

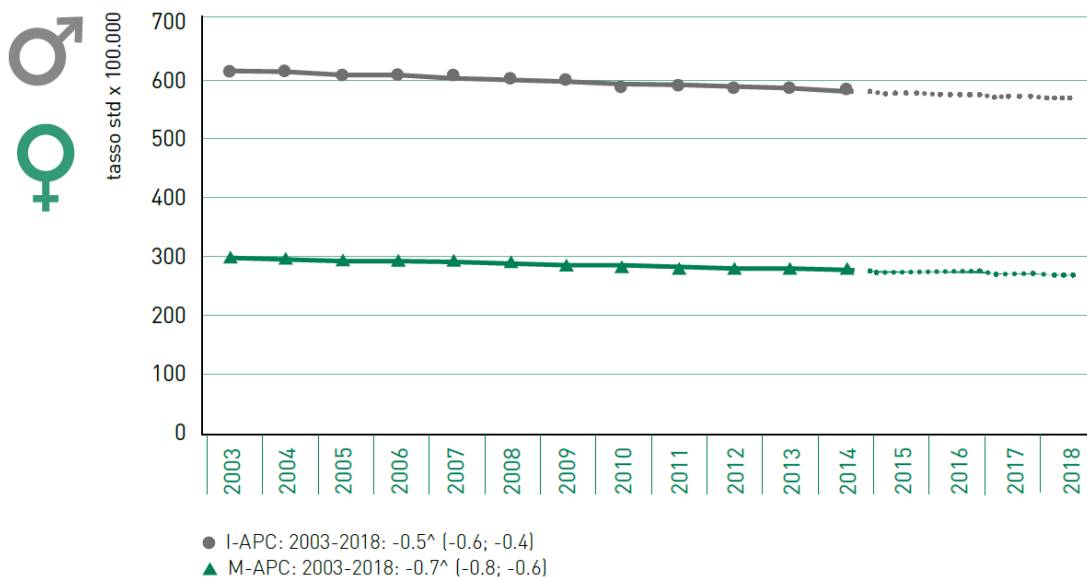
# Benefici e sostenibilità dell'innovazione: il caso delle immunoterapie<sup>1</sup>

D. d'Angela<sup>2</sup>, B. Polistena<sup>3</sup>, F. Spandonaro<sup>4</sup>

## Introduzione

In Italia, nel 2018 sono attesi 373.000 nuovi casi di cancro (I numeri del cancro, 2018), con una incidenza (pari a circa 616 casi per 100.000 abitanti): per effetto di una popolazione di età media più avanzata.

In termini di tassi standardizzati si osserva un trend nazionale favorevole, sia in tema di incidenza, sia di mortalità (vedi figura seguente).



**FIGURA 11C. Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute, maschi e femmine.**

**AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2018. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013**

APC = Annual Percent Change [Variazione percentuale media annua], I = incidenza, M = mortalità.

Complessivamente l'Italia, se valutata nel suo complesso, presenta un quadro di sopravvivenza pari o superiore alla media europea, sebbene con una disomogeneità regionale che discrimina i cittadini del Meridione (ancorché la tendenza sia in miglioramento rispetto al passato): disomogeneità, in buona

<sup>1</sup> Il lavoro è stato supportato da un finanziamento incondizionato di MSD Italia a C.R.E.A. Sanità.

<sup>2</sup> C.R.E.A. Sanità e Saint Camillus International University of Health and Medical Sciences.

<sup>3</sup> C.R.E.A. Sanità e Università degli Studi di Roma "Tor Vergata".

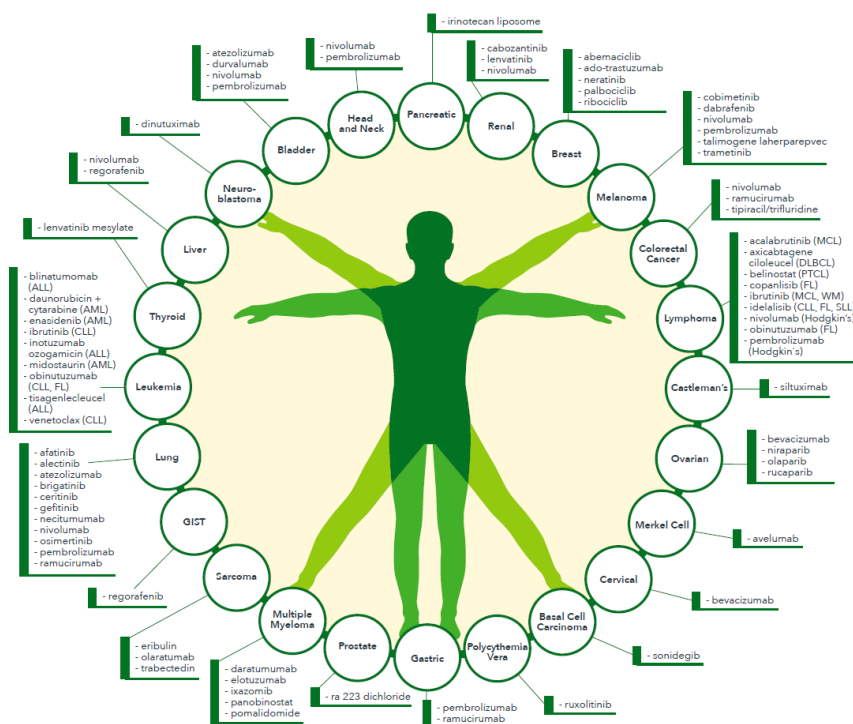
<sup>4</sup> Università degli Studi di Roma "Tor Vergata" e C.R.E.A. Sanità.

parte, imputabile ai diversi livelli di accesso ai programmi di diagnosi precoce e alle cure di alta qualità (I numeri del cancro, 2018).

Più in generale, gli effetti citati sono dovuti al miglioramento dei programmi di screening, della diagnostica, e anche del cambiamento nelle prospettive di cura: negli ultimi 5 anni si è assistito all'avvento di numerosi nuovi trattamenti, che hanno coperto anche indicazioni di fatto orfane. In particolare, ricordiamo le immunoterapie, e fra queste la classe degli inibitori del PD-1 e PD-L1, che ha dimostrato, in diverse indicazioni, importanti benefici in termini di efficacia.

A livello mondiale, nell'ultimo quinquennio, sono state approvate 78 nuove indicazioni (vedi figura seguente).

### Approvazione di nuove sostanze per indicazione 2013—2017



Fonte: IQVIA, ARK R&D Intelligence, Apr 2018; IQVIA Institute, Apr 2018

A fronte di indubbio miglioramento nella cura, l'impatto dell'onere delle terapie oncologiche è rilevante. In Italia registriamo (OSMED, 2017) una spesa per farmaci oncologici di € 2,9 mld., pari al 13,2% della spesa farmaceutica pubblica. Nell'ultimo anno la spesa è aumentata dell'11,4% a fronte di un aumento delle DDD del 2,8% (OSMED 2017).

Per far fronte ai costi dell'innovazione in oncologia, la L. 232/2016 ha istituito un Fondo per i farmaci Innovativi (FIO - Fondo Innovativi Oncologici), finanziato per € 500.000 per il 2017. Con il FIO si è, quindi, voluto supportare l'accesso al

mercato delle innovazioni, garantendo altresì eque condizioni di accesso per tutti i cittadini italiani.

L'utilizzo a livello regionale del FIO non è peraltro scevro di problematiche: appare evidente che una sua efficace programmazione deve considerare tanto l'epidemiologia nazionale e regionale, quanto l'entrata e l'uscita dal Fondo dei farmaci; ricordiamo a tal proposito che l'innovatività è temporanea (al massimo 36 mesi) e viene concessa per specifica indicazione.

In una logica di *horizon scanning*, si rileva che sono oltre 700 le molecole per l'oncologia in sviluppo, di cui oltre 300 immunoterapie, con oltre 60 diversi meccanismi di azione e per 34 diversi tumori.

All'ISPOR 2018 è stato presentato un poster<sup>5</sup> ad oggetto le evidenze producibili con un modello sviluppato da *Adelphi Values*, con il supporto di un board scientifico internazionale<sup>6</sup>, al fine di stimare le prospettive di impatto sulla salute e sulla spesa oncologica delle immunoterapie.

Il tema è di particolare interesse perché si tratta di terapie che stanno dimostrandosi efficaci in numerose indicazioni ma, allo stesso tempo, pongono un rilevante problema di sostenibilità ai sistemi sanitari.

Di seguito si analizza la metodologia utilizzata e i principali risultati ottenuti per il caso specifico italiano, nell'ottica di supportare il *decision maker* nella programmazione della spesa farmaceutica in generale e quella oncologica nello specifico.

## Metodologia

Osserviamo propedeuticamente che nel 2017 la spesa per la classe degli immunoterapici, in Italia, è risultata pari a € 243 milioni (OSMED 2017); le indicazioni attualmente approvate sono per le seguenti forme di cancro:

- melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) nei pazienti adulti
- trattamento di prima linea del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) metastatico negli adulti il cui tumore esprime PD-L1  $\geq 50\%$  e nei pazienti che hanno ricevuto almeno un precedente trattamento chemioterapico (II linea)
- carcinoma a cellule renali avanzato dopo precedente terapia

---

<sup>5</sup> J. van Bavel, S. Lucherini, F. Spandonaro, B. Polistena, B. Dirodi, V. Eterno, G. Didoni, N. Davies, J. Pellissier and A. Roediger.

<sup>6</sup> L. Annemans (Univ. Gent, Belgium), J.S. Hoch (Univ. of California Davis, USA), A. Mühlbacher (IGM, Germany), P. Levy (Univ. Paris Dauphine, France), M. Rajer (Oncology Institute Ljubljana, Slovenia), F. Spandonaro (Univ. di Roma Tor Vergata, Italy), C. Steer (Medical Oncologist, Australia), N. Wilking (Karolinska Institutet, Sweden).

- trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma di Hodgkin classico (cHL) recidivato o refrattario dopo fallimento del trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) e brentuximab vedotin (BV)
- trattamento del carcinoma a cellule squamose della testa e del collo (HNSCC), ricorrente o metastatico dopo fallimento di una precedente chemioterapia a base di platino.

Linea di trattamento	Sede tumorale				
	Melanoma	Polmone	Carcinoma Renale	Linfoma	Carcinoma della testa e del collo
1L	X	X (PD-L1≥50%)			
2L		X	X		X
3/4L o più				X	

In base alle informazioni disponibili, nei prossimi 5 anni sono attese le approvazioni anche per ulteriori indicazioni:

- trattamento adiuvante di pazienti adulti con melanoma
- trattamento di prima linea del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) metastatico in combinazione con la chemioterapia
- trattamento di prima linea nel carcinoma renale
- trattamento di prima linea nel carcinoma metastatico a cellule squamose della testa e del collo
- carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico negli adulti che hanno ricevuto una precedente chemioterapia contenente platino.

Linea di trattamento	Sede tumorale				
	Melanoma	Polmone	Carcinoma Renale	Linfoma	Carcinoma della testa e del collo
Adiuvante	X				
1L		X all comers in combinazione con la chemioter.	X		X
2L				X	

Il modello (HIP – *Health Impact Projection*) è un simulatore che effettua proiezioni a livello aggregato dell’impatto economico e clinico della classe degli inibitori PD-1/PD-L1, utilizzando come comparatore la *standard of care* (SOC). In altri termini, l’HIP compara uno scenario “senza trattamenti anti PD-1/PD-L1”, in cui i pazienti sono trattati secondo SOC, con uno scenario in cui i pazienti eleggibili sono trattati con anti PD-1/PD-L1.

Il modello assume un orizzonte temporale di 5 anni (2018–2022) e ragiona per “classi”, adottando ipotesi “conservative”: in altri termini non considera specifici prodotti, ed inoltre assume efficacia minima (quella della molecola nella classe con minore sopravvivenza mediana) e costi medi, ottenuti pesando le molecole per quote di mercato.

Il modello è stato popolato con valori reperiti mediante una revisione sistematica della letteratura: ove siano state reperite evidenze difformi, è stata adottata (coerentemente con l’obiettivo del modello) quella più conservativa.

Tornando al comparatore, la SOC assunta, a livello di ogni specifica indicazione, è il comparatore utilizzato nei trial analizzati.

Per quanto concerne gli effetti clinici e, in particolare quelli sulla sopravvivenza, l’HIP adotta un *partitioned survival model*. Ulteriori *outcomes* stimati dal modello sono gli anni di vita salvati, i QALY, gli anni liberi da progressione, gli eventi avversi.

Inoltre, il modello stima i costi diretti (farmaci e la loro somministrazione, diagnostica, cure palliative, costi degli eventi avversi) delle terapie immunoterapiche, adottando la prospettiva del SSN.

In particolare, il modello ipotizza il numero di pazienti eleggibili al trattamento anti PD-1/PD-L1, le effettive quote di mercato delle immunoterapie, e assume che i pazienti siano trattati fino a progressione e comunque non più di due anni (sebbene nella pratica clinica avvenga che talvolta la terapia è continuata anche dopo progressione).

La tabella seguente riassume i costi adottati e le durate mediane di trattamento effettivamente utilizzate nel modello (separatamente per le immunoterapie e la *standard of care* – SOC).

Indicazione	Classe	Durata mediana di trattamento	Costo medio per paziente al mese
Melanoma metastatico	PD-1/PD-L1	13	€ 7.987
	SOC	20	€ 10.888
Melanoma adiuvante	PD-1/PD-L1	52	€ 6.884
	SOC	52	€ 2.325
1L NSCLC	PD-1/PD-L1	33	€ 9.225
	SOC	19	€ 1.039
1L Carcinoma testa collo	PD-1/PD-L1	14	€ 7.783
	SOC	19	€ 5.416
Carcinoma uroteliale	PD-1/PD-L1	9	€ 9.287
	SOC	11	€ 3.715
Carcinoma renale	PD-1/PD-L1	17	€ 6.741
	SOC	22	€ 6.650

## Risultati

L'HIP considera i soli pazienti di nuova diagnosi e in stato avanzato. Di seguito si riportano i tassi di incidenza che descrivono l'epidemiologia per le indicazioni analizzate.

Il modello permette di simulare qualsiasi traiettoria di *uptake* dei pazienti. Ad esempio, ipotizzando un *uptake* pari al 15% dei pazienti eleggibili (prossimo a quello reale di mercato), con l'introduzione degli anti PD-1/PD-L1, l'HIP stima 6.046 anni di vita guadagnati in 5 anni, pari ad un incremento dell'4,2% rispetto allo scenario senza anti PD-1/PD-L1. In termini di QALY (anni equivalenti in piena salute) l'incremento è pari a 5.341 (si noti, per inciso, che il fatto che il beneficio in termini di utilità, per alcune indicazioni, sia maggiore di quello in anni, confermi come alla maggiore sopravvivenza si sommi anche una migliore qualità della vita rispetto all'attuale SOC); si registrerebbe, inoltre, anche una riduzione di 4.619 eventi avversi maggiori (-22%).

Il beneficio in termini di salute è evidente, ma si accompagna ad un investimento per paziente trattato di oltre € 17.000 annui (senza considerare sconti confidenziali e accorsi prezzo-volume).

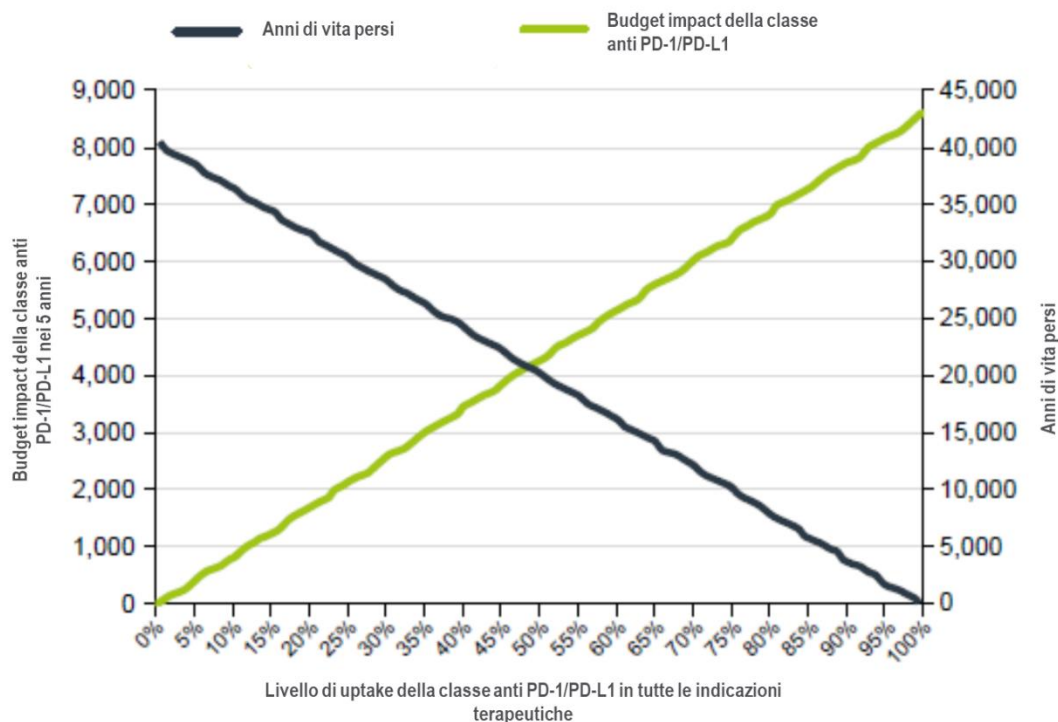
Indicazione	Casi incidenti annui (AIRTUM)	Pazienti eleggibili in 5 anni	Pazienti trattati in 5 anni	Anni di vita guadagnati (LYG) in 5 anni	QALY guadagnati in 5 anni	Impatto sul budget (BI) media annua
Melanoma adiuvante	Cute (melanomi) 13.700	12.469	1.495	91	112	26.669.544 €
Melanoma metastatico		13.774	2.066	309	255	2.889.119 €
1L NSCLC metastatico	Polmone 41.500	48.300	6.810	4.778	3.837	186.342.966 €
Carcinoma Testa-collo metastatico	Vie aerodigestive superiori 9.700	15.402	1.435	330	257	14.894.809 €
Carcinoma Uroteliale metastatico	Vescica (inclusi non muscolo invasivi) 27.100	3.741	449	170	151	3.729.726 €
Carcinoma Renale metastatico	Rene pelvi ed uretere 13.400	16.957	2.034	367	505	21.206.742 €
Totale		110.642	14.289	6.046	5.341	255.732.906 €

Complessivamente, in termini di impatto finanziario, l'onere medio aggiuntivo annuo (rispetto allo scenario senza anti PD-1/PD-L1) risulta di circa € 256 milioni che, in termini relativi, equivalgono ad un impatto pari al 1,3% della spesa farmaceutica effettiva pubblica.

Ovviamente per massimizzare i benefici sarebbe necessario ipotizzare la possibilità di un *uptake* ottimale (per quanto del tutto teorico), ovvero al 100% dei pazienti eleggibili: in tal caso si incrementano i benefici di salute attesi, che nei 5 anni sarebbero pari a 40.304 anni di vita guadagnati, ovvero 35.610 QALY, ma con un impatto finanziario in media pari a € 1,7 mld annui: qualora i tassi di

crescita del finanziamento del SSN rimanessero quelli attuali, tale importo risulterebbe difficilmente “sostenibile”, come risulta quantitativamente evidente considerando che è pari a circa l’89% dell’incremento di spesa registratosi nell’ultimo anno (al netto dei Fondi per l’innovazione).

La figura seguente evidenzia il *trade off* fra benefici e costi che le politiche sanitarie, e specificatamente farmaceutiche, si trovano a dover affrontare.



Per completezza, va aggiunto che nella lettura del dato va tenuto conto del fatto che l’HIP non tiene conto degli sconti confidenziali (che qualora considerati farebbero abbassare la “linea” del *budget impact*), come anche delle presumibili riduzioni di prezzo che potrebbero in prospettiva intervenire con il passare del tempo e l’incremento del numero di pazienti trattati.

Ma indipendentemente dalle osservazioni precedenti, il messaggio è che al crescere dell’*uptake* dei pazienti cresce il beneficio di salute, ma anche l’investimento necessario, sino a rendere tangibile quanto sia rilevante la questione della sostenibilità.

## Riflessioni finali

Una presa in carico ottimale dei pazienti oncologici mediante immunoterapie, e in particolare con gli anti PD-1/PD-L1, certamente si accompagna a notevoli benefici di salute ma, allo stesso tempo, pone una difficile sfida in termini di sostenibilità al sistema.



L'esercizio proposto sulle immunoterapie pone un tema di più ampia rilevanza: quello della sostenibilità delle innovazioni.

Sebbene gli scenari simulati, per quanto anticipato, sovrastimino gli oneri, i fondi attualmente stanziati per i farmaci innovativi (€ 0,5 mld. annui) non sembrano poter essere sufficienti per far fronte al fabbisogno previsto in base alle attuali conoscenze sullo sviluppo del settore.

Si consideri che se, da una parte, alcuni farmaci innovativi hanno perso o sono in procinto di perdere i vantaggi a loro riservati (ricordando che l'innovatività genera incentivi per un tempo definito massimo di 36 mesi), altre terapie avanzate sono in entrata nel Fondo farmaci innovativi oncologici.

In altri termini, le risorse del Fondo destinabili alle immunoterapie oncologiche (ovviamente il discorso si allarga a tutte le terapie innovative) è presumibile che permetteranno soltanto una presa in carico subottimale dei pazienti.

Parallelamente, in termini finanziari, il trade off si pone fra rispetto dei tetti e la presa in carico dei pazienti.

Questo, a sua volta, implica un evidente trade off, stimato dall'HIP e riportato nel grafico sopra riportato: minore sarà l'*uptake*, maggiore saranno i benefici di salute "persi".

Quanto sopra evidenziato, pur nei limiti di un esercizio di simulazione di scenari prospettici, sui cui peraltro grava una incertezza riguardo ai tempi e modalità di accesso al mercato dei farmaci, come anche rispetto alle traiettorie effettive dei prezzi, vorrebbe far riflettere i *decision maker*: in particolare, sulla necessità di sviluppare una attenta programmazione del settore, impegnandosi nell'*horizon scanning* delle opportunità terapeutiche e delle dinamiche di accesso al mercato delle innovazioni, incorporando altresì nelle valutazioni l'epidemiologia dei tumori coinvolti (peraltro nota); questo anche al fine di definire quale sia una corretta allocazione delle risorse sul settore dell'assistenza farmaceutica (presumibilmente ad oggi insufficiente).

## **Bibliografia**

AIFA, Osmed, 2017

AIRTUM-AIOM. I numeri del Cancro 2018

IQVIA, ARK R&D Intelligence, 2018

Van Bavel et al., Modelling the Budget Impact and Health Outcomes of the Anti PD-1/PD-L1 Class in Cancer Care in Italy, ISPOR, 2018