

CONFRONTO TRA OPZIONI ALTERNATIVE NEL TRATTAMENTO DEL MELANOMA UVEALE

ADROTERAPIA vs TERAPIE CONVENZIONALI

MARCO RAO

ENEA - Unità Studi e Strategie
Sede Legale, Roma

MONIA VADRUCCI

ENEA - Laboratorio Acceleratori di Particelle per Applicazioni Medicali
Centro Ricerche Frascati, Roma

CORRADO SPATOLA, GIUSEPPE PRIVITERA

AOU - Policlinico di Catania
Centro Catana



AGENZIA NAZIONALE PER LE NUOVE TECNOLOGIE,
L'ENERGIA E LO SVILUPPO ECONOMICO SOSTENIBILE

CONFRONTO TRA OPZIONI ALTERNATIVE NEL TRATTAMENTO DEL MELANOMA UVEALE

ADROTERAPIA vs TERAPIE CONVENZIONALI

MARCO RAO

ENEA - Unità Studi e Strategie
Sede Legale, Roma

MONIA VADRUCCI

ENEA - Laboratorio Acceleratori di Particelle per Applicazioni Medicali
Centro Ricerche Frascati, Roma

CORRADO SPATOLA, GIUSEPPE PRIVITERA

AOU - Policlinico di Catania
Centro Catana

I Rapporti tecnici sono scaricabili in formato pdf dal sito web ENEA alla pagina
<http://www.enea.it/it/produzione-scientifica/rapporti-tecnici>

I contenuti tecnico-scientifici dei rapporti tecnici dell'ENEA rispecchiano l'opinione degli autori e non necessariamente quella dell'Agenzia.

The technical and scientific contents of these reports express the opinion of the authors but not necessarily the opinion of ENEA.

CONFRONTO TRA OPZIONI ALTERNATIVE NEL TRATTAMENTO DEL MELANOMA UVEALE

ADROTERAPIA vs TERAPIE CONVENZIONALI

MARCO RAO, MONIA VADRUCCI, CORRADO SPATOLA, GIUSEPPE PRIVITERA

Riassunto

Lo studio riportato è un confronto tra due modalità di trattamento terapeutico previste per il melanoma uveale: adroterapia ed enucleazione.

Il primo capitolo del presente documento inquadra il contesto di riferimento e fornisce i cenni sul tipo di patologia e sulla terapia adronica. Il secondo capitolo illustra gli elementi relativi alle metodologie di analisi impiegate indicando i riferimenti utili ad eventuali approfondimenti, nel terzo sono presentati i risultati delle simulazioni.

L'ultimo capitolo è riservato alle conclusioni ed alle ipotesi di sviluppo dell'analisi.

Parole chiave: Adroterapia, Melanoma uveale, Modelli di Markov.

Abstract

This paper deals with a comparison between Hadrontherapy and a traditional alternative (enucleation) in the uveal melanoma treatment. First chapter outline the fundamentals on the pathology and the available therapies; the second shows the methodology used in the evaluation and, final the third section provide results and conclusions.

Key words: Hadrontherapy, Uveal melanoma, Markov models.

Sommario

INTRODUZIONE	7
PANORAMICA SULLA METODICA DI ANALISI.....	8
IL MELANOMA UVEALE	9
L'ADROTERAPIA	9
L'ANALISI COSTI-UTILITÀ	10
I DATI DELL'ANALISI.....	12
IL DIAGRAMMA DEGLI STATI DI MARKOV UTILIZZATO NELL'ANALISI.....	14
I RISULTATI.....	15
L'ANALISI COSTO-UTILITÀ.....	16
CONCLUSIONI	20
INDICE DELLE FIGURE	21
BIBLIOGRAFIA	22

Nel contesto dell'attività di ricerca svolta in collaborazione fra l'Unità Studi e Strategie (Studi) e il Laboratorio Acceleratori di Particelle per Applicazioni Medicali (FSN TECFIS-APAM) di ENEA sono state effettuate delle valutazioni di tipo Costo-Utilità applicate al trattamento di un determinato set di patologie, confrontando la radioterapia con adroni (adroterapia, AT) e terapie alternative.

Lo studio è stato sviluppato impiegando i dati economici e di efficacia medica riferibili al progetto TOP-IMPLART (ENEA-ISS-IFO, 2009) svolto da ENEA in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ed il Centro Nazionale Tumori Regina Elena (IFO-IRE).

Vengono presentati i risultati ottenuti dall'elaborazione dei dati dei trattamenti del melanoma uveale forniti dall'AOU Policlinico di Catania e INFN-LNS (Centro Catana) (AOU Policlinico di Catania e INFN-LNS , 2014).

L'impostazione metodologica dell'analisi include una rassegna della letteratura esistente e la replicazione delle analisi standard della medesima inserendo i parametri di costo del progetto in esame e le statistiche del Sistema Sanitario Nazionale (SSN).

Il trattamento e la cura di diverse patologie cliniche mediante AT offre maggiori vantaggi (Trofimov, Nguyen, Coen, Doppke, Schneider, & Adams, 2007) (DeLaney, 2011) (Orecchia, Fossati, Zurrada, & Krenqli, 2015) per la salute del paziente rispetto ai trattamenti basati sulle radiazioni convenzionali.

Uno dei principali ostacoli connessi alla diffusione di tale tecnologia è rappresentato dai costi (ampiamente superiori rispetto a quelli di un centro tradizionale) di realizzazione del centro clinico che ne offre i servizi .

La valutazione economica ed il confronto tra percorsi di cura alternativi in ambito sanitario non possono, però, basarsi esclusivamente su variabili prezzo/costo: in ambito sanitario si effettuano analisi comparative delle risorse utilizzate (costi) e del cambiamento dello stato di salute dei pazienti (efficacia) per i programmi terapeutici alternativi (ad es. protonterapia, PT, un tipo di AT, vs radioterapie tradizionali) identificando quello più conveniente dal punto di vista del benessere sociale (Rebba, 2013).

In un tale contesto, per tenere conto sia delle diverse ricadute sulla salute del paziente derivanti dalle tipologie di trattamento, sia del valore economico associato ai diversi stati di salute (durante e dopo il periodo di trattamento), l'approccio di analisi economica più usato è l'Analisi Costo-Utilità (CUA – Cost-Utility Analysis). Secondo tale approccio i risultati dell'analisi sono i benefici del trattamento prescelto, misurati attraverso indicatori che esprimono gli anni di vita guadagnati ponderati per lo stato di salute o qualità della vita (QALY – Quality Adjusted Life Years) (Whitehead & Ali, 2010) (Weinstein, 2009).

Nella valutazione dei programmi sanitari si ricorre frequentemente allo studio di sistemi dinamici stocastici, in particolare a modelli di Markov e a tecniche di simulazione di tipo Monte Carlo. In questo lavoro le analisi CUA, dopo una fase di valutazione degli strumenti disponibili sul mercato (Tosh, 2008), sono state svolte mediante il software TreeAge Pro (Tree Age Software Inc, 2013), sviluppato per il tipo di applicazioni di economia sanitaria descritte.

L'analisi proposta è stata svolta utilizzando un modello di tipo Markov relativo allo spazio degli eventi caratteristico delle patologie associate ed ha riguardato la PT e un'alternativa di tipo tradizionale.

Il melanoma uveale

L'uvea è la membrana vascolare nutritizia dell'occhio (tunica media) ed è localizzata tra la sclera (tunica esterna) e la retina (tunica interna nervosa) (IAPB, 2014). Il melanoma oculare rappresenta oggi il tumore intraoculare primitivo clinicamente più frequente nell'età adulta. Esso tende a crescere sia all'interno del bulbo, invadendo e disorganizzando i tessuti intraoculari, sia all'esterno, infiltrando la sclera ed i tessuti orbitari. Il melanoma uveale metastatizza a distanza con un particolare tropismo per il fegato che nel 98% dei casi è la prima sede di localizzazione secondaria. La sede di insorgenza più frequente è la coroide (85%), seguita dai corpi ciliari (10%) e dall'iride (5%) (AOU Policlinico di Catania e INFN-LNS, 2014). L'incidenza di questa malattia è di 500 nuovi casi per anno in Italia (sono 7000 l'anno i nuovi casi di melanoma comprendendo le forme cutanee, quelle delle mucose e degli altri tessuti, fra cui l'uvea).

L'Adroterapia

L'adroterapia rappresenta uno sviluppo tecnologico di estremo interesse della radioterapia oncologica (Amaldi & Kraft, 2005). L'etimologia del nome rimanda all'utilizzo di adroni soggetti alla forza "nucleare forte (dal greco *adros*)" nel trattamento dei tumori. Il vantaggio di questa tecnica risiede nel fatto che il rilascio di energia da parte del fascio (e quindi la distruzione delle cellule) è selettivo: l'energia del fascio di particelle viene rilasciata solo nel momento in cui la particella si ferma, quindi sul bersaglio, con il vantaggio di minimizzare la distruzione dei tessuti sani, nel passaggio attraverso il corpo per raggiungere il tumore, e massimizzare quella dei tessuti malati¹.

Gli elementi tecnologici necessari all'AT sono l'acceleratore di adroni, il sistema di trasporto dei fasci nelle sale di trattamento, il sistema di posizionamento del paziente, il sistema di controllo del rilascio di energia (dose), il software di pianificazione di trattamento

¹ Il fascio di particelle utilizzato resta unito man mano che penetra nell'organismo, non si disperde come accade nella radioterapia classica. Ciò minimizza ulteriormente il danno ai tessuti sani.

L'energia rilasciata dagli adroni causa l'inattivazione e la morte cellulare in quanto provoca la rottura dei legami chimici del DNA, che perde così la capacità di autoriparazione. L'impiego dell'adroterapia permette di distruggere anche tumori resistenti alla radioterapia tradizionale che determina un danno al DNA modesto.

personalizzato sul paziente (TPS, Treatment Planning System) che permette l'integrazione delle informazioni diagnostiche e di imaging (CT, MR, PET).

I protocolli clinici praticati con adroni sono ancora limitati ai tumori solidi, non infiltranti e fissi ed ai tumori rari scarsamente responsivi alle tecniche di radioterapia convenzionale. Tra questi vi sono i melanomi dell'uvea, i tumori della base del cranio e della colonna (cordomi, condrosarcomi a basso grado, meningiomi) e alcuni tumori solidi pediatrici.

Nel mondo gli impianti con acceleratori di particelle che in cui si pratica l'adroterapia sono circa 60. Il primo centro ospedaliero per la cura dei tumori con protoni è nato in California (Proton Therapy Treatment Center at Loma Linda University Medical Center, LLMUC, USA) ed ha trattato circa 19000 pazienti. Il Paul Scherrer Institute, in Svizzera, non è un centro ospedaliero ma ha già trattato circa 7500 pazienti ed ha la maggiore esperienza sui trattamenti dei melanomi oculari. In Italia attualmente l'unico centro in cui è possibile trattare con fasci di protoni i tumori della regione oculare è il centro di adroterapia oculare per il trattamento delle patologie rare, CATANA, a Catania (Cuttone G, 2011)

L'analisi Costi-Utilità

L'AT è in grado di garantire un tasso di sopravvivenza maggiore rispetto alle tecniche tradizionali salvaguardando i tessuti sani intervenendo con precisione sui tumori ritenuti non operabili o particolarmente resistenti alle terapie convenzionali o per i quali non vengono più considerati possibili (con probabilità di successo) i trattamenti. Pertanto nella valutazione della reale convenienza dell'AT rispetto alle terapie tradizionali nella cura di patologie oncologiche l'analisi Costi-Benefici deve essere modificata affiancando all'elemento di costo della terapia, quantificato in termini monetari sulla base delle stime fornite dagli operatori del settore, l'elemento di efficacia, ovvero la capacità di guarigione definitiva dalla malattia.

In ambito di economia sanitaria esiste un'ampia letteratura in grado di fornire le metodologie di valutazione e gli indicatori di efficacia

In questo contesto (Sonnenberg F. A., 1993) si introducono la teoria della probabilità ed una serie di concetti di base, quali le variabili casuali, i processi stocastici (o aleatori) e altri elementi teorici rilevanti (Piccolo, 2010) (Wai-KiChing, 2006) (Briggs, 1998).

L'analisi che viene proposta si basa sulla teoria delle decisioni e dei processi di Markov.

Una sintesi del metodo utilizzato è riportata nel seguente schema per punti:

- i processi Markoviani sono processi stocastici in cui la probabilità di passare da uno stato all'altro del sistema dipende solo dallo stato in cui ci si trovava precedentemente e non dal modo in cui si è giunti a tale stato: nell'albero delle decisioni, che traduce graficamente un modello di Markov, la probabilità per un paziente di arrivare ad un certo nodo di transizione nel suo processo di cura dipende solo dallo stato in cui si trovava prima;
- i processi di cura sono stati usati per modellare gli stati in cui si possono trovare i pazienti sottoposti a terapie per il melanoma uveale. La valutazione è stata fatta sull'adroterapia con protoni (protonterapia, PT) posta a confronto con un'alternativa tradizionale;
- si è generata una matrice di transizione (Jones, 2005) tra gli stati e, dato il modello tipico di risposta dei pazienti alle terapie (dato di letteratura) si sono acquisite le probabilità di passaggio da uno stato all'altro della matrice (ad esempio: una volta eseguito un intervento/terapia, è necessario conoscere o simulare la probabilità che il paziente guarisca definitivamente o possa avere nuovamente bisogno di cure);
- le analisi condotte, del genere *valore atteso* (o cohort simulation), hanno seguito un approccio standard della letteratura (Lundkvist, 2005).

L'attività di modellazione dei processi di Markov relativi alla cura del melanoma uveale, per la quale è necessario ottenere dati dal SSN e, ove possibile, da sperimentazioni in corso di applicazioni dell'adroterapia (Vu, 2009), viene presentata nei seguenti capitoli mettendo a confronto la PT e l'enucleazione.

I dati impiegati nell'analisi eseguita sono stati forniti dal Centro Catana e sono riportati in Tabella 1.

Tabella 1 - Dati di base dell'analisi

Nome	Descrizione	Valore	Min	Max
cost_A	Costo Adroterapia	5000	5000	18000
cost_B	Costo enucleazione	1000	1000	2000
pEff_A	Probabilità di efficacia della Adroterapia	0,950		
pEff_B	Probabilità di efficacia dell'Enucleazione	0,950		
pRelapse_A	Probabilità di ricaduta dopo Adroterapia	0,050		
pRelapse_B	Probabilità di ricaduta dopo Enucleazione	0,050		
QALY_A	QALY Adroterapia	0,880		
QALY_B	QALY Enucleazione	0,327		
pMorte_Base	Mortalità di base	tMort[StartAge+_stage]		
StartAge	Età dei soggetti analizzati	59 ²		
QALY_Amal	QALY relativi a stato di malattia dopo Adroterapia	0,516		
QALY_Bmal	QALY relativi a stato di malattia dopo Enucleazione	0,516		

La conversione in QALY delle informazioni fornite è stata effettuata relativamente allo stato della patologia (guarigione, ricaduta) e ha considerato anche gli effetti collaterali della PT.

Per l'enucleazione, nella sezione analisi costo-utilità, è riportata la discussione sulla modalità di valutazione del danno: la stima di costo base è stata fatta al livello di 1000 euro, per simulare la condizione di massima competitività economica dell'alternativa tradizionale. Nell'analisi Monte Carlo, il costo varia in modo uniforme da 1000 a 2000 euro.

Per il costo dell'adroterapia, nella Regione Sicilia ha adottato un "DRG provvisorio" di 5.000 € in nell'attesa di un aggiornamento dei dati ad valore di 18.000 €, allineato con quello della Regione Lombardia (che rimborsa circa 19.000 €).

Nella simulazione, si è ipotizzato che il possibile costo per l'adroterapia vari secondo una variabile casuale uniforme continua tra tali valori. In realtà il costo dovrebbe assumere i valori di 5000 euro, o 18000 euro ma si sono considerati anche i valori intermedi tra gli estremi per avere testare la sensitività dei risultati a tale costo.

² Per l'età di inizio dell'analisi si è fatto riferimento a (Moriarty, Borah, Foote, Pulido, & Shah, 2015).

Sulla base delle informazioni fornite, il costo del trattamento mediante farmaci antinfiammatori e terapie locali in seguito ai due interventi è stato stimato con un forfait di 250 euro annui.

La tavola di mortalità impiegata nei calcoli è stata ricavata da fonte Istat e corretta per la distorsione di rischio metastatico fornita dal Centro CATANA.

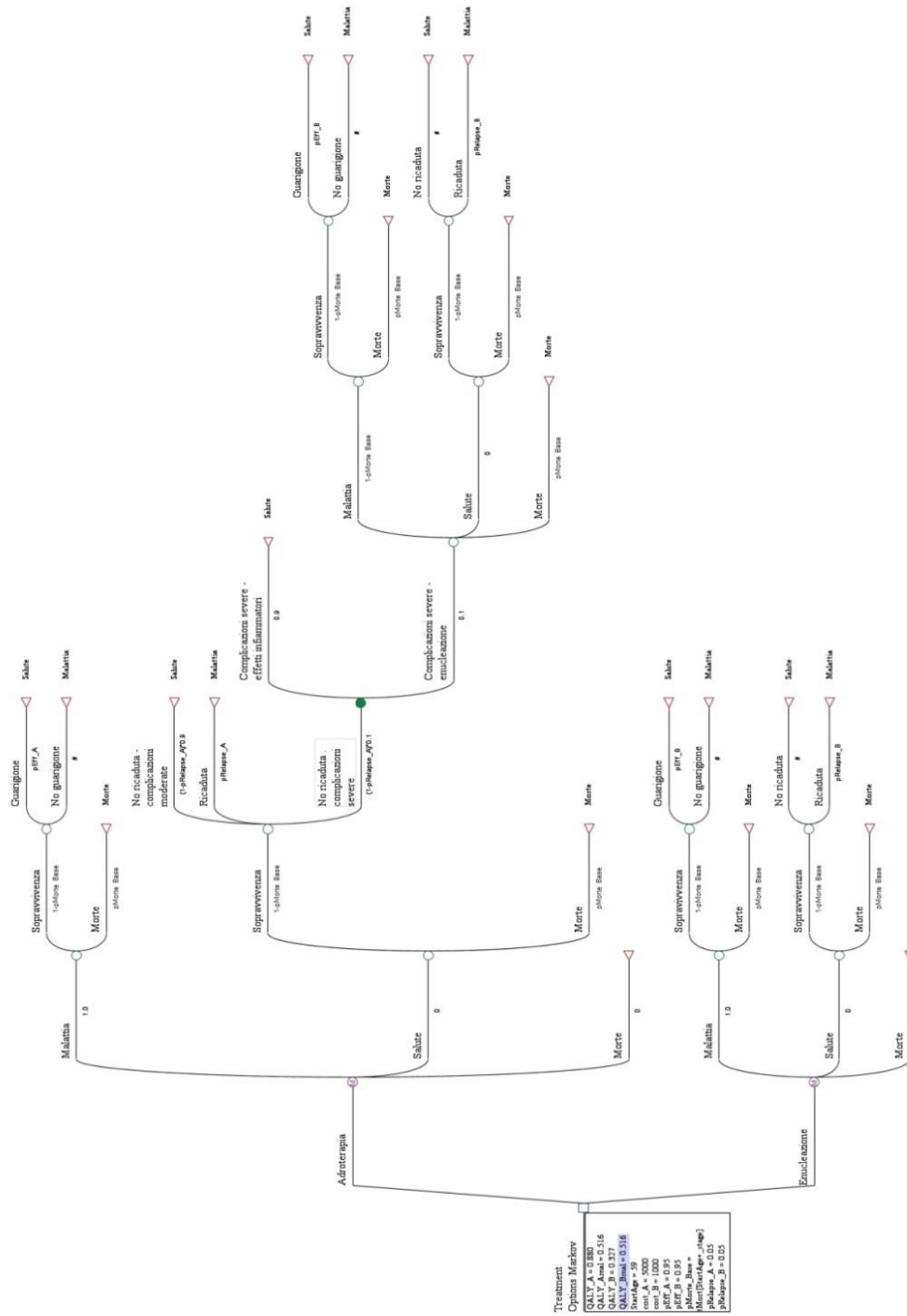
Tabella 2 - Tavola di mortalità Istat per l'Italia, Maschi - Anno 2014

Età e classi di età	
fino a 4 anni	0,392%
5-9 anni	0,042%
10-14 anni	0,051%
15-19 anni	0,149%
20-24 anni	0,225%
25-29 anni	0,248%
30-34 anni	0,290%
35-39 anni	0,400%
40-44 anni	0,588%
45-49 anni	0,968%
50-54 anni	1,577%
55-59 anni	2,562%
60-64 anni	4,230%
65-69 anni	6,626%
70-74 anni	10,768%
75-79 anni	17,293%
80-84 anni	29,940%
85-89 anni	48,110%
90-94 anni	66,995%
95-99 anni	84,127%
100-104 anni	95,348%
105-109 anni	99,278%
110-114 anni	99,942%
115-119 anni	99,997%

Il diagramma degli stati di Markov utilizzato nell'analisi

L'albero decisionale utilizzato è rappresentato in Figura 1 e modella lo spazio degli stati caratteristico della patologia analizzata evidenziando i dati di costi, utilità e probabilità degli

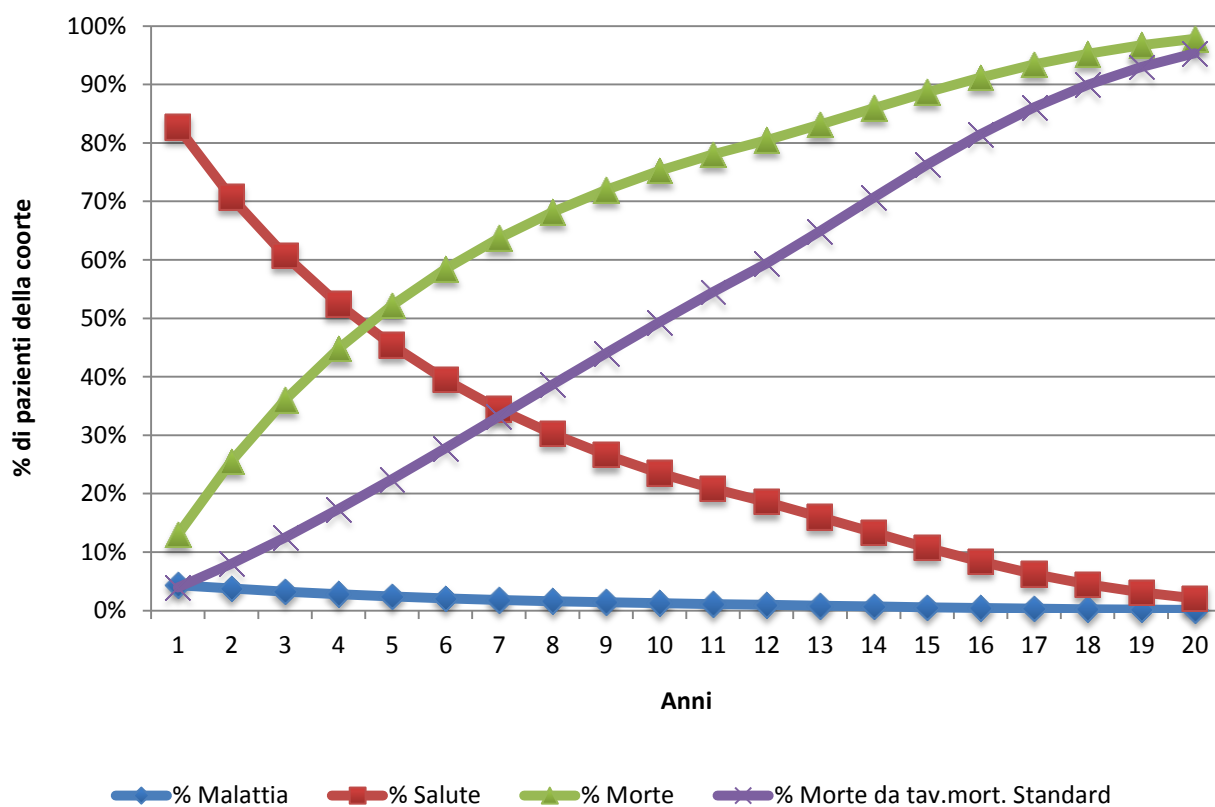
Figura 1 - Albero decisionale delle opzioni di trattamento considerate per il melanoma uveale



I risultati

I risultati della *cohort simulation* eseguita sull'albero di Markov, di cui al paragrafo precedente, sono rappresentati in Figura 2, che illustra la distribuzione nell'orizzonte temporale considerato dei tre eventi principali della simulazione (malattia, salute, morte), identica in base ai dati disponibili, per ambedue i trattamenti.

Figura 2 - Probabilità degli eventi principali (malattia, salute, morte) della simulazione per adroterapia ed enucleazione, dati percentuali



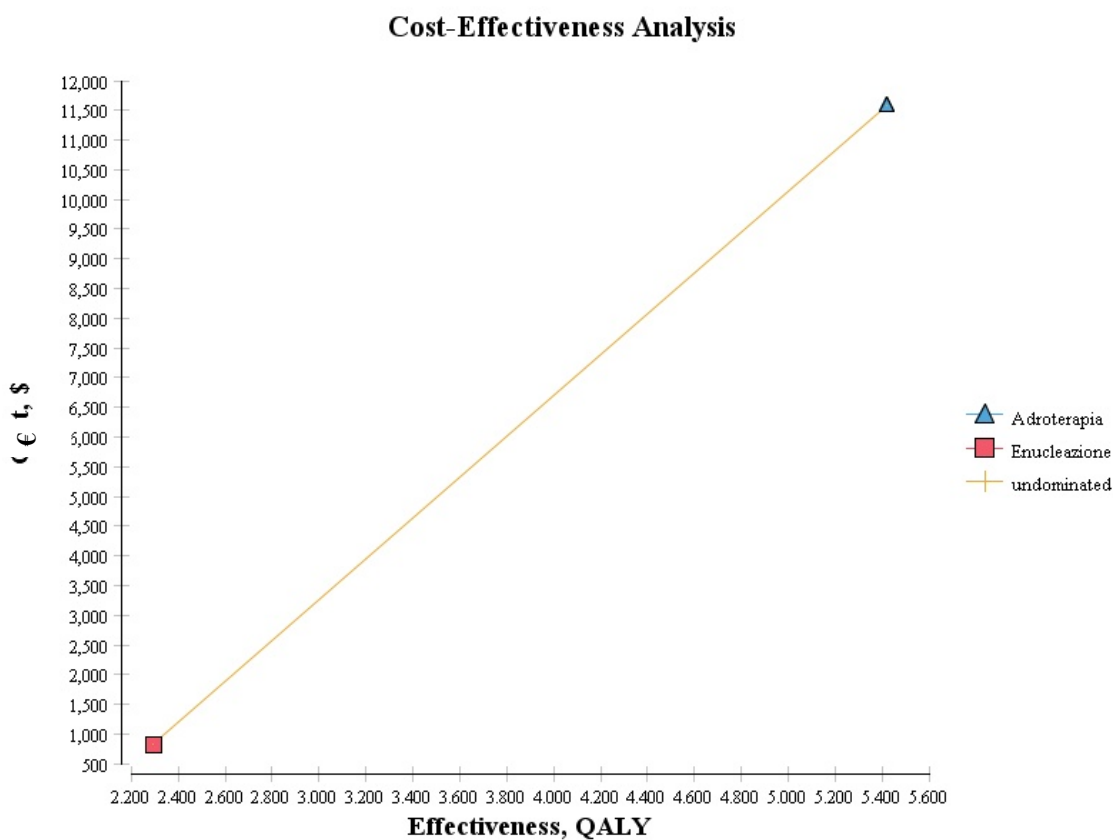
I trend illustrati in figura 2 testimoniano dell'efficacia terapeutica dei trattamenti esaminati, del tutto identica, come detto, con lo stesso tasso di mortalità generale (indipendente dal tipo di trattamento, secondo le informazioni fornite dal Centro CATANA): nel grafico è riportata la curva di mortalità che si osserverebbe senza la forte distorsione operata dal rischio di mortalità indotto dalla patologia considerata nei primi 5-10 anni (si è considerata un'esposizione al rischio di 10 anni, ipotesi pessimistica). Il QALY misura l'incremento di aspettativa di vita media corretto per la qualità della

stessa. Un QALY pari ad 1 corrisponde all'aspettativa di vita di un anno in condizioni di buona salute; il valore 0 corrisponde alla morte (in alcune circostanze è possibile accumulare QALY negativi per riflettere stati di salute ritenuti "peggiori della morte").

L'analisi costo-utilità

L'analisi costi-utilità è un metodo di valutazione di progetti di investimento medico-sanitari: è una particolare forma di analisi costi efficacia che utilizza il QALY, per quantificare gli effetti del progetto. I risultati ottenuti mostrano che l'adroterapia risulta largamente più efficace dell'opzione enucleazione (vedi figura 3). Tuttavia la terapia basata su enucleazione ha un costo di gran lunga minore, il che porta a non individuare, da questo primo risultato, quale delle due sia da considerare preferibile: tecnicamente possiamo dire che nessuna delle due strategie terapeutiche risulta essere dominante.

Figura 3 - Analisi costo-utilità per adroterapia ed enucleazione



Un'altra valutazione dei danni alla salute umana è l'assegnazione di valori monetari alla malattia o al decesso e può essere fatta con il criterio della disponibilità a pagare o ad accettare un risarcimento (willingness to pay, WTP).

L'approccio più considerato consiste nel rilevare i consensi a pagare una riduzione della probabilità di decesso ed è quindi riferito alla disponibilità monetaria mirata ad ottenere un aumento dell'aspettativa di vita dell'individuo. Dopo aver misurato il rapporto costi-efficacia, si considera come i rapporti di dominanza tra le varie strategie possano mutare in presenza di una disponibilità/capacità finanziaria messa in campo dai soggetti interessati (il riferimento può essere il paziente oppure il decisore pubblico in quanto investitore istituzionale nel contesto di un'analisi di fattibilità di cambiamento tecnologico del SSN). Questo approccio è però largamente criticato (Gafni, 1998) con obiezioni morali e scientifiche: l'ammontare di consumo aggregato viene valutato ai prezzi di mercato che sono il risultato della distribuzione del benessere (a capacità maggiore di pagare corrisponde prevedibilmente disponibilità maggiore di pagare).

Dai risultati della CUA per una WTP pari a zero³ l'enucleazione risulta essere la strategia vincente. Questa ipotesi è tuttavia in contrasto con la posizione realistica sia di un individuo singolo, che sceglierebbe razionalmente l'alternativa di chirurgia demolitiva soltanto in mancanza assoluta di risorse, sia del decisore pubblico il cui fine è la tutela della salute umana.

E' da sottolineare che l'enucleazione non è esente da costi collaterali connessi allo stato di salute menomato ad essa conseguente: nell'analisi sopra presentata sono stati incorporati i costi relativi al solo intervento chirurgico.

Per l'individuo, e per la società, un grave stato di invalidità è connesso ad un costo superiore a quello del solo trattamento clinico motivo dell'invalidità⁴.

Per tale ragione è importante trovare degli indicatori pertinenti che quantifichino il *tipo* di costi.

Il decisore pubblico deve effettuare una valutazione accurata dell'onere sociale connesso alla terapia più economica.

Per fornire una misura indicativa è stata considerata una quantificazione dell'invalidità civile sulla base dei dati dell'Istituto Nazionale Assicurazione contro gli Infortuni sul Lavoro (INAIL) e dell'Associazione Nazionale tra le Imprese Assicuratrici (ANIA). Per l'enucleazione dell'occhio l'invalidità da tabella ANIA corrisponde al 25%. Questo dato, associato ad un capitale assicurato per la perdita dell'occhio di 50.000 euro (massimale relativamente basso) considerando rendita

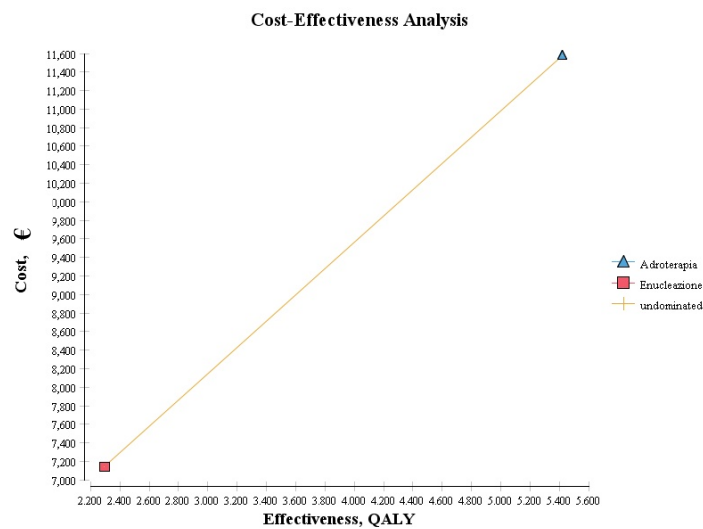
³ WTP =0 corrisponde ad assumere che i pazienti non siano disposti a pagare per opzioni terapeutiche maggiormente conservative del loro stato di salute e benessere. Si tratta di un'ipotesi tendenzialmente irrealistica in molti casi.

⁴ Le compagnie di assicurazione prevedono rendite o il rimborso di capitali in seguito ad eventi di menomazione a seguito di cure o interventi clinici.

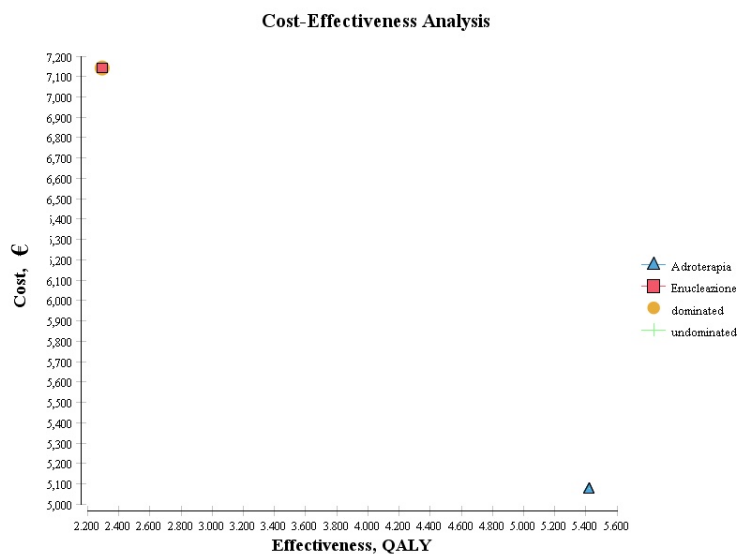
vitalizia su un arco di tempo di 20 anni, determina una rata pari a circa 900 € (attualizzata al tasso di sconto del 4%). I risultati sono illustrati nella figura 4a. Incorporando delle misure di costo più accurate e realistiche, l'adroterapia si dimostra altamente competitiva in termini economici anche al costo attuale ipotizzando una WTP =0 come nel caso precedente. Nel caso di elevazione di costo del trattamento di adroterapia al futuro DRG di 18.000 € (ipotizzando una variazione uniforme del costo tra 5.000 € e 18.000 €), questo risultato viene ribaltato (figura 4b) e il divario tra le due terapie tende quasi a dimezzarsi.

Figura 4a) - Analisi costo-utilità per adroterapia ed enucleazione e 4b) corretta per valutazione costo perdita occhio

a)



b)



In tabella 3 si riporta il dettaglio analitico della CUA relativa alla variabilità del costo dell'enucleazione, tenendo fermo a 5.000 € il costo del trattamento adroterapico, imponendo la correzione di costo secondo tabella ANIA.

Tabella 3 – Risultati CUA per il caso di figura 4a

Strategia	Costo	ICER⁵	C/E⁶
Adroterapia	5075	0	936
Enucleazione	7142	-661	3114

Il risultato è la dominanza assoluta della strategia basata su adroterapia.

⁵ ICER è l'acronimo di Incremental Cost Effectiveness Ratio. Rappresenta il costo medio incrementale associato all'uso di 1 unità addizionale della misura di effetto. Matematicamente è la differenza di costo tra due possibili interventi divisa per la differenza negli effetti.

⁶ C/E sta per rapporto Costi/Efficacia.

Conclusioni

L'analisi condotta rappresenta un primo esperimento nel contesto della valutazione di costo di terapie adroniche confrontate ad alternative tradizionali: sono poste a confronto l'adroterapia e l'enucleazione come alternative terapeutiche nel trattamento del melanoma uveale. Le basi metodologiche sono date dai modelli di Markov e dall'analisi costo-utilità.

I risultati dell'analisi costo-utilità mostrano chiaramente il forte divario tra terapia convenzionale e adroterapia: i QALY correlati a quest'ultima sono oltre 2 volte superiori alla terapia tradizionale. Dato il divario di costo, non emerge una strategia dominante dall'analisi: tuttavia, una valutazione più realistica di quella connessa al costo del solo intervento di enucleazione suggerisce che tale alternativa sia strettamente dominata dalla concorrente (maggiori costi reali – minore utilità).

La presente analisi dovrebbe essere estesa ad altre patologie trattabili mediante terapia adronica e dovrebbe approfondire gli aspetti legati alla valutazione in QALY (modellazione più fine degli indicatori standard) e alla schematizzazione dei percorsi terapeutici.

Indice delle figure

Figura 1 - Albero decisionale delle opzioni di trattamento considerate per il melanoma uveale.....	14
Figura 2 - Probabilità degli eventi principali (malattia, salute, morte) della simulazione per adroterapia ed enucleazione, dati percentuali.....	15
Figura 3 - Analisi costo-utilità per adroterapia ed enucleazione.....	16
Figura 4a) - Analisi costo-utilità per adroterapia ed enucleazione e 4b) corretta per valutazione costo perdita occhio	18

Bibliografia

- Amaldi, U., & Kraft, G. (2005). Radiotherapy with beam of carbon ions. Reports of Progress in Physics, 1861-1882.
- AOU Policlinico di Catania e INFN-LNS , (. (2014, Marzo 2). CENTRO DI ADROTERAPIA PER IL TRATTAMENTO DELLE PATOLOGIE RARE. Tratto il giorno Marzo 2, 2014 da policlinico unict: <http://www.policlinico.unict.it/adroterapia/def.htm>
- Briggs, A. (1998). An Introduction to Markov Modeling for Economic Evaluation. *Pharmaeconomics*, 397-409.
- Cuttone G, C. G. (2011). Catana Protontherapy Facility: The State Of Art Of Clinical And Dosimetric Experience. *THE EUROPEAN PHYSICAL JOURNAL PLUS*, 126, 2 - 7.
- DeLaney, T. (2011). Proton therapy in the clinic . *Front Radiat Ther Oncol.*, 465-85.
- ENEA-ISS-IFO. (2009). TOP IMPLART - Realizzazione di un acceleratore a 150 MeV.
- Gafni, A. (1998). Willingness to Pay - What's in a name? *Pharmaeconomics*, 455-470.
- IAPB. (2014, Marzo 2). L'Uvea. Tratto il giorno Marzo 2, 2014 da Agenzia Internazionale per la Prevenzione della Cecità: <http://www.iapb.it/news2.php?id=1545&ia=41&ozim=52>
- Jones, M. T. (2005). Estimating Markov Transition Matrices Using Proportions Data: An Application to Credit Risk. *IMF Working Paper*, WP/05/219.
- Lundkvist, J. (2005). Proton therapy of cancer: Potential clinical advantages and. *Acta Oncologica*, 850-861.
- Moriarty, J., Borah, J., Foote, R., Pulido, J., & Shah, N. (2015). Cost-Effectiveness of Proton Beam Therapy for Intraocular Melanoma. *Plos One*, 1-14.
- Orecchia, R., Fossati, P., Zurrída, S., & Krenqli, M. (2015). New frontiers in proton therapy: applications in breast cancer. *Curr Opin Oncol*, 427-432.
- Piccolo, D. (2010). *Statistica*. Bologna: Il Mulino.
- Rebba, V. (2013). Lezioni di economia sanitaria - Lezione 07 -La valutazione economica dei programmi sanitari. Tratto il giorno Settembre 19, 2013 da Università degli Studi di Padova - Facoltà di Scienze Politiche - : http://www.scipol.unipd.it/repository/didatticaupload/d175/7_Ecosan_2012_13_Rebba.pdf
- Sonnenberg, F. A. (1993). Markov Models in Medical Decision Making: A Practical Guide. *Med Decision Making*, 322.

- Sonnenberg, F., & Beck, J. (1993). Markov Models in Medical Decision Making: A Practical Guide. *Medical Decision Making*, 322-338.
- Tosh, J. (2008). Review of software for decision modeling. Sheffield: Health Economics and Decision Science, School of Health and Related Research, University of Sheffield.
- Treccani. (2014, Marzo 1). Enciclopedia della Scienza e della Tecnica (2008) . Tratto il giorno Marzo 1, 2014 da Treccani.it: [http://www.treccani.it/enciclopedia/tumore-solido_\(Enciclopedia_della_Scienza_e_della_Tecnica\)/](http://www.treccani.it/enciclopedia/tumore-solido_(Enciclopedia_della_Scienza_e_della_Tecnica)/)
- Tree Age Software Inc. (2013). Tratto il giorno Settembre 19, 2013 da Treeage: <http://www.treeage.com/>
- Trofimov, A., Nguyen, P., Coen, J., Doppke, K., Schneider, R., & Adams, J. (2007). Radiotherapy treatment of early-stage prostate cancer with IMRT and protons: a treatment planning comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 444-453.
- Vu, A. T. (2009). Radiation Therapy of Pediatric Brain Tumors: Comparison of Long Term Health Effects and Costs between Proton Therapy and IMRT. Boston: Massachusetts Institute of Technology.
- Wai-KiChing. (2006). Markov Chains: Models, Algorithms and Applications. New York: Springer.
- Weinstein, M. C. (2009). QALYs: The Basics. *Value In Health - Supplement I*, S5-S9.
- Whitehead, S. J., & Ali, S. (2010). Health outcomes in economic evaluation: the QALY and utilities. *British Medical Bulletin*, 5-21.

Edito dall'ENEA
Servizio Promozione e Comunicazione
Lungotevere Thaon di Revel, 76 - 00196 Roma

www.enea.it

Pervenuto il 23.12.2015

Stampato presso il Laboratorio Tecnografico ENEA - C.R. Frascati
Finito di stampare nel mese di gennaio 2016