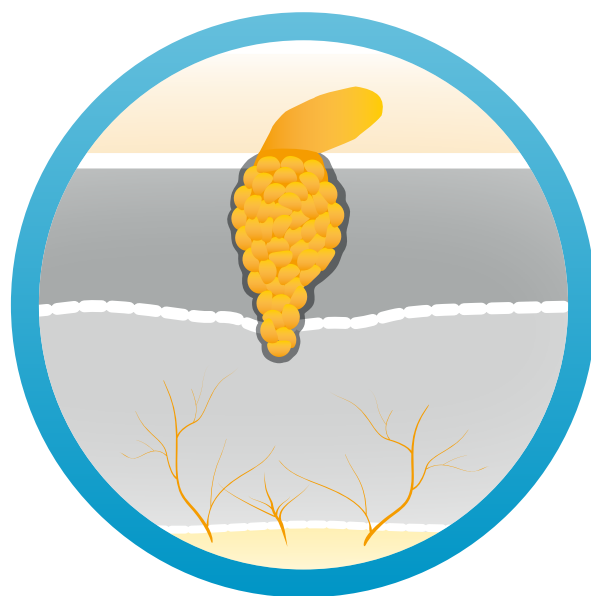


VOL 12 / ANNO 2017 / PAG 115-126

CLINICO ECONOMICS

ITALIAN ARTICLES ON OUTCOMES RESEARCH

Analisi di costo-efficacia e di budget impact dei nuovi farmaci per il trattamento del melanoma metastatico



CENTRO DI RICERCA | STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE
Health Economics & Outcomes Research



ClinicoEconomics è una rivista peer-reviewed di farmacoeconomia e di outcomes research sulle conseguenze economiche e di politica sanitaria di dispositivi medici e strategie farmacologiche. Obiettivo della Rivista è quello di pubblicare in modo rapido e conciso lavori sull'impatto clinico ed economico in tutte le principali aree terapeutiche, valutazioni in tema di sicurezza, di efficacia nella pratica clinica, di costo-efficacia, di costo-utilità e di costo-beneficio nell'uso sostenibile dei farmaci e dei dispositivi medici.

www.clinicoeconomics.eu

Direttore Responsabile

Giorgio L. Colombo

Project Assistants

Ersilia Miglioli

M. Chiara Valentino

Editorial Board

Alberto Aronica
Giacomo M. Bruno
Mauro Caruggi
Davide Croce
Mauro De Rosa
Sergio Di Matteo
Franco Maggiolo

Maurizio Manto
Chiara Ottolini
Martino Recchia
Edgardo Somigliana
Enrico Torre
Elena Varin
Pierluigi Viale

Progetto grafico e impaginazione

newattitude comunicazione



www.savestudi.it

© S.A.V.E. S.r.l. 2017

Volume n. 12 / 2017 alla Pubblicazione peer-reviewed open access

ClinicoEconomics Italian Articles on Outcomes Research (Print ISSN 2282-8087; Online ISSN 2282-8095) è una rivista annuale pubblicata da S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche S.r.l. via G. Previati 74, 20149 Milano, Italia - www.clinicoeconomics.info

Registrazione del Tribunale di Milano n. 368 del 14/07/2011

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue.

Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi la fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte di S.A.V.E. S.r.l.

Nota dell'Editore: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà tenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni od inesattezze nella stessa.



This is an Open Access article which permits unrestricted non commercial use, provided the original work is properly cited.

Analisi di costo-efficacia e di budget impact dei nuovi farmaci per il trattamento del melanoma metastatico

G. Pompilio, P. Campanella, D. Integlia

Integrated Solutions Health Economics and Organization (ISHEO) – Rome, Italy

ABSTRACT

OBJECTIVES

About 232,000 new cases of melanoma are diagnosed worldwide each year, according to the WHO. More recent research led to the development of new therapies for metastatic melanoma such as targeted therapy (inhibition of BRAF and/or MEK genes) and checkpoint inhibitor immunotherapy. Both therapies prolong progression-free and overall survival compared with chemotherapy.

The aim of this research was to compare combined targeted therapy and checkpoint inhibitor immunotherapy cost-effectiveness, through cost-effectiveness analysis (CEA) and budget impact analysis (BIA) for the Italian context over a period of three years.

METHODS

The cost-effectiveness analysis was conducted by adjustment of clinical efficacy results of Norwegian HTA Report on Metastatic Melanoma to the Italian setting. We used the therapeutic strategy of one Italian region, Emilia-Romagna, to estimate BRAF + mutation in Italian population, while lifetime treatment costs were esti-

ABSTRACT

INTRODUZIONE

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità sono circa 232.000 i nuovi casi di melanoma diagnosticati ogni anno.

Negli ultimi anni sono comparsi nuovi trattamenti per il melanoma avanzato, come i farmaci immunoterapici e a bersaglio molecolare (BRAF e/o MEK inibitori), che migliorano sia la sopravvivenza libera da progressione (Progression Free Survival, PFS) sia la sopravvivenza globale (Overall Survival, OS) rispetto alla chemioterapia.

MATERIALI E METODI

Per confrontare le terapie a bersaglio molecolare e immunoterapiche in pazienti che presentano la mutazione BRAF sono state condotte, per il contesto italiano, un'analisi di costo-efficacia (CEA) e un'analisi di budget impact (BIA) su un orizzonte temporale di tre anni.

RISULTATI

Gli ICER (rapporti di costo-efficacia incrementali) risultano essere rispettivamente 62.707, 175.879, 31.137 e 20.161 €/QALY per dabrafenib + trametinib, vemurafenib + cobimetinib, nivolumab e

mated from progression-free survival of randomized clinical trial. The Italian budget impact analysis regards both drugs as treating adverse events costs over a three years period.

RESULTS

Incremental cost-effectiveness ratio (ICER) resulted respectively 62,707, 175,879, 31,137 and 20,161 €/QALY for dabrafenib + trametinib, vemurafenib + cobimetinib, nivolumab and pembrolizumab. The cost-effectiveness analysis showed that targeted therapy was not cost-effective, despite clinical efficacy was superior than checkpoint inhibitor immunotherapy.

BIA showed that combined targeted therapy compared to checkpoint inhibitor immunotherapy requires nearly 200% additional resources for metastatic melanomas BRAF+ in all three years considered. The cost of treating adverse drug events (ADEs) does not significantly affect overall expenditure, but it resulted also significantly lower for patients receiving checkpoint inhibitor immunotherapy.

CONCLUSIONS

Recent therapies for metastatic melanoma improve clinical outcomes but have a significant impact on health systems' budgets.

Economic evaluations may help decision-makers to understand the value of new therapies of metastatic melanoma and to allocate health systems' budgets maximizing the clinical value.

KEYWORDS

metastatic melanoma, targeted therapy, BRAF+ mutation, immunotherapy, cost-effectiveness, budget impact.

pembrolizumab. L'analisi di budget impact mostra l'impatto in termini di costi aggiuntivi delle terapie a bersaglio molecolare (quasi un aumento del 200%) rispetto alle terapie immuno-oncologiche per il trattamento del melanoma metastatico con mutazione BRAF+ in tutti e tre gli anni considerati nella presente analisi. Il costo del trattamento degli eventi avversi non incide significativamente sulla spesa globale ed è più basso per i pazienti che ricevono i trattamenti immunoterapici.

CONCLUSIONI

I farmaci innovativi per il trattamento del melanoma metastatico migliorano gli outcomes clinici ma hanno anche un significativo impatto sulla spesa sanitaria. La valutazione economica aiuta il decision-maker a comprendere il valore delle nuove terapie e ad allocare la spesa sanitaria in modo da massimizzare il valore clinico.

KEYWORDS

melanoma metastatico, terapie a bersaglio molecolare, mutazione BRAF+, immunoterapia, costo-efficacia, budget impact.

INTRODUZIONE

Il melanoma è uno dei tumori cutanei più aggressivi. In Italia, nel 2016, sono attesi circa 13.800 nuovi casi, con un'incidenza del 3% sulla popolazione generale.¹ La forma più aggressiva, quella di grado III o IV, rappresenta invece circa il 15% del totale dei casi di melanoma.²

La terapia farmacologica per il melanoma avanzato, soprattutto in anni recenti, ha mostrato un aumento della sopravvivenza dei pazienti e del tasso di risposta alla terapia. In particolare i trattamenti combinati con farmaci BRAF inibitori e MEK inibitori ritardano la progressione della malattia e aumentato il tasso di sopravvivenza.

Il presente lavoro ha l'obiettivo di valutare l'analisi di costo-efficacia dei farmaci utilizzati per il trattamento del melanoma, in particolare confrontando la costo-efficacia dell'associazione dei BRAF e MEK inibitori con la costo-efficacia di nivolumab e pembrolizumab e successivamente stimare l'impatto che tali strategie terapeutiche hanno sul Sistema Sanitario Nazionale (SSN).

La patogenesi del melanoma è caratterizzata dalla trasformazione dei melanociti, cellule cutanee che contengono e producono un pigmento, la melanina. Queste cellule si trovano nello strato profondo della pelle, in quello medio dell'occhio e dell'orecchio interno e in alcuni organi interni. Esistono 4 sottotipi di melanoma: il melanoma a diffusione superficiale (con crescita lenta, di solito su gambe, schiena e torace), il melanoma nodulare (con crescita più rapida, di solito su torace, schiena, testa o collo), il melanoma lentigo maligna (di solito si sviluppa nelle persone anziane come lentiggine precancerosa di Hutchinson) e il melanoma lentiginoso-acrale (sottotipo meno comune, si sviluppa tipicamente sulle estremità).

Buona parte dei melanomi mostra mutazioni attivanti a livello dei proto-oncogeni NRAS o BRAF, componenti della via di trasduzione del segnale RAS-RAF-MEK-Erk (MAPK). Il 40-60% dei melanomi cutanei esprime una mutazione in BRAF. Le mutazioni del gene BRAF che sostituiscono la valina nella posizione dell'aminoacido

600 si traducono in proteine BRAF che possono provocare attivazione costitutiva del segnale a valle tramite la via di MAPK e proliferazione cellulare in assenza di fattori di crescita, normalmente fondamentali nella replicazione cellulare.³

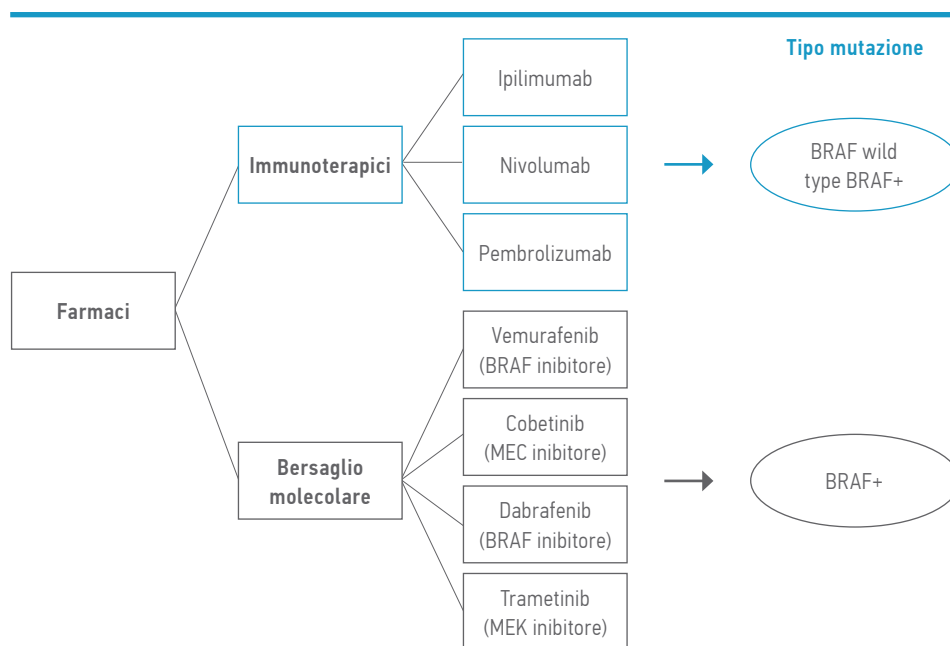
La classificazione del melanoma prevede 4 stadi, che dipendono dalla dimensione e dallo spessore del tumore, dal fatto che si sia diffuso ai linfonodi e da quanto lontano si sia propagato rispetto alla sede di partenza. Lo stadio 0 indica che il melanoma si è fermato allo strato superficiale della pelle. Gli stadi I e II includono le fasi iniziali e la malattia localizzata; gli stadi III e IV rappresentano fasi più avanzate della malattia. Può essere trattato chirurgicamente solo se individuato in uno stadio iniziale, mentre nella sua fase più aggressiva, quando sono presenti metastasi ai linfonodi e ai vasi linfatici limitrofi la sede del tumore (stadio III) e quando le metastasi colpiscono altre parti del corpo (stadio IV), è molto difficile da trattare. Per lo stadio III non operabile e lo stadio IV, si parla di melanoma avanzato.

Dal punto di vista epidemiologico il melanoma rappresenta il 3% di tutti i tumori in entrambi i sessi,¹ e uno dei principali tumori che insorge in giovane età; attualmente costituisce il terzo tumore più frequente in entrambi i sessi al di sotto dei 49 anni.⁴ I pazienti con melanoma metastatico rappresentano circa il 15% del totale dei casi di melanoma,² con una sopravvivenza a 5 anni tra il 5% e il 19%⁵ ed è direttamente collegato al numero di metastasi. I pazienti con metastasi in stadio IV hanno un tasso di sopravvivenza a 5 anni, nel periodo 2009-2013, di 12,3% per gli uomini e 24,5% per le donne.

La classica chemioterapia per il trattamento del melanoma avanzato è stata negli ultimi anni sopravanzata da trattamenti innovativi che hanno migliorato di molto la sopravvivenza dei pazienti. Le attuali terapie per il melanoma avanzato (Figura 1) possono essere così classificate.

» Immunoterapia: anticorpi monoclonali, come il nivolumab e il pembrolizumab,^{6,7} che si legano al recettore PD-1 presente sulle cellule T del sistema immunitario e impediscono la sua inattivazione da parte

FIGURA 1
Classificazione farmaci disponibili



delle proteine prodotte dalle cellule tumorali (PD-L1 e PD-L2) che cercano di legarsi al recettore.

- » Terapia a bersaglio molecolare: colpisce mutazioni specifiche a carico di chinasi (BRAF e MEK) appartenenti alla via di segnalazione ERK/MAPK coinvolta nella proliferazione della cellulare tumorale.^{8,9}

MATERIALI E METODI

L'obiettivo del presente lavoro è quello di confrontare la costo-efficacia delle terapie combinate a bersaglio molecole (BRAF + MEK inibitori) con la costo-efficacia della immunoterapia per la popolazione paziente che presenta la mutazione BRAF (nello specifico la mutazione più comune è la V600E) e successivamente stimare l'impatto sul budget del SSN sia delle nuove terapie a bersaglio molecolare sia della immunoterapia.

L'analisi prende in considerazione i risultati di efficacia del report HTA network meta-analisi (NMA) norvegese¹⁰ e il suo adattamento al contesto italiano. In particolare il report norvegese prende in considerazione tutti i farmaci disponibili per il melanoma avanzato effettuando una network meta-analisi in cui come comparatore comune viene utilizzata la dacarbazina.

I costi dei farmaci utilizzati nel contesto italiano sono stati reperiti dalla banca dati AIFA e il costo del ciclo di trattamento per ogni opzione terapeutica è stato calcolato a partire dal numero di dosi (come riportato nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto) e dal numero di trattamenti (stimati dalla Progression Free Survival (PFS) mediana dei trial clinici registrativi).

Nel budget impact, oltre ai costi diretti per la spesa farmaceutica, sono stati presi in considerazioni anche i costi per il trattamento degli eventi avversi di grado 3 o 4.¹¹

La popolazione eleggibile al trattamento di prima linea è stata stimata dal rispettivo dato di mortalità presente nel rapporto *I numeri del cancro 2016*, pari a 1.948 individui deceduti nell'anno 2013. Tale assunzione deriva dal fatto che queste persone hanno attraversato lo stadio metastatico/non operabile prima di morire.

RISULTATI

PAZIENTI ELEGGIBILI A LIVELLO NAZIONALE

La popolazione con mutazione BRAF+, in assenza di dati nazionali, è stata stimata dalla strategia terapeutica predisposta dal Gruppo Regionale Farmaci Oncologici della regione Emilia-Romagna (Figura 2).¹²

COSTI

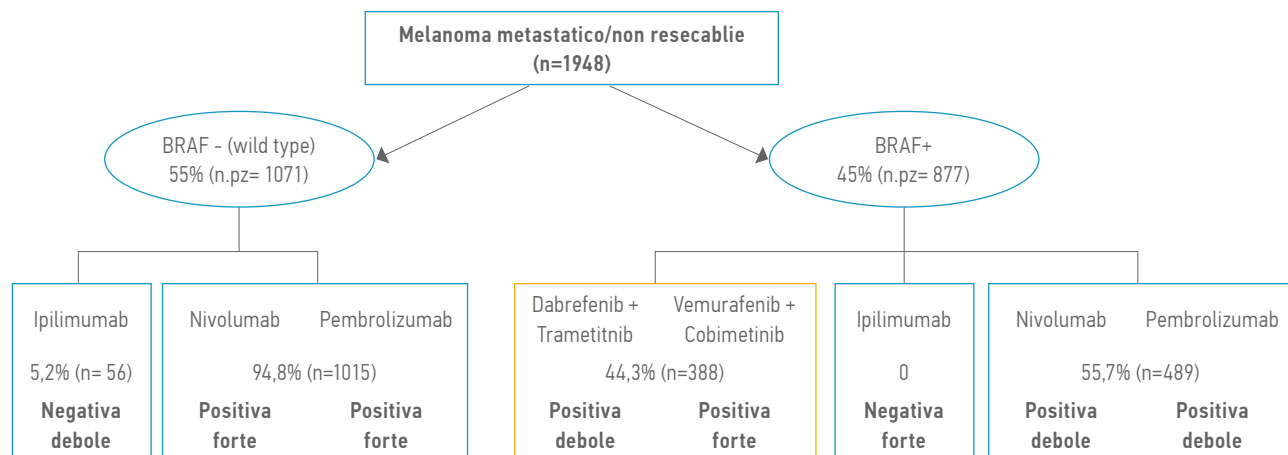
I costi considerati in questa analisi si riferiscono all'acquisto dei farmaci (Tabella 1) e alla gestione degli eventi avversi associati al trattamento. Non sono stati considerati gli altri costi sanitari diretti e indiretti come il costo della somministrazione dei farmaci, i costi di terapie, esami e visite sostenute sia prima che dopo la progressione della malattia, i costi legati alle cure di fine vita.

Il prezzo di acquisizione dei farmaci è calcolato come il prodotto della dose consumata e del costo unitario per mg. La dose consumata è determinata sulla base della posologia indicata, mentre il costo per ciclo completo della terapia farmacologica viene stimato a partire dal numero di somministrazioni per ciclo completo di terapia.

In questa analisi è stato utilizzato il prezzo dei farmaci ex-factory al netto degli sconti obbligatori per legge

FIGURA 2

Strategia terapeutica, raccomandazioni e uso atteso dei farmaci per il trattamento di prima linea del melanoma avanzato



Fonte: Adattamento al contesto italiano della flow chart del Gruppo Regionale Farmaci Oncologici della regione Emilia-Romagna, con definizione del posto in terapia dei farmaci disponibili in prima linea per il melanoma avanzato, raccomandazioni formulate dal Panel e numero di pazienti previsti che potrebbero usufruire del trattamento.

TABELLA 1

Calcolo costi terapie (stimate in base alla PFS mediana)

Confezione	Principio attivo	mg totali	Prezzo ex-factory (€)	Prezzo ex-factory al netto degli sconti (€)	Prezzo al pubblico (€)	Prezzo/mg (da prezzo ex-factory al netto degli sconti) (€)	Costo ciclo (€)
Opdivo®	nivolumab	40	538,00	511,10	887,94	12,78	32.199,30
Keytruda®	pembrolizumab	100	1.714,00	1.628,30	2.828,85	16,28	22.796,20
Yervoy®	ipilimumab	200	15.342,50	14.575,37	25.321,84	72,88	61.216,58
Tafinlar® + Mekinist®	dabrafenib + trametinib	6.000	5.618,55	5.337,62	9.272,85	0,89	58.713,85
Zelboraf®	vemurafenib	13.440	2.075,75	1.971,96	3.425,81	0,15	84.512,68
Zelboraf® + Cotelllic®	vemurafenib + cobimetinib	14.700	7.873,75	7.480,10	12.994,83	4,52	163.199,82
Lipomed®	dacarbazina	200	173,29	164,62	286,00	0,82	6.667,23
Cotelllic®	cobimetinib	1.260	5.798,00	5.508,10	9.569,02	4,37	78.687,14

(-5-5%) e al netto dell'IVA poiché nell'analisi di budget impact è prassi comune procedere in tal modo.

La determinazione dei costi unitari medi di gestione di ciascun evento avverso si è avvalsa dei dati presenti nello studio Burden of Treatment,¹¹ mentre la frequenza degli eventi avversi è tratta dai trial regolatori. In questa analisi sono stati presi in considerazione, per semplicità di analisi, solo gli eventi avversi di grado 3 o 4, i più gravi e il cui trattamento richiede una maggiore spesa per il SSN.

ANALISI DI COSTO-EFFICACIA

L'analisi di costo-efficacia condotta utilizza le misure di utilità (QALYs) delle varie opzioni terapeutiche e i rispettivi incrementi di utilità rispetto alla dacarbazina presenti nella network meta-analisi del report norvegese.¹⁰

I costi incrementali delle diverse opzioni terapeutiche, invece, sono stati calcolati utilizzando le stime dei costi dell'intero trattamento dei farmaci presi in considerazione rispetto alla dacarbazina.

Gli ICER (Incremental Cost-Effectiveness Ratio) per ogni opzione terapeutica sono stati calcolati dal rapporto tra costi incrementali e QALYs incrementali. Il valore positivo di tutti gli ICER calcolati nulla dice, però, circa la posizione degli stessi sui quadranti (in questo caso NE e SW) del piano di costo-efficacia (Tabella 2).

Il piano di costo-efficacia (Figura 3) è costruito proprio con lo scopo di mostrare la collocazione di tutti i possibili valori degli ICER: gli ICER di tutte le opzioni terapeutiche sono tutti collocati sul quadrante Nord-Est; ciò significa che tutte le terapie hanno costi incrementali

e utilità incrementali positive. Per valutare l'accettabilità o meno delle terapie, oltre all'efficacia delle stesse, bisogna prendere in considerazione la volontà della collettività (nel nostro caso il SSN) di sostenerne i costi. Viene così stabilita una soglia di costo-efficacia di 40.000 €, rappresentata sul piano di costo-efficacia da una linea passante per l'origine con una determinata pendenza, che suddivide il quadrante Nord-Est in due porzioni: i trattamenti che ricadono nella porzione superiore sono teoricamente meno vantaggiosi, perché troppo costosi rispetto alla loro efficacia; i trattamenti che ricadono nella porzione inferiore sono invece più vantaggiosi perché la loro maggiore efficacia si associa a un incremento sostenibile dei costi.

Le terapie a bersaglio molecolare si posizionano sopra la soglia di 40.000 € mentre il pembrolizumab e il nivolumab si posizionano al di sotto della soglia di WTP. In sostanza i farmaci della terapia a bersaglio molecolare utilizzati per trattare il melanoma con mutazione BRAF+ hanno un differenziale di costo troppo alto rispetto al differenziale di utilità che sono in grado di produrre. Il nivolumab/pembrolizumab si dimostra costo-efficace per una WTP di 40.000 € e il pembrolizumab ha una maggiore costo-efficacia rispetto al nivolumab.

Un modo alternativo di presentare i risultati del calcolo degli ICER è calcolare il beneficio netto monetario (Net Monetary Benefit, NMB) che rappresenta il valore monetario di un QALY di salute guadagnato: gli ICER vengono espressi nella stessa unità di misura in termini di costi. Il NMB, per ogni opzione terapeutica, è calcolato sottraendo il valore del costo incrementale al prodotto dei QALYs incrementali e del valore soglia di costo-effi-

TABELLA 2
ICER per farmaci immunoterapici e a bersaglio molecolare

Trattamenti	Costo ciclo (€)	Incremental cost (€)	QALY	Incremental QALY	ICER (€/QALYs)
Nivolumab	32.199,30	25.532,07	1,70	0,82	31.136,67
Pembrolizumab	22.796,20	16.128,97	1,68	0,80	20.161,21
Dabrafenib + Trametinib	58.713,85	52.046,61	1,71	0,83	62.706,76
Vemurafenib + Cobimetinib	163.199,82	156.532,59	1,77	0,89	175.879,31

Fonte: elaborazione propria su report HTA norvegese

ca. L'intervento con il beneficio netto atteso più alto è la scelta maggiormente costo-efficace.

Per tutte le opzioni terapeutiche sono stati quindi calcolati i NMB secondo 5 valori soglia (WTP) plausibili (Tabella 3).

Per il trattamento del melanoma avanzato con mutazione BRAF, i farmaci immunologici nivolumab e pembrolizumab hanno valori positivi rispettivamente a partire da una soglia di 40.000 € e di 30.000 €, con il pembrolizumab che risulta essere più costo-efficace in quanto mostra un NMB sempre maggiore rispetto al nivolumab. L'associazione dabrafenib+trametinib mo-

stra, per ogni valore di WTP, valori negativi del NMB e quindi poco costo-efficaci.

Per quanto riguarda le terapie per il melanoma avanzato con mutazione BRAF+, la terapia con dabrafenib+trametinib dovrebbe essere preferita a quella con vemurafenib+cobimetinib perché costo-efficace a partire da una soglia di WTP di 80.000 €, mentre il pembrolizumab e il nivolumab nella mutazione BRAF wild type.

Il grafico Net Benefit Chart mostra la linea di ogni opzione terapeutica che rappresenta il valore di ogni beneficio netto monetario associato ai valori soglia di WTP, (Figura 4). La pendenza della linea indica il grado di co-

FIGURA 3
Piano di costo-efficacia

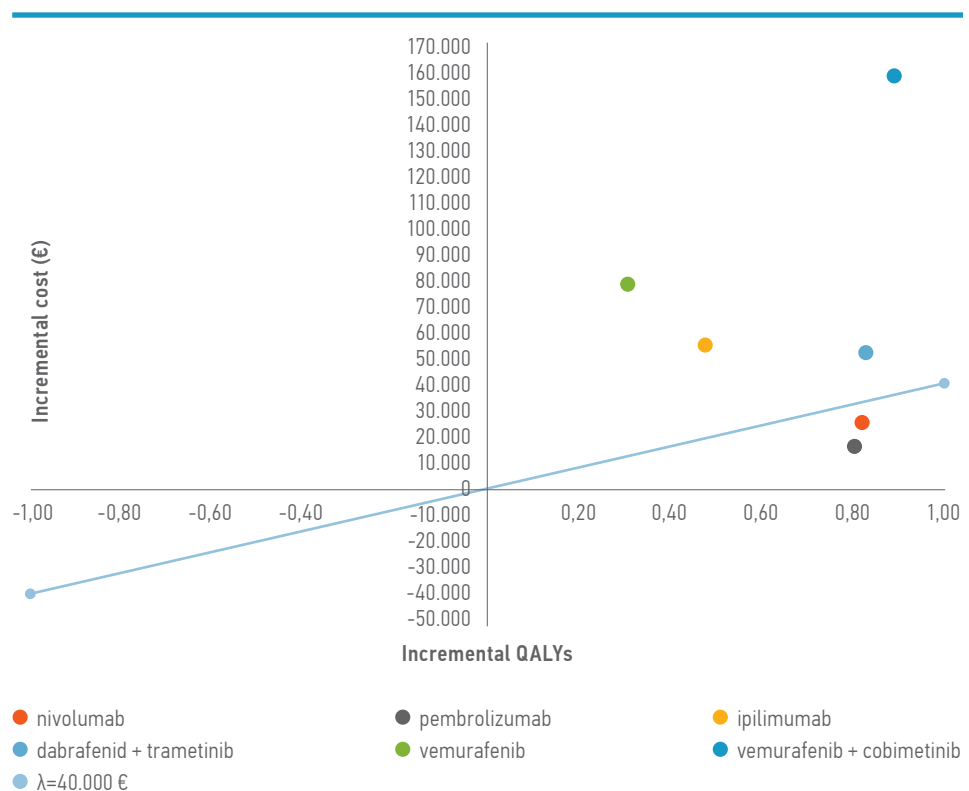


TABELLA 3
Net Monetary Benefit

Terapia	WTP threshold				
	30.000 €	40.000 €	60.000 €	80.000 €	100.000 €
Nivolumab	-932,07 €	7.267,93 €	23.667,93 €	40.067,93 €	56.467,93 €
Pembrolizumab	7.871,03 €	15.871,03 €	31.871,03 €	47.871,03 €	63.871,03 €
Dabrafenib + Trametinib	-27.146,61 €	-18.846,61 €	-2.246,61 €	14.353,39 €	30.953,39 €
Vemurafenib + Cobimetinib	-129.832,59 €	-120.932,59 €	-103.132,59 €	-85.332,59 €	-67.532,59 €

sto-efficacia: più la pendenza aumenta, più aumenta la costo-efficacia della opzione terapeutica.

Inoltre è possibile visualizzare sia la frontiera di costo-efficacia che è rappresentata dalla linea che si trova sempre al di sopra delle altre (in questo il pembrolizumab si trova in una posizione di estesa dominanza), sia il beneficio netto incrementale (Incremental Net Benefit, INB) di ogni alternativa terapeutica costituito dalla distanza verticale presente tra le linee.

ANALISI DI BUDGET IMPACT

L'obiettivo dell'analisi di budget impact è confrontare l'impatto sul budget del SSN dei trattamenti in prima linea dei farmaci immunoterapici con i trattamenti a bersaglio molecolare su un orizzonte temporale di 3 anni.

La terapia a bersaglio molecolare richiede più del 200% di risorse aggiuntive (pari a circa 29.000.000 €) rispetto alla immunoterapia (Figura 5) in tutti e tre gli anni previsti dall'analisi di budget impact. Il costo del trattamento degli eventi (Figura 6) non incide significativamente sulla spesa complessiva, tuttavia emergono minori costi per il trattamento di eventi avversi in pazienti trattati

con farmaci immunoterapici (2.166 €) rispetto a quelli trattati con terapie a bersaglio molecolare (8.760 €).

Data la maggiore costo-efficacia dei farmaci immunoterapici (nivolumab e pembrolizumab) è stata effettuata un'analisi degli estremi, ipotizzando un uptake totale dei farmaci immunoterapici rispetto alle terapie a bersaglio molecolare. La differenza dei due scenari, in termini di minor costi, è di circa 32.000.000 € per ogni anno considerato nell'analisi (Figura 7).

DISCUSSIONE

I farmaci oncologici innovativi, come quelli trattati in questo studio, hanno costi elevati che il nostro SSN deve sostenere. Si pone quindi un dilemma etico che i decisori pubblici devono affrontare: conciliare le limitate risorse finanziarie con il diritto universale alla salute. Inoltre, oltre al problema dell'accessibilità alle terapie oncologiche innovative c'è la questione dei tempi per l'immissione in commercio dei nuovi farmaci oncologici che nel nostro Paese, secondo dati di Cittadinanzattiva, arrivano fino a 1.070 giorni contro i 400 previsti dalla normativa.¹³ L'accessibilità alle cure oncologiche

FIGURA 4
Net Benefit Chart

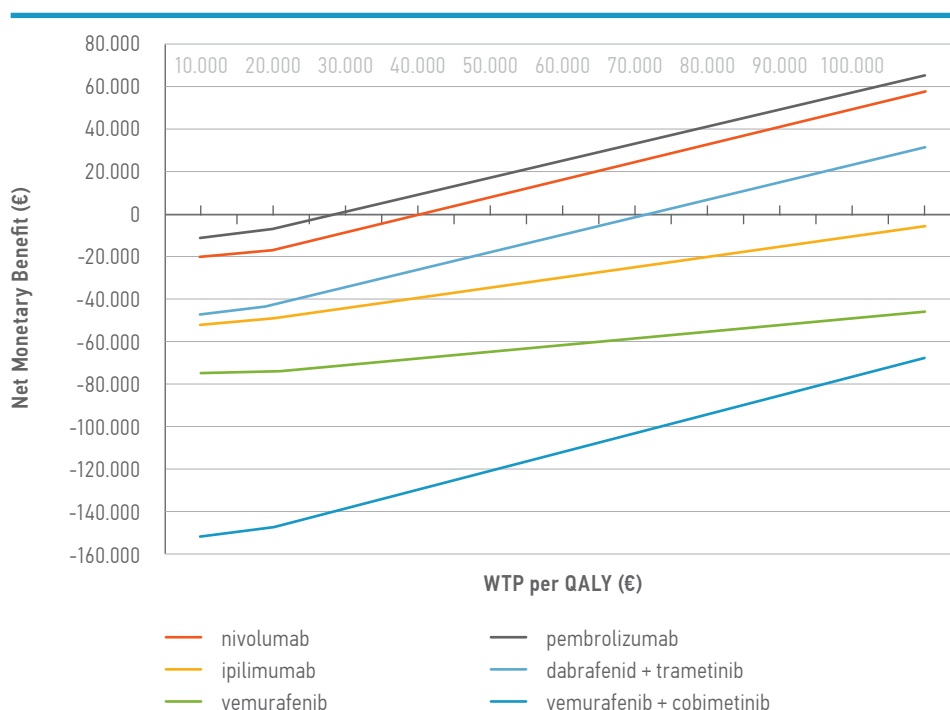


FIGURA 5

Budget impact farmaci immunoterapici e a bersaglio molecolare nazionale

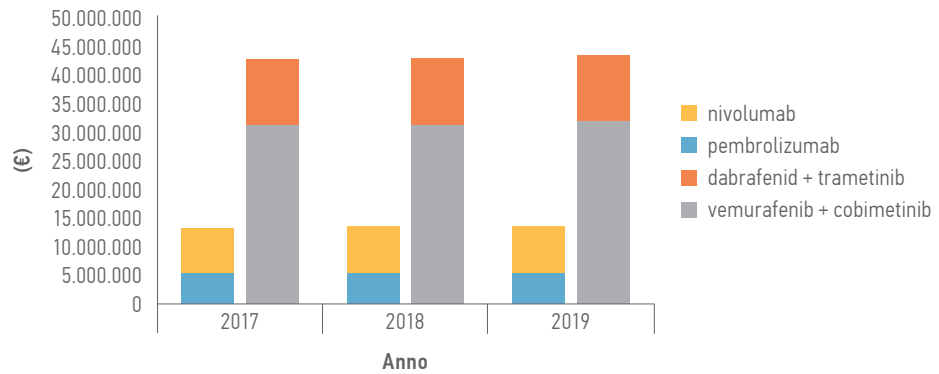


FIGURA 6

Costo trattamento eventi avversi farmaci immunoterapici e a bersaglio molecolare

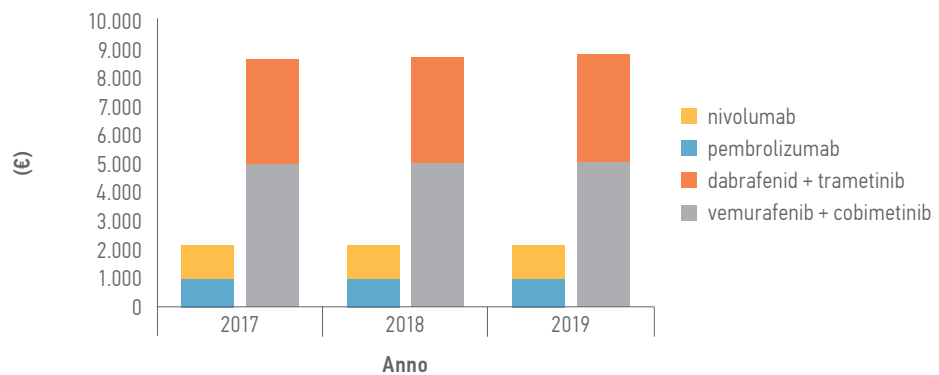
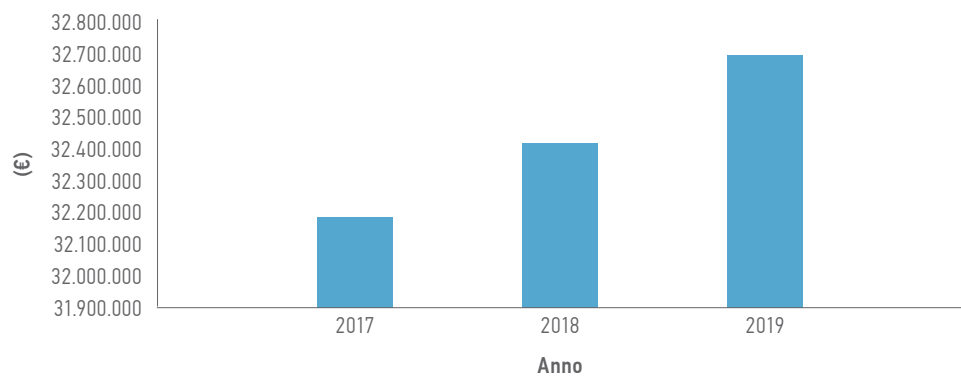


FIGURA 7

Analisi degli estremi – risparmi generati dall'uptake totale dei farmaci immunoterapici



innovative deve essere condizionata all'appropriatezza prescrittiva e organizzativa, attraverso l'erogazione del farmaco solo quando esso è realmente efficace all'interno di un contesto organizzativo adeguato alle caratteristiche di complessità dell'intervento erogato e del quadro clinico del paziente.

Nonostante l'analisi svolta mostri una maggiore efficacia clinica rispetto alla immunoterapia delle nuove te-

rapie a bersaglio molecolare, queste ultime non sono però costo-eficaci rispetto alla disponibilità a pagare del SSN, anche se in Italia non esistono soglie di WTP ufficiali.¹⁴

I risultati dell'analisi presentata sono comunque coerenti con due analisi di costo-efficacia svolte nel contesto statunitense.^{15,16}

Nel primo studio l'analisi probabilistica mostrava che,

per una WTP inferiore a \$ 100.000, dacarbazina era il trattamento ottimale nell'85% delle simulazioni rispetto a dabrafenib e vemurafenib. Nel secondo studio invece nivolumab e pembrolizumab in prima linea sono considerati come i trattamenti più costo-efficaci rispetto ai classici chemioterapici.

Inoltre, un'analisi condotta nel contesto svizzero mostra che dabrafenib + trametinib non sono considerati costo-efficaci rispetto a vemurafenib in monoterapia.¹⁷

Tuttavia, una recentissima revisione sistematica di letteratura, che prende in considerazione 9 analisi di farmaco-economia, sebbene evidenzia la maggiore efficacia e il maggior costo per QALYs dei nuovi trattamenti (BRAF e MEK inibitori e immunoterapia) rispetto alla chemioterapia, non dà conclusioni su quale opzione terapeutica sia più costo-efficace.¹⁸

La limitazione più importante dello studio è la mancanza di un modello di Markov probabilistico (simulazione Monte Carlo), in grado di prendere in considerazione le probabilità di transizione degli stati del melanoma metastatico e la frequenza degli eventi avversi, per poter così gestire l'incertezza dei parametri di efficacia, delle utilità legate agli stati di salute e dei consumi di risorse sanitarie.¹⁹

Nonostante l'utilità per i responsabili delle decisioni dei risultati delle analisi di costo-efficacia, è necessario condurre ulteriori approfondimenti di ricerca soprattutto nella raccolta e utilizzo di dati real world nei modelli di costo-efficacia. Solo operando in tal senso è possibile ottenere una stima più accurata del rapporto costo-effi-

cacia delle diverse strategie di trattamento dei pazienti con melanoma metastatico.

CONCLUSIONI

I farmaci innovativi per il trattamento del melanoma metastatico migliorano gli outcomes clinici ma hanno anche un significativo impatto sulla spesa sanitaria. Infatti, come dimostrato dal piano di costo-efficacia, il costo incrementale del farmaco non è proporzionale al beneficio addizionale che esso è in grado di produrre.

La valutazione economica ha proprio lo scopo di aiutare il decision-maker a comprendere il valore delle nuove terapie e ad allocare la spesa sanitaria in modo da massimizzare il valore clinico.

In termini di politica sanitaria, le analisi di budget impact e di costo-efficacia possono essere strumenti di supporto al decisore nel processo di decision making nell'adottare misure correttive, in modo da contenere il costo complessivo che il SSN e la collettività devono sostenere per l'acquisto di farmaci per il trattamento del melanoma metastatico. Ciò può essere realizzato attraverso l'implementazione di strategie che garantiscano una maggiore corrispondenza tra beneficio clinico e prezzo del farmaco, una migliore appropriatezza prescrittiva da parte dei clinici e una più chiara definizione dei fattori che determinano l'innovatività di un farmaco o, più in generale, di una tecnologia sanitaria. In questo modo il prezzo del farmaco potrebbe riallinearsi al suo vero valore, garantendo così maggiore accessibilità alle cure e sostenibilità economica.

BIBLIOGRAFIA

1. AIOM, CCM, AIRTUM. *I numeri del Cancro in Italia 2016, Il Pensiero Scientifico Editore*. Available from <http://www.registri-tumori.it/cms/it/node/4572>. Accessed October 20, 2016.
2. Kalady MF, White RR, et al. *Thin Melanomas Predictive Lethal Characteristics From a 30-Year Clinical Experience*. *Annals of Surgery*, 2003 Volume 238, N.4. Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1360111/>. Accessed June 3, 2016.
3. Rete oncologica Piemonte e Valle D'Aosta, Gruppo di Studio Tumori della cute. *Il melanoma in stadio avanzato*, 2013 Available from www.reteoncologica.it. Accessed October 3, 2016.
4. Linee guida AIOM Melanoma 2015. Available from <http://www.aiom.it/professionisti/documenti-scientifici/linee-guida/aggiornamento-linee-guida-aiom-2015/1,3191,1>. Accessed May 20, 2016.
5. Sandru A, Voinea S, Panaitescu E et al, *Survival rates of patients with metastatic malignant melanoma*, 2014, *Journal of Medicine and life*, vol. 7, n.44. Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4316142/>. Accessed June 5, 2016.
6. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al. *Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma*. *N Engl J Med* 2015; 372: 2006-17; Available from <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414428>. Accessed September 1, 2016.
7. Robert C, Schachter J, Long G, et al. *Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma*, *N Engl J Med* 2015; 372:2521-32. Available from <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1503093>. Accessed May 3, 2016.
8. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. *Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib*. *N Engl J Med* 2015; 372: 30-9; Available from <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1412690>. Accessed September 20, 2016.
9. Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, et al. *Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAFV600-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial*. *Lancet Oncol* 2016; 17: 1248-60; Available from [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30122-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30122-X). Accessed September 21, 2016.
10. Report from Kunnskapsenteret (Norwegian Knowledge Centre for the Health Services), *A health technology assessment of the new drugs for inoperable or metastatic malignant melanoma patients No 22-2015 Health Technology Assessment*. Available from https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Rapport_2015_Malignant_melanom.pdf. Accessed September 22, 2016.
11. Wehler E, Zhao Z, et al. *Economic burden of toxicities associated with treating metastatic melanoma in eight countries*. *Eur J Health Econ*. 2017 Jan;18(1):49-58. Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26721505>. Accessed October 2, 2016.
12. A cura del Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO), *Raccomandazioni evidence-based. Farmaci per il melanoma avanzato, non reseccabile o metastatico*. Prima linea di terapia, maggio 2016, Direzione Generale Cura della persona, salute e welfare, Regione Emilia-Romagna. Available from <https://www.salute.regione.emilia-romagna.it>. Accessed May 22, 2016.
13. Cittadinanza Attiva. Rapporto 2015. *Osservatorio civico sul federalismo in sanità*. www.cittadinanzattiva.it. Accessed March 29, 2016.
14. Gruppo di lavoro AIES. *Proposte di linee guida per la valutazione economica degli interventi sanitari in Italia*. Documento per la discussione. *PharmacoEconomics – Italian Research Articles*, July 2013. Available from <https://www.researchgate.net/>

- publication/271925333_Proposta_di_linee_guida_per_la_valutazione_economica_degli_interventi_sanitari_in_Italia. Accessed July 30, 2017.
15. Shih V, M.ten Ham R, Bui TC, et al. *Targeted Therapies Compared to Dacarbazine for Treatment of BRAF^{V600E} Metastatic Melanoma: A Cost-Effectiveness Analysis*. Journal of Skin Cancer, Volume 2015 (2015). Available from <https://www.hindawi.com/journals/jsc/2015/505302/abs/>. Accessed July 29, 2017.
 16. Kohn CG, Zeichner SB, Chen Q, Alberto J. Montero AJ et al. *Cost-Effectiveness of Immune Checkpoint Inhibition in BRAF Wild-Type Advanced Melanoma*. Journal of Clinical Oncology 35, no. 11 (April 2017) 1194-1202. Available from <http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2016.69.6336>. Accessed August 2, 2017.
 17. Matter-Walstra K, Braun R, Kolb C et al. *A cost-effectiveness analysis of trametinib plus dabrafenib as first-line for metastatic BRAF V600- mutated melanoma in the Swiss setting*. British Journal of Dermatology, 2015 Dec;173(6):1462-70. Available from <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjd.14152/abstract>. Accessed August 28, 2017.
 18. Rubio-Rodriguez D, De Diego Blanco S, Rubio-Terres MPC, *Cost-Effectiveness of Drug Treatment for Advanced Melanoma: A Systematic Literature Review*, PharmacoEconomics September 2017, Volume 35, Issue 9, pp 879-893. Available from <https://link.springer.com/article/10.1007/s40273-017-0517-1>. Accessed September 7, 2017.
 19. Briggs AH, Gray AM. *Methods in health care service research – Handling uncertainty in economic evaluations of healthcare interventions*. Br Med J 1999; 319: 635-8. Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1116497/>. Accessed September 1, 2017.



CENTRO DI RICERCA | STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE
Health Economics & Outcomes Research

www.clinicoeconomics.eu | www.savestudi.it | www.savedigital.it