

Il valore delle nuove terapie oncologiche nel quadro più complessivo della *Value-Based Health Care*

Con il supporto incondizionato di MSD Italia S.r.l.





Organigramma

Autori

Leonardo Villani - Sezione di Igiene, Dipartimento Universitario di Scienze della vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Giovanna Elisa Calabrò - Sezione di Igiene, Dipartimento Universitario di Scienze della vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Stefano Vella - Sezione di Igiene, Dipartimento Universitario di Scienze della vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Progetto grafico, impaginazione & editing

Tiziana Sabetta - Osservatorio Nazionale sulla Salute nelle Regioni Italiane, Dipartimento Universitario di Scienze della Vita e Sanità Pubblica-Sezione di Igiene, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma





INDICE

Introduzione	4
1. Il “valore” in Sanità	4
2. L’impatto dell’immunoterapia nel trattamento dei pazienti oncologici	6
3. Il valore clinico della combinazione pembrolizumab+axitinib per il trattamento in prima linea del carcinoma a cellule renali metastatico.....	6
4. La <i>Value-Based Health Care</i> : gli attori	7
5. <i>Value based pricing</i>	8
6. L’importanza dei Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali nella gestione dei pazienti affetti da cancro renale	9
7. Conclusioni	10
Riferimenti bibliografici	11



Introduzione

Le patologie oncologiche rappresentano un carico di malattia significativo e in forte aumento in tutto il mondo, tanto in termini di incidenza che di mortalità. In Europa ogni anno circa 3 milioni di persone vengono colpite da un tumore, mentre i decessi sono circa 1,2 milioni [1]. Inoltre, si stima che il numero di nuove diagnosi di cancro aumenterà nel corso degli anni, fino a raggiungere 4,3 milioni di nuovi casi nel 2035 con un uomo ogni due e una donna ogni tre che svilupperanno un cancro nel corso della propria vita [2].

Il *burden* oncologico è talmente significativo che l'Unione Europea ha identificato il cancro come una delle cinque grandi sfide cui l'Europa è chiamata a rispondere nei prossimi anni. A tale fine, nel 2019 è stato istituito il *Mission Board for Cancer* [3], con l'intento di fissare obiettivi comuni che mirano a invertire queste tendenze preoccupanti relative al cancro. L'obiettivo del *Board* è unire gli sforzi in tutta Europa al fine di combattere il cancro in tutti i suoi aspetti, dalla prevenzione (specialmente lo screening) al miglioramento della qualità di vita nei pazienti sia prima che dopo il trattamento. Tra le 13 priorità fissate dal *Board*, spiccano quelle relative all'equo accesso alle cure, all'identificazione di trattamenti con maggiore efficacia e minore invasività in un contesto di medicina personalizzata e alla qualità di vita dei pazienti [4]. Grazie agli investimenti in ricerca e sviluppo, l'aumento dell'incidenza delle malattie oncologiche è accompagnato dall'aumento delle terapie disponibili, che consentono un miglior controllo della patologia e riducono la mortalità associata al cancro. Trattandosi di una malattia cronica, assicurare una buona qualità di vita ai pazienti (specialmente quelli con prognosi infausta) dovrebbe rappresentare una priorità di ogni sistema sanitario.

Tali terapie, spingendosi sempre più in un'ottica di medicina personalizzata, rappresentano delle opportunità ad elevato valore terapeutico. L'applicazione del concetto di valore all'innovazione terapeutica risulta dunque fondamentale al fine di assicurare la massimizzazione dell'accesso a tutti i pazienti eleggibili, assicurando giuste cure attraverso le sempre maggiori opzioni terapeutiche messe a disposizione. La corretta allocazione delle risorse, l'identificazione di percorsi di cura sempre più appropriati e la gestione personalizzata ed efficiente del paziente rappresentano dunque delle priorità, necessarie a garantire un'assistenza appropriata ed equa. A tal proposito, oltre ai tumori che presentano una maggiore incidenza e mortalità (polmone, mammella, colon-retto), è opportuno porre attenzione anche ai tumori che presentano un'incidenza minore ma ad elevata mortalità e che, nelle forme avanzate, possono ridurre significativamente la qualità della vita delle persone. In questo contesto si inquadra il carcinoma a cellule renali, che seppur rappresenta circa il 3% di tutti i tipi di tumore, risulta particolarmente aggressivo in fase metastatica, con una sopravvivenza a 2 anni del 7% [5]. In particolare, l'*International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*, sulla base di un'analisi retrospettiva condotta in pazienti affetti da carcinoma renale metastatico, ha identificato sei fattori prognostici significativamente correlati ad una prognosi peggiore, correlati a tre categorie di rischio (favorevole, intermedio, alto); la sopravvivenza a 2 anni è stata del 75%, 53% e 7%, rispettivamente per la prognosi favorevole, intermedia e sfavorevole [6]. Ovviamente, lo stadio della malattia al momento della diagnosi influenza notevolmente la prognosi dei pazienti: si osserva, infatti, una sopravvivenza a 5 anni pari al 93% per lo stadio I (malattia localizzata) rispetto al 12% per lo stadio IV (malattia metastatica).

1. Il “valore” in Sanità

Il concetto di valore in sanità è stato introdotto da Porter nel primo decennio degli anni 2000 [7, 8]. Tale approccio prevede una valutazione esclusiva degli *outcome* di salute raggiunti dal paziente in rapporto alle risorse impiegate per raggiungerli. Dunque, vengono considerati solamente gli *outcome* clinici (di salute) e quelli economici.

Il concetto di valore è stato quindi riformulato nel corso degli anni in modo da comprendere numerose altre dimensioni che caratterizzano tutti i sistemi sanitari votati al raggiungimento della copertura sanitaria universale. Nel 2019 l'*Expert Panel on Effective Ways of Investing in Health* (EXPH) della Commissione Europea ha diffuso l'*Opinion on Defining value in “value-based health care”*, definendo le quattro declinazioni del valore [9]. In questa accezione, il concetto di valore viene notevolmente ampliato, considerando dunque il paziente e il suo percorso di cura in una visione sistemica che abbraccia il tema dell'allocazione delle risorse, della migliore modalità di impiegarle per garantire il miglior risultato possibile per il singolo paziente e dell'accesso equo per tutti i cittadini; il tutto abbattendo le disuguaglianze e creando un “sistema sociale” basato sulla coesione e sulla solidarietà che coinvolga tutti gli attori: pazienti, cittadini, operatori sanitari e decisori politici.

Il concetto di valore e di sanità basata sul valore (*Value-Based Health Care-VBHC*) rappresenta dunque

la “way forward” per informare il processo decisionale dell’assistenza sanitaria, per farla diventare più efficace, equa, accessibile e resiliente.

In particolare, il concetto di valore promosso dall’EXPH si fonda su quattro *pillars* (Tabella 1):

1. Valore Personale;
2. Valore Tecnico;
3. Valore Allocativo;
4. Valore Sociale.

Tabella 1 - I quattro pilastri del valore secondo l’Expert Panel on Effective Ways of Investing in Health

Valore personale	Assistenza adeguata a raggiungere gli obiettivi personali dei pazienti
Valore tecnico	Conseguimento di migliori risultati possibili in base alle risorse a disposizione
Valore allocativo	Equa distribuzione delle risorse tra tutti i gruppi di pazienti
Valore sociale	Contributo dell’assistenza sanitaria alla partecipazione e alla coesione sociale

I pilastri del valore sono strettamente connessi ai principi fondamentali dei sistemi sanitari universalistici, fondati sui concetti di universalità, uguaglianza ed equità: il principio di equità, infatti, può essere assicurato solamente se è presente un’equa allocazione delle risorse, che a sua volta può essere assicurata dal contributo dell’assistenza sanitaria alla coesione sociale (Figura 1). L’efficienza (il raggiungimento del miglior risultato clinico in relazione alle risorse impiegate), inoltre, può essere assicurata esclusivamente da un’ottimale allocazione delle risorse. In particolare, per garantire la sostenibilità finanziaria dell’assistenza sanitaria universale è necessaria una strategia a lungo termine orientata a una riallocazione delle risorse dalle prestazioni/cure di basso valore a prestazioni/cure ad alto valore ed innovative, proprio come definito nel concetto di VBHC.

La centralità del paziente e la qualità dell’assistenza, infine, possono essere garantite da un’interazione, mirata alla collaborazione e all’identificazione dei benefici e danni per la salute, tra medici e pazienti. In questa ottica il paziente svolge un ruolo fondamentale, ponendosi, dunque, al centro del suo percorso di cura.

In effetti, nell’ultimo ventennio abbiamo assistito ad una rilevante evoluzione nelle strategie di cura delle malattie e nei percorsi di assistenza e cura dei pazienti. Tale evoluzione deriva da un sinergico sviluppo in diversi ambiti: dai progressi della ricerca di base fino allo sviluppo della ricerca farmaceutica.

Figura 1 - Schematizzazione dei quattro pillars del valore



Fonte dei dati: NetConsulting cube su Expert Panel on Effective Ways of Investing in Health, 2019.

2. L'impatto dell'immunoterapia nel trattamento dei pazienti oncologici

Gli enormi progressi nell'ambito della genetica, della genomica e del sequenziamento di seconda generazione (*next generation sequencing*) hanno determinato lo sviluppo di un approccio sempre più personalizzato delle terapie, in un'ottica di medicina di precisione. Agli aspetti istologici e morfologici delle patologie tumorali si aggiunge, dunque, la componente genomica e mutazionale. In questo contesto nuove terapie si affacciano al mondo dell'oncologia, determinando la scelta di un farmaco in base alla mutazione "driver" [10]. Questi farmaci sono costituiti da principi attivi chimici ad alto peso molecolare oppure da molecole biologiche opportunamente modificate mediante ingegneria genetica (anticorpi monoclonali diretti specificatamente contro un *target* tumorale).

Un'altra fondamentale scoperta nel trattamento dei molti tumori è rappresentata dallo sviluppo della immunoterapia con l'individuazione dei cosiddetti *immune-checkpoint inhibitors*, coinvolti nel meccanismo di elusione da parte del tumore nei confronti del sistema immunitario. I nuovi farmaci immunoterapici sono anticorpi monoclonali diretti contro questi *checkpoint* [11]. L'immunoterapia, dunque, è diventata un nuovo paradigma nel trattamento delle patologie tumorali, con risposte di lunga durata per molti tumori. Alcuni esempi di anticorpi monoclonali che attivano il sistema immunitario sono [12-14]:

- pembrolizumab, anti PD-1 indicato per il trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule in fase avanzata, del melanoma in caso di patologia avanzata (metastatica o non resecabile) e come trattamento adiuvante, del linfoma di Hodgkin classico, del carcinoma uroteliale, del carcinoma a cellule squamose della testa e del collo, del carcinoma del colon-retto, del carcinoma dell'esofago e del carcinoma renale metastatico;
- nivolumab, anti PD-1 indicato per il trattamento del melanoma, del carcinoma polmonare non a piccole cellule, del carcinoma renale metastatico, del linfoma di Hodgkin classico, del carcinoma squamoso della testa e del collo, del carcinoma uroteliale, del carcinoma dell'esofago istotipo squamoso;
- ipilimumab, anti CTLA-4 indicato per il trattamento del melanoma, del carcinoma renale e del carcinoma polmonare non a piccole cellule.

Sotto il profilo clinico, l'arrivo di questi nuovi trattamenti rappresenta l'inizio di un nuovo modo di pianificare le terapie: i test genetici o la definizione di altre caratteristiche molecolari potrà aiutare a decidere quali trattamenti sono più indicati per un paziente oncologico e i test molecolari diventeranno l'elemento essenziale per la pianificazione dei trattamenti.

3. Il valore clinico della combinazione pembrolizumab+axitinib per il trattamento in prima linea del carcinoma a cellule renali metastatico

Pembrolizumab è attualmente approvato per il trattamento di diverse patologie oncologiche. In particolare, si tratta del primo farmaco approvato (nel 2017) come farmaco agnostico (con indicazione terapeutica indipendentemente dalla sede del tumore) dalla *Food and Drug Administration* (FDA) americana per il trattamento di tumori solidi metastatici, in pazienti adulti e pediatrici con *deficit* di riparazione (dMMR) e alta instabilità dei microsattelliti (MSI-H) [12]. Le indicazioni all'uso di questo farmaco, fornite dal riassunto delle caratteristiche del prodotto [15], sono il melanoma avanzato (non resecabile o metastatico e come trattamento adiuvante nei pazienti con carcinoma resecato allo stadio III) nei pazienti adulti, il carcinoma polmonare non a piccole cellule, il linfoma di Hodgkin classico, il carcinoma uroteliale, il carcinoma a cellule squamose della testa e del collo, il carcinoma del colon-retto, il carcinoma dell'esofago e il carcinoma a cellule renali metastatico [15].

In particolare, la presente analisi si focalizza sull'indicazione di pembrolizumab, in combinazione con axitinib, per il trattamento di prima linea del carcinoma a cellule renali avanzato negli adulti. L'axitinib è un inibitore delle tirosin-chinasi che si riscontrano nei recettori del fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGF) sulla superficie delle cellule tumorali. Axitinib è indicato nel trattamento del carcinoma renale avanzato nei pazienti adulti, dopo fallimento di un precedente trattamento con sunitinib (*standard of care*) [16].

Al fine di confrontare la cosomministrazione di pembrolizumab e axitinib con il sunitinib, inibitore dei recettori del fattore di crescita di derivazione piastrinica e del fattore di crescita delle cellule endoteliali vascolari (usato anche nel trattamento del tumore stromale del tratto gastrointestinale - GIST - e dei tumori neuroendocrini pancreatici), è stato condotto, tra il 2016 e il 2018, uno studio randomizzato (1:1), multicentrico, controllato (KEYNOTE-426) [17].

Lo studio, i cui primi risultati sono stati pubblicati nel 2019, ha coinvolto 861 pazienti con carcinoma renale a cellule chiare avanzato non trattato in precedenza. 432 pazienti hanno ricevuto pembrolizumab (200 mg) per via endovenosa una volta ogni 3 settimane più axitinib (5 mg) per via orale due volte al giorno, mentre 429 hanno ricevuto sunitinib (50 mg) per via orale una volta al giorno per le prime 4 settimane di ogni ciclo di 6 settimane. Gli *end-point* primari erano la sopravvivenza globale e la sopravvivenza libera da progressione nella popolazione *intention-to-treat*. L'*end-point* secondario, inoltre, era rappresentato dal tasso di risposta al trattamento. Dopo un *follow-up* mediano di 12,8 mesi, la percentuale stimata di pazienti vivi a 12 mesi risultava dell'89,9% nel gruppo pembrolizumab-axitinib e del 78,3% nel gruppo sunitinib. La sopravvivenza mediana libera da progressione è stata di 15,1 mesi nel gruppo pembrolizumab-axitinib e di 11,1 mesi nel gruppo sunitinib. Inoltre, il tasso di risposta obiettiva è stato del 59,3% nel gruppo pembrolizumab-axitinib e del 35,7% nel gruppo sunitinib. Considerando gli eventi avversi di grado 3 o superiore, l'uso di pembrolizumab ha causato reazioni avverse nel 75,8% dei pazienti, mentre il 70,6% è stato riscontrato nel gruppo sunitinib.

Risulta dunque evidente il valore terapeutico aggiunto di pembrolizumab+axitinib, osservato in tutti i gruppi di rischio dell'*International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium* [11] e indipendentemente dall'espressione del PD-1.

Inoltre, nel 2020 sono stati pubblicati i dati relativi all'efficacia e alla sicurezza a lungo termine di pembrolizumab-axitinib rispetto alla monoterapia sunitinib [18]. Nel dettaglio, è stato osservato un beneficio clinico continuo con pembrolizumab-axitinib rispetto a sunitinib a 30 mesi in termini di sopravvivenza globale (mediana non raggiunta con pembrolizumab-axitinib vs 35,7 mesi con sunitinib) e di sopravvivenza libera da progressione (mediana 15,4 mesi vs 11,1 mesi). Inoltre, il tasso di sopravvivenza globale stimato a 24 mesi era 74,4% nel gruppo di pazienti trattati con pembrolizumab-axitinib e 65,5% nel gruppo di pazienti trattati con sunitinib. La percentuale di eventi avversi è risultata quasi sovrapponibile tra i pazienti trattati con pembrolizumab-axitinib rispetto a sunitinib (22% e 20%, rispettivamente).

Il *follow-up* esteso dello studio mostra, dunque, che pembrolizumab+axitinib continua ad avere risultati clinici superiori a sunitinib, tanto in termini di sopravvivenza globale quanto di sopravvivenza libera da progressione di malattia. Questi risultati continuano a sostenere il trattamento di prima linea con pembrolizumab-axitinib come standard di cura del carcinoma a cellule renali avanzato.

I dati presentati in questi studi evidenziano il forte valore terapeutico aggiunto (aumento della sopravvivenza generale e della sopravvivenza libera da malattia) dell'associazione pembrolizumab+axitinib nel trattamento dei pazienti affetti da carcinoma del rene metastatico.

4. La Value-Based Health Care: gli attori

Le nuove innovazioni terapeutiche rappresentano una grande occasione per tutti i sistemi sanitari. Non si possono, infatti, ignorare i benefici apportati da questi nuovi farmaci, tanto sulla qualità di vita quanto sulla sopravvivenza globale dei pazienti, spesso affetti da condizione patologiche a prognosi altamente sfavorevole. Pembrolizumab è un esempio lampante di un nuovo farmaco che apporta enormi benefici a pazienti affetti da tumore al rene metastatico. In particolare, permette di aumentare la sopravvivenza mediana libera da progressione di circa 4 mesi rispetto allo *standard of care*, circa il 10% in più pazienti vivi a 12 mesi [17]. Tale dato è confermato dai risultati ottenuti nel *follow-up* con una mediana di 30 mesi, in cui meno del 50% della popolazione trattata con pembrolizumab-axitinib è deceduta. In aggiunta, la sopravvivenza mediana nella popolazione trattata con lo *standard of care* risultava pari a 35,7 mesi, mentre non era raggiunta nei pazienti trattati con pembrolizumab-axitinib. Inoltre, la sopravvivenza libera da progressione risultava pari a 15,4 mesi nei pazienti trattati pembrolizumab-axitinib, rispetto agli 11,4 mesi dei pazienti trattati con sunitinib [18]. Un altro dato importante è rappresentato dal tasso di risposta al trattamento, che risulta maggiore nei pazienti trattati con pembrolizumab-axitinib rispetto a quelli con sunitinib (59,3% vs 35,7%).

Tuttavia, affinché tali innovazioni possano essere considerate un "investimento", per il Paese, è necessario inquadrare il valore aggiunto di queste terapie all'interno di un paradigma assistenziale che garantisca un'assistenza che consenta di raggiungere gli obiettivi personali dei pazienti attraverso un'equa allocazione e distribuzione delle risorse in un contesto di partecipazione e coesione sociale.

La *Value-Based Health Care*, in particolare, crea una struttura assistenziale sistemica, con coinvolgimento di tutti gli attori coinvolti nel processo di cura dei cittadini.

Innanzitutto, i **pazienti** sono posti al centro del percorso di cura. È necessario cambiare ulteriormente il paradigma assistenziale e passare dall'approccio medico-paziente paternalistico ad un approccio di condivisione.

Solo mettendo realmente al centro i pazienti, coinvolgendoli in tutti i processi decisionali, è possibile garantire il raggiungimento degli obiettivi specifici del singolo paziente. Il processo decisionale condiviso (*share decision making-SDM*), dunque, è necessario affinché operatori sanitari e pazienti concordino sulle decisioni diagnostico-terapeutiche, al fine di assicurare l'opzione di trattamento più efficace che meglio si allinea alle preferenze e alle loro convinzioni culturali e personali. Ovviamente tale approccio si basa necessariamente sull'*Evidence-Based Medicine* (EBM), per cui ogni tipo di procedura, trattamento e percorso di cura proposto dal medico deve trovare riscontro nelle migliori evidenze scientifiche disponibili [19].

I **clinici**, dunque, svolgono un ruolo chiave, in quanto, oltre ad affiancare e accompagnare il paziente nel percorso di cura, hanno un ruolo fondamentale nel garantire l'utilizzo delle migliori evidenze scientifiche disponibili e nel contribuire a ridurre l'uso di prestazioni di valore basso a favore di prestazioni ad elevato valore aggiunto.

La conoscenza, l'aderenza, l'aggiornamento e la messa in pratica delle Linee Guida risultano dunque di fondamentale importanza. A tale fine è necessario, dunque, implementare proprio la valutazione delle tecnologie sanitarie (HTA), in modo da individuare i reali interventi (strumenti diagnostici, terapeutici, farmacologici, procedurali) ad alto valore. Attraverso questi approcci è possibile fornire le migliori evidenze (tanto dal punto di vista di *outcome* clinici quanto di sostenibilità economica) che possano poi essere applicate al paziente in modo appropriato.

Per quanto riguarda i **payers**, sino ad oggi il Servizio sanitario Nazionale-SSN italiano ha garantito l'accesso alle terapie, concentrandosi soprattutto sulle terapie innovative; il controllo della spesa sanitaria è avvenuto utilizzando il meccanismo del *Managed Entry Agreements* (MEAs), un sistema tuttavia non sempre utilizzato a causa della difficoltà di applicarlo a patologie particolarmente rare e gravi. Tale meccanismo, ad esempio, non è mai stato utilizzato per pembrolizumab.

Infine, va segnalato che il nostro Paese ha creato fondi dedicati per i farmaci innovativi oncologici e per i farmaci innovativi non oncologici. È auspicabile che tali fondi vengano rinnovati o addirittura potenziati, vista la mole di innovazione terapeutica che si rende progressivamente disponibile.

5. Value based pricing

In ambito farmaceutico il concetto di *Value-Based Health Care* ha un impatto importante anche sul "pricing" dei farmaci. Attualmente i Paesi Europei adottano sistemi di determinazione del prezzo simili, seppur con alcune differenze nazionali. I vari Paesi sono accomunati dal cercare sempre più di ottenere un miglior rapporto qualità-prezzo nella spesa farmaceutica, pur mantenendo gli incentivi all'innovazione. In questo contesto, il "prezzo basato sul valore - value-based pricing" potrebbe rappresentare un importante valore aggiunto. Secondo questo principio, i prezzi dei prodotti farmaceutici dovrebbero riflettere il loro "valore" considerando tutti i quattro pilastri della *Value-Based Health Care* (personale, tecnico, allocativo e sociale), includendo in modo particolare il valore percepito dall'utente finale, ovvero del cittadino-paziente (in un'ottica di medicina centrata sul paziente) e il valore per la società (in termini di *population health*).

Nell'identificare un nuovo approccio basato sul valore è necessario quindi definire il valore del trattamento includendo diverse dimensioni, che sono inglobate nei quattro pilastri identificati dall'EXPH. Il valore personale, tecnico, allocativo e sociale, infatti, permettono di rispondere alle nuove esigenze dei sistemi sanitari, dei professionisti sanitari, dei pazienti e dei cittadini [9].

Si devono, dunque, considerare la **prospettiva** e i **bisogni del paziente**, che si configurano con la gravità della patologia per cui si rende necessario il farmaco e dunque l'eventuale presenza di bisogni insoddisfatti da parte di pazienti appartenenti a specifici gruppi per cui non sono presenti trattamenti efficaci. In questa ottica è importante anche valutare il *burden of disease* e dunque le **reali esigenze della popolazione**.

L'**accesso equo** e la possibilità di fornire il trattamento giusto al paziente che realmente lo necessita rappresenta un ulteriore concetto fondamentale nell'identificazione del nuovo approccio, così come la considerazione delle speranze e delle **aspettative dei pazienti** e, in generale, dei cittadini.

È necessario valutare quindi la presenza di **effetti clinici** evidenti e ben riconosciuti sulla salute dei pazienti, che includano la valutazione del rapporto rischi/benefici e della qualità di vita dei pazienti (secondo diversi livelli di evidenza: studi randomizzati e controllati, registri, studi osservazionali e *real world data*).

Un'altra dimensione riguarda la compensazione dei costi e dunque gli **impatti economici e finanziari** sui pazienti, sulle famiglie e sul sistema sociale in generale (*welfare*).

In sostanza, in futuro si dovrà decidere sulla base del valore considerando criteri multipli, superare l'in-

certezza scientifica e la complessità dei processi deliberativi e considerare una serie di parametri diversi [20], che possono essere riassunti in:

- **clinici** (longevità, stato di salute, efficacia, tempo per raggiungere un beneficio, trattamento salvavita, età, facilità d'uso della tecnologia);
- **di giustizia sociale** (bisogno, principio di differenza, coerenza interna, squilibrio proporzionale, gravità della patologia, mancanza di alternative efficaci, *status* socio-economico del paziente);
- **etici** (valori culturali, religiosi e morali, dignità, fine vita, medicalizzazione);
- **politici** (valore di Sanità Pubblica, pressione dell'opinione pubblica, costi, costo-efficacia, *budget impact*, fattibilità, responsabilità individuale).

A tale fine è necessario aprire una discussione operativa basata su elementi scientificamente robusti, socialmente accettabili e tecnicamente fattibili.

6. L'importanza dei Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali nella gestione dei pazienti affetti da cancro renale

Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) è un modello di assistenza sanitaria che prevede la pianificazione e la successiva attuazione di interventi che garantiscano una gestione integrata e multidisciplinare del paziente [21]. In particolare, il PDTA consente di indirizzare il paziente all'interno di un percorso che garantisca la migliore assistenza possibile, dalla presa in carico fino ai trattamenti di riabilitazione, in tutti i *setting* assistenziali (rete territoriale, assistenza ospedaliera, assistenza specialistica, centri di cura specializzati). Per ogni fase del percorso vengono dunque coinvolte delle figure professionali specializzate, che attraverso una gestione integrata e coordinata, garantiscono una risposta univoca e condivisa che risponda alle necessità dei pazienti. Naturalmente i PDTA si basano sulle migliori evidenze scientifiche disponibili (Linee Guida nazionali ed internazionali), che vengono adattate al contesto assistenziale nazionale o regionale. La corretta attuazione dei PDTA viene monitorata e valutata, in termini di appropriatezza clinica e di risorse impiegate, attraverso l'individuazione di *Key Performance Indicators* (KPI) specifici. Si tratta di indicatori che misurano gli snodi cruciali del percorso, offrendo una valutazione relativa al *timing* di gestione e cura, alle risorse impiegate, alla capacità produttiva, all'adesione alle Linee Guida e al percorso (indagini e accertamenti diagnostici, trattamenti e terapie, esami e visite di controllo, esiti clinici). Data la specificità dei PDTA e dei relativi KPI, ogni gruppo di malattia presenta degli indicatori specifici [22].

Relativamente al carcinoma renale, il PDTA rappresenta un'importante opportunità per garantire un'assistenza multidisciplinare e integrata [23-25]. In particolare, la gestione integrata prevede il coinvolgimento del paziente dalla presa in carico (che spesso avviene a livello territoriale), alla prima visita specialistica, alla valutazione strumentale, alla stadiazione clinica, anatomopatologica e genetica, al trattamento chirurgico e adiuvante, fino al *follow-up* con valutazioni periodiche. Risulta evidente che il percorso coinvolge diverse figure professionali appartenenti a *setting* assistenziali diversi (Medici di Medicina Generale, urologi, radiologi, oncologi, anatomopatologi, genetisti, chirurghi, specialisti di cure palliative e di terapia del dolore, infermieri) che devono necessariamente operare all'interno di una rete integrata. Coordinamento e comunicazione sono infatti alla base del percorso. La valutazione multidisciplinare, in considerazione della molteplicità di opzioni e di specialisti coinvolti, dunque, è la migliore garanzia di qualità e di efficienza del PDTA per i pazienti affetti da carcinomi del rene, consentendo di attuare il miglior intervento disponibile per lo specifico paziente. Gli indicatori che consentono di valutare l'efficacia del PDTA per il paziente affetto da carcinoma renale valutano la qualità e l'appropriatezza degli interventi [23], ad esempio relativamente all'accesso alle cure (percentuale di pazienti che effettuano TC o RM entro tempistiche brevi dal momento del sospetto diagnostico, tempo di refertazione degli esami istologici e tempi di attesa per l'intervento chirurgico), alla chirurgia, (percentuale di pazienti che hanno avuto un trattamento conservativo rispetto a quelli che hanno avuto un trattamento radicale, durata media della degenza *post*-intervento, percentuale di pazienti che hanno avuto una riammissione entro 30 giorni dalla dimissione *post*-intervento) alla gestione delle cure a fine vita (percentuale di pazienti in cure palliative domiciliari nei giorni antecedenti al decesso, percentuale di pazienti terminali sottoposti a intervento chirurgico antecedentemente al decesso, percentuale di pazienti terminali che hanno ricevuto trattamenti chemioterapici nei giorni antecedenti al decesso).

La gestione integrata e multidisciplinare rappresenta, dunque, uno strumento efficace e un valore aggiunto per il trattamento dei pazienti affetti dalle malattie croniche e nello specifico dei pazienti oncologici. Attualmente in Italia non tutte le regioni presentano dei PDTA specifici per la gestione dei pazienti affetti da car-

cinoma renale: è necessario, dunque, ampliare le reti assistenziali e implementare i PDTA per la gestione dei pazienti affetti da cancro del rene su tutto il territorio nazionale, al fine di garantire interventi ad elevato valore in modo equo, uniforme ed accessibile a tutti.

7. Conclusioni

L'ambito oncologico rappresenta una grande sfida per i sistemi sanitari di tutto il mondo. Da un lato, infatti, il *burden* del cancro è destinato ad aumentare significativamente nel corso dei prossimi anni; dall'altro, nuove tecnologie terapeutiche sono progressivamente disponibili. I nuovi farmaci agnostici e l'immunoterapia, infatti, rappresentano dei trattamenti innovativi inquadrati sempre più in un concetto di medicina personalizzata, atta a migliorare gli *outcome* clinici e la qualità della vita dei pazienti. Considerando il carcinoma renale metastatico, la combinazione pembrolizumab+axitinib rappresenta un esempio di anticorpo monoclonale che aumenta in modo significativo la sopravvivenza globale e la sopravvivenza senza progressione di malattia dei pazienti rispetto allo *standard of care*. In tal senso, affinché l'innovazione possa essere considerata un "investimento" per il Paese, è fondamentale un cambiamento culturale che consideri il valore associato all'innovazione in funzione dell'impatto che essa ha sul Sistema a 360° sotto il profilo clinico, economico, sociale ed etico, secondo un approccio olistico e multidisciplinare che vada oltre la logica dei *silos*. Si dovrebbe quindi passare da un'ottica che vede le risorse allocate in sanità come costo a un'ottica che le considera come un'opportunità volta a capitalizzare, nel lungo periodo, i benefici economici non solo del settore salute ma anche dell'intero Paese. Risulta quindi necessario riuscire ad inquadrare tali trattamenti in un'ottica *value-based*. Solo in questo modo, attraverso un approccio che miri a raggiungere i migliori risultati clinici per i pazienti considerando al tempo stesso gli aspetti economici, di allocazione delle risorse, di partecipazione e coesione sociale, è possibile assicurare in modo equo e universale tali trattamenti. Naturalmente, affinché tale approccio possa essere garantito, è necessario il coinvolgimento di tutti gli attori coinvolti: dai pazienti, che assumono un ruolo centrale ed attivo nel percorso di cura, ai medici, che permettono la scelta del migliore trattamento in base alle evidenze presenti, alle Istituzioni, che hanno il compito di guidare questo processo e di assicurare che tali innovazioni siano garantite a tutti, in modo equo e appropriato, senza distinzioni di residenza, reddito e condizione sociale. In questo contesto, è necessario comprendere, all'interno delle valutazioni HTA l'aspetto sociale legato al "punto di vista del paziente". I pazienti, infatti, svolgono un ruolo sempre più attivo e fondamentale nel percorso di cura, specialmente nel contesto di trattamenti oncologici con farmaci innovativi; l'aspetto sociale assume, dunque, un ruolo chiave al pari della valutazione clinica ed economica, tanto da non poter essere trascurato.

Riferimenti bibliografici

1. European Commission, 2020 Cancer incidence and mortality in EU-27 countries. Disponibile sul sito: <https://ec.europa.eu/jrc/en/news/2020-cancer-incidence-and-mortality-eu-27-countries>.
2. Fondazione AIRC per la Ricerca sul Cancro. Impatto del cancro: le stime per il 2020 in Europa. Disponibile sul sito: www.airc.it/news/impatto-del-cancro-le-stime-per-il-2020-in-europa-1020#:~:text=Per%20il%202020%20sono%20previsti,di%20decessi%20legati%20al%20cancro.
3. European Commission, Mission Board for Cancer. Disponibile sul sito: https://ec.europa.eu/info/horizon-europe/missions-horizon-europe/cancer_en.
4. European Commission, Mission Board for Cancer. Conquering cancer: mission possible Report of the Mission Board for Cancer. Disponibile sul sito: https://ec.europa.eu/info/sites/info/files/research_and_innovation/funding/documents/ec_rtd_mission-board-report-cancer.pdf.
5. Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). Linee Guida Tumori del Rene. Edizione 2015. Disponibile sul sito: http://media.aiom.it/userfiles/files/doc/LG/2015_LG_AIOM_Rene.pdf.
6. Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5794-9.
7. Porter, M. E., & Kramer, M. R. (2019). Creating shared value. In *Managing sustainable business* (pp. 323-346). Springer, Dordrecht.
8. Porter, M. E. (2009). A strategy for health care reform-toward a value-based system. *N Engl J Med*, 361 (2), 109-112.
9. European Commission. Expert Panel on effective ways of investigating health systems (EXPH): Opinion on Defining value in "value-based healthcare" (2019). Disponibile sul sito: https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/expert_panel/docs/024_defining-value-vbhc_en.pdf.
10. Istituto Superiore di Sanità. Tumori. Disponibile sul sito: www.iss.it/tumori/-/asset_publisher/QFACMpQtWq3G/content/gli-anticorpi-monoclonali-nella-terapia-oncologica%25C2%25A0.
11. Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). Raccomandazioni 2020 sui farmaci agnostici. Disponibile sul sito: www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/09/2020_RaccFarmaciAgnostici.pdf.
12. European Medicine Agency. Pembrolizumab. Disponibile sul sito: www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_it.pdf.
13. European Medicine Agency. Nivolumab. Disponibile sul sito: www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_it.pdf.
14. European Medicine Agency. Ipilimumab. Disponibile sul sito: www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yer-voy-epar-product-information_it.pdf.
15. Keytruda-pembrolizumab. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile sul sito: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004815_044386_RCP.pdf&sys=m0b113 (ultimo aggiornamento AIFA: 10 luglio 2021).
16. European Medicine Agency. Axitinib. Disponibile sul sito: www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/inlyta-epar-product-information_it.pdf.
17. Rini, B. I., Plimack, E. R., Stus, V. et al (2019). Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 380 (12), 1116-1127.
18. Powles, T., Plimack, E. R., Soulières, D. et al (2020). Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 21(12), 1563-1573.
19. Guyatt, G., Cairns, J., Churchill, D. et al (1992). Evidence-based medicine: a new approach to teaching the practice of medicine. *Jama*, 268 (17), 2420-2425.
20. European wide Innovation Procurement in Health and Care (EURIPHI) (2019). Value-based procurement - Partnering for patient-centric, sustainable health care. Disponibile sul sito: www.euriphi.eu/wp-content/uploads/vbp-standard-slideset-supplier.pdf.
21. Ministero della Salute - Direzione Generale della Programmazione sanitaria. Nuovo Sistema di garanzia dei livelli essenziali di assistenza - Monitoraggio e valutazione dei percorsi diagnostico terapeutico assistenziali (2016).
22. Ministero della Salute. Il Nuovo Sistema di Garanzia (NSG). Disponibile sul sito: www.salute.gov.it/portale/lea/dettaglioContenutiLea.jsp?lingua=italiano&id=5238&area=lea&menu=monitoraggioLea&tab=3.
23. Regione Veneto. PDTA della Rete Oncologica Veneta per i pazienti affetti da carcinoma del rene. Edizione 1: 2016.
24. Regione Piemonte. PDTA tumori dell'Apparato Genito-Urinario. Carcinoma Renale (ultimo aggiornamento 17 gennaio 2020).
25. Rete Oncologica Campania. Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) del Tumore del Rene.