

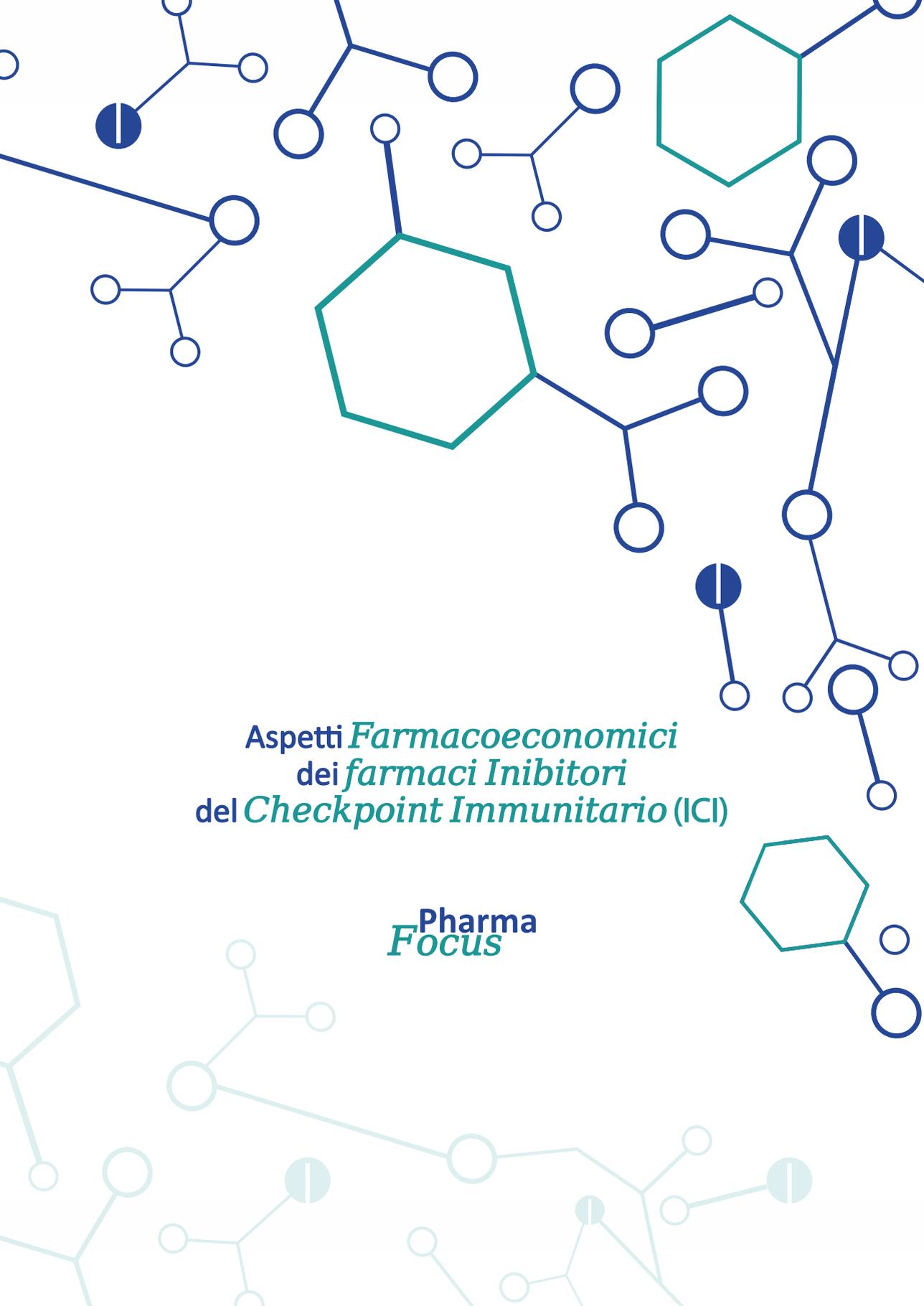
Aspetti *Farmacoeconomici*  
dei *Farmaci inibitori*  
del *Checkpoint Immunitario (ICI)*

Pharma  
*Focus*

Federico II University Press



fedOA Press

The background features several stylized chemical structures. Some are dark blue, some are green, and some are light blue. They consist of interconnected lines representing bonds and circles representing atoms. Some circles are filled with a vertical line, possibly representing a specific atom or functional group. The structures are scattered across the page, with some being more prominent than others.

Aspetti *Farmacoeconomici*  
dei *farmaci Inibitori*  
del *Checkpoint Immunitario (ICI)*

**Pharma**  
*Focus*

---

PharmaFocus: Aspetti Farmacoeconomici dei farmaci Inibitori del Checkpoint Immunitario (ICI)/  
Enrica Menditto, Roberto Colonna, Valentina Lorenzoni, Ginevra Marasco, Sara Mucherino, Lara  
Perrella, Isotta Triulzi, Giuseppe Turchetti, Valentina Orlando.

– Napoli : FedOAPress, 2024. – 92 p.; 21 cm. – (Phármakon ; 8)

Accesso alla versione elettronica: <http://www.fedoabooks.unina.it>

ISBN: 978-88-6887-252-6

DOI: 10.6069/978-88-6887-252-6

---

### Comitato scientifico

Tamás Ágh (Syreon Research Institute, Mexikoi, Budapest, HU), Marco Biondi (Dipartimento di Farmacia, Università Federico II, Napoli), Caitriona Cahir (Royal College of Surgeons in Ireland, Dublin, IRL), Claudia Conte (Dipartimento di Farmacia, Università Federico II, Napoli), Giuseppe De Rosa (Dipartimento di Farmacia, Università Federico II, Napoli), Antonio Gimeno-Miguel (Health Sciences Institute, IIS Aragón, Zaragoza), Paolo Grieco (Dipartimento di Farmacia, Università Federico II, Napoli), Przemysław Kardas (Medication Adherence Research Centre, Medical University of Lodz, Lodz, PL), Luciana Marinelli (Dipartimento di Farmacia, Università Federico II, Napoli), Enrica Menditto (Dipartimento di Farmacia, Università Federico II, Napoli), Agnese Miro (Dipartimento di Farmacia, Università Federico II, Napoli), Valentina Orlando (Dipartimento di Farmacia, Università Federico II, Napoli), Alexandra Prados Torres (EpiChron Research Group, Aragon Health Sciences Institute, IIS Aragón, Zaragoza); Fabiana Quaglia (Dipartimento di Farmacia, Università Federico II, Napoli), Antonio Randazzo (Dipartimento di Farmacia, Università Federico II, Napoli), Antonia Sacchi (Dipartimento di Farmacia, Università Federico II, Napoli), Francesca Ungaro (Dipartimento di Farmacia, Università Federico II, Napoli).

Questo volume è stato realizzato nell’ambito del progetto regionale AIFA “Analisi delle Prescrizioni Farmaceutiche in Regione Campania” (fondi farmacovigilanza).

© 2024 FedOAPress – Federico II University Press II

Università degli Studi di Napoli Federico II  
Centro di Ateneo per le Biblioteche “Roberto Pettorino”  
Piazza Bellini 59-60  
80138 Napoli, Italy  
<http://www.fedoapress.unina.it/>

Published in Italy

Gli E-Book di FedOAPress sono pubblicati con licenza  
Creative Commons Attribution 4.0 International

---

## **Autori**

Sara Mucherino

Dipartimento di Farmacia,

Centro Interdipartimentale di Ricerca in Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione (CIRFF)

Università degli Studi di Napoli Federico II.

Roberto Colonna

Centro Interdipartimentale di Ricerca in Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione (CIRFF)

Università degli Studi di Napoli Federico II.

Valentina Lorenzoni

Istituto di Management,

Scuola Superiore Sant'Anna di Pisa.

Ginevra Marasco

Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera,

Centro Interdipartimentale di Ricerca in Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione (CIRFF)

Università degli Studi di Napoli Federico II

Valentina Orlando

Dipartimento di Farmacia,

Centro Interdipartimentale di Ricerca in Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione (CIRFF)

Università degli Studi di Napoli Federico II.

Lara Perrella

Dipartimento di Farmacia,

Centro Interdipartimentale di Ricerca in Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione (CIRFF)

Università degli Studi di Napoli Federico II.

Isotta Triulzi

Istituto di Management,

Scuola Superiore Sant'Anna di Pisa.

Giuseppe Turchetti

Istituto di Management,

Scuola Superiore Sant'Anna di Pisa.

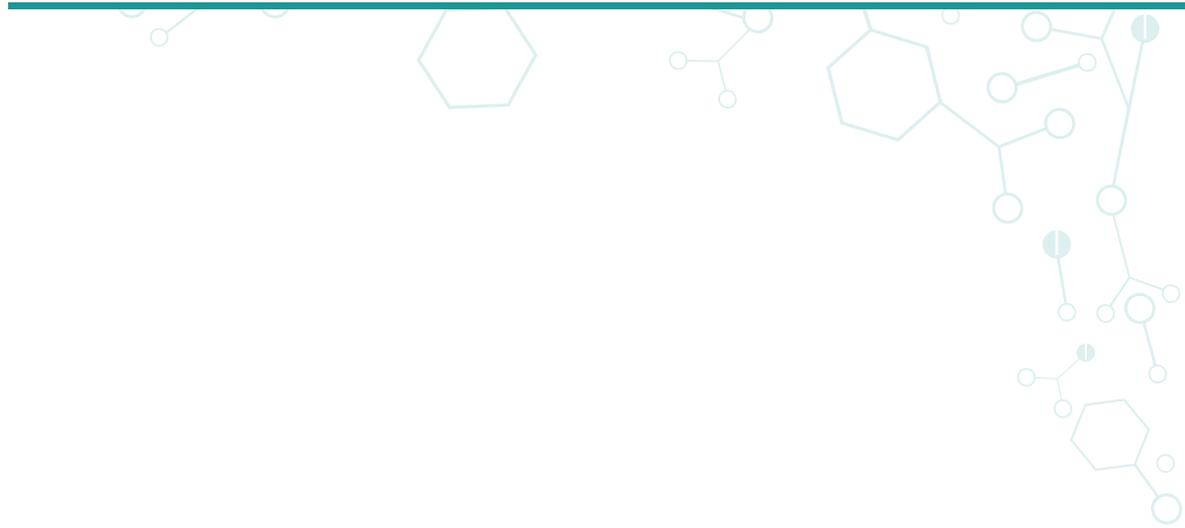
Enrica Menditto

Dipartimento di Farmacia,

Centro Interdipartimentale di Ricerca in Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione (CIRFF)

Università degli Studi di Napoli Federico II.

---



## Indice delle abbreviazioni

<b>ABCP</b>	Atezolizumab, bevacizumab, carboplatin, e paclitaxel
<b>BCC</b>	Carcinoma basocellulare
<b>CBA</b>	Analisi costo-beneficio
<b>CC</b>	Carcinoma del collo dell'utero
<b>CEA</b>	Analisi costo-efficacia
<b>CHF</b>	Franchi Svizzeri
<b>cHL</b>	Linfoma di Hodgkin classico
<b>CMA</b>	Analisi di minimizzazione dei costi
<b>CP</b>	Carboplatin e paclitaxel
<b>CPS</b>	Combined Positive Score
<b>CTLA-4</b>	Antigene 4 dei linfociti T citotossici
<b>CUA</b>	Analisi costo-utilità
<b>dMMR/MSI-H</b>	Carcinoma coloretale con deficit di mismatch repair o elevata instabilità microsatellitare
<b>CRC</b>	microsatellitare
<b>EMA</b>	European Medicines Agency
<b>ESMO</b>	Società Europea di Oncologia Medica
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>GDP</b>	Gross domestic product
<b>GEJC</b>	Tumore della giunzione gastro-esofagea
<b>GRADE</b>	Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation
<b>HNSCC</b>	Carcinoma a cellule squamose della testa e del collo
<b>ICER</b>	Rapporto incrementale di costo-efficacia
<b>ICI</b>	Inibitori del Checkpoint Immunitario
<b>ISPOR</b>	International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research
<b>LY</b>	Life-years
<b>MCC</b>	Carcinoma a cellule di Merkel
<b>NGS</b>	Next Generation Sequencing
<b>NSCLC</b>	Carcinoma polmonare non a piccole cellule
<b>OC</b>	Carcinoma dell'esofago
<b>OS</b>	Overall Survival
<b>OSCC</b>	Carcinoma a cellule squamose dell'esofago
<b>PD-1</b>	Recettore 1 della morte cellulare programmata
<b>PDL-1</b>	Recettore L1 della morte cellulare programmata
<b>PDL-2</b>	Recettore L2 della morte cellulare programmata
<b>PFS</b>	Progression-Free Survival
<b>PICOS</b>	Popolazione, Intervento, Comparatore, Outcome, disegno dello Studio
<b>PRISMA</b>	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis
<b>QALY</b>	Quality-Adjusted Life Years

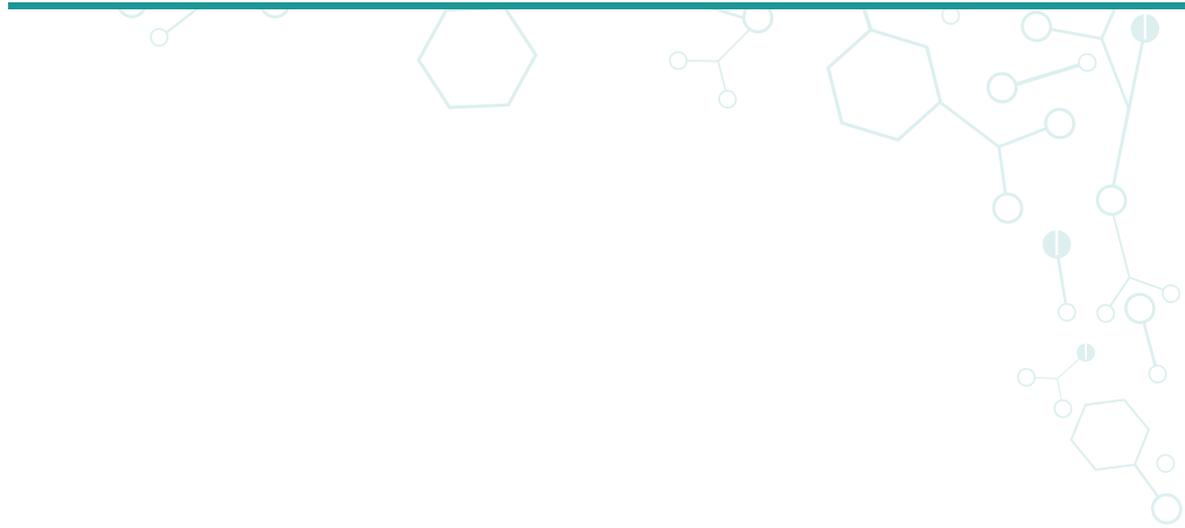
---

<b>RCC</b>	Carcinoma a cellulare renali
<b>RCT</b>	Randomized Controlled Trial
<b>SCC</b>	Carcinoma cutaneo a cellule squamose
<b>SoC</b>	Standard of Care
<b>SSN</b>	Servizio Sanitario Nazionale
<b>TPS</b>	Tumor Proportion Score
<b>UC</b>	Carcinoma uroteliale
<b>UK</b>	United Kingdom
<b>US</b>	United States
<b>WTP</b>	Willingness to Pay

---

# Indice

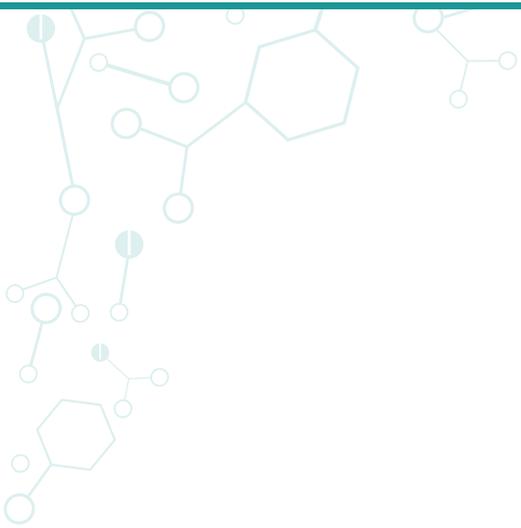
<b>CAPITOLO 1</b>	<b>11</b>
<b>Farmaci oncologici associati a test genetico- molecolari</b>	
1.1 Medicina personalizzata: aspetti economici	13
1.2 Farmaci inibitori del checkpoint immunitario	14
<b>CAPITOLO 2</b>	<b>17</b>
<b>Farmacoeconomia:</b>	
<b>La valutazione economica dei Farmaci</b>	
2.1 Cenni di Farmacoeconomia	19
2.2 Conduzione di valutazioni farmacoeconomiche	20
2.3 Le tecniche di analisi farmacoeconomiche	26
<b>CAPITOLO 3</b>	<b>33</b>
<b>Revisione sistematica della letteratura</b>	
3.1 Obiettivo dello studio	35
3.2 Materiali e metodi della revisione sistematica	35
<b>CAPITOLO 4</b>	<b>41</b>
<b>Risultati dello studio</b>	
4.1 Inclusione e caratteristiche degli studi inclusi	41
4.1.1 Studi nel campo del Carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC)	55
4.1.2 Studi nel campo del Cancro uroteliale, della vescica e carcinoma renale	64
4.1.3 Carcinoma a cellule squamose della testa e del collo	64
4.1.4 Cancro al seno triplo negativo	64
4.1.5 Studi nel campo del Melanoma e carcinoma a cellule di Merkel	65
4.1.6 Studi nel campo del Cancro cervicale e gastrico	65
<b>CAPITOLO 5</b>	<b>71</b>
<b>Profili di costo-efficacia degli inibitori del checkpoint immunitario</b>	
<b>CAPITOLO 6</b>	<b>77</b>
<b>Conclusioni e Prospettive Future</b>	
<b>Bibliografia</b>	<b>81</b>



## Ringraziamenti

Si ringrazia per il contributo nella realizzazione di questo volume il Professor Romano Danesi e la Dottoressa Marzia Del Re dell'Unità di Farmacologia Clinica e Farmacogenetica del Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale dell'Università di Pisa, e la Professoressa Annalisa Capuano del Dipartimento di Medicina Sperimentale dell'Università della Campania Luigi Vanvitelli, Sezione di Farmacologia "L. Donatelli".





# CAPITOLO 1

## Farmaci oncologici associati a test genetico-molecolari



## 1.1 Medicina personalizzata: aspetti economici

La medicina personalizzata rappresenta un notevole progresso nella cultura e nella pratica medica, in quanto consente di affinare la scelta dei trattamenti alla stregua delle caratteristiche fenotipiche e genetiche dei pazienti. L'oncologia rappresenta uno degli ambiti in cui la medicina personalizzata si è consolidata più fortemente. Di fatti si può dire che l'approccio personalizzato abbia rivoluzionato la pratica oncologica. Personalizzare un trattamento in base alle caratteristiche del paziente e della neoplasia da cui è affetto offre grandi potenziali come: fornire maggiori benefici clinici, un diverso profilo di tossicità rispetto ai trattamenti convenzionali e ridurre il rischio di fallimento terapeutico.

L'adozione della medicina personalizzata nei farmaci oncologici, basata sull'identificazione di biomarcatori genetico-molecolari, segna una svolta cruciale nel panorama terapeutico contemporaneo. Il continuo e progressivo sviluppo di tecnologie innovative, prima fra tutte il Next Generation Sequencing (NGS) <sup>1,2</sup>, consente con un solo test una profilazione estesa del tumore. Infatti, i pazienti che iniziano un trattamento con farmaci oncologici supportati dai risultati ottenuti da test genetico-molecolari hanno mostrato risultati importanti in termini di efficacia del trattamento, riduzione degli effetti collaterali e prolungamento della sopravvivenza rispetto alle terapie non mirate. Questo approccio mirato ha spalancato le porte a nuove possibilità di trattamento per i pazienti oncologici, sollevando altresì importanti considerazioni in termini di sostenibilità economica.

Un esempio rilevante è l'immunoterapia con gli Inibitori del Checkpoint Immunitario (ICI), impiegata nel trattamento di diversi tipi di tumore, sia plasmatici che solidi. Queste molecole legano specifici bersagli risultando potenzialmente utili nella profilazione del paziente oncologico e della neoplasia stessa. Tuttavia, come detto, tali benefici clinici sono accompagnati da costi elevati non solo associati agli stessi farmaci in termini di produzione, ricerca e sviluppo, ma anche alla profilazione genomica necessaria per identificare le mutazioni specifiche.

Entrando nel vivo dell'impatto economico della medicina personalizzata, è necessario valutare l'impatto sia in termini di rapporto tra costi e benefici relativi al paziente trattato, sia rispetto alla spesa complessiva. I principali vantaggi di questo approccio risiedono in primis nella selezione dei pazienti e, in secondo luogo si tratta di terapie con dimostrato incremento dell'efficacia e riduzione degli effetti collaterali rispetto allo standard di cura. Le terapie personalizzate, dunque, richiedono a monte un percorso diagnostico più complesso, comportando costi tendenzialmente maggiori. In questo scenario le autorità regolatorie sono tenute a considerare tali aspetti nei processi decisionali e, in questo senso, le valutazioni di

costo-efficacia svolgono un ruolo chiave assicurando che il valore clinico aggiunto giustifichi i costi aggiuntivi richiesti. Di consueto, gli studi di costo-efficacia comparano i costi aggiuntivi di un trattamento personalizzato rispetto agli standard di cura esistenti, valutandoli in relazione ai benefici incrementali ottenuti in termini di qualità della vita o anni di vita guadagnati. Risulta, dunque, essenziale considerare nei modelli di valutazione economica le caratteristiche peculiari della medicina personalizzata, come la variabilità della risposta al trattamento tra i diversi sottogruppi di pazienti e il ricorso a test diagnostici avanzati.

Nello specifico, le valutazioni di impatto economico, e in particolare le analisi di costo-efficacia, sono finalizzate a misurare l'equilibrio tra i costi ed i benefici incrementali prodotti dallo stesso intervento (il cosiddetto *value for money*). D'altro canto, complementare è la funzione delle analisi di impatto sul budget, le quali si concentrano sulla stima dei costi incrementali a carico del Sistema Sanitario generati dall'intervento, quindi sulla sostenibilità dello stesso. Il Capitolo 2 tratterà le diverse tipologie di tecniche di valutazione farmaco-economica al fine di comprenderne la loro applicazione.

## 1.2 Farmaci inibitori del checkpoint immunitario

Gli inibitori del checkpoint immunitario (ICI) hanno cambiato in modo significativo il trattamento di diverse patologie in ambito oncologico. Negli ultimi anni, come è noto, gli ICI sono diventati parte integrante del trattamento di molte indicazioni oncologiche, sia per i tumori plasmatici che per quelli solidi. L'innovazione introdotta da questi nuovi farmaci risiede nel loro meccanismo d'azione unico rispetto a quello degli agenti chemioterapici convenzionali, identificati come standard di cura. Nello specifico, si tratta di molecole che legano bersagli come il recettore 1 della morte cellulare programmata (PD-1), i ligandi PDL-1 e PD-L2 o l'antigene 4 dei linfociti T citotossici (CTLA-4), aumentando la risposta antitumorale e dimostrando di migliorare i risultati in termini di sopravvivenza in diversi tumori solidi o plasmatici avanzati, somministrati sia in monoterapia che in combinazione con la chemioterapia.

Oltre al meccanismo d'azione, l'innovatività di questi farmaci è legata all'utilizzo di questi bersagli terapeutici come biomarcatori tumorali. Pertanto, grazie alla presenza di test specifici, è possibile identificare le alterazioni molecolari che guidano la crescita del tumore e utilizzare i farmaci in modo mirato, definendo un vero e proprio trattamento di precisione.

Come è noto, un biomarcatore è un indicatore biologico legato a una specifica malattia che può essere utilizzato per rilevarla; in particolare, il ligando PDL-1 può essere utilizzato come biomarcatore specifico per dimostrare la risposta all'ICI. Utilizzando test a carattere genetico-molecolare eseguiti su tessuto tumorale, è quindi possibile rilevare la sovraespressione del ligando PDL-1 e definire la risposta al trattamento con questa classe di farmaci.

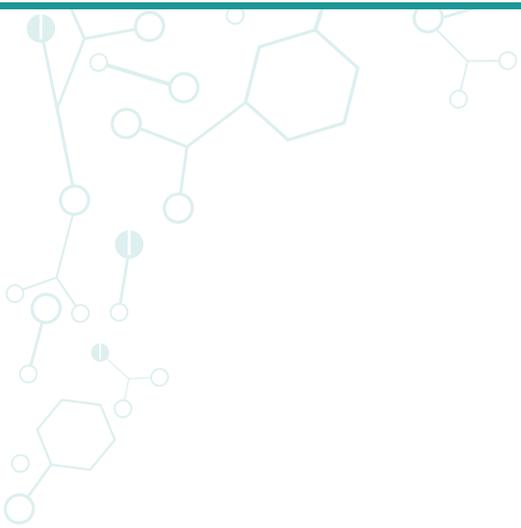
Nello specifico, gli inibitori del checkpoint immunitario utilizzati nell'immunoterapia oncologica sono 7, nivolumab, pembrolizumab, durvalumab, avelumab, atezolizumab, cemiplimab ed ipilimumab. Quest'ultimo è stato il primo ad ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio da parte della *Food and Drug Administration* (FDA) e dall'*European Medicines Agency* (EMA) nel 2011, spianando la strada agli altri farmaci, di cui l'ultima approvazione è avvenuta nel 2019. In particolare, ipilimumab è l'unico inibitore del CTLA-4, mentre tutti gli altri farmaci appartenenti a questa classe hanno come bersaglio il ligando PD-1. L'impiego dell'immunoterapia con ICI è in aumento per il trattamento di diverse patologie neoplastiche. Le indicazioni terapeutiche attualmente approvate per questi farmaci sono: carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC); carcinoma a cellule renali (RCC); Linfoma di Hodgkin classico (cHL); carcinoma a cellule squamose della testa e del collo (HNSCC); carcinoma uroteliale (UC); carcinoma a cellule squamose dell'esofago (OSCC); carcinoma dell'esofago (OC); tumore della giunzione gastro-esofagea (GEJC); carcinoma coloretale con deficit di mismatch repair (dMMR) o elevata instabilità microsatellitare (dMMR/MSI-H CRC); carcinoma a cellule di Merkel (MCC); carcinoma cutaneo a cellule squamose (SCC); carcinoma basocellulare (BCC); carcinoma del collo dell'utero (CC). Le informazioni riguardo ai farmaci sono dettagliate in Tabella 1.

A fronte del crescente impiego nell'immunoterapia degli ICI e considerandone i costi elevati sostenuti dai sistemi sanitari, si è ritenuto necessario valutare i profili di costo-efficacia di tali farmaci. Tale valutazione è stata condotta mediante una revisione sistematica delle analisi farmacoeconomiche disponibili in letteratura scientifica internazionale.

**Tabella 1. Indicazioni terapeutiche dei farmaci inibitori del checkpoint immunitario.**

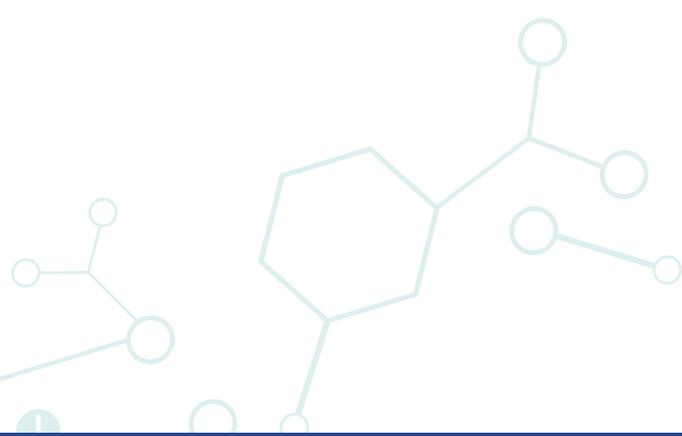
ATC V livello	Principio attivo	Checkpoint immunitario	Indicazioni terapeutiche	Data di prima AIC (FDA)	Data di prima AIC (EMA)
L01FF01	Nivolumab	PD-1	Melanoma avanzato NSCLC avanzato o metastatico RCC avanzato cHL ricorrente o refrattario HNSCC ricorrente o metastatico UC avanzata o metastatica OSCC avanzato o metastatico OC GEJC avanzato o metastatico	Dic 2014	Giu 2015
L01FF02	Pembrolizumab	PD-1	Melanoma avanzato NSCLC localmente avanzato o metastatico dMMR/MSI-H CRC metastatico cHL ricorrente o refrattario UC avanzata o metastatica HNSCC ricorrente o metastatico RCC ricorrente	Set 2014	Lug 2015
L01FF03	Durvalumab	PD-1	NSCLC avanzato	Mag 2017	Set 2018
L01FF04	Avelumab	PD-1	MCC metastatico UC avanzata o metastatica	Mar 2017	Set 2017
L01FF05	Atezolizumab	PD-1	NSCLC UC avanzata o metastatica	Mag 2016	Set 2017
L01FF06	Cemiplimab	PD-1	SCC avanzato o metastatico BCC avanzato o metastatico CC avanzato o metastatico	Set 2018	Giu 2019
L01FX04	Ipilimumab	CTLA-4	Melanoma avanzato	Mar 2011	Lug 2011

Abbreviazioni di Indicazioni terapeutiche: NSCLC: Carcinoma polmonare non a piccole cellule; RCC: Carcinoma a cellulare renali; cHL: Linfoma di Hodgkin classico; HNSCC: Carcinoma a cellule squamose della testa e del collo; UC: Carcinoma uroteliale; OSCC: Carcinoma a cellule squamose dell'esofago; OC: Carcinoma dell'esofago; GEJC: Tumore della giunzione gastro-esofagea; dMMR/MSI-H CRC: Carcinoma coloretale con deficit di mismatch repair (dMMR) o elevata instabilità microsatellitare; MCC: Carcinoma a cellule di Merkel; SCC: Carcinoma cutaneo a cellule squamose; BCC: Carcinoma basocellulare; CC: carcinoma del collo dell'utero.



# CAPITOLO 2

## Farmacoeconomia: La valutazione economica dei Farmaci





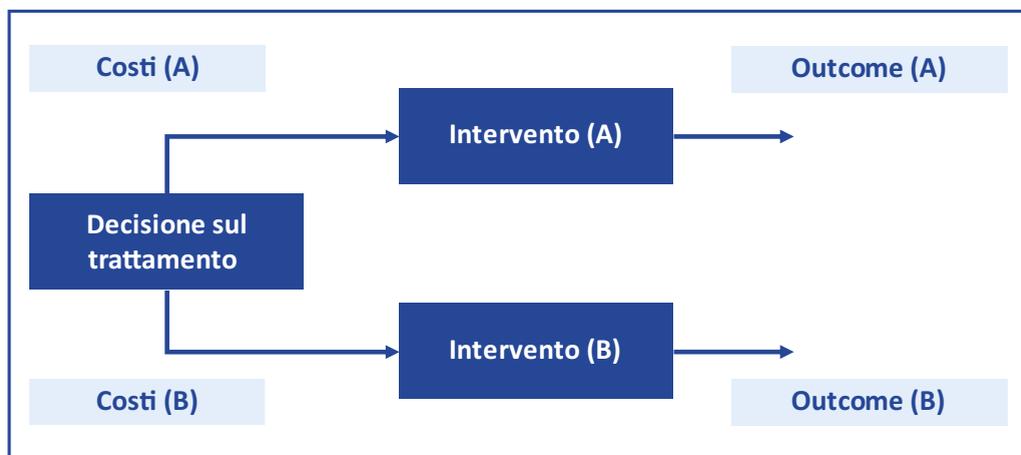
## 2.1 Cenni di Farmacoeconomia

La farmacoeconomia è una disciplina nata come applicazione dell'economia al farmaco per rispondere all'esigenza di destinare, in modo ottimale, le risorse economico-finanziarie tra i possibili usi alternativi. L'Organizzazione Mondiale della Sanità definisce le analisi farmacoeconomiche come *l'insieme di metodologie di analisi finalizzate ad identificare, misurare e valutare i costi e le relative conseguenze (benefici/esiti) di due o più alternative terapeutiche. Sul piano tecnico, rientrano nell'ambito delle analisi farmacoeconomiche, le analisi dei costi (comprese le analisi di impatto sul budget), le analisi costo-beneficio, costo-efficacia, costo-utilità e costo-minimizzazione.*

La farmacoeconomia può essere definita, infatti, come la ricerca che identifica, misura e confronta i costi ed i benefici relativi ai farmaci e alle altre procedure terapeutiche. Innanzitutto, è opportuno precisare che il costo assolutamente non vuole sostituirsi, ma solo affiancarsi, ai criteri di efficacia, sicurezza e tollerabilità del farmaco. Infatti, la valutazione economica si propone di essere un ausilio alla decisione e non la decisione stessa nel processo allocativo delle risorse. Il concetto di economia su cui si basa una valutazione economica è quello di costo-opportunità, ossia il beneficio cui abbiamo rinunciato usando quelle stesse risorse nel loro migliore impiego alternativo. Bisogna sempre considerare che destinare una risorsa ad uno specifico uso significa sottrarla a qualunque altro impiego alternativo; pertanto, avremo un uso efficiente delle risorse quando saremo riusciti a massimizzare i benefici, minimizzando i costi.

Una valutazione economica può essere definita come *«l'analisi comparativa dei corsi di azione alternativi in termini sia di costi sia di conseguenze»*. In altre parole, perché si possa considerare una valutazione economica completa devono sussistere le seguenti due condizioni: il confronto di due o più alternative; l'analisi sia dei costi che dei benefici associati alle alternative in questione.

Figura 1. Le valutazioni economiche degli interventi sanitari



## 2.2 Conduzione di valutazioni farmaco-economiche

La farmacoeconomia è una disciplina che valuta il valore dei farmaci e degli interventi sanitari attraverso analisi economiche. Secondo la *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, ISPOR <sup>3</sup>, i sette parametri chiave da considerare in una valutazione economica sono:

1. Definizione dell'obiettivo dello studio e scelta della prospettiva di analisi;
2. Selezione delle alternative;
3. Scelta della tecnica di analisi;
4. Identificazione, misura e valutazione dei costi delle alternative a confronto;
5. Identificazione, misura e valutazione degli effetti delle alternative a confronto;
6. Aggiustamento dei costi e degli effetti in base all'orizzonte temporale dello studio;
7. Analisi di sensibilità.

## Parametro 1. Definizione dell'obiettivo dello studio e scelta della prospettiva di analisi

La scelta dell'obiettivo dello studio può dipendere da una situazione specifica, in accordo con l'esigenza di fornire informazioni utili nel processo di identificazione delle priorità. Si può verificare la necessità di conoscere i costi di un programma in uno specifico contesto organizzativo, oppure decidere se una nuova terapia farmacologica può essere adottata, oppure ancora, considerare l'impatto di una futura immissione sul mercato di competitori con costo minore.

Una valutazione farmacoeconomica può essere condotta da diversi punti di vista (prospettiva di analisi), il più ampio dei quali è la società. Quest'ultimo è così vasto da comprendere tutti i possibili costi ed effetti e quindi è estremamente complesso, anche alla luce del fatto che difficilmente la società prende direttamente decisioni sulla distribuzione delle risorse. La maggior parte delle valutazioni farmacoeconomiche vengono, invece, eseguite dal punto di vista del terzo pagante, vale a dire dell'ente che copre la spesa sanitaria (Servizio Sanitario Nazionale, in Italia); questo perché se la finalità dello studio deve essere quella di aiutare i decisori nel processo di programmazione e distribuzione delle risorse, il punto di vista dell'analisi deve essere quello di chi prende tale decisione.

## Parametro 2. Selezione delle alternative

Altro parametro cruciale in una valutazione economica è la selezione delle alternative terapeutiche (programma o intervento terapeutico) da paragonare, in quanto una scelta non adeguata può inficiare la validità dell'analisi. L'obiettivo di razionalizzare l'uso delle risorse richiede che i costi e gli effetti di un programma vengano paragonati con i costi e gli effetti di programmi dello stesso genere, al fine di verificare quale sia il programma più efficiente sotto il profilo economico.

- In teoria la scelta dovrebbe ricadere su tutte le possibili alternative esistenti in funzione del quesito specifico. Ciò, però, per motivi pratici non si può realizzare; pertanto, i possibili scenari che si possono verificare sono:
- il confronto dei costi e degli effetti di un nuovo trattamento rispetto a quello più utilizzato nella pratica clinica (a volte inteso come il "migliore" trattamento usato), situazione che si verifica nel momento in cui si vuole valutare l'ipotesi di introduzione di una nuova alternativa terapeutica;
- il confronto dei costi e degli effetti dell'alternativa rispetto al "nessun intervento" (o placebo), quando il quesito riguarda in modo specifico il "valore" del trattamento;

- il confronto dei costi e dei risultati di un sistema di trattamenti o alcune forme di stepped care, quando si vuole confrontare tutti i possibili “corsi di azione” delle alternative (analisi decisionale), avendo a disposizione dati relativi alle probabilità di outcomes per ogni singolo stadio.

Va ricordato che, trattandosi di una valutazione farmacoeconomica, almeno una delle alternative deve essere di natura farmacologica. Le terapie con cui il trattamento farmacologico viene confrontato possono essere farmacologiche, oppure non farmacologiche; inoltre, si può confrontare il trattamento in esame anche con l’alternativa “nessun intervento”.

La complessità dell’analisi aumenta man mano che si passa dalle alternative farmacologiche, a quelle non farmacologiche, al “nessun intervento”, in quanto l’omogeneità tra le alternative stesse tende a diminuire.

### Parametro 3. Scelta della tecnica di analisi

La tecnica di analisi utilizzata in una valutazione economica dipende dalla misura di outcome (conseguenza) dell'intervento. La scelta della tecnica riflette il tipo di informazione che si vuole generare per favorire gli attori del processo decisionale. Le quattro tipologie di tecniche sono mostrate in Tabella 2; ciascuna di esse misura i costi in termini monetari, mentre, si differenziano sul modo di valutare le conseguenze delle alternative a confronto.

Tabella 2. Tipologie di tecniche di analisi

Tipo di Analisi	Misura dei Costi	Misura Della Efficacia	Principale Finalità
<b>Minimizzazione dei costi CMA</b>	Monetaria	Equivalenza dimostrata in gruppi simili	Efficienza
<b>Costo-efficacia CEA</b>	Monetaria	Unità di effetti (esempi: anni di vita guadagnati; mmHg di pressione sanguigna)	Modo meno costoso di raggiungere un certo obiettivo
<b>Costo-utilità CUA</b>	Monetaria	Unità fisiche modificate per la qualità	Qualità di vita
<b>Costo-beneficio CBA</b>	Monetaria	Monetaria	Uso più conveniente di risorse limitate

### Parametro 4. Identificazione, misura e valutazione dei costi delle alternative a confronto

Per una corretta valutazione economica, è fondamentale identificare, misurare e valutare i costi associati alle diverse alternative terapeutiche o di intervento. In primo luogo, occorre identificare tutti i tipi di costi rilevanti, che possono includere costi diretti come spese mediche, farmaci, ospedalizzazione e visite ambulatoriali. È importante anche considerare i costi indiretti, come la perdita di produttività lavorativa, e i costi intangibili, che possono riguardare la qualità della vita del paziente.

Dopo aver identificato questi costi, il passo successivo è la loro misurazione. Questo significa quantificare i costi in termini monetari, il che può richiedere la raccolta di dati da diverse

fonti, come registri sanitari, database amministrativi e indagini sui pazienti. La misurazione deve essere precisa e basata su dati affidabili per garantire l'accuratezza dell'analisi.

Infine, la valutazione dei costi implica assegnare un valore monetario ai costi identificati e misurati. Questo passaggio è cruciale perché permette di confrontare i costi delle diverse alternative in modo chiaro e uniforme. La valutazione deve essere condotta con attenzione per riflettere correttamente le risorse consumate e i costi effettivi sostenuti.

### **Parametro 5. Identificazione, misura e valutazione degli effetti delle alternative a confronto**

Oltre ai costi, una valutazione economica deve anche considerare gli effetti delle diverse alternative terapeutiche. Questo processo inizia con l'identificazione degli effetti rilevanti, che possono includere esiti clinici come la riduzione dei sintomi, il miglioramento della qualità della vita o la prevenzione di complicanze. Una volta identificati gli effetti, è necessario misurarli in termini quantitativi. Questo può coinvolgere l'uso di scale di valutazione clinica, questionari sulla qualità della vita o altre metriche standardizzate. La misurazione deve essere precisa e replicabile per garantire che gli effetti delle alternative possano essere confrontati in modo significativo. La valutazione degli effetti, infine, implica determinare il valore di questi effetti per i pazienti e per il sistema sanitario. Questo può comportare l'uso di misure di utilità, come i QALY (Quality-Adjusted Life Years), che combinano la quantità e la qualità della vita. Valutare gli effetti in modo appropriato è essenziale per comprendere il vero impatto delle alternative terapeutiche e per informare decisioni basate sui risultati dell'analisi economica.

### **Parametro 6. Aggiustamento dei costi e degli effetti in base all'orizzonte temporale dello studio**

In una valutazione economica, è fondamentale considerare l'orizzonte temporale dello studio, cioè il periodo di tempo su cui si valutano i costi e gli effetti delle alternative. Alcuni interventi possono avere effetti immediati, mentre altri potrebbero avere impatti a lungo termine. Stabilire un orizzonte temporale appropriato è quindi cruciale per catturare tutti i costi e gli effetti rilevanti. Inoltre, è necessario applicare un tasso di sconto per aggiustare i costi e gli effetti futuri in base al loro valore attuale. Questo perché il valore del denaro e

degli effetti sanitari cambia nel tempo, con un valore attuale generalmente considerato più alto rispetto a un valore futuro. Scontare i costi e gli effetti futuri permette di renderli comparabili con quelli presenti, migliorando l'accuratezza e la rilevanza dell'analisi.

### **Parametro 7. Analisi di sensibilità**

Infine, l'analisi di sensibilità è un componente essenziale di una valutazione economica, in quanto permette di valutare la robustezza dei risultati variando le principali assunzioni o i parametri di input. Dato che ogni analisi economica si basa su ipotesi e dati che possono avere un certo grado di incertezza, è importante capire come queste incertezze possono influenzare i risultati finali. L'analisi di sensibilità può essere condotta in diversi modi, come la variazione dei costi, degli effetti o dei tassi di sconto entro un certo intervallo. Questo processo aiuta a identificare quali variabili hanno il maggiore impatto sui risultati e a determinare se le conclusioni dell'analisi rimangono valide sotto diverse condizioni.

## 2.3 Le tecniche di analisi farmacoeconomiche

Di seguito viene presentato un sommario delle diverse tecniche di valutazione economica, utile per contestualizzare l'analisi svolta nei capitoli successivi. Come precedentemente indicato, le valutazioni economiche possono essere eseguite utilizzando quattro tecniche distinte, a seconda della misura dell'outcome dell'intervento: l'analisi di minimizzazione dei costi (CMA), l'analisi costo-efficacia (CEA), l'analisi costo-utilità (CUA) e l'analisi costo-beneficio (CBA). Queste tecniche vengono descritte sinteticamente di seguito.

### **Analisi di minimizzazione dei costi o CMA**

L'analisi di minimizzazione dei costi o CMA (Cost Minimization Analysis) rappresenta un caso particolare di analisi costo/efficacia. Questa trova applicazione ed è appropriata quando, per le alternative a confronto, è stata dimostrata un'equivalenza terapeutica: pertanto, l'opzione con un migliore value for money sarà l'intervento che minimizza i costi netti.

Il vantaggio di questo tipo di tecnica è determinato dal fatto che l'analisi considera solo i costi associati ai due trattamenti. Il limite più rilevante, invece, è dato proprio dalla necessità di dover confrontare alternative clinicamente equivalenti.

L'aspetto critico, infatti, è quello di determinare l'equivalenza terapeutica dei due interventi prima di eseguire la CMA. Gli studi clinici randomizzati (Randomized Controlled Trials, RCTs) rappresentano, di certo, la scelta di elezione per il confronto di due interventi terapeutici, in quanto hanno un'elevata validità interna garantita da un disegno dello studio basato sulla randomizzazione. L'ideale sarebbe un trial clinico disegnato proprio con l'obiettivo di dimostrare l'equivalenza tra i due trattamenti. Questa tipologia di studi è di difficile esecuzione, pertanto, in genere, si valutano i risultati di trials di superiorità che hanno fallito nel dimostrare differenze significative tra le due terapie.

Un altro aspetto critico è stabilire, poi, la dose equi-efficace dei due trattamenti, ossia la dose dei farmaci che produce outcomes simili.

Una volta stabilita l'equivalenza terapeutica e le dosi equi-efficaci, la CMA verrà eseguita considerando tutti i costi presenti e futuri associati ai due interventi terapeutici esaminati.

In conclusione, sebbene la CMA sembri la più semplice tra le quattro tecniche di analisi, perché possa essere considerata appropriata e valida è importante verificarne le condizioni di applicabilità, stabilendo l'appropriato comparatore, la dose equi-efficace e, infine, includendo nell'analisi tutti i costi del trattamento, non soltanto il costo di acquisto del farmaco.

## Analisi costo efficacia o CEA

L'analisi costo-efficacia o CEA (Cost-Effectiveness/Efficacy Analysis) confronta due o più alternative che hanno effetti identici dal punto di vista qualitativo, ma diversi dal punto di vista quantitativo, e che comportano diverse modalità di consumo delle risorse necessarie per conseguirli.

Il presupposto su cui si basa questo tipo di analisi è l'omogeneità degli interventi da confrontare; vale a dire gli interventi devono produrre outcome quantificabili con la stessa unità di misura.

Questi possono essere outcome intermedi di rilevanza clinica per una certa malattia (misurazione dei livelli di colesterolo, pressione arteriosa etc.) o outcome finali (morti evitate, anni di vita salvati). Tranne quando il risultato migliore è anche il meno costoso, la scelta non cade automaticamente sul programma meno costoso, ma si opera un confronto tra le alternative in base al costo per unità di outcome.

Il risultato finale di una CEA è un rapporto il cui numeratore è la differenza dei costi delle alternative (CA-CB), espressi in unità monetarie, e il denominatore è la differenza in efficacia delle stesse (EA-EB), espresse in unità naturali (es. numero di anni di vita salvati). Pertanto, un programma è tanto più "efficace" quanto minore risulta il costo per unità naturale ottenuta (es. costo per anno di vita salvato).

I quattro diversi scenari di una CEA sono mostrati in Figura 2 (status quo mostrato al punto "X"):

1.  $CA - CB < 0$  e  $EA - EB > 0$ : se il costo dell'alternativa A è minore del costo dell'alternativa B e l'efficacia di A è maggiore dell'efficacia di B, l'intervento A è definito dominante in quanto rappresenta l'opzione più efficace e meno costosa e quindi l'alternativa A è migliore;
2.  $CA - CB > 0$  e  $EA - EB < 0$ : se il costo dell'alternativa A è maggiore del costo dell'alternativa B e l'efficacia di A è minore dell'efficacia di B, l'intervento A è definito dominato in quanto rappresenta l'opzione meno efficace e più costosa e quindi l'alternativa A è peggiore;
3.  $CA - CB > 0$  e  $EA - EB > 0$ : se il costo dell'alternativa A è maggiore del costo dell'alternativa B e l'efficacia di A è anch'essa maggiore dell'efficacia di B, si calcola il rapporto

incrementale (Incremental Cost Effectiveness Ratio, ICER) ossia il costo aggiuntivo per unità di outcome addizionale per l'intervento A (più efficace e più costoso) rispetto all'intervento B;

4.  $C_A - C_B < 0$  e  $E_A - E_B < 0$ : se il costo dell'alternativa A è minore del costo dell'alternativa B e l'efficacia di A è anch'essa minore dell'efficacia di B, bisogna valutare se i benefici di B giustificano i più elevati costi.

Figura 2. Scenari possibili di una CEA

CONFRONTO TRA COSTI	CONFRONTO TRA EFFICACIA	SCELTA
$C_A > C_B$	$E_A < E_B$	SI MANTIENE IL PROGRAMMA B (IL PROGRAMMA GOLD STANDARD)
$C_A < C_B$	$E_A < E_B$	VALUTARE
$C_A \leq C_B$	$E_A > E_B$	<u>COST-SAVING:</u> SI ADOTTA IL PROGRAMMA INNOVATIVO A
$C_A > C_B$	$E_A > E_B$	<u>RAPPORTO INCREMENTALE COSTO-EFFICACIA (ICER)</u>

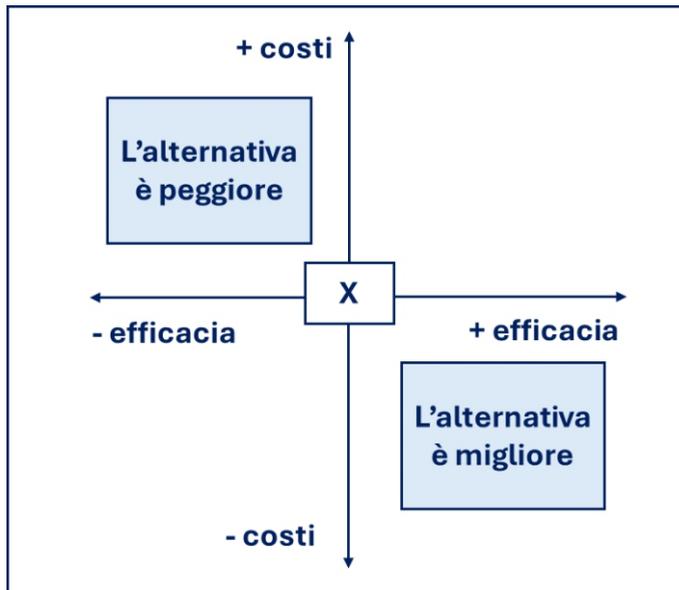


$$ICER = \frac{C_A - C_B}{E_A - E_B}$$

Nell'ottica del decisore, se l'alternativa è più efficace e meno costosa i decision makers dovrebbero optare a favore di quest'ultima, mentre dovrebbero rifiutare le opzioni che sono più costose e meno efficaci. I trade-offs sono meno chiari nei rimanenti due scenari, richiedendo da parte dei decision makers di valutare se i benefici che potrebbero essere guadagnati da uno specifico trattamento giustificano il maggior investimento. In altre parole, occorre verificare se il valore dell'ICER si colloca al di sopra o al di sotto della soglia di accettabilità, ossia del valore massimo stabilito di disponibilità a pagare per ottenere una unità addizionale di outcome. Un limite dell'analisi costo/efficacia è di consentire il confronto solo tra alternative i cui risultati sono riconducibili alla medesima unità di misura (ad esempio, i trattamenti dell'insufficienza renale mediante dialisi o trapianto hanno in comune lo scopo di prolungare la vita del paziente). Inoltre, l'analisi costo efficacia considera solo i risultati

delle diverse alternative in termini quantitativi (ad es. utilizzo di risorse, sopravvivenza espressa in termini di quantità) senza tener conto delle variazioni che vi possono essere in termini qualitativi (ad esempio, Il trapianto renale rispetto alla dialisi non comporta solo un aumento della sopravvivenza ma anche un miglioramento della qualità di vita del paziente).

Figura 3. Scenari possibili di una CEA



### Analisi costo utilità o CUA

L'analisi costo utilità o CUA (Cost Utility Analysis) si utilizza nel momento in cui la scelta di un determinato intervento terapeutico deve essere fatta non solo in funzione dell'obiettivo quantitativo da raggiungere, ma anche, dell'obiettivo qualitativo. Ad esempio, se il confronto riguarda due programmi alternativi per il trattamento dell'artrite, l'outcome di interesse non è il tasso di mortalità quanto piuttosto il verificare che il programma migliori effettivamente la funzionalità articolare e, quindi, la qualità di vita del paziente.

La CUA consente di confrontare alternative anche molto diverse tra di loro esprimendo gli effetti di un intervento in termini di un outcome composito che misura sia la "quantità" sia la "qualità" di vita generata dalla realizzazione di un intervento terapeutico (QALY, Quality-Adjusted Life Year).

Il termine QALY è stato definito dall'istituto britannico NICE (National Institute for health and

Clinical Excellence) come “la misura della durata della vita di un soggetto pesata per la qualità di vita ad essa associata”. Tale misura si ottiene dal prodotto aritmetico dell’aspettativa di vita, guadagnata grazie al trattamento, e l’indice di utilità, rispecchiante la relativa qualità di vita. L’indice di utilità esprime, infatti, la desiderabilità di una condizione di salute. Questo indice può assumere valori compresi tra 0 (morte immediata) e 1 (stato di perfetta salute).

Il risultato finale di una CUA è espresso, poi, come costo per QALY guadagnato a seguito della realizzazione di un trattamento rispetto ad un altro; questo indica il costo aggiuntivo richiesto per produrre un anno di vita in perfetta salute (1 QALY).

Il costo per QALY è calcolato come differenza tra i costi attesi dei due interventi diviso la differenza tra i QALYS attesi prodotti dai due interventi.

$$\text{Costo/utilità ratio} = \frac{\text{Costo dell'intervento A} - \text{Costo dell'intervento B}}{\text{N° QALYs prodotti dall'intervento A} - \text{N° QALYs prodotti dall'intervento B}}$$

In genere, i metodi che consentono di assegnare un peso (utilità) ai diversi possibili livelli di qualità degli anni di vita guadagnati si basano sul giudizio soggettivo.

L’utilità di uno stato di salute varia a seconda del soggetto a cui si pone la domanda, del modo in cui la domanda viene posta e del modo in cui viene descritto lo stato di salute.

I metodi di valutazione della qualità di vita si dividono in:

- **Metodi diretti:** i più noti sono il Time Trade-off (alternative temporali), lo Standard Gamble (scommessa) e il Rating Scale (scala di valori).

Il Time Trade-off chiede al soggetto con una patologia cronica di scegliere tra due alternative: stato di salute “i” per il tempo “t” seguito dalla morte; stato di buona salute per il tempo “x<t”, seguito dalla morte. Il tempo “x” viene fatto variare fino a che il soggetto è indifferente rispetto alle due alternative: il valore di preferenza richiesto per lo stato “i” è dato da “x/t”.

Lo Standard Gamble è un metodo di misurazione delle preferenze che considera l’avversione al rischio del paziente ponendolo di fronte ad una situazione di incertezza. All’individuo si chiede di scegliere tra un’alternativa che presenta il 50% di probabilità di sopravvivere in uno stato di perfetta salute ed un’altra alternativa che consente di sopravvivere in uno stato di salute intermedia. Si fanno poi variare le probabilità della prima fino a quando le due

alternative non risultano indifferenti. Il Rating Scale consente di costruire una scala di valori su cui posizionare gli outcomes in modo tale che le distanze fra i diversi punti siano proporzionali alle differenze nelle preferenze.

- **Metodi indiretti** sono i questionari, che a loro volta, possono essere suddivisi in specifici e generici.

Gli specifici valutano un insieme di dimensioni tipiche della malattia in studio; sono difficilmente utilizzati in una valutazione farmacoeconomica in quanto i risultati ottenuti per malattie diverse non sono confrontabili tra di loro.

I generici possono essere utilizzati per qualsiasi malattia e coprono un insieme di dimensioni dello stato di salute. Tra questi, uno dei più utilizzati negli studi farmacoeconomici è l'EuroQol a 5 dimensioni (EQ-5D). Nell'EQ-5D, il valore di utilità viene identificato con le preferenze del paziente stesso, che indica sul questionario il livello di soddisfazione più rispondente al suo caso tra i tre previsti per ciascuna delle cinque dimensioni (capacità di movimento, cura della persona, attività abituali, dolore e fastidio, ansia o depressione). Le 15 voci presenti sul questionario (5 dimensioni per 3 livelli) generano 245 possibili stati di salute che attraverso un algoritmo vengono sintetizzati in un punteggio che va da 0 a 1.

### **Analisi di costo beneficio o CBA**

L'analisi costo beneficio si applica quando gli effetti di due o più alternative non sono direttamente paragonabili tra di loro; ciò è reso possibile traducendo anche gli effetti in unità monetarie. Questo significa che sia i costi sia le conseguenze sono misurati con la stessa unità. Tale tecnica di analisi è utile quando vi è un ampio ventaglio di diversi outcome correlati ai due interventi a confronto.

Il risultato di una CBA viene normalmente espresso in termini di beneficio o costo netto (differenza tra costi e benefici) o di un rapporto in cui sia il numeratore (costi) che il denominatore (benefici) sono tradotti in unità monetarie.

Gli approcci più utilizzati per la quantificazione in termini monetari degli effetti (benefici) sono: il metodo del capitale umano e quello della disponibilità a pagare (Willingness to Pay, WTP). Secondo il metodo del capitale umano (Human Capital Method, HCM), un soggetto economico, dato un certo orizzonte temporale nell'effettuare una scelta, seleziona tra le alternative disponibili quella che massimizza la propria utilità.

La teoria del capitale umano considera il tempo trascorso in buona salute da una persona come un investimento, che corrisponde approssimativamente all'aumento di produttività lavorativa di quella persona. Essa presuppone la piena produttività e la piena occupazione nel mercato. Un uomo in buona salute è più produttivo di un soggetto in condizioni di salute precarie. Pertanto, il valore di una vita salvata può essere espresso in termini monetari calcolando il valore del prodotto ottenuto grazie al lavoro recuperato.

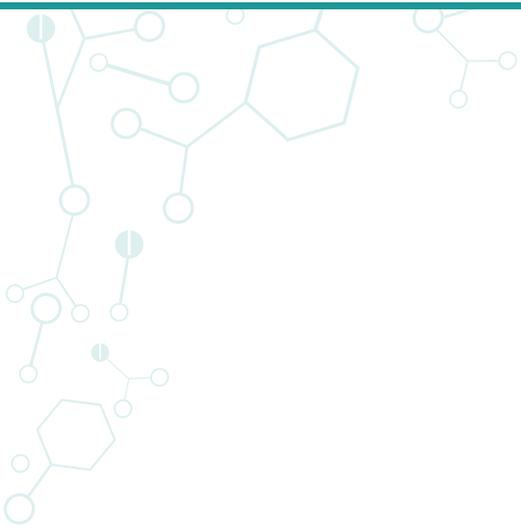
Il tempo sottratto ad un'attività lavorativa è valutato come pari alla retribuzione persa usando i valori retributivi di mercato, se disponibili, o il reddito medio di una popolazione simile per età e sesso, se non sono disponibili i valori retributivi effettivi. Il tempo sottratto a un'attività non retribuita è valutato con un prezzo ombra applicando un approccio del tipo costo-opportunità o costo di sostituzione.

Una delle principali critiche che vengono sollevate verso il metodo del capitale umano è dovuta al fatto che si fa riferimento al valore di mercato della vita piuttosto che al valore della vita di per sé. Inoltre, curare una persona che produce, avrà una priorità più alta rispetto alla cura di qualcuno meno produttivo. Ciò genera problemi di equità distributiva perché, in teoria, con l'HCM si dovrebbe dare la massima priorità ai programmi che migliorano la salute di coloro i cui contributi all'economia sono percepiti come maggiori.

Un'altra critica riguarda la sovrastima delle perdite di produttività reali, soprattutto in condizioni di non piena occupazione. Durante le assenze di breve periodo, infatti, il lavoro può essere svolto dai colleghi (o dal soggetto malato stesso al suo rientro, qualora non si tratti di un lavoro urgente), mentre nel lungo periodo sarà sempre possibile assumere un lavoratore disoccupato, limitando notevolmente, dal punto di vista della società, l'effettiva perdita di produttività conseguente a un evento patologico.

Il metodo della disponibilità a pagare si basa, invece, sulla determinazione di quanto gli individui sarebbero disposti a pagare per ridurre un particolare tipo di rischio (la morte) o per ricevere un determinato trattamento sanitario. Questo presuppone che ci sia un mercato del bene per il quale bisogna rispondere quanto si è disposti a pagare.

In teoria, la CBA è la più potente tecnica di analisi perché consente di superare i problemi dell'efficienza allocativa attraverso un confronto diretto tra costi e benefici. Come è facile intuire, però, risulta difficile e talora concettualmente opinabile tradurre il "guadagno in salute" in termini monetari; pertanto, nella pratica questa tecnica è ancora poco applicata.



# CAPITOLO 3

## Revisione sistematica della letteratura





### 3.1 Obiettivo dello studio

A fronte del crescente impiego in terapia dei farmaci inibitori del checkpoint immunitario (ICI) e degli elevati costi ad essi annessi a carico del SSN, si è reso necessario valutare il profilo di costo-efficacia di questi farmaci per il trattamento dei tumori solidi. Tale valutazione è stata condotta mediante una revisione sistematica delle analisi farmacoeconomiche condotte per questi farmaci, con lo scopo di sintetizzare e valutare criticamente un *unicum* degli esiti di tutte le analisi di costo-efficacia già condotte a riguardo.

In particolare, è stato valutato il profilo di costo-efficacia, costo-utilità e impatto sul budget dell'impiego di test di biomarcatori predittivi nei tumori solidi trattati con ICI come strumenti nella selezione dei pazienti a monte del trattamento per personalizzare l'immunoterapia.

### 3.2 Materiali e metodi della revisione sistematica

È stata condotta una revisione sistematica della letteratura in conformità alle linee guida PRISMA 2020<sup>4</sup>. La metodologia di svolgimento della revisione è stata stilata *a priori* seguendo il modello PICOS (popolazione, interventi, confronti, outcomes, study design) e registrata prospetticamente in PROSPERO (CRD42020201549) e l'intero protocollo di studio è stato pubblicato su una rivista scientifica di settore<sup>5</sup>.

La ricerca sistematica degli studi pubblicati è stata effettuata interrogando le banche dati bibliografiche elettroniche: Ovid MEDLINE, EMBASE e Web of Science, nel periodo che va da giugno 2010 a febbraio 2022. La data di inizio del periodo in studio corrisponde alla prima data di approvazione di un farmaco ICI all'immissione in commercio<sup>6</sup>. La selezione degli articoli è stata sviluppata attraverso l'utilizzo sia di termini liberi che di termini MeSH (Medical Subject Headings) che hanno costituito la strategia di ricerca dettagliata in tabella 3, la cui applicazione pragmatica di estrazione dei dati è stata esplicitata dalle sintassi riportate in tabella 4. Infine, i riferimenti bibliografici sono stati raccolti con Reference Manager (Institute for Scientific Information, Berkeley, CA, ver.12).

**Tabella 3. Strategia di ricerca**

Query	Keywords (in Mesh OR Title and Abstract)	PubMed	Embase
#1	Antibodies, monoclonal	234.701	534.564
#2	Immunotherapy	315.085	230.610
#3	(nivolumab/ipilimumab[Title/Abstract]) OR ipilimumab[Title/Abstract]) OR durvalumab[Title/Abstract]) OR atezolizumab[Title/Abstract]) OR nivolumab[Title/Abstract]) OR pembrolizumab[Title/Abstract]) OR "Ipilimumab"[Mesh]) OR "durvalumab" [Supplementary Concept]) OR "avelumab" [Supplementary Concept]) OR "atezolizumab" [Supplementary Concept]) OR "Nivolumab"[Mesh]) OR "pembrolizumab" [Supplementary Concept]	9.625	32.770
#4	Immune checkpoint inhibitor	27.009	22.451
#5	Neoplasms	3.340.811	3.956.642
#6	Cancer	3.785.562	3.707.300
#7	Carcinoma	911.084	1.209.542
#8	Tumor OR Toumor	1.283.887	1.580.661
#9	Target therapy OR Chemotherapy	406.424	772.722
#10	Biomarkers OR PD-1 OR Programmed Death 1 OR PD-L1 OR Programmed Death Ligand 1 OR IL-6 OR Interleukin-6 OR CTLA-4	404.251	565.451
#11	Cost benefit analysis	82.517	60.024
#12	Cost effectiveness	109.292	162.052
#13	Cost utility	4.773	10.928
#14	Economic evaluation	85.211	251.560
#15	Quality of life	327.312	495.744
#16	1 OR 2 OR 3 OR 4	110.915	297.320
#17	5 OR 6 OR 7 OR 8	3.073.490	3.573.285
#18	11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15	386.004	652.103
#19	16 AND 17	71.773	140.761
#20	19 AND 9 AND 10	3.763	10.894
#21	20 AND 18	164	566

Tabella 4. Sintassi di ricerca

## Sintassi eseguita su PubMed

("antibodies monoclonal"[Title/Abstract] OR "Immunotherapy"[Title/Abstract] OR ("nivolumab ipilimumab"[Title/Abstract] OR "Ipilimumab"[Title/Abstract]) OR "durvalumab"[Title/Abstract] OR "atezolizumab"[Title/Abstract] OR "Nivolumab"[Title/Abstract] OR "pembrolizumab"[Title/Abstract] OR "Ipilimumab"[MeSH Terms] OR "durvalumab"[Supplementary Concept] OR "avelumab"[Supplementary Concept] OR "atezolizumab"[Supplementary Concept] OR "Nivolumab"[MeSH Terms] OR "pembrolizumab"[Supplementary Concept] OR "immune checkpoint inhibitor"[Title/Abstract]) AND ("Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Cancer"[Title/Abstract] OR "Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Tumor"[Title/Abstract] OR "Toumor"[Title/Abstract]) AND ("target therapy"[Title/Abstract] OR "Chemotherapy"[Title/Abstract]) AND ("Biomarkers"[Title/Abstract] OR "PD-1"[Title/Abstract] OR "programmed death 1"[Title/Abstract] OR "PD-L1"[Title/Abstract] OR "programmed death ligand 1"[Title/Abstract] OR "IL-6"[Title/Abstract] OR "Interleukin-6"[Title/Abstract] OR "CTLA-4"[Title/Abstract]) AND ("cost benefit analysis"[Title/Abstract] OR "cost effectiveness"[Title/Abstract] OR "cost utility"[Title/Abstract] OR "economic evaluation"[Title/Abstract] OR "quality of life"[Title/Abstract]) Sort by: Publication Date

## Sintassi eseguita su EMBASE

(cost AND benefit AND analysis:ti,ab,kw OR (cost AND effectiveness:ti,ab,kw) OR (cost AND utility:ti,ab,kw) OR (economic AND evaluation:ti,ab,kw) OR (quality AND of AND life:ti,ab,kw)) AND (target AND therapy:ti,ab,kw OR chemotherapy:ti,ab,kw) AND (biomarkers:ti,ab,kw OR 'pd 1':ti,ab,kw OR (programmed AND death AND 1:ti,ab,kw) OR 'pd l1':ti,ab,kw OR (programmed AND death AND ligand AND 1:ti,ab,kw) OR 'il 6':ti,ab,kw OR 'interleukin 6':ti,ab,kw OR 'ctla 4':ti,ab,kw) AND ((antibodies AND monoclonal:ti,ab,kw OR immunotherapy:ti,ab,kw OR (immune AND checkpoint AND inhibitor:ti,ab,kw)) AND [embase]/lim OR ((nivolumab:ti,ab,kw OR ipilimumab:ti,ab,kw OR durvalumab:ti,ab,kw OR atezolizumab:ti,ab,kw OR pembrolizumab:ti,ab,kw OR avelumab:ti,ab,kw) AND [embase]/lim)) AND (neoplasms:ti,ab,kw OR cancer:ti,ab,kw OR carcinoma:ti,ab,kw OR tumor:ti,ab,kw OR toumor:ti,ab,kw) AND [embase]/lim

## Criteri di inclusione

Sono stati considerati per l'inclusione nello studio tutti gli articoli originali peer-reviewed riguardanti valutazioni economiche relative all'uso di biomarcatori nella selezione del paziente per il trattamento con ICI, pubblicati tra giugno 2010 e giugno 2021 e rispondenti al PICOS.

Nello specifico sono stati inclusi studi relativamente a:

- Paziente (P): Pazienti con tumori solidi trattati con ICI (monoterapia o terapia di combinazione): nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab, atezolizumab, durvalumab, avelumab, cemiplimab.
- Intervento (I): test dei biomarcatori predittivi del checkpoint immunitario biomarcatori predittivi, come PD-1, PD-L1, CTLA-4, interleuchina-6.

- Comparatore (C): qualsiasi altra terapia mirata o non mirata terapia.
- Esiti (O): risultati economico-sanitari (rapporto incrementale costo-efficacia, rapporto incrementale costo-efficacia, beneficio netto per la salute, beneficio monetario netto, anni di vita, anni di vita aggiustati per la qualità, ecc. monetario netto, anni di vita, anni di vita aggiustati per la qualità, ecc. saranno valutati tra le terapie ICI.
- Disegno dello studio (S): valutazioni economico-sanitarie che riportano analisi di costo-efficacia, analisi di costo-utilità, beneficio monetario netto e sono condotte nell'ambito di studi clinici o studi osservazionali.

### **Criteri di esclusione**

D'altro canto, non sono stati inclusi gli atti di conferenze, le motivazioni e/o i protocolli di studio, le lettere, gli editoriali, i commenti, i case report, i casi di studio, le serie di casi, le revisioni, i consensi, le linee guida, le opinioni di esperti e la letteratura grigia.

Inoltre, alla ricerca è stata applicata una restrizione linguistica, fondamentale per l'ammissibilità dello studio è stata la disponibilità del testo integrale degli articoli pubblicati in inglese.

Eventuali revisioni della letteratura identificate saranno utilizzate come fonte per trovare ulteriori articoli non presenti nel nostro set di dati.

### **Estrazione dei dati e valutazione di qualità**

Completata la ricerca bibliografica, quattro autori in modo indipendente hanno esaminato l'elenco dei titoli e successivamente gli abstract e i relativi full-text per poter includere quelli che rispettavano i criteri di inclusione. Inoltre, cinque clinici/ricercatori sono stati coinvolti in caso di disaccordo tra i primi due e per la validazione dei risultati.

Nello specifico, da ciascuno studio sono stati estratti dati come: il farmaco di riferimento, il test biomarcatore, la linea di trattamento, i comparatori, il Paese in cui è stato condotto lo studio, la disponibilità a pagare del Paese (WTP), il risultato in termini di rapporto costo-efficacia rapportato al WTP. I dati sono stati raccolti per le diagnosi di tumore al polmone non a piccole cellule (NSCLC) separatamente dagli altri tumori solidi. Sono state effettuate delle analisi del trend temporale. Inoltre, per uniformare le differenze di costo, tutte le differenti valute sono state convertite in dollari USA 2021, prendendo in considerazione sia l'inflazione che le risorse della parità di potere d'acquisto <sup>7</sup>. Queste sono state tracciate su un

piano CE e le differenze sono state aggiustate per costo e QALY, considerando una soglia WTP di riferimento di 100.000 dollari per QALY.

La qualità dei dati e il rischio di bias sono stati valutati seguendo l'approccio GRADE <sup>8</sup> per tutti gli studi inclusi. Tale approccio descrive l'equilibrio tra gli esiti desiderabili e indesiderabili delle strategie in studio in base a quattro domini, ovvero le stime di effetto per gli esiti desiderabili e indesiderabili di interesse, la fiducia nelle stime di effetto, le stime dei valori e delle preferenze e l'uso delle risorse. In definitiva, l'integrazione di questi fattori nella valutazione della qualità degli studi determina la forza o la debolezza delle raccomandazioni a favore o contro un intervento.



# CAPITOLO 4

## Risultati dello studio





#### 4.1 Inclusione e caratteristiche degli studi inclusi

La fase di estrazione dei dati tramite sintassi dalle banche dati bibliografiche online sopracitate ha prodotto 730 articoli. Di cui sono stati rimossi, innanzitutto, i duplicati (n=295; 40,4%). Nel processo di revisione quattro ricercatori individualmente hanno passato al vaglio 435 abstract (59,6%) con lo scopo di identificare gli studi rispondenti ai criteri di eleggibilità prefissati nel protocollo. Dopodiché, nella fase di screening degli abstract sono stati selezionati 76 studi ritenuti idonei allo step successivo. L'ultima fase della revisione sistematica consiste nello screening dei full-text degli articoli ottenuti dallo step precedente. In ultimo, i quattro ricercatori supportati da cinque clinici/ricercatori hanno passato al vaglio i 76 studi, ottenendo, infine, 58 studi da inserire nello studio. Lo screening effettuato è dettagliato in ogni step in Figura 4.

Relativamente alla qualità degli studi inclusi, complessivamente, la maggior parte delle valutazioni economiche (62,1%, n=36 studi) ha presentato una moderata/alta certezza delle prove e forza delle raccomandazioni. Il 25,9% (n=15) degli studi ha ottenuto un punteggio di certezza moderato, il 6,9% (n=4) alto e il 5,2% (n=3) moderato/basso (Tabella 5).

Figura 4. Diagramma PRISMA delle ricerche sistematiche della revisione<sup>4</sup>

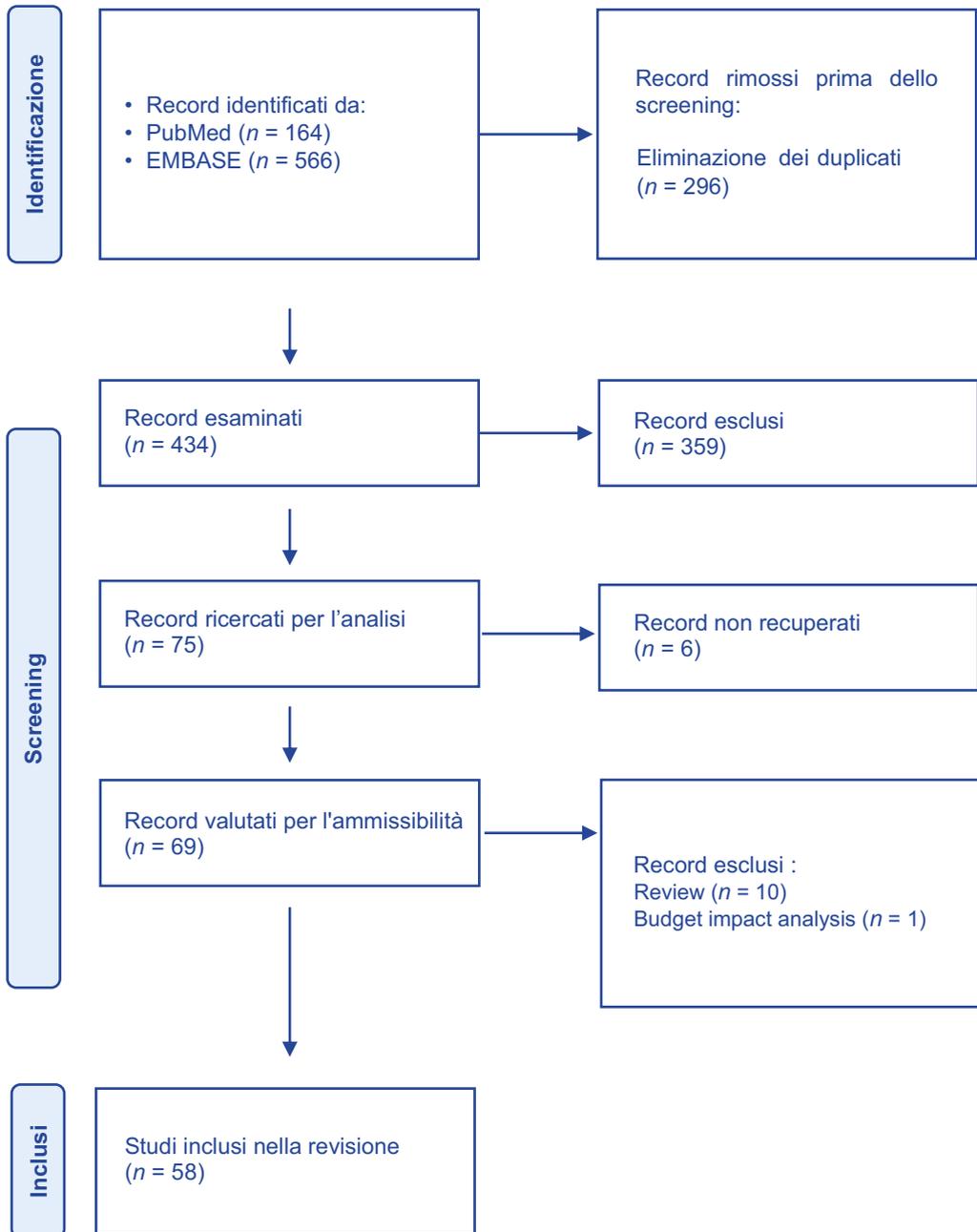


Tabella 5. Valutazione della qualità dei singoli studi inclusi secondo la scala GRADE

Riferimento, anno	Valutazione della qualità degli studi (scala GRADE)	
	Score	Valutazione
Barbier MC et al., 2021	Alto ⊕⊕⊕⊕	L'effetto reale si avvicina a quello stimato.
Chang WC et al. 2021	Moderato ⊕⊕⊕○	Rarità della malattia. Una bassa prevalenza della malattia può comportare un'eterogeneità nella diagnosi e nell'effetto del trattamento.
Cheng S et al 2021	High ⊕⊕⊕⊕	L'effetto reale si avvicina a quello stimato.
Liu X et al 2021	Moderato ⊕⊕⊕○	Limitazioni relative alla generalizzazione.
Liu G et al 2021	Moderato ⊕⊕⊕○	Rarità della malattia. Una bassa prevalenza della malattia può comportare un'eterogeneità nella diagnosi e nell'effetto del trattamento.
Hu H et al 2021	Moderato ⊕⊕⊕○	Rarità della malattia. Una bassa prevalenza della malattia può comportare un'eterogeneità nella diagnosi e nell'effetto del trattamento.
Shi Y et al 2021	Moderato ⊕⊕⊕○	Rarità della malattia. Una bassa prevalenza della malattia può comportare un'eterogeneità nella diagnosi e nell'effetto del trattamento.
Cai Y et al 2021	Alto ⊕⊕⊕⊕	L'effetto reale si avvicina a quello stimato.
Qin S et al 2021	Alto ⊕⊕⊕⊕	L'effetto reale si avvicina a quello stimato.
Peng Y et al 2021	Moderato ⊕⊕⊕○	Limitazioni relative alla generalizzazione.
Qiao L et al 2021	Moderato ⊕⊕⊕○	Bias nei risultati economici. L'effetto reale si avvicina a quello stimato.
Yang SC et al 2021	Moderato/Alto ⊕⊕⊕○	L'effetto reale si avvicina a quello stimato.
Wurcel V et al 2021	Moderato ⊕⊕⊕○	Rarità della malattia. Una bassa prevalenza della malattia può comportare un'eterogeneità nella diagnosi e nell'effetto del trattamento.
Insinga RP et al 2021	Moderato/Alto ⊕⊕⊕○	L'effetto reale si avvicina a quello stimato.
Peng Y et al 2021	Moderato/Basso ⊕⊕⊕○	L'effetto reale si avvicina a quello stimato, ma è probabile che sia sostanzialmente diverso.
Liu Q et al 2021	Moderato/Alto ⊕⊕⊕○	L'effetto reale si avvicina a quello stimato.
Panje CM et al 2020	Moderato/Alto ⊕⊕⊕○	L'effetto reale si avvicina a quello stimato.
Wan N et al 2020	Moderato/Alto ⊕⊕⊕○	L'effetto reale si avvicina a quello stimato.
Weng X et al 2020	Moderato/Basso ⊕⊕⊕○	Limitazioni relative alla generalizzazione. L'effetto reale si avvicina a quello stimato, ma è probabile che sia sostanzialmente diverso.

Riferimento, anno	Valutazione della qualità degli studi (scala GRADE)	
	Score	Valutazione
Weng X et al 2020	Moderato ⊕⊕⊕○	Rarità della malattia. Una bassa prevalenza della malattia può comportare un'eterogeneità nella diagnosi e nell'effetto del trattamento.
Wu B et al 2020	Moderato ⊕⊕⊕○	Rarità della malattia. Una bassa prevalenza della malattia può comportare un'eterogeneità nella diagnosi e nell'effetto del trattamento.
Zhou K et al 2020	Moderato/Alto ⊕⊕⊕○	L'effetto reale si avvicina a quello stimato.
Criss SD et al 2020	Moderato/Alto ⊕⊕⊕○	L'effetto reale si avvicina a quello stimato.
Lauren B et al 2020	Moderato/Alto ⊕⊕⊕○	L'effetto reale si avvicina a quello stimato.
Liu Q et al 2020	Moderato/Alto ⊕⊕⊕○	L'effetto reale si avvicina a quello stimato.
Parmar A et al 2020	Moderato/Alto ⊕⊕⊕○	L'effetto reale si avvicina a quello stimato.
Rothwell B et al 2020	Moderato/Alto ⊕⊕⊕○	L'effetto reale si avvicina a quello stimato.
Li J et al 2020	Moderato/Alto ⊕⊕⊕○	L'effetto reale si avvicina a quello stimato.
Aziz MIA et al 2020	Moderato ⊕⊕⊕○	Rarità della malattia. Una bassa prevalenza della malattia può comportare un'eterogeneità nella diagnosi e nell'effetto del trattamento.
Hale O et al 2020	Moderato ⊕⊕⊕○	Rarità della malattia. Una bassa prevalenza della malattia può comportare un'eterogeneità nella diagnosi e nell'effetto del trattamento.
Wu B et al 2020	Moderato/Alto ⊕⊕⊕○	L'effetto reale si avvicina a quello stimato.
Patterson K et al 2019	Moderato/Alto ⊕⊕⊕○	L'effetto reale si avvicina a quello stimato.
Reinhorn D et al 2019	Moderato/Alto ⊕⊕⊕○	L'effetto reale si avvicina a quello stimato.
Longjiang She et al 2019	Moderato/Alto ⊕⊕⊕○	L'effetto reale si avvicina a quello stimato.
Wan X et al 2019	Moderato/Alto ⊕⊕⊕○	L'effetto reale si avvicina a quello stimato.
Zhou K et al 2019	Moderato/Alto ⊕⊕⊕○	L'effetto reale si avvicina a quello stimato.
Bhadhuri A et al 2019	Moderato/Alto ⊕⊕⊕○	L'effetto reale si avvicina a quello stimato.
Chouaid C et al 2019	Moderato/Alto ⊕⊕⊕○	L'effetto reale si avvicina a quello stimato.
Criss SD et al 2019	Moderato/Alto ⊕⊕⊕○	L'effetto reale si avvicina a quello stimato.

Riferimento, anno	Valutazione della qualità degli studi (scala GRADE)	
	Score	Valutazione
Huang M et al 2019	Moderato/Alto ⊕⊕⊕○	L'effetto reale si avvicina a quello stimato.
Insinga RP et al 2019	Moderato/Alto ⊕⊕⊕○	L'effetto reale si avvicina a quello stimato.
Liu M et al 2019	Moderato ⊕⊕⊕○	Limitazioni relative alla generalizzazione.
Loong HH et al 2019	Moderato/Alto ⊕⊕⊕○	L'effetto reale si avvicina a quello stimato.
Liao W et al 2019	Moderato/Basso ⊕⊕⊕○	L'effetto reale si avvicina a quello stimato, ma è probabile che sia sostanzialmente diverso.
Meng Y et al 2018	Moderato/Alto ⊕⊕⊕○	L'effetto reale si avvicina a quello stimato.
Sarfaty M et al 2018	Moderato/Alto ⊕⊕⊕○	L'effetto reale si avvicina a quello stimato.
Sarfaty M et al 2018	Moderato/Alto ⊕⊕⊕○	L'effetto reale si avvicina a quello stimato.
Tarhini A et al 2018	Moderato/Alto ⊕⊕⊕○	L'effetto reale si avvicina a quello stimato.
Zargar M et al 2018	Moderato/Alto ⊕⊕⊕○	L'effetto reale si avvicina a quello stimato.
Aguiar P et al 2018	Moderato ⊕⊕⊕○	Rarità della malattia. Una bassa prevalenza della malattia può comportare un'eterogeneità nella diagnosi e nell'effetto del trattamento.
Hirschmann A et al 2018	Moderato/Alto ⊕⊕⊕○	L'effetto reale si avvicina a quello stimato.
Hu x et al 2018	Moderato/Alto ⊕⊕⊕○	L'effetto reale si avvicina a quello stimato.
Insinga RP et al 2018	Moderato/Alto ⊕⊕⊕○	L'effetto reale si avvicina a quello stimato.
Georgieva M et al 2018	Moderato/Alto ⊕⊕⊕○	L'effetto reale si avvicina a quello stimato.
Ward MC et al 2017	Moderato/Alto ⊕⊕⊕○	L'effetto reale si avvicina a quello stimato.
Aguiar PN Jr et al 2017	Moderato ⊕⊕⊕○	Rarità della malattia. Una bassa prevalenza della malattia può comportare un'eterogeneità nella diagnosi e nell'effetto del trattamento.
Huang M et al 2017	Moderato/Alto ⊕⊕⊕○	L'effetto reale si avvicina a quello stimato.
Matter-Walstra K et al 2016	Moderato/Alto ⊕⊕⊕○	L'effetto reale si avvicina a quello stimato.

Entrando nel vivo dei risultati ottenuti dall'analisi complessiva, è emerso che il 60% delle valutazioni economiche (n=35) si è basato su un modello di Markov e il 26% su un modello di sopravvivenza partizionato (n=15). Nello specifico, il 69% (n=44) sono analisi di costo-efficacia, il 30% (n=19) sono analisi di costo-utilità, infine solo il 2% (n=1) sono analisi di impatto sul budget. La prospettiva di analisi del terzo pagante è predominante per il 99% delle valutazioni condotte. Tutte le analisi sono state condotte prendendo in considerazione i costi sanitari diretti. La grande maggioranza degli studi riporta una o più analisi di sensitività, di cui la più utilizzata è l'analisi di Sensibilità Probabilistica (PSA) (n=45; 58%), seguita parimenti dall'analisi di Sensibilità Deterministica (DSA) (n=15; 19%), e dall'analisi di Sensibilità univariata (uSA) (n=15; 19%). Le caratteristiche principali dei metodi economici per tutti gli studi inclusi sono riportate in Tabella 6.

**Tabella 6. Caratteristiche principali dei metodi economici per tutti gli studi inclusi**

Riferimento, anno	Disegno dello studio	Tipo di valutazione economica	Prospettiva dell'analisi	Tipo di costi inclusi	Anno di riferimento dei costi	Analisi di sensitività
Barbier MC et al., 2021	Modello di Markov	CEA	Terzo pagante Svizzera	Costi sanitari diretti	CHF senza riferimento all'anno	PSA
Chang WC et al. 2021	Partitioned Survival Model de novo	CUA	Terzo pagante Taiwan	Costi sanitari diretti	2020 Nuovi Dollari del Taiwan (NT\$)	PSA
Cheng S et al 2021	Partitioned Survival Model	CEA	Terzo pagante US e Cina	Costi sanitari diretti	2021 Dollari US	PSA
Liu X et al 2021	Partitioned Survival Model	CEA	Terzo pagante Cina	Costi sanitari diretti	2021 Dollari US	PSA
Liu G et al 2021	Modello decisionale-analitico	CEA	Terzo pagante Cina	Costi sanitari diretti	2019 Dollari US	PSA
Hu H et al 2021	Modello di Markov	CEA	Terzo pagante US	Costi sanitari diretti	Dollari US senza riferimento all'anno	PSA
Shi Y et al 2021	Partitioned Survival Model	CEA	Terzo pagante US	Costi sanitari diretti	2021 Dollari US	PSA
Cai Y et al 2021	Analisi di sopravvivenza e Partitioned Survival Model	CEA	Terzo pagante Cina	Costi sanitari diretti	2020 Dollari US	DSA PSA
Qin S et al 2021	Modello di Markov	CEA	Terzo pagante US	Costi sanitari diretti	2021 Dollari US	PSA

Riferimento, anno	Disegno dello studio	Tipo di valutazione economica	Prospettiva dell'analisi	Tipo di costi inclusi	Anno di riferimento dei costi	Analisi di sensitività
Peng Y et al 2021	Modello di Markov	CEA	Terzo pagante Cina	Costi sanitari diretti	2021 Dollari US	PSA
Qiao L et al 2021	Modello di Markov	CEA	Terzo pagante Cina	Costi sanitari diretti	2020 Dollari US	DSA PSA
Yang SC et al 2021	Modello di Markov	CEA	Terzo pagante US	Costi sanitari diretti	2020 Dollari US	DSA
Wurcel V et al 2021	Partitioned Survival Model	CEA	Sicurezza pubblica Argentina	Costi sanitari diretti	2020 Pesos Argentini	DSA
Insinga RP et al 2021	Modello di Markov	CEA	Terzo pagante US	Costi sanitari diretti	2019 Dollari US	PSA
Peng Y et al 2021	Modello di Markov	CEA	Terzo pagante US	Costi sanitari diretti	2020 Dollari US	DSA
Liu Q et al 2021	Modello di Markov	CEA	Terzo pagante US	Costi sanitari diretti	2021 Dollari US	uSA PSA
Panje CM et al 2020	Modello di Markov	CEA	Terzo pagante Svizzera	Costi sanitari diretti	2019 CHF	DSA
Wan N et al 2020	Modello di Markov	CEA	Terzo pagante US e Cina	Costi sanitari diretti	2018 Dollari US	uSA PSA
Weng X et al 2020	Modello di Markov	CEA	Terzo pagante US	Costi sanitari diretti	2019 Dollari US	PSA
Weng X et al 2020	Modello di Markov	CEA	Terzo pagante US	Costi sanitari diretti	Dollari US	PSA
Wu B et al 2020	Modello di Markov	CEA	Terzo pagante US	Costi sanitari diretti	2018 Dollari US	PSA
Zhou K et al 2020	Modello di Markov	CUA	Terzo pagante US	Costi sanitari diretti	2019 Dollari US	DSA
Criss SD et al 2020	Modello di Markov	CUA	Terzo pagante US	Costi sanitari diretti	2019 Dollari US	DSA PSA
Lauren B et al 2020	Modello di Markov	CUA	Terzo pagante US	Costi sanitari diretti	2018 Dollari US	PSA
Liu Q et al 2020	Partitioned Survival Model	CUA	Terzo pagante Cina	Costi sanitari diretti	2018 Dollari US	PSA

Riferimento, anno	Disegno dello studio	Tipo di valutazione economica	Prospettiva dell'analisi	Tipo di costi inclusi	Anno di riferimento dei costi	Analisi di sensitività
Parmar A et al 2020	Modello di Markov	CEA	Terzo pagante Canada	Costi sanitari diretti	2018 Dollari Canadesi	PSA
Rothwell B et al 2020	Partitioned Survival Model	CEA	Terzo pagante Inghilterra	Costi sanitari diretti	2015 Pounds inglesi	PSA
Li J et al 2020	Partitioned Survival Model	CEA	Terzo pagante US	Costi sanitari diretti	2019 US	PSA
Aziz MIA et al 2020	Modello decisionale-analitico	CEA	Singapore terzo pagante	Costi sanitari diretti	Dollari di Singapore SGD	PSA
Hale O et al 2020	Partitioned Survival Model	CEA	Terzo pagante US	Costi sanitari diretti	2018 Dollari US	DSA
Wu B et al 2020	Modello di Markov	CEA	Terzo pagante US e Cina	Costi sanitari diretti	2018 Dollari US	PSA
Patterson K et al 2019	Modello di Markov	CEA	Terzo pagante Svezia	Costi sanitari diretti	2018 Euro	PSA
Reinhorn D et al 2019	Modello di Markov	CEA	Terzo pagante US	Costi sanitari diretti	2017 Dollari US	PSA
Longjiang S et al 2019	Modello di Markov	CEA	Terzo pagante US	Costi sanitari diretti	2016 Dollari US	uSA PSA
Wan X et al 2019	Partitioned Survival Model	CEA CUA	Terzo pagante US	Costi sanitari diretti	2018 Dollari US	DSA PSA
Zhou K et al 2019	Modello di Markov	CEA	Terzo pagante Cina	Costi sanitari diretti	2019 Dollari US	DSA
Bhadhuri A et al 2019	Partitioned Survival Model	CEA CUA	Terzo pagante Svizzera	Costi sanitari diretti	2018 CHF	DSA PSA
Chouaid C et al 2019	Partitioned Survival Model	CEA CUA	Terzo pagante Francia	Costi sanitari diretti	2017 euro	DSA
Criss SD et al 2019	Modello di microsimulazione	CEA	Terzo pagante US	Costi sanitari diretti	2017 Dollari US	DSA
Huang M et al 2019	Partitioned Survival Model	CEA	Terzo pagante US	Costi sanitari diretti	2019 Dollari US	DSA
Insinga RP et al 2019	Modello di Markov	CEA	Terzo pagante US	Costi sanitari diretti	2018 Dollari US	PSA
Liu M et al 2019	Modello di Markov	CEA	Terzo pagante Cina e US	Costi sanitari diretti	2018 Dollari US	PSA

Riferimento, anno	Disegno dello studio	Tipo di valutazione economica	Prospettiva dell'analisi	Tipo di costi inclusi	Anno di riferimento dei costi	Analisi di sensitività
Loong HH et al 2019	Modello di Markov	CEA	Hong Kong	Costi sanitari diretti	Dollari di Hong Kong (HK)	uSA PSA
Liao W et al 2019	Modello di Markov	CEA	Terzo pagante Cina	Costi sanitari diretti	2017 Dollari US	uSA
Meng Y et al 2018	Modello di Markov	CUA	Terzo pagante Inghilterra	Costi sanitari diretti	2017 Pounds inglesi	PSA
Sarfaty M et al 2018	Modello di Markov	CUA	Terzo pagante US	Costi sanitari diretti	2016 Dollari US	uSA PSA
Sarfaty M et al 2018	Modello di Markov	CEA	Terzo pagante US, UK, Canada e Australia	Costi sanitari diretti	2017 Dollari US	uSA PSA
Tarhini A et al 2018	Modello di Markov	CUA	Terzo pagante US	Costi sanitari diretti	2016 Dollari US	uSA PSA
Zargar M et al 2018	Modello di transizione di stato basato su coorte	CUA	Terzo pagante Canada	Costi sanitari diretti	2016 Dollari Canadesi	uSA PSA
Aguiar P et al 2018	Modello di Markov	CEA BIA	Terzo pagante Argentina, Brasile e Peru	Costi sanitari diretti	Dollari US senza riferimento all'anno	Nessuna
Hirschmann A et al 2018	Modello di Markov	CEA	Terzo pagante Svizzera	Costi sanitari diretti	2018 CHF	uSA PSA
Hu x et al 2018	Modello di Markov	CEA CUA	Terzo pagante UK	Costi sanitari diretti	2017 Pounds inglesi	uSA PSA
Insinga RP et al 2018	Modello di simulazione basato su coorte	CUA	Terzo pagante US	Costi sanitari diretti	2017 Dollari US	uSA PSA
Georgieva M et al 2018	Modello Bayesiano di Markov	CUA	Terzo pagante US e UK	Costi sanitari diretti	2018 Dollari US	PSA
Ward MC et al 2017	Modello di Markov	CUA	Terzo pagante US	Costi sanitari diretti	2017 Dollari US	uSA PSA
Aguiar PN Jr et al 2017	Modello basato su RCT	CUA	Terzo pagante Sud America	Costi sanitari diretti	US senza riferimento all'anno	Nessuna
Huang M et al 2017	Partitioned Survival Model	CEA CUA	Terzo pagante US	Costi sanitari diretti	2016 Dollari US	uSA PSA

Riferimento, anno	Disegno dello studio	Tipo di valutazione economica	Prospettiva dell'analisi	Tipo di costi inclusi	Anno di riferimento dei costi	Analisi di sensitività
Matter-Walstra K et al 2016	Modello di Markov	CUA	Terzo pagante Svizzera	Costi sanitari diretti	2016 CHF	uSA PSA

Abbreviazioni: Franchi Svizzeri (CHF); Analisi di Sensibilità Deterministica (DSA); Analisi di Sensibilità Univariata (uSA); Analisi di Sensibilità Probabilistica (PSA); Trial clinici randomizzati (RCT); Stati Uniti (US); Regno Unito (UK)

Degna di nota è la distribuzione geografica degli articoli riportanti le valutazioni economiche, la quale mostra una netta maggioranza di studi condotti negli Stati Uniti (56%; n=33) e in Cina (27%; n=16) come è possibile osservare dalla Figura 5.

Nell'analisi complessiva, il 97% degli studi inclusi (n = 56) ha valutato il rapporto costo-efficacia di un ICI con un precedente test di PD-L1, mentre solo il 3% (n = 2) ha preso in considerazione un precedente test di PD-1. Tra i 58 studi complessivamente inclusi, il 60% (n = 35) comprendeva pazienti affetti da NSCLC (Tabella 7) e il 40% da altri tumori solidi, tra cui il 25,9% (n = 6) carcinoma a cellule squamose della testa e del collo (HNSCC), il 15,5% (n = 9) urologia, 5% (n = 9) uroteliale, carcinoma della vescica e carcinoma a cellule renali (RCC), seguiti da pochi studi sul carcinoma mammario triplo negativo (5,2%; n = 3), sul melanoma, compreso il carcinoma a cellule di Merkel (mMCC) (5,2%; n = 3), sui tumori cervicali e gastrici (3,4%; n = 2) (Tabella 8). In seguito a un'analisi bibliometrica, è stato osservato un forte aumento del numero di articoli sul NSCLC dal 2016 al 2021 (Figura 3). Ciò è stato confermato dalle stime del trend temporale delle valutazioni economiche delle ICI associate al test dei biomarcatori nel NSCLC, notevolmente più elevate rispetto ad altri tumori solidi.

Figura 5. Distribuzione globale delle valutazioni economiche degli ICI associata a un test biomarcatore.

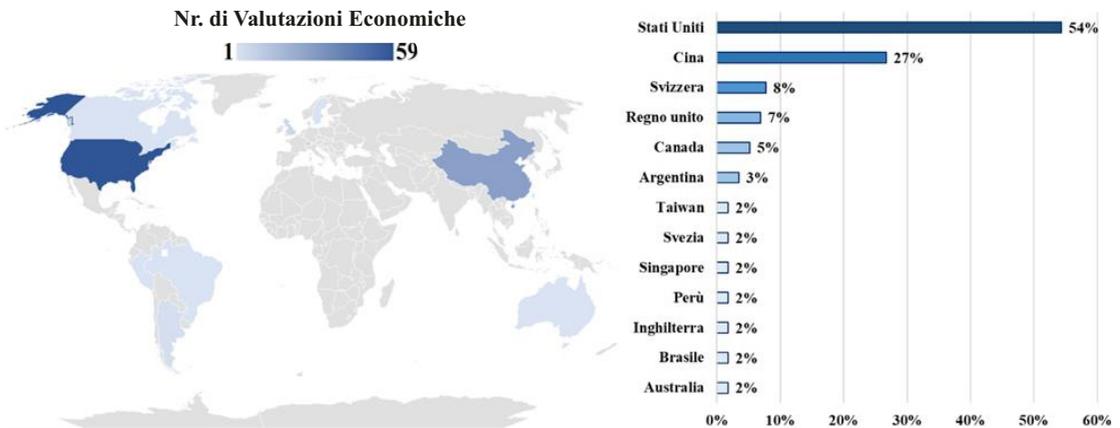
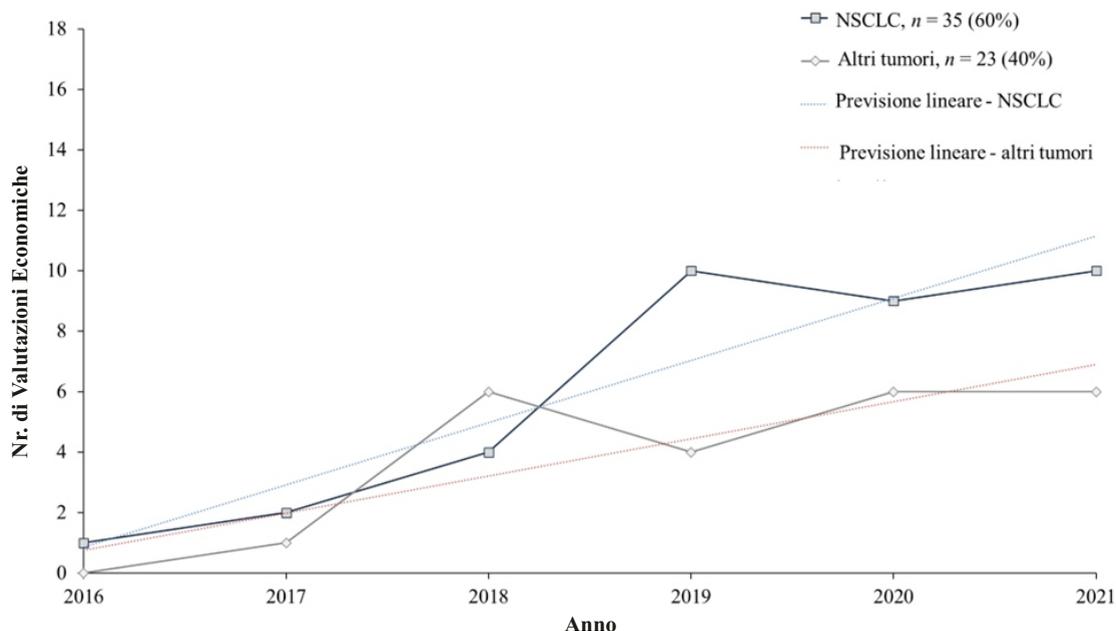


Figura 6. Valutazioni farmaco-economiche di un'ICI associato ad un test di biomcatore per singolo anno, focalizzate sulle diagnosi di tumori solidi.

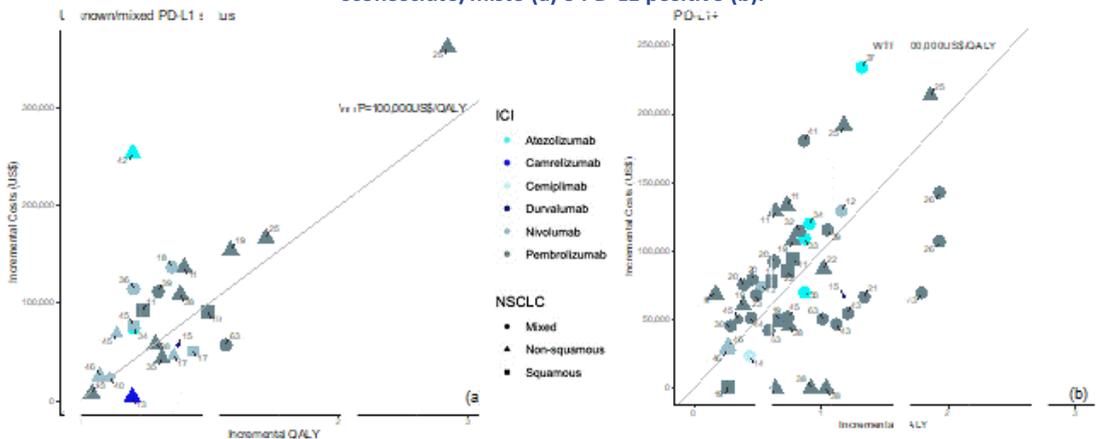


Note: Altri tumori: Carcinoma uroteliale, vescicale e renale, Carcinoma cervicale, Carcinoma gastrico, Carcinoma a cellule squamose della testa e del collo; Melanoma; Carcinoma a cellule di Merkel, Carcinoma mammario triplo negativo. Abbreviazioni: Carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC). Note: Le linee tratteggiate rappresentano la stima delle previsioni lineari sull'andamento annuale delle valutazioni economiche dell'ICI associato al test dei biomcatore nel NSCLC (linea tratteggiate blu) e in altri tumori solidi (linea tratteggiate rossa).

#### 4.1.1 Studi nel campo del Carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC)

Tra i 35 studi su pazienti con diagnosi di carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), il 63% (n=22)<sup>9-29</sup> ha suggerito la costo-efficacia del trattamento ICI con test dei biomarcatori, di questi n=2 con precedente valutazione di PD-1 e n=20 con precedente valutazione di PD-L1. In particolare, pembrolizumab (n=17)<sup>9,11-13,15,17-19,21,22,24,25,27,29-31</sup> è risultato costo-efficace rispetto alla chemioterapia (SoC) quando associato a una precedente valutazione di PD-1/PD-L1, nel trattamento di prima linea del NSCLC<sup>9,11-13,15,17,18,21,22,24,25,27,30-32</sup>. Inoltre, 4 studi<sup>19,28,29,33</sup> hanno dimostrato il rapporto di costo-efficacia di nivolumab con precedente espressione di PD-L1 rispetto alla chemioterapia sia in prima<sup>29,33</sup> che in seconda<sup>19</sup> linea di trattamento. Inoltre, il trattamento con durvalumab in pazienti PD-L1-positivi<sup>26</sup> è stato associato a un profilo di costo-efficacia positivo rispetto al placebo. La stessa evidenza è stata registrata per atezolizumab in una prospettiva statunitense<sup>34</sup>. Durvalumab è stato considerato costo-efficace rispetto al SoC negli Stati Uniti (WTP di \$100.000-\$150.000/QALY), ma non costo-efficace in Cina (WTP di \$33.210/QALY). Complessivamente, 14 studi<sup>33,35-47</sup> hanno dimostrato che tutti i tipi di ICI associati a un test biomarcatore precedente non sono una soluzione costo-efficace per i pazienti affetti da NSCLC in contesti in cui la WTP è inferiore a 100.000 \$/QALY, considerando anche la sopravvivenza globale (OS) come fattore più influente per il rapporto incrementale di costo-efficacia (Figura 7).

**Figura 7. Risultati dei diversi studi su un piano di costo-efficacia per i pazienti con NSCLC con stato PD-L1 sconosciuto/misto (a) o PD-L1 positivo (b).**



Note: Le figure mostrano i QALY incrementali e i costi incrementali (aggiustati) per i diversi inibitori del checkpoint immunitario (ICI) tra i pazienti con NSCLC in base al tipo di NSCLC (identificato dal tipo di marcatore) e agli inibitori del checkpoint immunitario (identificati dal colore del marcatore); la dimensione del marcatore identifica il trattamento di prima linea (maggiore) o di seconda linea (minore). Gli studi sono etichettati con il numero di riferimento e gli studi per i quali sono disponibili i risultati per più di un Paese sono rappresentati più volte.

**Tabella 7. Caratteristiche degli studi incentrati sul carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC).**

Studio, Paese, Anno	ICI e linea di trattamento	Comparatore	Test del biomarcatore	Threshold (WTP)	Risultati	Costo-efficacia
Barbier MC et al. Svizzera 2021	Pembrolizumab 1L/2L	Pembrolizumab+SoC (chemioterapia)	PD-1	CHF 100,000/QALY	<i>Pembrolizumab plus SoC vs pembrolizumab in monoterapia:</i> ICER 475,299/QALY	CHF si
Cheng S et al. US e Cina 2021	Atezolizumab 1L	SoC (chemioterapia)	PD-L1	\$100,000-\$150,000/QALY for the US e \$33,210/QALY for Cina	<i>US, atezolizumab vs SoC:</i> ICER \$123,424/QALY <i>Cina, atezolizumab vs SoC:</i> ICER \$78,936/QALY	US si, Cina no
Liu G et al. Cina 2021	Atezolizumab 1L	SoC (chemioterapia)	PD-L1	\$30,828/QALY	<i>Atezolizumab vs SoC:</i> a) PD-L1 elevati, ICER \$123,778.60/QALY; b) PD-L1 elevati o intermedi, \$142,827.19/QALY; c) PD-L1 qualsiasi, \$168,902.66/QALY	no
Hu H et al. Cina 2021	Nivolumab plus ipilimumab 1L	SoC (chemioterapia)	PD-L1	\$100,000-\$150,000 /QALY	<i>Nivolumab plus ipilimumab:</i> a) PD-L1 >=50%, ICER \$107,403.72/QALY; b) PD-L1 >=1%, \$133,732.20/QALY; c) PD-L1 <1%, \$172,589.15/QALY	si
Cai Y et al. Cina 2021	Pembrolizumab 1L	SoC (chemioterapia)	PD-L1	\$33,581.22/QALY	<i>Pembrolizumab vs SoC:</i> ICER \$65,272/QALY	no
Qiao L et al. Cina 2021	Pembrolizumab 1L	SoC (chemioterapia)	PD-1	\$150,000/QALY	<i>Pembrolizumab plus pemetrexed e platinum:</i> ICER \$65,563/QALY	si
Yang SC et al. US 2021	Nivolumab plus ipilimumab 1L	Nivolumab plus ipilimumab + SoC (chemioterapia)	PD-L1	\$150,000/QALY	<i>Nivolumab plus ipilimumab vs chemioterapia:</i> ICER \$239,072/QALY <i>Nivolumab plus ipilimumab plus SoC vs Nivolumab plus ipilimumab:</i> ICER \$838,198 / QALY	no

Studio, Paese, Anno	ICI e linea di trattamento	Comparatore	Test del biomarcatore	Threshold (WTP)	Risultati	Costo-efficacia
Insinga RP et al US 2021	Pembrolizumab 1L	SoC (chemioterapia)	PD-L1, ALK, EGFR	\$195,000/QALY	<i>Pembrolizumab plus SoC vs SoC in monoterapia:</i> a) popolazione overall, ICER \$158,030/QALY; b) NSCLC squamoso e non-squamoso, ICER \$178,387/QALY	si
Peng Y et al US 2021	Atezolizumab 1L	SoC (chemioterapia)	PD-L1	\$100,000-\$150,000/QALY	<i>Atezolizumab vs SoC:</i> ICER \$170,730/QALY e ICER \$108,205/LY	no
Liu Q et al US 2021	Cemiplimab; Pembrolizumab 1L	SoC (chemioterapia)	PD-L1, ALK, EGFR	\$100,000/QALY	<i>Cemiplimab vs pembrolizumab:</i> ICER \$52,998/QALY  <i>Cemiplimab vs atezolizumab:</i> 0.13 QALYs guadagnati e risparmio di \$104,642, ottenendo una dominanza di atezolizumab.	si
Panje CM et al Svizzera 2020	Durvalumab 1L/2L	Placebo	PD-L1	CHF100,000/QALY	<i>Durvalumab:</i> a) PD-L1 (+) non selezionati, ICER CHF 88,703/QALY; b) PD-L1 >=1%, ICER CHF 66,131/QALY	si
Wan N et al US e Cina 2020	Pembolizumab 1L	SoC (chemioterapia)	PD-L1	\$100,000/ QALY for the US e \$27,351/QALY for Cina	<i>Pembolizumab vs SoC:</i> a) US, ICER \$132 392/QALY b) Cina, \$92 533/ QALY  <i>PD-L1 ≥1% base case:</i> a) US, ICER \$77,754/QALY; b) Cina, ICER \$56,768/QALY	no

Studio, Paese, Anno	ICI e linea di trattamento	Comparatore	Test del biomarcatore	Threshold (WTP)	Risultati	Costo-efficacia
					<i>PD-L1 ≥50% base case:</i> a) US, ICER \$44,731/QALY; b) Cina, ICER \$34,388/QALY	
Weng X et al US 2020	Pembrolizumab 1L	SoC (chemioterapia)	PD-L1	\$180,000/QALY	<i>Pembrolizumab vs SoC:</i> a) PD-L1 ≥50%, ICER \$47,596/QALY; b) PD-L1 ≥20%, \$47,184/QALY; c) PD-L1 ≥1%, e \$68,061/QALY	si
Criss SD et al US 2020	Pembrolizumab 1L	SoC (chemioterapia)	PD-L1	\$100,000/QALY	<i>Pembrolizumab in terapia combinata vs SoC:</i> a) Base case model Charlson 0*, ICER \$173,919/QALY; b) Base case model Charlson 1*, ICER \$175,165/QALY; c) Base case model Charlson 2+*, ICER \$181,777/QALY d) PD-L1-alto model Charlson 0*, ICER \$147,406/QALY; e) PD-L1-alto model Charlson 1*, \$149,026/QALY; f) PD-L1-alto model Charlson 2+*, \$154,521/QALY	no
Liu Q et al Cina 2020	Nivolumab 2L	SoC (chemioterapia)	PD-L1	\$63,564/QALY	<i>Base case analysis, nivolumab:</i> ICER \$74,126/LY e ICUR \$93,307/QALY;  <i>Analisi del sottogruppo, nivolumab:</i> a) pazienti ≥ 65 years \$85,171/QALY; b) pazienti donne \$85,273/QALY; c) PD-L1 di 1% \$90,309/QALY	no
Rothwell B et al	Nivolumab NS	SoC (chemioterapia)	PD-L1	£50,000/QALY	<i>Nivolumab vs docetaxel:</i>	si

Studio, Paese, Anno	ICI e linea di trattamento	Comparatore	Test del biomarcatore	Threshold (WTP)	Risultati	Costo-efficacia
Inghilterra 2021					a) NSCLC squamoso: ICER £35,657/QALY; b) NSCLC non-squamoso: ICER £38,703/QALY	
					<i>Analisi condotta con sconto specifico per il CDF (Cancer Drugs Fund) confidential NHS Engle (NHSE) PAS (Patient access scheme):</i> a) NSCLC squamoso, £68,576/QALY; b) NSCLC non-squamoso, £73,189/QALY	
Li J et al Cina 2020	Nivolumab 1L	SoC (chemioterapia)	PD-L1	\$150,000/QALY	<i>Nivolumab vs SoC:</i> ICER \$180,307/QALY e \$115,528/LY	si
Aziz MIA et al Singapore 2020	Pembrolizumab 1L	SoC (chemioterapia)	PD-L1	SGD100,000/QALY	<i>Pembrolizumab vs SoC:</i> ICER SGD167,692/QALY	no
					US - <i>Pembrolizumab plus chemioterapia vs SoC:</i> a) NSCLC non-squamoso, ICER \$122,248 b) NSCLC squamoso, ICER \$121,375/QALY	
Wu B et al US e Cina 2020	Pembrolizumab 1L	SoC (chemioterapia)	-PD-L1 TPS >1% e ≥50%  -without EGFR, ALK mutations	\$150,000/QALY for the US e \$29,196/QALY for Cina	<i>Pembrolizumab TPS50 oppure TPS1 add-on in <u>pazienti con PD-L1 TPS test:</u></i> a) NSCLC non-squamoso: PD-L1 TPS con TPS50 non confermato, ICER \$143,282/QALY; PD-L1 TPS con TPS1 non confermato, ICER \$127,661/QALY b) NSCLC squamoso: PD-L1 TPS non confermato con TPS50, ICER \$131,495/QALY;	US si, Cina no

Studio, Paese, Anno	ICI e linea di trattamento	Comparatore	Test del biomarcatore	Threshold (WTP)	Risultati	Costo-efficacia
					PD-L1 TPS non confermato con TPS1, ICER \$121,554/QALY	
					Cina - <i> pembrolizumab add-on</i> : ICERs > \$40,000/QALY senza distinzione di sottogruppi TPS	
Longjiang She et al US 2019	Pembrolizumab 1L	SoC (chemioterapia)	-PD-L1 TPS ≥ 50%, TPS ≥ 20% e TPS ≥ 1%  -without EGFR, ALK mutations	\$150,000/QALY	<i>Pembrolizumab vs SoC</i> : a) PD-L1 TPS ≥ 50%, ICER \$136,228.82/QALY b) PD-L1 TPS ≥ 20%, ICER \$160,625.98 /QALY c) PD-L1 TPS ≥ 1%: ICER \$179,530.17/QALY	si
Wan X et al US 2019	Atezolizumab, bevacizumab, carboplatin, e paclitaxel 1L	ICIs+SoC (bevacizumab, carboplatin, e paclitaxel (BCP)) e SoC (chemioterapia)	PD-L1	\$100,000/QALY	<i>Atezolizumab, bevacizumab, carboplatin, e paclitaxel (ABCP) vs bevacizumab, carboplatin, e paclitaxel (BCP)</i> : NSCLC non-squamoso: ICER \$568,967/QALY  <i>ABCP vs carboplatin e paclitaxel (CP)</i> : NSCLC non-squamoso: ICER \$516,114/QALY	no
Zhou K et al Cina 2019	Pembrolizumab 1L	SoC (chemioterapia)	PD-L1 TPS ≥ 50%, TPS ≥ 20% e TPS ≥ 1%	\$26,508/QALY (Product per Capita of Cina in 2018)	<i>Pembrolizumab monotherapy vs SoC</i> : a) PD-L1 TPS ≥ 50%: ICER \$36,493/QALY; b) PD-L1 TPS ≥ 20%: ICER \$42,311/QALY; c) PD-L1 TPS ≥ 1%: ICER \$39,404/QALY;	no
Bhadhuri A et al Svizzera 2019	Pembrolizumab 1L	SoC (chemioterapia)	PD-L1 TPS ≥ 50%	CHF100,000/QALY	<i>Pembrolizumab vs SoC</i> : CHF 57,402/QALY e CHF 45,531 /LY	si
Chouaid C et al US 2019	Pembrolizumab 1L	SoC (chemioterapia)	PD-L1 TPS ≥ 50%	€100,000€/QALY	<i>Pembrolizumab vs SoC</i> :	si

Studio, Paese, Anno	ICI e linea di trattamento	Comparatore	Test del biomarcatore	Threshold (WTP)	Risultati	Costo-efficacia
					NSCLC squamoso, ICER €84,097/QALY e €66,825/LY	
					<i>Pembrolizumab vs platinum-chemioterapia (paclitaxel plus bevacizumab):</i>	
					NSCLC non-squamoso, ICER €78,729/QALY e €62,846/LY	
Huang M et al US 2019	Pembrolizumab 1L	SoC (chemioterapia)	PD-L1 TPS ≥1%	\$100,000- \$150,000/QALY	<i>Pembrolizumab vs SoC:</i> \$130,155/QALY e \$106,617/LY	si
					<i>Pembrolizumab plus SoC (carboplatin e paclitaxel oppure nab-paclitaxel) vs SoC:</i> ICER \$86,293/QALY e \$72,725/LY	
Insinga RP et al US 2019	Pembrolizumab 1L	SoC (chemioterapia)	PD-L1 TPS ≥ 50% e 1-49%.	\$100,000/QALY	a) Population PD-L1 ≥ 50%, \$99,777/QALY; b) Population PD-L1 1-49%, \$85,986/QALY; c) Population PD-L1 <1, \$87,507/QALY	si
Loong HH et al Hong Kong (Cina) 2020	Pembrolizumab 1L	SoC (chemioterapia)	PD-L1 TPS ≥ 50%	HK\$1017,819/QALY (\$130,490)	<i>Pembrolizumab with TPS ≥ 50% vs platinum doublet chemioterapia:</i> ICER HK\$865,189 (\$110,922)/QALY e HK\$697,462 (\$89,419)/LY	si
Liao W et al Cina 2019	Pembrolizumab 1L	SoC (chemioterapia)	PD-L1	\$100,000/QALY	<i>Pembrolizumab vs chemioterapia:</i> ICER \$103,128 /QALY	no
Aguiar P et al Argentina, Brasile, Peru 2018	Pembrolizumab 1L/2L	SoC (chemioterapia)	PD-L1	Three-times the GDP per capita of each country, according to the World Health Organization's cost-effective definition	<i>Trattamento di prima linea con pembrolizumab vs SoC:</i> a) Brasile, ICER \$63,424/QALY; b) Argentina, ICER \$139,351 /QALY; c) Peru, ICER \$45,866/QALY	no

Studio, Paese, Anno	ICI e linea di trattamento	Comparatore	Test del biomarcatore	Threshold (WTP)	Risultati	Costo-efficacia
					<p><i>Trattamento di seconda linea con pembrolizumab vs SoC:</i></p> <p>a) Brasile, ICER \$168,115/QALY;            b) Argentina, ICER \$223,971/QALY;            c) Peru, ICER \$170,383/QALY</p>	
Hu x et al UK 2018	Pembrolizumab 1L	SoC (chemioterapia)	PD-L1	£50,000/QALY	<p><i>Pembrolizumab vs SoC in pazienti PD-L1 (+):</i></p> <p>ICER £86,913/QALY</p>	no
Insinga RP et al US 2018	Pembrolizumab 1L	SoC (chemioterapia)	PD-L1 TPS ≥ 50%	\$180,000/QALY	<p><i>Pembrolizumab plus SoC vs SoC da solo:</i></p> <p>a) ICER \$104,823/QALY e \$87,242/LY            b) PD-L1 ≥ 50%, ICER/QALY \$103,402;            c) PD-L1 1-49%, ICER \$66,837;            d) PD-L1 &lt;1%, ICER \$183,529</p>	si
Georgieva M et al US, UK 2018	Pembrolizumab 1L	SoC (chemioterapia)	PD-L1 TPS ≥ 50%	\$42,048/QALY for UK e \$100,000/QALY for the US	<p><i>Pembrolizumab plus SoC vs pembrolizumab in monoterapia:</i></p> <p>PD-L1 ≥ 50%, ICER \$147,365/QALY</p>	US si, UK no
Aguiar PN Jr et al US 2018	Nivolumab; Atezolizumab; Pembrolizumab 2L	SoC (chemioterapia)	PD-L1	\$100,000/QALY	<p><i>Nivolumab vs docetaxel:</i></p> <p>a) Tumori squamosi, ICER \$155,605 e \$91,034/LY            b) Tumori non-squamosi, ICER \$187,685/QALY e \$102,8965/LY</p>	si
					<p><i>Atezolizumab vs docetaxel:</i></p> <p>Tutte le istologie,</p>	

Studio, Paese, Anno	ICI e linea di trattamento	Comparatore	Test del biomarcatore	Threshold (WTP)	Risultati	Costo-efficacia
					ICER \$215,802/QALY e \$103,095/LY	
					<i>Pembrolizumab vs docetaxel:</i> PD-L1 $\geq 1$ , ICER \$98,421/QALY e \$49,007/LY	
Huang M et al US 2017	Pembrolizumab 1L	SoC (chemioterapia)	PD-L1 TPS $\geq 50\%$	\$100,000/QALY	<i>Pembrolizumab vs SoC:</i> ICER \$114,194/QALY e \$91,658/LY	si
Matter-Walstra K et al Svizzera 2016	Nivolumab 1L	SoC (chemioterapia)	PD-L1	CHF100,000/QALY	<i>Nivolumab vs SoC in tutti i pazienti:</i> ICER CHF177,478/QALY <i>Nivolumab vs SoC in pazienti con tumore PD-L1 (+):</i> ICER CHF124,891/QALY	no

\*Il punteggio di Charlson è stato calcolato in base alle comorbidità presenti nell'anno precedente la diagnosi di cancro, utilizzando la macro Comorbidity SAS fornita dal National Cancer Institute. Il livello di comorbidità è stato suddiviso in tre gruppi: punteggio di Charlson pari a 0 (Charlson 0), punteggio di Charlson pari a 1 (Charlson 1) e punteggio di Charlson pari a 2+ (Charlson 2+).

#### 4.1.2 Studi nel campo del Cancro uroteliale, della vescica e carcinoma renale

Cinque valutazioni economiche <sup>48-52</sup> sono state condotte su pazienti con diagnosi di tumore uroteliale, dimostrando che avelumab (n=1) <sup>49</sup> e pembrolizumab (n=2) <sup>50,51</sup> erano costo-efficaci nel trattamento di prima linea se preceduti dal test PD-L1 (con soglie fissate negli Stati Uniti e in Svizzera) con un maggiore impatto sul beneficio di sopravvivenza dei pazienti. Al contrario, il trattamento di prima linea con atezolizumab (n=1) [47] e il trattamento di seconda linea con pembrolizumab <sup>52</sup> (n=1) non sono risultati costo-efficaci con una soglia di 150.000 \$/QALY in un contesto statunitense.

Per quanto riguarda il carcinoma a cellule renali da una prospettiva statunitense, nivolumab è risultato conveniente rispetto a everolimus <sup>53</sup> e nivolumab con ipilimumab è risultato conveniente rispetto a sunitinib in entrambi i casi con un test PD-L1 e una soglia di 150.000 \$/QALY <sup>54</sup>, generando un guadagno di 0,34 QALY e 0,98 QALY rispettivamente.

Inoltre, i due studi <sup>55,56</sup> condotti sul tumore della vescica hanno dimostrato che il trattamento di seconda linea con pembrolizumab e atezolizumab non era economicamente vantaggioso rispetto alla chemioterapia in una prospettiva canadese, britannica e australiana, con una WTP inferiore a 100.000 \$/QALY (Figura 8).

#### 4.1.3 Carcinoma a cellule squamose della testa e del collo

Quattro studi su 6 <sup>57-62</sup> hanno rivelato che pembrolizumab <sup>57-59</sup> e nivolumab <sup>61</sup> sono un'opzione economicamente vantaggiosa rispetto al SoC negli Stati Uniti, in Cina, in Svizzera e in Argentina, mentre due hanno registrato che nivolumab non è un'opzione economicamente vantaggiosa rispetto al SoC negli Stati Uniti <sup>62</sup> e al docetaxel in Canada <sup>60</sup>.

#### 4.1.4 Cancro al seno triplo negativo

L'analisi costo-efficacia di atezolizumab più nab-paclitaxel rispetto al solo nab-paclitaxel ha fornito risultati simili. Due modelli di Markov e un modello di sopravvivenza partizionato per più Paesi <sup>63,64</sup> hanno indicato che questa combinazione (atezolizumab più nab-paclitaxel) non era economicamente vantaggiosa rispetto al solo nab-paclitaxel, sia in Cina che negli Stati Uniti. Analogamente, un altro studio basato sul modello di Markov <sup>65</sup> ha confermato questi risultati nella popolazione complessiva (ICER 281.448 \$/QALY; WTP di 200.000 \$/QALY) (Figura 8).

#### 4.1.5 Studi nel campo del Melanoma e carcinoma a cellule di Merkel

Sono state valutate tre analisi di costo-efficacia sugli ICI utilizzati per il trattamento del melanoma e del carcinoma a cellule di Merkel (MCC) <sup>66-68</sup>. Per il MCC metastatico, il trattamento con avelumab con una precedente valutazione di PD-L1 è risultato economicamente vantaggioso rispetto alla migliore terapia di supporto (ICER US\$ 44.885,06/QALY, WTP US\$ 53.333,33 / QALY) e alla chemioterapia (ICER US\$ 42.993,06/QALY) <sup>68</sup> (Figura 8).

Per quanto riguarda i pazienti con melanoma avanzato, nivolumab si è rivelato l'opzione terapeutica più conveniente nei pazienti BRAF wild type e BRAF mutant, come dimostrato dal modello di Markov sviluppato per valutare i costi e i benefici nell'arco della vita di nivolumab rispetto a ipilimumab e dacarbazina (per i pazienti BRAF wild type) e rispetto a ipilimumab, dabrafenib e vemurafenib (per i pazienti BRAF mutant) <sup>66</sup>. Nei pazienti affetti da melanoma avanzato BRAF wild-type, il modello discreto di simulazione di eventi di Tarhini et al <sup>67</sup> ha rilevato che le sequenze di trattamento più efficaci dal punto di vista dei costi iniziavano con anti-PD-1 + anti-CTLA-4 (nivolumab + ipilimumab e chemioterapia con un mix di dacarbazina, temozolomide, paclitaxel e carboplatino + paclitaxel), seguite da chemioterapia o monoterapia con anti-PD-1 (nivolumab e pembrolizumab assumendo una quota uguale). Questo ha fornito un sostanziale guadagno in termini di sopravvivenza aggiustata per la qualità ai pazienti con melanoma avanzato BRAF wild-type.

#### 4.1.6 Studi nel campo del Cancro cervicale e gastrico

È stata condotta una sola analisi di costo-efficacia per il trattamento di pazienti con tumori cervicali persistenti, recidivanti o metastatici che non avevano ricevuto chemioterapia sistemica e non erano suscettibili di trattamento curativo <sup>69</sup>. Attraverso un modello di sopravvivenza partizionata su un orizzonte di vita di 30 anni, Shi et al <sup>69</sup> hanno indicato che pembrolizumab non era conveniente rispetto al placebo. Per quanto riguarda i pazienti in terapia di seconda linea con carcinoma gastrico metastatico, la strategia più efficace è stata pembrolizumab per i pazienti con elevata instabilità dei microsatelliti (MSI-H) e ramucirumab/paclitaxel per tutti gli altri pazienti, ma il modello di Markov ha dato come risultato un ICER elevato, pari a 1.074.620 dollari/QALY. Tra le seguenti strategie, monoterapia con pembrolizumab e terapia di combinazione ramucirumab/paclitaxel per tutti i pazienti e pembrolizumab per i pazienti in base allo stato MSI o all'espressione di PD-L1, l'unica economicamente vantaggiosa è stata la monoterapia con paclitaxel per tutti i pazienti, con un ICER di 53.705 dollari/QALY (WTP 100.000 dollari/QALY negli USA) <sup>70</sup> (Figura 8).

**Tabella 8. Caratteristiche degli studi stratificati per altri tumori solidi.**

Studio, Paese, anno	ICI e linea di trattamento	Comparatore	Test Biomarcatore	Threshold (WTP)	Results	Cost-efficacia
<b>Cancro ai tessuti uroteliali, vescicali e renali (RCC)</b>						
Qin S et al US 2021	Atezolizumab (Cancro uroteliale) 1L	Placebo, SoC (gemcitabine e cisplatino oppure carboplatino)	PD-L1	\$150,000/QALY	<i>Atezolizumab vs placebo:</i> ICER \$434,31/QALY e \$325,352/LY  <i>PD-L1 ≥ 5%:</i> ICER \$325,236/QALY	no
Peng Y et al US 2021	Avelumab (Cancro uroteliale) 1L	BSC monoterapia	PD-L1	\$150,000/QALY	<i>Avelumab vs BSC in monoterapia:</i> a) tutti i pazienti (con PD-L1 sconosciuto), ICER \$102,365/QALY; b) PD-L1-strategia guidata, ICER \$106,253/QALY  <i>PD-L1-strategia guidata vs BSC:</i> ICER \$105,360/QALY  <i>PD-L1-strategia guidata vs avelumab:</i> ICER \$122,653/QALY	si
Hale O et al US 2021	Pembrolizumab (Urothelial Carcer) 1L	SoC (chemioterapia)	PD-L1	\$100,000/QALY	<i>Pembrolizumab vs carboplatin plus gemcitabine:</i> ICER \$78,925/QALY	si
Patterson K et al Sweden 2019	Pembrolizumab (Cancro uroteliale) 1L	SoC (Carboplatin + gemcitabine e gemcitabine monoterapia)	PD-L1	€100,000/QALY	<i>Pembrolizumab vs gemcitabine plus carboplatin</i> ICER €53,055/QALY e 42,967.32/LY  <i>Pembrolizumab vs gemcitabine in monoterapia:</i> ICER €54,415/QALY e 44,025.65/LY	si
Reinhorn D et al US 2019	Nivolumab plus ipilimumab (RCC) 1L	SoC (chemioterapia)	PD-L1	\$150,000/QALY	<i>Nivolumab e ipilimumab vs sunitinib:</i> ICER \$125,739/QALY	si
Criss SD et al US 2019	Pembrolizumab (Cancro uroteliale) 2L	SoC (chemioterapia)	PD-L1	\$150,000/QALY	<i>Pembrolizumab con PD-L1 ≥1% threshold vs SoC:</i> ICER \$122,933/ QALY  <i>Pembrolizumab vs Pembrolizumab con PD-L1 ≥1%:</i> ICER \$197,383/QALY	no

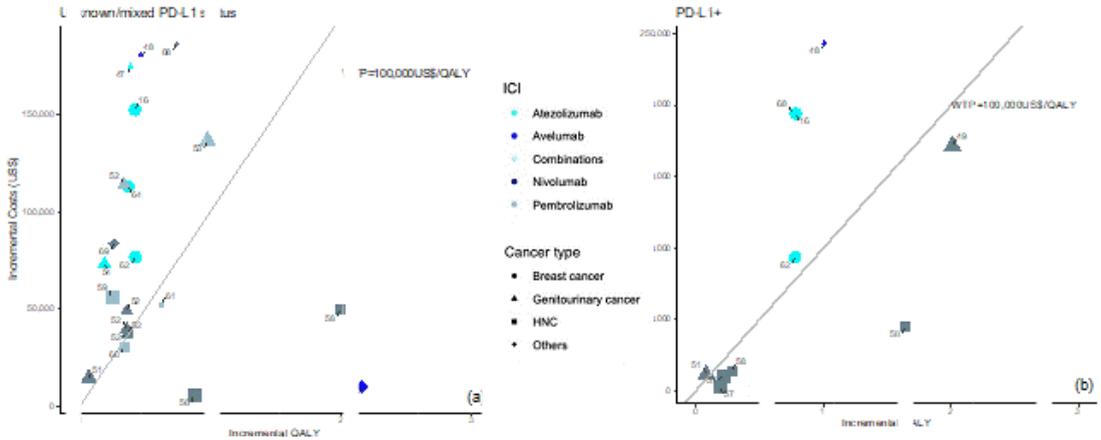
Studio, Paese, anno	ICI e linea di trattamento	Comparatore	Test Biomarcatore	Threshold (WTP)	Results	Cost-efficacia
Sarfaty M et al US 2018	Nivolumab (RCC) 2L	SoC (chemioterapia)	PD-L1	\$100 000- \$150 000/QALY	Nivolumab vs everolimus, ICER \$146 532/QALY Nivolumab vs placebo, ICER \$226,197/QALY	si
Parmar A et al Canada 2020	Atezolizumab (Cancro alla vescica) 2L	SoC (chemioterapia)	PD-L1	\$100,000/QALY	Atezolizumab vs chemioterapia: ICER CA\$430,652/QALY e CA\$292,228/LY Analisi di scenario, PD-L1 ≥ 5: ICER più basso: CA\$334,387/QALY L'analisi di scenario dei benefici osservati rispetto a quelli attesi ha dimostrato un ICER più elevato, con un orizzonte temporale più breve CA\$928,950/QALY	no
Sarfaty M et al US, UK, Canada, e Australia 2018	Pembrolizumab (Cancro alla vescica) 2L	SoC (chemioterapia)	PD-L1	US: \$100,000–150,000/QALY UK: \$25,000–65,000/QALY Canada: \$16,000–80,000/QALY Australia: \$32,000–60,000/QALY	Pembrolizumab vs chemioterapia: a) US, \$122,557/QALY; b) UK, \$91,995/QALY; c) Canada, \$90,099/QALY; d) Australia, \$99,966/QALY	US si, UK, Canada, Australia no
<b>Cancro alle cellule squamose di testa e collo (HNSCC)</b>						
Wurcel V et al Argentina 2021	Pembrolizumab 1L	cetuximab + SoC (platinum + 5-fluorouracil)	PD-L1	\$1,676,122/QALY	-Pembrolizumab in monoterapia, vs TT (cetuximab) + SoC (platinum + 5-fluorouracil): ICER AR \$135,801/LY e AR \$170,985/QALY	si
Zhou K et al Cina 2020	Pembrolizumab 1L	SoC (chemioterapia)	PD-L1	\$100,000/QALY	Pembrolizumab monotherapy vs cetuximab plus chemioterapia: a) popolazione overall, ICER \$14,995/QALY; b) CPS ≥ 1, \$22,779/QALY; c) CPS ≥ 20, ICER \$39,535/QALY Pembrolizumab plus chemioterapia vs SoC: a) popolazione overall, ICER \$43,230/QALY; b) CPS ≥ 1 \$36,157/QALY; c) CPS ≥ 20, ICER \$55,679/QALY	si

Studio, Paese, anno	ICI e linea di trattamento	Comparatore	Test Biomarcatore	Threshold (WTP)	Results	Cost-efficacia
Liu M et al US e Cina 2019	Pembrolizumab 2L	SoC (chemioterapia)	PD-L1	\$100,000/QALY for the US e \$63,564/QALY for Cina	<i>Pembrolizumab group vs PD-L1 CPS treatment:</i> a) Cina, \$7,892/QALY b) US, \$11,900/QALY	si
Zargar M et al Canada 2018	Nivolumab NS	SoC (chemioterapia)	PD-L1	\$100,000/QALY	<i>Nivolumab vs docetaxel:</i> ICER \$144,744/QALY	no
Hirschmann A et al Switzerland 2018	Nivolumab 2L	SoC (chemioterapia)	PD-L1	CHF100,000/QALY	<i>Nivolumab vs SoC:</i> ICER CHF 102,957/QALY	si
Ward MC et al US 2017	Nivolumab NS	SoC (chemioterapia)	PD-L1	\$100,000/QALY	<i>Nivolumab vs SoC:</i> ICER \$140,672/QALY	no
<b>Cancro alla mammella triplo negativo (TNBC)</b>						
Liu X et al Cina 2021	Atezolizumab NS	SoC (chemioterapia)	PD-L1	\$31,316/QALY	<i>Atezolizumab plus nab- paclitaxel vs Nab- paclitaxel:</i> a) ITT, ICER \$176,056/QALY b) PD-L1(+), ICER \$118,146/QALY c) PD-L1(-), ICER \$323,077/QALY	no
Weng X et al US e Cina 2020	Atezolizumab 1L	SoC (chemioterapia)	PD-L1	\$150,000/ QALY for the US e \$29,383/ QALY for Cina	<i>AnP vs nab-paclitaxel: Atezolizumab in combinazione con nab- paclitaxel (AnP) vs nab-paclitaxel in monoterapia</i> a) popolazione US ITT, ICER \$331,996.89/QALY e \$242,461.27/LY; b) US PD-L1-(+), e \$229,359.88/QALY e \$169,847.95/LY; c) popolazione cinese ITT, ICER \$106,339.26/QALY e 77,660.83/LY; d) Cina PD-L1-(+), \$72,971.88/QALY e \$54,037.89/LY	no
Wu B et al US 2020	Atezolizumab 1L	SoC (chemioterapia)	PD-L1	\$200,000/QALY	<i>Atezolizumab plus nab- paclitaxel vs nab- paclitaxel:</i> a) popolazione overall, ICER \$281,448/QALY; b) CPS $\geq 1$ , ICER \$196,073/QALY guadagnati	a) no b) si

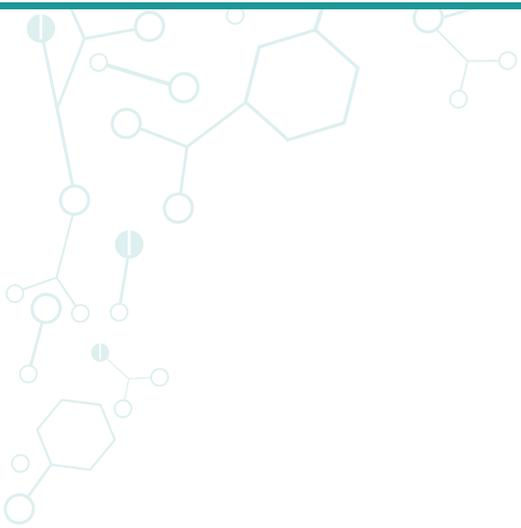
Studio, Paese, anno	ICI e linea di trattamento	Comparatore	Test Biomarcatore	Threshold (WTP)	Results	Cost-efficacia
<b>Melanoma</b>						
Meng Y et al UK 2018	Nivolumab; Ipilimumab NS	Ipilumab, dabrafenib, vemurafenib +SoC (dacarbazine)	PD-L1, BRAF	£50,000/QALY	Atezolizumab plus nab-paclitaxel con test PD-L1: ICER \$183,508/QALY  BRAF mutation (-): a) nivolumab vs ipilimumab: ICER £24,483/QALY b) ipilimumab vs dacarbazine: ICER £22,589/QALY  BRAF mutation (+): a) nivolumab vs ipilimumab (unico comparatore non-dominato), ICER £17,362/QALY	si
Tarhini A et al US 2018	All 1L	TT (anti-PD-1 sequenza iniziale)	PD-L1, CTLA-4	\$150,000/QALY	Anti PD-1 + anti-CTLA-4 seguiti da chemioterapia vs anti-PD-1 sequenza iniziale: ICER \$30,955/QALY	si
Chang WC et al. Taiwan 2021	Avelumab NS	SoC (chemioterapia)	PD-L1	\$53,333.33/QALY	Avelumab vs BSC: ICER US\$44 885.06/QALY Avelumab vs SoC: ICER US\$42 993.06/ QALY	si
<b>Cancro cervicale</b>						
Shi Y et al US 2021	Pembrolizumab NS	Placebo	PD-L1	\$150,000/QALY	Pembrolizumab vs placebo: a) ITT patients, ICER \$247,663/QALY; b) PD-L1 CPS ≥ 1, ICER \$253,322/QALY; c) PD-L1 CPS ≥ 10, ICER \$214,212/QALY	no
<b>Cancro gastrico</b>						
Lauren B et al US 2020	Pembrolizumab 2L	Nessun trattamento di seconda linea	PD-L1	\$100,000/QALY	Pembrolizumab per pazienti MSI-H e ramucirumab/paclitaxel for tutti gli altri pazienti vs paclitaxel: ICER of \$1,074,620/QALY;  Paclitaxel in monoterapia per tutti i pazienti: ICER of \$53,705/QALY	no

Abbreviazioni: Standard of care (SoC); target therapy (TT); combined positive score (CPS); best supportive care (BSC); incremental cost-effectiveness ratio (ICER); quality-adjusted life-year (QALY); Life-years (LYs); United States (US); United Kingdom (UK); Immune checkpoint inhibitor (ICI).

**Figura 8. Risultati dei diversi studi su un piano di costo-efficacia per i pazienti con tumori diversi dal NSCLC con stato PD-L1 sconosciuto/misto (a) o PD-L1 positivo (b).**



Note: Le figure mostrano i QALY incrementali e i costi incrementali (aggiustati) per i diversi inibitori del checkpoint immunitario (ICI) per i tumori diversi dal NSCLC in base al tipo di tumore (identificato dal tipo di marcatore) e agli inibitori del checkpoint immunitario (identificati dal colore del marcatore); la dimensione del marcatore identifica il trattamento di prima linea (maggiore) o di seconda linea (minore). Gli studi sono etichettati con il numero di riferimento e gli studi per i quali sono disponibili risultati per più di un Paese sono rappresentati più di una volta.



# CAPITOLO 5

## Profili di costo-efficacia degli inibitori del checkpoint immunitario





Il presente studio ha esaminato il profilo di costo-efficacia degli inibitori del checkpoint immunitario nei tumori solidi associati al test dei biomarcatori. La maggior parte degli studi inclusi<sup>9,11-13,15,17-19,21-47</sup> si è focalizzata sul carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), seguito dal carcinoma a cellule squamose della testa e del collo (HNSCC) e dai tumori genito-urinari. Questa revisione ha dimostrato che l'implementazione di un approccio con previo test PD-L1 offre una strategia economicamente vantaggiosa per il trattamento dei tumori solidi prevalenti, soprattutto nel caso del NSCLC trattato con pembrolizumab come opzione di trattamento di prima linea e nivolumab come opzione di prima e seconda linea.

Nonostante gli studi riguardanti altri tumori solidi fossero in netta minoranza, la strategia con test del biomarcatore si è rivelata economicamente vantaggiosa anche in questi casi. In particolare, per i pazienti affetti da carcinoma uroteliale trattati in prima linea con avelumab e pembrolizumab, nonché per quelli affetti da carcinoma a cellule renali trattati con nivolumab, l'approccio biomarcatore-driven ha dimostrato un profilo di costo-efficacia favorevole. Coerentemente con questi risultati, le linee guida della Società Europea di Oncologia Medica (ESMO) sul NSCLC sottolineano l'importanza della sottotipizzazione molecolare nel guidare il processo decisionale terapeutico, raccomandandone l'esecuzione ogni volta che sia possibile<sup>71,72</sup>. Pertanto, per i pazienti con NSCLC avanzato, l'ESMO raccomanda di determinare l'espressione di PD-L1 tra altri elementi, come il test dell'EGFR, le mutazioni di BRAF e l'analisi dei riarrangiamenti di ALK, ROS1 e NTRK<sup>72</sup>. In generale, le linee guida internazionali concordano sulla necessità di eseguire il test di PD-L1 e altri biomarcatori nel NSCLC avanzato, approvando le terapie mirate di prima linea in Europa<sup>73-75</sup>. Queste linee guida supportano l'adozione di trattamenti personalizzati basati su test genetico-molecolari, evidenziando come la stratificazione dei pazienti possa ottimizzare l'efficacia delle terapie e ridurre gli effetti collaterali, migliorando così sia gli esiti clinici sia la gestione economica delle risorse sanitarie.

Dal presente studio si evince che numerosi studi hanno evidenziato il potenziale della sovraespressione di PD-L1 come biomarcatore predittivo cruciale per valutare la risposta agli anticorpi anti-PD-L1, con conseguente miglioramento degli esiti clinici<sup>76-79</sup>. Tuttavia, l'implementazione di queste nuove e più efficaci terapie è stata riconosciuta come essenziale, ma al contempo costo-proibitiva<sup>80</sup>. Le valutazioni economiche incluse nella presente revisione della letteratura scientifica<sup>9,12,13,15,17,22,24,25,27,30-32</sup> hanno confermato che i pazienti affetti da NSCLC con elevati livelli di PD-L1 nel tumore, con uno score proporzionale  $\geq 50\%$  per la terapia di prima linea con pembrolizumab, hanno mostrato tassi di risposta superiori all'immunoterapia e hanno sperimentato una maggiore sopravvivenza rispetto a quelli sottoposti a chemioterapia convenzionale.

Sulla base di risultati clinici convalidati, questa revisione sistematica ha rafforzato le conoscenze riguardanti l'approccio terapeutico con inibitori del checkpoint immunitario associati a biomarcatori genetico-molecolari, dimostrandone non solo l'efficacia dal punto di vista clinico, ma anche il vantaggio economico. Le valutazioni economiche hanno indicato una soglia di costo favorevole, compresa tra 100.000 dollari per QALY e 150.000 dollari per QALY. Tuttavia, contrariamente alla maggior parte delle valutazioni farmacoeconomiche, un risultato fondamentale di questa revisione, derivante da un sottoinsieme distinto di studi, ha rivelato che il test PD-L1 associato al trattamento con pembrolizumab di prima linea nel carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) non è costo-efficace quando la soglia di disponibilità a pagare (WTP) è inferiore a 100.000 dollari per QALY. Questa divergenza nei risultati sottolinea l'importanza cruciale della WTP come fattore decisivo nel determinare il rapporto costo-efficacia di questo approccio terapeutico. La variabilità della WTP influisce significativamente sulla percezione del valore economico delle terapie, evidenziando la necessità di considerare attentamente le soglie di pagamento nelle valutazioni farmacoeconomiche <sup>11,18,33,36-38,40,44,46</sup>. Pertanto, mentre l'approccio con test PD-L1 e trattamento con pembrolizumab di prima linea si dimostra generalmente efficace e vantaggioso dal punto di vista economico, le differenze nelle soglie di WTP possono alterare le conclusioni sull'effettiva costo-efficacia, come evidenziato da studi specifici. Risultati altrettanto simili sono emersi relativamente all'associazione del test genetico -molecolare e la successiva somministrazione di nivolumab. Infatti, alcuni studi dimostrano che il test con biomarcatori non risulta economicamente vantaggioso quando associato al trattamento di seconda linea con nivolumab <sup>45</sup>, in combinazione con un altro anticorpo monoclonale o quando la soglia WTP è al di sotto di 100.000 dollari per QALY <sup>39,45</sup>.

Relativamente al trattamento immunoterapico di altri tumori solidi, quali il cancro alla vescica <sup>55,56</sup>, del collo dell'utero <sup>69</sup> e del carcinoma mammario triplo negativo (TNBC) <sup>63-65</sup>, nessuna valutazione economica ha ritenuto sostenibili i costi dell'approccio con test dei biomarcatori in contesti in cui la soglia fosse inferiore a 100.000 dollari per QALY. Questi risultati si discostano dall'approvazione di pembrolizumab da parte della FDA, prevista, ad esempio, per pazienti con carcinoma cervicale metastatico ricorrente dopo fallimento da platino, limitatamente ai tumori solidi con positività al test del biomarcatore <sup>81</sup>.

Per far luce su questi risultati, possiamo analizzare gli esiti del trial clinico KEYNOTE-826 <sup>82</sup>, progettato per valutare sopravvivenza libera da progressione della malattia (PFS - *Progression-Free Survival*) e la sopravvivenza globale (OS - *Overall Survival*) in pazienti con carcinoma della cervice uterina in seguito a test genetici, così come il trial clinico EMPOW-ER <sup>83</sup>. Sebbene entrambi gli studi abbiano raggiunto gli endpoint primari, le analisi dei

sottogruppi hanno sollevato discussioni sui benefici degli ICI per tutte i pazienti con diagnosi di carcinoma cervicale <sup>84</sup>.

Nonostante i limiti dell'espressione di PD-L1 come biomcatore predittivo, la sua integrazione nel processo decisionale clinico ha il potenziale di promuovere significativi avanzamenti nella ricerca sull'immunoterapia <sup>85</sup>. L'espressione di PD-L1 non è sempre un indicatore perfetto della risposta al trattamento, presentando variazioni in termini di sensibilità e specificità. Tuttavia, il suo utilizzo permette di stratificare i pazienti in modo più mirato, migliorando l'efficacia complessiva delle terapie immunologiche. Di conseguenza, si può concludere che l'impiego di una combinazione di biomcatore dovrebbe essere considerato nella valutazione per indirizzare l'eleggibilità al trattamento verso una maggiore specificità. Questo approccio multimodale potrebbe massimizzare i benefici per ogni singolo paziente, consentendo terapie più personalizzate e potenzialmente più efficaci <sup>84</sup>.

Questo studio presenta diversi punti di forza distintivi. Innanzitutto, la ricerca completa della letteratura fornisce una base solida e aggiornata su cui poggiano le conclusioni. La natura dell'obiettivo è un altro aspetto rilevante: l'indagine sull'impatto economico e sulla sostenibilità dei sistemi sanitari in relazione all'immunoterapia e ai test sui biomcatore è un campo ancora poco esplorato. Inoltre, la revisione è stata condotta con un approccio sistematico, garantendo una panoramica esaustiva del rapporto costo-efficacia dei test sui biomcatore a livello globale e su un'ampia gamma di tumori. Questo metodo rigoroso non solo assicura l'inclusione di una vasta gamma di studi e dati, ma permette anche di delineare con maggiore precisione le tendenze e le implicazioni economiche di queste tecnologie avanzate in diversi contesti clinici.

Tuttavia, questa revisione presenta alcune limitazioni. Il limite principale risiede nell'inclusione di studi che hanno coinvolto il test PD-1, che rappresenta solo il 3% (2 studi) dell'analisi complessiva. Questi studi sono specificamente limitati al trattamento con pembrolizumab nel carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC). A causa di questa rappresentazione limitata del test PD-1 e della mancanza di significatività statistica derivante, risulterebbe interessante condurre in futuro un'analisi separata relativamente ai biomcatore PD-1 rispetto a PD-L1 per ottenere un robusto confronto. Un'altra limitazione è legata alla metodologia utilizzata per condurre le analisi di costo-efficacia (CEA) in quanto non è possibile considerare tutti i potenziali fattori legati ai costi o tenere conto delle incertezze che circondano i fattori esaminati, come le forze economiche e di mercato globali, le variazioni nella pratica clinica e nei modelli di riferimento o i rimborsi specifici delle singole compagnie assicurative. Le soglie di disponibilità a pagare (WTP) stabilite non incorporano alcuni fattori cruciali, come l'impatto finanziario sui pazienti e sui fornitori di cure di supporto,

l'utilizzo di altre terapie oncologiche costose o le componenti di costo indirette, come la capacità dei pazienti di partecipare alla vita lavorativa e contribuire alla forza lavoro e all'economia. È fondamentale, in futuro, considerare una gamma più ampia di fattori economici e clinici per ottenere una valutazione più completa e accurata dell'impatto economico dell'immunoterapia e dei test genetico-molecolari.

# CAPITOLO 6

## Conclusioni e Prospettive Future





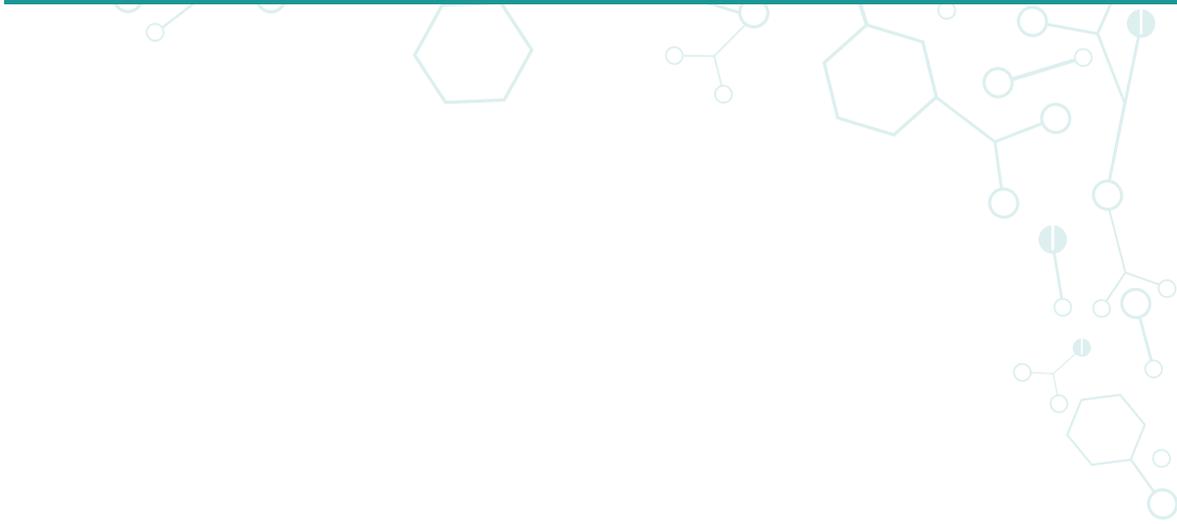
Il presente studio ha messo in luce come l'impiego dei test genetico-molecolari, e più nello specifico del test del biomarcatore PD-L, rappresenti una strategia economicamente vantaggiosa per il trattamento dei principali tumori solidi effettuato con inibitori del checkpoint immunitario (ICI). In particolare, tale strategia si è dimostrata efficace nel carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), sia come trattamento di prima linea con pembrolizumab, sia come trattamento di prima e seconda linea con nivolumab. Analogamente, risultati positivi sono stati osservati anche nel carcinoma a cellule renali e uroteliale.

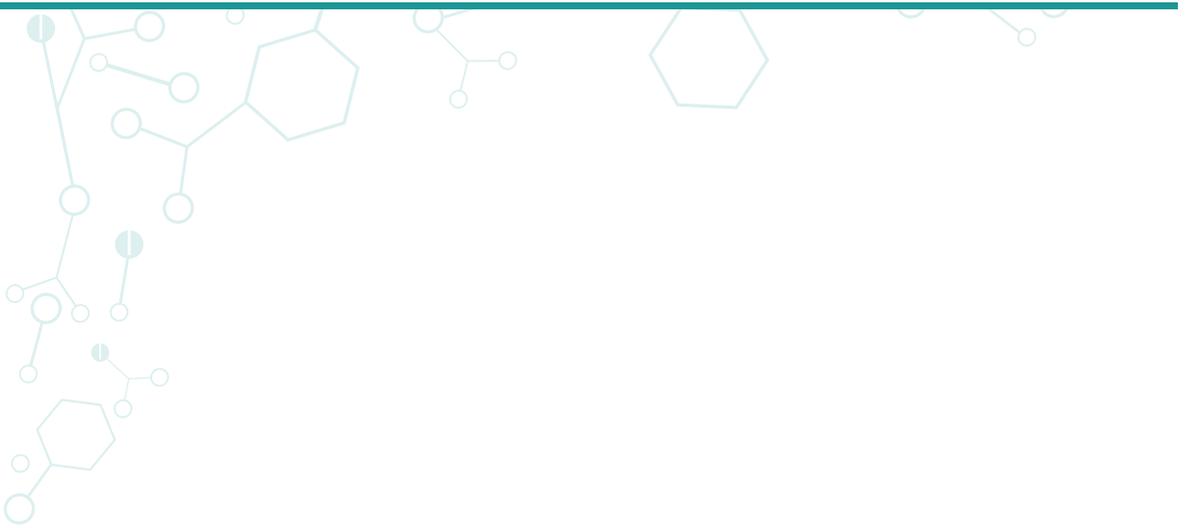
Tuttavia, il rapporto costo-efficacia di queste immunoterapie diminuisce significativamente al diminuire della soglia di disponibilità a pagare (WTP), in particolare al di sotto dei 100.000 dollari per QALY. Tale risultato evidenzia l'importanza di considerare attentamente il contesto economico nel quale tali terapie vengono implementate. Pertanto, è imperativo validare l'efficacia dei biomarcatori non solo in termini di risposta clinica, ma anche in relazione alla qualità della vita dei pazienti e alla sostenibilità economica del sistema sanitario.

L'approccio basato sui test dei biomarcatori rappresenta un modello virtuoso che offre ai pazienti maggiori possibilità di ricevere terapie mirate ed efficaci. Questo metodo consente di ridurre al minimo gli eventi avversi associati a trattamenti non specifici, migliorando significativamente la qualità della vita dei pazienti. Inoltre, l'ottimizzazione delle risorse sanitarie attraverso l'uso mirato di terapie specifiche permette una gestione più efficiente e sostenibile dei costi sanitari.

Guardando al futuro, è essenziale continuare a sviluppare e affinare i test sui biomarcatori per ampliare la loro applicabilità a una gamma più ampia di tumori e terapie. La ricerca dovrebbe infatti focalizzarsi non solo sull'identificazione di nuovi biomarcatori, ma anche sulla comprensione delle interazioni complesse tra questi e le risposte terapeutiche. Inoltre, la sostenibilità economica dovrà essere costantemente monitorata e valutata, integrando nuovi dati di real world al fine di garantire che le innovazioni terapeutiche possano essere accessibili in modo equo.

In conclusione, l'integrazione dei test sui biomarcatori nella pratica clinica rappresenta un passo avanti significativo verso una medicina sempre più personalizzata e mirata. Questo approccio non solo migliora gli esiti clinici e la qualità di vita dei pazienti, ma rappresenta anche un modello di efficienza economica, garantendo al contempo una migliore qualità della vita per i pazienti e una gestione ottimale delle risorse sanitarie.





# Bibliografia





1. Reis-Filho, J. S. Next-generation sequencing. *Breast Cancer Research* **11**, S12 (2009).
2. Matthijs, G. *et al.* Guidelines for diagnostic next-generation sequencing. *European Journal of Human Genetics* **24**, 2–5 (2016).
3. ISPOR. Good Practice for Economic Evaluation. <https://www.ispor.org/heor-resources/good-practices/economic-evaluation>.
4. Page, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* **372**, n71 (2021).
5. Mucherino, S. *et al.* Cost-effectiveness of treatment optimisation with biomarkers for immunotherapy in solid tumours: a systematic review protocol. *BMJ Open* **11**, e048141 (2021).
6. Dobosz, P. & Dzieciatkowski, T. The Intriguing History of Cancer Immunotherapy. *Front Immunol* **10**, (2019).
7. CCEMG-EPPI. Centre Cost Converter v.1.4. <https://epi.ioe.ac.uk/costconversion/default.aspx>.
8. Andrews, J. C. *et al.* GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation’s direction and strength. *J Clin Epidemiol* **66**, 726–735 (2013).
9. Barbier, M. C., Pardo, E., Panje, C. M., Gautschi, O. & Lupatsch, J. E. A cost-effectiveness analysis of pembrolizumab with or without chemotherapy for the treatment of patients with metastatic, non-squamous non-small cell lung cancer and high PD-L1 expression in Switzerland. *The European Journal of Health Economics* **22**, 669–677 (2021).
10. Qiao, L., Zhou, Z., Zeng, X. & Tan, C. Cost-Effectiveness of Domestic PD-1 Inhibitor Camrelizumab Combined With Chemotherapy in the First-Line Treatment of Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer in China. *Front Pharmacol* **12**, (2021).
11. Peng, Y. *et al.* First-Line Atezolizumab for Metastatic NSCLC with High PD-L1 Expression: A United States-Based Cost-Effectiveness Analysis. *Adv Ther* **38**, 2447–2457 (2021).

12. Panje, C. M. *et al.* A cost-effectiveness analysis of consolidation immunotherapy with durvalumab in stage III NSCLC responding to definitive radiochemotherapy in Switzerland. *Annals of Oncology* **31**, 501–506 (2020).
13. Weng, X. *et al.* Cost-Utility Analysis of Pembrolizumab Versus Chemotherapy as First-Line Treatment for Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With Different PD-L1 Expression Levels. *Oncology Research Featuring Preclinical and Clinical Cancer Therapeutics* **28**, 117–125 (2020).
14. Li, J. *et al.* Cost-Effectiveness Analysis of Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Chemotherapy as First-Line Treatment in Advanced NSCLC. *Immunotherapy* **12**, 1067–1075 (2020).
15. Wu, B. & Lu, S. The effect of PD-L1 categories-directed pembrolizumab plus chemotherapy for newly diagnosed metastatic non-small-cell lung cancer: a cost-effectiveness analysis. *Transl Lung Cancer Res* **9**, 1770–1784 (2020).
16. Loong, H. H. *et al.* Cost Effectiveness of PD-L1-Based Test-and-Treat Strategy with Pembrolizumab as the First-Line Treatment for Metastatic NSCLC in Hong Kong. *Pharmacoecon Open* **4**, 235–247 (2020).
17. Wan, N. *et al.* Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab plus chemotherapy with PD-L1 test for the first-line treatment of NSCLC. *Cancer Med* **9**, 1683–1693 (2020).
18. Criss, S. D. *et al.* Cost-effectiveness of pembrolizumab for advanced non-small cell lung cancer patients with varying comorbidity burden. *PLoS One* **15**, e0228288 (2020).
19. Liu, Q. *et al.* Nivolumab Versus Docetaxel for Previously Treated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in China: A Cost-Effectiveness Analysis. *Clin Drug Investig* **40**, 129–137 (2020).
20. Aziz, M. I. A. *et al.* Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab monotherapy versus chemotherapy for previously untreated advanced non-small cell lung cancer. *J Med Econ* **23**, 952–960 (2020).
21. Insinga, R. P., Feliciano, J. L., Qiao, N., Vandormael, K. & Zhang, Y. Cost-effectiveness of pembrolizumab + chemotherapy versus chemotherapy and pembrolizumab monotherapy in first line treatment of NSCLC in the US – updated analyses with additional trial follow-up. *J Med Econ* **24**, 792–805 (2021).

22. She, L. *et al.* Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab versus chemotherapy as first-line treatment in locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score 1% or greater. *Lung Cancer* **138**, 88–94 (2019).
23. Hu, H. *et al.* Cost-Effectiveness Analysis of Nivolumab Plus Ipilimumab vs. Chemotherapy as First-Line Therapy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Front Oncol* **10**, (2020).
24. Liu, Q. *et al.* First-Line ICI Monotherapies for Advanced Non-small-cell Lung Cancer Patients With PD-L1 of at Least 50%: A Cost-Effectiveness Analysis. *Front Pharmacol* **12**, (2021).
25. Rothwell, B., Kiff, C., Ling, C. & Brodtkorb, T. -H. Cost Effectiveness of Nivolumab in Patients with Advanced, Previously Treated Squamous and Non-squamous Non-small-cell Lung Cancer in England. *Pharmacoecon Open* **5**, 251–260 (2021).
26. Cheng, S. *et al.* Atezolizumab compared to chemotherapy for first-line treatment in non-small cell lung cancer with high PD-L1 expression: a cost-effectiveness analysis from US and Chinese perspectives. *Ann Transl Med* **9**, 1481–1481 (2021).
27. Liu, G., Kang, S., Wang, X. & Shang, F. Cost-Effectiveness Analysis of Atezolizumab Versus Chemotherapy as First-Line Treatment for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With Different PD-L1 Expression Status. *Front Oncol* **11**, (2021).
28. Cai, Y. *et al.* Cost-Effectiveness Analysis of Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Platinum Versus Chemotherapy Alone as First-Line Treatment in Metastatic Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer: A Reconstruction of Partitioned Survival Model Based on Time Dependent Pricing Mechanism of Patient Assistance Program. *Front Oncol* **11**, (2021).
29. Yang, S.-C. *et al.* Cost-Effectiveness of Nivolumab Plus Ipilimumab With and Without Chemotherapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Front Oncol* **11**, (2021).
30. Bhadhuri, A., Insinga, R., Guggisberg, P., Panje, C. & Schwenkglenks, M. Cost effectiveness of pembrolizumab vs chemotherapy as first-line treatment for metastatic NSCLC that expresses high levels of PD-L1 in Switzerland. *Swiss Med Wkly* (2019) doi:10.4414/smw.2019.20170.
31. Li, J. *et al.* Cost-Effectiveness Analysis of Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Chemotherapy as First-Line Treatment in Advanced NSCLC. *Immunotherapy* **12**, 1067–1075 (2020).

32. Chouaid, C. *et al.* Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab versus standard-of-care chemotherapy for first-line treatment of PD-L1 positive (>50%) metastatic squamous and non-squamous non-small cell lung cancer in France. *Lung Cancer* **127**, 44–52 (2019).
33. Huang, M. *et al.* Cost–Effectiveness of Pembrolizumab Versus Chemotherapy as First - Line Treatment in PD-L1-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer in the USA. *Immunotherapy* **11**, 1463–1478 (2019).
34. Wan, X. *et al.* First-line atezolizumab in addition to bevacizumab plus chemotherapy for metastatic, nonsquamous non–small cell lung cancer: A United States–based cost-effectiveness analysis. *Cancer* **125**, 3526–3534 (2019).
35. Insinga, R. P. *et al.* Cost-effectiveness of pembrolizumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy and pembrolizumab monotherapy in the first-line treatment of squamous non-small-cell lung cancer in the US. *Curr Med Res Opin* **35**, 1241–1256 (2019).
36. Matter-Walstra, K. *et al.* A Cost-Effectiveness Analysis of Nivolumab versus Docetaxel for Advanced Nonsquamous NSCLC Including PD-L1 Testing. *Journal of Thoracic Oncology* **11**, 1846–1855 (2016).
37. Qin, S. *et al.* Cost-Effectiveness of Atezolizumab Plus Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Urothelial Cancer. *Adv Ther* **38**, 3399–3408 (2021).
38. Peng, Y. *et al.* Cost-Effectiveness of Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma in the United States. *Adv Ther* **38**, 5710–5720 (2021).
39. Hale, O. *et al.* Cost-effectiveness of Pembrolizumab versus Carboplatin-based Chemotherapy as First-line Treatment of PD-L1–positive Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma Ineligible for Cisplatin-based Therapy in the United States. *Clin Genitourin Cancer* **19**, e17–e30 (2021).
40. Zhou, K., Jiang, C. & Li, Q. Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab monotherapy and chemotherapy in the non-small-cell lung cancer with different PD-L1 tumor proportion scores. *Lung Cancer* **136**, 98–101 (2019).
41. Liao, W., Huang, J., Hutton, D. & Li, Q. Cost-effectiveness analysis of first-line pembrolizumab treatment for PD-L1 positive, non-small cell lung cancer in China. *J Med Econ* **22**, 344–349 (2019).

42. Insinga, R. P. *et al.* Cost-effectiveness of pembrolizumab in combination with chemotherapy in the 1st line treatment of non-squamous NSCLC in the US. *J Med Econ* **21**, 1191–1205 (2018).
43. Georgieva, M., da Silveira Nogueira Lima, J. P., Aguiar, P., de Lima Lopes, G. & Haaland, B. Cost-effectiveness of pembrolizumab as first-line therapy for advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* **124**, 248–254 (2018).
44. Aguiar, P. N. *et al.* The effect of PD-L1 testing on the cost-effectiveness and economic impact of immune checkpoint inhibitors for the second-line treatment of NSCLC. *Annals of Oncology* **28**, 2256–2263 (2017).
45. Hu, X. & Hay, J. W. First-line pembrolizumab in PD-L1 positive non-small-cell lung cancer: A cost-effectiveness analysis from the UK health care perspective. *Lung Cancer* **123**, 166–171 (2018).
46. Aguiar, P. *et al.* COSt–Effectiveness and Budget Impact of Lung Cancer Immunotherapy in South America: Strategies to Improve Access. *Immunotherapy* **10**, 887–897 (2018).
47. Huang, M. *et al.* Cost Effectiveness of Pembrolizumab vs. Standard-of-Care Chemotherapy as First-Line Treatment for Metastatic NSCLC that Expresses High Levels of PD-L1 in the United States. *Pharmacoeconomics* **35**, 831–844 (2017).
48. Patterson, K. *et al.* Cost-effectiveness of Pembrolizumab for Patients with Advanced, Unresectable, or Metastatic Urothelial Cancer Ineligible for Cisplatin-based Therapy. *Eur Urol Oncol* **2**, 565–571 (2019).
49. Reinhorn, D. *et al.* A Cost-Effectiveness Analysis of Nivolumab and Ipilimumab Versus Sunitinib in First-Line Intermediate- to Poor-Risk Advanced Renal Cell Carcinoma. *Oncologist* **24**, 366–371 (2019).
50. Criss, S. D. *et al.* Effect of PD-L1 testing on the cost-effectiveness and budget impact of pembrolizumab for advanced urothelial carcinoma of the bladder in the United States. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* **37**, 180.e11-180.e18 (2019).
51. Sarfaty, M. *et al.* Cost Effectiveness of Nivolumab in Advanced Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol* **73**, 628–634 (2018).
52. Parmar, A. *et al.* A Cost–Utility Analysis of Atezolizumab in the Second-Line Treatment of Patients with Metastatic Bladder Cancer. *Current Oncology* **27**, 386–394 (2020).

53. Sarfaty, M. *et al.* Cost-effectiveness of Pembrolizumab in Second-line Advanced Bladder Cancer. *Eur Urol* **74**, 57–62 (2018).
54. Wurcel, V. *et al.* Cost-Effectiveness of Pembrolizumab Regimens for the First-Line Treatment of Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in Argentina. *Adv Ther* **38**, 2613–2630 (2021).
55. Zhou, K. *et al.* Pembrolizumab alone or with chemotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck: A cost-effectiveness analysis from Chinese perspective. *Oral Oncol* **107**, 104754 (2020).
56. Liu, M. *et al.* Cost-Effectiveness Analysis Of Pembrolizumab In The Treatment Of Advanced Recurrent Metastatic Head And Neck Squamous Cell Carcinoma In China And The United States. *Cancer Manag Res* **Volume 11**, 9483–9493 (2019).
57. Zargar, M., McFarlane, T., Chan, K. K. W. & Wong, W. W. L. Cost -Effectiveness of Nivolumab in Recurrent Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Oncologist* **23**, 225–233 (2018).
58. Hirschmann, A. *et al.* Cost-effectiveness of nivolumab in the treatment of head and neck cancer. *Oral Oncol* **87**, 104–110 (2018).
59. Ward, M. C. *et al.* Cost-effectiveness of nivolumab for recurrent or metastatic head and neck cancer☆. *Oral Oncol* **74**, 49–55 (2017).
60. Liu, X., Lang, Y., Liao, Y. & Zhu, Y. Atezolizumab Plus Chemotherapy vs. Chemotherapy in Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: A Cost-Effectiveness Analysis. *Front Public Health* **9**, (2021).
61. Weng, X. *et al.* First-Line Treatment With Atezolizumab Plus Nab-Paclitaxel for Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *Am J Clin Oncol* **43**, 340–348 (2020).
62. Wu, B. & Ma, F. Cost-effectiveness of adding atezolizumab to first-line chemotherapy in patients with advanced triple-negative breast cancer. *Ther Adv Med Oncol* **12**, 175883592091600 (2020).
63. Meng, Y. *et al.* The cost-effectiveness of nivolumab monotherapy for the treatment of advanced melanoma patients in England. *The European Journal of Health Economics* **19**, 1163–1172 (2018).

64. Tarhini, A. *et al.* Sequential Treatment Approaches in the Management of BRAF Wild-Type Advanced Melanoma: A Cost-Effectiveness Analysis. *Immunotherapy* **10**, 1241–1252 (2018).
65. Chang, W. *et al.* A cost-utility analysis of avelumab for metastatic Merkel cell carcinoma in Taiwan. *Cancer Rep* **4**, (2021).
66. Shi, Y., Chen, J., Shi, B. & Liu, A. Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab for treatment of US patients with persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer. *Gynecol Oncol* **164**, 379–385 (2022).
67. Lauren, B. *et al.* Cost-Effectiveness Analysis of Biomarker-Guided Treatment for Metastatic Gastric Cancer in the Second-Line Setting. *J Oncol* **2020**, 1–10 (2020).
68. Wang, Q., Bardhan, K., Boussiotis, V. A. & Patsoukis, N. The PD-1 Interactome. *Adv Biol* **5**, (2021).
69. Paver, E. C. *et al.* Programmed death ligand-1 (PD-L1) as a predictive marker for immunotherapy in solid tumours: a guide to immunohistochemistry implementation and interpretation. *Pathology* **53**, 141–156 (2021).
70. Vesely, M. D., Zhang, T. & Chen, L. Resistance Mechanisms to Anti-PD Cancer Immunotherapy. *Annu Rev Immunol* **40**, 45–74 (2022).
71. Kerr, K. M. *et al.* The evolving landscape of biomarker testing for non-small cell lung cancer in Europe. *Lung Cancer* **154**, 161–175 (2021).
72. Planchard, D. *et al.* Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* **29**, iv192–iv237 (2018).
73. Kalemkerian, G. P. *et al.* Molecular Testing Guideline for the Selection of Patients With Lung Cancer for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the Study of Lung Cancer/Association for Molecular Pathology Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology* **36**, 911–919 (2018).
74. Lindeman, N. I. *et al.* Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study

- of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med* **142**, 321–346 (2018).
75. Wu, Y.-L. *et al.* Pan-Asian adapted Clinical Practice Guidelines for the management of patients with metastatic non-small-cell lung cancer: a CSCO–ESMO initiative endorsed by JSMO, KSMO, MOS, SSO and TOS. *Annals of Oncology* **30**, 171–210 (2019).
76. Incorvaia, L. *et al.* Programmed Death Ligand 1 (PD-L1) as a Predictive Biomarker for Pembrolizumab Therapy in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). *Adv Ther* **36**, 2600–2617 (2019).
77. Del Re, M. *et al.* Blood-based PD-L1 analysis in tumor-derived extracellular vesicles: Applications for optimal use of anti-PD-1/PD-L1 axis inhibitors. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer* **1875**, 188463 (2021).
78. Patel, S. P. & Kurzrock, R. PD-L1 Expression as a Predictive Biomarker in Cancer Immunotherapy. *Mol Cancer Ther* **14**, 847–856 (2015).
79. Ancevski Hunter, K., Socinski, M. A. & Villaruz, L. C. PD-L1 Testing in Guiding Patient Selection for PD-1/PD-L1 Inhibitor Therapy in Lung Cancer. *Mol Diagn Ther* **22**, 1–10 (2018).
80. Tartari, F. *et al.* Economic sustainability of anti-PD-1 agents nivolumab and pembrolizumab in cancer patients: Recent insights and future challenges. *Cancer Treat Rev* **48**, 20–24 (2016).
81. Food and Drug Administration (FDA). FDA Approves Pembrolizumab for Advanced Cervical Cancer with Disease Progression during or After Chemotherapy|FDA. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-pembrolizumab-advanced-cervical-cancer-disease-progression-during-or-after-chemotherapy> (2018).
82. Colombo, N. *et al.* Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. *New England Journal of Medicine* **385**, 1856–1867 (2021).
83. Tewari, K. S. *et al.* Survival with Cemiplimab in Recurrent Cervical Cancer. *New England Journal of Medicine* **386**, 544–555 (2022).
84. Berberabe, A. Is PD-L1 an Appropriate Biomarker in Cervical Cancer? *Target Ther. Oncol* **11**, (2022).

85. Valiullina, A. Kh. *et al.* Evaluation of CAR-T Cells' Cytotoxicity against Modified Solid Tumor Cell Lines. *Biomedicines* **11**, 626 (2023).





**Dipartimento di Farmacia | CIRFF - Università degli Studi di Napoli Federico II**  
via Domenico Montesano, 49 - Napoli  
[www.farmacia.unina.it](http://www.farmacia.unina.it)