



La terapia di seconda linea nel tumore coloretale metastatico

*-Nella valutazione del rapporto tra costi ed efficacia, il settore dell'oncologia è oggetto di un ampio dibattito che riguarda da un lato i farmaci cosiddetti targeted e d'altro lato le terapie geniche, che saranno a breve disponibili.
-In questo quadro di profondi cambiamenti è utile riflettere sul valore clinico attribuibile alle terapie in imminente arrivo in rapporto a quelle già attualmente disponibili ed a quelle più "vecchie".
-L'analisi qui presentata esamina il capitolo delle terapie di seconda linea nel tumore coloretale metastatico e ne confronta il valore clinico con i dati registri di due nuove terapie geniche in campo emato-oncologico.*

Introduzione

Per quanto riguarda il rapporto tra costi ed efficacia, il settore dell'oncologia è oggetto di un ampio dibattito nazionale e internazionale dovuto alla forte accelerazione verificatasi nello sviluppo di farmaci innovativi, soprattutto negli ultimi 3 anni. Gli innovativi sono rappresentati da un lato dai farmaci cosiddetti targeted ("nuovi attuali") e dall'altro dalle terapie geniche sia oncologiche che non oncologiche in imminente arrivo ("nuove future").

In questo quadro si rafforza la necessità di definire, con la massima precisione, il valore clinico attribuibile alle terapie "nuove future" confrontandolo con quelle "nuove attuali" e con quelle vecchie in modo da definire una scala di valori nel rapporto costo/efficacia. Ciò significa inquadrare i costi delle future terapie (ad es. quelle geniche) nel contesto dei valori finora proposti nelle valutazioni costo/efficacia.

A prescindere dalla numerosità e dal peso clinico dei futuri ingressi farmacologici, si rende comunque necessaria una revisione critica dei principali capitoli delle terapie oncologiche di uso corrente, esaminati ad uno ad uno soprattutto nel loro rapporto costo-efficacia.

La valutazione qui presentata prende in esame le terapie di seconda linea nel tumore coloretale metastatico e le confronta con il valore clinico di due terapie geniche con indicazione oncologica già disponibili negli Stati Uniti e presto disponibili anche in Europa. Il riferimento per definire il livello di spesa pubblica si basa, quindi, sui valori economici (prezzi) delle due citate terapie geniche. In Italia, i prezzi di queste terapie saranno probabilmente un po' diversi dal mercato statunitense; tuttavia, le recenti vicende dei farmaci per la terapia dell'HCV indicano che

almeno in una fase iniziale le innovazioni breakthrough, data la loro esclusività, si diffondono nei diversi mercati dei Paesi cosiddetti Occidentali con un sostanziale livellamento dei prezzi.

Analisi del valore clinico delle terapie di seconda linea nel tumore coloretale metastatico

Il capitolo delle seconde linee biologiche può essere esaminato sulla base di un'ampia metanalisi pubblicata nel Dicembre 2017 [1]. La Tabella 1 è tratta da tale metanalisi e viene qui riproposta con minime modificazioni.

In questa metanalisi la ricerca di letteratura ha selezionato 8 studi randomizzati e controllati nei quali, come seconda linea di terapia, i gruppi di controllo hanno ricevuto una chemioterapia standard (FOLFIRI), mentre i gruppi di trattamento hanno ricevuto la medesima chemioterapia associata ad un farmaco "biologico". Tra questi, aflibercept, bevacizumab e panitumumab sono registrati per l'uso come seconda linea di terapia, mentre ramucirumab, trebananib, conatumumab e ganitumab sono off-label o si trovano ancora in fase di sperimentazione. Poiché lo scopo della presente analisi è quello di valutare le seconde linee di trattamento comprendenti un farmaco "biologico" (qualunque esso sia), abbiamo ritenuto opportuno aggiungere anche gli studi di Bennouna et al. [2] e di Masi et al. [3], denominati trial ML18147 e BEBYP, rispettivamente. In questi trial, il medesimo farmaco biologico (bevacizumab) è stato utilizzato sia come prima linea sia come seconda linea "beyond progression" (vedi Tabella 2). Questo particolare schema di trattamento

Tabella 1. Caratteristiche degli 8 studi randomizzati inclusi nella metanalisi di Jiang et al. [1].

Referenza	Confronto	Pazienti (n)	Mediana PFS (mesi)	Mediana OS (mesi)
Tabernero et al. 2015	Folfiri ± ramucirumab	536 versus 536	5,7 vs 4,5	13,3 vs 11,7
Peeters et al. 2013	Folfiri ± trebananib	95 versus 49	3,5 vs 5,2	11,9 vs 8,8
Cohn et al. 2013	Folfiri ± conatumumab	51 versus 52	6,5 vs 4,6	12,3 vs 12,0
Cohn et al. 2013	Folfiri ± ganitumab	52 versus 52	4,5 vs 4,6	12,4 vs 12,0
Cutsem et al. 2012	Folfiri ± aflibercept	612 versus 614	6,9 vs 4,6	13,50, vs 12,0
Peeters et al. 2010	Folfiri ± panitumumab	303 versus 294	5,9 vs 3,9	14,5 vs 12,5
Xie et al. 2014	Folfiri ± panitumumab or bevacizumab	65 versus 77	5,5 vs 4,2	13,9 vs 10,7
Cao et al. 2015	Folfiri ± bevacizumab	137 versus 155	8,5 vs 5,1	15,2 vs 11,3

Abbreviazioni: PFS, progression free survival; OS, overall survival.

rappresenta un'indicazione terapeutica approvata per Avastin.

In riferimento all'end-point della PFS (Tabella 1, quarta colonna), se analizziamo la mediana delle mediane osservate negli 8 studi si ricava un valore di PFS di 5,8 mesi nei trattati e di 4,6 mesi nei controlli. Il guadagno di PFS si aggira perciò attorno a 1,2 mesi per paziente, mentre il valore di HR è risultato pari a 0,68 (95%CI: 0,59-0,78; $P < 0,001$) [1].

Per quanto riguarda bevacizumab inteso come seconda linea "beyond progression", lo studio ML18147 [2] ha trovato un guadagno di PFS di 1,6 mesi e un guadagno di OS di 1,2 mesi, mentre lo studio BEBYP [3] ha trovato un guadagno di PFS di 1,8 mesi e un guadagno di OS di 1,4 mesi. In quest'ultimo studio, la differenza di OS tra i due gruppi è risultata ai limiti della significatività statistica (adjusted HR = 0,77; 95%CI: 0,56-1,06; $P = 0,043$ by stratified log-rank) (vedi Tabella 2).

I risultati della metanalisi da un lato e dei trial ML18147 e BEBYP mostrano una forte omogeneità dei rispettivi risultati e quindi supportano la nostra scelta di accomunare in un'unica analisi i due trial con gli 8 studi analizzati da Jiang et al [1].

Complessivamente si può affermare che nei pazienti con tumore coloretale metastatico che hanno progredito dopo una prima linea biologica, i biologici in seconda linea determinano un

prolungamento della PFS e della OS inferiore a 2 mesi per paziente.

Rapporto tra costo incrementale e prolungamento di OS/PFS

Pur con le ben note limitazioni, l'attuale soglia del costo per mese di vita guadagnato si attesta, nei paesi europei, intorno a 5mila euro (che corrispondono a 60mila euro per anno guadagnato). Non si approfondisce in questa sede né la vastissima e autorevole letteratura scientifica che sostiene l'approccio "value-based" né la mancanza di alternative scientifiche al citato approccio. Alcune elementari considerazioni in materia vengono comunque proposte nell'Appendice dopo la bibliografia.

Dai dati qui presentati si può dedurre che le terapie di seconda linea che utilizzano farmaci biologici nel tumore coloretale metastatico corrispondono ad un costo "reale" di circa 10-20mila euro per paziente a fronte di un guadagno di soli 2 mesi di sopravvivenza; ciò determina un costo per anno di vita guadagnato compreso tra 50 e 120 mila euro [4], che è tendenzialmente sfavorevole e cioè superiore rispetto ai valori correnti della soglia nei Paesi europei (al massimo, 60 mila euro).

In conclusione, il SSN sta attualmente erogando terapie il cui valore è al di sopra della

soglia di 60 mila euro individuata convenzionalmente come costo/efficace.

Probabilmente questi costi così elevati vengono oggi sostenuti perché queste terapie sono quanto di meglio può essere messo a disposizione dei pazienti, anche se le differenze cliniche tra le terapie “nuove attuali” e quelle “vecchie” non sono così marcate. In altre parole, il SSN riconosce un valore considerevole alle terapie “nuove attuali” perché i 2 mesi di sopravvivenza guadagnati rappresentano l’attuale standard dell’innovazione [4].

Terapie CAR-T vs seconda linea biologica nel tumore coloretale metastatico

Il percorso di benchmarking farmaco-economico qui descritto assume come punto di riferimento le terapie innovative in imminente arrivo (“nuove future”) ossia le terapie geniche, e più specificamente le due terapie CAR-T già disponibili negli Stati Uniti in campo oncoematologico. Tali terapie CAR-T sono un sottoinsieme nel più ampio contesto delle terapie geniche sia oncologiche che non-oncologiche.

In passato, i confronti farmaco-economici hanno sempre valutato le “novità” della farmacoterapia vs i farmaci già disponibili. Tuttavia, il rapidissimo sviluppo terapeutico a cui presumibilmente assisteremo con le prossime innovazioni “breakthrough” ci obbligherà, probabilmente, a ribaltare questa prospettiva, riesaminando il valore clinico delle terapie già disponibili vs i farmaci in imminente arrivo. In questa sede, si assume cioè che le imminenti innovazioni breakthrough, proprio perché tali, siano una necessità inderogabile del nostro SSN.

Sulla base di questo percorso “capovolto” di comparazione vengono qui ricordate dapprima le caratteristiche principali delle due citate terapie geniche (*tisagenlecleucel*, *axicabtagene ciloleucel*); dopodiché la classe di farmaci di uso corrente qui presa in considerazione (le seconde linee biologiche nel cancro coloretale metastatico) viene confrontata con le due citate terapie CAR-T

Tisagenlecleucel. Questo farmaco (Kymriah, Novartis) è la prima terapia CAR-T (chimeric antigen receptor) approvata da FDA negli USA (approvazione nell’Agosto 2017). In breve, per mezzo di questa tecnica, i linfociti T vengono

separati dal sangue del paziente, modificati geneticamente con interventi ex-vivo di ingegneria genetica e poi re-infusi nel paziente. Di volta in volta, i linfociti così re-ingegnerizzati vanno a colpire lo specifico target di quella particolare patologia in quel particolare paziente. In questo caso la terapia CAR-T è indicata per i pazienti pediatrici/giovani (fino a 25 anni) con leucemia linfoblastica acuta. Questa patologia rappresenta il tumore più comune negli USA tra i bambini e gli adolescenti (circa 3.100 nuovi casi diagnosticati ogni anno in pazienti al di sotto dei 21 anni). I risultati clinici del trial registrativo sono stati i seguenti: 83% di remissioni (52/63) in una popolazione con malattia refrattaria oppure già ricaduta due volte. Negli USA il farmaco costa \$475mila per paziente [5,6].

Axicabtagene ciloleucel. Questo farmaco (Yescarta, Gilead) rappresenta la seconda terapia CAR-T approvata da FDA (approvazione nell’Ottobre 2017). Nel trial registrativo di fase II [4,5] il farmaco è stato somministrato a 111 pazienti con linfoma non-Hodgkin a grandi cellule di tipo B refrattario ai comuni trattamenti chemioterapici. Il trial, pubblicato in forma definitiva il 28 Dicembre 2017 sul New England Journal of Medicine, ha riportato una risposta completa o parziale del 52% a 18 mesi. L’efficacia del farmaco in questi pazienti è stata inoltre confermata in un trial con un più lungo follow-up [5,6].

Comparazione farmaco-economica: novità imminenti vs farmaci attualmente già disponibili

Le considerazioni esposte nell’Appendice indicano che, nonostante le apparenze, questa spesa di \$475mila/paziente derivante da *tisagenlecleucel* è molto più “conveniente” o “produttiva” rispetto alla seconda linea biologica nel tumore coloretale metastatico. Infatti, per *tisagenleucel*, il costo per anno di vita guadagnato è attorno a \$50mila per anno e, prescindendo dai fattori di conversione dollari vs euro, resta al di sotto della soglia predefinita di sostenibilità (circa €60mila per anno).

Conclusioni

Sono in arrivo terapie innovative la cui efficacia clinica si prospetta (finalmente) come una forte discontinuità rispetto alle terapie che si sono rese disponibili negli ultimi anni e che hanno registrato modesti effetti sulla sopravvivenza spesso misurabili in settimane.

A nostro avviso il costo nel mercato europeo di queste innovazioni breakthrough finirà per essere livellato al mercato statunitense per la sostanziale mancanza di concorrenza e per l'efficacia fuori scala rispetto all'attuale standard terapeutico. Al tempo stesso si riterrà inderogabile la messa a disposizione delle terapie geniche ai nostri pazienti.

Con tutte queste criticità nella definizione dei prezzi di questi nuovi prodotti la cui costo-efficacia comunque si colloca al di sotto della soglia dei 60 mila euro/anno sarà difficile continuare a sostenere che, in altri settori, lo stesso costo sia "remunerabile" per pochi mesi di sopravvivenza aggiuntiva.

Nel settore farmaceutico si prospetta quindi una forte innovazione che tenderà a "svalutare" le

attuali innovazioni a causa della forza di un beneficio clinico fuori scala rispetto ai progressi registrati negli ultimi anni.

Bibliografia

1. Jiang Y, Fan H, Jiang Y, Song G, Wang F, Li X, Li G. Efficacy and safety of FOLFIRI and biotherapy versus FOLFIRI alone for metastatic colorectal cancer patients: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Dec;96(48):e8767. doi:10.1097/MD.00000000000008767
2. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, Österlund P, Greil R, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013 Jan;14(1):29-37. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70477-1
3. Masi G, Salvatore L, Boni L et al. Continuation or reintroduction of bevacizumab beyond progression to first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final results of the randomized BEBYP trial. *Ann Oncol*. 2015 Apr;26(4):724-30. doi: 10.1093/annonc/mdv012. Epub 2015 Jan 18.

Tabella 2. Risultati di efficacia dello studio ML18147 e dello studio BEBYP.

	FOLFIRI/FOLFOX	FOLFIRI/FOLFOX +bevacizumab
<u>Trial ML18147 (Bennouna et al. 2013):</u>		
Numero di pazienti	410	409
Mediana OS (mesi)	9,8	11,2
HR (intervallo di confidenza 95%)	0,81 (0,69-0,94) (p = 0,0062)	
Mediana PFS (mesi)	4,1	5,7
HR (intervallo di confidenza 95%)	0,68 (0,59-0,78), p < 0,0001	
<u>Trial BEBYG (Masi et al. 2015):</u>		
Numero di pazienti	92	92
Mediana OS (mesi)	15,5	14,1
	0.77 (0.56–1.06), p=0.043	
Mediana PFS (mesi)	5	6,8
HR (intervallo di confidenza 95%)	0.70 (0.52–0.95), p=0.010	

Abbreviazioni: PFS, progression free survival; OS, overall survival.

4. Martone N, Lucioni C, Mazzi S, Fadda V. Valutazione di costo-efficacia dei nuovi oncologici immessi sul mercato italiano. GRHTA 2014; 1 (2):31-43.
5. ESTAR 3 Minuti. Breve horizon scanning sui farmaci. Numero 21, Gennaio 2018, <http://ps.estav-centro.toscana.it/images/allegati/3minuti/e3m-01-2018-21.pdf>
6. ESTAR 3 Minuti. Le terapie geniche stanno per arrivare. Numero 22, Gennaio 2018, <http://ps.estav-centro.toscana.it/images/allegati/3minuti/e3m-01-2018-22.pdf>

Appendice: rapporto tra costo incrementale e prolungamento di OS/PFS

L'attuale soglia del costo per mese di vita guadagnato si attesta, nei paesi europei, intorno a 5mila euro (che corrispondono a 60mila euro per anno guadagnato). Orientativamente, questa soglia è riferibile anche al mese (o anno) di vita guadagnato libero da progressione, laddove la PFS sia predittiva dell'OS. Gli Stati Uniti collocano questa soglia su valori più alti (fino a 200mila dollari per anno), ma il confronto è di fatto improponibile a causa della differenza nei sistemi sanitari dei paesi Europei vs gli Stati Uniti. In questa sede si prescinde dall'approfondimento dei *pro* e dei *contro* a riguardo della soglia del costo per mese (o anno) guadagnato. Basti dire che, nei paesi sviluppati, questo approccio (spesso descritto con il famoso termine "value-based") rappresenta l'unico criterio finora conosciuto per attribuire un valore economico orientativo a quanto si possa spendere per un farmaco di cui si conosce l'efficacia clinica.

Valutando soltanto i "macro numeri", se consideriamo ad esempio il già citato caso del tisagenlecleucel, la guarigione di una leucemia linfoblastica acuta o di un linfoma non-Hodgkin in soggetti giovani/adulti (es. 50% di guarigioni laddove ogni guarigione comporta un guadagno di almeno 20 anni di sopravvivenza, per cui ogni soggetto mediamente guadagna 10 anni) corrisponde ad un controvalore economico di €600mila per paziente (10 anni/paziente × €60mila/anno = €600mila per paziente). Di conseguenza, posto che per tale trattamento si potrebbero spendere teoricamente fino a €600mila/paziente, il costo approvato negli USA

per tisagenlecleucel (\$475mila) non appare per niente spropositato come invece le apparenze potrebbero suggerire.

AFFILIAZIONI

Francesco Attanasio*

Andrea Belardinelli*

Roberto Banfi*

Erminia Caccese§

Claudio Marinai§

Andrea Messori*§

Sabrina Trippoli*§

*Regione Toscana

§ESTAR Toscana