizzazione al netto dei costi relativi alla degenza e i costi di acquisto del farmaco

	Trattamento	Visione SSN	Visione Aziendale
Costo-efficacia (espresso in euro per mese PFS mediana) sulla base della valorizzazione economica percorso totale	Everolimus (PFS mediana pari a 11,0 mesi), nel <i>setting</i> dei pancreatici – Yao <i>et al.</i> , 2011	4.325,07 €/PFS	4.472,32 €/PFS
	Everolimus (PFS mediana pari a 11,0 mesi), nel <i>setting</i> dei gastro-intestinali – Yao <i>et al.</i> , 2016	4.325,07 €/PFS	4.472,32 €/PFS
	Sunitinib (PFS mediana pari a 11,40 mesi) – Raymond <i>et al.</i> , 2011	5.426,06 €/PFS	5.562,06 €/PFS
	[¹⁷⁷ Lu]Lu-DOTA-TATE (PFS mediana pari a 31 mesi), nel <i>setting</i> dei pancreatici – Brabander <i>et al.</i> , 2017	3.101,41 €/PFS	3.048,41 €/PFS
	[¹⁷⁷ Lu]Lu-DOTA-TATE (PFS mediana pari a 28,4 mesi), nel <i>setting</i> dei gastro-intestinali – RCP del farmaco	3.385,34 €/PFS	3.327,49 €/PFS
Costo-efficacia (espresso in euro per mese PFS mediana) sulla base della valorizzazione economica percorso al netto degli oneri di degenza e acquisto del farmaco	Everolimus (PFS mediana pari a 11,0 mesi), nel <i>setting</i> dei pancreatici – Yao <i>et al.</i> , 2011	1.702,35 €/PFS	1.849,60 €/PFS
	Everolimus (PFS mediana pari a 11,0 mesi), nel <i>setting</i> dei gastro-intestinali – Yao <i>et al.</i> , 2016	1.702,35 €/PFS	1.849,60 €/PFS
	Sunitinib (PFS mediana pari a 11,40 mesi) – Raymond <i>et al.</i> , 2011	1.605,27 €/PFS	1.741,27 €/PFS
	[¹⁷⁷ Lu]Lu-DOTA-TATE (PFS mediana pari a 31 mesi), nel <i>setting</i> dei pancreatici – Brabander <i>et al.</i> , 2017	524,51 €/PFS	564,95 €/PFS
	[¹⁷⁷ Lu]Lu-DOTA-TATE (PFS mediana pari a 28,4 mesi), nel <i>setting</i> dei gastro-intestinali – RCP del farmaco	572,52 €/PFS	616,67 €/PFS

4.5.3. Analisi di impatto sul budget

A corredo della CEA, è stata infine implementata una analisi di impatto sul *budget*, che ha l'obiettivo di "stimare le conseguenze finanziarie dell'adozione e della diffusione di una nuova tecnologia sanitaria all'interno di uno specifico *setting* o sistema, caratterizzato da risorse limitate (Mauskopf, 2007; Sullivan, 2014)". Nello specifico, la BIA è "il risultato della differenza tra i costi incrementali (spesa) legati all'implementazione della nuova tecnologia o delle alternative terapeutiche e i costi cessanti (risparmio) o alternativi, derivanti dall'attività caratteristica svolta".

Nel seguito si illustrano i principali driver utilizzati ai fini dello sviluppo dell'analisi di impatto sul *budget*, così come suggerito dalle Linee Guida AIFA, pubblicate nel Maggio 2020.

Prospettiva	Punto di vista del <i>budget holder</i> istituzionale, ossia del SSN. Ulteriore "analisi di impatto sul <i>budget</i> è stata condotta assumendo il punto di vista della struttura sanitaria erogatrice di tali prestazioni".
Farmaco in domanda	Terapia innovativa, costituita dalla somministrazione di [¹⁷⁷ Lu]Lu-DOTA-TATE
Alternative terapeutiche	Terapia <i>standard</i> , costituita dalle terapie Sunitinib ed Everolimus.
Orizzonte temporale	36 mesi
Metodologia dell'analisi	È stato sviluppato un modello dinamico, così da potere simulare l'andamento della spesa sostenuta (sia da SSN sia dalla struttura) assumendo un orizzonte temporale di 36 mesi.
Popolazione	Popolazione adulta affetta da GEP-NET di stato G1 e G2, con tumore non resecabile o metastatico rilevato o in fase di diagnosi o in un momento successivo alla diagnosi. Nello specifico, sulla base di tassi epidemiologici della patologia, si è stimato come, all'interno del contesto italiano, siano presenti 3.825 pazienti prevalenti e 501 pazienti incidenti, considerando l'anno 2021. Giacché si tratta di un modello dinamico, per la definizione dell'evoluzione della popolazione nei 36 mesi, l'andamento della popolazione è stato aggiustato sulla base del tasso di mortalità rilevato nel biennio 2020-2021, al netto della popolazione deceduta a causa della pandemia da COVID-19.

<p>Quote di mercato</p>	<p>Le stime della quota di mercato per ogni scenario, considerando un orizzonte temporale di tre anni, sono basate sul tasso di utilizzo delle tre tecnologie attualmente rilevato, nonché su ricerche di mercato, che rappresentano la distribuzione della popolazione tra scenario basale e scenario innovativo.</p>
<p>Fonte dei dati di costo</p>	<p>Le informazioni sul percorso del paziente, ampiamente riportate all'intero della sezione 4.5.1., "sono state valorizzate economicamente prendendo in considerazione le tariffe nazionali di rimborso della specialistica ambulatoriale valide per l'anno 2021". Sono state tenute in debito conto le ultime Gazzette Ufficiali per quanto riguarda il reperimento del costo <i>ex-factory</i> dei farmaci indagati.</p> <p>Nel trattamento della patologia GEP-NET, i costi diretti sanitari considerati si riconducono ai costi delle prestazioni ambulatoriale e degli esami diagnostici, nonché al costo dei farmaci, poiché costi direttamente sostenuti dal SSN per il trattamento di questa delicata categoria di pazienti. Ulteriore voce di costo contempla la gestione degli eventi avversi farmaco-correlati.</p>
<p>Fonte dei dati di efficacia</p>	<p>La distribuzione dei pazienti nei due scenari risulta essere costante nel tempo, e dipende solo da un incremento nell'utilizzo del farmaco [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE, in una ottica di fase di consolidamento di mercato, giacché si tratta di una tecnologia già da tempo all'interno del mercato.</p> <p>Si specifica inoltre come i dati di efficacia derivanti dagli studi clinici registrativi dei tre farmaci, siano stati utilizzati per la conduzione di un'analisi di sensitività, condotta in riferimento al costo paziente per PFS.</p>
<p>Assunzione</p>	<p>Per la strutturazione dell'analisi "di impatto sul <i>budget</i>, sono state considerate le seguenti ipotesi di base", di seguito descritte.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Giacché [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE si trova in una fase di consolidamento di mercato e non risulta essere una terapia di nuova introduzione in pratica clinica, l'analisi di impatto sul <i>budget</i>, considererà la possibilità di trattare i nuovi casi incidenti, ipotizzando, pertanto, che i pazienti prevalenti abbiano già intrapreso un percorso di trattamento con uno dei farmaci autorizzati ([¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE, Everolimus o Sunitinib). Alla luce di tale considerazione, l'analisi di impatto sul <i>budget</i> e le successive analisi di sensitività hanno attribuito ai pazienti prevalenti il solo costo correlato al monitoraggio della patologia. • Per quanto il modello di impatto sul <i>budget</i> sia stato impostato in modo dinamico, si specifica come non si sia previsto, per i pazienti entranti nel modello stesso, uno <i>switch</i> terapeutico dettato da una inefficacia della terapia assunta. • Il percorso è stato valorizzato in accordo con le tariffe di rimborso valide per l'anno in corso (2022). È doveroso segnalare come, per quanto l'analisi di impatto sul <i>budget</i> prenda in considerazione prospetticamente i tre anni di indagine, si è ipotizzato come tali tariffe di rimborso non subiscano delle variazioni. Ciò permette di apprezzare come le modifiche nell'assorbimento di risorse siano effettivamente dovute al volume di pazienti trattati, nonché alla modifica delle opzioni terapeutiche oggetto di indagine.

<p>Risultati</p>	<p>I risultati dell'analisi di impatto sul <i>budget</i> sono dettagliati all'interno delle Tabelle 23 (punto di vista del SSN) e 24 (punto di vista aziendale).</p> <p>Nello specifico, l'introduzione della molecola innovativa, più costosa rispetto allo scenario basale in cui non sono presenti alternative terapeutiche di questa natura, comporterebbe un incremento complessivo di risorse economiche destinate ai pazienti adulti affetti da GEP-NET, pari al 6,17% circa, considerando il punto di vista del SSN, e pari al 5,64% circa considerando il punto di vista della struttura ospedaliera, abbracciando un orizzonte temporale di 36 mesi.</p>
<p>Tipologia di analisi di sensibilità</p>	<p>Per verificare la robustezza del modello sono state condotte delle analisi di sensibilità che si riconducono principalmente a una modifica del costo del percorso, sempre assumendo sia il punto di vista del SSN sia il punto di vista della struttura ospedaliera.</p> <p>a) Definizione dell'impatto sul <i>budget</i>, considerando il costo dei tre percorsi al netto del costo del farmaco e dell'attività di ricovero (quest'ultima voce di costo specificatamente correlata a [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE).</p> <p>b) Definizione dell'impatto sul <i>budget</i>, considerando il costo dei tre percorsi, in termini di costo totale aggiustato per efficacia [PFS].</p> <p>c) Definizione dell'impatto sul <i>budget</i>, considerando il costo dei tre percorsi, al netto del costo del farmaco e dell'attività di ricovero, aggiustato per efficacia [PFS]</p>

Prima di illustrare i risultati per la corretta implementazione dell'analisi di impatto sul *budget*, “uno scenario basale – AS IS – (costituito dal percorso *standard* di gestione del paziente GEP NET, sulla base di quanto avviene attualmente in pratica clinica) è stato comparato a uno scenario innovativo – TO BE –, che prevede un utilizzo consolidato in pratica clinica e conseguente somministrazione di [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE), assumendo il punto di vista del SSN e considerando un orizzonte temporale di 36 mesi”, come da Tabella 20.

Si specifica come le quote di mercato dipendano dal reale impatto delle terapie oggetto di indagine rilevate all'interno delle strutture coinvolte, estratte attraverso *expert opinion*.

Tabella 20 – Gli scenari dell’analisi di impatto sul *budget*

	Scenario Basale - ipotesi di non incremento, negli anni, della quota di mercato relativa a [¹⁷⁷ Lu]Lu-DOTA-TATE, che rimane quindi invariata nei 36 mesi			Scenario Innovativo - ipotesi di incremento negli anni dell'utilizzo di [¹⁷⁷ Lu]Lu-DOTA-TATE, in una ottica quindi di crescita e consolidamento nel mercato		
	Everolimus	Sunitinib	[¹⁷⁷ Lu] DOTATATE	Everolimus	Sunitinib	[¹⁷⁷ Lu] DOTATATE
Primo Anno	25%	25%	50%	25%	25%	50%
Secondo Anno	25%	25%	50%	16,50%	16,50%	67%
Terzo Anno	25%	25%	50%	12,50%	12,50%	75%

Inoltre, giacché il modello di impatto sul *budget* presenta una natura dinamica, è necessario fornire l’andamento della popolazione dei tre anni oggetto di indagine, considerando sia la popolazione prevalente sia la popolazione incidente, affetta da patologia e presente nel territorio italiano, aggiustando i valori sulla base della mortalità registrata al netto della mortalità dettata dal COVID-19.

Tabella 21 – La popolazione di riferimento

	Primo anno	Secondo Anno	Terzo Anno
Popolazione prevalente	3.825	4.298	4.765
Popolazione incidente	501	498	495
Popolazione totale	4.326	4.796	5.260

Per una migliore lettura del dato, si riporta nel seguito la sintesi della valorizzazione economica totale, per i tre percorsi di trattamento, considerando il punto di vista del

SSN, utilizzata sia per la conduzione della BIA sia per la conduzione delle tre analisi di sensitività.

Tabella 22 – I dati di costi utilizzati per l'analisi di impatto sul *budget* e l'analisi di sensitività, condotte assumendo il punto di vista del SSN

	Monitoraggio	Costo totale SSN	Costo al netto della degenza e del farmaco_SSN	Costo per PFS_SSN	Costo per PFS_no degenza e farmaco_SSN
Everolimus	2.295,23 €	47.575,74 €	18.725,82 €	4.325,07 €	1.702,35 €
Sunitinib	2.090,51 €	61.857,08 €	18.300,05 €	5.426,06 €	1.605,27 €
[¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE	1.979,39 €	96.143,67 €	16.259,67 €	3.385,34 €	572,52 €

Incrociando i dati di costo e i dati di popolazione, i risultati dell'analisi di impatto sul *budget* sono dettagliati nella Tabella 23. Nello specifico, un utilizzo maggiormente consolidato della terapia innovativa, più costosa rispetto alle terapie basali, comporterebbe un incremento complessivo di risorse economiche destinate ai pazienti adulti affetti da GEP NET di grado G1 e G2 pari al 6,17% circa, assumendo un periodo complessivamente inteso di 36 mesi. Tale investimento si ridurrebbe, divenendo un investimento, permettendo al SSN di risparmiare circa lo 0,92% rispetto a una situazione basale, qualora si considerassero solo i costi correlati alla gestione del paziente stesso con i tre percorsi, al netto del costo del farmaco e della degenza (quest'ultima voce di costo impattante nello specifico sul farmaco [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE).

Considerando, infine, il costo correlato alla gestione del paziente aggiustato per il dato di efficacia (espresso in PFS mediana), è intuibile come una maggiore apertura del mercato al farmaco [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE genererebbe un *saving* complessivo di sistema, variabile da un -0,85% a un -0,99%, dimostrando quindi la natura costo-efficace del farmaco.

Tabella 23 – Risultati dell’analisi di impatto sul *budget* e dell’analisi di sensitività, assumendo il punto di vista del SSN

Analisi di impatto sul <i>budget</i>, assumendo il punto di vista del SSN				
	Scenario AS IS	Scenario TO BE	Scostamento [Euro]	Scostamento %
Primo Anno	45.791.924 €	45.791.924 €	0 €	0,00%
Secondo Anno	46.536.202 €	50.043.961 €	3.507.759 €	7,54%
Terzo anno	47.269.002 €	52.376.305 €	5.107.304 €	10,80%
Totale cumulato	139.597.128 €	148.212.190 €	8.615.062 €	6,17%
Prima analisi di sensitività, condotta considerando il costo totale al netto del costo del farmaco e della degenza, assumendo il punto di vista del SSN				
	Scenario AS IS	Scenario TO BE	Scostamento [Euro]	Scostamento %
Primo Anno	16.694.493 €	16.694.493 €	0 €	0,00%
Secondo Anno	17.626.077 €	17.435.287 €	-190.790 €	-1,08%
Terzo anno	18.544.975 €	18.248.248 €	-296.727 €	-1,60%
Totale cumulato	52.865.546 €	52.378.029 €	-487.517 €	-0,92%
Seconda analisi di sensitività, condotta considerando il costo totale aggiustato per PFS, assumendo il punto di vista del SSN				
	Scenario AS IS	Scenario TO BE	Scostamento [Euro]	Scostamento %
Primo Anno	10.049.312 €	10.049.312 €	0 €	0,00%
Secondo Anno	11.023.672 €	10.897.490 €	-126.181 €	-1,14%
Terzo anno	11.985.071 €	11.782.745 €	-202.326 €	-1,69%
Totale cumulato	33.058.054 €	32.729.547 €	-328.507 €	-0,99%
Terza analisi di sensitività, condotta considerando il costo totale, al netto del costo del farmaco e della degenza, aggiustato per PFS, assumendo il punto di vista del SSN				
	Scenario AS IS	Scenario TO BE	Scostamento [Euro]	Scostamento %
Primo Anno	8.536.740 €	8.536.740 €	0 €	0,00%
Secondo Anno	9.520.837 €	9.429.281 €	-91.556 €	-0,96%
Terzo anno	10.491.910 €	10.340.176 €	-151.734 €	-1,45%
Totale cumulato	28.549.487 €	28.306.197 €	-243.289 €	-0,85%

La medesima analisi è stata condotta, considerando il punto di vista della struttura ospedaliera erogatrice di tali prestazioni.

Nel seguito, si riporta la sintesi della valorizzazione economica totale, per i tre percorsi di trattamento, considerando sia il punto di vista aziendale, utilizzato sia per la conduzione della BIA, sia anche per la conduzione delle tre analisi di sensitività.

Tabella 24 – I dati di costi utilizzati per l'analisi di impatto sul *budget* e l'analisi di sensitività, condotte assumendo il punto di vista aziendale

	Monitoraggio	Costo totale Azienda	Costo al netto della degenza e del farmaco_Azienda	Costo per PFS_Azienda	Costo per PFS_no degenza e farmaco_Azienda
Everolimus	2.329,46 €	49.195,48 €	20.345,56 €	4.472,32 €	1.849,60 €
Sunitinib	2.124,75 €	63.407,49 €	19.850,46 €	5.562,06 €	1.741,27 €
[¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE	2.204,20 €	94.500,67 €	17.513,36 €	3.327,49 €	616,67 €

Pur modificando il punto di vista della valutazione e assumendo quello aziendale (Tabella 25), l'analisi di impatto sul *budget* dimostra la necessità di un investimento addizionale pari al 5,64%, in caso di utilizzo consolidato nel tempo di [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE, considerando quindi un orizzonte temporale di 36 mesi. Qualora si considerassero solo i costi di gestione del paziente GEP NET e del relativo monitoraggio, quindi al netto del costo del farmaco e delle modalità di somministrazione del radiofarmaco, si potrebbe addirittura generare un risparmio aziendale pari allo 0,95%.

Anche da un punto di vista aziendale, l'apertura del mercato a un maggiore utilizzo di [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE genererebbe dei vantaggi economici in seno alla struttura erogatrice di tali prestazioni, qualora il costo totale correlato alla gestione del paziente venisse aggiustato per la relativa efficacia ottenuta.

Tabella 25 – Risultati dell’analisi di impatto sul *budget* e dell’analisi di sensitività, assumendo il punto di vista aziendale

Analisi di impatto sul <i>budget</i>, assumendo il punto di vista aziendale				
	Scenario AS IS	Scenario TO BE	Scostamento [Euro]	Scostamento %
Primo Anno	46.272.782 €	46.272.782 €	0 €	0,00%
Secondo Anno	47.078.478 €	50.312.907 €	3.234.429 €	6,87%
Terzo anno	47.871.883 €	52.595.851 €	4.723.968 €	9,87%
Totale cumulato	141.223.143 €	149.181.540 €	7.958.397 €	5,64%

Prima analisi di sensitività, condotta considerando il costo totale al netto del costo del farmaco e della degenza, assumendo il punto di vista aziendale				
	Scenario AS IS	Scenario TO BE	Scostamento [Euro]	Scostamento %
Primo Anno	17.901.410 €	17.901.410 €	0 €	0,00%
Secondo Anno	18.889.737 €	18.670.887 €	-218.849 €	-1,16%
Terzo anno	19.864.597 €	19.542.905 €	-321.693 €	-1,62%
Totale cumulato	56.655.744 €	56.115.202 €	-540.542 €	-0,95%

Seconda analisi di sensitività, condotta considerando il costo totale aggiustato per PFS, assumendo il punto di vista aziendale				
	Scenario AS IS	Scenario TO BE	Scostamento [Euro]	Scostamento %
Primo Anno	10.565.688 €	10.565.688 €	0 €	0,00%
Secondo Anno	11.601.236 €	11.458.164 €	-143.072 €	-1,23%
Terzo anno	12.623.013 €	12.412.042 €	-210.972 €	-1,67%
Totale cumulato	34.789.937 €	34.435.894 €	-354.043 €	-1,02%

Terza analisi di sensitività, condotta considerando il costo totale, al netto del costo del farmaco e della degenza, aggiustato per PFS, assumendo il punto di vista aziendale				
	Scenario AS IS	Scenario TO BE	Scostamento [Euro]	Scostamento %
Primo Anno	9.078.683 €	9.078.683 €	0 €	0,00%
Secondo Anno	10.123.802 €	10.023.993 €	-99.809 €	-0,99%
Terzo anno	11.155.091 €	11.007.330 €	-147.760 €	-1,32%
Totale cumulato	30.357.576 €	30.110.006 €	-247.570 €	-0,82%

4.6. Impatto organizzativo

La dimensione organizzativa “è stata valutata sia sotto un profilo qualitativo sia sotto un profilo quantitativo, attraverso la somministrazione di due specifici questionari”: il primo ai 42 professionisti sanitari coinvolti nell’analisi qualitativa, mentre il secondo ai referenti delle 9 Strutture Ospedaliere coinvolte nell’analisi quantitativa.

4.6.1. Impatto organizzativo qualitativo

La disamina “qualitativa dell’impatto organizzativo è utile così da prevenire e supportare la fase di implementazione e adozione di una tecnologia sanitaria, e deve essere condotta sia considerando un orizzonte temporale di breve periodo (12 mesi) sia un orizzonte temporale di lungo periodo (36 mesi)”. “La valutazione qualitativa dell’impatto organizzativo è stata condotta somministrando agli esperti un questionario predisposto *ad hoc*, atto a indagare quanto la nuova tecnologia fosse giudicata migliorativa o peggiorativa, rispetto ai cosiddetti *standard of care*, in riferimento ai seguenti *item*: *i*) L'utilizzo della tecnologia richiede personale aggiuntivo; *ii*) L'utilizzo della tecnologia richiede la formazione del personale responsabile della procedura; *iii*) Formazione degli operatori di supporto coinvolti nei processi interessati all'utilizzo della specifica alternativa; *iv*) Riunioni necessarie per la gestione della specifica alternativa tecnologica; *v*) Impatto della tecnologia nella gestione del paziente per quello che concerne le visite di *follow-up*; *vi*) Impatto della tecnologia nella gestione del paziente per quello che concerne il management delle reazioni avverse farmaco-correlate; *vii*) Impatto della tecnologia sul miglioramento delle liste di attesa; *viii*) Impatto della tecnologia sul tempo medio di trattamento; *ix*) Nuovi spazi necessari per la gestione delle alternative tecnologiche; *x*) Nuovi arredi necessari per la gestione delle alternative tecnologiche; *xi*) Impatto della tecnologia sui processi interni all'Unità Operativa di riferimento; *xii*) Impatto della alternativa tecnologica sui processi di acquisto dell'Azienda; *xiii*) Impatto dell’alternativa tecnologica sui processi di collegamento tra Unità Operative; *xiv*) Impatto dell’alternativa tecnologia sulle reti oncologiche; *xvi*) Impatto dell’alternativa tecnologica sul *team* multidisciplinare che prende in carico il paziente oncologico; *xvii*) Impatto della tecnologia sui PDT e PDTA del paziente; *xviii*) Impatto della tecnologia sulla gestione del residuo del farmaco; *xix*) Impatto della tecnologia sulla gestione del trasporto del farmaco; *xx*) Impatto della tecnologia sull’adeguamento strutturale dei centri clinici”.

Di seguito si mostrano i risultati derivanti dalla somministrazione dei questionari ai 42 professionisti sanitari coinvolti nell'analisi qualitativa.

Tabella 26 - Risultati preliminari analisi qualitativa della dimensione Organizzativa di breve periodo

Item	Everolimus	Sunitinib	[¹⁷⁷ Lu]Lu-DOTA-TATE	p-value
"L'utilizzo della tecnologia richiede personale aggiuntivo"	0,00	0,00	-0,40	0,204
"L'utilizzo della tecnologia richiede la formazione del personale responsabile della procedura"	-0,14	-0,14	-1,17	0,003
"Formazione degli operatori di supporto coinvolti nei processi interessati all'utilizzo della specifica alternativa"	0,00	0,00	-0,98	0,002
"Riunioni necessarie per la gestione della specifica alternativa tecnologica"	-0,18	-0,18	-0,66	0,128
"Impatto della tecnologia nella gestione del paziente per quello che concerne le visite di follow-up"	-0,59	-0,45	-0,30	0,704
"Impatto della tecnologia nella gestione del paziente per quello che concerne il management delle reazioni avverse farmaco-correlate"	-0,76	-0,67	-0,43	0,659
"Impatto della tecnologia sul miglioramento delle liste di attesa"	0,23	0,23	0,17	0,972
"Impatto della tecnologia sul tempo medio di trattamento"	-0,14	-0,14	0,78	0,005
"Nuovi spazi necessari per la gestione delle alternative tecnologiche"	-0,05	-0,05	-0,20	0,759
"Nuovi arredi necessari per la gestione delle alternative tecnologiche"	-0,09	-0,09	-0,34	0,476
"Impatto della tecnologia sui processi interni all'Unità Operativa di riferimento"	0,14	0,14	0,05	0,932
"Impatto della alternativa tecnologica sui processi di acquisto dell'Azienda"	-0,09	-0,14	-0,40	0,511
"Impatto dell'alternativa tecnologica sui processi di collegamento tra Unità Operative"	0,05	0,05	0,51	0,249
"Impatto dell'alternativa tecnologia sulle reti oncologiche"	0,45	0,45	1,05	0,060
"Impatto dell'alternativa tecnologica sul team multidisciplinare che prende in carico il paziente oncologico"	0,50	0,50	0,79	0,603
"Impatto della tecnologia sui PDT e PDTA del paziente"	0,48	0,48	0,88	0,320

“Impatto della tecnologia sulla gestione del residuo del farmaco”	0,00	0,00	0,07	0,953
“Impatto della tecnologia sulla gestione del trasporto del farmaco”	0,09	0,09	-0,13	0,594
“Impatto della tecnologia sull’adeguamento strutturale dei centri clinici”	0,00	0,00	-0,22	0,559
Media	- 0,01	0,00	-0,05	0,923

Secondo la percezione qualitativa degli esperti coinvolti riguardo la dimensione di impatto organizzativo, risultano, mediamente, dei punteggi lievemente negativi o prossimi allo zero per tutti i trattamenti presi in considerazione (-0,01 per Everolimus, 0,00 per Sunitinib e -0,05 per [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE), osservando il breve periodo (12 mesi).

Si può notare come, da un punto di vista organizzativo, Everolimus e Sunitinib, essendo tecnologie già consolidate, non abbiano un grande impatto in termini di formazione dei professionisti (-0,14 per Everolimus, -0,14 per Sunitinib e -1,17 per [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE, *p-value*: 0,002) o in termini di acquisizione di personale aggiuntivo (0 per Everolimus, 0 per Sunitinib e -0,40 per [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE) o, ancora, in termini di adeguamento strutturale dei centri clinici (0 per Everolimus, 0 per Sunitinib e -0,22 per [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE), ma ciò che impatta in modo negativo risulta essere il tempo medio di trattamento (-0,14 per Everolimus, -0,14 per Sunitinib e 0,78 per [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE, *p-value*: 0,005).

[¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE, invece, essendo una tecnologia innovativa e introdotta da poco tempo, ha ottenuto dei punteggi negativi, intesi come sforzi aggiuntivi, per quel che concerne la formazione del personale e le riunioni di coordinamento tra i professionisti coinvolti, come si è già avuto modo di osservare, compensati da punteggi più che positivi per l’impatto sui processi interni di collegamento (0,05 per Everolimus, 0,05 per Sunitinib e 0,51 per [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE) e sul *team* multidisciplinare che prende in carico il paziente (0,50 per Everolimus, 0,50 per Sunitinib e 0,79 per [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE) nonché le reti oncologiche (0,45 per Everolimus, 0,45 per Sunitinib e 1,05 per [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE). I professionisti sanitari, coinvolti nelle interviste, e in particolare i farmacisti, hanno rilevato come punto di forza di [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE anche il fatto di non avere un impatto in termini di gestione del residuo del farmaco, a differenza delle alternative terapeutiche che potrebbero presentare questo problema nel caso in cui si interrompa la terapia e le scatole dei farmaci siano già state aperte, ma non

vengano quindi utilizzate (0,00 per Everolimus, 0,00 per Sunitinib e 0,07 per [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE).

Se si valutano invece le medesime alternative, ma nel lungo periodo (36 mesi), per l'utilizzo di [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE non saranno più necessari degli sforzi organizzativi importanti e si potrà beneficiare così delle curve di esperienza, nonché apprezzare ancor più sensibilmente gli impatti positivi sul *team* multidisciplinare, che prende in carico il paziente, sulle reti oncologiche, sui processi di collegamento delle Unità Operative.

I punteggi medi, pertanto, sono pari a 0,06 sia per Everolimus sia per Sunitinib e 0,12 per [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE.

Tabella 27 - Risultati preliminari analisi qualitativa della dimensione Organizzativa di lungo periodo

Item	Everolimus	Sunitinib	[¹⁷⁷ Lu]Lu-DOTA-TATE	p-value
"L'utilizzo della tecnologia richiede personale aggiuntivo"	0,09	0,09	-0,17	0,349
"L'utilizzo della tecnologia richiede la formazione del personale responsabile della procedura"	0,00	0,00	-0,55	0,057
"Formazione degli operatori di supporto coinvolti nei processi interessati all'utilizzo della specifica alternativa"	0,00	0,00	-0,40	0,124
"Riunioni necessarie per la gestione della specifica alternativa tecnologica"	0,00	0,00	-0,22	0,517
"Impatto della tecnologia nella gestione del paziente per quello che concerne le visite di follow-up"	-0,27	-0,18	-0,07	0,820
"Impatto della tecnologia nella gestione del paziente per quello che concerne il management delle reazioni avverse farmaco-correlate"	-0,43	-0,33	-0,15	0,718
"Impatto della tecnologia sul miglioramento delle liste di attesa"	0,14	0,14	0,39	0,610
"Impatto della tecnologia sul tempo medio di trattamento"	-0,10	-0,10	0,59	0,007
"Nuovi spazi necessari per la gestione delle alternative tecnologiche"	0,00	0,00	-0,17	0,603
"Nuovi arredi necessari per la gestione delle alternative tecnologiche"	0,05	0,05	-0,22	0,214
"Impatto della tecnologia sui processi interni all'Unità Operativa di riferimento"	0,05	0,05	0,27	0,600

“Impatto della alternativa tecnologica sui processi di acquisto dell'Azienda”	-0,09	-0,14	-0,13	0,991
“Impatto dell'alternativa tecnologica sui processi di collegamento tra Unità Operative”	0,18	0,18	0,68	0,167
“Impatto dell'alternativa tecnologia sulle reti oncologiche”	0,45	0,45	0,90	0,243
“Impatto dell'alternativa tecnologica sul team multidisciplinare che prende in carico il paziente oncologico”	0,41	0,41	0,77	0,441
“Impatto della tecnologia sui PDT e PDTA del paziente”	0,41	0,41	0,85	0,264
“Impatto della tecnologia sulla gestione del residuo del farmaco”	0,09	0,09	0,17	0,930
“Impatto della tecnologia sulla gestione del trasporto del farmaco”	0,09	0,09	0,02	0,946
“Impatto della tecnologia sull'adeguamento strutturale dei centri clinici”	0,00	0,00	-0,22	0,501
Media	0,06	0,06	0,12	0,767

4.6.2. Impatto organizzativo quantitativo

Da un punto di vista organizzativo, l'introduzione del nuovo farmaco richiederebbe degli investimenti addizionali, soprattutto per quei centri per i quali tale opzione terapeutica non risulta ancora essere disponibile. Al fine di stimare tali investimenti ci si è basati sulle dichiarazioni rilasciate in sede di intervista da parte di 20 medici afferenti alle UU.OO. di Medicina Nucleare di strutture sanitarie italiane.

La Tabella seguente riporta la dotazione media in termini di risorse umane e risorse fisiche, nonché i volumi di attività (indicando altresì il *range* osservato di minimo-massimo) di tali UU.OO. al fine quindi di comprendere l'entità degli investimenti di natura organizzativa correlati a questo tipo di informazioni reperite. Per quanto riguarda la dotazione organica, si deve specificare come alcuni intervistati abbiano sottolineato il fatto che alcune figure (quali ad esempio quella dell'amministrativo o del radiofarmacista) non afferiscano direttamente alla U.O. di Medicina Nucleare, pertanto è stato dichiarato 0, sebbene potrebbe essere che tali figure siano presenti nella struttura sanitaria di riferimento, ma in altre UU.OO. e prestanti servizio anche per l'U.O. di Medicina Nucleare.

Anche in termini di dotazione fisica-infrastrutturale si possono notare alcune differenze organizzative: ad esempio, molte UU.OO. non offrono prestazioni di Medicina Nucleare in regime di *Day Hospital* e pertanto non posseggono dotazione in questo senso.

Tabella 28 – Dotazione organica, fisica-infrastrutturale e volumi di attività (media, minimo, massimo), UU.OO. Medicina Nucleare coinvolte nell'analisi

	Media	Min	Max
Dotazione organica			
N. Medico Nucleare [FTE]	6,45	3,00	13,00
N. Infermiere [FTE]	6,90	2,00	12,00
N. TSRM [FTE]	7,79	2,00	17,00
N. Fisico Sanitario [FTE]	1,97	1,00	6,00
N. OSS [FTE]	2,34	0	5,00
N. Amministrativo [FTE]	1,68	0	4,00
N. Radiofarmacista [FTE]	1,71	0	5,00
Dotazione fisica-infrastrutturale			
N. PL protetti Degenza Ordinaria	5,43	1,00	16,00
N. PL Day Hospital/Day Service	0,67	0	2,00
N. Poltrone	2,25	0	7,00
N. PET	1,48	1,00	4,00
N. SPECT	1,95	1,00	3,00
Volumi di attività annui			
N. ricoveri in Degenza Ordinaria	286,75	68,00	620,00
Giornate di degenza [gg]	712,50	136,00	1.575,00
N. ricoveri Day Hospital/Day Service	42,83	0	290,00
N. prestazioni ambulatoriali	6.843,56	120,00	15.400,00

Analizzando ora l'impatto organizzativo quantitativo, si può notare come alcuni intervistati abbiano dichiarato che i maggiori investimenti, necessari per un'efficace introduzione di [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE nel contesto della pratica clinica quotidiana, siano legati al fatto di dover acquisire personale aggiuntivo soprattutto in una fase iniziale della curva di apprendimento, fare formazione agli operatori sanitari e organizzare riunioni per gestire al meglio l'alternativa tecnologica.

In termini di personale aggiuntivo, gli intervistati, che hanno evidenziato tale investimento, sostengono che tale personale (si tratta in particolare di figure mediche e assistenziali) non sarebbe unicamente dedicato alla somministrazione di [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE, ma sarebbe poi a disposizione per tutte le altre attività delle UU.OO., andando a definire una necessità di maggior personale legata all'affiancamento per le nuove attività, ma poi a regime, per coprire anche dei fabbisogni prestazionali che sono delle strutture ospedaliere, in senso più ampio.

A tal proposito si è considerata questa voce di investimento al 27% circa, pari alla percentuale dedicata alle giornate di degenza relative a tale somministrazione, sul totale delle giornate di degenza registrate dalle UU.OO. Si è dunque, a questo riguardo, stimato un investimento medio per tale voce, complessivamente pari a **5.964,30 euro**.

Per quanto concerne la formazione del personale (coinvolgendo più comunemente medici nucleari, infermieri, ma anche TSRM, fisici e radiofarmacisti), si tratta mediamente di più di 7 ore da dedicare a tali attività, le quali opportunamente valorizzate si traducono in **1.665,90 euro** di impegno economico correlato. Invece, per quanto concerne le riunioni spesso viene coinvolta tutta l'Unità Operativa, oppure solo alcune figure quali medici nucleari, infermieri e TSRM, mediamente per più di 3 ore, per un totale di **1.067,50 euro**.

Altri intervistati, invece, hanno dichiarato, sulla base anche dell'esperienza vissuta che è possibile introdurre efficacemente tale radiofarmaco, anche senza alcun investimento in termini di tempo e risorse. Alcuni medici, inoltre, hanno evidenziato alcune carenze delle proprie UU.OO. in termini di nuovi macchinari e apparecchiature, i quali però potrebbero essere imputabili all'introduzione di [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE in minima parte e quindi sono stati esclusi dalla presente analisi.

In linea generale, ne deriva un investimento organizzativo totale medio di **8.697,70 euro**.

Tabella 29 – Impatto organizzativo quantitativo: investimenti in formazione e riunioni necessarie per la gestione [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE (media, minimo, massimo)

	Media	Min	Max
Personale aggiuntivo [€]	5.964,30	0	26.514,00
Formazione [h]	7,39	0	16
Formazione [€]*	1.665,90	0	7.278,95
Riunioni [h]	3,41	0	12
Riunioni [€]*	1.067,50	0	6.718,42
Totale [€]	8.697,70	0	40.511,37

La valorizzazione economica delle ore di formazione e riunioni è avvenuta considerando le seguenti tariffe medie [euro/h] per le seguenti figure professionali: 34,98 €/h medico nucleare, 18,86 €/h infermiere e TSRM, 24,12 €/h per fisico Sanitario, 8,22 €/h per OSS.

Correlando alcune informazioni relative alla dotazione con l'investimento organizzativo, si può affermare come mediamente siano necessarie 2,51 ore da investire in formazione e riunioni per posto letto protetto all'interno dell'Unità Operativa, al fine del completamento della curva di apprendimento necessaria per l'utilizzo di [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE o RLT, in senso più ampio, nella pratica clinica della struttura.

Complessivamente, l'investimento a posto letto protetto, per incrementare la tipologia di attività fornite dalle strutture è pari a 1.620,72 euro, per avere un riferimento che sia organizzativamente legato alla dotazione di base.

4.6.3. Impatto organizzativo in termini di tempistiche di processo

Per meglio apprezzare, però, la capacità del radiofarmaco di generare un'ottimizzazione complessiva del percorso, è necessario quantificare l'impatto organizzativo che ne consegue, ricordando come ci si trovi in una fase di consolidamento di utilizzo di [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE e che quindi tutta la fase di curva di apprendimento sia stata già abbondantemente superata.

Dall'analisi derivante dal reperimento di dati *real-life* all'interno dei nove centri già utilizzatori di radioligandi e distribuiti su tutto il territorio nazionale, è emerso come importanti vantaggi organizzativi correlati all'utilizzo di [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE possano ricondursi a: *i)* minore tempistica correlata alla gestione del farmaco, al netto

dell'attività di somministrazione; *ii*) minori accessi per il paziente, correlati all'attività di monitoraggio del farmaco e monitoraggio della patologia stessa.

Focalizzando l'attenzione sulle tempistiche di gestione del farmaco, si riscontra come il minutaggio rilevato per i percorsi di Everolimus e Sunitinib sono perfettamente sovrapponibili (Tabella 30).

Tabella 30 - Tempistiche (in minuti) del percorso del paziente affetto da GEP NET - trattato con Everolimus e Sunitinib

Fase		Media [minuti]	Figura professionale di riferimento	Min [minuti]	Max [minuti]	Delta Min- Media	Delta Max- Media
Fase di anamnesi (Visita e prescrizione esami diagnostici ed ematochimici)		44,38	Oncologo	20	65	-54,93%	46,48%
Fase di trattamento	Ordine a farmacia Ospedaliera	9,38	Oncologo	5	15	-46,67%	60,00%
	Accettazione e stoccaggio farmaco	10,71	Farmacista	5	15	-53,33%	40,00%
	Gestione documentazione e rendicontazione File F	29,86	Oncologo	10	47	-66,51%	57,42%
		18,00	Farmacista	10	30	-44,44%	66,67%
	Ritiro farmaco da parte del paziente in distribuzione diretta	10,63	Farmacista	5	15	-52,94%	41,18%
Fase di <i>follow-up</i> (Visita e lettura esami diagnostici ed ematochimici)		46,25	Oncologo	20	80	-56,76%	72,97%

In riferimento alle tempistiche di gestione del percorso del paziente trattato con [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE si riscontra quanto segue.

Tabella 31 - Tempistiche del percorso del paziente affetto da GEP NET - trattato con [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE

Fase			Media	Figura professionale di riferimento	Min	Max	Delta Min-Media	Delta Max-Media
Fase di anamnesi (Visita e prescrizione esami diagnostici ed ematochimici)			59,38	Medico Nucleare	30	75	-49,47%	26,32%
Fase di trattamento	Attività di gestione [¹⁷⁷ Lu]Lu-DOTA-TATE	Ordine a farmacia Ospedaliera	12,86	Medico Nucleare o TSRM o Infermiere	5	15	-61,11%	16,67%
		Accettazione farmaco	9,38	Farmacista o TSRM	5	15	-61,11%	16,67%
		Eventuale stoccaggio	8,33	Farmacista o TSRM	5	15	-40,00%	80,00%
		Gestione dell'annullamento ordine per decadimento farmaco	15,00	Farmacista o TSRM o Medico Nucleare	10	20	-33,33%	33,33%
		% Casi di reso	2%		0%	3%	-100,00%	75,00%
		Gestione documentazione e rendicontazioni e File F	21,86	Farmacista (supportato a volte da Medico Nucleare)	3	30	-86,27%	37,25%
		Compilazione scheda AIFA	20,38	Medico Nucleare (supportato a volte da Farmacista)	3	30	-85,28%	47,24%
	Attività durante la degenza	Somministrazione di una soluzione di aminoacidi (4h)	30,63	Infermiere	10	60	-67,35%	95,92%
			18,33	Medico Nucleare	10	30	-45,45%	63,64%
		Somministrazione [¹⁷⁷ Lu]Lu-DOTA-TATE	55,71	Infermiere	10	180	-82,05%	223,08%
			30,00	Medico Nucleare	10	45	-66,67%	50,00%
		Osservazione	235,00	Infermiere	60	300	-74,47%	27,66%
63,13			Medico Nucleare	15	120	-76,24%	90,10%	
Fase di follow-up (Visita e lettura esami diagnostici ed ematochimici)			64,38	Medico Nucleare	30	110	-53,40%	70,87%

Sulla base delle tabelle di cui sopra, focalizzando l'attenzione sulle sole tempistiche di gestione del farmaco per rendere comparabili le tre alternative tecnologiche, si riscontra quanto segue.

Tabella 32 – Tempistiche di processo, correlate alla sola gestione del farmaco

Gestione del farmaco	Everolimus & Sunitinib [minutaggio]	[¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE [minutaggio]
Ordine a farmacia Ospedaliera	9,38	12,86
Accettazione e stoccaggio farmaco	10,71	17,71
Gestione dell'annullamento ordine per decadimento del farmaco		0,3
Gestione documentazione e rendicontazione File F	47,86	21,86
Compilazione scheda AIFA		20,38
Ritiro farmaco da parte del paziente in distribuzione diretta	10,63	
Totale	78,58	73,11

Alla luce della sopra indicata differenza di tempistiche correlata alla gestione del farmaco, si è stimato il risparmio medio delle tempistiche, considerando il numero medio di pazienti potenzialmente eleggibili e assumendo i differenti scenari così come condotto per l'analisi di impatto sul *budget*.

Come mostra la Tabella 33, nella presa in carico dei pazienti incidenti potenzialmente affetti da GEP NET di grado G1 e G2, l'utilizzo consolidato del farmaco [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE potrebbe generare un risparmio complessivo di tempistiche pari a circa l'1%.

Tabella 33 – Risparmio delle tempistiche correlato alla gestione del farmaco

Minutaggio correlato alla gestione del farmaco	Scenario AS IS	Scenario TO BE	Scostamento [min]	Scostamento %
Primo Anno	38.021	38.021	0	0,00%
Secondo Anno	37.776	37.313	-463	-1,23%
Terzo anno	37.533	36.857	-677	-1,80%
Totale cumulato	113.331	112.191	-1.140	-1,01%

Inoltre, ulteriore considerazione di natura organizzativa quantitativa, è da ricondursi in riferimento al numero di differenti accessi per il monitoraggio della terapia e della patologia stessa. La mappatura di processo ha infatti indicato, su base annua, 9 accessi per quanto riguarda il farmaco Everolimus, 8 accessi per Sunitinib e, infine, 6 accessi correlati a [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE.

Sempre considerando le proiezioni di utilizzo dei tre farmaci indagati, si riscontra un vantaggio organizzativo correlato a una riduzione di accessi, pari al 5% circa, all'interno di un orizzonte temporale di 36 mesi (Tabella 34).

Tale vantaggio, riconducibile a una liberazione di *slot* ambulatoriali, potrebbe generare una migliore accessibilità alle cure, per la popolazione complessivamente intesa, risultando anche in un potenziale abbattimento delle liste di attesa per visita specialistica di natura oncologica, con un impatto quindi positivo in termini di equità delle cure, soprattutto nell'attuale contesto storico post pandemico, dove la lista d'attesa per prestazioni di visita e di erogazione di terapie evidenzia condizioni problematiche un po' in tutte le Regioni italiane.

Tabella 34 – Liberazione di slot ambulatoriale, correlato a un differente numero di accessi

Numero di accessi	Scenario AS IS	Scenario TO BE	Scostamento [min]	Scostamento %
Primo Anno	3.634	3.634	0	0,00%
Secondo Anno	3.611	3.399	-212	-5,86%
Terzo anno	3.588	3.279	-309	-8,62%
Totale cumulato	10.833	10.312	-521	-4,81%

4.7. Impatto sull'equità

La “dimensione di equità, in termini di accessibilità alle cure, è stata valutata seguendo un approccio di tipo qualitativo, mediante somministrazione di un apposito questionario ai 42 esperti coinvolti nell’indagine”, i quali hanno “fornito un punteggio variabile da un minimo di -3 a un massimo di +3”, ai seguenti aspetti, assumendo il punto di vista del paziente: “i) Accessibilità della tecnologia sul territorio e nel contesto locale di riferimento; ii) Accessibilità della tecnologia alle categorie protette; iii) Potenziale impatto della tecnologia sulle liste di attesa; iv) Capacità della tecnologia di generare fenomeni di migrazione sanitaria in caso di utilizzo; v) Esistenza di fattori che potrebbero impedire a un gruppo o a determinate persone di beneficiare della tecnologia; vi) Livello di iniquità della tecnologia rispetto alla popolazione *target*, sulla base delle specifiche indicazioni per le singole tecnologie; vii) Impatto della tecnologia sulla facilità di erogazione della prestazione”.

Nella tabella sottostante sono stati riportati nello specifico i vari *item*, con l’indicazione del punteggio medio rilevato all’interno di questo campione.

Tabella 35 - Risultati preliminari analisi qualitativa della dimensione Equità

Item	Everolimus	Sunitinib	[¹⁷⁷ Lu]Lu-DOTA-TATE	p-value
“Accessibilità della tecnologia sul territorio e nel contesto locale di riferimento”	2,22	2,17	1,07	0,002
“Accessibilità della tecnologia alle categorie protette”	1,57	1,57	1,20	0,531
“Potenziale impatto della tecnologia sulle liste di attesa”	0,96	0,96	0,29	0,101
“Capacità della tecnologia di generare fenomeni di migrazione sanitaria in caso di utilizzo”	0,26	0,26	-0,12	0,546
“Esistenza di fattori che potrebbero impedire a un gruppo o a determinate persone di beneficiare della tecnologia”	0,13	0,09	0,07	0,984
“Livello di iniquità della tecnologia rispetto alla popolazione <i>target</i> , sulla base delle specifiche indicazioni per le singole tecnologie”	0,13	0,13	0,07	0,967
“Impatto della tecnologia sulla facilità di erogazione della prestazione”	0,83	0,83	0,10	0,106
Media	0,87	0,86	0,38	0,213

I punteggi medi, secondo la percezione degli esperti, ammontano a 0,87 per Everolimus, 0,86 per Sunitinib e 0,38 per [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE. Aspetto giudicato negativamente con riferimento alla nuova tecnologia [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE) è il fatto di generare fenomeni di migrazione sanitaria in caso di utilizzo, creando così delle iniquità tra i pazienti che necessitano di tale terapia nel caso in cui non siano in grado di spostarsi nei centri di eccellenza ove viene erogata (-0,12 vs 0,26 per Everolimus, 0,26 per Sunitinib).

Gli intervistati hanno sottolineato il fatto che non tutte le strutture ospedaliere abbiano a disposizione una U.O. di Medicina Nucleare e, quando anche disponibile, potrebbe accadere che non siano presenti letti protetti per la degenza, rilevando quindi fenomeni di migrazione sanitaria in generale per le prestazioni erogate dalla Medicina Nucleare e non solo specificatamente alla somministrazione del [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE.

Altro aspetto che incide molto sul punteggio leggermente inferiore per [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE è l'impatto sulla facilità di erogazione della prestazione: ricordiamo infatti che a differenza delle alternative terapeutiche la cui assunzione avviene al domicilio (0,10 vs 0,83 per Everolimus, 0,83 per Sunitinib), [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE è un radiofarmaco che

deve essere erogato in un *setting* ospedaliero protetto per evitare rischi da contaminazioni. A parere degli intervistati, infatti, questo aspetto può rendere più difficoltoso l'ottenimento dell'autorizzazione da parte dei centri per l'erogazione di questo tipo di prestazione.

Inoltre, alcuni professionisti hanno riferito possibili "fattori che potrebbero impedire a un gruppo o a determinate persone di beneficiare di [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE" (0,07 vs 0,13 per Everolimus, 0,09 per Sunitinib), limitandone quindi l'accessibilità al trattamento.

Infine, alcuni intervistati hanno sottolineato come, a differenza delle alternative terapeutiche che sono terapie orali, l'erogazione di [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE necessita di una degenza protetta e quindi l'accessibilità al trattamento, in termini di lista di attesa, può essere più lunga dovuta a un numero non adeguato di posti di letto protetti all'interno delle UU.OO. di Medicina Nucleare (0,29 vs 0,96 per Everolimus, 0,96 per Sunitinib).

4.8. Impatto sociale ed etico

4.8.1. Le percezioni dei professionisti coinvolti

"Anche la dimensione sociale ed etica è stata valutata esaminando le percezioni dei professionisti coinvolti, sempre sulla base di una scala *Likert* a 7 livelli, con dei punteggi variabili da -3 a +3. Nello specifico gli *item* oggetto di valutazione risultano essere i seguenti: *i)* Capacità della tecnologia di salvaguardare l'autonomia del paziente; *ii)* Nell'utilizzo della tecnologia vengono salvaguardati i diritti umani; *iii)* Capacità della tecnologia di salvaguardare l'integrità umana; *iv)* Capacità della tecnologia di assicurare dignità umana al paziente; *v)* Capacità della tecnologia di salvaguardare credo e convinzioni religiose; *vi)* Impatto della tecnologia sui costi sociali, intesi come quei costi direttamente sostenuti dal paziente o dalla sua famiglia, con riferimento alla cura della patologia (costo del trasporto, mancata produttività del paziente o dei familiari che lo accompagnano); *vii)* I pazienti e la cittadinanza in generale possono avere un buon livello di comprensione della tecnologia; *viii)* Impatto della tecnologia sulla qualità di vita del paziente; *ix)* Impatto della tecnologia sulla qualità di vita del *care-giver*; *x)* Impatto della tecnologia sulla percezione del proprio stato funzionale; *xi)* Impatto della tecnologia sulla soddisfazione del paziente; *xii)* Impatto della tecnologia sull'aderenza alla terapia da parte dei pazienti; *xiii)* Impatto della tecnologia sulle condizioni di vita generale, in termini di prolungamento del tempo

di peggioramento dello stato di salute; *xiv*) Impatto della tecnologia sul tempo di trattamento del paziente” e sulla sua percezione di impatto della patologia.

Di seguito si mostrano i risultati derivanti dalla somministrazione dei questionari ai 42 professionisti sanitari coinvolti nell’analisi.

Tabella 36 - Risultati preliminari analisi qualitativa della dimensione Sociale ed Etica

Item	Everolimus	Sunitinib	[¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE	p-value
“Capacità della tecnologia di salvaguardare l'autonomia del paziente”	0,39	0,43	1,48	0,002
“Nell'utilizzo della tecnologia vengono salvaguardati i diritti umani”	1,30	1,35	1,76	0,341
“Capacità della tecnologia di salvaguardare l'integrità umana”	1,26	1,26	1,71	0,273
“Capacità della tecnologia di assicurare dignità umana al paziente”	1,17	1,26	1,86	0,084
“Capacità della tecnologia di salvaguardare credo e convinzioni religiose”	1,17	1,22	1,71	0,237
“Impatto della tecnologia sui costi sociali”	0,17	0,09	-0,38	0,084
“I pazienti e la cittadinanza in generale possono avere un buon livello di comprensione della tecnologia”	1,43	1,43	1,12	0,237
“Impatto della tecnologia sulla qualità di vita del paziente”	0	0,04	1,95	0,204
“Impatto della tecnologia sulla qualità di vita del caregiver”	- 0,04	-0,04	1,05	0,561
“Impatto della tecnologia sulla percezione del proprio stato funzionale”	- 0,09	- 0,14	1,32	0,000
“Impatto della tecnologia sulla soddisfazione del paziente”	0,14	0,05	2,00	0,000
“Impatto della tecnologia sull’aderenza alla terapia da parte dei pazienti”	0,04	0,09	2,24	0,000
“Impatto della tecnologia sulle condizioni di vita generale, in termini di prolungamento del tempo di peggioramento dello stato di salute”	- 0,05	- 0,18	1,63	0,000
“Impatto della tecnologia sul tempo di trattamento del paziente e sulla sua percezione di impatto della patologia”	0	- 0,09	0,90	0,013
Media	0,49	0,48	1,45	0,000

Per quanto concerne la dimensione sociale ed etica le tecnologie considerate hanno totalizzato, mediamente, 0,49 Everolimus, 0,48 Sunitinib e 1,45 [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE. Rispetto alle alternative terapeutiche, [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE risulta essere più apprezzato perché consente una più alta soddisfazione da parte del paziente (2 vs 0,14 per Everolimus, 0,05 per Sunitinib, *p-value*: 0,000) e un buon tasso di aderenza alla terapia (2,24 vs 0,04 per Everolimus, 0,09 per Sunitinib, *p-value*: 0,000), anche per il ridotto impatto degli eventi avversi farmaco-correlati. Infatti, gli intervistati hanno riportato come, di solito, il paziente si accorge di sentirsi meglio in tempi più brevi, se trattato con [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE, a differenza delle alternative terapeutiche, la cui assunzione è assai prolungata nel tempo con effetti non apprezzabili nel breve periodo.

Inoltre, “consente un miglioramento della qualità di vita del paziente” (1,95 vs 0 per Everolimus, 0,04 per Sunitinib, *p-value*: 0,000), salvaguardandone l'autonomia (1,48 vs 0,39 per Everolimus, 0,43 per Sunitinib, *p-value*: 0,002).

Unica nota negativa per [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE è relativa all'impatto sui costi sociali (-0,38 vs 0,17 per Everolimus, 0,09 per Sunitinib): infatti, il costo sostenuto dal paziente è importante soprattutto nel caso di migrazione sanitaria. Però va notato come una volta conclusi i quattro cicli previsti e i relativi controlli, pianificati in un lasso di tempo limitato, il paziente non deve sostenere più alcuna spesa, a differenza di Everolimus e Sunitinib per i quali sono previsti mediamente più controlli nel tempo. Tale aspetto, considerando anche gli effetti collaterali impatta sulla mancata produttività del paziente.

4.8.2. Il costo sociale

La patologia oggetto di indagine, come visionato all'interno del capitolo 4.5., richiede un attento monitoraggio e *follow-up*. È facilmente intuibile come la gestione di questa problematica di salute vada ad incidere sulla mancata produttività in capo al paziente e sul relativo costo sociale.

Si è quindi proceduto “alla valorizzazione economica di questa voce prendendo in considerazione le maggiori determinanti di costo: *i*) salario medio mensile del paziente; *ii*) tempo medio di ospedalizzazione; *iii*) numero medio di visite specialistiche ed esami strumentali e di laboratorio relativi al periodo di *follow-up*, nei 12 mesi di indagine; *iv*) costo del trasporto, dal domicilio del paziente fino al raggiungimento della struttura sanitaria”.

Per questo ultimo aspetto, in mancanza di dati quantitativi *real world*, si è preferito optare per una stima conservativa ossia in cui non siano presenti fenomeni di migrazione sanitaria tra Regioni (come invece è emerso dalle interviste ai professionisti in particolare in riferimento alla somministrazione di [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE).

Si è considerata inoltre, in una proiezione a parte, anche la mancata produttività correlata al *care-giver*, qualora il paziente avesse bisogno di un accompagnatore.

In particolare, per quanto concerne i tempi e i costi vivi di trasporto in struttura sanitaria in automobile, si sono presi in considerazione i seguenti dati:

- distanza media dell'utenza dagli ospedali italiani: 52,5 km (SISREG, 2019), valore moltiplicato per due in modo da tener conto sia del viaggio di andata sia del viaggio di ritorno;
- un "costo chilometrico di 0,42 euro/km secondo le tabelle ACI"
- "velocità media di viaggio: 50 km/h".

Per addivenire al costo per mancata produttività si è considerato un costo pari a 1,63 €/h per i pazienti GEP NET, prendendo in considerazione i dati ISTAT (2017) suddivisi per fascia di età, in quanto risulta che l'età media alla diagnosi sia compresa tra i 55 e 65 anni (non si è considerato il reddito dei pazienti over 70 anni) e pari a 12,92€/h per il *caregiver* considerando che abbia un'età compresa tra i 30 e i 60 anni, secondo i dati (ISTAT 2017). In riferimento al costo per mancata produttività si sono considerati sia i tempi di viaggio sia i tempi per l'esecuzione delle prestazioni e per la cura durante i ricoveri (da notare come i tempi di ricovero non sono stati conteggiati per il *caregiver*), moltiplicati opportunamente per il numero di prestazioni erogate durante il percorso seguito dal paziente, sulla base delle mappature dei processi effettuate nei 9 centri coinvolti nell'analisi quantitativa. I tempi sono stati dunque moltiplicati per il costo medio orario di mancata produttività del paziente e *caregiver*.

Come è possibile notare dai risultati riportati nella Tabella 37, si rilevano delle differenze di costo sociale tra strutture sulla base delle diverse tempistiche di effettuazione delle prestazioni sanitarie e della diversa frequenza.

Da notare che, mediamente, il costo sociale sostenuto dal paziente in trattamento con [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE, nonostante comprenda dei periodi di ospedalizzazione, è inferiore a quello delle alternative terapeutiche: la motivazione risiede nella più alta frequenza di visite di *follow-up* ed effettuazione di esami di laboratorio e strumentali associata ai percorsi seguiti dai pazienti in trattamento con Everolimus e Sunitinib.

Tabella 37 – Costo sociale associato ai percorsi del paziente affetto da GEP NET: proiezione con e senza *caregiver*

	Trattamento	Media	Min	Max	Delta Min-Media	Delta Max-Media
Senza <i>caregiver</i>	Everolimus	1.913,80 €	1.375,90 €	3.198,66 €	71,89%	67,14%
	Sunitinib	1.924,32 €	1.375,90 €	3.198,66 €	71,50%	66,22%
	[¹⁷⁷ Lu]Lu-DOTA-TATE	1.474,24 €	1.265,62 €	1.695,56 €	85,85%	15,01%
Con <i>caregiver</i>	Everolimus	3.578,75 €	2.492,22 €	6.175,51 €	69,64%	72,56%
	Sunitinib	3.585,23 €	2.492,22 €	6.175,51 €	69,51%	72,25%
	[¹⁷⁷ Lu]Lu-DOTA-TATE	2.324,23 €	1.982,24 €	2.721,21 €	85,29%	17,08%

4.9. Impatto legale

La dimensione legale è stata presidiata dalle percezioni “dei professionisti coinvolti che hanno fornito un punteggio variabile da -3 a +3 ai seguenti *item* di indagine: *i*) Livello di autorizzazione (nazionale/europeo/internazionale); *ii*) Necessità di inserimento della tecnologia in registro a livello nazionale/europeo; *iii*) Soddisfacimento dei requisiti di sicurezza richiesti; *iv*) Infrazione dei diritti di proprietà intellettuale; *v*) Impatto della tecnologia rispetto alla copertura brevettuale; *vi*) Necessità di regolamentare l'acquisizione della tecnologia; *vii*) La legislazione copre la regolamentazione della tecnologia per tutte le categorie di pazienti che possono beneficiare della tecnologia in accordo con le specifiche indicazioni tecniche; *viii*) Necessità di regolamentare la rimborsabilità della tecnologia”.

Di seguito si mostrano i risultati derivanti dalla somministrazione dei questionari ai 42 professionisti sanitari coinvolti nell'analisi qualitativa.

Tabella 38 - Risultati preliminari analisi qualitativa della dimensione legale

Item	Everolimus	Sunitinib	[¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE	p-value
“Livello di autorizzazione (nazionale/europeo/internazionale)”	1,22	1,13	1,00	0,865
“Necessità di inserimento della tecnologia in registro a livello nazionale/europeo”	0,52	0,71	0,42	0,828
“Soddisfacimento dei requisiti di sicurezza richiesti”	1,27	1,32	1,59	0,616
“Infrazione dei diritti di proprietà intellettuale”	0	0	0,11	0,882
“Impatto della tecnologia rispetto alla copertura brevettuale”	- 0,19	0	0,29	0,327
“Necessità di regolamentare l'acquisizione della tecnologia”	-0,09	- 0,09	-0,33	0,779
“La legislazione copre la regolamentazione della tecnologia per tutte le categorie di pazienti che possono beneficiare della tecnologia in accordo con le specifiche indicazioni tecniche”	0,73	0,41	0,29	0,681
“Necessità di regolamentare la rimborsabilità della tecnologia”	0	0,30	- 0,67	0,070
Media	0,46	0,51	0,51	0,904

Secondo la percezione degli intervistati, gli aspetti di natura legale non sono molto dissimili per le tre tecnologie: infatti i punteggi medi sono di 0,46, 0,51 e 0,51 rispettivamente per Everolimus, Sunitinib e [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE. Per quanto concerne [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE l'aspetto più apprezzato risulta essere il soddisfacimento dei requisiti di sicurezza richiesti (1,59 vs 1,27 per Everolimus, 1,32 per Sunitinib). Invece l'aspetto su cui è necessario ancora lavorare è quello relativo alla regolamentazione della rimborsabilità della tecnologia e infatti si riscontra un giudizio negativo (-0,67 vs 0 per Everolimus, 0,30 per Sunitinib).

Aspetto valutato come negativo per Everolimus è invece relativo alla copertura brevettuale (-0,19 vs per Sunitinib, 0,29 per [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE), giacché è l'unico

farmaco, tra quelli analizzati, a brevetto scaduto. Per trasparenza, si ricorda come le percezioni dei professionisti coinvolti si riferiscano all'anno 2021. A oggi (Aprile 2022) anche Sunitinib risulta essere un farmaco genericato (come da Gazzetta Ufficiale n. 292 del 9 dicembre 2021), con inizio commercializzazione dal 23 gennaio 2022.

In ogni modo, da un punto di vista legale, molto importante risulta essere segnalare il “D.Lgs. 101/20: novità e conferme in riferimento alle esposizioni mediche” (EURATOM, 2020). In conformità con le normative nazionali, in Italia, i radiofarmaci vengono somministrati esclusivamente in centri specializzati dotati di letti protetti (principalmente, presso unità specializzate di medicina nucleare). In Italia i principali centri specializzati, formalmente autorizzati all'uso di radiofarmaci e, quindi, potenzialmente disponibili per la somministrazione di [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE, sono 43, con un totale di 198 posti letto protetti (AIMN, 2006). Chiaramente tale elemento presenta anche un impatto sull'accessibilità alle cure, che risulta essere limitata per la tecnologia innovativa.

5. Conclusioni

Dall'analisi delle differenti dimensioni di HTA, aspetti migliorativi di [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE si riconfermano con particolare riguardo ai profili di efficacia e sicurezza, con la rilevazione di un beneficio tecnico maggiore rispetto alle soluzioni terapeutiche alternative. Ulteriori vantaggi si sostanziano per quanto “concerne l'impatto economico e finanziario, nonché l'impatto sociale ed etico”. Si dovrebbe però lavorare in modo tale da superare il più possibile le eventuali difficoltà di accessibilità alle cure che sono stati registrati, in ragione del fatto che non tutti i centri italiani siano a oggi in grado di garantire tali opzioni terapeutiche per una questione organizzativa-strutturale, nonché per una questione di *background* professionale.

Degno di nota è infine il poter considerare come non vengano percepiti degli sforzi organizzativi ingenti nella fase di introduzione, così come nella fase di consolidamento dell'attività legata alla gestione delle RLT: è opportuno rammentare, difatti, come ci si trovi in una fase di consolidamento di utilizzo di [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE e che quindi tutta la fase di curva di apprendimento sia stata già abbondantemente superata dai centri rispondenti. Questo risultato deve confortare particolarmente i possibili *user* futuri, in quanto rappresenta un dato derivante dall'esperienza diretta dei clinici.

Da questo punto di vista, l'introduzione di [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE comporta dei potenziali benefici così come dei limiti in determinate circostanze. Si riporta di seguito

una tabella in cui si illustrano i principali punti di forza e di debolezza, in relazione alle dimensioni analizzate, così da potere riassumere quanto fatto e avere una visione di insieme.

Tabella 39 – Punti di forza e debolezza [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE

Dimensione	Punti di Forza	Punti di Debolezza
Descrizione della patologia e Rilevanza generale e tecnica	<ul style="list-style-type: none"> • Buoni risultati in termini di validazione della letteratura disponibile sul radiofarmaco, con un ottimo risultato in termini di PFS e di forza delle evidenze 	<ul style="list-style-type: none"> • Linee Guida AIOM 2020 raccomandano l'utilizzo del radiofarmaco per il trattamento dei GEP NET di grado G1 e G2, ma dichiarano una qualità globale delle evidenze bassa
Sicurezza	<ul style="list-style-type: none"> • Ridotta incidenza degli eventi avversi da studi di letteratura, percepita anche dai professionisti • Molto apprezzato il grado di sicurezza e tollerabilità generali della terapia 	<ul style="list-style-type: none"> • Possibili rischi in termini di contaminazione ambientale e sicurezza per l'operatore, soprattutto in un'ottica di cambio delle prassi organizzative si deve ricordare la rilevanza della stesura di una procedura o protocollo a livello aziendale
Efficacia	<ul style="list-style-type: none"> • Ottimi <i>outcome</i>, soprattutto in termini di PFS mediana come emerge dagli studi di letteratura, confermati anche dalla percezione dei professionisti coinvolti 	<ul style="list-style-type: none"> • Non si rilevano particolari criticità per questa dimensione
Impatto economico	<ul style="list-style-type: none"> • Ottimi risultati in termini di costo-efficacia 	<ul style="list-style-type: none"> • Costo del percorso associato al trattamento a causa dei costi di ospedalizzazione e ai costi vivi del radiofarmaco • Forte disomogeneità per gli aspetti di tariffazione e codifica della prestazione: è prassi quella di adottare il DRG 409 ad alto rischio di inappropriatezza: sarebbe auspicabile costruire una tariffa <i>ad hoc</i> per la somministrazione di tale radiofarmaco a livello nazionale
Impatto organizzativo	<ul style="list-style-type: none"> • Impatto più che positivo in termini di processi di collegamento tra UU.OO. e <i>team</i> multidisciplinare che prende in carico il paziente • Possibilità di prendere in considerazione alternative nel <i>setting</i> di erogazione della prestazione associata al trattamento con [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE per raggiungere ulteriori benefici organizzativi • Potenziale liberazione di risorse organizzative correlato a un minore 	<ul style="list-style-type: none"> • Sforzi sono da calcolare in termini di formazione del personale e riunioni nei primi 12 mesi di introduzione del radiofarmaco, ammortizzati poi nel lungo periodo • Tempistiche di erogazione di alcune fasi del processo seguito dal paziente trattato con [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE differenti nei Centri analizzati → margini di manovra in termini di efficientamento di tali attività

	<p>numero di visite specialistiche di <i>follow-up</i>, nonché a minori tempistiche correlate alla gestione del farmaco</p>	
Equità	<ul style="list-style-type: none"> Alta accessibilità nei centri che hanno investito in questa alternativa tecnologica 	<ul style="list-style-type: none"> Ancora presenti fenomeni di migrazione sanitaria per la somministrazione del radiofarmaco Prestazione giudicata non facile da erogare dai professionisti coinvolti a causa della necessità di un <i>setting</i> ospedaliero protetto
Impatto sociale ed etico	<ul style="list-style-type: none"> La percezione dei professionisti coinvolti dimostra un'alta soddisfazione da parte del paziente e un buon tasso di aderenza alla terapia, "con un conseguente miglioramento della qualità di vita del paziente" "Impatto positivo sui costi sociali direttamente sostenuti dal paziente" 	<ul style="list-style-type: none"> "Impatto sui costi sociali direttamente sostenuti dal paziente", soprattutto in caso di migrazione sanitaria
Impatto legale	<ul style="list-style-type: none"> Aspetto più apprezzato dai professionisti coinvolti risulta essere il soddisfacimento dei requisiti di sicurezza richiesti 	<ul style="list-style-type: none"> Necessità di regolamentare la rimborsabilità della tecnologia

Attraverso questa *overview*, è facilmente intuibile come [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE sia una più che valida alternativa tecnologica per gli ottimi risultati in termini di sicurezza ed efficacia, da erogare ai pazienti affetti da GEP NET di grado G1 e G2, qualora la struttura sia in grado di proporla a tali pazienti. Importanti risultati si rilevano anche da un punto di vista economico e organizzativo. Da un lato, infatti, l'adozione consolidata del radiofarmaco è correlato a un investimento del 6%, assumendo sia il punto di vista del SSN sia il punto di vista aziendale, generando però degli ottimi vantaggi da un punto di vista organizzativo, in termini di liberazione di risorse.

Come già osservato durante l'analisi, esistono però alcuni aspetti su cui porre maggiore attenzione per una più facile introduzione di tale radiofarmaco facendo leva non solo sulla necessità di lavorare su protocolli e/o procedure per la gestione del paziente in trattamento con [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE in un *setting* diverso da quello della degenza ospedaliera pur rimanendo in un contesto di radioprotezione, ma anche sulla necessità di valutare le possibili evoluzioni di rendicontazione, per comprendere strade alternative che remunerino adeguatamente le prestazioni, ma che al contempo

riducano l'impatto di DRG a elevato rischio inappropriatezza per la valutazione dei presidi ospedalieri.

A tale proposito, le informazioni riportate in queste pagine potrebbero essere utili sia per creare una maggiore consapevolezza sugli aspetti di assorbimento di risorse, sia sulla valutazione e ottimizzazione del percorso di questa categoria di pazienti, sotto un profilo organizzativo, nonché con riferimento all'opportunità di modificare le attuali tariffe esistenti, costruendone una *ad hoc*, così sia da ridurre la forte disomogeneità riscontrata sul territorio nazionale per la codifica di tali prestazioni, sia così da gestire meglio gli aspetti di utilizzo di tariffe, sia per le aziende ospedaliere, sia per il sistema sanitario nel suo complesso.

Bibliografia

- Alexandraki K.I., Kaltsas G. (2012). Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: new insights in the diagnosis and therapy. *Endocrine*, 41(1), 40-52.
- Associazione Italiana di Medicina Nucleare ed Imaging Molecolare (2006). Il Libro Bianco della Medicina Nucleare in Italia. Disponibile online al link:
https://www.aimn.it/pubblicazioni/pubvarie/libro_bianco_AIMN_06.pdf
- Brabander T., van der Zwan W.A., Teunissen J.J.M., et al. (2017). Long-Term Efficacy, Survival, and Safety of [¹⁷⁷Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate in Patients with Gastroenteropancreatic and Bronchial Neuroendocrine Tumors. *Clin Cancer Res*, 23(16), 4617–24. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2743
- Cirillo F. (2005). The epidemiology of neuroendocrine tumours. The dimension of a problem, a problem of dimension. *European Journal of Oncology*, 10 (1), 55-62
- Determina 501/2019 dell'11 marzo 2019. Riclassificazione del medicinale per uso umano «Lutathera», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537 (GU n.75 del 29-3-2019)
- Determina n. 1042/2021 del 9 settembre 2021. Regime di rimborsabilità e prezzo a seguito di nuove indicazioni terapeutiche e rinegoziazione del medicinale per uso umano «Afinitor». (GU n.223 del 17-09-2021)
- Determina n. 187/2019 del 6 febbraio 2019. Rinegoziazione del medicinale per uso umano «Sutent», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (GU n.43 del 20-02-2019)
- Diez M., Teulé A., Salazar R. (2013). Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: diagnosis and treatment. *Ann Gastroenterol.*, 26(1), 29–36.
- EUNetHTA (2016), The HTA Core Model, Version 3.0. Gennaio. Available at:
<http://eunetha.eu/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/HTACoreModel3.0.pdf>
- European Medicines Agency (2016). Assesment report. SomaKit TOC International non-proprietary name: edotreotide Procedure No. EMEA/H/C/004140/0000. EMA/734748/2016 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).
- Faivre S., Niccoli P., Castellano D. et al. (2017). Sunitinib in pancreatic neuroendocrine tumors: updated progression-free survival and final overall survival from a phase III randomized study. *Annals of Oncology*, 28, 339-353. doi: 10.1093/annonc/mdw561
- Foglia E., Lettieri E., Ferrario L., Porazzi E., Garagiola E., Pagani R., Bonfanti M., Lazzarotti V., Manzini R., Masella C., Croce D. (2017). Technology assessment in hospitals: lessons learned from an empirical experiment. *Int J Technol Assess Health Care*, 33(2), 288-296.
- Linee Guida Neoplasie Neuroendocrine, AIOM (2019). Disponibile online su:
https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2019/10/2019_LG_AIOM_Neuroendocrini.pdf
- Mauskopf J.A., Sullivans S.D., Annemans L. et al. (2007). Principles of good practice for *budget* impact analysis: report of the ISPOR task force on good research practices-*budget* impact analysis. *Value Health*, 10, 336-47
- Partelli S., Maurizi A., Tamburrino D. et al. (2014). GEP-NETS update: a review on surgery of gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors. *European Journal of Endocrinology*, 171(4), R153-R162
- Raymond E., Dahan L., Raoul J.L. et al. (2011). Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med.*, Feb 10, 364(6), 501-13.
- Raymond E., Dahan L., Raoul J.L. et al. (2011). Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med.*, Feb 10, 364(6), 501-13. doi: 10.1056/NEJMoa1003825.

- Spada F., Campana D., Lamberti G., Laudicella R., Dellamano L., Dellamano R., Baldari S. (2021). [¹⁷⁷ Lu]Lu-DOTA-TATE versus standard of care in adult patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP-NETs): a cost-consequence analysis from an Italian hospital perspective. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.*, Dec 24.
- Strosberg J., El-Haddad G., Wolin E. *et al.* (2017). Phase 3 Trial of 177 Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med.*, 12, 376(2), 125-135. doi: 10.1056/NEJMoa1607427.
- Strosberg J., El-Haddad G., Wolin E. *et al.* (2017). Phase 3 Trial of 177Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med.*, 376(2), 125-135
- Strosbert J.R., Caplin M.E., Kunz P.L. *et al.* (2021). ¹⁷⁷Lu-Dotatate plus long-acting octreotide versus high-dose long-acting octreotide in patients with midgut neuroendocrine tumours (NETTER-1): final overall survival and long-term safety results from an open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.*, 22(12), 1752-1763. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00572-6.
- Yao C.Y., Fazio N., Singh S. *et al.* (2016). Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*, 387, 968–77. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00817-X
- Yao C.Y., Pavel M., Lombard-Bohas C., Van Cutsem E., Voi M., Brandt U. *et al.* (2016). Everolimus for the Treatment of Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Overall Survival and Circulating Biomarkers From the Randomized, Phase III RADIANT-3 Study. *Journal of Clinical Oncology*, 34(32), 3906-3913. doi: 10.1200/JCO.2016.68.0702
- Yao J.C., Shah M.H., Ito T. *et al.* (2011). Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.*, 364(6), 514-23

La presente attività di ricerca è stata realizzata con il contributo non condizionante di Advanced Accelerator Applications.

