

Emerging Approaches
for Immunotherapy in Oncology

i FORUM
2021

**SUGGERIMENTI SULLE
OPPORTUNITÀ DELL'IMPIEGO
DELLE COMBINAZIONI
IMMUNOTERAPICHE E
LORO ACCESSO AL MERCATO**

Introduzione	3
Stato dell'arte e horizon scanning.....	5
Immunoterapia e Melanoma.....	5
Immunoterapia di combinazione e carcinoma renale avanzato	8
Le combinazioni immunoterapiche nel trattamento del tumore non a piccole cellule (NSCLC) in stadio avanzato.....	10
Altre aree terapeutiche di riferimento	12
Nuovi approcci terapeutici: appropriatezza e sostenibilità.....	14
Stato della rimborsabilità delle combinazioni di immuno-oncologia	16
Il progetto Campania sull'impiego delle combinazioni di immunoterapia in pazienti ad alto <i>unmet need</i>	21
Come misurare e valorizzare le combinazioni di farmaci in immuno-oncologia?	23
Suggerimenti del Gruppo di lavoro	25

INTRODUZIONE

L'immuno-oncologia è stata definita dalla Commissione Europea una delle pietre miliari della medicina.

Oggi esistono e sono già disponibili numerosi agenti immunoterapeutici che sfruttano diversi target del sistema immunitario, agendo su fasi distinte della risposta immunitaria per modulare le difese naturali contro le cellule tumorali.⁽¹⁾ Sebbene molti agenti immunoterapeutici siano efficaci in monoterapia, la ricerca si è evoluta a testare la combinazione di farmaci per migliorare ulteriormente i risultati clinici, impiegando diversi farmaci immunoterapeutici e/o terapie tradizionali.⁽²⁾ Il razionale comune alla base dello sviluppo di combinazioni terapeutiche è quello di ottenere un meccanismo d'azione sinergico, in modo da conseguire i massimi benefici terapeutici per i pazienti.

Gli inibitori dei checkpoint hanno cambiato e continueranno a cambiare drasticamente il panorama dell'immunoterapia. Gli inibitori dei checkpoint essenzialmente funzionano per "rilasciare i freni" sul sistema immunitario bloccando ligandi o recettori che impediscono l'attivazione e le funzioni degli effettori immunitari. Sebbene gli inibitori dei checkpoint in monoterapia abbiano già rivoluzionato l'approccio terapeutico in molti pazienti affetti da diversi tipi di cancro, alcuni sottogruppi di pazienti presentano ancora un'importante *unmet medical need*. Pertanto, sono state studiate e approvate alcune terapie di combinazione cosiddette "immuno-immuno" con più inibitori dei checkpoint immunitario.

Ipilimumab è stato il primo farmaco inibitore dei checkpoint ed è l'unico inibitore di CTLA-4 disponibile (tramelimumab è attualmente in sperimentazione clinica di fase III); a questo si sono aggiunti gli anticorpi anti-PD-1 (pembrolizumab, nivolumab e cemiplimab), e gli inibitori di PD-L1 (atezolizumab, avelumab e durvalumab).

L'esperienza della combinazione di più agenti terapeutici con diversi meccanismi di azione in oncologia fa parte degli approcci ormai consolidati ed è volta ad implementare un effetto sinergico antitumorale cercando di limitare possibili impatti negativi sul profilo di tossicità.

Combinazioni target-specifiche rappresentano oggi la terapia di riferimento nel trattamento del melanoma metastatico con mutazione BRAF V600, e prevedono l'utilizzo di un inibitore dell'attività tirosin-chinasica della proteina BRAF (vemurafenib, dabrafenib, encorafenib) e di un inibitore di MEK (cobimetinib, trametinib, binimetinib).

Nel campo dell'immuno-oncologia, combinazioni promettenti in diverse tipologie di tumore solido prevedono la cosomministrazione di due inibitori dei checkpoint, in particolare sfruttando il duplice blocco di PD-1/PD-L1 e di CTLA-4. Attualmente, l'unica combinazione cosiddetta "immuno-immuno" approvata è quella nivolumab + ipilimumab, ma sono già in fase avanzata di sviluppo clinico anche molte altre combinazioni tra cui pembrolizumab + ipilimumab per il trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule avanzato e del melanoma avanzato, e cemiplimab + ipilimumab ± chemioterapia per il trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule avanzato.

Esempi di combinazioni di farmaci approvate in oncologia

Indicazione	Melanoma avanzato BRAF mutato	Melanoma avanzato	Carcinoma renale	Carcinoma polmonare NSCLC
Combinazione 1	vemurafenib + cobimetinib	nivolumab + ipilimumab	pembrolizumab o avelumab + axitinib	nivolumab + ipilimumab + platino
Combinazione 2	dabrafenib + trametinib		nivolumab + ipilimumab	bevacizumab + platino
Combinazione 3	encorafenib + binimetinib		bevacizumab + IFN alfa-2°	bevacizumab + erlotinib

Indicazione	Carcinoma polmonare SCLC	Carcinoma mammario HER2+	Carcinoma mammario triple neg	Carcinoma pancreatico
Combinazione 1	durvalumab + etoposide e carboplatino o cisplatino	lapatinib + capecitabina o un inibitore dell'aromatasi	atezolizumab + nab-paclitaxel	erlotinib + gemcitabina
Combinazione 2		trastuzumab + paclitaxel		
Combinazione 3		trastuzumab + docetaxel		

Indicazione	Carcinoma gastrico HER2+	Mesotelioma	Carcinoma del colon-retto	Carcinoma epatocellulare
Combinazione 1	Trastuzumab + capecitabina o 5-FU e cisplatino	nivolumab + ipilimumab*	nivolumab + ipilimumab*	nivolumab + ipilimumab*
Combinazione 2			bevacizumab + fluoropirimidine	

*combinazione approvato da FDA

Nell'ambito delle terapie di combinazione in oncologia, nivolumab + ipilimumab è pertanto la prima combinazione di due agenti immunoterapici, la cui efficacia e la sicurezza sono state studiate o sono al momento in studio per il trattamento di differenti tipologie tumorali, tra cui tumori testa-collo, vescica, prostata, tumore gastrico, esofago.

Va inoltre ricordato che la ricerca in questo ambito è molto attiva: oltre alle combinazioni degli agenti esistenti e oltre allo sviluppo di nuovi inibitori dei checkpoint che verosimilmente avranno uno sviluppo anche in combinazione, sono allo studio nuove tecnologie che si stanno affacciando sul panorama dei trattamenti in oncologia, tra cui l'immunoterapia adottiva mediante tecnologia TIL o CAR-T, i vaccini anti-tumoral terapeutici, le tecniche che impiegano il mRNA, le quali potranno altresì essere combinate con gli approcci terapeutici già disponibili.

OBIETTIVO DEL DOCUMENTO

Obiettivo del presente documento è quello di

1. fare il punto della situazione sul *place in therapy* delle combinazioni "immuno-immuno",
2. delineare un'*overview* sulle associazioni attualmente in sperimentazione, in arrivo sul mercato nei prossimi anni (*horizon scanning*),
3. fornire suggerimenti capaci di informare i decisori sull'*unmet need* e sulle tematiche di *patient access*.

Riferimenti bibliografici:

1. How Immunotherapy Is Used to Treat Cancer. Available online: <https://www.cancer.org/treatment/treatmentsand-side-effects/treatment-types/immunotherapy/what-is-immunotherapy.html>
2. Kaufman, H.L., et al. The promise of Immuno-oncology: Implications for defining the value of cancer treatment. J. Immunother. Cancer 2019, 7, 129

STATO DELL'ARTE E HORIZON SCANNING

IMMUNOTERAPIA E MELANOMA

Paolo A. Ascierto

Direttore Dipartimento Melanoma, Immunoterapia Oncologica e Terapie Innovative, Istituto Nazionale dei Tumori IRCCS Fondazione "G. Pascale", Napoli

La combinazione di più farmaci è una linea di ricerca molto impiegata in oncologia, per colmare gli *unmet need* e incrementare i tassi di risposta. Lo studio della prima combinazione di due farmaci immuno-terapici è partito dal melanoma.

Nel trattamento del melanoma avanzato, le linee guida internazionali considerano la combinazione di ipilimumab e nivolumab (IPI+NIVO), come "*standard of care*".⁽¹⁾ I principali risultati relativi alla combinazione IPI+NIVO sono stati riportati nello studio clinico Checkmate 067, che è nato con l'intento di valutare l'efficacia di IPI+NIVO o nivolumab in monoterapia in confronto a ipilimumab in monoterapia, in pazienti con melanoma avanzato non precedentemente trattato (indipendentemente dallo status mutazionale del gene BRAF).⁽²⁾ Una successiva analisi esplorativa effettuata sui dati di OS ha mostrato che la combinazione IPI+NIVO è associata a un maggiore beneficio rispetto a nivolumab in monoterapia. A 5 anni, la differenza in termini di OS tra la combinazione e la monoterapia si attesta pari all'8%.

Selezione dei pazienti per la somministrazione di ipilimumab+nivolumab

Sebbene la combinazione IPI+NIVO sia associata a un maggiore beneficio clinico rispetto alla monoterapia, sicuramente la sua somministrazione non è necessaria in tutti i pazienti. Inoltre, essa porta con sé alcune considerazioni relative al profilo di sicurezza, alla gestione degli eventi avversi e alla sospensione e/o interruzione del trattamento.

Per questi motivi è importante sapere quando la somministrazione della combinazione IPI+NIVO sarebbe preferibile e risulta di fondamentale importanza selezionare i pazienti in grado di beneficiare maggiormente del trattamento.

Nel caso del melanoma, non si dispone di biomarcatori specifici predittivi della risposta alla terapia, ma è possibile classificare i pazienti in base a differenti caratteristiche cliniche che possono essere correlate alla migliore o peggiore prognosi della malattia. I pazienti, quindi, possono essere categorizzati in diversi sottogruppi in base a:

- i valori dell'enzima lattato deidrogenasi (LDH)
- il carico tumorale
- le metastasi cerebrali

Valori di LDH

Il valore dell'enzima LDH è un parametro che permette di individuare i pazienti che presentano una prognosi peggiore. Infatti, i pazienti con melanoma con mutazione BRAF V600 e con livelli di LDH normali, trattati con *target therapy*, presentano outcome migliori rispetto ai pazienti con valori di LDH elevati.⁽³⁾ Questo risultato viene confermato anche nello studio Checkmate 067.⁽²⁾

Per quanto riguarda l'efficacia della combinazione IPI+NIVO, nei pazienti con livelli di LDH normali (LDH ≤ULN) si osservano delle performance migliori rispetto alla monoterapia, ma è proprio nei pazienti con valori di LDH elevati (LDH >ULN) e quindi con prognosi sfavorevole, che si osserva un miglior beneficio dato dalla combinazione rispetto a NIVO in monoterapia, sia in termini di PFS sia in termini di OS.

Valori di HR: NIVO+IPI vs NIVO

	Pazienti LDH ≤ ULN (n=490)	Pazienti LDH > ULN (n=341)
PFS	HR (IC 95%):0,76 (0,59-0,99)	HR (IC 95%):0,77 (0,56-1,05)
OS	HR (IC 95%):0,83 (0,62-1,12) ^a	HR (IC 95%):0,82 (0,59-1,13) ^a

^a: analisi descrittiva

Un ulteriore beneficio si osserva nei pazienti con valori di LDH > 2x ULN.

Carico tumorale

Relativamente al carico tumorale, non esistono dei parametri in grado di definirlo in maniera univoca. Tuttavia, per la sua valutazione si fa convenzionalmente riferimento al numero di organi coinvolti da metastasi.

Nello studio Checkmate 067, nei pazienti con LDH > ULN e alto carico tumorale (definito come coinvolgimento di ≥ 3 organi colpiti da metastasi) si osserva un maggiore beneficio clinico con la combinazione rispetto alla monoterapia, se confrontato al beneficio ottenuto in pazienti con basso carico tumorale e LDH normale (LDH \leq ULN; < 3 organi)

Valori di HR: NIVO+IPI vs NIVO

	Pazienti LDH \leq ULN; < 3 organi (n=399)	Pazienti LDH > ULN; \geq 3 organi (n=191)
PFS	HR (IC 95%):0,76 (0,55-1,04)	HR (IC 95%):0,74 (0,49-1,11)
OS	HR (IC 95%):0,87 (0,60-1,27) ^a	HR (IC 95%):0,87 (0,59-1,13) ^a

^a: analisi descrittiva

Metastasi cerebrali

Nel melanoma, si riconoscono diverse tipologie di metastasi cerebrali: singole, multiple, in concomitanza a metastasi viscerali, asintomatiche e sintomatiche.

Il risultato più rilevante relativamente all'efficacia della combinazione IPI+NIVO nei pazienti con metastasi cerebrali si è osservato in uno studio clinico a singolo braccio, Checkmate 204, che ha arruolato pazienti con melanoma non precedentemente trattato e metastasi cerebrali asintomatiche.^(4,5)

Al basale il 41% dei pazienti presentava livelli di LDH>ULN, il 78% presentava 1 o 2 lesioni e la mediana della somma dei diametri delle metastasi era pari a 15 mm. In questi pazienti è stato osservato un beneficio sia in termini di PFS che di OS con l'utilizzo della combinazione IPI+NIVO.^(4,5)

Questo importante beneficio non è stato però osservato nei pazienti con metastasi sintomatiche. In questo caso il 47% dei pazienti presentava livelli di LDH>ULN, la mediana della somma dei diametri delle metastasi era pari a 26 mm, il 39% dei pazienti aveva almeno 3 lesioni e il 61% dei pazienti assumeva steroidi.^(4,5)

A seguito di questi risultati, ad oggi le linee guida internazionali avvalorate da una *consensus conference*, raccomandano, per i pazienti con metastasi asintomatiche, come opzione terapeutica di prima linea, la combinazione IPI+NIVO proprio perché in grado di garantire benefici a lungo termine in una percentuale importante di pazienti.^(1,6)

Sulla base delle raccomandazioni delle linee guida internazionali è nato un progetto della regione Campania grazie al quale oggi si rende disponibile il finanziamento per la combinazione IPI+NIVO per i pazienti con metastasi cerebrali asintomatiche, anche se il farmaco non è attualmente rimborsato in fascia C.

Altri sottogruppi di pazienti

Oltre ai pazienti con prognosi sfavorevole identificati mediante le caratteristiche cliniche sopra riportate, vi sono altri sottogruppi di pazienti con una biologia tumorale differente, che possono beneficiare della combinazione IPI+NIVO. In questi sottogruppi rientrano i pazienti con melanoma mucosale e melanoma uveale. Di nuovo, lo studio Checkmate 067, ha dimostrato che la combinazione IPI+NIVO presenta una performance migliore rispetto alla monoterapia in pazienti con melanoma mucosale, sia in termini di PFS che di OS e in termini di risposta.⁽⁷⁾

Conclusioni

Gli studi clinici hanno evidenziato come alcuni sottogruppi di pazienti, con caratteristiche cliniche correlate a una prognosi peggiore di malattia, possano trarre maggior beneficio dalla combinazione IPI+NIVO; per questo motivo la selezione dei pazienti risulta di fondamentale importanza per la corretta somministrazione del trattamento. Inoltre, selezionare i pazienti è essenziale anche considerando che la somministrazione della combinazione porta con sé una maggiore tossicità; in particolare, nello studio Checkmate 067, il 60% dei pazienti ha presentato un evento avverso di grado 3-4 e il 31% ha discontinuato il trattamento.⁽²⁾

Tuttavia, è bene sottolineare che, a 5 anni, i pazienti che hanno discontinuato il trattamento per tossicità presentano una OS assimilabile a quella osservata nella popolazione ITT.⁽²⁾

Infine, i pazienti sottoposti a trattamento con combinazione presentavano un intervallo libero da trattamento (*treatment-free-interval*), inteso come intervallo tra il termine del trattamento con la combinazione e l'inizio di un nuovo trattamento post-progressione, più lungo rispetto ai pazienti trattati con monoterapia. ⁽²⁾ Questo parametro è di importanza fondamentale anche per riuscire ad avere un quadro chiaro sull'impatto della combinazione IPI+NIVO sui costi a carico del SSN.

Riferimenti bibliografici:

1. Michielin O, et al. Ann Oncol. 2019;30(12):1884-1901
2. Larkin J, et al. N Engl J Med. 2019;381(16):1535-1546.
3. Robert C, et al. N Engl J Med. 2019;381(7):626-636
4. Tawbi HA, et al. N Engl J Med. 2018;379(8):722-730
5. Tawbi HA, et al. Journal of Clinical Oncology 37, no. 15_suppl (May 20, 2019) 9501-9501
6. Keilholz U, et al. Ann Oncol. 2020;31(11):1435-1448
7. Shoushtari AN, et al. Journal of Clinical Oncology 38, no. 15_suppl (May 20, 2020) 10019-10019.

IMMUNOTERAPIA DI COMBINAZIONE E CARCINOMA RENALE AVANZATO

Sergio Bracarda

Direttore S.C. Oncologia Medica e Traslazionale, Azienda Ospedaliera Santa Maria, Terni

Le modalità di trattamento del carcinoma renale metastatico (mRCC) sono radicalmente cambiate nel corso degli ultimi anni e in particolare dal 2015, data di approvazione di nivolumab, un inibitore di checkpoint immunitari, come trattamento di seconda linea del carcinoma renale avanzato. Dal quel momento, l'immunoterapia, da sola o in combinazione con Inibitori della TirosinKinasi (TKIs) è stata ampiamente studiata come prima linea di trattamento con, al momento, almeno 3 nuove strategie di prima linea approvate per il trattamento dell'mRCC, a seguire alcuni dei dati principali degli studi registrativi.

Lo studio Checkmate-214 è uno studio randomizzato controllato di fase III che ha arruolato 1096 pazienti con mRCC, 847 a prognosi sfavorevole o intermedia secondo lo score prognostico dell'International *Metastatic Renal Cell Database Consortium* (IMDC). Nello studio i pazienti sono stati randomizzati a ricevere la combinazione ipilimumab/nivolumab versus lo standard di trattamento sunitinib. Obiettivi primari dello studio erano OS, ORR e PFS nella popolazione con prognosi sfavorevole o intermedia (rispettivamente circa l'80% e il 20%). I pazienti che hanno ricevuto la combinazione di nivolumab/ipilimumab hanno riportato un più alto tasso di risposte obiettive (42% vs 27%; $P < 0.001$) e un più alto tasso di sopravvivenza (OS) a 18 mesi (75% vs 60%; 95% CI 55 - 65) rispetto ai pazienti trattati con sunitinib. Recentemente sono stati riportati i dati aggiornati con un *follow-up* di circa 42 mesi, che hanno confermato la superiorità della combinazione, infatti la mediana di OS è stata di 47 mesi nel braccio dell'immunoterapia vs 26.6 mesi nel braccio del sunitinib (HR 0.66; 95% CI 0.55 - 0.80; $P < 0.0001$), mentre la mediana di PFS è stata di 11.6 vs 8.3 mesi (HR 0.75; 95% CI 0.62 - 0.90; $P < 0.0015$) e il tasso di risposte obiettive 42.1% vs 26.3%; ($P < 0.001$).

In generale, il trattamento con ipilimumab/nivolumab si è dimostrato superiore in termini di efficacia rispetto al sunitinib in tutte le categorie prognostiche, registrando una più lunga mediana di durata della risposta (NR vs 24.8 mesi; HR 0.48; 95% CI 0.34 - 0.67; $P < 0.0001$) e un numero maggiore di risposte complete 10.1–12.8% vs 1.4–5.6%. Circa metà dei pazienti ha presentato eventi avversi di grado 3 o 4 (46% vs 63%), mentre il tasso di interruzione del trattamento per tossicità è stato rispettivamente del 22% vs il 12%.

Nello studio Keynote-426, randomizzato, controllato di fase III, sono stati invece arruolati 861 pazienti con mRCC, randomizzati a ricevere la combinazione pembrolizumab/axitinib versus lo standard di trattamento sunitinib. Obiettivi primari dello studio erano OS e PFS. I pazienti che hanno ricevuto la combinazione hanno riportato una PFS più lunga (15.1 vs 11.1 mesi; HR 0.69; 95% CI 0.38 - 0.74; $P < 0.001$), un tasso di sopravvivenza a 18 mesi più alto (82 vs 72%; HR 0.53; 95% CI 0.38 - 0.74; $P < 0.0001$) e un maggior tasso di risposte obiettive (59.3 vs 35.7%; $P < 0.001$). Il beneficio della combinazione pembrolizumab/axitinib è stato osservato in tutte le classi prognostiche, indipendentemente dal livello di espressione di PD-L1. Recentemente sono stati pubblicati i dati dopo un *follow-up* di circa 30 mesi e i benefici della combinazione rispetto al braccio di controllo con sunitinib sono stati confermati sia in termini di OS (mediana non raggiunta vs 35.7 mesi [95% CI 33.3 – non raggiunto; HR 0.68; 95% CI 0.55–0.85; $p = 0.0003$]), che in termini di progressione libera da malattia (15.4 vs 11.1 mesi; HR 0.71; 95% CI 0.60 – 0.84; $p < 0.0001$). Più della metà dei pazienti in entrambi i gruppi hanno presentato eventi avversi di grado 3 o 4 (66% vs 61%). Il trattamento è stato interrotto a causa della comparsa di effetti collaterali rispettivamente nel 7% e nel 12% dei casi.

Nello studio JAVELIN-101, 886 pazienti con mRCC sono stati randomizzati a ricevere la combinazione di avelumab/axitinib verso sunitinib. *Endpoint* primari dello studio erano OS e PFS nei pazienti PD-L1+. Con un *follow-up* di circa 11 mesi tra i 560 pazienti PD-L1 positivi, la combinazione è risultata superiore rispetto al braccio di controllo in termini di PFS (13.8 vs 7.2 mesi; HR 0.61, 95% CI 0.47 - 0.79; $P < 0.001$) e di ORR (55.2% vs 25.5%). Il vantaggio della combinazione è stato osservato anche nella popolazione generale, indipendentemente da PD-L1 ed è riproducibile in tutte le categorie prognostiche. I dati di OS sono ancora immaturi.

I dati dello studio Checkmate-9ER sono stati invece presentati al congresso ESMO 2020, 651 pazienti con mRCC sono stati randomizzati a ricevere la combinazione nivolumab/cabozantinib versus sunitinib.

L'obiettivo principale dello studio era la PFS. La combinazione rispetto al braccio di controllo sunitinib è risultata superiore per PFS (16.6 mesi vs 8.3 mesi (HR 0.51 [95% CI 0.41–0.64], $p < 0.0001$) e OS (HR: 0.60 [98.89% CI 0.40–0.89]; $p = 0.0010$; OS mediana non raggiunta in entrambi i bracci). In aggiunta, cabozantinib in combinazione con nivolumab ha mostrato un tasso di risposta obiettiva superiore, con il doppio dei pazienti in risposta rispetto a sunitinib (56% vs. 27%), mentre l'8% dei pazienti rispetto al 5% ha ottenuto una risposta completa. Inoltre, i pazienti trattati con nivolumab/cabozantinib hanno presentato un tasso di interruzione del trattamento inferiore rispetto a sunitinib (44.4% vs. 71.3%). I vantaggi della combinazione rispetto a sunitinib sono stati riscontrati in tutti i sottogruppi pre-specificati, in particolare in tutte le categorie prognostiche e indipendentemente dalla espressione di PD-L1.

In conclusione, i trattamenti di combinazione recentemente approvati per il trattamento di prima linea dell'mRCC ne hanno significativamente migliorato la qualità di cura. Altri risultati potrebbero aggiungersi a quelli già disponibili in conseguenza degli studi di fase III *ongoing*.

Nonostante gli importanti progressi osservati l'obiettivo di una risposta completa e duratura nel tempo in una quota rilevante dei casi trattati è, tuttavia, ancora da conseguire.

LE COMBINAZIONI IMMUNOTERICAPICHE NEL TRATTAMENTO DEL TUMORE POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE (NSCLC) IN STADIO AVANZATO

Francesco Grossi

Direttore U.O.C. Oncologia Medica, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

I pazienti affetti da tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) in stadio avanzato in assenza di mutazioni o traslocazioni geniche bersaglio per farmaci specifici vengono oggi trattati in prima linea, indipendentemente dall'istotipo, con immunoterapia se non sono presenti controindicazioni ai checkpoint immunitari. In particolare in Italia, ricevono pembrolizumab come agente singolo se l'espressione di PD-L1 è \geq del 50% (circa un terzo dei pazienti ha queste caratteristiche) oppure se l'espressione di PD-L1 è $<$ del 50% (circa due terzi dei pazienti) ricevono una chemioterapia standard con una doppietta a base di platino in associazione a un farmaco di terza generazione e immunoterapia con pembrolizumab. Da notare che la combinazione di chemioterapia e immunoterapia ha dato un vantaggio significativo in sopravvivenza anche nei pazienti che hanno un'espressione di PD-L1 \geq al 50%. Nonostante la registrazione EMA consenta questa combinazione in tutti i pazienti con NSCLC in stadio avanzato indipendentemente dall'espressione di PD-L1, l'AIFA ha posto una limitazione al rimborso della combinazione, consentendola solo nei pazienti con PD-L1 $<$ del 50% potendo già utilizzare l'immunoterapia come agente singolo nei pazienti con espressione di PD-L1 \geq al 50% e non avendo a disposizione dati da studi di confronto, attualmente in corso, che dimostrino un beneficio della combinazione con la chemioterapia rispetto alla sola immunoterapia e che ne raccomandino quindi l'utilizzo nella pratica clinica.

Questa decisione dell'AIFA, non in linea con l'EMA, di limitare la rimborsabilità della combinazione di chemioterapia e immunoterapia è unica nel panorama registrativo europeo seppure corretta per alcuni aspetti legati alla mancanza di studi di confronto. Tuttavia, nella pratica clinica non è infrequente registrare un insuccesso dell'immunoterapia come singolo agente, specialmente nei pazienti che hanno un'espressione di PD-L1 poco superiore al 50%. I risultati di uno studio americano retrospettivo dimostrano che il beneficio dell'immunoterapia come agente singolo nei pazienti con espressione di PD-L1 $>$ del 50% è dipendente dall'entità dell'espressione, che quanto più è elevata quanto più consente di avere migliori risultati in risposta e sopravvivenza con un beneficio maggiore nei pazienti con un'espressione di PD-L1 $>$ al 90%.

Pur in assenza di risultati da studi di confronto tra immunoterapia e chemioterapia in associazione a immunoterapia nei pazienti con espressione di PD-L1 \geq al 50% è ragionevole pensare che anche in questo sottogruppo possa esserci uno spazio per le combinazioni. Le combinazioni oggi entrate nella pratica clinica grazie a registrazioni FDA ed EMA o solo FDA in molti Paesi sono le combinazioni di chemioterapia e immunoterapia e tra immunoterapici (ad esempio anti-PD-1 in associazione ad anti-CTLA-4).

La combinazione di nivolumab (anti-PD-1) e ipilimumab (anti CTLA-4) ha ottenuto la registrazione in neoplasie come il melanoma e i tumori renali e oggi è la combinazione che ha cambiato la pratica clinica anche nel mesotelioma pleurico dove ha dimostrato, in un recente studio, un vantaggio significativo in sopravvivenza rispetto alla chemioterapia, specialmente in un sottogruppo di pazienti con istotipo non epitelioide dove solitamente la chemioterapia è poco attiva.

Nel NSCLC in stadio avanzato, uno studio di confronto tra la combinazione ipilimumab e nivolumab verso chemioterapia standard ha dimostrato un beneficio statisticamente significativo in sopravvivenza sia nei pazienti con PD-L1 \geq all'1% (endpoint primario dello studio) sia in quelli con PD-L1 $<$ dell'1% consentendone, seppur limitatamente ai PD-L1 \geq all'1% la registrazione negli USA. Tuttavia, va ricordato un recente studio, presentato alla Conferenza Mondiale sui Tumori Polmonari (WCLC), che ha confrontato la combinazione di pembrolizumab e ipilimumab verso il solo pembrolizumab nei pazienti con espressione di PD-L1 \geq al 50% senza però dimostrare un'evidenza di superiorità per la combinazione.

Occorre comunque ricordare il forte razionale della combinazione tra anti-PD-1/PD-L1 e anti-CTLA-4 per il loro meccanismo d'azione complementare che ha un effetto sinergico come analogamente la combinazione tra chemioterapia e immunoterapia può potenziare l'effetto di quest'ultima. Proprio sulla base di questi razionali biologici è stato disegnato uno studio che prevede uno schema di trattamento che utilizza entrambe

queste strategie. Nello studio CheckMate 9LA i pazienti con NSCLC in stadio avanzato, indipendentemente dall'espressione di PD-L1, sono stati randomizzati tra chemioterapia standard con una doppietta contenente platino e un chemioterapico di terza generazione e la stessa chemioterapia associata alla combinazione immunoterapica con ipilimumab e nivolumab in un regime a quattro farmaci (anche se lo schema prevede la chemioterapia solo per i primi due cicli e la somministrazione di ipilimumab a cicli alterni, minimizzando le tossicità del trattamento a quattro farmaci che in pratica veniva somministrato solo al primo ciclo). Questo regime a quattro farmaci, con uno schema molto originale, ha dimostrato di essere fattibile non registrando un particolare incremento delle tossicità rispetto a quanto si registra da una associazione di chemioterapia e immunoterapia come singolo agente e dimostrando un chiaro beneficio in sopravvivenza rispetto alla chemioterapia standard indipendentemente dal tipo istologico e dall'espressione di PD-L1.

Questa nuova combinazione a quattro farmaci rappresenta quindi un potenziale passo in avanti nel trattamento del NSCLC in stadio avanzato e ha ottenuto la registrazione sia da parte di FDA che di EMA. Sarà interessante capire se la combinazione a quattro farmaci verrà registrata e rimborsata in Italia con le stesse modalità dell'EMA o se, come avvenuto per il pembrolizumab in associazione a chemioterapia, subirà una limitazione ai soli PD-L1 < del 50% per mancanza di studi di confronto con immunoterapia come agente singolo nei pazienti con espressione di PD-L1 \geq al 50%. Seppure formalmente possa essere corretto aspettare di avere risultati da studi di confronto, in alcuni sottogruppi, dove già l'immunoterapia è presente, andrebbe considerato che esistono pazienti che potrebbero beneficiare dalle associazioni con la chemioterapia, in particolare quei pazienti che hanno una malattia più aggressiva e che tendono a rispondere meno all'immunoterapia, che potrebbero avere un grosso beneficio se la combinazione tra chemioterapia e immunoterapia venisse somministrata precocemente. Identificare i pazienti con una malattia aggressiva e quindi meno responsiva alla sola immunoterapia prima dell'inizio del trattamento non è al momento possibile se non affidandosi all'espressione di PD-L1 che, come riportato sopra, può aiutarci a individuare quei pazienti con forte espressione di PD-L1 (> del 90%) in cui la sola immunoterapia può essere sufficiente, mentre, al contrario, negli altri pazienti la somministrazione della combinazione potrebbe evitare la rapida progressione con l'abbandono dell'immunoterapia per passare rapidamente a una chemioterapia rinunciando quindi precocemente, nonostante l'espressione di PD-L1 > del 50%, all'immunoterapia.

In conclusione, pur in assenza di studi di confronto sarebbe comunque auspicabile che la registrazione e la rimborsabilità italiana delle combinazioni tra immunoterapia e chemioterapia seguisse la registrazione EMA, come solitamente avviene per altri farmaci e combinazioni, senza limitazioni aggiuntive, offrendo quindi agli oncologi la possibilità di trattare anche pazienti con espressione di PD-L1 > del 50%.

ALTRE AREE TERAPEUTICHE DI RIFERIMENTO

I benefici dell'immunoterapia oncologica e delle diverse combinazioni di molecole che stimolano il sistema immunitario sono stati ormai ampiamente dimostrati in molteplici studi clinici in varie tipologie tumorali. Tuttavia, sono ancora molti i pazienti a non presentare una risposta ottimale. Per questo motivo le più recenti sperimentazioni cliniche si stanno focalizzando sull'identificazione della giusta terapia per il giusto paziente, sulla base di specifici quadri molecolari, mutazionali e clinici. In questo scenario, tra le aree terapeutiche caratterizzate da un forte *unmet need*, rientrano i tumori del tratto gastroesofageo, il carcinoma prostatico, il carcinoma epatocellulare e i tumori del tratto testa-collo.

Tumori del tratto gastroesofageo

- **Terapia adiuvante**

Uno dei primi risultati positivi relativi all'impiego dell'immunoterapia nel setting adiuvante per il tumore gastroesofageo è derivato dallo studio Checkmate 577. Lo studio clinico di fase III, randomizzato, multicentrico e in doppio cieco, ha valutato nivolumab come terapia adiuvante in pazienti con tumore resecato dell'esofago o della giunzione gastroesofagea, trattati con chemio-radioterapia neoadiuvante, che non presentavano una risposta completa. Il trattamento con nivolumab ha raddoppiato, in questo sottogruppo di pazienti, la mediana della sopravvivenza libera da malattia. ⁽¹⁾

L'impatto rilevante dello studio Checkmate 577 è stato confermato da diversi altri studi che si sono concentrati sulle diverse combinazioni di chemioterapia e immunoterapia sia nel carcinoma esofageo resecabile sia nel carcinoma non resecabile.

- **Linee avanzate**

Risultati incoraggianti sono emersi anche nel setting delle linee di trattamento più avanzate.

In particolare, lo studio KEYNOTE 059, di fase II, in aperto, a singolo braccio, con diverse coorti, ha dimostrato un'attività antitumorale promettente associata a pembrolizumab e un profilo di sicurezza maneggevole, in pazienti con carcinoma gastrico avanzato o carcinoma della giunzione gastroesofagea, trattati con almeno due precedenti linee di trattamento. ⁽²⁾

Anche nivolumab si è dimostrato efficace in termini di OS rispetto a placebo in una popolazione di pazienti asiatici con carcinoma gastrico o della giunzione gastroesofagea refrattario a precedenti trattamenti chemioterapici, indipendentemente dal livello di PD-L1. Queste evidenze, derivate dallo studio ATTRACTION-2, hanno portato all'approvazione di nivolumab in Giappone, in questo setting. ⁽³⁾

A seguito di questo risultato positivo è stato sviluppato lo studio Checkmate 032 che ha valutato l'efficacia e la sicurezza di nivolumab e della combinazione nivolumab+ipilimumab (IPI+NIVO) in pazienti caucasici con carcinoma gastroesofageo refrattario alla chemioterapia. Nivolumab in monoterapia e la combinazione IPI+NIVO hanno dimostrato un'attività antitumorale clinicamente significativa, una risposta durevole e una OS a lungo termine incoraggiante. ⁽⁴⁾

- **Prima linea**

Nel setting dei trattamenti di prima linea, lo studio Checkmate 649, uno dei più ampi studi randomizzati, di fase III, relativi agli inibitori di PD-1 nel carcinoma gastrico e della giunzione gastroesofagea, HER-2 negativi, ha valutato l'efficacia di nivolumab in monoterapia o in combinazione con chemioterapia. ⁽⁵⁾

L'analisi pre-specificata *ad interim* dello studio, ad un follow-up di 12 mesi, ha mostrato che i pazienti trattati con nivolumab in combinazione con chemioterapia, presentavano una PFS (in tumori con *Combine Positive Score* (CPS) ≥ 1) e una OS (in tumori con CPS ≥ 5) statisticamente significative rispetto ai pazienti trattati con la sola chemioterapia. ⁽⁵⁾

Carcinoma prostatico

Il carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione è un tumore caratterizzato da un basso contenuto di linfociti T infiltranti il tumore. Per generare quindi una risposta immunologica antitumorale è necessario impiegare dei farmaci che favoriscano l'aumento dell'infiltrato linfocitario. Studi precedenti hanno mostrato che ipilimumab è in grado di favorire questo processo, tuttavia, il farmaco in monoterapia ha fallito nel mostrare un beneficio significativo. Queste osservazioni hanno fornito il razionale per l'utilizzo della combinazione IPI+NIVO nel carcinoma prostatico avanzato.

Lo studio Checkmate 650 ha arruolato pazienti con carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione, per valutare l'efficacia della combinazione IPI+NIVO sia prima del trattamento chemioterapico sia post trattamento. Il tasso di risposte obiettive osservato è stato del 25% pre-chemioterapia e del 10% post-chemioterapia, l'OS mediana era pari 19,0 mesi nei pazienti in pre-chemioterapia e 15,2 mesi nei pazienti in post-chemioterapia. I dati fino ad ora ottenuti possono essere considerati incoraggianti se confrontati con quelli provenienti dagli studi dove sono stati valutati i singoli inibitori, in monoterapia. ⁽⁶⁾

Come conseguenza dell'ottenimento di risultati promettenti, lo studio Checkmate 650 è stato espanso per sviluppare uno studio più ampio di fase III, attualmente in corso, che ha arruolato 405 pazienti, randomizzati in 4 bracci di trattamento comprendenti 2 bracci con la combinazione IPI+NIVO, somministrata a differenti dosaggi e schedule, e 2 bracci di confronto consistenti in ipilimumab in monoterapia e cabazitaxel.

Carcinoma epatocellulare

Il carcinoma epatocellulare viene solitamente diagnostico in stadio avanzato, in questa fase i pazienti non sono eleggibili a potenziali terapie curative; questo scenario rende necessaria l'identificazione di nuove strategie terapeutiche. Anche in questo caso, studi preliminari hanno portato a pensare che la combinazione IPI+NIVO potesse rappresentare un'opzione terapeutica in grado di migliorare gli outcome clinici rispetto a nivolumab in monoterapia.

Nello studio Checkmate 040, multicentrico, di fase I-II, in aperto, i pazienti arruolati sono stati randomizzati 1:1:1 per ricevere NIVO+IPI a diversi dosaggi e schedule. I pazienti trattati con IPI+NIVO hanno presentato una risposta durevole e un tasso di risposte obiettive promettenti (32%, 27% e 29% nelle tre diverse coorti). Il profilo di sicurezza maneggevole e il tasso di risposte osservato supporta ulteriori studi relativi alla combinazione IPI+NIVO come nuova opzione di trattamento in questi pazienti. ⁽⁷⁾

Inoltre, sulla base di questi risultati, il regime applicato nella prima coorte (4 dosi di nivolumab 1mg/kg + ipilimumab 3mg/kg ogni 3 settimane, seguito da nivolumab 240 mg ogni 2 settimane) ha ricevuto l'approvazione accelerata negli Stati Uniti.

Carcinoma del tratto testa-collo

Il carcinoma a cellule squamose del tratto testa-collo localmente avanzato spesso richiede una chemio-radioterapia post-operatoria associata a un elevato rischio di tossicità. I tassi elevati di fallimento della terapia, la morbilità e le recidive locoregionali sostengono la necessità di migliorare i trattamenti.

Con queste premesse, lo studio IMSTAR-HN, uno studio prospettico, multicentrico, randomizzato, di fase III, ha confrontato la terapia con nivolumab e la combinazione IPI+NIVO, somministrate sei mesi dopo la terapia adiuvante, con la terapia standard di follow-up. I pazienti arruolati, naïve al trattamento, presentavano al basale uno score ECOG ≤ 1 e nessuna metastasi a distanza. ⁽⁸⁾

Questo studio è uno dei primi studi relativi all'immunoterapia nel setting della prima linea per il trattamento del carcinoma testa-collo localmente avanzato. I risultati saranno di fondamentale importanza per capire come implementare l'immunoterapia nella gestione di pazienti difficili da trattare, nel setting curativo del carcinoma testa-collo.

Conclusioni

Dal panorama dei più recenti studi clinici emerge che la combinazione di più farmaci immuno-oncologici è la strategia più studiata tra le nuove opzioni di trattamento nelle neoplasie caratterizzate da un forte *unmet need*. I risultati preliminari degli studi riportati confermano i benefici offerti dalla combinazione di più molecole, già osservati in altre neoplasie, rappresentati da risposte più veloci e durature e da una potenziale sopravvivenza a lungo termine.

Riferimenti bibliografici:

1. Kelly R, et al. *Annals of Oncology* (2020) 31 (suppl_4): S1142-S1215. 10.1016/annonc/annonc325
2. Fuchs CS, et al. *JAMA Oncol.* 2018;4(5):e180013
3. Kang YK, et al. *Lancet.* 2017;390(10111):2461-2471
4. Janjigian YY, et al. *J Clin Oncol.* 2018 Oct 1;36(28):2836-2844
5. Moehler M, et al. *Annals of Oncology* (2020) 31 (suppl_4): S1142-S1215. 10.1016/annonc/annonc325
6. Sharma P, et al. *Cancer Cell.* 2020 Oct 12;38(4):489-499.e3
7. Yau T, et al. *JAMA Oncol.* 2020;6(11):e204564
8. Zech HB, et al. *Future Oncol.* 2020;16(36):3035-3043

NUOVI APPROCCI TERAPEUTICI: APPROPRIATEZZA E SOSTENIBILITÀ

Francesco Perrone

Responsabile Unità di Sperimentazioni Cliniche, IRCCS Istituto Nazionale Tumori Fondazione "G. Pascale", Napoli

Lo sviluppo della immunoterapia ha segnato senza dubbio in maniera molto significativa lo scenario dell'oncologia negli ultimi anni. In alcuni casi consentendo di identificare strategie terapeutiche efficaci in tumori precedentemente orfani o quasi-orfani (il melanoma, ad esempio); in altri casi, aggiungendo all'armamentario terapeutico delle importanti alternative, meno tossiche della classica chemioterapia (ad esempio i tumori polmonari), o aumentando il numero di linee terapeutiche programmabili (vedi il caso dell'epatocarcinoma).

Siamo passati da una prima generazione di farmaci (anti-CTLA4) a una seconda generazione di farmaci (anti-PD1/PDL1) più efficace e meglio tollerata. Ci sono anche crescenti evidenze che la combinazione di tali farmaci sia efficace, sia pure peggiorando la tossicità, e buona parte degli studi sperimentali in corso puntano proprio a combinare i farmaci immunoterapici già esistenti o altri in via di sviluppo.

Ovviamente, come per tutti i nuovi farmaci che si sono dimostrati efficaci negli ultimi anni vanno fatte riflessioni sulla sostenibilità e sulla appropriatezza d'uso. La prima è messa in discussione prima di tutto a causa del prezzo molto alto dei farmaci (non solo quelli immunoterapici). Se globalmente è giusto sottolineare che l'incremento vertiginoso del prezzo dei farmaci nel corso degli ultimi anni non è necessariamente connesso ad un incremento altrettanto vertiginoso della loro efficacia, è pur vero che, al contrario, proprio alcuni immunoterapici hanno realmente cambiato il profilo prognostico di alcuni tipi di cancro. In questo senso, tuttavia, una criticità è dettata dalla mancanza di biomarcatori validi per tutti i tipi di tumore per i quali sono state prodotte prove di efficacia. Esistono, infatti, *setting* clinici in cui gli immunoterapici vengono prescritti in base alla positività di un biomarcatore predittivo (quindi ad un sottogruppo selezionato di pazienti per i quali l'efficacia attesa è di dimensioni rilevanti) e altri *setting* in cui il biomarcatore non è richiesto, e di conseguenza il farmaco è potenzialmente utilizzabile in un numero elevato di pazienti con livelli di beneficio variabili, da rilevanti a trascurabili. Poiché lo stesso farmaco può essere indicato sia con che senza l'obbligo di un biomarcatore, in condizioni cliniche diverse, ne consegue che il suo prezzo (quasi sicuramente alto) ricade pesantemente sul bilancio del servizio sanitario anche se per alcuni pazienti il beneficio atteso non è particolarmente rilevante. Infine, sempre a proposito dei biomarcatori, una criticità è generata dal fatto che PD-L1 (l'unico marcatore riconosciuto in alcuni *setting* clinici) può essere misurato mediante 5 diversi kit diagnostici, dei quali non è nota l'equivalenza, variamente associati ai farmaci immunoterapici disponibili.

Per quanto attiene alla appropriatezza prescrittiva, per tutti i nuovi farmaci essa viene perseguita attraverso sistemi di controllo (a vari livelli, nazionale e regionali) del rispetto delle indicazioni registrate da EMA e rimborsate da AIFA. Ovviamente si tratta di una strategia del tutto condivisibile e rispettosa del principio che i farmaci vanno utilizzati laddove ne è stata dimostrata l'efficacia e la sicurezza, a tutela dei pazienti. Tuttavia, poiché l'indicazione formale di EMA (la cosiddetta *label*) dipende ormai direttamente e pedissequamente dai criteri di selezione dei pazienti applicati nello studio registrativo (quasi sempre un solo studio, disegnato vari anni prima della immissione in commercio), possono esistere condizioni in cui l'appropriatezza prescrittiva può non coincidere con lo *status quo* delle possibilità terapeutiche al momento in cui il nuovo farmaco viene registrato. Criticità possono ad esempio nascere dal fatto che la registrazione di altri farmaci ha nel frattempo modificato le caratteristiche di pretrattamento della popolazione potenzialmente candidata al nuovo farmaco; o possono nascere dal fatto che i farmaci che costituiscono l'alternativa terapeutica al momento dell'immissione in commercio potrebbero essere diversi da quelli utilizzati come braccio di controllo della sperimentazione, creando criticità sia in merito alla rimborsabilità che alla decisione clinica, che potrebbe essere anche appropriata in una visione ristretta della indicazione, ma non più clinicamente appropriata in termini di percorso terapeutico.

In conclusione, sia la sostenibilità che l'appropriatezza d'uso della immunoterapia, ancor di più in vista delle associazioni terapeutiche di diversi principi attivi, rappresentano una notevole sfida su molti fronti, a partire dalla ricerca di base, alla ricerca a fini regolativi, alla valutazione delle agenzie regolatorie ai fini della

rimborsabilità e alla ricerca accademica che sempre di più dovrebbe, a mio modo di vedere, porsi come elemento catalizzatore delle criticità e promotore di modelli di gestione che aiutino a garantire l'efficienza del sistema attraverso un processo di continua produzione di conoscenza.

STATO DELLA RIMBORSABILITÀ DELLE COMBINAZIONI DI IMMUNO-ONCOLOGIA

Elena Paola Lanati

General Manager MA Provider, Milano

APPROVAZIONI FDA ed EMA

Sulla base dei risultati di diversi studi registrativi, la combinazione di nivolumab e ipilimumab è stata approvata dalle autorità regolatorie internazionali.

COMBINAZIONE	INDICAZIONE	FDA	EMA
nivolumab + ipilimumab	Pazienti con melanoma in stadio avanzato	settembre 2015 ¹	maggio 2018
	Pazienti con carcinoma a cellule renali avanzato rischio intermedio o sfavorevole, non trattati in precedenza	aprile 2018 ²	gennaio 2019
	Pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico con alta instabilità dei microsatelliti (MSI-H) o deficit del <i>mismatch repair</i> (dMMR) che progredisce durante o dopo il trattamento con chemioterapie a base di fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecan	luglio 2018 ³	Under CHMP assessment
	Pazienti con carcinoma epatocellulare (HCC) precedentemente trattati con sorafenib	marzo 2020 ⁴	-
	(In associazione a 2 cicli di chemioterapia a base di platino) pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule metastatico i cui tumori esprimono PD-L1 (1%) e non hanno aberrazioni genomiche tumorali EGFR o linfoma chinasi anaplastiche (ALK)	maggio 2020 ⁵	novembre 2020
	Pazienti con mesotelioma pleurico maligno non resecabile	ottobre 2020 ⁶	Under CHMP assessment

¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/yervoy-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en-0.pdf

² FDA Approves Nivolumab Plus Ipilimumab Combination for Intermediate or Poor-Risk Advanced Renal Cell Carcinoma <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-nivolumab-plus-ipilimumab-combination-intermediate-or-poor-risk-advanced-renal-cell>

³ FDA Grants Accelerated Approval to Ipilimumab for MSI-H or dMMR Metastatic Colorectal Cancer <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-ipilimumab-msi-h-or-dmmr-metastatic-colorectal-cancer#:~:text=Information%20%7C%20Approved%20Drugs>

⁴ FDA Grants Accelerated Approval to Nivolumab and Ipilimumab Combination for Hepatocellular Carcinoma <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-nivolumab-and-ipilimumab-combination-hepatocellular-carcinoma>

⁵ FDA Approves Nivolumab Plus Ipilimumab for First-Line mNSCLC (PD-L1 Tumor Expression $\geq 1\%$) [https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-nivolumab-plus-ipilimumab-first-line-mnslc-pd-l1-tumor-expression-1#:~:text=Approvals%20and%20Databases,FDA%20approves%20nivolumab%20plus%20ipilimumab%20for%20first%20line%20mNSCLC%20\(PD,tumor%20expression%20%E2%89%A51%25\)&text=On%20May%2015%2C%202020%2C%20the,Bristol%2DMyers%20Squibb%20Co.](https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-nivolumab-plus-ipilimumab-first-line-mnslc-pd-l1-tumor-expression-1#:~:text=Approvals%20and%20Databases,FDA%20approves%20nivolumab%20plus%20ipilimumab%20for%20first%20line%20mNSCLC%20(PD,tumor%20expression%20%E2%89%A51%25)&text=On%20May%2015%2C%202020%2C%20the,Bristol%2DMyers%20Squibb%20Co.)

⁶ FDA approves nivolumab and ipilimumab for unresectable malignant pleural mesothelioma <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-nivolumab-and-ipilimumab-unresectable-malignant-pleural-mesothelioma>

Mentre negli USA, la FDA ha già approvato 6 indicazioni per la prima combinazione immuno-immuno ipilimumab + nivolumab, EMA ha approvato al momento 3 indicazioni⁷:

- per il trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) negli adulti nel maggio 2018;
- per il trattamento in prima linea di pazienti adulti con carcinoma a cellule renali avanzato a rischio intermedio/sfavorevole nel gennaio 2019;
- in associazione a 2 cicli di chemioterapia a base di platino, per il trattamento in prima linea del carcinoma polmonare non a piccole cellule metastatico negli adulti il cui tumore non esprime mutazioni per EGFR o traslocazioni di ALK nel novembre 2020.

Le indicazioni nel carcinoma del colon-retto metastatico e nel mesotelioma pleurico maligno non resecabile risultano attualmente al vaglio del CHMP.

Le posologie per le prime due indicazioni approvate (melanoma e RCC) sono simili, prevedendo in entrambi i casi 4 dosi ogni 3 settimane in associazione (rispettivamente 3 mg/kg di ipilimumab in associazione a 1 mg/kg di nivolumab e 1 mg/kg di ipilimumab in associazione a 3 mg/kg di nivolumab) seguite da una identica fase di monoterapia con nivolumab (240 mg ogni 2 settimane oppure 480 mg ogni 4 settimane).

Per quanto riguarda l'indicazione NSCLC, la dose raccomandata è 1 mg/kg di ipilimumab ogni 6 settimane in associazione a 360 mg di nivolumab ogni 3 settimane, e chemioterapia a base di platino somministrata ogni 3 settimane. Dopo il completamento di 2 cicli di chemioterapia, il trattamento continua con l'associazione alle medesime condizioni.

Mentre per le indicazioni melanoma avanzato e carcinoma a cellule renali avanzato il trattamento con la combinazione ipilimumab + nivolumab deve essere continuato finché si osserva un beneficio clinico o fino a quando il trattamento non sia più tollerato dal paziente, il trattamento del NSCLC è raccomandato fino a progressione di malattia, tossicità inaccettabile o comunque fino ad un massimo di 24 mesi in pazienti senza progressione di malattia.

STATO DELLA RIMBORSABILITÀ IN EUROPA

Ad oggi, solo le prime due indicazioni per il trattamento del melanoma avanzato e del carcinoma a cellule renali avanzato sono state valutate dalle agenzie regolatorie nazionali degli Stati membri dell'UE ai fini della rimborsabilità.

Focalizzando l'attenzione su EU5 (Francia, Germania, Italia, Spagna e UK), si è osservata una certa eterogeneità nei comportamenti delle agenzie regolatorie sull'ammissione alla rimborsabilità della combinazione. In particolare, tale eterogeneità risulta molto accentuata per l'indicazione nel melanoma avanzato.

A. COMBINAZIONE NEL MELANOMA METASTATICO

L'indicazione di IPI+NIVO nel trattamento del melanoma avanzato risulta rimborsata solo in alcuni Paesi e con una diversificazione sia in termini di limitazioni alla prescrizione sia in termini di *assessment* (Tabella 1).

GERMANIA⁸

In Germania il G-BA ha identificato tre differenti sottopopolazioni di pazienti adulti con melanoma avanzato e sulla base dei dati specifici ha effettuato le proprie valutazioni:

- 1) per i pazienti *treatment-naïve* con tumore BRAFV600 mutato, il G-BA ha identificato vemurafenib quale *comparator* per la combinazione e ha stabilito un *added benefit* "not proven";
- 2) per i pazienti *treatment-naïve* con tumore BRAFV600 *wild type*, il *comparator* identificato è stato ipilimumab in monoterapia, con un *added benefit* dell'associazione ipilimumab + nivolumab valutato come "considerable" nei soggetti maschi e non quantificabile (al massimo "considerable") per le femmine;

⁷ https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/yervoy-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en-0.pdf

⁸ https://www.iqwig.de/download/a16-35_nivolumab_extract-of-dossier-assessment.pdf?rev=117386

- 3) per i pazienti pretrattati si è considerato un confronto rispetto alle precedenti terapie somministrate al singolo paziente, decretando un *added benefit* “not proven”.

UK

In UK, sia il *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) sia lo *Scottish Medicines Consortium* (SMC) hanno raccomandato nivolumab in combinazione con ipilimumab come opzione per il trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) negli adulti. In Inghilterra e Galles, il NICE raccomanda l'associazione solo quando l'Azienda produttrice fornisce ipilimumab con lo sconto concordato nello specifico *patient access scheme*, ritenendola un trattamento promettente per i soggetti nei quali l'immunoterapia è considerata appropriata e sulla base di un rapporto costo-efficacia incrementale (ICER) rispetto a pembrolizumab (il *comparator* ritenuto clinicamente più rilevante) inferiore a £ 30.000 per QALY guadagnato.⁹ Lo SMC ha valutato i benefici di nivolumab nel contesto dell'associazione con ipilimumab e, considerandolo equipollente ad un farmaco orfano, ha convenuto di accettare una maggiore incertezza nei risultati dell'analisi economica, rimborsandola mediante applicazione di *patient access scheme* ad entrambi i farmaci.¹⁰

FRANCIA¹¹

In Francia, l'HAS ha valutato il beneficio clinico effettivo (*Service Médical Rendu*, SMR) della combinazione:

- importante solo per il trattamento del melanoma avanzato di prima linea per pazienti con ECOG 0-1, con tumore BRAF non mutato, non presentanti metastasi cerebrali attive e somministrato in centri dotati di un'unità di rianimazione medica interdisciplinare o equivalente, ma senza vantaggio clinico nella cura del paziente;
- insufficiente in tutti gli altri casi ai fini della presa in carico finanziata con fondi pubblici.

L'HAS ha invece valutato come assente il valore terapeutico (*Amélioration du service médical rendu*, ASMR V), tenendo conto sia di un aumento dell'efficacia dimostrato rispetto alla monoterapia con ipilimumab (non ritenuto lo standard di trattamento in questa patologia) sia dell'aumento della tossicità (interruzione del trattamento per eventi avversi in circa uno su due pazienti) in pazienti selezionati (99,8% in buone condizioni generali).

SPAGNA¹²

In Spagna, nel novembre 2018 l'*Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios* (AEMPS) ha espresso preferenza per la monoterapia con nivolumab rispetto alla combinazione, rimanendo in attesa di dati più maturi sulla sopravvivenza globale per sottogruppi. Tuttavia, l'Agenzia spagnola ha effettuato un *assessment* separato per quanto riguarda i pazienti con melanoma avanzato e metastasi cerebrali non attive o con melanoma uveale, i quali ottengono scarsi risultati con la monoterapia e potrebbero trarre beneficio dalla combinazione, ritenendo opportuno limitarne l'uso a tali sottopopolazioni, dopo valutazione individuale del rapporto rischio/beneficio.

ITALIA

In Italia, la combinazione ipilimumab + nivolumab non è rimborsata nel trattamento del melanoma avanzato, di conseguenza è stata avviata un'iniziativa regionale in Campania per supportare il medical need, un programma che garantisce il finanziamento con fondi regionali per il trattamento dei pazienti con metastasi cerebrali non attive.

⁹ *Nivolumab in combination with ipilimumab for treating advanced melanoma - Technology appraisal guidance [TA400]* Published date: 27 July 2016 <https://www.nice.org.uk/guidance/ta400>

¹⁰ SMC No. (1187/16) Published date: 7 November 2016 https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2048/nivolumab_opdivo_final_oct_2016_amended_011116_for_website.pdf

¹¹ https://www.has-sante.fr/jcms/c_2770199/fr/opdivo-yervoy-melanome-1ere-ligne

¹² Informe de Posicionamiento Terapéutico de nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab (Yervoy®) en melanoma avanzado (IPT, 59/2018. V1) <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-nivolumab-Opdivo-ipilimumab-Yervoy-melanoma.pdf>

Paese	Rimborso	Limitazioni	Trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) negli adulti
Germania	Sì	No	- pazienti naïve BRAFmut: <i>added benefit</i> “not proven” - pazienti naïve BRAFwt: “considerable” <i>added benefit</i> (♂) o non quantificabile (♀) - pazienti pretrattati <i>added benefit</i> “not proven”
Inghilterra e Galles	Sì	No	Raccomandazione NICE con ipilimumab fornito con sconto da PAS
Scozia	Sì	No	Raccomandazione SMC con ipilimumab e nivolumab forniti con sconto da PAS
Francia	Sì	Sì	- SMR importante per pazienti con ECOG 0-1, con tumore BRAFwt, senza metastasi cerebrali attive - SMR insufficiente in tutti gli altri casi - ASMR V: valore terapeutico assente
Spagna	Sì	Sì	Uso limitato in pazienti con melanoma avanzato e metastasi cerebrali non attive o con melanoma uveale, dopo valutazione individuale del rapporto rischio/beneficio
Italia	No	N.A.	Non rimborsato a livello nazionale. Disponibili fondi regionali in Campania per i pazienti con metastasi cerebrali non attive

B. COMBINAZIONE NEL CARCINOMA RENALE

Per quanto riguarda la seconda indicazione approvata da EMA, appare esistere una maggiore coerenza nell’approccio delle Agenzie regolatorie nazionali (Tabella 2).

GERMANIA¹³

Il G-BA tedesco ha valutato separatamente le due sottopopolazioni identificate di pazienti adulti con carcinoma a cellule renali avanzato come da indicazione approvata:

- 1) per i pazienti *treatment-naïve* con rischio intermedio (1–2 fattori di rischio secondo i criteri IMDC), il G-BA ha identificato sunitinib (o bevacizumab + PEG-IFN alfa-2a o pazopanib) quale *comparator* per la combinazione e ha stabilito un *added benefit* “considerable”;
- 2) per i pazienti *treatment-naïve* con rischio sfavorevole (≥3 fattori di rischio secondo i criteri IMDC), il *comparator* identificato è stato sunitinib (o temsirolimus), con un *added benefit* dell’associazione ipilimumab + nivolumab valutato come “major”.

UK

Il NICE ha raccomandato nivolumab + ipilimumab per l’uso nell’ambito del *Cancer Drugs Fund* come opzione per gli adulti con carcinoma a cellule renali avanzato non trattato a rischio intermedio o sfavorevole come definito dai criteri IMDC. La combinazione è raccomandata solo se vengono rispettate le specifiche condizioni del *managed access agreement*. Tale raccomandazione è stata rilasciata sulla base della maggior efficacia dimostrata dalla combinazione rispetto a sunitinib nel breve periodo e della costo-efficacia potenziale¹⁴. Ai fini della rimborsabilità in Scozia dell’indicazione RCC, lo SMC ha considerato i vantaggi di nivolumab più

¹³ https://www.iqwig.de/download/a19-11_nivolumab_extract-of-dossier-assessment_v1-0.pdf?rev=117386

¹⁴ *Nivolumab with ipilimumab for untreated advanced renal cell carcinoma - Technology appraisal guidance [TA581] Published date: 15 May 2019*
<https://www.nice.org.uk/Guidance/TA581>

ipilimumab per il sostanziale miglioramento dell'aspettativa di vita e ha concluso positivamente il proprio *assessment* mediante applicazione di *patient access scheme*.¹⁵

FRANCIA¹⁶

In Francia, l'HAS ha valutato importante il SMR della combinazione nel trattamento di prima linea del carcinoma renale avanzato a cellule chiare o con una componente di cellule chiare con prognosi intermedia o sfavorevole e moderato il valore terapeutico (ASMR III), alla luce della dimostrazione di superiorità in termini di sopravvivenza globale rispetto al sunitinib, considerato un *comparator* accettabile. La combinazione è pertanto rimborsata in Francia in questa specifica sottopopolazione.

SPAGNA

In Spagna, l'AEMPS non si è ancora espressa in merito all'utilizzo e rimborsabilità della combinazione nell'indicazione RCC.

ITALIA

Italia non è rimborsata e, dagli esiti della valutazione sull'innovatività¹⁷, si evince che l'AIFA non ha ritenuto sufficienti i risultati clinici per l'assenza di evidenze sull'efficacia della combinazione rispetto ai monocomponenti, considerando non quantificabile il valore terapeutico aggiunto, nonostante un bisogno terapeutico ed una qualità delle prove moderati.

Paese	Rimborso	Limitazioni	Trattamento in prima linea di pazienti adulti con carcinoma a cellule renali avanzato a rischio intermedio/sfavorevole
Germania	Sì	No	- pazienti naïve con rischio intermedio: " <i>considerable</i> " <i>added benefit</i> - pazienti naïve con rischio sfavorevole: " <i>major</i> " <i>added benefit</i>
Inghilterra e Galles	Sì	No	Raccomandazione NICE e condizioni da <i>managed access agreement</i> .
Scozia	Sì	No	Raccomandazione SMC con ipilimumab e nivolumab forniti con sconto da PAS
Francia	Sì	Sì	- SMR importante (RCC a cellule chiare o con una componente di cellule chiare con prognosi intermedia o sfavorevole) - ASMR III: valore terapeutico moderato
Spagna	N.A.	N.A.	N.A.
Italia	No	N.A.	Non rimborsato: - Bisogno terapeutico moderato - Valore terapeutico aggiunto non quantificabile per assenza di evidenze sull'efficacia della combinazione rispetto ai monocomponenti - Qualità delle prove moderata

¹⁵ SMC2153 Published date: 10 June 2019

<https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4464/nivolumab-opdivo-final-may-2019-amended-030619-for-website.pdf>

¹⁶ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3097610/fr/opdivo-yervoy-carcinome-renal-1ere-ligne

¹⁷ https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1220805/OPDIVO_14232_INNOV._v.1.0.pdf

IL PROGETTO CAMPANIA SULL'IMPIEGO DELLE COMBINAZIONI DI IMMUNOTERAPIA IN PAZIENTI AD ALTO UNMET NEED

Ugo Trama

Dirigente U.O.D. Politica del Farmaco e Dispositivi, Direzione Generale per la tutela della salute e il coordinamento del Sistema Sanitario Regionale, Regione Campania

L'arrivo nel setting oncologico dei cosiddetti farmaci immunoterapici ha rappresentato l'inizio di una nuova era per il trattamento di numerose tipologie di tumori maligni, quali ad esempio il melanoma, il linfoma di Hodgkin, il carcinoma renale e polmonare non a piccole cellule, i carcinomi della testa e del collo, cutanei e di Merkel.

Il meccanismo di azione che sottende l'efficacia della immunoterapia risiede nella proprietà dei farmaci appartenenti a questa categoria terapeutica di sfruttare lo stesso sistema immunitario del paziente, o alcuni dei suoi componenti, per riconoscere e distruggere le cellule cancerose.

Oggi, l'immunoterapia rappresenta lo standard of care per la cura del melanoma non solo in fase metastatica, ma anche nello stadio III e IV resecato. Proprio in tali stadi, infatti, la terapia con farmaci immunoterapici aumenta la probabilità di evitare una recidiva, aumentando potenzialmente la possibilità di guarigione per il paziente.

Il nivolumab è un farmaco immunoterapico che agisce inibendo PD-1, pathway inibitorio del sistema immunitario, e ripristinando, pertanto, l'attività antitumorale delle cellule T. Tale farmaco, in pazienti già sottoposti a intervento chirurgico, è stato associato ad una sopravvivenza libera da recidiva a tre anni del 58% e una riduzione del rischio di recidiva pari al 32%. Ulteriori evidenze, inoltre, suggeriscono effetti benefici dell'immunoterapia, incluso il nivolumab, nella fase neoadiuvante, ovvero prima dell'intervento chirurgico. A tal proposito, recenti evidenze scientifiche dimostrano come la combinazione di due molecole immunoterapiche, nivolumab e ipilimumab (inibitore del CTLA-4 in grado di aumentare l'attività antitumorale delle cellule T), si correli ad una sopravvivenza del 52% a 5 anni in pazienti con malattia metastatica. Oggi la comunità scientifica internazionale sostiene che la combinazione nivolumab/ipilimumab rappresenti la prima opzione di trattamento da riservare anche a pazienti con metastasi cerebrali asintomatiche, sebbene tale combinazione non sia ancora rimborsata dal Servizio Sanitario Nazionale.

Nel contesto italiano, la Regione Campania è, ad oggi, l'unica Regione ad aver garantito il finanziamento regionale per la combinazione nivolumab/ipilimumab per tutti i pazienti affetti da melanoma con metastasi cerebrali. Tale decisione rappresenta indubbiamente un segno di civiltà e di grande impegno etico per assicurare a tutti i pazienti un percorso di cura adeguato e tempestivo. La Regione Campania è ai primi posti in Italia nella cura del melanoma, nelle attività di ricerca scientifica anche nel setting oncologico nonché nella promozione di campagne di prevenzione che mirano alla rapida identificazione dei pazienti oncologici e tempestivo inizio delle cure.

Si ritiene, pertanto, necessario garantire l'accesso dei pazienti alle combinazioni immuno-terapeutiche che si sono dimostrate efficaci, valutando, caso per caso, modelli di finanziamento sulla base del valore specifico delle terapie (in Regione Campania, ad esempio, è stato stanziato un fondo ad hoc per l'immunoterapia di combinazione).

È indubbio che l'accesso rapido all'innovazione rappresenti una delle sfide più importanti per il Servizio Sanitario Nazionale e che in una condizione di paucità di risorse, come quella attuale, è importante pensare a logiche di rimborsabilità basate sul concetto di 'value based'. Questo dovrebbe essere applicato anche ai farmaci oncologici innovativi, come le immunoterapie, garantendo la rimborsabilità e l'accesso solo a terapie che effettivamente generano un vantaggio per i pazienti e per il sistema sanitario. Al fine di stabilire un giusto valore del farmaco bisogna servirsi degli strumenti dell'HTA e considerare non solo un eventuale *unmet medical need* (ovvero quanto l'introduzione del nuovo farmaco sia necessaria per dare risposta ad esigenze terapeutiche insoddisfatte) e *add-value*, ma è fondamentale considerare ulteriori variabili, quali il valore terapeutico aggiunto, definito sulla base dell'entità del beneficio clinico che si associa al farmaco rispetto alle

alternative disponibili, dimostrato su esiti clinicamente rilevanti o endpoint surrogati come la progression free survival e la sopravvivenza libera da malattia, l’impatto sul servizio sanitario nazionale ed i costi indiretti.

Esistono ancora differenze regionali su qualità e organizzazione dei percorsi di assistenza ai pazienti. L’attivazione delle Reti Oncologiche Regionali, con modelli amministrativi univoci e rapidi applicabili all’intero territorio nazionale, potrebbe rappresentare una via percorribile per ottimizzare in maniera sostanziale il percorso clinico-gestionale del paziente.

Il rifinanziamento del fondo per i farmaci innovativi oncologici per un ulteriore triennio ha rappresentato un passo importante per il superamento dei problemi legati ai tetti di spesa della farmaceutica ospedaliera e per garantire l’accesso all’innovazione come opportunità di cura fondamentale per i pazienti oncologici, ma dovrebbe essere garantito l’accesso alle migliori terapie disponibili indipendentemente dal termine dei 3 anni canonici attribuiti in sede di registrazione. È pertanto fondamentale che, in caso non vi siano alternative terapeutiche valide, i farmaci oncologici possano beneficiare del fondo per un periodo più lungo, in un’ottica di sostenibilità e di equità di accesso alle cure.

COME MISURARE E VALORIZZARE LE COMBINAZIONI DI FARMACI IN IMMUNO-ONCOLOGIA?

Francesco Saverio Mennini

Direttore EEHTA del CEIS, Facoltà di Economia, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata". Institute of Leadership and Management in Health, Kingston University, London, UK. Presidente SIHTA - Società Italiana Health Technology Assessment

Il cancro è una delle principali "preoccupazioni" sanitarie nell'EU che richiede strategie di trattamento avanzate.

L'ingresso sul mercato delle combinazioni di farmaci immunoterapici, incluse sia quelle in corso di registrazione che quelle oggetto di sperimentazione, sta generando grandi aspettative della comunità scientifica, clinica e dei pazienti, per le importanti evidenze di efficacia. Essendo però i target più ampi e trattandosi anche di combinazioni di farmaci ad alto costo (prezzo) unitario, queste aspettative sono accompagnate da una diffusa preoccupazione per l'impatto economico.⁽¹⁾⁽²⁾ I farmaci immunoterapici si differenziano dalle terapie target per diversi aspetti. L'elemento più rilevante che li contraddistingue è il profilo temporale degli effetti sulla sopravvivenza dei pazienti, con la comparsa di un *plateau* che rappresenta i pazienti lungo-sopravvissuti. La valutazione del beneficio incrementale (e della costo-efficacia) dipende quindi da una corretta stima degli effetti di lungo-periodo delle terapie immunologiche.

Le combinazioni, nello specifico, aumenteranno sia il successo clinico delle immunoterapie che i relativi "costi", portando ad una necessità di maggiore controllo da parte del pagatore e differenti requisiti per il rimborso.

Le neoplasie si stanno evolvendo come "malattie croniche" a fronte della sopravvivenza a lungo termine, del miglioramento del trattamento sequenziale e della diagnosi precoce. È ormai chiaro che, alla luce dei promettenti risultati osservati anche nel lungo periodo e accompagnati da valori di sicurezza e tollerabilità molto più elevati che in passato, diventa necessario considerare questi trattamenti non solo come un "costo" ma anche come un "valore" incrementale per il sistema socio-sanitario nel suo complesso. È un cambio di prospettiva radicale: non più un orizzonte temporale limitato, ma una prospettiva che impone lo sviluppo di nuovi strumenti per la valutazione degli effetti e dei benefici incrementali.

Si profila, sicuramente, uno scenario competitivo futuro sconosciuto al momento dell'inizio dello sviluppo, rivelatore di nuove sfide per quanto riguarda P&R con nuove terapie combinate emergenti.

La metrica del valore tradizionale non è sufficiente per acquisire il valore. 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. Ancora, questa valutazione acquista ancora più importanza se si considera la difficoltà di applicare a tali farmaci accordi di rimborso condizionato alla risposta del singolo paziente a causa della mancanza di *endpoint* intermedi predittivi di sopravvivenza a lungo termine e la conseguente necessità di valutare in modo appropriato il *value for money* al lancio del prodotto.

Non standardizzare l'attività di combinazione (la dose ottimale e il programma differiscono tra le indicazioni della malattia e la popolazione di pazienti distinta) aumenta la complessità della valutazione del valore e della negoziazione dei prezzi. Per ridurre al minimo l'impatto dell'incertezza clinica, le autorità sanitarie possono adottare un accordo basato sui risultati finanziari *vs outcome-based* o possono richiedere una valutazione dei prezzi basata sulle *recurrent performance*.

L'obiettivo, quindi, dovrebbe essere quello di introdurre un "nuovo" paradigma per la valutazione dove:

- i criteri di valutazione del valore di una combinazione non devono differire da quelli di altri farmaci. In altri termini, la combinazione non rappresenta un valore o disvalore in sé e per sé, se non per gli effetti che produce in termini di beneficio, rischio e costo;

- prevedere piani di sviluppo clinico che consentano di identificare il contributo delle combinazioni sulle monoterapie, laddove possibile;
- nel caso ci siano i presupposti per il riconoscimento dell'innovatività, questa dovrà essere attribuita all'eventuale farmaco aggiuntivo;
- importanza di utilizzare appieno i margini di flessibilità recentemente introdotti a livello normativo, considerando che i farmaci in monoterapia godono dei vantaggi della combinazione (possibile incremento dei pazienti in trattamento; aumento dell'esposizione a trattamento se la combinazione produce un incremento dei benefici e/o una riduzione degli effetti collaterali).

Sembra opportuno che la rinegoziazione delle condizioni di accesso del primo farmaco, già presente sul mercato in base (anche), usi un approccio *value-based* alla combinazione con il primo, rispetto al primo, tenendo conto del fatto che la combinazione possa essere fatta da farmaci della stessa azienda o di aziende diverse, pensando a meccanismi di rimborso innovativi.

Con l'obiettivo, quindi, di ottimizzare P&R per le immunoterapie combinate, appare necessario il verificarsi dei seguenti fattori di successo:

- collaborare con gli enti regolatori (sia a livello centrale – AIFA – che regionale e locale – uffici di HTA), i responsabili politici, le società scientifiche e i pazienti al fine di stabilire nuovi criteri di valutazione in grado di cogliere l'intero vantaggio di una combinazione innovativa;
- investire in dati *post-marketing* (RWE) per difendere il prezzo in un quadro di valutazione flessibile;
- educare e coinvolgere *payer*, valutatori HTA, professionisti sanitari e pazienti sul valore della combinazione.

Riferimenti bibliografici:

1. Geynisman DM, Chien CR, Smielliauskas F, Shen C, Shih YC. Economic evaluation of therapeutic cancer vaccines and immunotherapy: A systematic review. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*.2014;10(11):3415-3424.
2. Johnston KM, McPherson E, Osenenko K et al. Cost-effectiveness of therapies for melanoma, *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*.2015;15(2):229-242.

SUGGERIMENTI DEL GRUPPO DI LAVORO

Alla luce delle discussioni evidenziate nei precedenti capitoli, che hanno raccolto ed espresso il punto di vista di diversi *stakeholder*, avendo analizzato sia le opportunità terapeutiche offerte in diversi tipi di tumori sia dai singoli agenti che dalle combinazioni, nonché il confronto tra la situazione della rimborsabilità delle combinazioni di due farmaci immunoterapici, il gruppo di lavoro ritiene utile avanzare al decisore una serie di proposte bilanciate e utili per il futuro al fine di consentire la valutazione della rimborsabilità anche in Italia e di garantire il principio universalistico alla base del Servizio Sanitario Nazionale, senza differenze da Regione a Regione.

1. A livello centrale, il gruppo di lavoro suggerisce la **ricostituzione di un “Tavolo di consultazione sui farmaci oncologici” permanente presso AIFA**, composto da esperti di chiara fama ed esperienza, con parametri di arruolamento trasparenti e basati sulla competenza nel settore, nel rispetto del conflitto di interessi, con lo scopo di supportare le Commissioni tecnico-consultive nella valutazione dell'*added value* del nuovo farmaco/combinazione, fornendo *advice* scientifici altamente specifici e basati sia sulle evidenze disponibili, ma anche sull'esperienza clinica diretta *real world*.
2. La mancanza di accesso a determinati farmaci o combinazioni, oltre a creare diversità tra Paesi europei, con rischio di incorrere in turismo emigratorio sanitario, potrebbe non consentire ai clinici di applicare efficacemente eventuali linee guida internazionali. Il gruppo di lavoro suggerisce alle istituzioni nazionali e regionali di agire in termini di **garanzia di massima coerenza tra il framework delle linee guida (internazionali e nazionali) e la rimborsabilità dei farmaci**. Questo potrebbe essere uno dei principali compiti previsti per il Tavolo oncologico presso AIFA.
3. Il gruppo di lavoro suggerisce da un lato di valutare il rapporto costo/efficacia, soprattutto in termini di tossicità (fattore chiave da considerare e chiarire durante il processo di rimborsabilità), dall'altro di **identificare eventuali sottopopolazioni** che possano beneficiare maggiormente della combinazione.
4. Implementare e sviluppare strumenti che favoriscano l'applicazione di un **approccio value-based**, in modo che il processo di rimborsabilità si basi sul valore aggiunto nella specifica indicazione o sottopopolazione. In particolare, per le combinazioni tale valore aggiunto dovrebbe essere stabilito sia rispetto alle monocomponenti, ove possibile, anche attraverso comparazioni indirette, in quanto l'utilizzo delle monocomponenti potrebbe essere indicato in *setting* diversi, sia rispetto allo *standard of care* nel medesimo *setting*.
5. Il gruppo di lavoro auspica che la **ricerca clinica indipendente** possa contribuire in futuro in maniera più incisiva al superamento delle criticità di sviluppo dei nuovi farmaci e delle carenze conoscitive che spesso rimangono a valle della registrazione, particolarmente per quanto riguarda il *place in therapy* dei nuovi farmaci e l'adeguamento delle evidenze al contesto di pratica clinica esistente al momento della immissione in commercio. Tale apporto, se strutturato adeguatamente, potrebbe sia coadiuvare le valutazioni sulla rimborsabilità (approvazione con sviluppo di conoscenza) sia anticipare, laddove fosse scientificamente evidente, la risoluzione dei vuoti di conoscenza da superare per favorire e ottimizzare l'uso dei nuovi farmaci nella pratica clinica.