

Analisi di impatto sul budget sanitario italiano di gilteritinib per il trattamento della leucemia mieloide acuta FLT3+ recidivante o refrattaria

Budget Impact analysis of gilteritinib for the treatment of relapsed or refractory FLT3+ acute myeloid leukemia in Italy

Francesca Fiorentino¹, Paola La Malfa¹, Paolo di Rienzo²

Abstract

Introduzione. La leucemia mieloide acuta (LMA) è una malattia rara, la cui prognosi peggiora in presenza di mutazioni del gene FLT3. Questo studio stima l'impatto finanziario sul budget del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) italiano dell'introduzione di gilteritinib come monoterapia per pazienti adulti con LMA FLT3+ recidivante/refrattaria (R/R).

Metodi. Il modello si basa su una struttura ad albero decisionale in cui i pazienti sono stratificati in due popolazioni a seconda che ricevano o meno un trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT), seguita da due diversi *partitioned survival models* con tre stati di salute: senza evento, post-evento e morte. L'analisi considera la prospettiva del SSN e un orizzonte temporale di 3 anni. I dati di efficacia derivano principalmente dallo studio clinico di fase III di gilteritinib (ADMIRAL); la popolazione eleggibile da fonti di letteratura, dati *real-world* e interviste con esperti. Il modello considera i seguenti costi: acquisto e somministrazione farmaco; test diagnostici per mutazioni FLT3; HSCT; *follow-up*; eventi avversi; fine vita. I costi unitari derivano da tariffari nazionali e letteratura.

Risultati. Nei primi tre anni di commercializzazione, la popolazione eleggibile annua stimata è di 347 pazienti. L'introduzione di gilteritinib, considerando un progressivo incremento delle quote di mercato del 42%, 59% e 60%, determinerà un incremento stimato della spesa di €6,2, €15,2 e

€18,2 milioni rispettivamente all'anno 1, 2 e 3. Accordi riguardo sconti confidenziali potrebbero ridurre tale impatto.

Conclusioni. Si stima che gilteritinib determinerà un incremento significativo dei benefici di salute, a fronte di un aumento contenuto dei costi per il SSN.

Keywords: Analisi di Budget Impact; Leucemia mieloide acuta; Italia.

English abstract

Introduction. Acute myeloid leukemia (AML) is a rare disease whose prognosis worsens in the presence of mutations of FLT3 gene. This study estimated the financial impact of introducing gilteritinib as monotherapy for the treatment of adult patients with relapsed or refractory (R/R) FLT3+ AML on the Italian National Health System (NHS) budget.

Methods. A budget impact model was developed based on a decision-tree component stratifying patients on hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), followed by two separate three-state partitioned survival models (Without event, Post-event and Death). The analysis considered the NHS perspective and a 3-year time horizon. Efficacy inputs were mainly appraised from gilteritinib's phase III clinical trial (ADMIRAL), while eligible population was estimated based on published literature, real-world data and experts' opinion. Included costs were related to drug acquisition and administration; test for the identification of mutations in the FLT3 gene; HSCT; patient follow-up; adverse events and end of life. Unit costs were retrieved from national tariffs and published literature.

Results. In the first three years of commercialization, yearly eligible population was estimated at 347. The introduction of gilteritinib, with a progressive increase of market share of 42, 59 and 60 percent, is expected to overall increase NHS healthcare expenditure by €6.2, €15.2 and €18.2 million at

¹ IQVIA Italia, Milano

² Astellas Pharma Italia, Milano

Indirizzo per la corrispondenza:

Francesca Fiorentino

Via Fabio Filzi, 29, 20124 Milano MI, Italy

E-mail: francesca.fiorentino@iqvia.com

year 1, 2 and 3, respectively. Confidential discount agreement may lower the overall budget impact.

Conclusion. The introduction of gilteritinib for the treatment of patients with R/R FLT3+ AML is expected to increase health benefits while slightly increasing costs for the NHS.

Introduzione

La leucemia mieloide acuta (LMA) è una neoplasia ematologica rara a rapida progressione, caratterizzata dalla proliferazione incontrollata di cloni di cellule staminali ematopoietiche della linea mieloide che non hanno completato il processo di maturazione (blasti) [1,2]. Diffusa maggiormente tra la popolazione maschile e ultrasessantacinquenne, la patologia rappresenta in Italia il 25%-30% di tutte le leucemie e lo 0,6% di tutti i tumori [3], con una prevalenza di circa 9.700 pazienti [3] e un'incidenza stimata di più di 3.000 nuovi casi ogni anno [4,5].

La LMA è associata a un'elevata mortalità e a un impatto significativo sulla qualità della vita, con un tasso di sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi compreso tra il 15% e il 27% [6–10]; tale valore è significativamente inferiore a quello riportato per i tumori in qualsiasi sito di origine in Europa (54%) [7].

Le mutazioni del gene FLT3 (FLT3+), presenti nel 30% dei casi [11], costituiscono un fattore prognostico particolarmente sfavorevole per i pazienti, comportando una durata di remissione più breve e un conseguente aumento del rischio di sviluppare recidiva [1,11–14]. La sopravvivenza mediana per i pazienti con LMA FLT3+ è compresa tra 15,2 – 15,5 mesi [14], riducendosi a 6 mesi [15–17] in presenza di malattia recidivante o refrattaria (R/R).

Prima dell'introduzione di gilteritinib, le uniche opzioni terapeutiche disponibili per i pazienti con LMA FLT3+ R/R (in seconda linea) erano chemioterapia ad alta o bassa intensità, trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) o *Best Supportive Care* (BSC): la prima è frequentemente associata a elevata tossicità e rischio di morte, in particolare nei pazienti anziani e con comorbidità importanti [18,19]; la seconda è possibile solo per pazienti giovani (fino ai 65 anni) e in buone condizioni di salute [11,12,20]; la terza rappresenta l'unica opzione per i pazienti anziani e/o non eleggibili alla chemioterapia [12].

Gilteritinib, ottenendo l'approvazione prima negli Stati Uniti d'America nel 2018 [21] e poi, nel 2019 in Europa [22], è stata la prima *target therapy* raccomandata dalle linee guida internazionali [23] per il trattamento specifico in monoterapia dei pazienti adulti con LMA FLT3+ R/R. In Italia, il farmaco ha raggiunto l'attribuzione del requisito dell'innovazione terapeutica condizionata [24] e ha ottenuto la rimborsabilità in classe H nel marzo 2021 [24] per i pazienti con LMA FLT3+ R/R esclusi i pazienti con rischio citogenetico sfavorevole ed escludendo la ripresa del trattamento per i pazienti in fase post-trapianto allogenico (HSCT) [25]. La decisione di rimborsabilità si è basata principalmente sui

risultati dello studio clinico di fase III, multicentrico, randomizzato, *open-label* ADMIRAL [26], in cui gilteritinib è stato confrontato con chemioterapia di salvataggio. Dallo studio è emerso che, rispetto alle altre opzioni terapeutiche, la nuova molecola è significativamente più efficace in termini di sopravvivenza globale (*Overall Survival*, OS), tasso e durata di remissione completa con recupero ematologico completo (*Complete Response*, CR) o parziale (*CR with partial hematological recovery*, CRh) [26].

L'obiettivo di questo studio è quello di analizzare l'impatto finanziario sul budget del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) italiano associato all'introduzione di gilteritinib per il trattamento dei pazienti adulti con LMA FLT3+ R/R.

Metodi

L'analisi di impatto sul budget considera la prospettiva del SSN italiano confrontando, in un orizzonte temporale di tre anni, due diversi scenari: uno scenario in cui gilteritinib è disponibile per il trattamento dei pazienti con LMA FLT3+ R/R (in linea con i criteri di rimborsabilità definiti in Italia dall'Agenzia Italiana del Farmaco – AIFA) e uno di base in cui gilteritinib non è disponibile. In quest'ultimo scenario le opzioni terapeutiche considerate sono lo *Standard of Care* (SoC), vale a dire la chemioterapia (riassunta nelle sue declinazioni in una media ponderata dei quattro regimi usati nello studio clinico di riferimento ADMIRAL, ossia azacitidina, FLAG_IDA, MEC e LDAC) e la *Best Supportive Care* (BSC).

Il modello si basa sulla stima del costo medio per paziente nel primo, secondo e terzo anno dall'inizio del trattamento con gilteritinib o con lo SoC. Il costo calcolato nel modello è quindi un costo per paziente rappresentativo che tiene in considerazione i costi sostenuti in ciascun anno di terapia, i quali dipendono dalla probabilità che i pazienti si trovino in ogni stato di salute (inclusa la morte). Il costo medio per paziente associato a ogni opzione terapeutica è poi moltiplicato per la numerosità della coorte di individui che si stima riceveranno le varie opzioni terapeutiche in ciascuno scenario. La coorte di individui trattata con le varie opzioni terapeutiche in ciascun anno risulta dalle stime epidemiologiche dei pazienti eleggibili al trattamento e le rispettive quote di mercato.

I risultati in termini di variazione di spesa per acquisizione di farmaci sono stati rapportati alla spesa oncologica in Italia, assumendo che la spesa oncologica rimanga costante nei prossimi tre anni.

Le analisi sono state condotte in linea con le raccomandazioni dell'*International Society of Pharmacoeconomics and Outcome Research* (ISPOR) [27]. Le principali fonti di informazioni sono state lo studio clinico di fase III ADMIRAL [26], studi pubblicati, dati *real word* e, in assenza dei precedenti, l'opinione di due esperti clinici italiani.

Sono infine state condotte delle analisi di sensibilità deterministica variando i parametri più incerti e condotte analisi

di scenario considerando diverse ipotesi di sconto per i farmaci, al fine di valutare l’impatto di eventuali sconti confindenziali concordati con il regolatore.

Struttura del Modello

Il modello utilizzato per stimare la proporzione di pazienti in ciascuno stato di salute, necessario poi a stabilire un costo medio per paziente rappresentativo per anno di terapia, si basa su una struttura ad albero decisionale, che distingue la popolazione totale tra pazienti con e senza una prognosi di HSCT, seguita da una *partitioned survival* con tre stati di salute: senza evento, post-evento e morte (Figura 1).

In linea con lo studio clinico [26], gli eventi considerati nel modello sono ricaduta, fallimento del trattamento e morte. Tutti i pazienti cominciano nello stato di “inizio del trattamento” seguito dallo stato di salute “trattamento senza trapianto”; quest’ultimo viene mantenuto per 4 mesi dai pazienti trattati con gilteritinib e per 3 mesi da quelli sottoposti a chemioterapia (tempo medio fino al trapianto osservato nei due gruppi di trattamento dello studio ADMIRAL) [26]. Successivamente, una parte dei soggetti transita negli stati di salute “con trapianto” (nella parte inferiore della Figura 1): pertanto, dal terzo o quarto mese, i pazienti che ricevono un trapianto avranno curve di sopravvivenza diverse dai pazienti che non lo ricevono. Il modello è stato inizialmente concepito e costruito per il contesto inglese, poi adattato al contesto italiano considerando costi unitari, pratica clinica ed epidemiologia nazionale.

Le elaborazioni sono state eseguite con Microsoft Excel® integrando diverse fonti di informazione, presentate con maggiore dettaglio nelle prossime sezioni.

Fonti dei dati epidemiologici e stima della popolazione eleggibile al trattamento

La stima della numerosità della coorte dei pazienti con LMA FLT3+ R/R è stata effettuata combinando tra loro fonti epidemiologiche italiane e riferimenti da studi internazionali, secondo la metodologia illustrata in Figura 2. Attraverso un processo a cascata è stato quindi calcolato il numero di pazienti potenzialmente candidabili al trattamento con gilteritinib.

Si è partiti dalla stima dei pazienti con diagnosi di LMA trattati in prima linea [4,5], poi suddivisi tra pazienti che presentano o meno la mutazione FLT3 [28].

Tra i pazienti che inizialmente non presentano la mutazione FLT3, si considera che solo i pazienti con recidiva a chemioterapia (sia bassa sia alta intensità) possano sostenere una nuova linea di terapia. Tra questi sono considerati LMA FLT3+ R/R i pazienti che risultano positivi alla mutazione (10% [29,30]) quando sottoposti a re-test. I pazienti FLT3 negativi refrattari alla chemioterapia, visto l’arco temporale ridotto, non si considerano possano cambiare la mutazione. Tra i pazienti inizialmente FLT3+, vengono considerati LMA FLT3+ R/R sia i pazienti che in un primo momento hanno risposto alla chemioterapia e hanno poi sviluppato recidiva al trattamento sia i pazienti FLT3+ refrattari alla

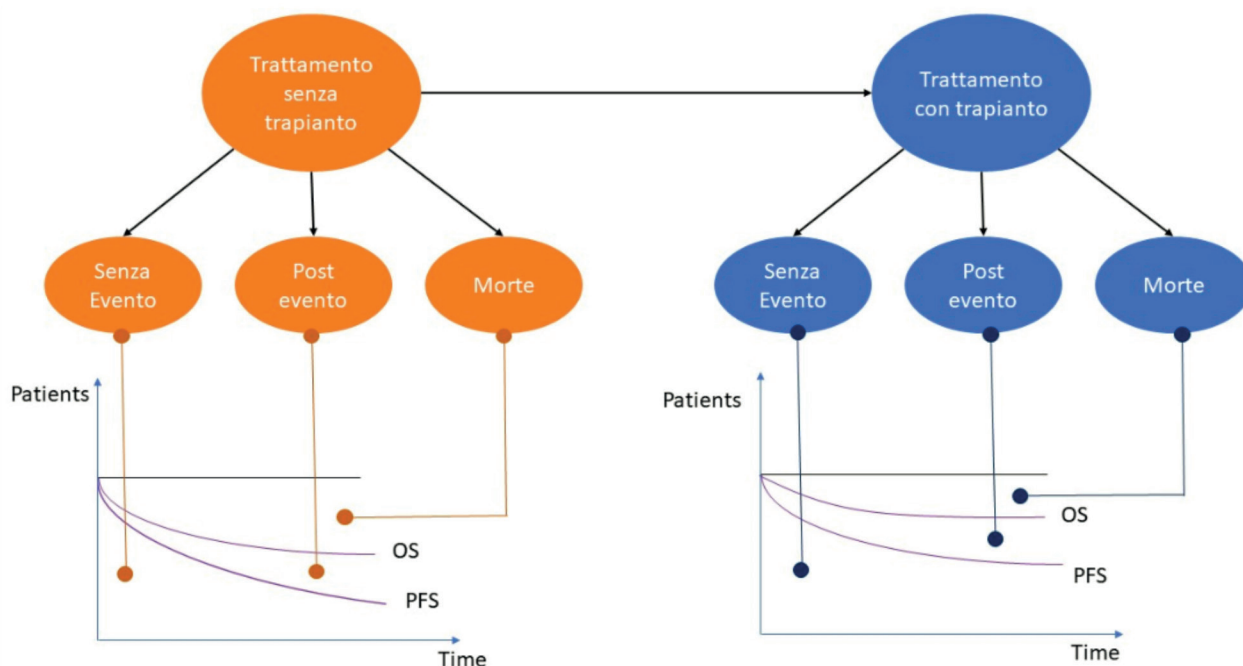


Figura 1. Struttura del modello di impatto sul budget

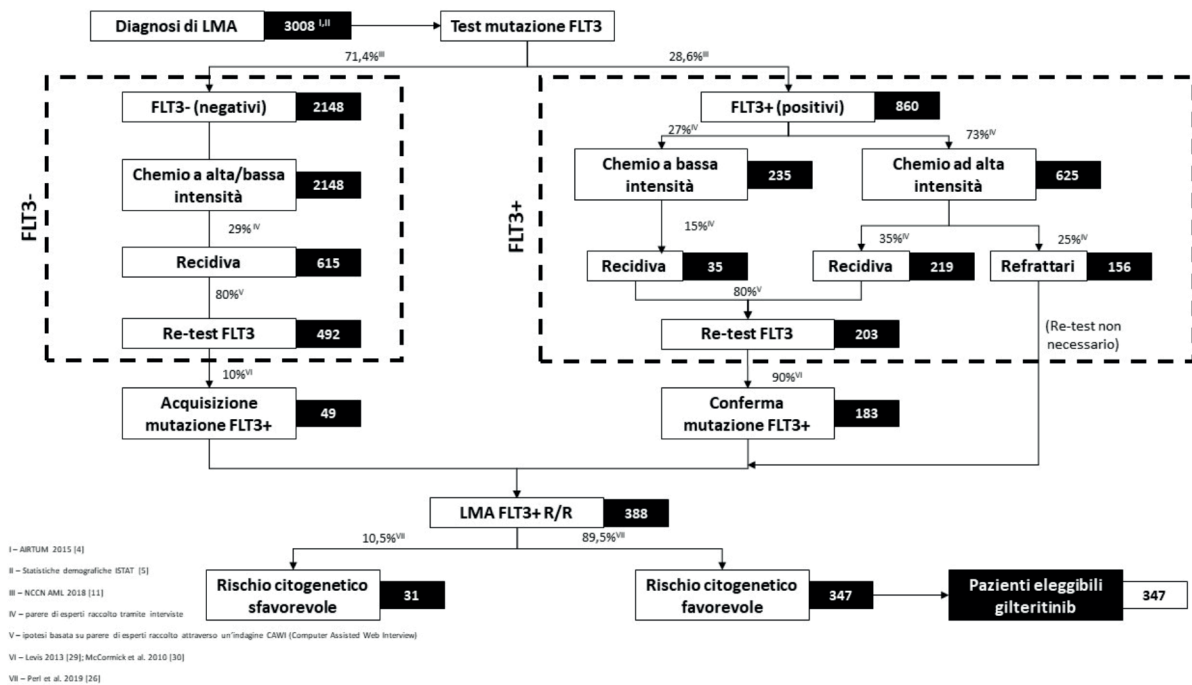


Figura 2. Algoritmo epidemiologico dei pazienti con LMA FLT3+

chemioterapia ad alta intensità. I primi solo in caso un nuovo test confermi la mutazione (cosa che avviene nel 90% dei casi [29,30]), i secondi sempre visto il ridotto intervallo di tempo tra il test iniziale e la seconda linea di trattamento. Al contrario, i pazienti refrattari alla chemioterapia a bassa intensità, vengono considerati sempre non eleggibili ad altri trattamenti sistemici, potendo ricevere solo la terapia di supporto.

La distribuzione dei pazienti trattati con chemioterapia ad alta o bassa intensità e il tasso di recidive e pazienti refrattari derivano da pareri di esperti, raccolti tramite interviste o tramite un'indagine CAWI (*Computer Assisted Web Interview*) sviluppata ad hoc su 20 Centri specializzati nel trattamento della LMA. Dalla stessa indagine CAWI deriva che il tasso di re-test, che si attestava al 59% prima della disponibilità di gilteritinib, si considera possa aumentare fino all'80% in seguito alla commercializzazione del nuovo farmaco. La plausibilità di un aumento dell'utilizzo del test alla luce dell'introduzione di una *target therapy* è stato validato con i clinici italiani e oggetto di un'analisi di sensibilità deterministica. Si stima quindi un numero di pazienti con LMA FLT3+ R/R eleggibili ad una seconda linea di terapia pari a 388; tra questi circa il 10,5% [26] non è eleggibile al rimborso per il trattamento con gilteritinib, perché presenta un rischio citogenetico sfavorevole. Di conseguenza, il numero totale di pazienti eleggibili al trattamento con gilteritinib è di 347 all'anno. Si assume che la popolazione eleggibile sia costante nei tre anni di analisi.

La proporzione di pazienti che riceve attualmente la BSC è stata stimata in base all'opinione di due esperti clinici italiani. Per stimare il mix di trattamenti nello scenario con gilteritinib si ipotizza una quota di penetrazione del mercato del nuovo farmaco pari a 42%, 59%, 60% rispettivamente nel primo, secondo e terzo anno di commercializzazione e che le quote delle altre opzioni terapeutiche mantengano fra di loro lo stesso rapporto di forza rispetto allo scenario senza gilteritinib (**Tabella 1**).

Per considerare il progressivo inserimento dei pazienti in terapia nel corso dei 12 mesi di ciascun anno, i calcoli sono stati aggiustati considerando una *half cycle correction*. Questa correzione riflette il fatto che i pazienti incidenti possano cominciare il trattamento in qualunque giorno dell'anno e che pertanto un paziente rappresentativo contribuisca ai costi mediamente per 6 mesi in ciascun ciclo del modello.

Fonti e stime degli input di costo del modello

I costi diretti considerati sono relativi a: acquisizione e somministrazione dei trattamenti farmacologici; il test per l'identificazione delle mutazioni sul gene FLT3; HSCT; il *follow-up* dei pazienti; gli eventi avversi e fine vita. Il modello contabilizza tutti i costi nel primo anno di trattamento, tranne quelli associati al *follow-up* e il fine vita che sono considerati, rispettivamente, in tutti gli anni di trattamento e nell'anno della morte.

I costi associati ai trattamenti farmacologici e la loro somministrazione sono stati valorizzati considerando i seguenti

Tabella 1. Distribuzione dei pazienti per trattamento in base a scenario di analisi

Trattamento	SCENARIO SENZA GILTERITINIB			SCENARIO CON GILTERITINIB		
	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 1	Anno 2	Anno 3
Gilteritinib	-	-	-	42,0%	59,0%	60,0%
Azacitidina	13,0%	13,0%	13,0%	7,5%	5,3%	5,2%
FLAG-IDA	25,9%	25,9%	25,9%	15,0%	10,6%	10,4%
MEC	13,0%	13,0%	13,0%	7,5%	5,3%	5,2%
LDAC	10,5%	10,5%	10,5%	6,1%	4,3%	4,2%
Decitabina	13,0%	13,0%	13,0%	7,5%	5,3%	5,2%
Best supportive care	24,6%	24,6%	24,6%	14,3%	10,1%	9,9%
Totale	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

FLAG-IDA = fludarabina, citarabina, fattore stimolante la formazione di colonie di granulociti [G-CSF], idarubicina; MEC = mitoxantrone, etoposide, citarabina; LDAC = citarabina a basso dosaggio.

parametri (**Tabella 2**): 1) l'area di superficie corporea (1,7 m²), stimata a partire dai dati di *real world* estrapolati dal database *Oncoview* dei pazienti con LMA; 2) il dosaggio e la *Relative Dose Intensity* (RDI) registrata nello studio ADMIRAL [26]; 3) l'ottimizzazione delle somministrazioni per evitare gli sprechi (*vial sharing*); 4) il prezzo *Ex Factory*, IVA esclusa, al netto delle riduzioni temporanee di legge del 5%+5%, ove applicabile [31,32]; 5) il numero di cicli di trattamento (28 giorni per ciclo) in funzione della durata di esposizione al farmaco (ADMIRAL [33]); 6) il costo della somministrazione per via sottocutanea (SC) o endovenosa

(EV) della chemioterapia, stimato sulla base del Tariffario Nazionale DRG (codice 492 pari a € 353,00) [34].

Il costo medio della terapia SoC (acquisizione e somministrazione), considerando le quote di mercato delle varie opzioni di trattamento e BSC, è stato stimato a € 5.213,82 (**Tabella 2**).

Le fonti di informazione utilizzate per valutare le altre voci di costo sono eterogenee. I costi relativi al test per l'identificazione delle mutazioni FLT3+ sono stati stimati in base al Tariffario Nazionale [35] e considerati, con un approccio conservativo, solo nello scenario con gilteritinib. I costi di

Tabella 2. Costi di acquisizione e somministrazione associati al trattamento con gilteritinib e chemioterapia

Trattamento	RDI	Confezione	Prezzo per fiala/compressa	Costo di acquisizione (ciclo di 28 giorni)	N. cicli di trattamento	Costi di acquisizione e somministrazione
Gilteritinib	99,2%	40 mg – 84 compresse	€ 179,48	€ 15.380,34	5,25	€ 80.800,38
SoC*	NA	NA	NA	NA	NA	€ 5.213,82
Azacitidina	101,0%	100 mg – 1 flaconcino	€ 319,49	€ 2.879,05	2,24	€ 11.991,76
FLAG-IDA				€ 2.191,49	1,02	€ 4.398,76
G-CSF	87,0%	0,3 mg/ 1ml – 1 flaconcino	€ 127,95	€ 946,10	-	-
Fludarabina	98,8%	50 mg/ 2 ml – 1 flaconcino	€ 80,79	€ 407,15		
Citarabina	98,6%	2 g/ 20 ml – 1 fiala	€ 28,04	€ 234,98		
Idarubicina	98,7%	10 mg/ 10 ml – 1 fiala	€ 119,90	€ 603,25		
MEC				€ 491,12	1,13	€ 2.541,36
Mitoxantrone	105,4%	20 mg/ 10 ml – 1 flaconcino	€ 83,90	€ 300,98	-	-
Etoposide	105,7%	100 mg/ 5 ml – 1 fiala	€ 7,10	€ 63,77		
Citarabina	106,0%	2 g/ 20 ml – 1 fiala	€ 28,04	€ 126,37		
LDAC	90,1%	100 mg/ 5 ml – 5 fiale	€ 7,83	€ 28,21	1,68	€ 5.989,23
Decitabina	96,8%	50 mg - 1 flaconcino	€ 1.110,08	€ 3774,27	2,24	€ 12.009,98
Best Supportive Care	NA	NA	NA	NA	NA	€ 0,00

RDI = Relative Dose Intensity; SoC: Standard of Care; FLAG-IDA = fludarabina, citarabina, fattore stimolante la formazione di colonie di granulociti [G-CSF], idarubicina; MEC = mitoxantrone, etoposide, citarabina; LDAC = citarabina a basso dosaggio.

*SoC come media ponderata dei vari regimi (Tabella 1).

Tabella 3. Fonti di dati utilizzate per stimare i costi diretti (costi di acquisizione e somministrazione dei farmaci esclusi)

Voce	Costo	Osservazioni e fonti
Test per l'identificazione della mutazione FLT3		
Test	€ 215,02	Il costo unitario deriva dal Tariffario Nazionale (codici 91.30.3 e 91.36.5) ³⁵ . Voci del Tariffario validate da esperti italiani. Il costo è stato considerato nel primo anno di terapia, solo per gilteritinib.
Trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT)		
Trapianto	€ 81.416,64	Somma dei costi preparatori (€ 21.610,64) e costi di ospedalizzazione (€ 59.806,00) ³⁶ . Il costo è stato considerato nel primo anno di terapia per i pazienti che ricevono trapianto.
Follow-up pazienti		
Senza evento senza trapianto gilteritinib	€ 914,86	Il consumo di risorse in ambulatorio è indipendente dal trattamento ed è stato stimato sulla base di un <i>chart review</i> Europeo con 93 pazienti con LMA FLT3+ R/R ³⁷ . Le risorse in ospedale sono state stimate sulla base dello studio ADMIRAL ³³ e sono diverse per i pazienti in chemioterapia alto dosaggio, basso dosaggio e gilteritinib. Per il <i>follow-up</i> dei pazienti senza evento con trapianto sono stati consultati due esperti italiani. Costi unitari da Tariffe Nazionali ³⁵ .
Senza evento senza trapianto SoC	€ 2.031,85	
Senza evento con trapianto	€ 398,52	
Post-evento senza trapianto	€ 1.517,39	
Post-evento con trapianto	€ 1.517,39	
Eventi Avversi		
Anemia	€ 1.197,88	Due esperti italiani hanno indicato l'utilizzo medio per paziente relativo a: cure ospedaliere, visite in pronto soccorso, visite mediche, test diagnostici (e.g. radiografie, TAC ed esami del sangue), trattamenti farmacologici e, quando applicabile, altri trattamenti (e.g. trasfusioni di sangue, ossigenoterapia). Costi unitari da Tariffe Nazionali ³⁶ e dati IQVIA 2019. I costi sono stati considerati nel primo anno di terapia.
Aumento dei livelli di ALT	€ 39,55	
Aumento dei livelli di AST	€ 39,55	
Aumento della creatinichinasi	€ 46,09	
Neutropenia febbrile	€ 1.493,33	
Iperglicemia	€ 56,42	
Ipertensione	€ 10,33	
Ipokaliemia	€ 46,22	
Iponatriemia	€ 35,89	
Ipofosfatemia	€ 46,09	
Ipotensione	€ 35,89	
Neutropenia	€ 711,01	
Riduzione della conta dei neutrofili	€ 711,01*	
Riduzione della conta piastrinica	€ 153,89	
Polmonite	€ 1.173,75	
Trombocitopenia	€ 1.771,08	
Riduzione della conta dei globuli bianchi	€ 148,68	
Fine vita		
Fine vita	€ 4.752,23	Le risorse associate al fine vita si basano sull'opinione di esperti italiani. La durata media di degenza deriva dal Rapporto 2015-2017 a cura del Ministero della Salute ⁴⁵ . Costi unitari da Tariffe Nazionali e Regionali ^{35,38} . I costi sono stati considerati nell'anno della morte.

SoC=Standard of Care.

*Si assume lo stesso costo della neutropenia

esami, procedimenti e ospedalizzazione per il HSCT sono stati identificati a partire dalle informazioni pubblicate dal registro nazionale Italiano donatori midollo osseo e banche di sangue cordonale [36]. Le risorse associate alle restanti voci (*follow-up*, eventi avversi e fine vita) sono state stimate in base a un *chart review* Europeo con 93 pazienti affetti da

LMA FLT3+ R/R [37], ai dati di ADMIRAL [33] e all'opinione di due esperti italiani. I costi unitari sono stati stimati in base a tariffe nazionali [35], tariffe regionali [38] e dati IQVIA. Le fonti e le stime utilizzate per adattare le fonti di costo non farmacologico al contesto italiano sono riassunte nella **Tabella 3**.

Fonti e stime degli input clinici del modello

Le proporzioni di pazienti in ciascuno stato di salute nei tre anni di analisi, per trattamento, sono riassunte in **Tabella 4**. Le proporzioni sono state stimate a partire dalle curve di sopravvivenza libera da progressione e di sopravvivenza globale estrapolate a partire dai dati individuali dello studio ADMIRAL [26] (per la popolazione “senza trapianto” in trattamento con gilteritinib o chemioterapia) e di dati presenti in letteratura e di assunzioni (per i pazienti in trattamento “con trapianto” e in BSC). La proporzione di pazienti che riceve un trapianto dopo il trattamento iniziale con gilteritinib e chemioterapia si considera, in linea con i risultati di ADMIRAL [26], del 25,5% e 15,3%, rispettivamente. Si assume invece che i pazienti in BSC non siano eleggibili al trapianto. Le fonti e le assunzioni utilizzate per la calibrazione del modello sono sintetizzate nei materiali supplementari disponibili in appendice (**Tabella S1**). Per quanto concerne i nuovi casi, si assume che il loro numero rimanga costante nei tre anni considerati. Si è inoltre applicata una *half-cycle correction* per riflettere il progressivo inserimento dei pazienti in terapia nel corso dei 12 mesi di ciascun anno (**Tabella 5**).

Risultati

In base alle fonti e alle metodologie considerate si è stimata, nel primo anno, un’incidenza di 347 pazienti con LMA FLT3+ R/R, eleggibili al trattamento con gilteritinib (**Figura 2**).

Considerando la distribuzione dei pazienti tra i trattamenti identificati come SoC, il costo medio per paziente per l’acquisizione e somministrazione dello SoC è pari a € 5.213,82, mentre quello per gilteritinib è pari a € 80.800,38 (**Tabella 1**).

Si stima che il costo totale per paziente rappresentativo considerando tutti i costi (test per l’identificazione delle mutazioni del gene FLT3, HSCT, trattamento farmacologico, *follow-up*, eventi avversi e fine vita) sia di € 31.915,27 per i pazienti trattati con SoC e di € 120.448,77 per i pazienti trattati con gilteritinib (**Tabella 6**).

Infine la stima della spesa complessiva a carico del SSN, riassunta in **Tabella 7** e rappresentata graficamente nella **Figura 3**, è stata ottenuta integrando le stime dei costi per paziente rappresentativo (**Tabella 6**) e le stime relative alla popolazione eleggibile (**Tabella 5**).

Tabella 4. Proporzione di pazienti in media in ciascuno stato di salute

	Senza trapianto		Con trapianto		Morte	Totale
	FU senza progressione	FU con progressione	FU senza progressione	FU con progressione		
Gilteritinib						
Anno 1	28,6%	23,7%	15,3%	0,2%	32,1%	100%
Anno 2	5,1%	7,1%	16,3%	0,8%	70,7%	100%
Anno 3	2,4%	3,1%	12,9%	1,0%	80,5%	100%
SoC						
Anno 1	13,6%	27,3%	7,3%	0,2%	51,6%	100%
Anno 2	1,7%	4,0%	6,4%	0,4%	87,5%	100%
Anno 3	0,8%	1,5%	4,8%	0,5%	92,3%	100%

FU = Follow-up; SoC = Standard of care.

Tabella 5. Pazienti e trattamenti previsti nello scenario senza gilteritinib e con gilteritinib nei primi tre anni di commercializzazione del farmaco

	SCENARIO SENZA GILTERITINIB (A)			SCENARIO CON GILTERITINIB (B)		
	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 1	Anno 2	Anno 3
Pazienti eleggibili che avviano il trattamento con gilteritinib	-	-	-	97	184	198
Trattamenti completi con gilteritinib*	-	-	-	49	141	191
<i>Nuovi trattamenti</i>	-	-	-	49	92	99
<i>Trattamenti dall'anno precedente</i>	-	-	-		49	92
Pazienti eleggibili che avviano il trattamento con SoC	347	347	347	250	163	149
Trattamenti completi con SoC*	174	347	347	125	206	156
<i>Nuovi trattamenti</i>	174	174	174	125	82	75
<i>Trattamenti dall'anno precedente</i>		174	174		125	82

SoC=Standard of Care.

*Considerando l’*half cycle correction*.

Tabella 6. Costo medio per paziente incidente con LMA FLT3+ R/R previsto dall'inizio del trattamento nell'orizzonte temporale di 3 anni del modello di impatto sul budget sanitario

Voce	Primo anno di terapia	Secondo anno di terapia	Terzo anno di terapia	Totale
Gilteritinib				€ 120.448,77
Trattamenti farmacologici	€ 80.800,38	-	-	€ 80.800,38
Test per l'identificazione delle mutazioni FLT3	€ 215,02	-	-	€ 215,02
Trapianto (HSCT)	€ 20.766,19	-	-	€ 20.766,19
Eventi avversi	€ 2.017,86	-	-	€ 2.017,86
Follow-up	€ 8.192,37	€ 2.863,80	€ 1.662,55	€ 12.718,72
Fine Vita	€ 2.766,25	€ 868,66	€ 295,69	€ 3.930,60
SoC				€ 31.922,01
Trattamenti farmacologici	€ 5.213,82	-	-	€ 5.213,82
Test per l'identificazione delle mutazioni FLT3	-	-	-	€ 0,00
Trapianto (HSCT)	€ 9.402,44			€ 9.402,44
Eventi avversi	€ 1.140,70			€ 1.140,70
Follow-up	€ 9.172,50	€ 1.684,94	€ 866,84	€ 11.724,28
Fine Vita	€ 3.822,21	€ 475,95	€ 135,87	€ 4.434,03

SoC=Standard of Care

Tabella 7. Dettaglio della spesa a carico del Servizio Sanitario Nazionale: scenario senza (A) e con (B) gilteritinib e impatto (B-A).

	SENZA GILTERITINIB (A)		
	Anno 1	Anno 2	Anno 3
Totale senza gilteritinib	€ 4.926.083	€ 10.547.424	€ 11.606.965
Trattamenti farmacologici	€ 904.598	€ 1.809.197	€ 1.809.197
Test per l'identificazione delle mutazioni FLT3	-	-	-
Trapianto (HSCT)	€ 1.606.424	€ 3.343.098	€ 3.538.474
Eventi avversi	€ 194.891	€ 405.583	€ 429.286
Follow-up	€ 1.567.138	€ 3.549.217	€ 4.199.133
Fine vita	€ 653.032	€ 1.440.329	€ 1.630.875
	CON GILTERITINIB (B)		
	Anno 1	Anno 2	Anno 3
Totale con gilteritinib	€ 11.163.977	€ 25.720.219	€ 29.779.523
Trattamenti farmacologici	€ 6.412.590	€ 15.054.606	€ 17.415.174
Test per l'identificazione delle mutazioni FLT3	€ 15.062	€ 37.501	€ 45.926
Trapianto (HSCT)	€ 2.402.446	€ 5.325.021	€ 5.965.634
Eventi avversi	€ 256.335	€ 558.567	€ 616.637
Follow-up	€ 1.498.481	€ 3.460.854	€ 4.251.130
Fine vita	€ 579.062	€ 1.283.671	€ 1.485.023
	Differenza di budget (B-A)		
	Anno 1	Anno 2	Anno 3
Totale impatto	€ 6.237.895	€ 15.172.795	€ 18.172.558
Trattamenti farmacologici	€ 5.507.992	€ 13.245.409	€ 15.605.977
Test per l'identificazione delle mutazioni FLT3	€ 15.062	€ 37.501	€ 45.926
Trapianto (HSCT)	€ 796.022	€ 1.981.922	€ 2.427.159
Eventi avversi	€ 61.445	€ 152.984	€ 187.351
Follow-up	- € 68.657	- € 88.363	€ 51.997
Fine vita	- € 73.969	- € 156.658	- € 145.852

HSCT = trapianto di cellule staminali ematopoietiche; FLT3= mutazione sul gene tirosin chinasi 3 FMS-simile.

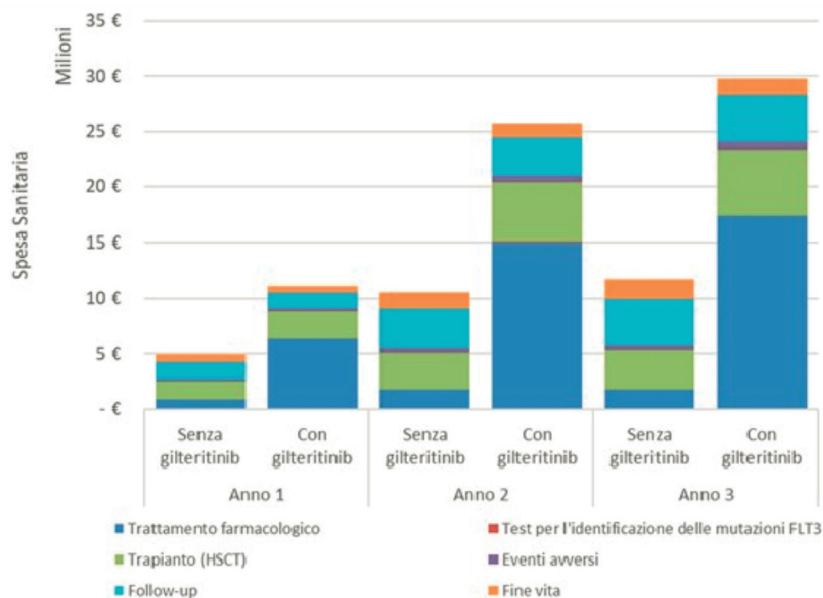


Figura 3. Spesa complessiva a carico del Servizio Sanitario Nazionale nello scenario senza gilteritinib e con gilteritinib

I risultati mostrano come l’utilizzo di gilteritinib nel trattamento dei pazienti con LMA FLT3+ R/R determini un impatto medio annuale di circa € 13,2 milioni e un impatto cumulativo, nei primi tre anni di commercializzazione, di € 39,6 milioni. L’incremento di spesa è per lo più associato ai costi del trattamento farmacologico (+€ 11,4 milioni in media all’anno), che equivalgono ad un incremento della spesa per farmaci oncologici di 0,2%, 0,6% e 0,6%, rispettivamente nel primo, secondo e terzo anno di commercializzazione (anno di base 2019) [39].

Nelle analisi di sensibilità univariate, emerge che con variazioni del 20% in termini di popolazione eleggibile e market

shares, i risultati variano del +/- 20% e +/- 17%, rispettivamente. I risultati variano invece dell’11% se si considerano diversi tassi di test per la mutazione FLT3+. Infine, le variazioni del 50% dei costi relativi ai test, follow-up e trapianto hanno un impatto sempre inferiore al 10% sui risultati (Figura 4).

Nelle analisi di scenario in cui sono state considerate diverse ipotesi di sconto dei farmaci (Tabella 8) per poter valutare l’impatto di eventuali sconti confidenziali concordati con AIFA (si noti che il valore puntuale dello sconto non è noto per la natura confidenziale dello stesso) emerge come l’impatto di budget si riduca quasi proporzionalmen-

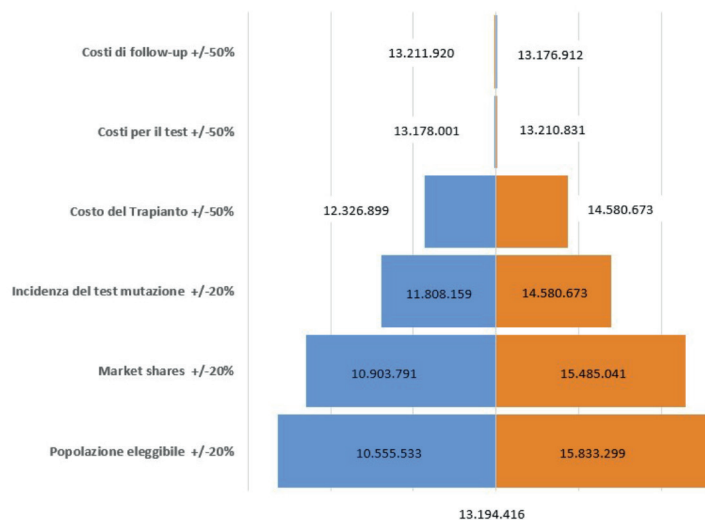


Figura 4. Analisi di sensibilità univariate

Tabella 8. Scenari alternativi con diverse ipotesi di sconto confidenziale per gilteritinib

Budget Impact	Impatto medio annuo	Variazione rispetto al caso base
Caso Base	€ 13.194.416	-
Sconto 20%	€ 10.824.316	-18,0%
Sconto 30%	€ 9.639.261	-26,9%
Sconto 40%	€ 8.454.205	-35,9%

te alla riduzione di prezzo, con diminuzioni dell'impatto di budget del 18%, 27% e 36% per riduzioni di prezzo di costi di acquisizione dei farmaci rispettivamente del 20%, 30% e 40%.

Discussione

Dall'analisi di impatto sul budget emerge che l'introduzione di gilteritinib tra le opzioni terapeutiche per il trattamento dei pazienti adulti con LMA FLT3+ R/R ha un impatto medio sul budget annuale di € 13,2 milioni, con circa l'86% dell'aumento associato al costo di acquisizione di gilteritinib. Un'altra voce di costo importante nell'impatto totale è costituita dal HSCT che pesa circa il 13% (€ 5,2 milioni); l'aumento di questa voce di costo è strettamente correlato al più alto tasso di trapianti a seguito di terapia con gilteritinib (25,5%) rispetto allo standard di terapia (15,3%). Si ricorda come il trapianto allogenico sia ad oggi l'unica opzione potenzialmente curativa per i pazienti affetti da LMA, di conseguenza, nonostante l'aumento dei costi, il tasso maggiore dei trapianti deve essere letto primariamente come un fattore di maggiore efficacia [40]. Si noti inoltre come i risultati del caso base non considerino lo sconto negoziato tra il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e AIFA. L'analisi di scenario mostra l'impatto dello sconto confidenziale secondo tre ipotesi differenti; si può notare come, a causa del grande peso che costituisce il costo farmaco sul totale impatto di budget, la riduzione in termini percentuali sia quasi la stessa fra *budget impact* e prezzo. Per sconti superiori al 30%, l'impatto di budget è ampiamente inferiore a € 30 milioni in 3 anni. Ad ogni modo, limitandosi al caso base che considera il prezzo *ex-factory*, al lordo degli sconti negoziali, l'impatto sul budget annuale corrisponde, in termini percentuali, ad un aumento inferiore all'1% sulla spesa oncologica totale, suggerendo un impatto modesto sul budget del SSN, che non dovrebbe compromettere la sostenibilità.

Nella letteratura è stato riscontrato uno studio pubblicato che ha stimato l'impatto finanziario dell'introduzione di gilteritinib per i pazienti con LMA FLT3+ R/R sul budget di un piano assicurativo statunitense [41]. In linea con il presente studio, gli autori stimano che la maggior parte dell'aumento dei costi è associata al trattamento farmacologico e che vi è un aumento dei costi di trattamento dei sopravvissuti dovuto alla maggior efficacia di gilteritinib. Si noti che i risultati in termini assoluti non sono comparabili con quelli qui descritti riferendosi ad una popolazione diversa, una definizione

di SoC differente e che considera costi unitari statunitensi.

Questo studio, basandosi su un modello farmaco-economico, presenta delle limitazioni associate sia alla qualità delle informazioni disponibili utilizzate per calibrare il modello, sia alle assunzioni indispensabili a semplificare la realtà. In primo luogo, relativamente agli *input* epidemiologici, la rarità della patologia ha reso difficile l'identificazione della popolazione eleggibile al trattamento con gilteritinib, richiedendo l'integrazione di dati di letteratura [4,5,11], dati di *real world* e valutazioni di esperti italiani. Questi ultimi sono stati consultati per stimare l'incidenza attesa dei test diagnostici per le mutazioni FLT3+, un parametro con un impatto rilevante sulle stime della popolazione. In secondo luogo, relativamente agli *input* clinici, per poter stimare la proporzione di pazienti in ciascuno stato di salute per ogni opzione di trattamento nei tre anni di analisi, si è dovuto procedere a integrare informazioni dello studio clinico di gilteritinib (ADMIRAL [26]) con informazioni di letteratura [26,27,42-44] ed elaborazioni statistiche (stime di *hazard ratios* ed estrapolazioni parametriche). Infine, le stime dei costi associati alle spese sanitarie non farmaceutiche, pur non contribuendo sostanzialmente alle stime di impatto, si basano su una varietà di fonti eterogenee, includendo l'opinione degli esperti (es. per la stima delle risorse associate al *follow-up* post trapianto o agli eventi avversi). Dall'analisi emerge, infatti, che i fattori che hanno un maggiore impatto sui risultati sono il costo del trattamento con gilteritinib e le stime della popolazione potenzialmente trattata con il nuovo farmaco che potrebbero variare nella reale pratica clinica, dipendendo dalle previsioni relative alla penetrazione di mercato, alla futura incidenza del test per le mutazioni FLT3 e alla popolazione eleggibile.

Conclusioni

Dall'analisi di *budget impact* emerge che la commercializzazione in Italia di gilteritinib per il trattamento dei pazienti con LMA FLT3+ comporterà un incremento relativamente esiguo della spesa sanitaria, che non dovrebbe compromettere la sostenibilità del SSN.

L'introduzione della nuova terapia nel SSN italiano risponderà ad un bisogno clinico prima insoddisfatto, rappresentando la prima *target therapy* approvata per pazienti adulti affetti da LMA FLT3+ R/R. L'incremento della sopravvivenza e la maggior probabilità di accedere ad un trapianto

allogenico a seguito di terapia con gilteritinib rispetto allo standard di terapia portano quindi a leggere la maggior spesa per come un vero investimento in termini di salute.

Ringraziamenti

Gli autori ringraziano Andy Garnham e Bhavik Pandya che hanno lavorato allo sviluppo del modello globale e supportato l'adattamento al contesto italiano così come Giorgio Di Maggio, di IQVIA, che ha contribuito alla stesura di questo articolo.

Finanziamento

Questo studio è stato finanziato da Astellas Pharma Italia.

Conflitto di interesse

Al momento della realizzazione di questo progetto e della stesura dell'articolo, Francesca Fiorentino e Paola La Malfa erano dipendenti di IQVIA Italia, che riceve onorari per servizi professionali da svariate imprese farmaceutiche. Paolo Di Rienzo è un dipendente di Astellas Pharma Italia.

Bibliografia

- Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2015 Sep 17;373(12):1136-52. doi: 10.1056/NEJMra1406184
- Deschler B, Lübbert M. Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology. *Cancer*. 2006 Nov 1;107(9):2099-107. doi: 10.1002/cncr.22233.
- Airtum Working Group. I tumori in Italia - Rapporto 2014 Prevalenza e guarigione da tumore in Italia. vol. Anno 38 (6) 2014.
- Airtum Working Group. I tumori in Italia - Rapporto 2015 I tumori rari in Italia. vol. Anno 40 (1) 2016.
- Statistiche demografiche ISTAT. <http://demo.istat.it/bil2019/index.html>.
- Surveillance Epidemiology and End Results Program (SEER). "SEER Cancer Stat Facts: Acute Myeloid Leukemia." Acute Myeloid Leukemia - Cancer Stat Facts. SEER <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html>.
- European Cancer Registry Based on Survival and Care of Cancer Patients Project. "EUROCARE 5 Survival Analysis 2000 - 2007." <https://w3.iss.it/site/EU5Results/forms/SA0007.aspx>.
- National Cancer Intelligence Network. Trends in incidence and outcome for haematological cancers in England: 2001-2010. (2014).
- RARECAREnet. Surveillance of Rare Cancers in Europe Project. "RARECARE Search Tool. 2018." <http://dcnapp4.dcn.ed.ac.uk/rcnet/searchpage.aspx>.
- Sant M, Minicozzi P, Mounier M, et al. Survival for haematological malignancies in Europe between 1997 and 2008 by region and age: results of EUROCORE-5, a population-based study. *Lancet Oncol*. 2014 Aug;15(9):931-42. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70282-7
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Acute Myeloid Leukemia. Version 3.2018.
- Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017 Jan 26;129(4):424-447. doi: 10.1182/blood-2016-08-733196.
- Fey MF, Buske C; ESMO Guidelines Working Group. Acute myeloblastic leukaemias in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013 Oct;24 Suppl 6:vi138-43. doi: 10.1093/annonc/mdt320
- Sotak M, Marin M, Coombs J, et al. Burden of Illness of FLT3-Mutated Acute Myeloid Leukemia (AML). *Blood* 2011; 118 (21): 4765. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.V118.21.4765.4765>
- Takahashi K, Kantarjian H, Pemmaraju N, et al. Salvage therapy using FLT3 inhibitors may improve long-term outcome of relapsed or refractory AML in patients with FLT3-ITD. *Br J Haematol*. 2013 Jun;161(5):659-66. doi: 10.1111/bjh.12299
- Hills R, Gammon G, Trone D, Burnett A. Quizartinib Significantly Improves Overall Survival in FLT3-ITD Positive AML Patients Relapsed after Stem Cell Transplantation or after Failure of Salvage Chemotherapy: A Comparison with Historical AML Database (UK NCRI data). *Blood* 2015; 126 (23): 2557. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.V126.23.2557.2557>
- Ravandi F, Kantarjian H, Faderl S, et al. Outcome of patients with FLT3-mutated acute myeloid leukemia in first relapse. *Leuk Res*. 2010 Jun;34(6):752-6. doi: 10.1016/j.leukres.2009.10.001
- Ramos NR, Mo CC, Karp JE, Hourigan CS. Current Approaches in the Treatment of Relapsed and Refractory Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Med*. 2015 Apr;4(4):665-95. doi: 10.3390/jcm4040665.
- American Cancer Society. Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia. <https://www.cancer.org/cancer/acute-myeloid-leukemia/treating/chemotherapy.html>. (2016).
- Cornelissen JJ, Gratwohl A, Schlenk RF, et al. The European LeukemiaNet AML Working Party consensus statement on allogeneic HSCT for patients with AML in remission: an integrated-risk adapted approach. *Nat Rev Clin Oncol*. 2012 Oct;9(10):579-90. doi: 10.1038/nrclinonc.2012.150
- Center for Drug Evaluation and Research. FDA approves gilteritinib for relapsed or refractory acute myeloid leukemia (AML) with a FLT3 mutation. FDA (2019).
- Gazzetta ufficiale dell'Unione europea. Gazzetta ufficiale C 415/2019 available at <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/HTML/?uri=OJ:C:2019:415:FULL&from=EN>. (2019).
- Heuser M, Ofran Y, Boissel N, et al. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020 Jun;31(6):697-712. doi: 10.1016/j.annonc.2020.02.018
- Agenzia Italiana del farmaco. Determina 26 febbraio 2021 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Xospata», ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. DG/252/2021). (21A01308) (GU n.57 del 8-3-2021). https://www.gazzettaufficiale.it/atto/stampa/serie_generale/originario
- AIFA. Registries and Therapeutic plans. <https://aifa.gov.it/registri-e-piani-terapeutici1>
- Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, et al. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. *N Engl J Med*. 2019 Oct 31;381(18):1728-1740. doi: 10.1056/NEJMoa1902688.
- Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, et al. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value Health*. 2014 Jan-Feb;17(1):5-14. doi: 10.1016/j.jval.2013.08.2291
- O'Donnell M, Tallman M. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Acute Myeloid Leukemia, version 3.2018
- Levis M. FLT3 mutations in acute myeloid leukemia: what is the best approach in 2013? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:220-6. doi: 10.1182/asheducation-2013.1.220
- McCormick SR, McCormick MJ, Grutkoski PS, Ducker GS, Bannerji N, Higgins RR, Mendiola JR, Reinartz JJ. FLT3 mutations at diagnosis and relapse in acute myeloid leukemia: cytogenetic and pathologic correlations, including cuplike blast morphology. *Arch*

- Pathol Lab Med. 2010 Aug;134(8):1143-51. doi: 10.5858/2009-0292-OA.1
31. Elenco dei Medicinali di fascia A e H pubblicato sul sito dell'Agenzia Italiana del Farmaco. Accessed on September 2019 2006_07_03_det_elenco_medicinali_classe_a_rimborsabili_ssn.pdf
 32. Agenzia Italiana del farmaco. Determinazione 27 settembre 2006 Manovra per il governo della spesa farmaceutica convenzionata e non convenzionata. (GU n.227 del 29-9-2006). https://www.gazzettaufficiale.it/atto/stampa/serie_generale/originario
 33. Astellas Pharma Global Development, Inc. A Phase 3 Open-Label, Multicenter, Randomized Study of ASP2215 Versus Salvage Chemotherapy in Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML) With FLT3 Mutation. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02421939> (2021)
 34. Supplemento ordinario n.8 alla Gazzetta Ufficiale n.23. "Allegato 1 - Tariffe delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti, per tipo di ricovero (Euro).". <https://docplayer.it/4738348-Remunerazione-delle-prestazioni-di-assistenza-ospedaliera-per-acuti-assistenza-ospedaliera-di-riabilitazione.html>
 35. Supplemento ordinario n.8 alla Gazzetta Ufficiale n.23. "Allegato 3 - Prestazioni di Assistenza Specialistica Ambulatoriale," 2013. <https://docplayer.it/4738348-Remunerazione-delle-prestazioni-di-assistenza-ospedaliera-per-acuti-assistenza-ospedaliera-di-riabilitazione.html>
 36. Registro nazionale Italiano Donatori Midollo Osseo e Banche di Sangue Cordonale Italian Bone Marrow Donor Registry. <https://docplayer.it/16062306-Registro-nazionale-italiano-donatori-midollo-osseo-e-banche-di-sangue-cordonale-italiano-bone-marrow-donor-registry.html>
 37. Astellas data on file. AML Treatment Pattern and Healthcare Resource Utilization Pooled European Results. (2018)
 38. Giunco, F. La riforma delle cure palliative in Lombardia. Lombardia Sociale <http://www.lombardiasociale.it/2017/04/11/la-riforma-delle-cure-palliative-in-lombardia/> (2017)
 39. Rapporto Nazionale OsMed 2019 sull'uso dei farmaci in Italia. <https://aifa.gov.it/-/rapporto-osmed-2019>
 40. Patel JP, Gönen M, Figueroa ME, et al. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2012 Mar 22;366(12):1079-89. doi: 10.1056/NEJMoa1112304.
 41. Pandya BJ, Yang H, Schmeichel C, et al. A budget impact analysis of gilteritinib for the treatment of relapsed or refractory FLT3mut+ acute myeloid leukemia in a US health plan. *J Med Econ.* 2021 Jan-Dec;24(1):19-28. doi: 10.1080/13696998.2020
 42. Sarkozy C, Gardin C, Gachard N, et al. Outcome of older patients with acute myeloid leukemia in first relapse. *Am J Hematol.* 2013 Sep;88(9):758-64. doi: 10.1002/ajh.23498.
 43. Evers, G, Beelen DW, Braess Jan et al. Outcome of Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML) Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) Beyond First Complete Remission (CR1). *Blood* 2018; 132 (Supplement 1): 4649. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-116964>
 44. Ustun C, Giannotti F, Zhang MJ, et al. Outcomes of UCB transplantation are comparable in FLT3+ AML: results of CIBMTR, EUROCORD and EBMT collaborative analysis. *Leukemia.* 2017 Jun;31(6):1408-1414. doi: 10.1038/leu.2017.42
 45. Ministero della Salute. Rapporto al Parlamento sullo stato di attuazione della Legge n. 38 del 15 marzo 2010 'Disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore'. http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=2814

Appendice- Materiale supplementare

Tabella S1. Sintesi delle fonti e delle assunzioni utilizzate nei modelli economici per la stima delle curve di sopravvivenza

Trattamento	Metodo	Osservazioni e fonti
Trattamento senza trapianto		
Sopravvivenza globale (OS)*		
Gilteritinib	Funzione parametrica log-logistica	Stimata usando i dati individuali della popolazione ITT, senza trapianto, dello studio ADMIRAL.
Chemioterapia		Stimata usando i dati individuali della popolazione ITT, senza trapianto, dello studio ADMIRAL. I regimi chemioterapici hanno tutti la stessa efficacia.
<i>Best supportive care</i>	HR: 2,86	Calcolato a partire dalla OS mediana riportata per LDAC e BSC da <i>Sarkozy et al. 2013</i> e l'HR della chemioterapia <i>versus</i> gilteritinib nello studio ADMIRAL.
Sopravvivenza libera da evento (EFS) senza trapianto**		
Gilteritinib	Funzione parametrica log-logistica	Stimata usando i dati individuali della popolazione ITT, senza trapianto, dello studio ADMIRAL.
Chemioterapia		Stimata usando i dati individuali della popolazione ITT, senza trapianto, dello studio ADMIRAL. I regimi chemioterapici hanno tutti la stessa efficacia.
<i>Best supportive care</i>	N/A	Si assume che i pazienti in BSC inizino il trattamento in post-progressione.
Trattamento con trapianto		
Proporzione di pazienti che riceve il trapianto (HSCT)		
Gilteritinib	25,5%	Stimata usando i dati individuali della popolazione ITT, dello studio ADMIRAL.
Chemioterapia	15,3%	
<i>Best supportive care</i>	0,0%	
Sopravvivenza globale (OS)*		
Gilteritinib	HR: 0,69	I benefici associati al trattamento di mantenimento dopo il trapianto sono stati stimati sulla base della OS post-trapianto dello studio ADMIRAL e la OS riportata da <i>Evers et al. 2018</i> . L'HR è applicato alla curva di OS per la proporzione di pazienti che ha ricevuto una terapia di mantenimento post-trapianto (63%).
Chemioterapia	Funzione parametrica Gompertz	Stimata a partire dalla curva di OS dei pazienti R/R che raggiungono CR2 in <i>Evers et al. 2018</i> .
<i>Best supportive care</i>	N/A	Si assume che nessun paziente in BSC sia eleggibile al trapianto.
Sopravvivenza libera da evento (EFS)**		
Tutti i trattamenti	HR: 0,89	Stimata sulla base dei risultati di <i>Ustun et al. 2017</i> utilizzando gli HR cumulativi stimati e confrontando la curva di LFS e il tasso di sopravvivenza nei primi cinque anni dei pazienti con LMA recentemente diagnosticati. La EFS non è stata valutata in <i>Ustun et al. 2017</i> e quindi la LFS è stata usata come <i>proxy</i> della EFS.
<i>Best supportive care</i>	N/A	Si assume che nessun paziente in BSC sia eleggibile al trapianto.

LDAC = citarabina a basso dosaggio; BSC = best supportive care; ITT = intention-to-treat; HR = hazard ratio; HSCT = trapianto di cellule staminali ematopoietiche; CR2 = seconda remissione completa; LFS = sopravvivenza libera da leucemia; LMA = leucemia mieloide acuta; EFS = sopravvivenza libera da evento. *Si assume che i pazienti ancora in vita dopo 36 mesi siano guariti; questi pazienti hanno una probabilità di morire uguale al rapporto di mortalità standardizzato (SMR) applicato alla mortalità della popolazione generale. SMR è di 2 come riportato nel dossier della midostaurina sottomesso al NICE. ** L'EFS (event-free survival) è sempre inferiore alla OS.