

# CLINICO ECONOMICS

ITALIAN ARTICLES ON OUTCOMES RESEARCH

Strategie di selezione dei pazienti eleggibili all'utilizzo di terapie immuno-oncologiche: un approccio che consente di coniugare sostenibilità e accesso alle cure

Patients' selection strategies for the eligibility to the use of immuno-oncologic therapies: an approach that combines sustainability and access to care



# Strategie di selezione dei pazienti eleggibili all'utilizzo di terapie immuno-oncologiche: un approccio che consente di coniugare sostenibilità e accesso alle cure

Patients' selection strategies for the eligibility to the use of immuno-oncologic therapies: an approach that combines sustainability and access to care

Restelli U<sup>1,2</sup>, Artale S<sup>3</sup>, Pacelli V<sup>1</sup>, Croce D<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Centre for Research on Health Economics, Social and Health Care Management (CREMS) – LIUC – Cattaneo University, Castellanza (VA), Italy

<sup>2</sup> School of Public Health, Faculty of Health Sciences, University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa

<sup>3</sup> Presidio Ospedaliero di Gallarate ASST - Valle Olona, Gallarate, Italy

## EDITORIALE

L'immuno-oncologia rappresenta oggi una nuova strategia per il trattamento di diversi tipi di tumore. Il suo approccio terapeutico mira a potenziare "la risposta immunitaria del paziente alle cellule tumorali",<sup>1</sup> rendendo il sistema immunitario "capace di identificare ed eliminare le cellule che esprimono antigeni associati ai tumori".<sup>1</sup>

Negli ultimi anni diversi farmaci immuno-oncologici hanno ricevuto un'autorizzazione alla commercializzazione da parte dell'Agenzia Europea del Farmaco, tra cui bevacizumab, trastuzumab, rituximab, cetuximab, panitumumab, ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, olaratumab.

Le tipologie di tumore ad oggi interessate da questa tipologia di approccio sono il tumore alla mammella, il tumore cervicale, il linfoma di Hodgkin, il linfoma non-Hodgkin, la leucemia linfatica cronica, il tumore al colon-retto, il tumore epiteliale ovarico, il tumore alle tube di fallopio e peritoneale primitivo, il tumore allo stomaco, il melanoma, il tumore al polmone non a piccole cellule, il tumore del rene, il sarcoma dei tessuti molli e il tumore squamoso della testa e del collo.

Tra queste tipologie, in Italia risulta essere di primaria rilevanza il tumore al polmone che, in base ai dati

dell'Associazione Italiana dei Registri Tumori (AIRTUM), ha rappresentato negli anni 2008-2012, escludendo i carcinomi della cute, il secondo tumore più frequentemente diagnosticato nei maschi (dopo il tumore alla prostata), il terzo tra le femmine (dopo il tumore alla mammella e al colon-retto) e il terzo nella popolazione totale (dopo il tumore alla mammella e al colon-retto). In termini di mortalità il tumore al polmone, nello stesso periodo temporale, ha rappresentato la prima causa di mortalità nei maschi, la terza nelle femmine (dopo il tumore alla mammella e al colon-retto) e il primo nella popolazione totale.<sup>2</sup> Il tumore al polmone non a piccole cellule rappresenta circa l'85%-90% dei casi di tumore al polmone.<sup>3</sup> L'utilizzo di terapie immuno-oncologiche pone un'importante questione di sostenibilità per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e, nel caso analizzato in una recente analisi svolta dagli autori di questo editoriale, relativamente al tumore al polmone non a piccole cellule.

Risulta infatti necessario per il SSN considerare la necessità di garantire l'accesso alla migliore opzione disponibile ai pazienti affetti dalla problematica oncologica e la sostenibilità dell'erogazione delle cure. Tale tema risulta essere di particolare attualità, in considerazione dei 500 milioni di € stanziati dal Ministero della Salute per l'anno 2017 per farmaci oncologici innovativi.

Tra le strategie utilizzate per rendere sostenibile l'utilizzo di tali terapie, è possibile considerare diversi approcci: accordi negoziali finanziari (cost sharing, capping, payback) o basati su outcome (payment by result, success fee, risk sharing), e strategie di selezione dei pazienti.

In considerazione di quest'ultima strategia, tra gli anticorpi monoclonali che hanno ricevuto l'indicazione per l'utilizzo in pazienti affetti da tumore al polmone non a piccole cellule (bevacizumab, nivolumab e pembrolizumab), pembrolizumab ha dimostrato una maggiore efficacia nei pazienti con espressione del ligando della proteina PD-1 (PD-L1) superiore o uguale a 50% in prima linea di trattamento e superiore o uguale a 1% in seconda linea di trattamento.

Gli autori di questo editoriale hanno recentemente presentato un'analisi di impatto sul budget dell'utilizzo di una strategia di selezione dei pazienti affetti da tumore al polmone non a piccole cellule sulla base dell'espressione di PD-L1 assumendo il punto di vista del SSN. L'analisi ha considerato due possibili scenari: uno scenario base che non ha previsto la strategia di selezione presentata (considerando il dato di espressione di PD-L1 come sconosciuto) e un secondo scenario (scenario 1), che ha previsto l'utilizzo di un test per valutare l'espressione di PD-L1 nei pazienti. In tale scenario, la possibilità di utilizzare farmaci immuno-oncologici è stata considerata in presenza di un'espressione di PD-L1 maggiore o uguale a 1% (stimata nel 66% dei casi).<sup>4</sup>

La quantificazione della popolazione target ha considerato i 40.000 casi di tumore al polmone stimati dall'AIRO-TUM, di questi, in termini conservativi, l'80% è stato considerato non a piccole cellule: 32.000 casi. L'80% è stata considerata priva di mutazioni EGFR e ALK (25.600) e il 10% è stato considerato con performance status superiore a 2, e quindi escluso dal possibile utilizzo di farmaci immuno-oncologici. Dei 23.040 pazienti così ottenuti è stato considerato che solo il 40% sarebbero passati dalla prima ad una seconda linea di trattamento, ottenendo quindi un numero di pazienti pari a 9.216. Di questi, l'80% è stata considerata affetta da tumore non-squamoso (63%

con meno di 70 anni e performance status di 0 o 1; e il 27% con più di 70 anni e performance status compreso tra 0 e 2 o meno di 70 anni e performance status pari a 2) e 20% da tumore squamoso (50% con meno di 70 anni e performance status di 0 o 1; e il 40% con più di 70 anni e performance status compreso tra 0 e 2 o meno di 70 anni e performance status pari a 2).

L'analisi è stata condotta considerando il costo delle terapie oncologiche, il costo della gestione degli eventi avversi (nausea, anemia, diarrea, affaticamento, neutropenia febbrile, neutropenia, vomito) e del test di espressione del PD-L1 (dati di costo riferiti all'anno 2017) sulla base di un algoritmo strutturato a partire da quanto presentato dal Prof. Paz Ares, adattandolo alla realtà italiana sulla scorta di opinione di esperti.

L'analisi ha mostrato un costo totale per il trattamento in seconda e terza linea pari a circa 137 milioni di € nello scenario basale e pari a circa 112 milioni di € nello scenario 1, con un impatto sul budget pari a -26 milioni di € a seguito della selezione dei pazienti eleggibili all'utilizzo di farmaci immuno-oncologici tramite test dell'espressione del PD-L1 (-18,65%). Il costo medio per paziente è risultato pari a 14.898 € nello scenario di base e a 12.119 € nello scenario 1.

In ambito oncologico prevedere una selezione dei pazienti eleggibili all'utilizzo di terapie immuno-oncologiche sulla base dell'espressione di specifici recettori, consentirebbe di garantire l'accesso alle migliori cure disponibili ai pazienti che beneficerebbero realmente dal loro utilizzo, limitando le risorse complessivamente utilizzate per il trattamento dei pazienti oncologici. Questo è stato analizzato nel caso del tumore al polmone non a piccole cellule sia nel contesto italiano nell'analisi presentata, sia nel contesto statunitense in un'analisi pubblicata da Aguirre e colleghi (2017),<sup>5</sup> che ha mostrato una migliore efficienza nell'allocazione delle risorse in termini di rapporto di costo-efficacia incrementale di pembrolizumab rispetto a docetaxel nel caso di utilizzo di una strategia di selezione dei pazienti basata sull'espressione di PD-L1, sia una riduzione delle risorse utilizzate per il trattamento dei pazienti oncologici.

## REFERENCES

1. Dempke WCM, Fenchel K, Uciechowski P, Dale SP. Second- and third-generation drugs for immuno-oncology treatment-The more the better? *Eur J Cancer*. 2017 Mar;74:55-72.
2. Associazione Italiana di Oncologia Medica, Centro nazionale per la prevenzione e il controllo delle malattie del Ministero della Salute, Associazione Italiana Registri Tumori. I numeri del cancro in Italia 2016. Il Pensiero Scientifico Editore, Roma, 2016.
3. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, Kerr K, Popat S, Reck M, Senan S, Simo GV, Vansteenkiste J, Peters S; ESMO Guidelines Committee. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016 Sep;27(suppl 5):v1-v27.
4. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, Molina J, Kim JH, Arvis CD, Ahn MJ, Majem M, Fidler MJ, de Castro G Jr, Garrido M, Lubiniecki GM, Shentu Y, Im E, Dolled-Filhart M, Garon EB. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Apr 9;387(10027):1540-50.
5. Aguiar PN Jr, Perry LA, Penny-Dimri J, Babiker H, Tadokoro H, de Mello RA, Lopes GL Jr. The effect of PD-L1 testing on the cost-effectiveness and economic impact of immune checkpoint inhibitors for the second-line treatment of NSCLC. *Ann Oncol*. 2017 Sep 1;28(9):2256-2263.

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.

**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

© 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](http://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.



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

[www.clinicoeconomics.eu](http://www.clinicoeconomics.eu) | [www.savestudi.it](http://www.savestudi.it) | [www.savedigital.it](http://www.savedigital.it)