

# L'immunoterapia nel trattamento del cancro: implicazioni per le valutazioni di efficacia ed economiche

Claudio Jommi<sup>1,2</sup>, Francesco S. Mennini<sup>3,4</sup>, Pier L. Canonico<sup>1</sup>, Paolo Bruzzi<sup>5</sup> on behalf of the Scientific Board on Immuno-oncology and Cancer Treatment\*

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università del Piemonte Orientale, Novara - Italy

<sup>2</sup>Cergas (Centro di Ricerche sulla Gestione dell'Assistenza Sanitaria e Sociale), Università Bocconi, Milano - Italy

<sup>3</sup>CEIS - Economic Evaluation and HTA (EEHTA), Università "Tor Vergata", Roma - Italy

<sup>4</sup>Institute for Leadership and Management in Health, Kingston University London, London - UK

<sup>5</sup>IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino - IST - Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova - Italy

\* I nomi dei membri del Board sono riportati a fine articolo

## Immuno-therapy in the treatment of cancer: implications for efficacy and economic evaluations

In the last few years, immuno-oncology has partially modified the paradigm of cancer treatment, due to the observation of long-term survivors among patients with advanced tumors and with a predicted limited life expectancy, if treated with immunotherapeutic agents. This paper illustrates the opinion of an expert panel (Scientific Board on Immuno-oncology and Cancer Treatment) regarding the clinical and economic assessments of immunologic anticancer treatments. The agreement on the document was reached through a Consensus Conference. Overall survival and/or survival rates at specific time-points are the ideal parameters to evaluate the efficacy and effectiveness of immunotherapies. Since benefits affect different patients at different times across cancer indications of immunotherapies, short-term (on most of targeted patients) and long-term effects on smaller groups should be considered. When market access decisions are taken, the benefit profile of immunotherapies has important implications for their economic assessment. Robust long-term extrapolation of expected survival rates should be carried out when cost-efficacy (effectiveness) of immunotherapies is estimated; mean instead of median incremental survival rate is a more appropriate measure; real-world data collection should be strengthened and used to eventually revise decisions taken on price and reimbursement.

**Keywords:** Cancer immunotherapy, Clinical endpoints, Cost-effectiveness, Market access

## Introduzione

L'accesso ai farmaci oncologici rappresenta per i soggetti pagatori un elemento (i) d'interesse per la rilevanza del target terapeutico e la frequente assenza di alternative terapeutiche, (ii) di preoccupazione per gli effetti economici e (iii) di riflessione critica sulla dimensione del beneficio incrementale dei nuovi farmaci (1, 2). Nei Paesi in cui il rapporto di costo-efficacia rappresenta il principale criterio di valutazione di un nuovo farmaco (o di una nuova indicazione per un farmaco esistente), i farmaci oncologici, a causa del loro elevato costo unitario, hanno spesso trovato grande

difficoltà ad accedere al rimborso. In Inghilterra, ad esempio, diversi farmaci oncologici non sono stati raccomandati o sono stati raccomandati per una sottopopolazione dal NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*), poiché presentavano un rapporto incrementale di costo-efficacia (*incremental cost-effectiveness ratio*, ICER) superiore ai valori soglia considerati accettabili (3).

Se negli ultimi anni si è osservata, anche in ambito oncologico, una prevalente introduzione di terapie a target molecolare, rappresentate in gran parte da farmaci biotecnologici, dal 2010, con l'approvazione del farmaco ipilimumab per il melanoma metastatico, si è assistito a un rinnovato interesse per l'immunoterapia oncologica. L'ingresso sul mercato dei farmaci immunoterapici, sia di quelli già in corso di registrazione che di quelli oggetto di sperimentazione, sta generando grandi aspettative nella comunità scientifica, clinica e nei pazienti, per le importanti evidenze di efficacia. Essendo però il target di tali farmaci più ampio del melanoma metastatico e trattandosi anche di combinazioni di farmaci ad alto costo unitario, queste aspettative sono accompagnate da una diffusa preoccupazione per il relativo impatto economico (4, 5).

I farmaci immunoterapici si differenziano dalle terapie target per diversi aspetti. L'elemento più rilevante che

**Accepted:** December 21, 2015

**Published online:** February 3, 2016

### Indirizzo per la corrispondenza:

Claudio Jommi  
Dipartimento di Scienze del Farmaco  
Università del Piemonte Orientale  
Largo Donegani 2  
28100 Novara, Italy  
claudio.jommi@pharm.unipmn.it

li contraddistingue è il profilo temporale degli effetti sulla sopravvivenza dei pazienti, con la comparsa di un *plateau* che rappresenta i pazienti lungo-sopravvivenenti. La valutazione del beneficio incrementale (e della costo-efficacia) dipende quindi da una corretta stima degli effetti di lungo periodo delle terapie immunologiche.

Al dibattito generale su benefici, coerenza tra benefici e costi ed effetti sulla spesa dei farmaci oncologici, per i nuovi agenti immunoterapici si aggiunge poi il problema dell'applicabilità delle logiche di accesso dei farmaci oncologici in Italia. Tali farmaci, oltre a essere inseriti nei registri AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco), sono stati spesso oggetto di accordi di rimborso condizionato alla risposta del paziente (cosiddetti *payment by result/risk-sharing/success-fee*) (6), accompagnati anche da contratti di natura finanziaria (tetti di spesa/sconti non pubblici/*cost-sharing*).

Il dibattito sugli effetti clinici ed economici dei farmaci immunoterapici richiede, considerando le importanti *pipelines* esistenti, uno sforzo di sistematizzazione e analisi delle evidenze esistenti. Scopo del presente contributo è appunto quello di analizzare criticamente le evidenze sui farmaci immuno-oncologici, sotto il profilo dei benefici (efficacia) e dell'impatto economico. La seconda sezione inquadra il tema della misurazione dell'efficacia in ambito oncologico e la terza analizza gli elementi differenziali dell'immunoterapia rispetto a chemioterapie e farmaci target. La quarta sezione illustra le evidenze d'impatto economico dell'immuno-oncologia e l'ultima propone alcune considerazioni in merito alla gestione dell'accesso al mercato di tali terapie.

### Valutazione dei benefici dei trattamenti antitumorali

L'efficacia e il rischio di un farmaco rappresentano gli aspetti più rilevanti di una valutazione del relativo impatto. Non si entra in questa sede nel merito e nelle implicazioni della distinzione tra efficacia sperimentale (*efficacy*) ed efficacia reale (*effectiveness*) e delle sue implicazioni ai fini della valutazione di impatto economico (7), se non per ricordare che la dimensione di "validità esterna" cui fa riferimento l'*effectiveness* non è importante solo a livello di decisioni di razionale allocazione delle risorse, ma anche e soprattutto nell'ambito delle interazioni medico-paziente, dove l'applicabilità del risultato di uno studio al contesto specifico condiziona fortemente la decisione clinica.

In entrambe le prospettive (sperimentale e di *real life*), la valutazione di efficacia non può essere solo qualitativa (efficace/inefficace), ma deve necessariamente contenere stime quantitative dei benefici (e danni) derivanti dall'utilizzo del farmaco. Inoltre, le stime puntuali dovranno essere accompagnate da appropriati indicatori della loro precisione (presunta o accertata), legata alla qualità metodologica degli studi da cui derivano (possibilità di *bias*) e alle dimensioni complessive delle esperienze su cui sono basate (errore statistico/di campionamento). Gli stimatori statistici (puntuali e per intervalli) che vengono utilizzati per descrivere l'efficacia di un trattamento hanno implicazioni molto importanti per l'accuratezza e l'obiettività della descrizione dei suoi effetti del trattamento. Basti pensare alle diverse modalità con cui si può descrivere l'effetto di un trattamento che riduce la mortalità dal 10% al 5%. Si potrebbe infatti affermare che tale trattamento:

a) dimezza il rischio di morte; b) incrementa del 6% la probabilità di sopravvivere; c) salva il 5% dei pazienti; d) è efficace in un paziente su 20; e) è inefficace nel 95% dei pazienti. Questi indicatori dovrebbero derivare da una scelta precisa, trasparente e giustificata. In realtà, il modello statistico scelto per descrivere l'efficacia di un trattamento spesso viene mutuato acriticamente da esperienze precedenti nello stesso o in altri ambiti clinici, senza tenere conto della storia naturale della malattia, del meccanismo d'azione del farmaco e delle evidenze empiriche a supporto della validità del modello scelto. Lo stesso vale per l'evento clinico e la sua misurazione utilizzata per rilevare questo effetto (cosiddetti *endpoints*): anche in questo caso la scelta viene spesso fatta in modo automatico, senza considerarne le implicazioni.

L'oncologia medica fornisce una serie di esempi abbastanza chiari delle incongruenze che nascono da queste scelte ingiustificate. Tali incongruenze sono diventate critiche nel caso dei trattamenti immunoterapici, i cui effetti stanno rivoluzionando una serie di paradigmi consolidati, rendendo opportuna una revisione della problematica.

Il dibattito sull'*endpoint* di efficacia più appropriato per le sperimentazioni cliniche in oncologia dura da molto tempo e non sembra avviato a soluzione. È da ricordare che, con poche eccezioni (ad esempio terapie per la sterilità e trattamenti cosmetici), le uniche due dimensioni rilevanti per l'efficacia di un trattamento sono la quantità di vita, vale a dire la sopravvivenza globale, e la qualità di vita. I sostenitori dell'utilizzo di *endpoints* intermedi, come il tasso di risposta (*response rate*, RR) o il *progression-free survival* (PFS) nella malattia avanzata o il *disease (relapse)-free survival* (DFS/RFS) nella malattia operata, portano a loro supporto argomentazioni in parte valide, in parte capziose (8), descritte sinteticamente nella Tabella I.

L'elemento critico resta però l'effettiva validità di questi come *endpoints* surrogati della sopravvivenza. Una recente revisione sistematica su questo problema (9) conclude che le prove a supporto dell'utilizzo degli *endpoints* surrogati in oncologia sono limitate, perché le correlazioni con la sopravvivenza osservate nella maggior parte degli studi di validazione a livello di *trial* sono deboli. A questo proposito, è importante distinguere tra la fase di approvazione di un farmaco antineoplastico e il vero processo di valutazione di tipo HTA (*Health Technology Assessment*). Mentre per la dimostrazione di efficacia necessaria per la registrazione di un nuovo farmaco le evidenze derivanti da un *trial* che utilizza un *endpoint* surrogato possono in determinati contesti essere considerate sufficienti, qualsiasi processo di valutazione di un trattamento antineoplastico finalizzato al suo rimborso/raccomandazione e che volesse basarsi su un *endpoint* surrogato dovrebbe utilizzare un fattore di conversione per valutare l'effettivo impatto del farmaco sulla sopravvivenza. Questo fattore non è oggi disponibile per alcun candidato alla qualifica di *endpoint* surrogato, perlomeno in oncologia, e la quantità di controesempi suggerisce molta prudenza: in particolare, per quanto riguarda il rapporto tra PFS e *overall survival* (OS), è da ricordare che sono pochi e discutibili i casi reali in cui una valutazione concentrata sull'OS non sarebbe riuscita a cogliere, a causa dei trattamenti post-progressione, un reale vantaggio che invece si rileva grazie al confronto tra PFS nel braccio sperimentale e in quello di controllo. Al contrario, esistono vari

TABELLA I - Endpoints di più frequente utilizzo nei trials clinici per valutare l'efficacia di trattamenti antineoplastici

Endpoint	Definizione	Vantaggi	Svantaggi
<i>Overall Survival</i> (OS)	Tempo tra la randomizzazione o l'inizio della terapia e il decesso per qualsiasi causa	Oggettivo. Non richiede mascheramento. Misura il beneficio di maggiore interesse per il paziente	Richiede tempi più lunghi. Negli studi di terapia adiuvante possibile diluizione per terapie post-recidiva e morti per altre cause. Negli studi nella fase di malattia avanzata possibile diluizione per crossover e terapie post-progression
<i>Relapse/Disease Free Survival</i> (RFS/DFS)	Tempo tra la randomizzazione o l'inizio della terapia e la recidiva di malattia o il decesso per qualsiasi causa	Misura direttamente l'effetto atteso dei trattamenti adiuvanti. Prerequisito per un vantaggio in OS	Non validato come endpoint surrogato nella maggior parte delle situazioni. Misurato imprecisamente (follow-up). Soggetto a bias di valutazione negli studi in aperto. Definizione variabile tra i vari studi
<i>Progression Free Survival</i> (PFS)	Tempo tra la randomizzazione o l'inizio della terapia e la progressione di malattia o il decesso per qualsiasi causa	Necessarie minori dimensioni e durata dello studio rispetto a OS. Tiene conto anche della stabilità di malattia. Non influenzato da crossover e terapie post-progression	Non validato come endpoint surrogato nella maggior parte delle situazioni. Misurato imprecisamente (follow-up). Soggetto a bias di valutazione negli studi in aperto. Definizione variabile tra i vari studi. Richiede frequenti valutazioni radiologiche o di altro tipo che devono essere bilanciate nei bracci di trattamento.
<i>Time to Progression</i> (TTP)	Tempo tra la randomizzazione o l'inizio della terapia e la progressione di malattia	Come PFS	Come PFS. Inoltre, bias se morti per tossicità o progressione non riconosciuta
<i>Response Rate</i> (RR)	Proporzione di pazienti che hanno una riduzione volumetrica del tumore misurata e classificata utilizzando criteri predefiniti (RECIST)	Può essere valutato in studi non controllati. Valutato più precocemente e in studi più piccoli. Effetto direttamente attribuibile al farmaco	Non una misura diretta di benefici. Non una misura esaustiva dell'attività di un farmaco. Individua solo un sottogruppo di pazienti che beneficiano. A seconda del meccanismo d'azione del trattamento, può dare indicazioni ingannevoli (in positivo o in negativo) sulla sua efficacia

Fonte: Nostra elaborazione su (9) e (10).  
RECIST, *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*.

esempi (9) non solo di indicazioni falsamente positive fornite dall'analisi dell'effetto del trattamento sperimentale sulla PFS, ma anche di situazioni in cui questa analisi avrebbe dato indicazioni falsamente negative, non avrebbe cioè permesso di rilevare un reale effetto del trattamento sperimentale.

Gli indicatori riassuntivi di più frequente utilizzo per descrivere l'efficacia dei trattamenti antineoplastici sulla sopravvivenza (OS) sono riassunti nella Tabella II.

Ogni indicatore ha vantaggi e svantaggi, ma deve essere molto chiaro che non sono interscambiabili. Ognuno di essi descrive un particolare fenomeno, e può dare indicazioni molto ingannevoli se utilizzato in contesti per i quali non è appropriato. Una discussione approfondita delle proprietà statistiche di questi indicatori esula dagli scopi di questa discussione, ma è necessario ricordare alcune loro caratteristiche.

In primo luogo, la differenza tra le sopravvivenze medie è un indicatore molto povero sul piano descrittivo, perché fa riferimento a un solo tempo delle curve di sopravvivenza (quello in cui raggiungono il 50% di probabilità di sopravvivenza). Inoltre, tale indicatore viene spesso interpretato come un beneficio "medio" mentre tale non è, per cui può essere parzialmente o anche completamente sbagliato utilizzarlo per stime di costo-efficacia (cfr. *infra*). Si tratta poi di un indicatore abbastanza sensibile nel rilevare gli effetti di trattamenti che danno benefici di sopravvivenza transitori, mentre è poco sensibile a benefici di lunga durata che riguardano una quota minoritaria di pazienti. La differenza tra le "sopravvivenze medie ristrette" (*restricted means*) è sicuramente più

informativa dell'indicatore precedente, perché tiene in considerazione l'intera durata della sopravvivenza osservata in tutti i pazienti nel periodo studiato e permette valutazioni sulla distribuzione dei tempi di sopravvivenza; tuttavia, è anch'essa focalizzata sulla descrizione di un beneficio medio, condiviso dalla maggioranza dei pazienti, mentre tende a sottovalutare o ignorare gli eventuali benefici effetti a lungo termine in un gruppo ristretto di pazienti.

L'*hazard ratio* è forse l'indicatore più utilizzato negli ultimi anni, e la maggior parte dei moderni trials oncologici è disegnata partendo da stime dell'effetto del trattamento espresso in *hazard ratio*. In realtà il suo reale significato non è compreso dalla maggioranza dei clinici, il che ne spiega (ma non giustifica) i frequenti impieghi inappropriati, che talora portano ad affermazioni paradossali. Va ricordato che si tratta di una stima della media dei rapporti "istantanei" tra i tassi di mortalità nei due gruppi a confronto, media che ignora completamente i tempi in cui avvengono gli eventi ma rileva solo il loro ordine. Questo implica che, in tutte le situazioni in cui questi rapporti sono molto variabili nel tempo, la loro media (*hazard ratio*) non ha alcun significato. Ad esempio, descrivere con un *hazard ratio* l'impatto sulla sopravvivenza di un trapianto di midollo, che è associato con un iniziale incremento di mortalità, fa perdere di vista l'obiettivo del trapianto, che è quello di aumentare il numero di pazienti lungo-sopravvivenenti. Viceversa, un trattamento può produrre un beneficio in sopravvivenza del tutto transitorio che apparirà amplificato se stimato in termini di *hazard ratio*, specie se questa stima deriva da

TABELLA II - Indicatori riassuntivi di efficacia utilizzati in oncologia<sup>a,b</sup>

Indicatore	Modello statistico	Vantaggi	Svantaggi
Differenza tra OS (PFS, DFS/RFS) mediane	OS mediana stimata direttamente o, più spesso, da curva di Kaplan-Meier	Facilità di stima e di comprensione	Interpretata come guadagno medio (erroneamente). Considera solo un punto delle due curve. Inaffidabile se pochi pazienti in studio
Differenza tra le medie (ristrette) di OS ( <i>restricted means</i> )	Ricostruisce e confronta le distribuzioni dei tempi di sopravvivenza all'interno di un periodo finito (es. 3 anni)	Fornisce una stima del reale guadagno medio/paziente in termini di OS	Pochissimo utilizzata, se ne conoscono poco le proprietà e le possibili controindicazioni
<i>Hazard Ratio</i>	<i>Proportional Hazard Model</i> (modello di Cox). Presuppone una (relativa) costanza nel rapporto tra i tassi di mortalità nei due gruppi	Utile se decessi su un lungo arco di tempo e prolungato effetto del trattamento. Modello multivariato e analisi per sottogruppi di facile esecuzione e interpretazione. Disponibile su tutti i software	Ignora il tempo ma considera solo l'ordine dei decessi. Ingannevole se rapporto tra tassi di mortalità non costante. Senza significato in presenza di guarigioni
Differenza tra la probabilità di sopravvivenza al tempo X	Stimate direttamente o da curve di Kaplan-Meier	Facilità di stima e di comprensione. Ideale se (quasi) tutti i decessi si verificano prima del tempo X	Ingannevole se X troppo precoce. Ingannevole se efficacia = incremento modesto in OS per la maggior parte dei pazienti

DFS = *disease free survival*; OS = *overall survival*; PFS = *progression-free survival*; RFS = *relapse free survival*.

<sup>a</sup>Tutti gli indicatori sono relativi, nel senso che si riferiscono al confronto tra il gruppo di pazienti che ha ricevuto il trattamento sperimentale e quello che ha ricevuto il trattamento standard o nessun trattamento.

<sup>b</sup>Si elencano solo gli indicatori dell'efficacia di un trattamento in termini di sopravvivenza.

un'analisi troppo precoce. Anche l'*hazard ratio* è più sensibile alle situazioni in cui il beneficio di un trattamento, anche se modesto, è condiviso dalla maggioranza dei pazienti rispetto a quelle in cui i benefici si manifestano a lungo termine in una minoranza dei pazienti.

Il confronto tra le probabilità di sopravvivenza a un tempo predefinito dall'inizio della terapia nel gruppo sperimentale e nel gruppo di controllo ha il limite (come il confronto tra i tempi mediani di sopravvivenza) di prendere in considerazione solo un punto della curva di sopravvivenza e di ignorare quello che succede prima e dopo. Questo confronto diventa però il più rilevante se tutti gli eventi di interesse (i decessi) sono concentrati in un periodo limitato, e la probabilità di sopravvivenza stimata è riferita a un tempo successivo. Le agenzie regolatorie dovrebbero però richiedere che negli studi clinici vengano rilevati, analizzati e presentati gli effetti del trattamento sulla sopravvivenza a tempi medio-lunghi, da stabilire di volta in volta in base alla prognosi della condizione oncologica in studio, o che tali evidenze vengano comunque raccolte successivamente all'ingresso del prodotto sul mercato.

Da quanto sopra specificato, emerge l'importanza di una scelta ragionata dell'indicatore utilizzato per sintetizzare gli effetti del trattamento in studio. A questo proposito, è necessario sottolineare un altro aspetto che influenza questa scelta, ma che è stato colpevolmente ignorato in oncologia: in ambito clinico più che la valutazione di sintesi dei benefici, può essere importante capire come questi benefici si distribuiscano tra i pazienti: un trattamento può assicurare 6 mesi di vita in più a tutti i pazienti e un altro trattamento può prolungare di 10 anni la vita nel 5% dei pazienti, ed essere inefficace in tutti gli altri. Il beneficio "medio" sarà lo stesso, ma per il paziente che deve decidere se sottoporsi a un trattamento o all'altro le due pro-

spettive saranno molto diverse, e in base alle sue priorità e alla sua propensione al rischio potrà scegliere in modo diverso. È da notare che in altri ambiti clinici queste alternative (es. scelta tra terapia medica e chirurgica di un'artrosi) si presentano routinariamente e che, in certi contesti (es. chirurgia d'emergenza, rianimazione), il beneficio "medio" non riveste alcun interesse, e gli sforzi terapeutici sono tesi ad aumentare la probabilità di un esito favorevole (che spesso è molto bassa, pochi punti percentuali, o anche meno).

L'oncologia medica ha da sempre applicato due paradigmi terapeutici completamente differenti alle due situazioni con cui si confronta nei tumori solidi: (i) la situazione adiuvante, dove i trattamenti medici postoperatori hanno l'obiettivo, attraverso l'eradicazione delle micro-metastasi, di incrementare la proporzione di pazienti guariti definitivamente dalla malattia; (ii) la situazione avanzata o metastatica, dove tradizionalmente i trattamenti (un tempo e spesso ancora oggi definiti "palliativi") avevano l'obiettivo di prolungare la durata della sopravvivenza e migliorare la qualità della vita, senza concrete speranze di indurre una remissione duratura della malattia, per non parlare di guarigione.

In relazione al fatto che la maggior parte dei trattamenti antineoplastici veniva e viene somministrata in pazienti con malattia avanzata, dove peraltro sono condotti in maggioranza i *trials*, i metodi statistici utilizzati per descrivere l'effetto di questi trattamenti si sono maggiormente consolidati in questo contesto. Da qui l'utilizzo di indicatori riassuntivi, come la sopravvivenza mediana e l'*hazard ratio*, che assumono che l'effetto di un trattamento possa essere descritto in termini di beneficio medio suddiviso abbastanza equamente tra tutti i pazienti trattati.

In realtà, anche nella malattia avanzata, questo model-

lo da tempo ha dato segni di inadeguatezza: (i) vari studi suggeriscono che i benefici della chemioterapia in termini di sopravvivenza transitano attraverso l'ottenimento della risposta: in altre parole, come era lecito aspettarsi, tutto il beneficio è concentrato nei pazienti che rispondono al trattamento, mentre quelli che non rispondono non hanno alcun beneficio. Il beneficio medio non ha quindi alcun significato, perché il beneficio ha una distribuzione bimodale: modesto o nullo in una quota di pazienti, abbastanza marcato negli altri; (ii) la disponibilità di più regimi chemioterapici efficaci complica la prospettiva, perché oltre a permettere di trattare efficacemente pazienti progrediti dopo avere risposto alla prima linea terapeutica, permette di recuperare alcuni tra quei pazienti che non avevano risposto; (iii) la situazione si complica ulteriormente con le terapie target e/o con le terapie di mantenimento, che contribuiscono a modificare lo scenario generale dei pazienti con neoplasia avanzata, caratterizzato oggi da una grande eterogeneità: si va da pazienti con prognosi rapidamente infausta a sopravvivenze di durata media o anche lunga in pazienti che rispondono a più linee terapeutiche, con in mezzo ogni sorta di percorso clinico. La stessa traiettoria del paziente neoplastico, un tempo ben caratterizzata da un declino molto lento nelle funzioni fisiche seguito da un crollo rapido e irreversibile dopo l'ingresso nella fase terminale (11), si sta modificando notevolmente con possibilità di recuperi anche da situazioni di avanzata compromissione.

Nonostante questi cambiamenti, la storia del paziente con un tumore solido avanzato restava, con poche eccezioni (es. metastasectomie curative), quella di un malato inguaribile, che combatte una guerra di trincea, con successi e insuccessi, ma destinata prima o poi alla sconfitta definitiva. Di conseguenza, continuava a essere del tutto appropriato misurare i benefici delle terapie in termini di tempo (mesi o anni) di vita guadagnato.

I risultati dei primi *trials* di immunoterapia nel melanoma (12) hanno sconvolto questa prospettiva.

## L'immunoterapia nel trattamento dei tumori

L'osservazione, nei *trials* dei moderni trattamenti antitumorali con meccanismo d'azione immunoterapico, di effetti tipici che non si riscontrano in genere con chemioterapia e terapie target, ha reso necessario definire nuovi criteri di valutazione dell'efficacia clinica per questi trattamenti. Infatti, gli studi clinici con immunoterapici mettono in evidenza un'efficacia simile al braccio di controllo nelle primissime fasi del trattamento, a cui segue un *plateau* della curva di sopravvivenza dei pazienti, con livelli che sostanzialmente si stabilizzano, generando soggetti che diventano sopravvissuti a lungo termine (12-14). Inoltre, è possibile osservare risposte cliniche anche dopo una (apparente?) progressione iniziale della malattia e anche risposte al *rechallenge* immunoterapico dopo una progressione.

Questi effetti così peculiari sono probabilmente la conseguenza del diverso meccanismo d'azione rispetto alle terapie antineoplastiche classiche. L'obiettivo della chemioterapia e delle terapie target è infatti quello di procurare un danno, più o meno diretto, alle cellule tumorali. L'immunoterapia cerca invece di "rieducare" il sistema immunitario a riconoscere e aggredire le cellule tumorali, e quindi non agisce direttamen-

te sul tumore ma sul sistema immunitario del paziente rendendolo spesso in grado di eliminare il tumore o comunque di tenerlo sotto controllo per periodi molto lunghi.

Al di là dei meccanismi che possono essere invocati per spiegare i fenomeni osservati, questi hanno comunque importanti conseguenze nelle valutazioni complessive dei benefici derivanti da questi trattamenti.

In primo luogo, l'impiego di *endpoints* surrogati come RR e PFS in studi di efficacia con agenti immunoterapici appare rischioso, per la possibilità di risultati falsamente negativi. È da sottolineare che un recente studio di validazione metanalitica della PFS come surrogato della OS (15) nel melanoma metastatico non includeva alcuno tra i recenti *trials* di immunoterapia.

Inoltre, la descrizione dei benefici dei trattamenti immunoterapici in termini di anni di vita guadagnati (o di anni di vita corretti per la qualità, QALY) appare problematica, perché questi benefici sembrano distribuirsi in tre sottogruppi distinti: un gruppo di pazienti non ha in pratica alcun beneficio, un secondo gruppo ha benefici di durata limitata, un terzo gruppo ha benefici che sembrano durare per più di 10 anni, per quanto è possibile inferire dalle evidenze disponibili (solo gli studi con ipilimumab hanno follow-up di questa durata). Sembra quindi necessario introdurre nelle valutazioni di efficacia parametri come la "probabilità di beneficio" in sostituzione del beneficio medio.

In terzo luogo, poiché questi benefici si manifestano a lungo termine, è di fatto impossibile stimarli compiutamente fino a quando gli studi non hanno sufficiente maturità (molti anni). Questo non è compatibile con la necessità di rendere tempestivamente disponibili per i pazienti tali farmaci.

A ciò si aggiunge il fatto che l'assenza di indicatori "predittivi" di efficacia rende finora impossibile una selezione efficiente dei pazienti che avranno (maggiore) beneficio dalla terapia. Analogamente, l'assenza di marker che ci permettano di riconoscere precocemente i pazienti nei quali la terapia sta dando i suoi effetti positivi (i "rispondenti") ha impedito finora di selezionare dopo pochi cicli i pazienti nei quali proseguire il trattamento, interrompendolo negli altri.

È da notare infine che il pattern e soprattutto l'entità dell'effetto sulla sopravvivenza sembrano modificarsi nelle varie patologie neoplastiche e con i diversi tipi di farmaci immunoterapici: gli effetti degli anti-PD-1 (*Programmed Death 1*) e PD-L1 (*Programmed Death-Ligand 1*) sembrerebbero manifestarsi più precocemente ed essere maggiormente correlati con la presenza di una risposta obiettiva, oltre a essere più frequenti (14, 16-19).

Queste problematiche, che ovviamente sono tra i temi più caldi della ricerca traslazionale e clinica a livello internazionale, hanno grosse implicazioni a livello di valutazione (HTA) ai fini delle decisioni sulle condizioni di accesso al mercato.

## Le evidenze di impatto economico dell'immunoncologia

La coerenza tra beneficio e costo incrementale è considerata da gran parte delle agenzie/soggetti che si occupano di raccomandazioni/rimborso e prezzo dei nuovi farmaci. Nei principali Paesi dell'Unione Europea, rimborso e prezzo effettivamente rimborsato (che non coincide necessariamente con il prezzo di listino) vengono direttamente o indirettamente negoziati sulla

base del beneficio incrementale del farmaco. I criteri di valutazione del beneficio incrementale (*endpoint*, comparatore, legittimità del confronto indiretto, ruolo delle metanalisi) sono stati analizzati nelle Linee guida sulla valutazione rapida dell'efficacia comparativa di EUNetHTA (*European Network for Health Technology Assessment*) (20). Tali Linee guida, tra gli altri aspetti, hanno sollevato il problema della frequente assenza, al momento del lancio di nuovi prodotti, di dati robusti sulla sopravvivenza, e sottolineato come, a fronte dell'accettabilità di *endpoints* surrogati, sia importante la raccolta di dati post-marketing sui benefici per il paziente a ulteriore supporto della richiesta di prezzo e rimborsabilità, anche se valutazioni oggettive dell'impatto di un trattamento sulla sopravvivenza nell'ambito di studi post-marketing, per definizione non randomizzati, sono piuttosto complesse.

Pur in presenza di tali Linee guida, le valutazioni comparative di efficacia presentano importanti differenze tra i principali Paesi UE, così come le modalità con cui tali valutazioni si traducono in scelte di rimborso e premio di prezzo per i nuovi farmaci e l'utilizzo integrato di evidenze di beneficio e di costo (21).

Con riferimento alle valutazioni di impatto economico dell'immunoterapia, una recente revisione della letteratura ha indagato la disponibilità di studi di valutazione economica al momento dell'approvazione di 16 agenti immunoterapici, evidenziando (i) la disponibilità di tali studi solo per nove farmaci e (ii) come solo in cinque casi il farmaco mostri un ICER in linea con i valori-soglia generalmente riconosciuti a livello internazionale (22). Con riferimento nello specifico a ipilimumab, esiste a oggi un solo studio pubblicato come "full paper" sulla relativa costo-efficacia (21). Tale studio, condotto in USA, mostra un ICER rispetto a BSC (*Best Supportive Care*) di poco meno di 80 mila e 130 mila dollari, rispettivamente, per anno di vita salvato e per QALY. Altre evidenze riferite a Paesi europei in cui il prezzo del farmaco è inferiore a quello in USA, e pubblicate come abstract, hanno riportato valori di ICER più bassi: ad esempio, uno studio condotto in Portogallo ha valutato l'ICER in circa 54 mila euro per anno di vita guadagnato (23).

Rispetto all'entità dell'ICER i farmaci immunoterapici non presentano grandi differenze rispetto ai nuovi agenti antineoplastici: il target relativamente limitato di popolazione e l'assenza di alternative terapeutiche al momento del lancio del farmaco comportano per tali farmaci richieste di prezzo (e un costo) piuttosto elevato e, anche in presenza di un beneficio incrementale importante, l'ICER risulta comunque alto.

Esiste però un'importante differenza nel profilo di efficacia dell'immunoterapia, che impatta in modo rilevante sulle dimensioni della costo-efficacia (cfr. *supra*). A differenza dei farmaci target caratterizzati da effetti positivi, anche marcati, nella maggioranza dei pazienti, ma che tendono a esaurirsi in tempi relativamente brevi (mesi o al più pochi anni), l'immunoterapia ha anche (o soprattutto) effetti nel medio-lungo periodo, che si traducono in una percentuale importante di pazienti lungo-sopravvissuti. Nell'ottica di valutazione della costo-efficacia è importante estrapolare in modo corretto la sopravvivenza nel lungo periodo: all'aumentare dell'orizzonte temporale di analisi, aumenta l'effetto dei lungo-sopravvissuti sul beneficio incrementale e di conseguenza si riduce l'ICER (24). È importante quindi rilevare il beneficio incrementale come valore medio e

non mediano: Davies e colleghi (25) mostrano che l'uso della mediana come misura di sintesi dei risultati di un *trial* porta a una sottostima dei benefici rispetto a una stima della sopravvivenza media mediante funzioni parametriche. Non è un caso che nelle analisi di sensibilità sulla costo-efficacia, l'ICER vari principalmente proprio in funzione delle modalità di stima della sopravvivenza, oltre che del costo della terapia farmacologica (15). E non è neanche casuale il fatto che, nell'ambito della valutazione del dossier di ipilimumab da parte del NICE, sia stata proprio la stima della sopravvivenza l'oggetto di maggiore discussione: nel modello presentato dall'azienda veniva infatti riportato un costo per QALY guadagnato di circa £60.000 rispetto a BSC, in linea con i valori-soglia per i farmaci "end-of-life" (quale è stato riconosciuto ipilimumab) (26). Le stime di sopravvivenza, tra gli altri aspetti, sono state però contestate dall'*Evidence Review Group*, che ha elaborato un ICER ben più elevato; solo la disponibilità di ulteriori dati sulla sopravvivenza e la negoziazione di un *Patient Access Scheme*, nella forma di sconto (a dimostrazione della criticità della seconda variabile sopra citata, ovvero il prezzo) hanno consentito all'azienda di ottenere una raccomandazione positiva per il farmaco.

## Conclusioni

I peculiari effetti dell'immunoterapia indicano che allo stato attuale è più opportuno valutarne gli effetti in termini di OS e/o di percentuale di sopravvivenza a specifici *time-points*. Poiché il pattern temporale, oltre che l'entità dei benefici indotti dall'immunoterapia sembrano variare nelle diverse classi di farmaco e nei diversi tipi di neoplasia, le valutazioni dei benefici dei vari trattamenti devono cercare di prendere in considerazione tutte le tipologie di beneficio, sia quelle a breve termine nella maggioranza dei pazienti, sia quelle a lungo termine. Poiché finora non sono disponibili criteri clinici e di laboratorio validati su grandi casistiche che permettano di indentificare in modo univoco, né prima del trattamento, né precocemente durante/dopo il suo utilizzo, i pazienti che beneficiano dall'immunoterapia, non appare oggi possibile una selezione preventiva dei pazienti da sottoporre a immunoterapia, mentre potrebbe diventare fattibile l'identificazione precoce dei pazienti che non stanno traendo beneficio dai trattamenti.

L'utilizzo della valutazione economica e di *range* di valori-soglia alla costo-efficacia rappresenta un elemento auspicabile nei processi di negoziazione di prezzo e rimborso dei farmaci, in quanto consentirebbe una valutazione oggettiva della coerenza tra prezzo richiesto (e conseguenze in termini di costo incrementale) e beneficio incrementale. Tale valutazione acquista ancora più importanza se si considera: (i) la difficoltà di applicare a tali farmaci accordi di rimborso condizionato basati su *endpoints* intermedi che o non sono buoni surrogati della sopravvivenza, e quindi poco rilevanti (PFS), o sono ancora da validare clinicamente, e (ii) la conseguente necessità di valutare in modo appropriato il *value for money* al lancio del prodotto, e l'opportunità di rivalutare le condizioni di accesso sulla base delle effettive evidenze nella popolazione trattata.

Tuttavia, la costo-efficacia non può essere l'unico criterio utilizzato per le decisioni di prezzo e rimborso: l'esperienza del NICE suggerisce che un approccio multi-criterio, che consideri anche la rilevanza del target, la presenza di alternative terapeutiche, il *place in therapy*, l'incremento assoluto di

beneficio e l'impatto complessivo sulla spesa, sia preferibile purché gestito in modo trasparente.

Inoltre, una corretta valutazione della costo-efficacia al momento del lancio del prodotto sul mercato non è di per sé sufficiente a garantire l'efficiente allocazione delle risorse e la sostenibilità della spesa. Se gli accordi di rimborso condizionato alla risposta del singolo paziente, basati su follow-up di breve periodo e associati a *endpoints* intermedi, non sono appropriati, sarebbe opportuna una rivalutazione nel medio-lungo periodo del profilo di efficacia (sopravvivenza) in condizioni *real-life*, con una conseguente rinegoziazione delle condizioni di prezzo e rimborso in caso di effetti diversi da quelli previsti.

Tuttavia i decisori devono effettuare la propria valutazione al fine di assicurare un corretto e sostenibile accesso alle nuove tecnologie (nello specifico i farmaci) in un contesto di risorse limitate. Ciò è particolarmente vero quando devono essere forniti trattamenti terapeutici che consentono di risparmiare su altri fronti, prolungare o migliorare la vita dei pazienti affetti da patologie di natura oncologica, condizioni rare o in soggetti con limitate opzioni terapeutiche. Sarebbe quindi auspicabile la verifica di fattibilità e il successivo ricorso alla valorizzazione e definizione della disponibilità a pagare (*willingness-to-pay*) alla luce dei possibili vantaggi economici (riduzione dei costi) che una nuova tecnologia potrebbe garantire, nella prospettiva almeno del Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

Alla rivalutazione in *real-life* dell'effetto del farmaco sulla popolazione target, si aggiunge l'opportunità di gestire al meglio la terapia in termini di (i) appropriatezza (evitando ad esempio di effettuare *re-challenge* su pazienti non rispondenti, a meno di evidenze cliniche contrarie) e (ii) gestione del costo unitario per paziente, attraverso, ad esempio, la centralizzazione della somministrazione del farmaco (che in presenza di terapie *one-shot* creerebbe minori problemi di accesso alla terapia, pur comportando comunque un incremento della mobilità dei pazienti) e il *vial-sharing*.

In futuro l'identificazione dei pazienti lungo-rispondenti potrebbe contribuire in modo significativo all'efficiente uso delle risorse, supportando in modo sostanziale il processo di prioritizzazione dei pazienti. Al momento tale identificazione non è possibile: per questo motivo una rinegoziazione delle condizioni di prezzo sulla base della sopravvivenza osservata nell'intera popolazione trattata rispetto a quella prevista rappresenta oggi la migliore opzione per essere più sicuri di avere pagato il giusto costo per il beneficio ottenuto.

## Disclosures

Financial support: The Open-Access publication of this work was supported by an unrestricted funding from 3P Solution, Italy. The paper was written as a result of a CME (Continual Medical Education) event supported by an unrestricted grant from Bristol-Myers Squibb. Conflict of interest: The authors declare they have no conflicts of interest.

## Scientific Board on Immuno-oncology and Cancer Treatment

Paolo Antonio Ascierto, Istituto Nazionale Tumori - Fondazione G. Pascale, Napoli  
Sergio Bracarda, Dipartimento Oncologico AUSL 8, Arezzo

Paolo Bruzzi, Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino di Genova, Genova  
Pier Luigi Canonico, Università degli Studi del Piemonte Orientale, Novara  
Federico Cappuzzo, Ospedale Civile di Livorno, Livorno  
Pierfranco Conte, Istituto Oncologico Veneto IRCCS, Padova  
Lucio Crinò, Università di Perugia, Azienda Ospedaliera di Perugia, Perugia  
Romano Danesi, Università degli Studi di Pisa, Pisa  
Filippo de Braud, Istituto Nazionale dei Tumori, Milano  
Giovambattista De Sarro, Università degli Studi "Magna Graecia", Catanzaro  
Filippo Drago, Università di Catania, Catania  
Claudio Jommi, Università degli Studi del Piemonte Orientale, Novara e Cergas Bocconi, Milano  
Michele Maio, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena  
Paolo Marchetti, Azienda Ospedaliera Universitaria, Policlinico Sant'Andrea, Roma  
Francesco Saverio Mennini, Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma e Kingston University, London  
Antonio Palumbo, Azienda Ospedaliera Universitaria Città della Salute e della Scienza, Torino  
Carmine Pinto, IRCCS-Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia  
Patrizia Popoli, Istituto Superiore di Sanità (ISS), Roma  
Fausto Roila, Azienda Ospedaliera Santa Maria, Terni  
Francesco Rossi, Seconda Università degli Studi di Napoli, Napoli  
Alberto Sobrero, Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino di Genova, Genova.

## Bibliografia

1. Ellis LM, Bernstein DS, Voest EE, et al. American Society of Clinical Oncology perspective: raising the bar for clinical trials by defining clinically meaningful outcomes. *J Clin Oncol*. 2014; 32(12):1277-80.
2. Sobrero AF, Pastorino A, Sargent DJ, Bruzzi P. Raising the bar for antineoplastic agents: how to choose threshold values for superiority trials in advanced solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2015;21(5):1036-43.
3. Mason AR, Drummond MF. Public funding of new cancer drugs: Is NICE getting nastier? *Eur J Cancer*. 2009;45(7):1188-92.
4. Geynisman DM, Chien CR, Smieliauskas F, et al. Economic evaluation of therapeutic cancer vaccines and immunotherapy: A systematic review. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(11):3415-24.
5. Johnston KM, McPherson E, Osenenko K, et al. Cost-effectiveness of therapies for melanoma. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2015;15(2):229-42.
6. Navarria A, Drago V, Gozzo L, et al. Do the current performance-based schemes in Italy really work? "Success fee": a novel measure for cost-containment of drug expenditure. *Value Health*. 2015;18(1):131-6.
7. Revicki DA, Frank L. Pharmacoeconomic evaluation in the real world. Effectiveness versus efficacy studies. *Pharmacoeconomics*. 1999;15(5):423-34.
8. Wilson MK, Karakasis K, Oza AM. Outcomes and endpoints in trials of cancer treatment: the past, present, and future. *Lancet Oncol*. 2015;16:e32-42.
9. Prasad V, Kim C, Burotto M, Vandross A. The strength of association between surrogate end points and survival in oncology: a systematic review of trial-level meta-analyses. *JAMA Intern Med*. 2015;175(8):1389-98.
10. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and

- Research (CDER) and Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry - Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. 2007. Disponibile su: <http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm> (Ultimo accesso 31 luglio 2015).
11. Costantini M, Beccaro M, Higginson IJ. Cancer trajectories at the end of life: is there an effect of age and gender? *BMC Cancer*. 2008;8:127.
  12. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363(8):711-23.
  13. Maio M, Grob JJ, Aamdal S, et al. Five-year survival rates for treatment-naïve patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial. *J Clin Oncol*. 2015;33(10):1191-6.
  14. Ascierto PA, Marincola FM. 2015: the year of anti-PD-1/PD-L1s against melanoma and beyond. *EBioMedicine*. 2015; 2(2):92-3.
  15. Flaherty KT, Hennis M, Lee SJ, Ascierto PA. Surrogate endpoints for overall survival in metastatic melanoma: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. 2014; 15:297-304.
  16. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(2):123-35.
  17. Gettinger SN, Horn L, Gandhi L, et al. Overall survival and long-term safety of nivolumab (anti-programmed death 1 antibody, BMS-936558, ONO-4538) in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(18):2004-12.
  18. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(4):375-84.
  19. Rizvi NA, Mazières J, Planchard D, et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(3):257-65.
  20. EUnetHTA. The HTA Core Model for Rapid Relative Effectiveness Assessment of Pharmaceuticals. 2013. Disponibile su: <http://www.eunetha.eu/outputs/new-application-hta-core-model-hta-core-model-rapid-relative-effectiveness-assessment-pharma> (Ultimo accesso 27 luglio 2015).
  21. Jommi C. Innovazione e regolazione del prezzo e del rimborso dei farmaci: un confronto tra Italia e gli altri principali Paesi europei. *Global & Regional Health Technology Assessment* 2015; 2(3):117-24.
  22. Barzey V, Atkins MB, Garrison LP, et al. Ipilimumab in 2<sup>nd</sup> line treatment of patients with advanced melanoma: a cost-effectiveness analysis. *J Med Econ*. 2013;16(2):202-12.
  23. Radford M, Cortes P, Carrasco J, et al. Cost-effectiveness of ipilimumab in previously treated patients for advanced melanoma in Portugal. *Value Health*. 2013;16(3):A139.
  24. Jönsson B, Wilking N. Cancer vaccines and immunotherapeutics: challenges for pricing, reimbursement and market access. *Hum Vaccin Immunother*. 2012;8(9):1360-3.
  25. Davies A, Briggs A, Schneider J. The ends justify the mean: outcome measures for estimating the value of new cancer therapies. *Health Outcomes Res Med*. 2012;3:e25-36.
  26. NICE. Ipilimumab for previously treated advanced (unresectable or metastatic) melanoma. December 2012. NICE technology appraisal guidance 268. Disponibile su <https://www.nice.org.uk/guidance/ta268> (Ultimo accesso 29 luglio 2015).