

ANALISI, MEDIANTE
METODOLOGIA HTA, DEL
VALORE CLINICO E SOCIALE
DI PEMBROLIZUMAB + AXITINIB
PER IL TRATTAMENTO DEI
PAZIENTI CON CARCINOMA A
CELLULE RENALI METASTATICO

AUTORI

Giovanna Elisa Calabrò, Chiara Cadeddu, Leonardo Villani, Stefano Vella

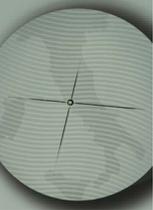
Sezione di Igiene, Dipartimento Universitario di Scienze della vita e Sanità Pubblica
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma.

Roberto Ricciardi

Consulente Senior HTA Italia.

Marta Marino

Unità Operativa Complessa Analisi dei bisogni, Programmazione e Committenza, Distretto 14, ASL 1 Roma.



ADVISORY BOARD EXPERTS

Prof. Sergio Bracarda

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

Prof. Americo Cicchetti

Direttore Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari (ALTEMS),
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma.

Dr. Giulio De Belvis

Direttore U.O.C Percorsi e Valutazione Outcome Clinici del Policlinico Universitario A. Gemelli IRCSS, Roma.

Dr.ssa Lucia Gabriele

Direttore U.O. Immunologia dei tumori, Dipartimento Oncologia e Medicina Molecolare
Istituto Superiore di Sanità, Roma.

Dr. Antonio Gaudio

Presidente Nazionale Cittadinanzattiva, Roma.

Prof. Giuseppe Procopio

Responsabile S.S. Oncologia Medica Genitourinaria Fondazione IRCCS-Istituto Nazionale Tumori, Milano.

PUBBLICAZIONE REALIZZATA CON IL SUPPORTO INCONDIZIONATO DI MSD **ITALIA S.R.L.**

I risultati rappresentano il punto di vista degli autori e non sono condizionati dall'approvazione dello sponsor.
Tutti gli autori dichiarano assenza di conflitto di interesse.

Indice

	INTRODUZIONE	
	LA VALUTAZIONE DELLE TECNOLOGIE SANITARIE ATTRAVERSO L'ADOZIONE DELLA METODOLOGIA HTA NEL QUADRO PIÙ COMPLESSIVO DELLA <i>VALUE-BASED HEALTHCARE</i>	1
1	CAPITOLO 1	
	INQUADRAMENTO DELLA PATOLOGIA	11
2	CAPITOLO 2	
	BURDEN EPIDEMIOLOGICO DEL CARCINOMA A CELLULE RENALI, CON PARTICOLARE RIFERIMENTO ALLE FORME METASTATICHE.....	19
3	CAPITOLO 3	
	IL TRATTAMENTO ATTUALE DEI PAZIENTI AFFETTI DA CARCINOMA A CELLULE RENALI METASTATICO.....	25
4	CAPITOLO 4	
	DISPONIBILITÀ DI NUOVI TRATTAMENTI E PROSPETTIVE FUTURE: PEMBROLIZUMAB (CARATTERISTICHE DELLA TECNOLOGIA, SOMMINISTRAZIONE, DATI DI EFFICACIA E SICUREZZA)	53
5	CAPITOLO 5	
	IL VALORE PERSONALE E SOCIALE DELLE NUOVE TERAPIE ONCOLOGICHE NEL QUADRO PIÙ COMPLESSIVO DELLA <i>VALUE-BASED HEALTHCARE</i>	61
6	CAPITOLO 6	
	ELEMENTI CHIAVE PER IL PROCESSO DECISIONALE	73



QIIPH - 2021, VOLUME 10, NUMBER 4

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH



Introduzione

La valutazione delle tecnologie sanitarie attraverso l'adozione della metodologia HTA nel quadro più complessivo della value-based healthcare

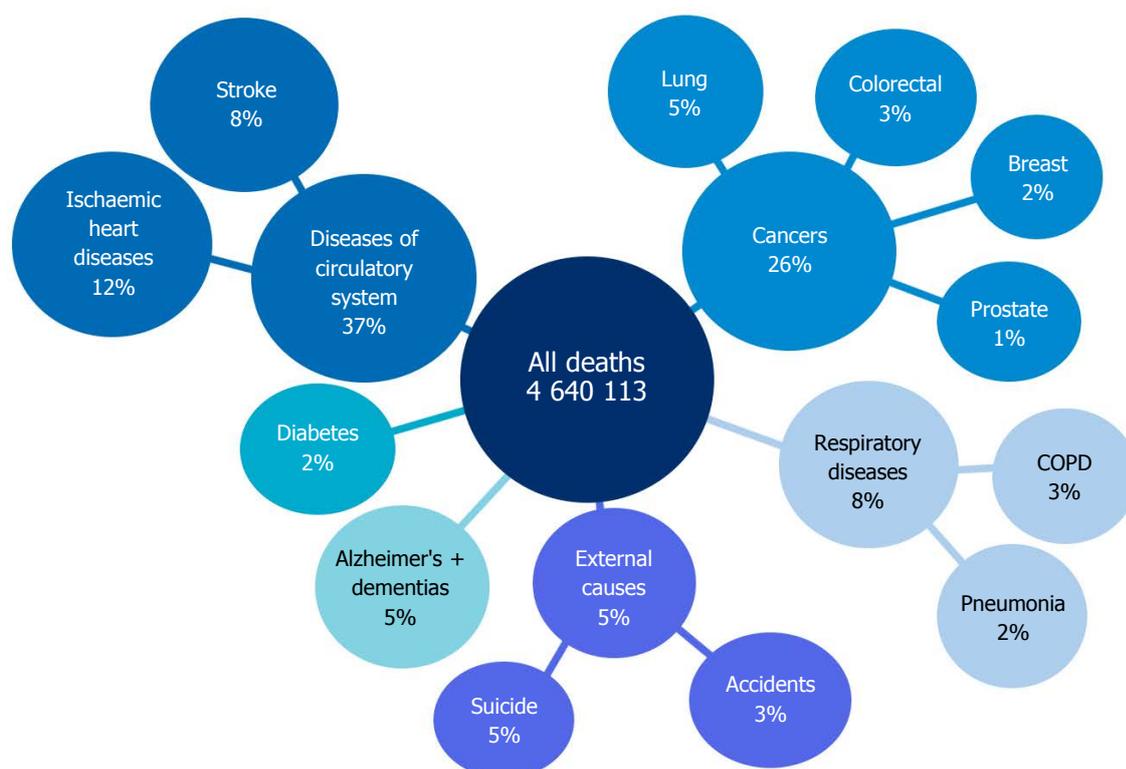
Giovanna Elisa Calabrò, Roberto Ricciardi

Il burden dei tumori è in continuo aumento a livello globale, determinando una forte pressione socio-economica su pazienti, famiglie, sistemi sanitari ed intera società. Anche in Europa, nell'attuale scenario demografico, i tumori,

dopo le malattie cardiovascolari, rappresentano la seconda grande causa di morte, nonché una delle patologie maggiormente invalidanti e a maggior impatto economico e sociale (Figura 1) [1].

FIGURA 1

PRINCIPALI CAUSE DI MORTE IN EUROPA (OECD/EU 2017) [1]



Oltre agli impatti sulla salute, infatti, le patologie oncologiche sono caratterizzate da un elevato burden economico: si stima che nel 2018 la spesa associata ai tumori sia stata pari a circa 10,6 miliardi di euro, a cui si aggiungono ulteriori 1,3 miliardi di euro di spesa sociale (sotto forma di assegni ordinari di invalidità e pensioni di inabilità) e 5,2 miliardi di euro di costi legati alla perdita di produttività lavorativa, sia del paziente oncologico che del *caregiver* [2].

In Italia, secondo l'ultimo Rapporto AIOM/AIRTUM [3], nel 2020 sono stati diagnosticati circa 377.000 nuovi casi di tumore maligno, di cui 195.000 negli uomini (52%) e 182.000 nelle donne (48%), dato in lieve aumento rispetto al 2019. Ogni giorno circa 1.000 persone ricevono una nuova diagnosi di tumore maligno. Tuttavia, negli anni, si è registrato, nel nostro Paese, un aumento significativo della sopravvivenza netta a 5 anni. Negli uomini il tasso di sopravvivenza è passato dal 39% degli anni 1990-94 al 54% degli anni 2005-2009, nelle donne dal 55% al 63%. Nello stesso orizzonte temporale, almeno 1 paziente su 4, pari a quasi un milione di persone, è tornato ad avere la stessa aspettativa di vita della popolazione generale e può considerarsi guarito [2, 3].

Negli ultimi anni, quindi, il panorama epidemiologico, clinico e terapeutico in ambito oncologico è completamente mutato: l'incremento dell'età media della popolazione ha determinato un aumento nell'incidenza di neoplasie correlate all'invecchiamento, con tutte le implicazioni socio-assistenziali, e non solo cliniche, che questo fenomeno comporta; globalmente la mortalità tumore-specifica si è ridotta; chirurgia e radioterapia sono sempre più efficaci e meno invasive, grazie a importanti progressi tecnologici; in campo di terapia medica antitumorale molti farmaci sono usciti dalla pratica clinica e sono stati sostituiti da molecole più attive e meglio tollerate e vi sono, oggi, chemioterapici somministrabili anche per via orale nonché terapie ormonali più mirate e sofisticate; l'immunoterapia è tornata in auge con molecole molto più evolute; si stanno tumultuosamente sviluppando farmaci biologici *target-oriented*, che richiedono frequentemente una precisa e tempestiva caratterizzazione molecolare delle neoplasie; le cure palliative, intese non solo come cure di fine vita, ma anche come trattamenti simultanei alle terapie specifiche antitumorali, vengono impiegate sempre più diffusamente e appaiono in grado di migliorare oltre alla qualità di vita anche la

sopravvivenza dei pazienti [3-6].

L'innovazione terapeutica, dunque, ha permesso il raggiungimento di traguardi importantissimi nella lotta contro il cancro. Queste terapie hanno permesso di raggiungere traguardi eccezionali sia in termini clinici (oggi circa 6 persone su 10 sopravvivono al cancro e, quando non si arriva a guarigione, si riesce comunque a trasformare il tumore in una malattia cronica con cui poter convivere per anni) che economici (riduzione dei costi legati alla ospedalizzazione, alla radioterapia, alle visite specialistiche ecc.) [2]. Nell'ultimo decennio l'aumento della spesa sanitaria farmaceutica per il trattamento delle neoplasie (da 2,9 a 5,7 miliardi di euro) è stato controbilanciato da una riduzione della spesa sociale totale, sia prestazioni previdenziali che assistenziali (da 2,2 miliardi a 2,0 miliardi di euro), della spesa sanitaria (esclusa quella farmaceutica, quindi ospedalizzazioni, visite specialistiche, radioterapia, ecc.), da 6,5 miliardi di euro a 4,9 miliardi di euro e da una lieve riduzione dei costi legati alla perdita di produttività (circa -220 milioni di euro rispetto al 2009). Se si considera la spesa socio-sanitaria dei malati oncologici a livello pro capite si evince un aumento della spesa farmaceutica (+21%) e una contestuale riduzione sia della spesa sociale totale (-41%), che della spesa sanitaria diretta - esclusa quella farmaceutica (-53%) e dei costi legati alla perdita di produttività (-4,6%) [2].

Questi dati confermano il valore dei farmaci innovativi nel contribuire a conseguire risultati importanti per la qualità di vita dei pazienti oncologici e, riducendo le condizioni che determinano inabilità al lavoro e disabilità, nell'impattare in modo significativo sull'ammontare della spesa assistenziale e previdenziale [2]. Pertanto, promuovere, mantenere e migliorare la buona salute degli individui attraverso l'innovazione incide positivamente sulla sostenibilità complessiva del sistema [2].

Nel corso degli anni, la compartimentazione delle voci di spesa applicato alla spesa farmaceutica ha comportato un'eccessiva attenzione sul prezzo dei farmaci, trascurando spesso i possibili effetti positivi sulle altre voci di spesa (come le altre voci di spesa sanitaria e le spese sociali) e sui costi associati alla perdita di produttività [2].

I sistemi sanitari di tutto il mondo, oggi, sono alle prese con i costi crescenti legati all'assistenza sanitaria e con una qualità

disomogenea delle cure erogate. In qualsiasi campo, il miglioramento delle prestazioni dipende dalla scelta di un obiettivo condiviso che unisce gli interessi e le attività di tutti gli attori coinvolti. In questo contesto, il raggiungimento di un alto valore per i pazienti dovrebbe diventare l'obiettivo cardine dell'erogazione dell'assistenza sanitaria. Se il valore migliora, i pazienti, i *payer* e i fornitori possono trarne beneficio e, allo stesso tempo, anche la sostenibilità economica del sistema sanitario può aumentare. È necessario, quindi, passare da un sistema di assistenza sanitaria orientato all'offerta ed organizzato esclusivamente sull'attività medica, ad un sistema centrato sul paziente ed organizzato intorno a ciò di cui i pazienti hanno realmente bisogno: si dovrebbe spostare l'attenzione dal volume e dalla redditività dei servizi forniti ai risultati raggiunti per il singolo paziente e l'intera collettività. Questa strategia è stata definita, nel 2006, da Michael Porter ed Elizabeth Teisberg, come "agenda del valore" [7]. Il valore dovrebbe essere, quindi, il motore per il miglioramento delle prestazioni sanitarie erogate. La trasformazione, inoltre, in una assistenza sanitaria basata sul valore dovrebbe venire dall'interno dell'organizzazione sanitaria stessa. Nell'assistenza sanitaria, l'obiettivo generale per i fornitori, così come per ogni altro stakeholder, dovrebbe essere il miglioramento del valore per i pazienti, valore che consiste nei risultati clinici ottenuti sul paziente in rapporto ai costi sostenuti per raggiungerli. Migliorare il valore richiede il miglioramento di uno o più *outcome* senza aumentare i costi e/o la riduzione dei costi senza compromettere gli *outcome*. Il concetto di valore abbraccia e supera quindi quello di efficienza, tenendo nella giusta considerazione tanto i costi quanto i risultati clinici [8]. Poiché il valore dipende dai risultati raggiunti, il valore dell'assistenza sanitaria viene misurato dai risultati ottenuti e non dal volume dei servizi erogati. Pertanto, spostare l'attenzione dal volume al valore rappresenta la principale sfida odierna per ciascun sistema sanitario [9]. Secondo l'economista M. Porter l'equazione del valore ha al numeratore i risultati clinici e al denominatore il costo totale per il loro raggiungimento. Il numeratore è specifico per ogni condizione e dipende dalla conoscenza clinica e scientifica del momento, il denominatore, invece, si riferisce ai costi totali dell'intero ciclo di cura per le condizioni mediche del paziente e non al costo dei singoli

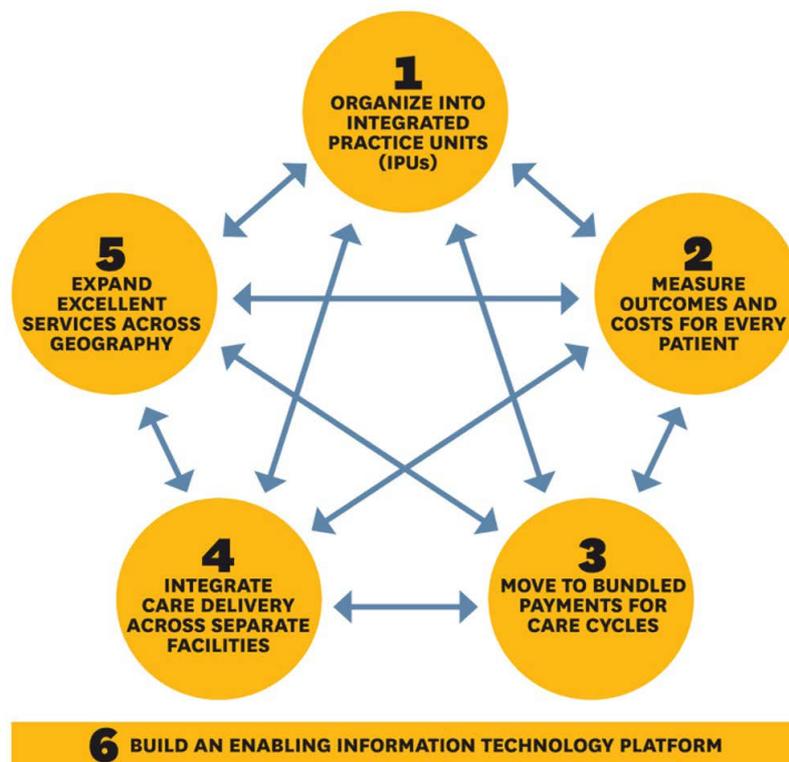
servizi. Per ridurre i costi e aumentare il valore, l'approccio migliore è spesso quello di spendere di più in alcuni servizi riducendone altri di basso valore [9]. Misurare i costi totali dell'intero ciclo assistenziale di un paziente e valutarne i risultati consentirà una vera riduzione dei costi strutturali, attraverso passaggi quali la riallocazione della spesa tra diversi tipi di servizi, l'eliminazione di servizi di basso valore, la riduzione dei tempi di cura, l'erogazione di servizi assistenziali appropriati e così via [9]. La figura 2 mostra i sei elementi dell'agenda strategica per il passaggio ad un sistema di assistenza sanitaria di alto valore. Sono elementi interdipendenti che si rafforzano a vicenda. Il progresso sarà maggiore se più componenti avanzeranno insieme [8]. Misurare l'intero ciclo di cura e i risultati correlati è indispensabile per soddisfare al meglio le esigenze dei pazienti, oltre ad essere uno dei veicoli più potenti per ridurre i costi dell'assistenza sanitaria. Pertanto, l'evoluzione verso un'assistenza sanitaria di alto valore deve provenire dall'interno dei sistemi sanitari e deve prevedere il coinvolgimento di tutti gli attori coinvolti – Governi, Industrie, Pazienti e Provider – ciascuno dei quali ha un ruolo chiave da svolgere per accelerare il processo di trasformazione e migliorare il valore dell'assistenza, con ricadute positive per l'intera collettività [7, 8].

I parametri di efficacia ed efficienza dei processi erogativi sottostanti il paradigma del valore di Kaplan e Porter, tuttavia, sono necessari ma non sufficienti in Europa (almeno in quei paesi dotati di servizi sanitari nazionali come l'Italia) date le particolari caratteristiche del modello di servizio sanitario che caratterizza il vecchio continente. Difatti, il modello di misurazione del valore proposto dai ricercatori dell'Harvard Business School per definizione non tiene conto della complessità intrinseca dei sistemi sanitari a copertura universalistica dove l'allocazione delle risorse è il punto centrale per garantire servizi al massimo grado di qualità e valore nel rispetto dei principi di equità e solidarietà.

Recentemente l'*Expert Panel on Effective Ways of Investing in Health* (EXPH) istituito dalla Commissione Europea, ha pubblicato un importante documento dal titolo "*Opinion on Defining value in Value-Based Healthcare*" [10]. Il gruppo di esperti propone il modello di "**quadruple value**", aggiungendo una quarta dimensione del valore: il **valore sociale**. L'EXPH propone la "Value-Based Health Care" come un

FIGURA 2

L'AGENDA DEL VALORE (ME PORTER AND TH. LEE. 2013)



concetto globale basato su quattro *value pillars* (**valore personale, valore tecnico, valore allocativo, valore sociale**). Queste quattro dimensioni del “valore” assicurano i pilastri fondamentali dei sistemi sanitari basati sulla solidarietà: il principio di equità può essere assicurato da un’equa allocazione delle risorse; un’equa distribuzione può essere assicurata dal contributo dell’assistenza sanitaria alla coesione sociale; l’efficienza può essere garantita da un’ottimale allocazione delle risorse; la centralità del paziente e la qualità dell’assistenza possono essere garantite da un’interazione, mirata su benefici e danni per la salute, tra medici e pazienti [10].

Una riallocazione delle risorse da interventi sanitari di basso valore ad interventi di alto valore è percepita dall’Expert Panel come la principale necessità dei sistemi sanitari europei sostenibili e resilienti. Una strategia a lungo termine, promossa da un solido sistema di Governance, è raccomandata al fine di realizzare un cambiamento culturale che consenta di reinvestire risorse in un’assistenza sanitaria di alto valore e, quindi, anche in tecnologie sanitarie di alto valore [10].

Tra i principali vettori dell’aumento dei costi dell’assistenza sanitaria, infatti, in letteratura è riconosciuto il ruolo della tecnologia [11]. Un aumento dei costi legato all’introduzione di tecnologie innovative è sicuramente applicabile anche al campo oncologico, considerando, in particolar modo, l’introduzione di nuovi trattamenti innovativi per la cura del cancro [4].

Negli ultimi anni, abbiamo assistito ad una crescente attenzione su costo-efficacia e sostenibilità delle cure oncologiche di alta qualità oggi a disposizione, con maggiore enfasi sul controllo dei costi legati ai trattamenti innovativi. Risulta necessario bilanciare l’efficacia in termini di costi e la sostenibilità dei sistemi sanitari al fine di poter fornire cure oncologiche di alta qualità, considerando, soprattutto, che i farmaci antitumorali costituiscano dal 10% al 30% del costo totale della cura del cancro [12]. La comunità scientifica, anche in campo oncologico, sottolinea ormai la necessità di introdurre il concetto di cura del cancro basata sul valore per i pazienti, al fine di gestire la dicotomia tra vincolo delle risorse da un lato, ed offerta di trattamenti efficaci dall’altro [12-16].

Risulta evidente, da quanto descritto

e a fronte dei risultati raggiunti in campo oncologico negli ultimi anni, che l'innovazione farmaceutica pone nuove sfide per la futura sostenibilità della spesa pubblica in ambito sanitario ed occorre, pertanto, considerare la possibilità di cambiare anche il modello ospedaliero e quello di spesa, anche attraverso – ad esempio - modelli di *value-based pricing* dei farmaci [17]. L'oncologia è uno dei settori in cui la disponibilità di farmaci innovativi ha contribuito e contribuisce maggiormente ad aumentare il tasso di sopravvivenza a fronte, però, di una spesa sempre più elevata. Rispetto a un'offerta sempre più ricca è quindi necessario distinguere quali siano i prodotti innovativi che offrano realmente benefici considerevoli, soprattutto per il paziente [18]. Il tema dell'efficiente allocazione delle risorse, del governo dell'innovazione tecnologica e della sostenibilità economico-finanziaria è presente nell'agenda di tutti i sistemi sanitari. In particolare, con riferimento all'assistenza farmaceutica, se nel passato esistevano modelli molto diversi di regolazione di rimborsabilità e prezzo, la tendenza attuale è di focalizzare l'attenzione sulla coerenza tra impegno economico richiesto dai nuovi farmaci e valore (beneficio) aggiunto [19].

I sistemi sanitari di tutto il mondo si trovano a dover fronteggiare, in un'epoca di crescente pressione economica, da un lato un aumento incontrollato della domanda di prestazioni sanitarie - dovuto ai trend demografici ed epidemiologici (invecchiamento della popolazione e maggiore incidenza di malattie croniche) e all'*empowerment* del cittadino/paziente - dall'altro l'avvento di tecnologie sempre più innovative. Ciò rende la sostenibilità economico-finanziaria dei sistemi sanitari e l'allocazione ottimale delle risorse temi sempre più centrali nell'esercizio della tutela della salute [20, 21]. La crescente preoccupazione dei *policy maker* in merito all'aumento della spesa sanitaria ha infatti spostato l'attenzione sempre più verso criteri di efficienza economica in sistemi sanitari, come quelli europei, caratterizzati dal principio dell'universalismo. Se in passato l'introduzione di una nuova tecnologia imponeva l'interrogativo principe della sua efficacia, oggi questo non può prescindere dalla valutazione della sua sostenibilità all'interno del sistema [22]. In un contesto come quello attuale, al fine di coniugare sostenibilità e accesso all'innovazione secondo la prospettiva della *Value-Based Health Care*

(VBHC), appare indispensabile introdurre, diffondere ed implementare strumenti *evidence-based*, orientati alla razionalizzazione delle risorse disponibili, secondo logiche di equità sociale ed efficienza allocativa [23]. Esiste, pertanto, un crescente interesse da parte di *policy e decision maker* nei confronti di approcci volti ad ottimizzare l'utilizzo delle tecnologie sanitarie attualmente disponibili, anche riducendone l'impiego o disinvestendo da quelle che offrano poco o nessun beneficio [20, 21, 24]. Il governo dell'innovazione in sanità deve quindi basarsi sulla conoscenza delle potenzialità, i vantaggi e gli svantaggi dell'utilizzo delle diverse tecnologie sanitarie, al fine di poter valutare il beneficio effettivo derivante dal loro impiego [25]. La valutazione delle tecnologie sanitarie (*Health Technology Assessment - HTA*) è uno strumento consolidato in ambito internazionale a supporto dei processi decisionali in tema di definizione delle priorità, di allocazione delle risorse e di valutazione dell'impatto nei processi di introduzione delle tecnologie nei sistemi sanitari. Oltre a ciò, sempre di più negli ultimi anni, si parla di HTA anche come strumento a supporto dei processi di disinvestimento in ambito sanitario. La definizione e il rafforzamento del ruolo dell'HTA a supporto delle decisioni sono di fatto oggetto di crescente attenzione internazionale, al fine di ottimizzare l'uso delle tecnologie sanitarie consolidate [26]. L'HTA è, infatti, attraverso un approccio multidisciplinare e multidimensionale che si propone di analizzare le implicazioni medico-cliniche, sociali, organizzative, economiche, etiche e legali di una tecnologia, uno strumento in grado di supportare i processi decisionali e renderli più trasparenti e consapevoli. Tale strumento ha il compito di trasferire le conoscenze mediche, tecniche e scientifiche al mondo politico e decisionale attraverso l'applicazione di un metodo di ricerca rigoroso e sistematico, promuovendo, sulla base di raccomandazioni *evidence based*, un impiego sostenibile dell'innovazione tecnologica in sanità [27]. Lo scenario economico moderno richiede dunque una riorganizzazione delle risorse a disposizione, perseguibile, in atto, con il principio del "disinvestire per re-investire". Tuttavia, il disinvestimento non è un processo così semplice e lineare ed impone la scelta, basata sempre e comunque su evidenze scientifiche, delle aree di intervento su cui disinvestire e quindi reinvestire [28]. Quello

oncologico, in particolare, rappresenta un settore in cui, in funzione della sua rapida innovazione e della sostenibilità della stessa, il disinvestimento di pratiche mediche con minori performance è di cruciale importanza al fine di poter investire negli interventi con le performance migliori e garantire sempre elevati livelli di qualità delle cure [29, 30, 31]. Considerato l'aumento di incidenza e prevalenza delle malattie oncologiche e della disponibilità di nuovi strumenti terapeutici, si pone il problema attuale di come garantire l'accesso alle nuove tecnologie e come garantire la sostenibilità del budget. In questo senso, l'HTA risulta essere uno strumento necessario per fornire ai decisori prove scientifiche al fine di intraprendere le scelte migliori in termini di efficacia, efficienza ed equità nel contesto sanitario, soprattutto rivolto ad ambiti, come quello oncologico, di grande interesse e di notevole impatto in termini di appropriatezza terapeutica e di effetti sociali. Tuttavia, solo nell'ultimo decennio la letteratura scientifica ha cominciato a sottolineare l'importanza di uno strumento come l'HTA in un ambito così peculiare come quello oncologico [32, 33].

Anche nel nostro Paese, negli ultimi anni, sono stati portati avanti diversi atti programmatici finalizzati alla gestione del paziente oncologico, convogliando il consenso verso la cultura di gestione del valore. L'Intesa Stato-Regioni stipulata il 10.02.2011 ha riguardato l'approvazione del "Documento Tecnico di indirizzo per ridurre il carico di malattia del cancro per gli anni 2011-2013" [34], il cosiddetto Piano oncologico nazionale. Una delle caratteristiche salienti del documento è costituita dall'indicazione a definire il percorso di qualità per il cittadino/paziente, rispetto ai quali integrare competenze e risorse. La Conferenza Stato-Regioni del 2014 [35] ha individuato nelle reti oncologiche regionali e/o locali la soluzione organizzativa più adatta al raggiungimento degli obiettivi contenuti nel Piano Nazionale, emanando linee guida per la loro costituzione. Lo stesso documento auspicava – in linea con la letteratura internazionale sulla *value-based medicine* - l'individuazione e l'applicazione di modelli di valutazione della performance in grado di monitorare il rendimento delle reti oncologiche sia in termini di risultati clinici, appropriatezza, equità ed accessibilità, sia in termini di risorse investite. Con l'Intesa Stato-Regioni del 30 ottobre 2014 è stata approvata un'articolata pianificazione riguardante l'oncologia

al fine di rafforzare l'azione delle Regioni e del Ministero nella lotta contro il cancro. L'Intesa ha innanzitutto prorogato al 2016 la validità del "Documento tecnico di indirizzo per ridurre il carico di malattia del cancro", approvato con Intesa 10/02/11. Inoltre, ha previsto il recepimento di tre importanti documenti che riguardano:

- 1) l'implementazione delle reti oncologiche, con l'identificazione di un set di obiettivi specifici e criteri di realizzazione da applicare nei possibili diversi modelli regionali;
- 2) l'uso delle risorse di sistema identificando, sulla base delle evidenze di letteratura, una serie di tecnologie a forte rischio di inappropriatelyzza e rispetto alle quali le Regioni sono chiamate a una verifica del loro uso con la prospettiva di potere, in relazione alle applicazioni specifiche, essere considerate pratiche dismissibili;
- 3) gli aspetti metodologici da utilizzare nella valutazione *Health Technology Assessment* (HTA) in oncologia e criteri di priorità per indirizzare l'uso delle risorse disponibili alle valutazioni di HTA.

Come riportato nel "Documento metodologico di Health Technology Assessment in Oncologia ai sensi dell'Intesa Stato Regioni e PPAA del 10/02/11", l'HTA, in quanto strumento multidisciplinare di valutazione, risulta necessario per fornire ai decisori le prove scientifiche al fine di intraprendere le scelte migliori in termini di efficacia, efficienza ed equità nel contesto sanitario [36]. L'HTA è un "processo multidisciplinare che riassume le informazioni sulle questioni mediche, sociali, economiche ed etiche relative all'uso di una tecnologia sanitaria, in modo sistematico, trasparente, imparziale e robusto. Il suo scopo è quello di supportare la formulazione di politiche sanitarie sicure, efficaci, focalizzate sul paziente e orientate ad ottenere il miglior valore" [37]. Come tale, ha, quindi, un ruolo chiave nella promozione ed il supporto di un approccio basato sulle evidenze per l'ottimizzazione delle tecnologie, al fine di migliorare la sicurezza, la qualità e l'uso appropriato delle risorse.

Il Governo italiano, inoltre, ha introdotto con la Legge di Bilancio 2017 uno strumento importante per garantire la sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), istituendo due Fondi, con una dotazione di 500 milioni

ciascuno a valere sul Fondo sanitario nazionale, dedicati rispettivamente ai medicinali innovativi e agli oncologici innovativi [38]. In aggiunta, con determina dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) N° 1535/2017 del 18/09/2017 [39] sono stati definiti i criteri per la classificazione dei farmaci innovativi e a innovatività condizionata e dei farmaci oncologici innovativi. I principali obiettivi della normativa riguardante l'innovatività dei farmaci sono i seguenti:

- garantire sul territorio nazionale un rapido accesso a farmaci che hanno un valore terapeutico maggiore rispetto alle altre terapie disponibili;
- stimolare lo sviluppo di farmaci che offrano grandi benefici terapeutici per i pazienti.

L'AIFA, previo parere della Commissione Consultiva Tecnico Scientifica (CTS), stabilisce che per qualificare come innovativo un farmaco è necessario dimostrare il suo valore terapeutico maggiore, rispetto alle altre terapie disponibili, nel trattare una malattia grave, ovvero una malattia ad esito potenzialmente mortale, oppure che induca ospedalizzazioni ripetute, o che ponga il paziente in pericolo di vita o che causi disabilità in grado di compromettere significativamente la qualità della vita. Nello stabilire l'innovatività di una terapia l'AIFA propone un modello che tenga conto di tre elementi fondamentali [40]:

1. il bisogno terapeutico, ovvero quanto l'introduzione del nuovo medicinale è necessaria per rispondere alle esigenze terapeutiche dei pazienti;
2. il valore terapeutico aggiunto, ovvero quanto beneficio clinico è apportato dalla nuova cura rispetto alle alternative che già esistevano;
3. la qualità delle prove ovvero la robustezza degli studi clinici.

Il 9 luglio 2021 la Commissione Bilancio della Camera dei deputati ha approvato il Fondo unico in tema di accesso ai farmaci innovativi. Attraverso l'unificazione dei due fondi, per un totale di 1 miliardo, dedicati al rimborso dei farmaci innovativi oncologici e non, il nostro sistema sanitario riorganizza e ottimizza l'accesso all'innovazione [41].

Il fondo italiano per i farmaci oncologici innovativi ha rappresentato sicuramente un passo importante attuato dal nostro Paese per supportare la gestione dei pazienti oncologici e garantire loro una maggiore accessibilità a terapie innovative, ed è uno strumento rilevante

per garantire la sostenibilità del nostro SSN. Ad oggi sono 14 gli oncologici inseriti nell'elenco dei farmaci innovativi finanziati attraverso il Fondo [42]. Come stabilito dalla legge di bilancio 2017 il riconoscimento dell'innovatività ed i benefici conseguenti hanno una durata massima di trentasei mesi. La permanenza del carattere di innovatività attribuito ad un farmaco viene riconsiderata nel caso emergano evidenze che ne giustifichino la rivalutazione. In presenza di evidenze che smentiscono quelle che ne avevano giustificato il riconoscimento o ne ridimensionano l'effetto, l'innovatività può non essere confermata, e i benefici ad essa connessi decadono. Tale criterio sottolinea la potenziale disponibilità di risorse, nel corso dei prossimi anni, utili per sostenere il nostro SSN al fine di garantire la disponibilità di nuovi farmaci innovativi necessari per rispondere alle esigenze terapeutiche dei pazienti affetti da tumore.

Il fondo italiano per i farmaci oncologici innovativi supporta, ad oggi, la sostenibilità per la gestione di diversi tumori quali il melanoma, alcuni tumori ematologici, del polmone e neuroendocrini. Tuttavia, sono diversi i tumori che oggi dispongono di nuove opportunità terapeutiche e tra questi ritroviamo anche i tumori del rene. Essi rappresentano il 4,6% delle neoplasie maligne diagnosticate ogni anno in Italia nel genere maschile occupando il quinto posto per frequenza, a differenza del genere femminile in cui rappresentano il 2,5%, posizionandosi al 12° posto [3]. Tra questi, il carcinoma a cellule renali (RCC) è la forma più comune, rappresentando oltre il 90% di tutte le neoplasie renali nella popolazione adulta. Si manifesta prevalentemente negli uomini e, in media, intorno ai 60 anni di età [43, 44]. In Italia, nel 2020, erano circa 13.500 i nuovi casi attesi di tumore del rene (9.000 maschi e 4.500 femmine) e 144.400 le persone viventi dopo la diagnosi della neoplasia (97.200 maschi e 47.200 femmine) [3]. Il tumore del rene resta spesso clinicamente silente per la maggior parte del suo corso. In oltre la metà dei casi, infatti, il riscontro è occasionale e nel 55% dei casi è confinato al rene. La presenza di sintomi è spesso foriera di malattia avanzata [3]. Il 25-30% circa dei pazienti presenta una forma tumorale in fase localmente avanzata e/o metastatica all'esordio, mentre un ulteriore 20-30% sviluppa metastasi successivamente all'escissione del tumore primitivo, che si diffondono in particolar modo a polmoni, ossa, linfonodi, ghiandole surrenali, fegato e cervello

[3, 42, 45]. Oltre il 50% dei pazienti diagnosticati in fase precoce guarisce. La sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi è pari al 71% e passa dall'87% nella classe di età 15-44 anni al 56% nelle persone più anziane (>75 anni) [46]. L'introduzione delle terapie a bersaglio molecolare ha rivoluzionato il trattamento dei tumori del rene, migliorando anche la prognosi per i pazienti con malattia metastatica [3, 46].

Per quanto riguarda il tumore renale a cellule chiare (istotipo più frequente con il 70-80% dei casi), secondo quanto riportato nelle ultime Linee Guida (LG) dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) del 2020 [46], sono attualmente disponibili e autorizzati in Italia diversi farmaci per la prima linea metastatica quali: a) per i pazienti classificati a rischio prognostico favorevole (come terapia di prima scelta): sunitinib, pazopanib, combinazione pembrolizumab + axitinib; b) per i pazienti classificati a rischio prognostico intermedio e *poor* (come terapia di prima scelta): pembrolizumab + axitinib, cabozantinib. Come terapia di prima scelta per i pazienti a rischio prognostico intermedio e *poor* le LG AIOM riportano anche la combinazione nivolumab + ipilimumab, non ancora rimborsata in Italia.

Per la seconda linea e successive, invece, le opzioni terapeutiche attualmente disponibili in Italia per pazienti affetti da carcinoma renale metastatico pretrattati con almeno una linea terapeutica precedente sono sei: nivolumab, cabozantinib, sunitinib, axitinib, everolimus e sorafenib. Vi sono anche dei trattamenti dimostratisi efficaci ma non ancora rimborsati in Italia, quali la combinazione lenvatinib + everolimus e tivozanib [46].

Per il trattamento del tumore del rene l'Italia è fra le nazioni con i dati migliori in termini di sopravvivenza, con il 71% delle persone con questa patologia vive a cinque anni dalla diagnosi. Rispetto ai decenni precedenti la qualità di vita dei pazienti è anche notevolmente migliorata. Tuttavia, quando il tumore viene diagnosticato in fase avanzata lo scenario cambia notevolmente e il tasso di sopravvivenza si riduce. Pertanto, è indispensabile, soprattutto per le forme metastatiche, identificare ed avviare la terapia più efficace in rapporto al rischio prognostico del paziente. È fondamentale poter scegliere per ogni singolo paziente il miglior approccio terapeutico in grado di coniugare innovazione, sostenibilità ed efficacia del trattamento con l'obiettivo di fornire un'assistenza sanitaria di elevato valore [47].

Sulla base delle premesse descritte, il presente report si pone come obiettivo principale quello di effettuare un'analisi, mediante metodologia HTA, del valore clinico e sociale della combinazione pembrolizumab + axitinib, per il trattamento dei pazienti con carcinoma a cellule renali metastatico. Tale valutazione, focalizzata al contesto di cura italiano, affronta le seguenti tematiche:

- inquadramento della patologia;
- burden epidemiologico del carcinoma a cellule renali, con particolare riferimento alle forme metastatiche;
- trattamento attuale dei pazienti affetti da carcinoma a cellule renali metastatico;
- disponibilità di nuovi trattamenti e prospettive future: pembrolizumab (caratteristiche della tecnologia, somministrazione, dati di efficacia e sicurezza);
- valore personale e sociale delle nuove terapie oncologiche nel quadro più complessivo della *Value-based Healthcare*.

Il report si chiude, infine, con gli elementi chiave per il processo decisionale che sintetizzano quanto descritto nel report. L'elaborazione di questo Report è avvenuta, secondo la metodologia HTA, attraverso la creazione di un gruppo di lavoro multidisciplinare che ha identificato, analizzato e, successivamente, sintetizzato tutte le informazioni disponibili sull'argomento. Sono state, quindi, eseguite revisioni della letteratura scientifica esistente e le evidenze sono state selezionate secondo criteri di inclusione precostituiti, organizzate sulla base dei domini HTA seguendo il Core Model® dell'*European Network per l'Health Technology Assessment* (EuNetHTA) [48].

Coerentemente con l'approccio dell'HTA, la stesura del presente report ha previsto, inoltre, la definizione e l'attivazione di un tavolo multidisciplinare di esperti per discutere e approfondire le tematiche legate alla tecnologia sanitaria oggetto di analisi. Questa attività ha rappresentato una fase di *appraisal*, in cui i risultati della ricerca effettuata per l'elaborazione del report sono stati sottoposti all'attenzione di un *expert panel* che ha fornito indicazioni utili a rifinire e sistematizzare i risultati dello studio e delle evidenze prodotte.

Bibliografia

- [1] OECD/EU (2016). Health at a Glance: Europe 2020 – State of the Health in the EU Cycle. OECD Publishing, Paris. Disponibile online: <https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/82129230-en.pdf?expires=1624954889&id=id&accname=guest&checksum=5120E4C79D3587DFCCEC8406ABCE16EA>.
- [2] The European House-Ambrosetti. Meridiano Sanità. Le coordinate della salute. Rapporto 2020. Disponibile online: <https://www.ambrosetti.eu/wp-content/uploads/RAPPORTOMS15low.pdf>.
- [3] AIOM-AIRTUM. I numeri del cancro in Italia. 2020. Disponibile online: https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/10/2020_Numeri_Cancro-operatori_web.pdf.
- [4] IQVIA Institute for Human Data Science. Global Oncology Trend Report 2017. Disponibile online: <https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/global-oncology-trends-2017.pdf>.
- [5] Jyoti D. Patel, Lada Krilov, Sylvia Adams, et al. Clinical Cancer Advances 2013: Annual Report on Progress Against Cancer from the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2013; 32:129-160.
- [6] Han-Chung Wu, De-Kuan Chang, and Chia-Ting Huang. Targeted Therapy for Cancer. *Journal of Cancer Molecules* 2006; 2(2): 57-66.
- [7] Michael E. Porter and Elizabeth Olmsted Teisberg. Redefining Health Care: Creating Value-Based Competition on Results. HBR Press Book May 25, 2006.
- [8] Michael E. Porter and Thomas H. Lee. The Strategy That Will Fix Health Care. *Harvard Business Review*. 2013. Disponibile online: <https://hbr.org/2013/10/the-strategy-that-will-fix-health-care/ar/1>.
- [9] Porter ME. What Is Value in Health Care? *N Engl J Med*, 2010; 363(26): 2477-81.
- [10] Expert Panel on Effective Ways of Investing in Health (EXPH). Opinion on Defining value in “value-based healthcare”. 2019. Disponibile online: https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/expert_panel/docs/024_defining-value-vbhc_en.pdf.
- [11] Chandra A, Skinner J. Technology Growth and Expenditure Growth in Health Care. *J Econ Lit*. 2012; 50(3): 645-680.
- [12] David J. Kerr, Anant Jani, and Sir Muir Gray. Strategies for Sustainable Cancer Care. American Society of Clinical Oncology (ASCO) Educational Book, 2016: e11- e15.
- [13] Mark Slomiany, Priya Madhavan; Michael Kuehn; Sasha Richardson. Value Frameworks in Oncology: Comparative Analysis and Implications to the Pharmaceutical Industry. *Am Health Drug Benefits*. 2017;10(5):253-260.
- [14] Kim Pauwels, Isabelle Huys, Minne Casteels and Steven Simoens. Industry perspectives on market access of innovative drugs: the relevance for oncology drugs. *Frontiers in Pharmacology*. 2016; 7:144.
- [15] Robert C. Young. Value-Based Cancer Care. *N Engl J Med* 373;27, 2015: 2593-2595.
- [16] Bernardo H.L. Goulart. Value: The Next Frontier in Cancer Care. *The Oncologist* 2016; 21:651-653.
- [17] Alberto Ocana, Eitan Amir, and Ian F. Tannock. Toward Value-Based Pricing to Boost Cancer Research and Innovation. *Cancer Res*, 2016: 76(11); 3127-9.
- [18] Elizabeth A. Nardi, Julie A. Wolfson, Steven T. Rosen et al. Value, Access, and Cost of Cancer Care Delivery at Academic Cancer Centers. *J Natl Compr Canc Netw* 2016;14(7):837-847.
- [19] Curto A, Garattini L. Il prezzo dei farmaci in Europa: è tempo di una strategia comune? In *Politica Sanitaria, Quaderni di Farmacoeconomia*. 2016(30): 17-21.
- [20] Donaldson C, Bate A, Mitton C et al. Rational disinvestment. *QJM* 2010;103(10):801-7.
- [21] Henshall C, Schuller T, Mardhani-Bayne L. Using health technology assessment to support optimal use of technologies in current practice: the challenge of "disinvestment". *Int J Technol Assess Health Care* 2012; 28(3):203-10.
- [22] Elshaug AG, Hiller JE, Moss JR. Exploring policy-makers' perspectives on disinvestment from ineffective healthcare practices. *Int J Technol Assess Health Care* 2008;24(1):1-9.
- [23] Gray JAM, Optimising the value of interventions for populations. *BMJ* 2012;345: e6192.
- [24] Prasad V, Cifu A, Ioannidis JP. Reversals of established medical practices: evidence to abandon ship. *JAMA* 2012;307(1):37-8.
- [25] Frønsdal KB, Facey K, Klemp M et al. Health technology assessment to optimize health technology utilization: using implementation initiatives and monitoring processes. *Int J Technol Assess Health Care* 2010; 26(3):309-16.
- [26] Calabrò GE, La Torre G, de Waure C et al. Disinvestment in healthcare: an overview of HTA agencies and organizations activities at European level. *BMC Health Serv Res*. 2018 Mar 1;18(1):148.
- [27] Battista RN, Hodge MJ. The evolving paradigm of health technology assessment: reflections for the millennium. *CMAJ* 1999; 160(10):1464-7.
- [28] MacKean G, Noseworthy T, Elshaug AG et al. Health technology reassessment: the art of the possible. *Int J Technol Assess Health Care* 2013; 29(4):418-23.
- [29] Grilli R, Espin J, Florindi F, De Lorenzo F. Policy Paper on Enhancing the Value of Cancer Care Through a More Appropriate Use of Healthcare Interventions. *Cancer Control Joint Action–Policy*

- Paper. Disponibile su: https://cancercontrol.eu/archived/uploads/PolicyPapers27032017/Policy_Paper_3_Enhancing.pdf.
- [30] Specchia ML, La Torre G, Calabrò GE et al. Disinvestment in cancer care: a survey investigating European countries' opinions and views. *Eur J Public Health*. 2018.
- [31] Casula M. *Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione* 2012; 4(2): 5-24.
- [32] Rotily M, Roze S. What is the impact of disease prevalence upon health technology assessment? *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013; 27(6):853-65.
- [33] Chabot I, Rocchi A. Oncology drug health technology assessment recommendations: Canadian versus UK experiences. *Clinicoecon Outcomes Res* 2014; 6:357-67.
- [34] Intesa Stato-Regioni del 10.02.2011 Documento Tecnico di indirizzo per ridurre il carico di malattia del cancro per gli anni 2011-2013. Disponibile su: http://statoregioni.it/Documenti/DOC_030629_21%20csr.pdf.
- [35] Intesa Stato-Regioni del 30 ottobre 2014. Disponibile su: [http://www.statoregioni.it/Documenti/DOC_045417_144%20CSR%20\(P.%201%20ODG\).pdf](http://www.statoregioni.it/Documenti/DOC_045417_144%20CSR%20(P.%201%20ODG).pdf).
- [36] Intesa Stato-Regioni del 30 ottobre 2014. Allegato 4. Disponibile su: [http://www.statoregioni.it/Documenti/DOC_045417_144%20CSR%20\(P.%201%20ODG\).pdf](http://www.statoregioni.it/Documenti/DOC_045417_144%20CSR%20(P.%201%20ODG).pdf).
- [37] EUnetHTA. HTA definition. Disponibile su: <http://www.eunetha.eu/about-us/faq#t287n73>.
- [38] Legge di Bilancio 2017: Articolo 1, commi 397-408; Governance farmaceutica. Disponibile su: <http://documenti.camera.it/Leg17/Dossier/Pdf/ID0026S1.pdf>.
- [39] Determina AIFA N° 1535/2017. Criteri per la classificazione dei farmaci innovativi. Disponibile su: http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Determina_criteri_classificazione_farmaci_innovativi.pdf.
- [40] AIFA. 2017. Criteri per la valutazione dell'innovatività. Allegato 1. Disponibile su: http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Allegato1_criteri_valutazione_innovativita%20C3%A0.pdf.
- [41] Quotidiano Sanità. Di Sostegni Bis. Arriva il fondo unico per i farmaci innovativi. Disponibile online: <http://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato391461.pdf>.
- [42] AIFA. Elenchi farmaci innovativi ai sensi dell'art. 1, commi 402, 403 e 404, della legge 11/12/2016, n. 232 (Legge di Bilancio 2017). Disponibile online: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847382/1_Elenchi_farmaci_innovativi_fondi_Legge_Bilancio2017_14.01.2020.pdf.
- [43] Porta C, D'Attino R. Epidemiologia e standard di cura attuale del carcinoma renale metastatico in Italia. *Ital J Public Health*. 2011;8(3) (suppl 2): S7-S16. 2.
- [44] Ljungberg B, Campbell SC, Choi HY, et al. The epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2011;60(4):615-621; Tumour Registry of Advanced Renal Cell Carcinoma). Changes in Treatment Reality and Survival of Patients With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma – Analyses From the German Clinical RCC-Registry. *Clin Genitourin Cancer*. 2018;16(6): e1101e1115.
- [45] Tumour Registry of Advanced Renal Cell Carcinoma). Changes in Treatment Reality and Survival of Patients With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma – Analyses From the German Clinical RCC-Registry. *Clin Genitourin Cancer*. 2018;16(6): e1101e1115.
- [46] AIOM-Linee Guida 2020- Tumori del rene. Disponibile online: <https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-2020-tumori-del-rene/>.
- [47] Marino M, Calabrò GE, Vella S. Burden clinico-epidemiologico del carcinoma a cellule renali in Italia. Approfondimenti in Partnership. Osservatorio Nazionale Sulla salute nelle Regioni Italiane. Maggio 2021. Disponibile online: <https://www.osservatoriosullasalute.it/wp-content/uploads/2021/05/BURDEN-CLINICO-EPIDEMIOLOGICO-DEL-CARCINOMA-A-CELLULE-RENALI-IN-ITALIA.pdf>.
- [48] Core Model® 3.0. EuNetHTA. www.eunetha.eu.



Capitolo 1.

Inquadramento della patologia

Marta Marino

INTRODUZIONE

I tumori del rene e delle vie urinarie rappresentano poco più del 3% delle neoplasie maligne diagnosticate ogni anno in Italia occupando il decimo posto per frequenza [1].

I 13.500 casi attesi del 2020 [2] registrano un leggero aumento rispetto ai 12.600 del 2019, ma rimangono stabili rispetto ai 13.400 attesi nel 2018 [3]. I carcinomi del parenchima renale ne rappresentano l'85%, relegando la stima dei tumori alle vie urinarie ai "soli" circa 1.900 casi/anno.

Dei carcinomi renali, oltre il 95% è rappresentato da casi sporadici per i quali fattori ambientali e caratteristiche personali risultano determinanti nello sviluppo della patologia. Il restante 5% circa deriva invece da mutazioni a trasmissione familiare, nello specifico autosomica dominante, che colpiscono soprattutto soggetti giovani [4].

Alcune sindromi genetiche sono note per la predisposizione allo sviluppo di carcinoma renale. La prima che merita di essere menzionata è la sindrome di Von Hippel Lindau (VHL) che addirittura nei 2/3 dei pazienti provoca cisti e carcinoma, spesso anche bilaterali o multipli. Oltre a questa citiamo il carcinoma a cellule renali ereditario (familiare) ed il carcinoma renale bilaterale di tipo papillare, riconoscibile per le sue tipiche mutazioni nel proto-oncogene MET [5].

I carcinomi renali vengono classificati su base istologica, citogenetica e genetica. I principali tipi sono:

- Il *carcinoma renale a cellule chiare*, che rappresenta fino all'80% dei tumori ed è quindi il più comune;
- il *carcinoma papillare* (circa il 10-15%);
- il *carcinoma renale cromofobo*;
- il *carcinoma dei dotti collettori*.

Il carcinoma renale cromofobo ed il

carcinoma dei dotti collettori rappresentano circa il 5% dei carcinomi renali. Numerosi fattori ambientali e personali condizionano lo sviluppo di tali neoplasie.

Il principale fattore di rischio è il fumo di tabacco [6], seguito dall'ipertensione, dall'obesità e dall'esposizione a cancerogeni chimici come il tricloroetilene e l'arsenico. Il cadmio e l'amianto aumentano l'incidenza dei tumori renali ma le evidenze scientifiche sono molto più deboli [7].

I carcinomi renali sono caratterizzati da un'incidenza che aumenta con l'aumentare dell'età, che è simile tra nord e centro Italia ma che è più bassa nelle regioni meridionali [8].

Infine, rispetto ad altri Paesi, la prognosi è migliore in Italia dove il tumore del rene si posiziona tra quelli a più elevata sopravvivenza [9].

EZIOPATOGENESI

I tumori renali si sviluppano per cause genetiche nel 4% dei casi e come casi sporadici nel restante 96% dei casi. I fattori di rischio per lo sviluppo del carcinoma renale sono numerosi e questo lascia un discreto margine di azione in termini di prevenzione.

Tra i fattori modificabili, o parzialmente tali, troviamo al primo posto il fumo di sigaretta. Questo elemento è molto significativo in quanto arriva addirittura a raddoppiare l'incidenza dei carcinomi nei fumatori rispetto ai non fumatori. Alcune evidenze dimostrano che anche i fumatori di sigaro o di pipa sono più suscettibili [10].

Un altro fattore parzialmente modificabile è l'eccedenza ponderale, importante soprattutto per le donne: nello studio di Renehan et al. [11], infatti, è stato stimato un incremento del rischio di sviluppare un tumore renale associato ad un incremento di 5 punti di Body Mass Index

(BMI), con risultati del 24% negli uomini e del 34% nelle donne.

Il sovrappeso e l'obesità aiutano anche a spiegare l'aumento del rischio che è stato rilevato nei pazienti diabetici, maggiore in chi fa uso di insulina [12] ma stabile in chi usa la metformina [13].

L'ipertensione arteriosa modifica l'incidenza, aumentandola anche del 60% rispetto ai soggetti normotesi; il rischio è direttamente proporzionale ai valori pressori e, quindi, un trattamento farmacologico mirato alla normalizzazione di questi ultimi, consentirà il rientro del rischio ai livelli dei pazienti normotesi [8,14,15]. Non c'è incremento di rischio nei casi sotto controllo farmacologico [8]. Sebbene l'ipertensione sia annoverata tra i fattori di rischio, essa rientra anche tra alcune sindromi paraneoplastiche usualmente aspecifiche alle quali il carcinoma renale può essere associato, insieme alla poliglobulia, sindrome di Stauffer, anoressia/cachessia ed altre [16].

Anche l'esposizione a sostanze chimiche influisce negativamente sull'incidenza dei tumori renali. Tra le più rilevanti troviamo il tricloroetilene (trielina) e l'arsenico, ma anche i derivati del petrolio hanno il loro peso. Da citare, anche se le evidenze scientifiche non sono così chiare e nette, sostanze quali il cadmio e l'amianto [14].

Anche le radiazioni ionizzanti sono classificate come cancerogeni certi per il parenchima renale. L'esposizione a tali radiazioni sembra essere una conseguenza del trattamento radiante di altri tumori e delle rispettive metastasi, soprattutto linfonodali. Ne sono esempi quello del testicolo o della cervice come suggeriscono, rispettivamente, gli studi di Richiardi et al. e Travis et al. [17, 18].

CARATTERISTICHE CLINICHE

Il tumore renale può crescere localmente, invadendo la fascia e gli organi adiacenti, nonché metastatizzare. Il carcinoma a cellule renali è spesso silente, ovvero rappresenta una patologia che nella maggior parte dei casi non dà segni della sua esistenza fino a quando non raggiunge uno stadio avanzato.

J. Ryan Mark del Sidney Kimmel Cancer - Thomas Jefferson University, in un recente articolo spiega che tra i sintomi più comunemente associati ai carcinomi renali

annoveriamo la febbre di origine sconosciuta, l'astenia, la perdita di peso, la policitemia o anemia. L'ematuria, sia essa macroscopica o microscopica, è il più frequente sintomo di esordio, seguito da dolore al fianco [19].

Nel corso degli anni, nei libri di testo è stata descritta una triade classica di presentazione, che doveva indirizzare la diagnosi verso questo tipo di tumore. Sappiamo però, purtroppo, che i tre elementi della triade citata, ossia l'ematuria, il dolore e la massa palpabile al fianco, sono estremamente rari come sintomi d'esordio e si riscontrano contemporaneamente solo nel 10% dei casi, indicando, tra l'altro, una fase avanzata di malattia [20].

Nel 2019 Atkins e Choueiri hanno rivisto e aggiornato la descrizione delle manifestazioni cliniche di questa neoplasia, sottolineando ancora una volta l'aspecificità dei sintomi e dei segni [21].

I due autori hanno descritto che in circa 1 caso su 3 non si hanno manifestazioni cliniche tali da poter sospettare una patologia di questo tipo e la diagnosi viene posta grazie ad esami effettuati per altri motivi, che mostreranno "incidentalmente" il tumore renale.

Altri sintomi che possono indirizzare verso la corretta diagnosi sono quelli che derivano dall'estensione del tumore e quindi dalla compressione delle strutture adiacenti. Saranno interessate principalmente le arterie renali con conseguente ipertensione, il surrene omolaterale o ancora le vene renali e quindi, a sinistra, anche la vena spermatica che in essa sbocca. In quest'ultimo caso la conseguenza diretta sarà il varicocele.

Anche lo sviluppo di metastasi può determinare una sintomatologia; essa sarà ovviamente correlata all'organo o al tessuto invaso e quindi si potrà porre esclusivamente il sospetto di un tumore metastatico.

Sindromi paraneoplastiche si verificano nel 20% dei pazienti [19] e derivano dalla produzione diretta da parte del tumore di sostanze di varia natura come pirogeni, sostanze simili all'eritropoietina o al paratormone, o ancora ormoni. In base al prodotto di sintesi si avranno manifestazioni cliniche diverse, come l'eritrocitosi o l'ipercalcemia. In ogni caso però, saranno sempre manifestazioni aspecifiche che difficilmente potranno indirizzare univocamente e velocemente il medico verso la diagnosi.

L'esame obiettivo, proseguono i due autori, può essere dunque nella norma: solamente tumori di discrete dimensioni e localizzati nel

terzo medio e inferiore del rene possono essere palpabili a livello del fianco.

Anche gli esami di laboratorio non mostrano alterazioni specifiche; oltre a quelle già nominate, in rari casi si può assistere ad un rialzo degli enzimi epatici, conseguente ad uno stato pro-infiammatorio sostenuto da citochine prodotte dal tumore (Sindrome di Stauffer) e non, contrariamente a quanto si possa pensare, da metastasi a sede epatica. Sicuramente anche questi segnali non sono specifici ma, come suggerisce M. Fontes-Sousa in un suo articolo, è importante che il medico conosca la sindrome per poter porre il sospetto ed indagare più a fondo [22].

DIAGNOSI, STADIAZIONE E PROGNOSI

Per il tumore renale non ci sono marker tumorali specifici e le alterazioni ematochimiche, come precedentemente descritto, sono frequenti ma fortemente aspecifiche. Pertanto la diagnosi di carcinoma renale si basa quasi esclusivamente su indagini strumentali.

L'esame maggiormente utilizzato è rappresentato dall'ecografia; il basso costo e la facilità di esecuzione hanno permesso a questa metodica di essere la più utilizzata, riferendoci ad un primo livello diagnostico.

Circa il 60% dei tumori renali sono diagnosticati accidentalmente in corso di altri esami strumentali ed è bene ricordare che per l'addome e per l'apparato urinario l'ecografia rappresenta un'ottima indagine di primo livello, anche nel paziente non sospetto per patologia oncologica.

L'ecografia è in grado di definire la natura di una lesione (cistica o solida), stabilirne con precisione le dimensioni e fornisce importanti informazioni riguardo la sua estensione e l'eventuale coinvolgimento delle strutture limitrofe, anche vascolari. Di fronte a caratteristiche sospette l'ecografia può anche essere integrata con il mezzo di contrasto ecografico consentendo di differenziare le lesioni vascolarizzate, suggestive di neoplasia renale, da quelle non vascolarizzate, come le cisti.

Tra gli esami che più difficilmente trovano posto nell'iter diagnostico per i tumori renali ci sono l'arteriografia renale e l'urografia. Mentre la prima è utile quasi esclusivamente per valutare la vascolarizzazione di una massa sospetta, la seconda ha bassa specificità e

sensibilità in caso di carcinoma renale e trova la sua indicazione per altre patologie benigne dell'apparato urinario, come i calcoli.

La Tomografia Computerizzata (TC) con mezzo di contrasto rappresenta il *gold standard* [23] per questa patologia, ma solitamente, insieme alla Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) rappresenta indagine di secondo livello, utilizzata solo a completamento diagnostico di una lesione precedentemente identificata. Può capitare talvolta che sia proprio un esame TC, grazie ai valori elevati di sensibilità e specificità, a identificare la neoplasia in uno stadio iniziale.

Nessuna indicazione trova infine la Tomografia a Emissione di Positroni (PET-TC): a causa della scarsissima affinità del carcinoma renale a cellule chiare (il più frequente) con il glucosio, infatti, la metodica si espone ad un altissimo rischio di falsi negativi ed è pertanto da evitare [24].

La diagnosi strumentale deve essere sempre confermata dalla diagnosi istologica su campione biotico o su pezzo chirurgico.

La biopsia, sia essa TC o Eco-guidata, è ad oggi considerata una procedura completamente affidabile e sicura. Viene utilizzata per masse sospette di natura solida per le quali non c'è indicazione all'approccio chirurgico.

Inizialmente l'approccio diagnostico tramite biopsia era molto limitato a causa delle preoccupazioni sulla sicurezza della procedura stessa, sull'accuratezza della metodica ed infine sulla affidabilità del campione prelevato.

Uno studio italiano di Volpe, Terrone e Scarpa del 2009 cambia completamente la prospettiva sul tema e dimostra come le complicanze quali la "semina tumorale" lungo il tratto biotico o il sanguinamento clinicamente significativo siano trascurabili, soprattutto con l'utilizzo di tecniche all'avanguardia e svolgendo la procedura in un centro con esperienza nel campo. In oltre il 90% dei casi la diagnosi fatta dall'anatomopatologo sul campione si è rivelata accurata e questo ha permesso di ridurre notevolmente gli interventi chirurgici non necessari, come nel caso di patologie benigne o candidate a terapie mininvasive [25].

La stadiazione è quasi sempre affidata alla TC con mezzo di contrasto (mdc) che consente di valutare attentamente le strutture adiacenti, i linfonodi drenanti e anche eventuali localizzazioni secondarie a distanza. Tra le sedi tipiche di metastasi vi sono i polmoni, le ossa ed il fegato. L'encefalo non è una sede frequente e dovrebbe essere valutata esclusivamente in

presenza di sintomi neurologici suggestivi.

Mentre la RMN è utile nei pazienti allergici al mezzo di contrasto della TC, in gravidanza e per la pianificazione dell'intervento grazie alle sue immagini in 3D, la scintigrafia ossea non risulta essere particolarmente adatta e dovrebbe essere valutata esclusivamente in caso di forte sospetto di metastasi ossee [26].

La stadiazione si basa sul sistema dell'American Joint Committee on Cancer (AJCC) recentemente modificato da Shao e altri. Le fondamenta di questo sistema sono sempre i tre parametri della classificazione TNM, ovvero le dimensioni della massa (T), l'interessamento dei linfonodi (N) e la presenza o meno di metastasi (M) [27].

Per quanto riguarda la prognosi, essa è influenzata da diversi fattori, legati alla neoplasia ed al paziente: fattori anatomici ed istologici ma anche genetici e clinici.

Per l'estensione della malattia, e i fattori anatomici in generale, gli score utilizzati sono il PADUA (Preoperative aspects and dimensions used for an anatomical classification system), il R.E.N.A.L. (Radium Exophytic/Endophytic properties, Nearness to the collecting system or sinus, Anterior/posterior, Location relative to the polar line) ed il C-Index. Questi score vengono utilizzati anche per standardizzare il più possibile la descrizione dei tumori renali.

I parametri usati comprendono le dimensioni, la posizione, il tipo di crescita (esofitica o endofitica) e l'interessamento o meno dell'ilo renale e dei dotti collettori. La combinazione peggiore vede la presenza di un tumore grande, mediale, con aspetto endofitico, coinvolgente l'ilo e i dotti collettori e, ovviamente, la presenza di plurime metastasi.

L'uso di questi score permette di dare indicazioni riguardo la prognosi, ed è inoltre particolarmente rilevante rispetto alla potenziale efficacia delle terapie chirurgica e ablativa.

Come suggerisce Sachin Yallappa nel suo articolo del 2018 [28] è fondamentale in prima istanza la conoscenza dei singoli componenti degli score in quanto permettono, anche indipendentemente uno dall'altro, di prevedere il rischio di complicanze e la prognosi.

La prognosi è influenzata anche dalle caratteristiche istologiche del carcinoma: l'istotipo, il grading, la presenza o meno di componente sarcomatoide, la presenza o meno di necrosi e l'invasione microvascolare.

Tra queste, il grading rappresenta sicuramente il fattore prognostico di maggior

rilevanza.

Purtroppo nel 70-80% dei casi il tumore renale è costituito dall'istotipo a cellule chiare, che risulta essere più aggressivo rispetto al papillare (15%) e al cromofobo (5%).

Uno studio ha comunque suggerito che l'istotipo ha minore impatto rispetto allo stadio ed al grading [29].

Riguardo le caratteristiche molecolari va detto che sono in corso numerosi studi su marcatori molecolari per definirne la reale affidabilità in termini prognostici. In questi casi gli studi valutano la risposta alle terapie mirate e all'immunoterapia quali chance ulteriori nel trattamento della neoplasia in fase metastatica.

Sono ricercate anche alterazioni cromosomiche; alcune infatti si associano ad una minore sopravvivenza. Tra le altre la traslocazione Xp11.2, seppur rara, sembra essere associata a cattiva prognosi e l'indicazione dell'autore Klatte in uno studio del 2012 è quella di ricercarla sistematicamente nei pazienti giovani [30].

Infine uno sguardo va sempre rivolto al paziente perché la clinica è e deve essere la base della medicina.

Esistono dei modelli che aiutano a standardizzare le prestazioni fisiche di una persona, indicando quindi il livello di autonomia. La scala più usata è il Karnofsky (Karnofsky Performance Status scale) ed è utile a valutare l'impatto che la malattia ha sulla salute generale.

Sono stati elaborati diversi modelli integrati di rischio prognostico nei pazienti con malattia metastatica, che valutano in uno score vari parametri (anatomici, istologici, clinici e laboratoristici). I più utilizzati sono il Memorial Sloan Kettering Cancer Center Prognostic Model (MSKCC) (Tabella 1 a/b) e l'International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium Carcinoma (IMDC) (Tabella 2 a/b) [8, 31].

Questi due sistemi, il primo definito anche di Motzer ed il secondo di Heng, permettono di stratificare i pazienti in gruppi a differente prognosi e quindi definendo precise indicazioni terapeutiche.

È molto importante confrontare vari modelli di rischio al fine di trovare il più affidabile in termini di sopravvivenza, sempre in riferimento a pazienti con tumore renale metastatico.

Il sistema di Motzer et al. [32] prende in considerazione i punteggi del performance status di Karnofsky inferiori all'80%, intervalli

TABELLA 1a

SISTEMA PROGNOSTICO MSKCC: FATTORI PROGNOSTICI [8]	
Karnofsky PS	< 80%
Tasso di emoglobinemia	< limite inferiore del <i>range</i> di normalità
Tasso di lattato deidrogenasi	> 1,5 volte il limite superiore del <i>range</i> di normalità
Calcio corretto	> 10 mg/dl
Periodo dalla diagnosi al trattamento	< 1 anno

TABELLA 1b

SISTEMA PROGNOSTICO MSKCC: CATEGORIE PROGNOSTICHE E RELATIVE SOPRAVVIVENZE MEDIANE [8]			
PROGNOSI	NUMERO DI FATTORI	SOPRAVVIVENZA MEDIA	SOPRAVVIVENZA A 3 ANNI
Favorevole	0	30 mesi	45%
Intermedia	1-2	14 mesi	17%
Sfavorevole	3-5	5 mesi	2%

TABELLA 2a

SISTEMA PROGNOSTICO IMDC O CRITERI DI HENG [8]	
Karnofsky PS	< 80%
Tasso di emoglobinemia	< limite inferiore del <i>range</i> di normalità
Calcio corretto	> 10 mg/dl
Periodo dalla diagnosi al trattamento	< 1 anno
Conta assoluta dei neutrofilii	> limite superiore del <i>range</i> di normalità
Conta piastrinica	> limite superiore del <i>range</i> di normalità

TABELLA 2b

SISTEMA PROGNOSTICO IMDC: CATEGORIE DI RISCHIO E RELATIVE SOPRAVVIVENZE MEDIANE [8]			
PROGNOSI	NUMERO DI FATTORI	SOPRAVVIVENZA MEDIANA	SOPRAVVIVENZA A 2 ANNI
Favorevole	0	NR	75%
Intermedia	1-2	27 mesi	53%
Sfavorevole	3-6	8.8 mesi	7%

inferiori a 1 anno tra la diagnosi di RCC e l'inizio del trattamento, livelli di lattato deidrogenasi superiori a 1,5 volte il valore limite superiore, livelli sierici di calcio corretti superiori a 10 mg / dL e livelli di emoglobina al di sotto del valore limite inferiore.

Il sistema di Heng et al. [33] invece suddivide i pazienti in tre categorie di rischio in base a criteri quali anemia, trombocitosi, neutrofilia, ipercalcemia, performance status

di Karnofsky <80% e tempo intercorrente tra diagnosi e trattamento <1 anno.

Ogni criterio e valore preso in considerazione attribuisce un punteggio al paziente: più il punteggio è alto più la classe di rischio aumenta.

Il gruppo di rischio più basso, il "favorable" appunto, comprende quei pazienti ai quali non è possibile attribuire nemmeno uno dei criteri citati. Nel gruppo di rischio intermedio invece



sono stati inseriti quei pazienti con 1 o 2 criteri. Nel terzo gruppo definito “poor”, troviamo i pazienti che soddisfano tre o più criteri.

Suddividere in gruppi di rischio permette di stabilire fin da subito una prognosi: il modello IMDC si è dimostrato più preciso rispetto al modello di Motzer.

Secondo quindi lo score di Heng, abbiamo che dal gruppo di rischio più favorevole, con una mediana di sopravvivenza di 43,2 mesi, si scende ai 23,5 del gruppo intermedio fino ad arrivare a soli 7,8 mesi per il gruppo ad alto rischio; i valori individuati da Motzer sono, rispettivamente, 29,6, 13,8 e 4,9 mesi.

Per quanto riguarda infine la sopravvivenza, il rapporto 2019 sui numeri del cancro in Italia, confermato da quello del 2020, la quantifica nella misura del 71% a 5 anni, facendo collocare il tumore renale tra i tumori a più alta sopravvivenza. Esiste inoltre un forte gradiente per età: dalla fascia 15-44 anni a quella >75 anni si passa da un valore pari ad 87% ad un valore del 56%. Sempre il rapporto del 2019 descrive anche una piccola variazione tra Nord e Sud Italia: nelle regioni meridionali la sopravvivenza è di qualche punto percentuale più bassa [1].

CARCINOMA A CELLULE RENALI IN FASE METASTATICA

In uno dei paragrafi precedenti abbiamo sottolineato come in circa un terzo dei pazienti il riscontro del tumore renale sia accidentale grazie all'utilizzo sempre più diffuso delle tecniche di imaging, prima tra tutte l'ecografia.

Decastro, MCKierman et al., in uno studio Nord-Americano del 2008, hanno quantificato con precisione le caratteristiche dei pazienti che giungevano all'osservazione per un tumore renale: al momento della diagnosi circa il 55% dei pazienti presentava un tumore confinato al

rene, il 19% con malattia localmente avanzata ed infine il 25-30% presentava già metastasi sincrone [23]. Grazie alla sempre maggiore affidabilità degli strumenti diagnostici, la situazione al 2008 era già migliorata e all'attenzione dei clinici arrivava un numero sempre maggiore di pazienti con tumore ai primi stadi. Nonostante questo però, trovare una malattia metastatica in poco più di un paziente su quattro rimane un dato allarmante. E lo è ancora di più se pensiamo che circa il 30% dei pazienti sottoposti a chirurgia radicale per un tumore limitato all'organo svilupperà metastasi metacrone nel corso della vita [34].

Il carcinoma renale metastatico, quindi, è un'evenienza di fin troppo frequente riscontro. A questa problematica è chiaramente correlata una prognosi peggiore.

Ad incidere negativamente sulla sopravvivenza c'è anche il fatto che questi tumori sono relativamente resistenti alla chemio-radioterapia.

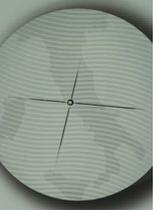
Nell'ultimo decennio numerose strade si sono aperte sul tema del trattamento ma, nonostante la maggiore disponibilità di diverse opzioni terapeutiche, la prognosi di questa malattia rimane relativamente scarsa e la combinazione di chirurgia, radioterapia e agenti non mirati e/o mirati rimane quindi necessaria per (quantomeno tentare) il controllo della malattia stessa [35].

Un recentissimo studio di K. Attalla pone l'attenzione proprio sul carcinoma renale in stadio avanzato e spiega come negli ultimi due decenni siano stati raggiunti importanti traguardi nella gestione dei pazienti con carcinoma a cellule renali metastatico. Partendo dalla biologia molecolare di questo processo patologico si è arrivati a comprendere molto dello sviluppo tumorale e quindi, parallelamente, di come le conoscenze in questo particolare ambito si concretizzino poi nello sviluppo di nuovi agenti mirati [36].

Bibliografia

- [1] AIOM-AIRTUM. I numeri del cancro in Italia. Rapporto 2019. Disponibile sul sito: <https://www.aiom.it/i-numeri-del-cancro-in-italia/>.
- [2] AIOM-AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2020. Disponibile sul sito: <https://www.aiom.it/i-numeri-del-cancro-in-italia/>.
- [3] AIOM-AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2018. Disponibile sul sito: <https://www.aiom.it/i-numeri-del-cancro-in-italia/>.
- [4] Verine J, Pluvinage A, Bousquet G, Lehmann-Che J, de Bazelaire C, Soufir N et al. Hereditary

- renal cancer syndromes: an update of a systematic review. *Eur Urol.* 2010 Nov;58(5):701-10.
- [5] Lindor NM, Dechet CB, Greene MH, Jenkins RB, Zincke MT, Weaver AL et al. Papillary renal cell carcinoma: analysis of germline mutations in the MET proto-oncogene in a clinic-based population. *Genet Test.* 2001 Summer;5(2):101-6.
- [6] IARC (International Agency for Research on Cancer). Monograph on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Disponibile sul sito: <https://monographs.iarc.fr/agents-classified-by-the-iarc/>.
- [7] Smith AH, Shearn VI, Wood R. Asbestos and kidney cancer: the evidence supports a causal association. *Am J Ind Med.* 1989;16(2):159-66.
- [8] AIOM-Linee Guida 2020- Tumori del rene. Disponibile sul sito: <https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-2020-tumori-del-rene/>.
- [9] Marcos-Gragera R, Mallone S, Kiemeny LA, Vilardell L, Malats N, Allory Y et al. Urinary tract cancer survival in Europe 1999-2007: Results of the population-based study EUROCARE-5. *Eur J Cancer.* 2015 Oct;51(15):2217-2230.
- [10] McLaughlin JK, Lipworth L. Epidemiologic aspects of renal cell cancer. *Semin Oncol.* 2000 Apr;27(2):115-23.
- [11] Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet.* 2008 Feb 16;371(9612):569-78.
- [12] Solarek W, Czarnecka AM, Escudier B, Bielecka ZF, Lian F, Szczylik C. Insulin and IGFs in renal cancer risk and progression. *Endocr Relat Cancer.* 2015 Oct;22(5):R253-64.
- [13] Karlstad O, Starup-Linde J, Vestergaard P, Hjellvik V, Bazelier MT, Schmidt MK et al. Use of insulin and insulin analogs and risk of cancer - systematic review and meta-analysis of observational studies. *Curr Drug Saf.* 2013 Nov;8(5):333-48.
- [14] Moore LE, Wilson RT, Campleman SL. Lifestyle factors, exposures, genetic susceptibility, and renal cell cancer risk: a review. *Cancer Invest.* 2005; 23:240.
- [15] Fryzek JP, Poulsen AH, Johnsen SP, McLaughlin JK, Sørensen HT, Friis S. A cohort study of antihypertensive treatments and risk of renal cell cancer. *Br J Cancer.* 2005 Apr 11;92(7):1302-6.
- [16] de Oliveira Filgueira PH, Vasconcelos LF, da Silva GB, Daher Ede F. Paraneoplastic syndromes and the kidney. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2010 Mar;21(2):222-31.
- [17] Richiardi L, Scélo G, Boffetta P, Hemminki K, Pukkala E, Olsen JH et al. Second malignancies among survivors of germ-cell testicular cancer: a pooled analysis between 13 cancer registries. *Int J Cancer.* 2007 Feb 1;120(3):623-31.
- [18] Travis LB, Fossa SD, Schonfeld SJ, McMaster ML, Lynch CF, Storm H et al. Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors. *J Natl Cancer Inst.* 2005 Sep 21;97(18):1354-65.
- [19] J. Ryan Mark. Carcinoma a cellule renali (Adenocarcinoma del rene). Disponibile sul sito: <https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/disturbi-genitourinari/neoplasie-del-tratto-genitourinario/carcinoma-a-cellule-renali>. Ultimo aggiornamento: settembre 2019.
- [20] AIRC. Tumore del rene. Guida tumori. Disponibile sul sito: <https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/guida-ai-tumori/tumore-del-rene#:~:text=I%20sintomi%20classici%20di%20tumore,malattia%20gi%C3%A0%20in%20fase%20avanzata>. Ultimo aggiornamento: 20 dicembre 2017.
- [21] Atkins MB and Choueiri TK. UpToDate. Epidemiology, pathology, and pathogenesis of renal cell carcinoma. This topic last updated: Mar 05, 2019. Disponibile sul sito: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathology-and-pathogenesis-ofrenal-cell-carcinoma>.
- [22] Fontes-Sousa M, Magalhães H, da Silva FC, Maurício MJ. Stauffer's syndrome: A comprehensive review and proposed updated diagnostic criteria. *Urol Oncol.* 2018 Jul;36(7):321-326.
- [23] AIOM-Linee Guida 2019- Tumori del rene. Disponibile sul sito: <https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-tumori-del-rene-2019/>.
- [24] Gray RE, Harris GT. Renal Cell Carcinoma: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* 2019 Feb 1;99(3):179-184. Erratum in: *Am Fam Physician.* 2019 Jun 15;99(12):732.
- [25] Volpe A, Terrone C, Scarpa RM. The current role of percutaneous needle biopsies of renal tumours. *Arch Ital Urol Androl.* 2009 Jun;81(2):107-12.
- [26] Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 2019 May 1;30(5):706-720.
- [27] Shao N, Wang HK, Zhu Y, Ye DW. Modification of American Joint Committee on cancer prognostic groups for renal cell carcinoma. *Cancer Med.* 2018 Nov;7(11):5431-5438.
- [28] Yallappa S, Imran R, Rizvi I, Aboumarzouk OM, Bhatt R, Patel P. Validation of radius exophytic/endophytic nearness anterior/posterior location and preoperative aspects and dimensions used for an anatomical nephrometric scores in patients undergoing partial nephrectomy for renal cancer: A single-center experience and literature review. *Urol Ann.* 2018 Jul-Sep;10(3):270-279.



- [29] Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N, Cindolo L, Ficarra V, Zisman A et al. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol.* 2005 Apr 20;23(12):2763-71.
- [30] Klatt T, Streubel B, Wrba F, Remzi M, Krammer B, de Martino M et al. Renal cell carcinoma associated with transcription factor E3 expression and Xp11.2 translocation: incidence, characteristics, and prognosis. *Am J Clin Pathol.* 2012 May;137(5):761-8.
- [31] Osorio JC, Motzer RJ, Voss MH. Optimizing Treatment Approaches in Advanced Renal Cancer. *Oncology (Williston Park).* 2017 Dec 15;31(12):919-26, 928-30.
- [32] Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2002 Jan 1;20(1):289-96.
- [33] Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2013 Feb;14(2):141-8.
- [34] Decastro GJ, McKiernan JM. Epidemiology, clinical staging, and presentation of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am.* 2008 Nov;35(4):581-92; vi.
- [35] Graves A, Hessamodini H, Wong G, Lim WH. Metastatic renal cell carcinoma: update on epidemiology, genetics, and therapeutic modalities. *Immunotargets Ther.* 2013; 2:73-90. Published 2013 Jul 22.
- [36] Attalla K, Weng S, Voss MH, Hakimi AA. Epidemiology, Risk Assessment, and Biomarkers for Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma. *Urol Clin North Am.* 2020;47(3):293-303.



Capitolo 2.

Burden epidemiologico del carcinoma a cellule renali, con particolare riferimento alle forme metastatiche

Marta Marino

EPIDEMIOLOGIA NEL MONDO ED IN EUROPA

La terza edizione del “Cancer Atlas” indica circa 18 milioni di casi di tumore diagnosticati nel mondo nel 2018. Un numero destinato ad aumentare addirittura del 60% entro il 2040 [1].

Tra questi casi, nel 2018 solo il 2% è rappresentato dal carcinoma del rene, ma, purtroppo, anche in questo caso si assiste ad un aumento importante dell'incidenza [2] che porta questa neoplasia ad occupare attualmente il 9° posto tra le più comuni negli Stati Uniti.

Basti pensare che dal 1975 la sua incidenza è raddoppiata e nel 2019 sono stimati circa 74.000 nuovi casi, che andrebbero a rappresentare il 4,2% di tutte le diagnosi [3].

Secondo i dati GLOBOCAN (Global Cancer Observatory), nel 2018 sono stati osservati 403.000 nuovi casi di neoplasia renale. Il genere maschile risulta il più colpito e, con poco meno di 260.000 diagnosi, rappresenta i 2/3 del campione.

Incidenza maggiore si ha in Nord America con 10,7 casi/100.000 abitanti, seguita subito dopo dall'Europa con 9,7 [4] (Figura 1).

È proprio nel vecchio continente che nel 2018 sono stati diagnosticati circa 136.500 nuovi casi di carcinoma renale e circa 54.700 persone sono morte a causa di questa patologia [5].

Sempre il GLOBOCAN riporta anche i dati sulla mortalità: 175.000 decessi nel 2018 ovvero l'1,8% di tutti i decessi per cancro. Ancora una volta gli uomini rappresentano la maggioranza (114.000 morti). Sempre negli USA, nonostante l'incidenza sia raddoppiata,

la mortalità è rimasta stabile dal 1975, anno della prima rilevazione, raggiungendo un picco di 4,3/100.000 nei primi anni novanta per poi tornare, nel 2016, ai 3,6/100.000.

Howlander et al, in un articolo del 2019, spiegano come probabilmente questo sia dovuto al miglioramento delle tecniche diagnostiche e soprattutto terapeutiche [3]. Da un lato una diagnosi più precoce, dall'altro una terapia sempre più mirata e specifica hanno fatto la differenza nel calo del tasso di mortalità.

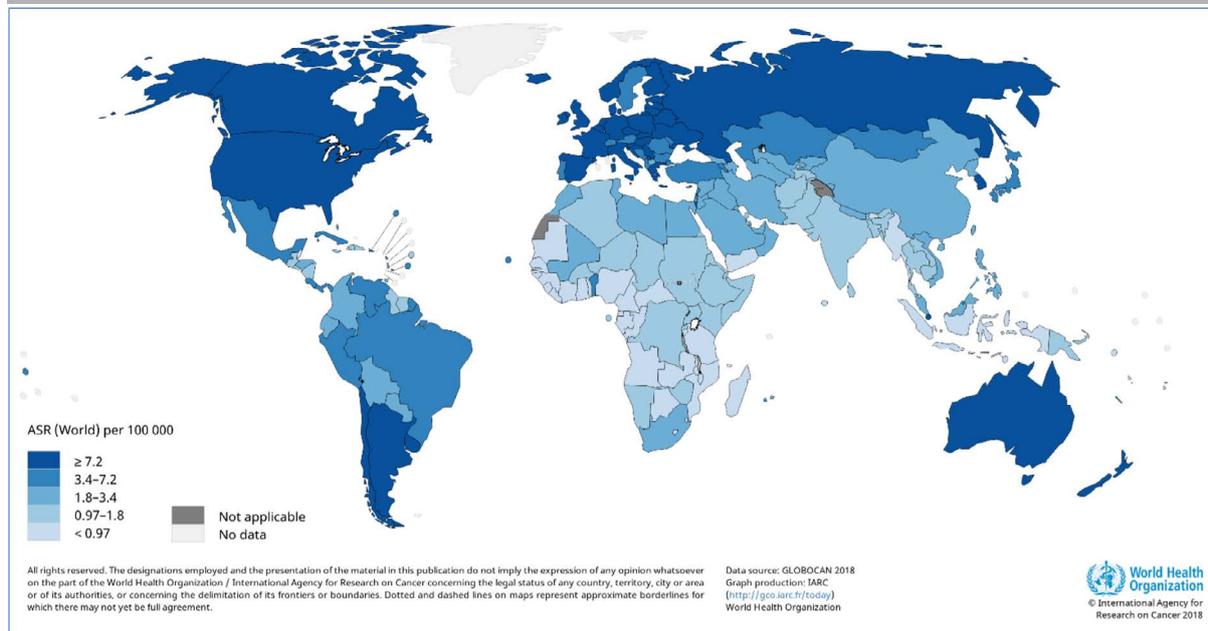
In termini di sopravvivenza il tumore a cellule renali non si dimostra aggressivo anche se, tra gli urologici, rimane comunque il più mortale: a 5 anni sono in vita 76 pazienti su 100. Questi dati sono sempre riferiti agli Stati Uniti e vedono un netto miglioramento rispetto alle prime rilevazioni, quando 1 paziente su 2 non sopravviveva a 5 anni.

A fare la differenza, come è facilmente immaginabile, è lo stadio della malattia al momento della diagnosi. Partendo dal 93% di sopravvivenza a 5 anni per lo stadio I (malattia localizzata) si arriva al 12% per lo stadio IV (malattia metastatica), passando per il 72,5% per gli stadi II e III (coinvolgimento dei linfonodi). Come già suggerito da Decastro et al. nel 2008, anche Campbell conferma che un terzo dei pazienti alla diagnosi presenta una patologia in stadio avanzato e che un ulteriore 20-50% (30% nella casistica di Decastro) progredirà fino alla malattia metastatica nonostante la chirurgia radicale [6].

Uno studio del 2019, condotto da Zequi et al. in Spagna e America Latina, ha evidenziato come con la resezione chirurgica, trattamento orientato quindi ad uno stadio iniziale, la sopravvivenza a 5 anni raggiunga l'86% [7].

FIGURA 1

TASSO STIMATO DI INCIDENZA, STANDARDIZZATO PER ETÀ (MONDO), ANNO 2018. NEOPLASIA DEL RENE. ENTRAMBI I GENERI. TUTTE LE ETÀ



Dati elaborati da Cancer Today. Disponibili sul sito: <https://gco.iarc.fr/today/home>.

CARCINOMA A CELLULE RENALI IN ITALIA (INCIDENZA, SOPRAVVIVENZA E MORTALITÀ)

In Italia ogni anno vengono diagnosticati oltre 370.000 casi di tumori maligno, circa 1.000 al giorno.

Il carcinoma del rene ne rappresenta circa il 3-4%, con poco più di 13.000 casi.

Come riportato nel Rapporto AIOM-AIRTUM del 2020, i tumori renali attesi nell'anno sono 13.500, di cui circa l'85% sono rappresentati da carcinomi del parenchima renale [8].

Il primo dato che salta immediatamente all'occhio è una netta differenza tra uomini e donne: ben 8.100 casi riguardano il genere maschile (64,3%) e 4.500, poco meno del 36%, quello femminile.

Nel rapporto 2019 [9] viene riportato un dato ancora più eloquente riguardo l'incidenza sensibilmente differente nei due sessi: per osservare un soggetto che sviluppi malattia nel corso della vita (0-84 anni) è necessario seguire 43 uomini; nel caso della popolazione femminile è invece necessario seguire oltre il doppio dei soggetti (101).

Benché l'incidenza aumenti con l'età, raggiungendo un picco massimo di 1 su 1.000 uomini nell'8° decade di vita, in termini di

peso percentuale nella fascia >70 anni essa rappresenta il 3% di tutti i tumori diagnosticati, in entrambi i generi. Nella fascia d'età 0-49 anni, l'incidenza percentuale è più alta e arriva al 5% e all'1%, rispettivamente, negli uomini e nelle donne. Infine tra 50 e 69 anni, i valori sono pari a circa il 4% negli uomini e 2% nelle donne.

In termini di prevalenza, sono 144.400 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore del rene (maschi = 97.200; femmine = 47.200) [2].

L'Italia mostra un quadro eterogeneo per gli indicatori epidemiologici di incidenza, sopravvivenza e mortalità. L'Associazione Italiana Registro Tumori (AIRTUM) nei dati per il quinquennio 2010-2015 [9] descrive un vero e proprio gradiente geografico tra Nord e Sud con numeri in riduzione man mano che si scende lungo la penisola. Negli uomini l'incidenza di tumore renale va dai 31,6 casi ogni 100.000 abitanti al Nord ai 19 al Sud e nelle Isole, passando per i 30,5 del Centro. Si osserva quindi una diminuzione del 3% passando dal Nord al Centro ed addirittura del 40% arrivando al Sud e nelle Isole.

Per le donne il discorso è analogo: il calo in percentuale ricalca più o meno quello riferito agli uomini. In valore assoluto, invece,

la differenza è notevole e si osservano 13,2 casi ogni 100.000 donne al Nord, 12,3 al Centro e 8,2 al Sud.

Ma si muore molto a causa del tumore del rene? Molti autori si sono interrogati su questo punto, fondamentale per una programmazione sanitaria mirata e, quindi, per poter assistere al meglio i pazienti.

L'Istat, nel 2016, ha constatato 3.717 decessi per i tumori renali. Anche in questo caso i numeri sono fortemente sbilanciati tra i generi, con 1.295 decessi nelle donne a fronte dei 2.422 decessi degli uomini. Tali numeri corrispondono a circa il 2% di tutti i decessi per tumore in Italia.

Si può dire che nel nostro paese, quindi, la prognosi è particolarmente favorevole, facendo dell'Italia uno degli stati a più alta sopravvivenza per questa neoplasia.

Il gradiente Nord – Sud si mantiene valido anche per questo indicatore epidemiologico seppur con differenze molto meno marcate rispetto a quelle riferite all'incidenza.

La sopravvivenza, ovvero la probabilità di sopravvivere alla malattia a un certo tempo dalla diagnosi, è uno dei più importanti outcome in campo oncologico. Questo indicatore permette di valutare l'efficacia del Servizio Sanitario Nazionale negli interventi messi in atto dopo

la diagnosi; parliamo quindi di prevenzione secondaria, di possibilità di accesso alle cure e di qualità di quest'ultime.

Il nostro paese si colloca in cima alle classifiche mondiali con un tasso di sopravvivenza a 1 anno dell'83%, a 5 anni del 71% e a 10 anni del 66%.

Il tasso di mortalità in Italia è di 2,1 decessi ogni 100.000 abitanti (Figura 2).

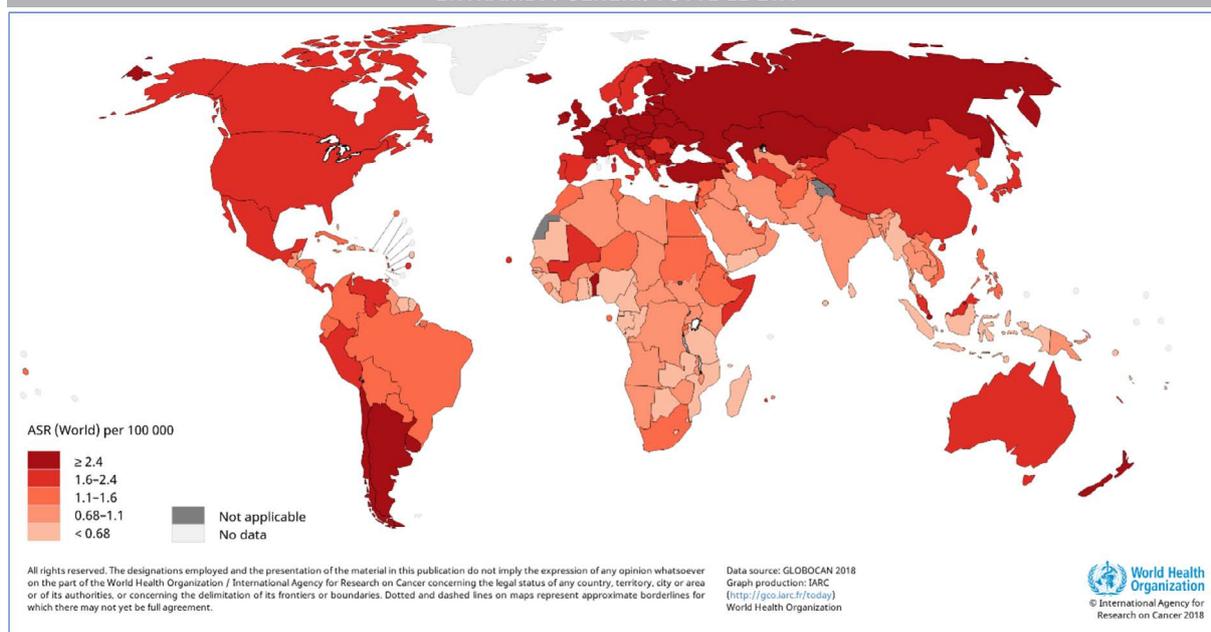
Negli ultimi 10 anni, nel nostro Paese, si è assistito ad un guadagno di circa 10 punti percentuali sulla sopravvivenza a 10 anni (10,5 nei maschi, 9,7 nelle femmine) [10]. Se invece consideriamo la sopravvivenza a 5 anni dei pazienti ancora in vita dopo un anno dalla diagnosi, abbiamo un valore dell'84% che crescerà ulteriormente (91%) se consideriamo i pazienti in vita a 5 anni dalla diagnosi.

La sopravvivenza è condizionata in particolare da tre fattori: la fase del tumore in cui viene posta la diagnosi, l'efficacia delle cure e l'età del paziente.

Lo stadio del tumore al momento della diagnosi è molto importante. Una diagnosi precoce potrà infatti aprire la strada a possibilità terapeutiche non proponibili in una fase avanzata, come la chirurgia radicale; negli stadi avanzati come quelli metastatici, purtroppo, le possibilità terapeutiche si riducono e con esse

FIGURA 2

TASSO STIMATO DI INCIDENZA, STANDARDIZZATO PER ETÀ (MONDO). ANNO 2018. NEOPLASIA DEL RENE. ENTRAMBI I GENERI. TUTTE LE ETÀ



Dati elaborati da Cancer Today. Disponibili sul sito: <https://gco.iarc.fr/today/home>.

anche il tasso di sopravvivenza.

Per quanto riguarda l'efficacia delle cure la ricerca prosegue a buoni ritmi e, come ci ricordano Howlander e Noone nel loro articolo del 2019 [3], con la terapia mirata abbiamo assistito ad un notevole calo della mortalità.

Nel rapporto 2016 dell'AiRTUM Working Group "La sopravvivenza dei pazienti oncologici in Italia", pubblicato nel 2017 [10], viene descritta una condizione pressoché uniforme tra donne e uomini in termini di sopravvivenza a 5 anni (rispettivamente 70% e 72%).

Bisogna tener presente che l'età del paziente al momento della diagnosi di neoplasia renale costituisce un dato rilevante ai fini della sopravvivenza. Circa 87 pazienti su 100 di età inferiore ai 45 anni al momento della diagnosi saranno ancora in vita a distanza di 5 anni, indipendentemente dallo stadio della malattia. Tale dato scende a 1 paziente vivo su 2 se consideriamo un'età superiore ai 75 anni al momento della diagnosi [10].

Per quanto concerne la sopravvivenza rapportata al gradiente geografico, mentre per gli altri indicatori epidemiologici erano favorite le regioni del Sud Italia, per tale indicatore si nota un netto capovolgimento. Nelle zone meridionali del nostro paese la

sopravvivenza è infatti pari a 66% nei maschi e 69% nelle femmine, mentre raggiunge nelle regioni del Nord-Est valori, rispettivamente, pari a 72% e 73%.

Si stima che in Italia nel 2018 vi fossero 125.461 soggetti in vita con una pregressa diagnosi di tumore renale. Dal 2010 al 2017 il numero è aumentato di ben il 31%.

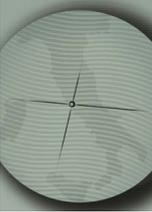
Considerando l'andamento dei tassi di incidenza e di sopravvivenza, il numero di italiani con una diagnosi di tumore del rene aumenterà nel tempo.

Questo dato può essere visto in senso positivo se focalizziamo l'attenzione sull'aumento della sopravvivenza e quindi dell'aumento netto del numero di persone viventi con malattia; allo stesso tempo però deve anche portare ad una maggiore consapevolezza che il servizio sanitario deve essere al passo con i bisogni dei pazienti, tra l'altro di numero sempre crescente.

Attualmente in Italia, vista anche la bassa incidenza, non sono attivi programmi di screening come avviene invece per altre neoplasie. Sarà importante, quindi, programmare al meglio percorsi per il follow-up dei pazienti e continuare ad investire nella ricerca per terapie sempre più mirate ed efficaci.

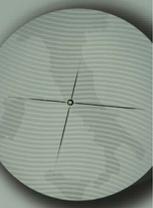
Bibliografia

- [1] Jemal A, Torre L, Soerjomataram I, Bray F (Eds). The Cancer Atlas. Third Ed. Atlanta, GA: American Cancer Society, 2019. Disponibile sul sito: www.cancer.org/canceratlas.
- [2] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492. Epub 2018 Sep 12. Erratum in: *CA Cancer J Clin*. 2020 Jul;70(4):313.
- [3] Howlander N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016, National Cancer Institute. Bethesda, MD, based on November 2018 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2019. Disponibile sul sito: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/.
- [4] Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Disponibile sul sito: <https://gco.iarc.fr/today>. Ultimo accesso: 01 December 2020.
- [5] Disponibile sul sito: <https://www.osservatoriomalattie.it/i-tumori-rari/altri-tumori-rari/15391-carcinoma-renale-avanzato-approvata-in-europa-la-terapia-con-avelumab-piu-axitinib#:~:text=Nel%202018%2C%20in%20Europa%20sono,a%20causa%20di%20questa%20patologia>.
- [6] Campbell SC, Lane BR. Malignant Renal Tumors In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC et al Campbell-Walsh Urology. 10th edn. Philadelphia: Saunders; 2012. pp1,413-1,474.
- [7] Zequi S de C, Mourao TC, de Oliveira MM, Curado MP, Gueglio G, de Costa WH et al. Predictors of survival outcomes in non-metastatic renal cell carcinoma in Latin America and Spain: a multicentric analysis. *Kidney Cancer*. 2019;3(4):253-261.



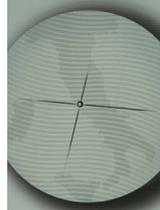
- [8] AIOM-AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2020. Disponibile sul sito: <https://www.aiom.it/i-numeri-del-cancro-in-italia/>.
- [9] AIOM-AIRTUM. I numeri del cancro in Italia. Rapporto 2019. Disponibile sul sito: <https://www.aiom.it/i-numeri-del-cancro-in-italia/>.
- [10] AiRTUM Working Group. I tumori in Italia - Rapporto 2016. La sopravvivenza dei pazienti oncologici in Italia. *Epidemiol Prev* 2017; 41 (2) suppl. doi: 10.19191/EP17.2S1.P001.017.





QIIPH - 2021, VOLUME 10, NUMBER 4

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH



Capitolo 3.

Il trattamento attuale e le prospettive future per i pazienti affetti da carcinoma a cellule renali metastatico

Chiara Cadeddu

INTRODUZIONE

La terapia medica sistemica rappresenta un pilastro nella cura del carcinoma a cellule renali metastatico: fino al 30% dei pazienti si presenta infatti alla diagnosi allo stadio avanzato o metastatico [1].

Le numerose terapie disponibili oggi per il carcinoma a cellule renali metastatico (MRCC) hanno prolungato la sopravvivenza dei pazienti nella real-life, e molti di loro sono trattati al di fuori dei trial clinici con una strategia terapeutica sequenziale. Un lavoro pubblicato da Voog e colleghi conferma l'osservazione che molti clinici condividono, che una gran parte dei pazienti con prognosi favorevole o intermedia che hanno una progressione di malattia dopo 2 linee di trattamento hanno un performance status che permette loro di ricevere ulteriore terapia sistemica, consentendo in tal modo una maggiore aspettativa di vita [2]. La sopravvivenza complessiva (OS) che essi riportano è risultata di 38 mesi in media in tutti i pazienti [3].

Tuttavia, i clinici che hanno in cura un paziente affetto da MRCC attualmente si trovano in difficoltà nello scegliere il più appropriato regime terapeutico, essendo un'area a rapido sviluppo, con raccomandazioni derivate principalmente da trial clinici randomizzati, quindi con caratteristiche dei pazienti e outcome di sopravvivenza che possono differire rispetto alla pratica clinica [3]. Da un lato, la valutazione clinico-strumentale necessaria a determinare la progressione nella pratica real-world non è così frequente come nei trial clinici, dall'altro la popolazione generale di pazienti trattati

nella pratica clinica routinaria è maggiormente eterogenea e generalmente composta da un maggior numero di soggetti anziani e/o in condizioni generali più scadute e/o soggetti con peggior stato di salute. Inoltre, è necessario considerare che le terapie di prima e di seconda linea hanno subito una vera e propria rivoluzione negli ultimi 20 anni, consentendo una risposta più durevole nei pazienti e un incremento nella sopravvivenza complessiva [4]. I miglioramenti nella stratificazione dei gruppi prognostici hanno costituito un catalizzatore necessario per l'evoluzione delle terapie e una migliore interpretazione dei dati dei trial. Le categorie originali di prognosi erano state proposte dal Memorial Sloan Kettering Cancer Center nell'era dell'interferone alfa e sono state utilizzate fino a poco tempo fa. Questa classificazione consiste di 5 fattori prognostici: il tempo dalla diagnosi iniziale all'inizio della terapia sistemica, il Karnofsky Performance Status (KPS), i valori di emoglobina, di calcio sierico, e di lattato deidrogenasi (LDH) [5]. Una classificazione simile era stata proposta da Heng et al., tenendo in considerazione il valore dei neutrofili e la conta piastrinica ed eliminando l'LDH [6]. L'accumularsi dei fattori di rischio definisce il gruppo come a favorevole (0 fattori), intermedio (1-2 fattori), o alto (3 o più fattori) rischio. Le classificazioni prognostiche prese in considerazione nelle ultime Linee Guida AIOM 2020, essendo le due più diffusamente utilizzate nella pratica clinica e nelle sperimentazioni, sono il sistema prognostico del MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) e il sistema prognostico dell'International Metastatic RCC Database Consortium (o sistema prognostico di

Heng). Questi due sistemi sono stati utilizzati, prima quelli di Motzer e successivamente quelli di Heng, per stratificare i pazienti inseriti negli studi clinici al fine di definire precise indicazioni terapeutiche per ogni gruppo di rischio [7]

Le premesse sopra riportate evidenziano che la scelta della più adeguata terapia medica è fondamentale per i pazienti affetti da malattia metastatica.

Nella figura 1 vengono riportate le più recenti raccomandazioni della European Association of Urology (EAU) per il trattamento del MRCC in prima linea [8].

Nei successivi paragrafi verrà condotta una disamina dei farmaci attualmente disponibili per il trattamento del MRCC, descrivendone le caratteristiche principali in termini di efficacia e sicurezza.

MATERIALI E METODI

Al fine di raggiungere l'obiettivo riportato, tra agosto 2020 e aprile 2021 sono stati consultati in maniera narrativa il motore di ricerca scientifico Pubmed e gli atti dei più recenti congressi di oncologia a livello nazionale e internazionale. La ricerca è stata inoltre ampliata attraverso una analisi snowball della bibliografia degli articoli selezionati nella prima fase. Sono state selezionate sia revisioni sistematiche che articoli descrittivi di risultati di

trial già conclusi.

Infine, sono state consultate le più recenti linee guida nazionali disponibili sul trattamento del MRCC, in particolare quelle dell'Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM).

CARATTERISTICHE PRINCIPALI, IN TERMINI DI EFFICACIA E SICUREZZA, DEI FARMACI ATTUALMENTE DISPONIBILI PER IL TRATTAMENTO DEL CARCINOMA A CELLULE RENALI METASTATICO

Negli ultimi 15-20 anni sono stati approvati numerosi farmaci per il trattamento del MRCC, tra cui gli anticorpi diretti contro il fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF), gli inibitori delle tirosin-chinasi (TKI) e gli agenti diretti al bersaglio della rapamicina nei mammiferi (mTOR) [9].

Nei successivi paragrafi verranno descritti, in termini di efficacia e sicurezza, i principali farmaci utilizzati in prima linea, come indicato nell'algoritmo terapeutico all'interno delle linee guida AIOM 2020, rappresentati da 6 opzioni terapeutiche: **sunitinib**, **pazopanib**, **cabozantinib** (per quest'ultimo con indicazione limitata ai pazienti con rischio intermedio-sfavorevole sec. Classificazione IMDC), pembrolizumab + **axitinib**, **bevacizumab** + **IFN- α** e **temsirolimus** (per quest'ultimo con indicazione limitata ai pazienti con rischio sfavorevole sec. classificazione MSKCC). Saranno

FIGURA 1

UPDATED EUROPEAN ASSOCIATION OF UROLOGY GUIDELINE RECOMMENDATIONS FOR THE FIRST-LINE TREATMENT OF METASTATIC CLEAR-CELL RENAL CANCER

	Standard of care	Alternative in patients who can not receive or tolerate immune checkpoint inhibitors
IMDC favourable risk	Nivolumab/cabozantinib [1b] Pembrolizumab/axitinib [1b]	Sunitinib* [1b] Pazopanib* [1b]
IMDC intermediate and poor risk	Nivolumab/cabozantinib [1b] Pembrolizumab/axitinib [1b] Nivolumab/ipilimumab [1b]	Cabozantinib* [2a] Sunitinib* [1b] Pazopanib* [1b]

IMDC = International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. [1b] = based on a randomised controlled phase 3 trial. [2a] = based on a well-designed study without randomisation, or a subgroup analysis of a randomised controlled trial.
*Pazopanib for intermediate-risk disease only.

poi descritte anche le prospettive future per la prima linea, costituite da **avelumab + axitinib, nivolumab + cabozantinib, nivolumab + ipilimumab e lenvatinib + pembrolizumab**.

Per quanto attiene invece alle linee di trattamento successive alla prima, ci si soffermerà sulle principali caratteristiche ed evidenze a disposizione per **nivolumab, cabozantinib, axitinib, everolimus, e sorafenib**, oltre a **sunitinib** che ha una indicazione per carcinomi renali indipendentemente dalla linea.

Infine, si fa menzione della disponibilità di alcuni trattamenti non ancora rimborsati in Italia, rappresentati dalla combinazione di lenvatinib + everolimus e tivozanib.

PRINCIPALI TRATTAMENTI ATTUALMENTE DISPONIBILI PER LA PRIMA LINEA DI TRATTAMENTO DEL MRCC

Sunitinib

Sunitinib inibisce molteplici recettori delle tirosin chinasi (RTK) coinvolte nella crescita dei tumori, nella neoangiogenesi tumorale e nella progressione metastatica del cancro. Sunitinib è stato identificato come un inibitore dei recettori del fattore di crescita di derivazione piastrinica (PDGFR α e PDGFR β), dei recettori del VEGF (VEGFR1, VEGFR2 e VEGFR3), del recettore del fattore della cellula staminale (KIT), del recettore tirosin-chinasico FLT3 (Fms-like tyrosine kinase 3), del recettore CSF-1R (colony stimulating factor receptor) e del recettore del fattore neutrofico di derivazione gliale (RET). Il principale metabolita evidenzia una potenza sovrapponibile a quella di sunitinib nei test biochimici e cellulari [10].

Motzer e il suo staff nel 2006 sono stati i primi a evidenziare buoni risultati su questo farmaco, con risposte parziali nel 36-40% dei casi, una sopravvivenza mediana libera da progressione (median progression-free survival, mPFS) di 8,1/8,7 mesi ed una discreta tollerabilità in pazienti in progressione dopo terapia con citochine [11, 12].

Nelle edizioni delle Linee Guida AIOM precedenti al 2019, sunitinib era associato a una forte raccomandazione a favore, indipendentemente dalla classe di rischio MSKCC, sulla base dello studio registrativo di confronto con IFN α [13]. Sunitinib è stato quindi scelto come braccio di controllo per la sperimentazione di nuovi VEGF-TKI (cabozantinib) o combinazioni comprendenti

inibitori del checkpoint immunitario (pembrolizumab + axitinib, avelumab + axitinib, nivolumab + ipilimumab), che hanno dimostrato una superiorità rispetto a sunitinib limitatamente ai pazienti a rischio intermedio-alto sec. IMDC [7]. L'unica combinazione di farmaci attualmente approvata e ammessa a rimborso da parte di AIFA per la popolazione di pazienti affetti da carcinoma renale metastatico anche a rischio favorevole sec. MSKCC/IMDC è quella composta da pembrolizumab + axitinib, di cui si parlerà in seguito nel presente capitolo. La raccomandazione, positiva forte e di qualità moderata, presente nelle LG AIOM 2019 deriva in particolare dallo studio di superiorità di sunitinib vs interferon- α 2a (IFN- α) su un campione di 750 pazienti affetti da MRCC, non precedentemente trattati con terapia sistemica, condotto nel 2007 da Motzer et al. [14]. Come schema di somministrazione, sunitinib 50 mg/die veniva somministrato per 4 settimane consecutive seguite da 2 settimane di pausa (scheda 4/2 o classica), mentre IFN- α veniva somministrato 9 MIU per 3 volte a settimana. La risposta obiettiva alla terapia, la mPFS, la OS, la qualità della vita e la tollerabilità sono stati gli end-point considerati. I risultati dello studio sono riportati di seguito [13]:

- La risposta obiettiva alla terapia si è dimostrata significativamente superiore nei pazienti che hanno ricevuto sunitinib rispetto a IFN- α (47% vs. 12%; $p < 0,001$ con intervalli di confidenza al 95% (IC95%) compresi tra 42% e 52% e tra 9% e 16%, rispettivamente);
- La mPFS è stata di 11 mesi con sunitinib (IC95% 11-13) e 5 mesi con IFN- α (IC95% 4-6) con un Hazard Ratio (HR) di 0,539; IC95% 0,451- 0,643, $p < 0,001$;
- La OS si è mostrata superiore, ma ai limiti della significatività statistica, per sunitinib (26,4 mesi, IC95% 23,0-32,9 vs. 21,8 mesi, IC95% 17,9-26,9) $p = 0,051$ con HR 0,821 (IC95% 0,673-1,001) – Figura 2;
- È stata rilevata una maggiore incidenza di eventi avversi nel gruppo sunitinib rispetto al gruppo IFN- α , anche se in entrambi i gruppi, la percentuale di eventi avversi G3/4 e anomalie di laboratorio è rimasta relativamente bassa. L'astenia G3/4 è stata significativamente più alta nei pazienti con IFN- α rispetto a sunitinib

(13,6% vs. 10,9%, RR 0,80 [0,54-1,18]), mentre la diarrea G3/4 ha avuto una maggiore incidenza nei pazienti che hanno ricevuto sunitinib (9,1% vs 1,1%, Rischio Relativo - RR 8,11 [2,91-22,64] $p < 0,05$), così come l'ipertensione G3/4 (12% vs 1,1%, RR 10,74 [3,9-29,56] $p < 0,05$), e la sindrome mano-piede G3/4 (9,1% vs. 1,1, RR 8,11 [2,91-22,64] $p < 0,05$);

- La qualità di vita è apparsa migliore nei pazienti che hanno ricevuto

sunitinib ($p < 0,001$), come riportato dai pazienti attraverso l'utilizzo dei questionari validati FACT-G and FKSI e come confermato anche dall'analisi specifica su questo aspetto condotta nel medesimo trial [15].

Per i pazienti affetti da MRCC variante istologica a cellule chiare, intermediate risk, sunitinib ha evidenziato un significativo beneficio in termini di PFS rispetto a everolimus [1]. Secondo Cao et al. ciò può essere associato al meccanismo di azione degli inibitori delle tirosin-

FIGURA 2

CURVE DI SOPRAVVIVENZA DI KAPLAN-MEIER RELATIVE ALLA SOPRAVVIVENZA GLOBALE (OS) [13]

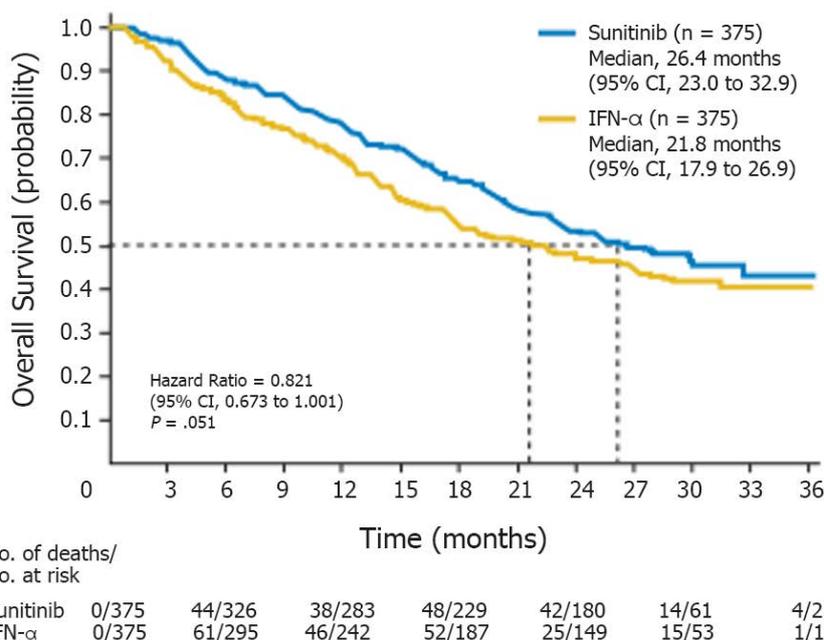
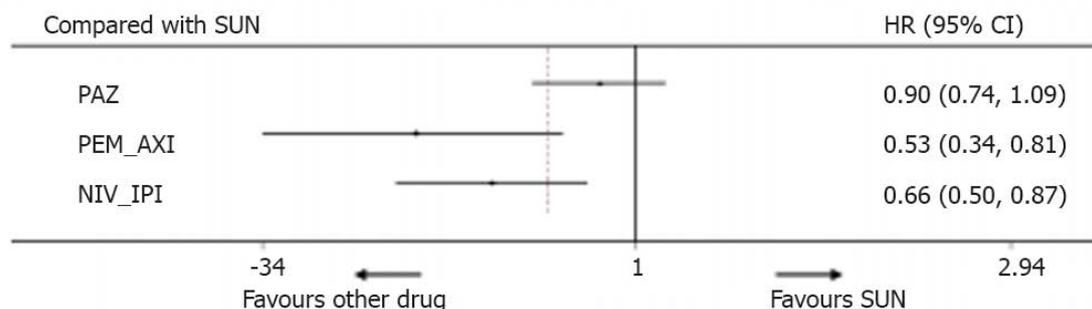


FIGURA 3

ANALISI DELLA OS NEI PAZIENTI A RISCHIO INTERMEDIO. I FARMACI ELENCATI SU OGNI RIGA (PAZ, PAZOPANIB; PEM_AXI, PEMBROLIZUMAB PLUS AXITINIB; NIV_IPI, NIVOLUMAB PLUS IPILIMUMAB) SONO TUTTI CONFRONTATI CON SUN (SUNITINIB) [1]



chinesi e degli inibitori delle mTOR. Tuttavia, sunitinib si è dimostrato inferiore nell'outcome relativo all'OS rispetto a pembrolizumab plus axitinib (HR 0,53; IC95% 0,34- 0,81; *dati presi dalla prima analisi del KEYNOTE-426 con follow-up a 12,8 mesi*) e nivolumab plus ipilimumab (HR 0,66; IC95% 0,50- 0,87) [1] (Figura 3).

Per i pazienti affetti da MRCC variante istologica a cellule chiare, poor risk sec. Motzer, le principali evidenze prodotte nello studio osservazionale, quindi di debole forza dal punto di vista metodologico, derivano dallo studio condotto da Gore nel 2009 [16]. Questo trial ha esaminato 373 pazienti con MRCC, poor risk sec. Motzer, in qualsiasi linea di trattamento. L'endpoint considerato è stato la valutazione dell'impiego di sunitinib 50 mg/die in schedula classica sugli outcomes di PFS, OS e tollerabilità. I risultati hanno evidenziato:

- una mPFS di 4,1 mesi;
- una OS mediana di 5,3 mesi;
- un'incidenza di diarrea G3/4 del 4,6% (IC95% 4,02 – 5,27), di astenia G3/4 del 7,9% (IC95% 7,13 – 8,73), di sindrome mano-piede G3/4 del 6,1% (IC95% 5,41 – 6,83), di ipertensione G3/4 del 5,1% (IC95% 4,49 -5,79).

La tollerabilità del farmaco si è dimostrata quindi accettabile [12], con maggiore frequenza di marcata astenia ed ipertensione, associate a tossicità di tipo ematologico, cardiologico, endocrino (in particolare ipotiroidismo), gastroenterico (stomatite, diarrea) e cutaneo (sindrome mano-piede). La tossicità cardiaca e tiroidea è stata oggetto di numerose segnalazioni in letteratura subito dopo l'immissione in commercio del farmaco, con un conseguente rilevante aumento del rischio di eventi cardiaci o vascolari, riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra e ipotiroidismo rispetto ai dati dello studio registrativo [17]. È suggerita quindi una valutazione cardiologica basale e periodica, soprattutto in presenza di un'anamnesi cardiologica positiva, e un dosaggio basale e periodico del TSH per il monitoraggio della funzione tiroidea nei pazienti candidati al trattamento con sunitinib.

Sotto il profilo della sicurezza, nel caso di sviluppo di tossicità G3/G4 dopo la seconda settimana di trattamento con sunitinib, non sono attualmente disponibili evidenze di qualità che supportino la modifica della schedula terapeutica (ad es. una schedula 2/1, cioè 2 settimane di terapia seguite da 1 di pausa), da valutare in alternativa o insieme a riduzioni

di dose in pazienti nei quali si sviluppi una tossicità elevata, in particolare nelle settimane di trattamento successive alle prime due [7, 18].

Pazopanib

Pazopanib è un potente multi-target inibitore della tirosin chinasi (TKI), dei vascular endothelial growth factor receptors (VEGFR) -1, -2, e -3, dei platelet-derived growth factor (PDGFR) - α e - β , e dei stem cell factor receptor (c-KIT) [19]. I primi studi di fase I/II, risalenti al 2005 e 2008, ne hanno evidenziato buona attività e tollerabilità in pazienti con MRCC [20, 21].

Nelle edizioni delle LG AIOM precedenti al 2020, pazopanib era associato a una forte raccomandazione a favore, indipendentemente dalla classe di rischio MSKCC, sulla base di uno studio di non inferiorità Vs sunitinib denominato "COMPARZ" [22] e di un ulteriore studio di *patient preference* chiamato PISCES [23], che verranno descritti successivamente nel presente paragrafo.

A differenza di sunitinib, pazopanib non è stato scelto come braccio di controllo per la sperimentazione di nuovi VEGF-TKI o combinazioni comprendenti inibitori del checkpoint immunitario, e il giudizio sulla conferma o meno della raccomandazione a favore si basa sulla conferma della sovrapposibilità tra i due principi attivi, con specifico riferimento alla popolazione a rischio favorevole.

Per quanto riguarda l'utilizzo di pazopanib come approccio terapeutico di prima scelta nei pazienti affetti da MRCC variante istologica a cellule chiare, si rimanda allo studio sperimentale comparativo di superiorità condotto da Sternberg et al. [24,25]. In tale studio il campione era costituito da 435 pazienti (54% naïve, 233 casi, e 46% pretrattati con citochine, 202 casi) affetti da MRCC, e l'obiettivo è stato la valutazione dell'impiego di pazopanib 800 mg/die o placebo (randomizzazione 2:1) sugli outcome di PFS, tassi di risposta e tollerabilità.

I risultati hanno mostrato:

- una PFS mediana di 9,2 vs 4,2 mesi nella popolazione complessiva (HR 0,46; IC95% 0,34 -0,62; $p < 0,0001$) e di 11,1 vs 2,8 mesi nella popolazione di prima linea (HR 0,40; IC95% 0,27 – 0,60; $p < 0,0001$) – Figura 4;
- vantaggi in termini di risposta obiettiva (risposte parziali nel 30% (IC95% 25,1-35,6) vs 3% dei casi, stazionarietà di malattia nel 38 vs 41%);
- eventi avversi legati al trattamento nella

maggior parte dei casi di grado 1-2; tra gli eventi di grado ≥ 3 i più frequenti sono stati diarrea, ipertensione, astenia, iponatremia e tossicità epatica. Il rischio per quest'ultima appare maggiore in pazienti con preesistenti patologie epatiche;

- in relazione all'analisi della qualità della vita, un trend non significativo a favore di pazopanib, nei confronti del placebo, dei punteggi dei questionari validati somministrati [26].

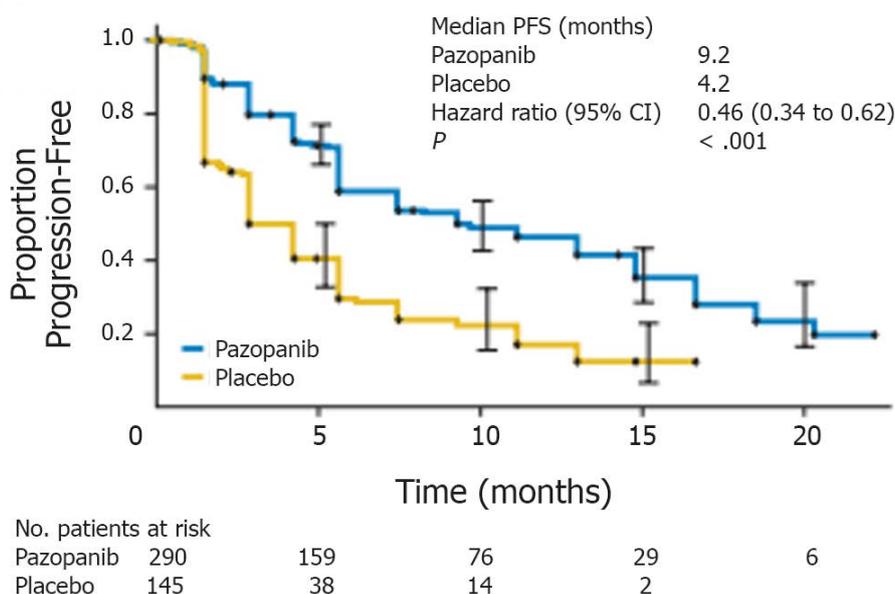
Un altro importante studio condotto per pazopanib, in pazienti affetti da mRCC e naive al trattamento, è stato il già citato "COMPARZ" [22]. Questo trial prospettico randomizzato di "non inferiorità" ha posto a confronto pazopanib e sunitinib in pazienti affetti da MRCC non precedentemente sottoposti a terapia sistemica. L'endpoint primario è stato rappresentato dalla mPFS. I risultati hanno dimostrato la non inferiorità di pazopanib rispetto a sunitinib in termini di PFS: nello specifico la mPFS è risultata rispettivamente di 8,4 mesi (IC95% 8,3-10,9) vs. 9,5 mesi (IC95% 8,3-11,1) con un HR di 1,047 (IC95% 0,898-1,220) per un margine predeterminato di non inferiorità di 1,25 ed una differente tossicità prevalente per i due farmaci (in particolare, tossicità cutanea ed ematologica

vs. tossicità epatica). In più del 30% dei casi la valutazione dell'endpoint primario (mPFS by central independent review) ha modificato la precedente valutazione dello Sperimentatore locale, con conseguente perdita alla valutazione di tali pazienti (patient withdrawal). Da qui la necessità/opportunità di integrare la casistica originariamente pianificata per tale studio con quella di uno studio del tutto simile nel disegno, in contemporanea esecuzione sui soli pazienti asiatici. I parametri di qualità della vita sono stati generalmente favorevoli a pazopanib, ma il miglioramento nei confronti di sunitinib è sempre stato di entità inferiore alla differenza minima di interesse clinico (M.I.D.) a suo tempo definita per i questionari utilizzati.

Infine, lo studio PISCES [23] come affermato in precedenza, aveva come obiettivo la valutazione della "patient preference" tra pazopanib e sunitinib nell'ambito di un disegno di studio con cross-over (10 settimane per ciascuno dei due farmaci a confronto, inframmezzate da 2 settimane di wash out). Dallo studio è emersa una chiara preferenza a favore di pazopanib; da osservare che il questionario di *patient preference* non aveva ricevuto tuttavia una validazione esterna e oltre il 30% dei pazienti randomizzati non ha potuto essere valutato per l'endpoint primario dello studio.

FIGURA 4

CURVE DI SOPRAVVIVENZA DI KAPLAN-MEIER RELATIVE ALLA SOPRAVVIVENZA LIBERA DA PROGRESSIONE (PFS) [24]



Cabozantinib

Cabozantinib è una molecola di piccole dimensioni che inibisce diversi recettori tirosin chinasi (receptor tyrosine kinases, RTK) coinvolti nella crescita tumorale e nell'angiogenesi, nel rimodellamento osseo patologico, nella farmacoresistenza e nella progressione metastatica del cancro. Cabozantinib è stato valutato per la sua attività inibitoria nei confronti di una serie di chinasi ed è stato individuato come un inibitore di MET (recettore proteico del fattore di crescita epatocitario) e dei recettori di VEGF. Inoltre, cabozantinib inibisce altre tirosin chinasi, tra cui il recettore di GAS6 (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, il recettore KIT, TRKB, Fms-like tyrosine kinase-3 (FLT3) e TIE-2. In una vasta gamma di modelli tumorali pre-clinici, cabozantinib ha mostrato effetti di inibizione della crescita tumorale, regressione del tumore e/o inibizione delle metastasi correlati alla dose [27].

Nelle edizioni delle LG AIOM precedenti al 2020, cabozantinib era associato a una forte raccomandazione a favore sulla base dello studio registrativo di confronto con sunitinib denominato CABOSUN [28].

Tale studio multicentrico [28-30] ha previsto l'arruolamento di 157 pazienti con carcinoma renale a cellule chiare a rischio intermedio o alto secondo la classificazione di Heng, non precedentemente trattati, randomizzati in aperto a trattamento con cabozantinib o sunitinib. Dal punto di vista dell'efficacia, lo studio ha prodotto i seguenti risultati:

- riduzione del 52% del rischio di progressione (o morte) per cabozantinib (HR 0,48; IC95% 0,31-0,74) valutato dal Comitato Indipendente (IRC), con un risparmio (nel corso degli oltre 25 mesi di follow-up mediano) di 25 eventi progressione (IC95% da 11 a 36 eventi "in meno") ogni 100 pazienti trattati, rispetto a sunitinib. Il dato di PFS determinato dagli Sperimentatori è risultato pienamente compreso nei limiti di confidenza della valutazione IRC;
- aumento di oltre 4 mesi del tempo libero da sintomi / tossicità (TWIST) con cabozantinib rispetto a sunitinib (differenza in media: 121 giorni; IC95% 43-199);
- per la OS, riduzione del 20% del rischio di decesso con cabozantinib (HR 0,80;

IC95% 0,53-1,21). La riduzione assoluta del rischio è di 8 decessi in meno ogni 100 pazienti trattati, nel corso degli oltre 34 mesi di follow-up mediano.

Dal punto di vista della sicurezza è stato riscontrato:

- nei pazienti trattati con cabozantinib un'incidenza di eventi avversi di grado 3-4 del 60,3%. In termini relativi, è stata osservata una marginale riduzione del rischio rispetto a sunitinib (RR 0,96; IC95% 0,75-1,24), con riduzione assoluta di 3 eventi seri ogni 100 pazienti trattati (IC95%: da 16 eventi "in meno" a 15 eventi "in più");
- la percentuale di pazienti trattati con cabozantinib che ha dovuto interrompere il trattamento a causa di un evento avverso (20,5%) è stata marginalmente inferiore rispetto a quanto osservato per sunitinib (RR 0,92; IC95% 0,50-1,71), con riduzione assoluta di 2 eventi ogni 100 pazienti trattati (IC95%: da 11 eventi "in meno" a 16 eventi "in più").

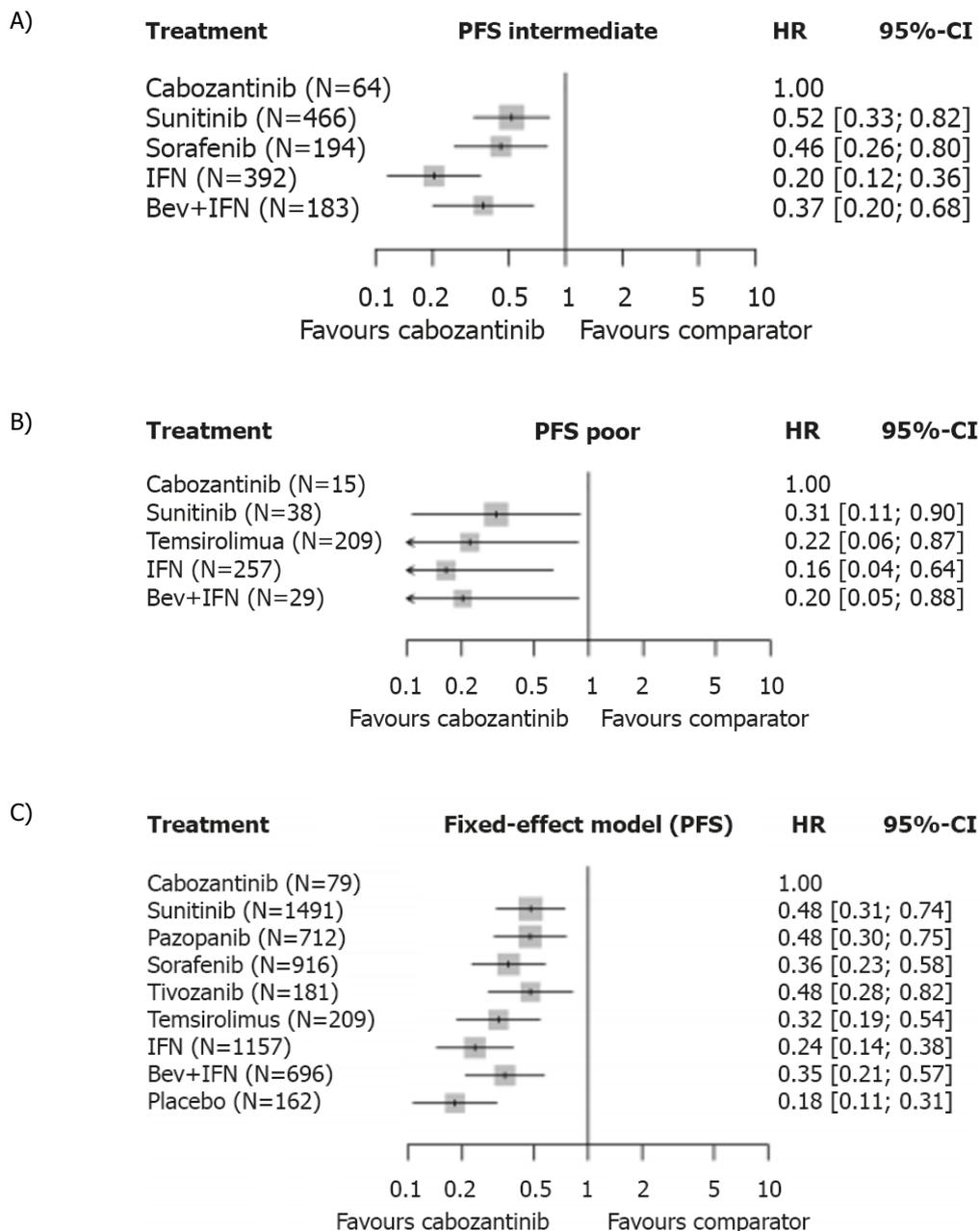
Lo studio CABOSUN era privo di mascheramento, con conseguente alto rischio di performance e detection bias per i parametri di qualità di vita e tollerabilità; in alcuni casi è stata riscontrata un'imprecisione delle stime [28-30]. Il confronto indiretto risente dei limiti metodologici degli studi considerati (alto rischio di performance e detection bias e di imprecisione) con probabili problemi di similarity (data l'incertezza sulla sovrapposibilità delle caratteristiche dei bracci di confronto comune). La qualità globale dell'evidenza è quindi considerata bassa nelle più recenti LG AIOM [7].

La metanalisi network condotta da Schmidt et al. [31] ha confermato la superiorità di cabozantinib in termini di PFS rispetto a sunitinib, ma anche rispetto a pazopanib e altri farmaci (es. sorafenib, bevacizumab+IFNalfa, ecc. - Figura 5). In presenza di evidenze di beneficio e di danno (outcome essenziali) entrambe a favore del trattamento oggetto di valutazione (stime puntuali di HR/RR <1), è stato scelto di considerare come riferimento il livello di qualità dell'outcome essenziale (in questo caso PFS IRC assessment) che si ritiene possa avere il maggior peso sulla formulazione della proposta terapeutica.

Un'altra recente network meta-analysis (NMA) permette di effettuare un confronto

FIGURA 5

FOREST PLOT RELATIVI ALLA PFS DELLA NETWORK METANALISI CONDOTTA DA SCHMIDT E COLLEGGHI PER GRUPPO DI RISCHIO *INTERMEDIATE* (A), GRUPPO DI RISCHIO *POOR* (B) E COMPLESSIVO (C) [31].



indiretto tra cabozantinib e la combinazione pembrolizumab + axitinib; il ranking 4 per la PFS è sovrapponibile (mean of rank 2,47 per cabozantinib e 2,64 per la combinazione), mentre è evidente un considerevole vantaggio di pembrolizumab + axitinib (mean of rank 1,53 Vs 5,93 di cabozantinib) nel ranking relativo alla OS; cabozantinib è invece in vantaggio rispetto a pembrolizumab + axitinib

(mean of rank 7,57 Vs 15,29) nel ranking relativo alla evenienza di interruzione definitiva del trattamento susseguente a reazione avversa [32].

Pembrolizumab+axitinib

Pembrolizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato che si lega al recettore PD-1 (programmed cell death-1) e blocca la sua

interazione con i ligandi PD-L1 e PD-L2. Il recettore PD-1 è un regolatore negativo dell'attività delle cellule T, che ha dimostrato di essere coinvolto nel controllo delle risposte immunitarie delle cellule T. Questo farmaco agisce potenziando le risposte delle cellule T, comprese le risposte antitumorali, attraverso il blocco del legame del PD-1 a PD-L1 e PD-L2, che sono espressi sulle cellule che presentano l'antigene e possono essere espressi dai tumori o da altre cellule nel microambiente tumorale [33].

Axitinib, invece, è un inibitore potente e selettivo della tirosin chinasi, che agisce sui VEGFR-1, VEGFR-2 e VEGFR-3. Tali recettori sono implicati nell'angiogenesi patologica, nella crescita tumorale e nella progressione metastatica del cancro. Axitinib ha dimostrato di inibire potentemente la proliferazione e la sopravvivenza delle cellule endoteliali VEGF-mediate e ha inibito la fosforilazione del VEGFR-2 nella vascolarizzazione di tumori xenograft che esprimevano il target in vivo e ha determinato ritardo nella crescita tumorale, regressione, nonché inibizione delle metastasi in numerosi modelli sperimentali di cancro [34].

La combinazione pembrolizumab + axitinib è stata valutata in 52 pazienti affetti da MRCC in un trial randomizzato, multicentrico, in aperto, di fase Ib in dosaggio rispettivo di 2 mg/kg ev ogni 3 settimane e 5 mg po bid, dopo 46-55 mesi dall'inizio dello studio con il raggiungimento di una risposta completa o parziale nel 73,1% dei pazienti e con un profilo di sicurezza accettabile [35]. Tale studio ha condotto poi al KEYNOTE-426, un trial pilota di fase III in aperto nel quale 861 pazienti con MRCC sono stati randomizzati a ricevere pembrolizumab + axitinib, ai rispettivi dosaggi di 200 mg ev ogni 3 settimane e 5 mg po bid, o sunitinib al dosaggio di 50 mg po al dì, per 4 settimane con 2 settimane di pausa [36]. I pazienti eleggibili erano adulti, con una recidiva o un MRCC di stadio IV neodiagnosticato, naïve, con un KPS di $\geq 70\%$, e malattia misurabile secondo il RECIST versione 1.1 [37].

Gli outcome principali di efficacia (OS e PFS) sono stati migliori per la combinazione: a 12 mesi l'89,9% dei pazienti (IC95% 86,4-92,4) erano vivi nel gruppo pembrolizumab + axitinib rispetto al 78,3% nel gruppo sunitinib (IC95% 73,8-82,1). Il gruppo pembrolizumab + axitinib ha mostrato il 47% in meno di rischio di decesso vs. il gruppo sunitinib (HR 0,53; IC95% 0,38-0,74; $p < 0,0001$). A 18 mesi l'82,3% dei pazienti (IC95% 77,2-86,3) era vivo nel gruppo

pembrolizumab+axitinib vs. 72,1% dei pazienti trattati col sunitinib (IC95% 66,3-77,0). Anche la mPFS è apparsa significativamente superiore nel gruppo trattato con la combinazione (15,1 mesi vs. 11,1 mesi; HR 0,69 IC95% 0,57-0,84; $p < 0,001$) – Figura 6.

In relazione al profilo di sicurezza, il 98,4% dei pazienti del gruppo pembrolizumab + axitinib ha manifestato un evento avverso rispetto al 99,5% del gruppo sunitinib. Eventi avversi di grado ≥ 3 sono stati osservati nel 62,9% dei pazienti trattati con pembrolizumab + axitinib vs. 58,1% dei pazienti in terapia con sunitinib. In entrambi i gruppi gli eventi avversi più frequenti sono stati la diarrea e l'ipertensione.

Di recente è stata pubblicata un'analisi ulteriore del KEYNOTE-426, che ha incluso l'estensione del follow-up al fine di valutare l'efficacia a lungo termine e la sicurezza di pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib in monoterapia in pazienti affetti da mRCC [38]. Tale analisi ha evidenziato, a una mediana di follow-up di 30,6 mesi (Intervallo interquartile 27,2-34,2), un beneficio clinico continuo con pembrolizumab + axitinib rispetto a sunitinib in termini di OS (mediana non raggiunta con pembrolizumab + axitinib vs. 35,7 mesi [IC95% 33,3-non raggiunta] con sunitinib); HR 0,68 [IC95% 0,55-0,85; $p = 0,0003$] e PFS (mediana 15,4 mesi [12,7-18,9] vs. 11,1 mesi [9,1-12,5]; 0,71 [0,60-0,84]; $p < 0,0001$).

Il più frequente ($\geq 10\%$ dei pazienti in entrambi i gruppi) evento avverso correlato al trattamento è stato l'ipertensione (95 [22%] dei 429 pazienti nel gruppo pembrolizumab+axitinib vs. 84 [20%] dei 425 pazienti nel gruppo sunitinib), seguito dall'aumento dell'ALT (54 [13%] vs. 11 [3%]) e dalla diarrea (46 [11%] vs. 23 [5%]). Nessun decesso è stato riportato dalla prima analisi ad interim.

La combinazione pembrolizumab + axitinib è attualmente approvata e ammessa a rimborso da parte dell'AIFA per il trattamento di prima linea del carcinoma a cellule renali avanzato negli adulti.

Maggiori dettagli su questa combinazione sono consultabili nella sezione dedicata alla fine del presente capitolo.

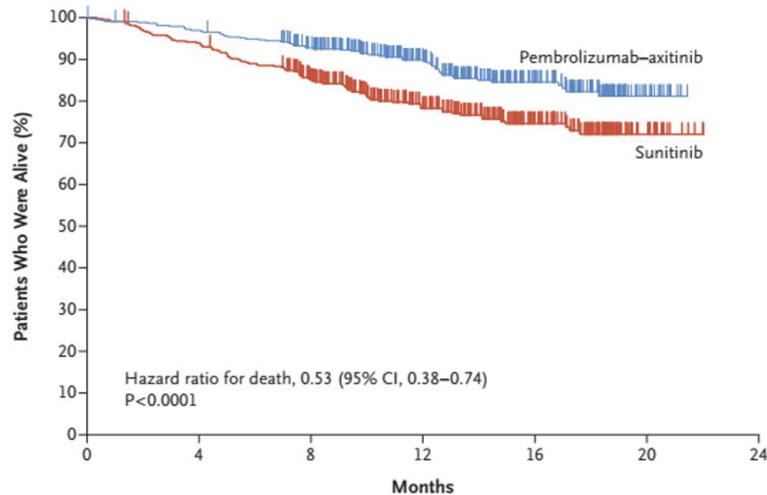
Bevacizumab + IFN- α

Per quanto riguarda la combinazione bevacizumab + IFN- α , lo studio randomizzato di fase III AVOREN, pubblicato da Escudier et al. nel 2007 [39,40], condotto su un campione di 649 pazienti affetti da carcinoma renale

FIGURA 6

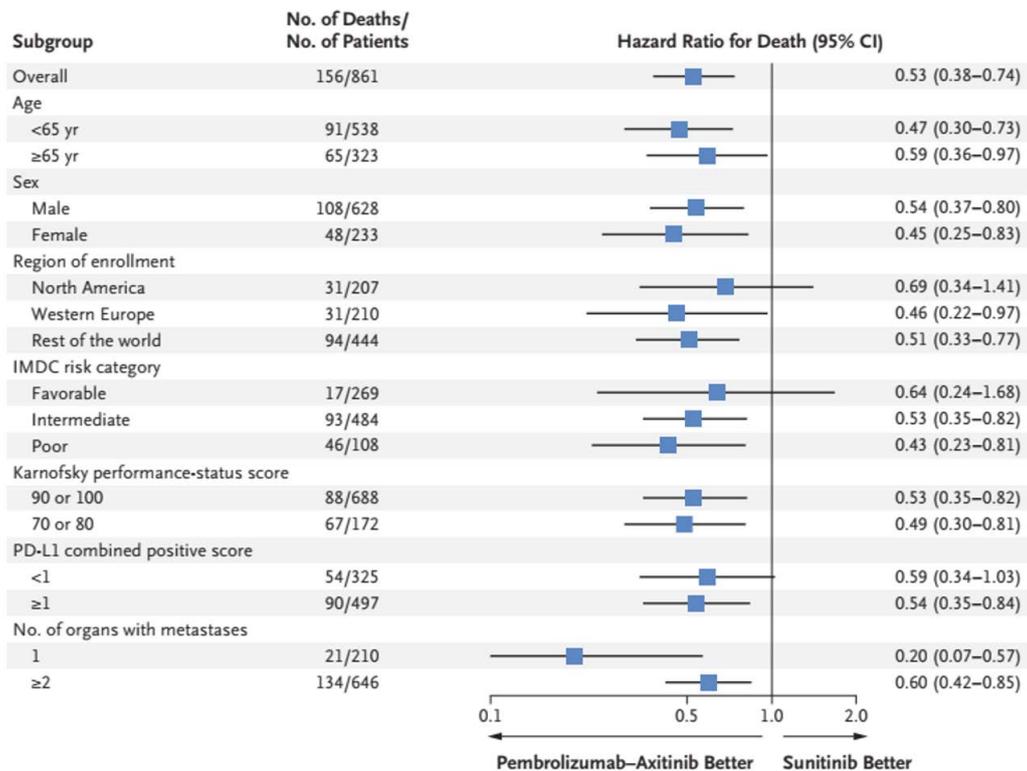
SOPRAVVIVENZA GLOBALE (OS) NELL'ANALISI INTENTION-TO-TREAT [36] – CURVA DI KAPLAN-MEIER (A) E RISULTATI DELLA REGRESSIONE DI COX (B)

A Overall Survival



No. at Risk	0	4	8	12	16	20	24
Pembrolizumab-axitinib	432	417	378	256	136	18	0
Sunitinib	429	401	341	211	110	20	0

B Overall Survival According to Subgroup



metastatico non precedentemente trattati si prefiggeva di valutare la combinazione bevacizumab (10 mg/kg ev ogni 2 settimane) + IFN-α (9 MIU sc tre volte a settimana) vs IFN-α

+ placebo. Gli endpoint dello studio erano OS, PFS e tossicità. Lo studio ha evidenziato una OS di 23,3 mesi con bevacizumab+IFN-α vs 21,3 mesi con IFN-α+placebo (HR, 0,91; IC95%,

0,76-1,10; $p = 0,3360$). Il braccio sperimentale ha dimostrato un vantaggio statisticamente significativo in termini di risposta obiettiva (31 vs 12%, valutato dagli investigatori) e PFS mediana (10,2 vs 5,4 mesi) ed un profilo di tossicità accettabile. Tra le tossicità più frequenti sono state rilevate ipertensione G3/4 nel 3,3% vs 0,66% (RR 4,96; IC95%, 1,11-22,21), astenia G3/4 nel 11,9% vs 0,82% (RR 1,49; IC95% 0,93-2,4), proteinuria G3/4 nel 6,5% vs 0% (RR 40,61; IC95% 2,47-666,56), rispettivamente per bevacizumab + IFN- α e IFN- α + placebo.

Lo studio randomizzato di fase III CALGB 90206 pubblicato da Rini et al. nel 2008 [41,42], è stato condotto su un campione di 732 pazienti affetti da carcinoma renale metastatico non precedentemente trattati ed ha valutato la combinazione bevacizumab (10 mg/kg ev ogni 2 settimane) + IFN- α (9 MIU sc tre volte a settimana) vs IFN- α + placebo. Gli endpoint dello studio erano OS, PFS, tassi di risposta e tossicità. I risultati dello studio sono stati: una mOS 18,3 con bevacizumab + IFN- α vs 17,4 mesi con IFN- α + placebo, HR 0,86 (IC95% 0,73-1,01, $p = 0,097$); una mPFS di 8,5 mesi (IC95% 7,5-9,7) con bevacizumab + IFN- α vs 5,2 mesi (IC95% 3,1-5,6) con IFN- α + placebo, HR 0,67 (IC95% 0,57-0,79; $p < 0,0001$); risposte obiettive rispettivamente nel 25,5% con bevacizumab + IFN- α vs 13,1% con IFN- α + placebo. Per quanto riguarda la tossicità, è stata osservata ipertensione G3/4 nel 9,8% vs 0% (RR 69,62; IC95% 4,29-1129,99), astenia G3/4 nel 36,6% vs 29,8% (RR 1,23; IC95% 0,99-1,51), proteinuria G3/4 nel 15,3% vs 0,29% (RR 53,40; IC95% 7,43-383,66), rispettivamente per bevacizumab + IFN- α e IFN- α + placebo.

Temsirolimus

Lo studio randomizzato di fase III pubblicato da Hudes et al. nel 2007 [43], è stato condotto su un campione di 626 pazienti affetti da carcinoma renale metastatico, non precedentemente trattati, categoria di rischio sfavorevole secondo i criteri MSKCC, ed ha confrontato temsirolimus (somministrato alla dose di 25 mg ev, settimanalmente) vs IFN- α 2a (18 MIU sc tre volte la settimana) vs una combinazione di entrambi i farmaci, somministrati a più basse dosi (temsirolimus 15 mg/ev una volta a settimana + IFN- α 6 MIU sc tre volte la settimana). Gli endpoint dello studio erano OS, PFS e tossicità. Lo studio ha evidenziato una OS di 10,9 mesi (IC95% 8,6-12,7) con temsirolimus vs 7,3 mesi (IC95%

6,1-8,8) con IFN- α , HR 0,73 (IC95% 0,58-0,92), $p = 0,008$; PFS di 5,5 mesi (IC95% 3,9-7,0) con temsirolimus vs 3,1 mesi (IC95% 2,2-3,8) con IFN- α , HR 0,74 (IC95% 0,6-0,91), $p < 0,001$; nessun vantaggio dalla combinazione dei due farmaci. In termini di tossicità riscontrate: astenia G3/4 nell'11% dei pazienti con temsirolimus e nel 26% dei pazienti con IFN, RR 0,47; IC95% 0,21-0,8) ($p < 0,001$), rash G3/4 nel 4% e 0%, RR 8,66; IC95% 0,47-159,7), iperlipidemia G3/4 nel 3% e 1%, RR 2,88; IC95% 0,3-27,5), iperglicemia G3/4 nell'11% e 2%, RR 5,29; IC95% 1,19-23,56). A seguito di ciò, temsirolimus è stato registrato da EMA e FDA, ed è rimborsato dall'AIFA per l'impiego in prima linea in pazienti a rischio sfavorevole sec. i criteri MSKCC modificati, come da protocollo registrativo (presenza di almeno tre dei sei fattori di rischio riportati nello studio).

PROSPETTIVE FUTURE PER IL TRATTAMENTO IN PRIMA LINEA DEL MRCC

Avelumab+axitinib

Avelumab è un anticorpo monoclonale umano del tipo immunoglobulina G1 (IgG1) diretto contro il ligando del recettore di morte cellulare programmata PD-L1. Avelumab si lega a PD-L1 (espresso dalle cellule tumorali e/o sulle cellule immunitarie infiltranti il tumore) e ne impedisce l'interazione con i recettori PD-1 e B7.1 (situati sui linfociti T e sulle cellule che presentano l'antigene). In tal modo avelumab impedisce l'effetto soppressivo di PD-L1 sulle cellule T CD8+ citotossiche e ripristina la risposta antitumorale delle cellule T. Inoltre, avelumab induce la lisi diretta delle cellule tumorali mediata dalle cellule natural killer (NK) attraverso la citotossicità cellulomediata anticorpo-dipendente (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC) [44].

Per le caratteristiche di axitinib si rimanda al paragrafo precedente.

La combinazione avelumab + axitinib è stata valutata nello studio JAVELIN Renal 100, un trial multicentrico in aperto di fase Ib [45]. In questo studio è stato testato axitinib 5 mg po bid in fase di induzione per 7 giorni, seguito dalla combinazione avelumab 10 mg/kg ev ogni 2 settimane insieme a axitinib 5 mg po bid. Alla data di cut-off per i dati, il 100% dei pazienti nella coorte dose-finding e il 53% dei pazienti nella coorte dose-expansion hanno

confermato gli obiettivi di risposta (58%, 32 su 55 pazienti totali). I risultati di questo studio hanno condotto allo svolgimento del trial di fase III JAVELIN Renal 101 [46], in cui i pazienti sono stati randomizzati a ricevere avelumab 10 mg/kg ev ogni 2 settimane più axitinib 5 mg po bid oppure sunitinib 50 mg po al dì, con schedula 4/2. Gli endpoint primari di efficacia, che riguardavano la popolazione PD-L1 positiva, sono stati raggiunti solo per

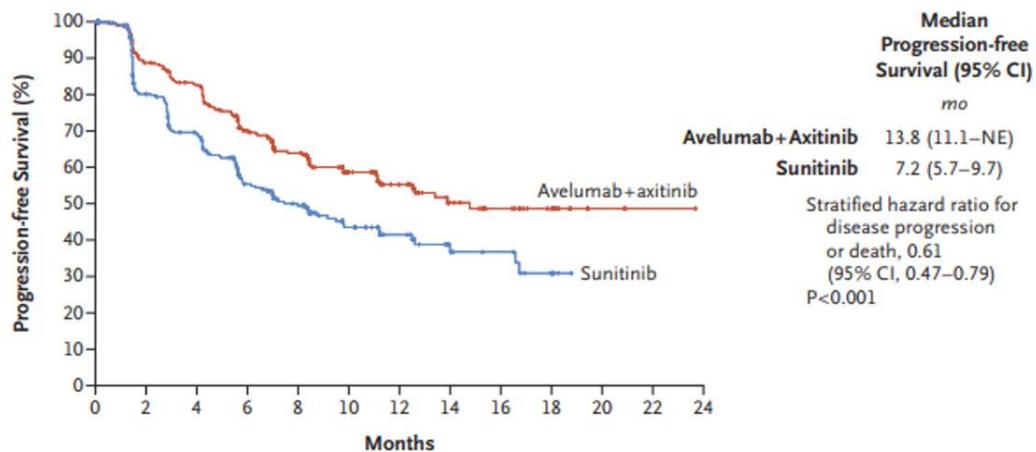
la mPFS (13,8 mesi vs. 7,2 mesi a favore della combinazione: HR 0,61 IC95% 0,47-0,79; $p < 0,0001$), ma non per la OS (risultati non statisticamente significativi). L'endpoint secondario principale, rappresentato dalla PFS nella popolazione complessiva, è stato di 13,8 mesi per la combinazione e 8,4 per il gruppo sunitinib (HR 0,69 IC95% 0,56-0,84; $p < 0,001$) – Figura 7.

Riguardo alla safety, gli eventi avversi

FIGURA 7

CURVE DI KAPLAN-MEIER RELATIVE ALLA PFS (A: PAZIENTI CON TUMORE PD-L1 POSITIVO, B: POPOLAZIONE COMPLESSIVA) [46]

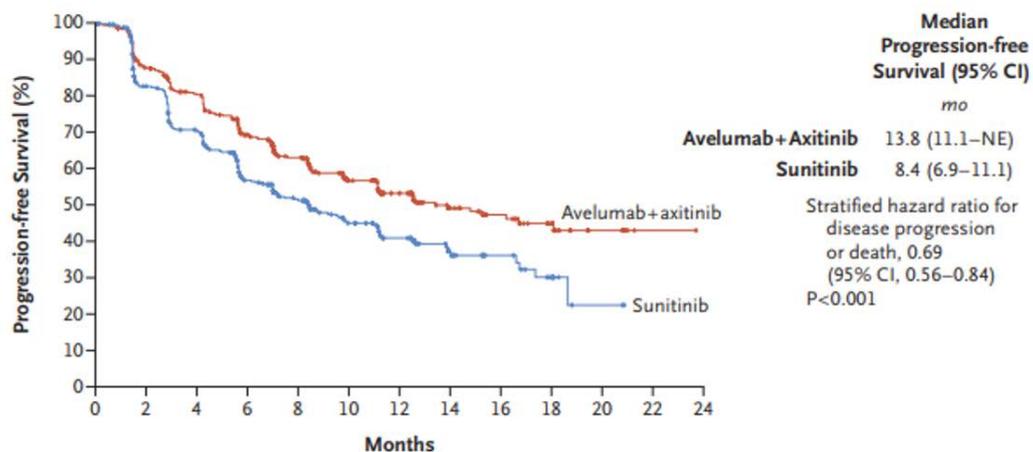
A Patients with PD-L1-Positive Tumors



No. at Risk

Avelumab+axitinib	270	227	205	154	120	76	53	32	23	13	3	1	0
Sunitinib	290	210	174	119	85	49	35	16	13	5	0		

B Overall Population



No. at Risk

Avelumab+axitinib	442	364	321	250	193	127	94	57	42	24	8	1	0
Sunitinib	444	329	271	192	144	90	64	29	20	8	2	0	

di grado pari o superiore a 3 sono stati osservati nel 71,2% dei pazienti del gruppo trattato con la combinazione vs. 71,5% del gruppo di controllo. I più frequenti eventi avversi sono stati la diarrea (62,2% vs. 47,6%, rispettivamente) e l'ipertensione (49,5% vs. 36,0%, rispettivamente).

Nivolumab+cabozantinib

Nivolumab è un anticorpo monoclonale immunoglobulina G4 (IgG4) umano (HuMAb), che si lega al recettore PD-1 e blocca la sua interazione con il PD-L1 ed il PD-L2. L'interazione del PD-1 con i ligandi PD-L1 e PD-L2, che sono espressi dalle cellule presentanti l'antigene e che possono essere espressi dalla cellula tumorale o da altre cellule nel microambiente tumorale, comporta l'inibizione della proliferazione delle cellule T

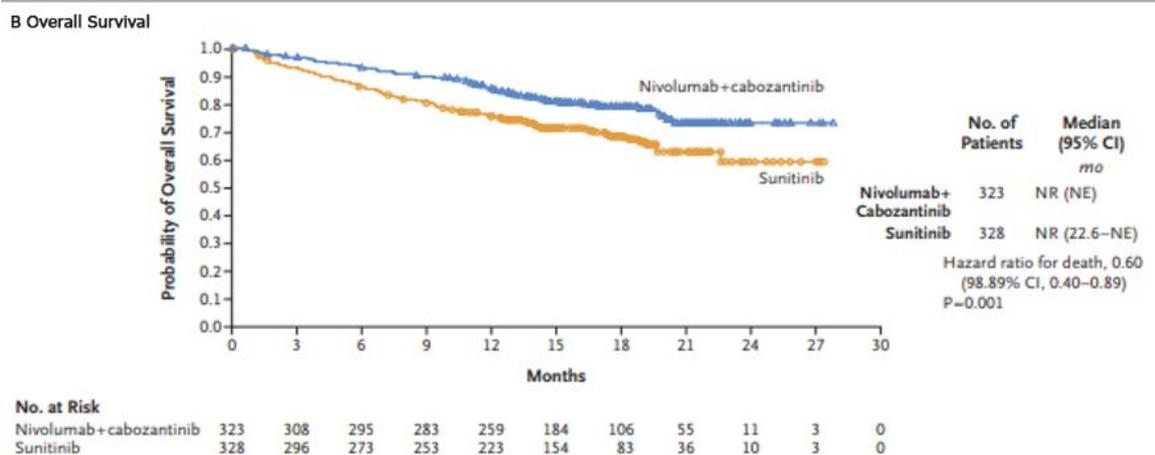
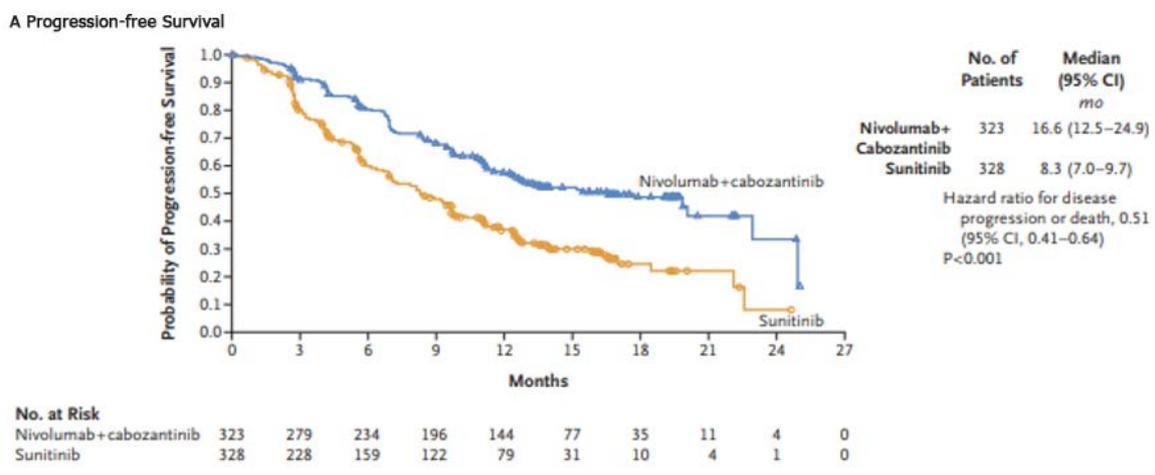
e della secrezione delle citochine. Nivolumab potenzia le risposte delle cellule T, incluse le risposte anti-tumorali, attraverso il blocco del legame del PD1 ai ligandi PD-L1 e PD-L2. In modelli murini, il blocco dell'attività del PD-1 ha portato ad una diminuzione della crescita del tumore. In modelli murini di tumore, il duplice blocco di PD-1 e CTLA-4 ha indotto un'attività anti-tumorale sinergica [47].

Per le caratteristiche di cabozantinib si rimanda a quanto descritto in precedenza.

I risultati dell'impiego dell'associazione nivolumab + cabozantinib nell'mRCC sono illustrati in una recente pubblicazione di Choueiri et al. [48]. In questo trial di fase 3 randomizzato, in aperto, 651 pazienti non trattati precedentemente sono stati assegnati a ricevere nivolumab (240 mg ogni 2 settimane) più cabozantinib (40 mg/die) o sunitinib (50

FIGURA 8

PFS (A) E OS (B) NELLA POPOLAZIONE INTENTION-TO-TREAT [48]



mg/die per 4 settimane di ogni ciclo di 6 settimane). Alla mediana di follow-up di 18,1 mesi, la mPFS è stata di 16,6 mesi (IC95% 12,5-24,9) con nivolumab + cabozantinib e 8,3 mesi (IC95% 7,0-9,7) con sunitinib (HR 0,51; IC95% 0,41-0,64; $p < 0,001$). La probabilità di OS a 12 mesi è stata dell'85,7% (IC95% 81,3-89,1) con nivolumab + cabozantinib e del 75,6% (IC95% 70,5-80,0) con sunitinib (HR 0,60; IC98,89% 0,40-0,89; $p = 0,001$) (Figura 8). Una risposta obiettiva è apparsa nel 55,7% dei pazienti riceventi nivolumab + cabozantinib e nel 27,1% dei riceventi sunitinib ($p < 0,001$). I benefici della combinazione sono stati evidenti anche nei sottogruppi.

Gli eventi avversi da qualsiasi causa di

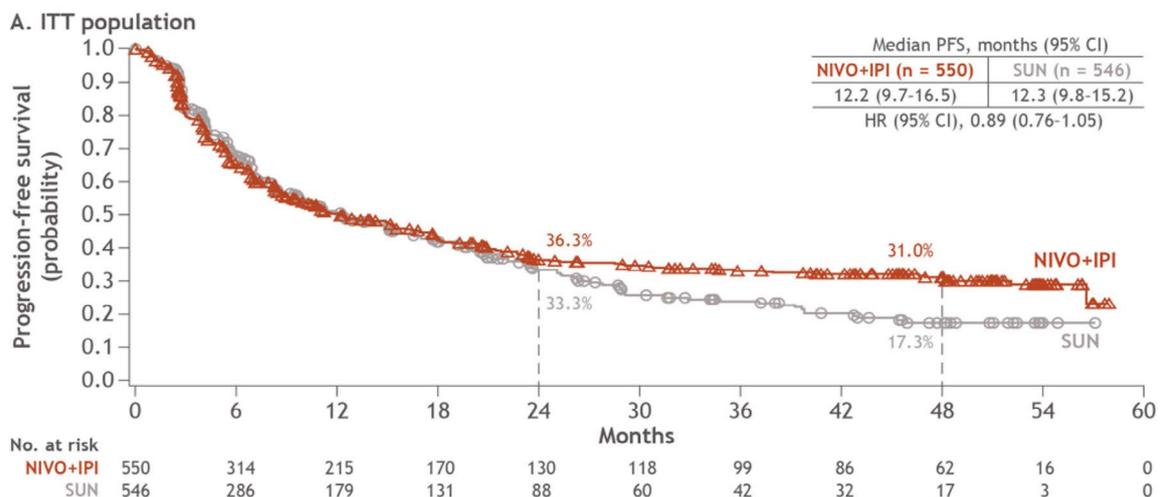
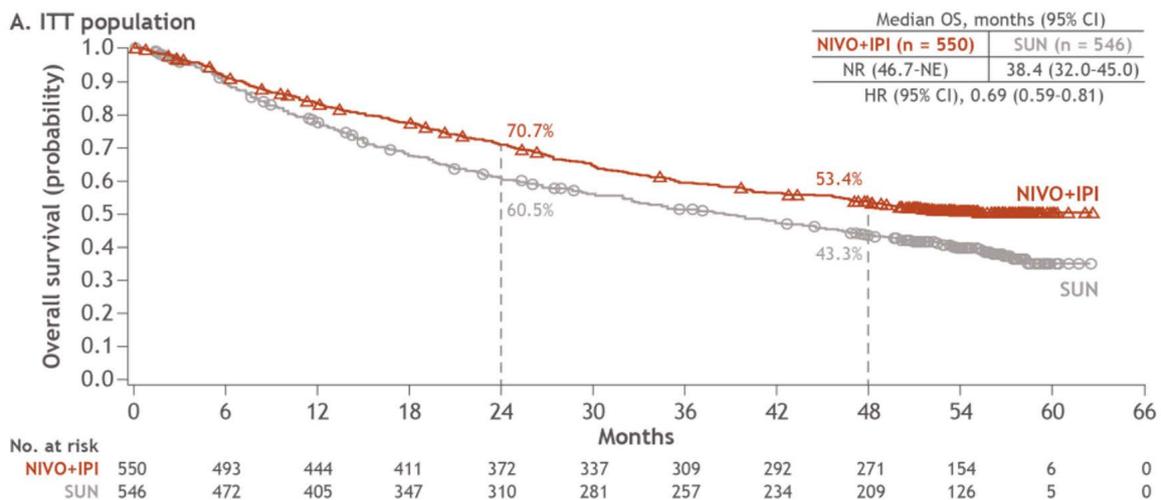
grado almeno 3 sono occorsi nel 75,3% dei 320 pazienti che hanno ricevuto la combinazione e nel 70,6% dei 320 pazienti che hanno ricevuto sunitinib. Complessivamente, 19,7% del gruppo nivolumab + cabozantinib ha interrotto l'assunzione di almeno uno dei 2 farmaci determinando così eventi avversi, e il 5,6% ha smesso di assumere entrambi. I pazienti hanno infine riportato di avere una migliore HRQoL con la combinazione rispetto a sunitinib.

Nivolumab+ipilimumab

L'antigene 4 del linfocita T citotossico (CTLA-4) è un regolatore chiave dell'attività delle cellule T. Ipilimumab è un inibitore del checkpoint immunitario CTLA-4 che blocca il

FIGURA 9

OS E MPFS NELLA POPOLAZIONE INTENTION-TO-TREAT [51]



segnale inibitorio delle cellule T indotto dalla via del CTLA-4, aumentando il numero di cellule T effettrici reattive che si mobilitano per sferrare un attacco immunitario diretto delle cellule T alle cellule tumorali. Il blocco del CTLA-4 può anche ridurre la funzione delle cellule T regolatrici, il che può contribuire ad una risposta immunitaria anti tumorale. Ipilimumab può selettivamente eliminare le cellule T regolatrici nella sede del tumore, portando ad un aumento del rapporto intratumorale cellule T effettrici/cellule T regolatrici che conduce alla morte della cellula tumorale [49].

Per le caratteristiche di nivolumab si rimanda al paragrafo precedente.

La combinazione nivolumab + ipilimumab è stata valutata nel trial randomizzato di fase III CheckMate 214, in cui il braccio di combinazione ha ricevuto nivolumab 3 mg/kg insieme a ipilimumab 1 mg/kg ev ogni 3 settimane per 4 dosi, seguito da nivolumab 3 mg/kg ogni 2 settimane, mentre il braccio di controllo ha ricevuto sunitinib 50 mg po al dì per 4 settimane seguite da 2 settimane di interruzione, cicli ripetuti ogni 6 settimane [50]. Gli endpoint primari, analizzati su 4 anni di follow-up da Albiges et al. [51], sono stati l'OS, l'ORR e la PFS. Nella popolazione intention-to-treat l'OS è stata del 70,7% a 24 mesi e del 53,4% a 48 mesi nel gruppo trattato con l'associazione rispetto al 60,5% e al 43,3% rispettivamente con sunitinib (HR 0,69; IC95% 0,59-0,81). Nella stessa popolazione l'ORR è stato del 39,1% vs. 32,4%, mentre la mPFS è risultata di 12,2 mesi vs. 12,3 mesi (HR: 0,89; IC95% 0,76-1,05) – Figura 9.

Gli eventi avversi correlati al trattamento si sono manifestati in 509 dei 547 pazienti (93%) del gruppo nivolumab + ipilimumab e in 521 dei 535 pazienti del gruppo sunitinib (97%). Gli eventi di grado 3/4 sono occorsi in 250 (46%) e 335 (63%) dei pazienti, rispettivamente. La tossicità della combinazione è particolarmente evidente nei primi mesi di trattamento, poi migliora successivamente.

Lenvatinib+pembrolizumab

Lenvatinib è un inibitore dei recettori tirosin chinasi (RTK) che inibisce in modo selettivo le attività chinasiche dei recettori del fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGF) VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) e VEGFR3 (FLT4), in aggiunta ad altri RTK correlati ai pathway proangiogenici e oncogenici, inclusi i recettori del fattore di crescita dei fibroblasti

(FGF) FGFR1, 2, 3 e 4, il recettore del fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGF) PDGFR α , KIT e RET. Inoltre, lenvatinib presenta un'attività antiproliferativa diretta e selettiva nelle linee epatocellulari dipendente dalla segnalazione di FGFR attivata, che è attribuita all'inibizione della segnalazione di FGFR da parte di lenvatinib [52]. Per le caratteristiche di pembrolizumab si rimanda al paragrafo di riferimento.

Il suo utilizzo in una serie di tumori solidi avanzati, tra cui quello renale, è stato studiato in un primo trial di fase Ib/II in combinazione con pembrolizumab [53]. Su 137 pazienti arruolati in fase I e 124 in fase II, l'ORR su 24 settimane è stata del 63% (19/30; IC95%, 43,9% - 80,1%), con eventi avversi più frequenti determinati da astenia (58%), diarrea (52%), ipertensione (47%) e ipotiroidismo (42%).

In un più recente trial di fase III [54] 1069 pazienti affetti da MRCC e mai trattati prima sono stati randomizzati a ricevere lenvatinib (20 mg po die) più pembrolizumab (200 mg ev ogni 3 settimane), lenvatinib (18 mg po die) più everolimus (5 mg po die), o sunitinib (50 mg po die, alternando 4 settimane di trattamento e 2 senza). I risultati dello studio hanno mostrato una PFS maggiore con la combinazione lenvatinib + pembrolizumab rispetto a sunitinib (mediana 23,9 vs. 9,2 mesi; HR per la progressione di malattia o il decesso 0,39; IC95% 0,32-0,49, $p < 0,001$) e con la combinazione lenvatinib + everolimus rispetto a sunitinib (mediana 14,7 vs. 9,2 mesi; HR 0,65; IC95% 0,53-0,80, $p < 0,001$) (Figura 10).

Per quanto riguarda gli aspetti di sicurezza, gli eventi di grado 3 o superiore sono emersi o peggiorati durante il trattamento nell'82,4% dei pazienti che hanno ricevuto la combinazione lenvatinib + pembrolizumab, 83,1% di coloro che hanno ricevuto lenvatinib + everolimus e 71,8% di coloro che hanno ricevuto sunitinib. In almeno il 10% di questi pazienti si è trattato di ipertensione, diarrea, ed elevati livelli di lipasi.

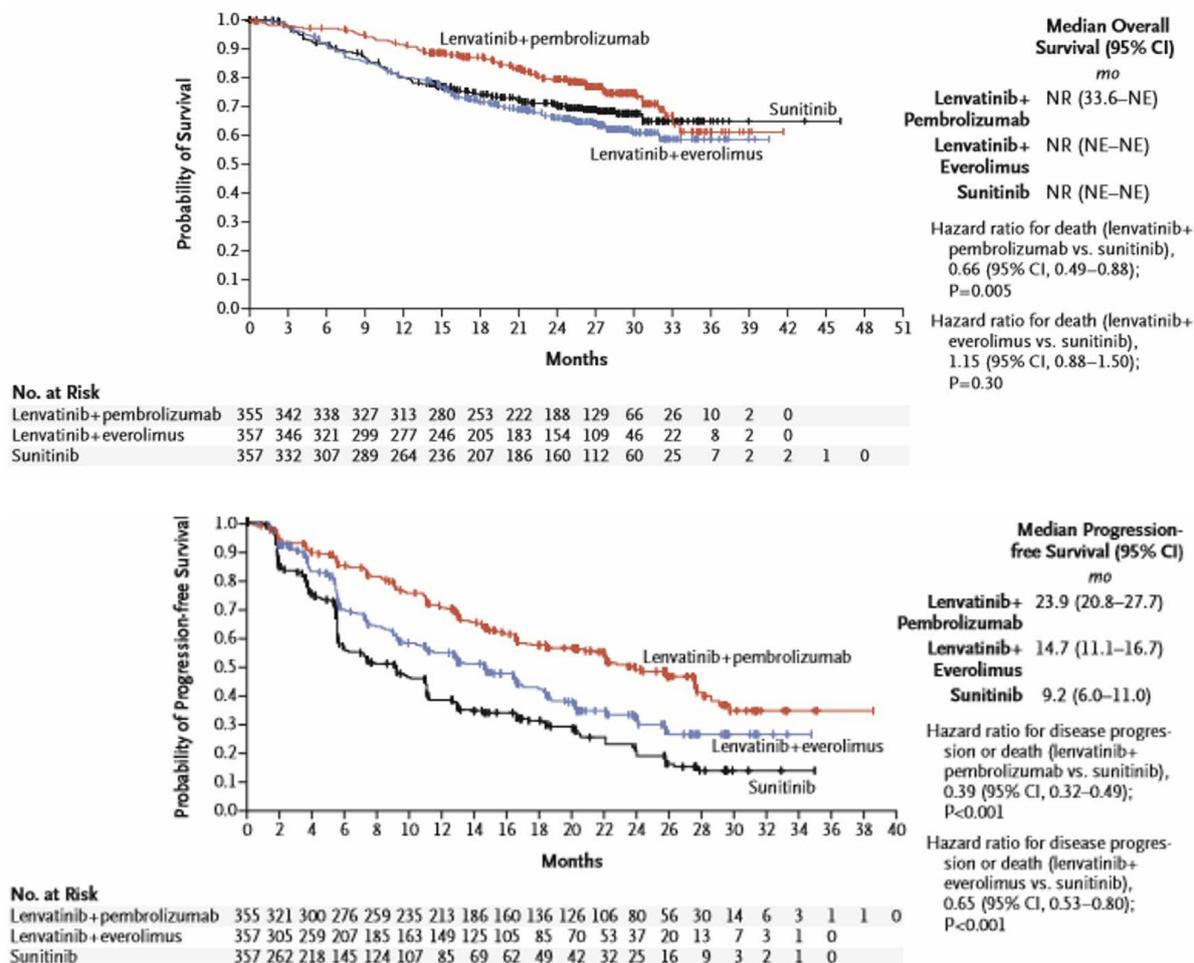
PRINCIPALI TRATTAMENTI ATTUALMENTE DISPONIBILI PER LINEE DI TRATTAMENTO DEL MRCC SUCCESSIVE ALLA PRIMA

Nivolumab

Nello studio CheckMate 025 [55], 821 pazienti con MRCC, precedentemente trattati con uno o due linee di terapia anti-VEGF, sono stati randomizzati a ricevere nivolumab 3 mg/

FIGURA 10

ANALISI DI KAPLAN-MEIER PER OS (A) E PFS (B) DALLO STUDIO DI MOTZER ET AL, 2021 [54]



kg endovena ogni 2 settimane o everolimus 10 mg/die per via orale. È stato consentito di proseguire il trattamento oltre la progressione di malattia nel caso fosse presente un beneficio clinico e una buona tollerabilità del farmaco. L'endpoint primario è stato la OS, mentre gli endpoint secondari sono stati l'ORR, la PFS, la tollerabilità e la QoL. Lo studio ha raggiunto il suo endpoint primario: nivolumab ha portato ad una OS mediana di 25 mesi e rispetto ai 19,6 mesi di everolimus (HR 0,73; IC98, 5% 0,57-0,93; p=0,002) - Figura 11.

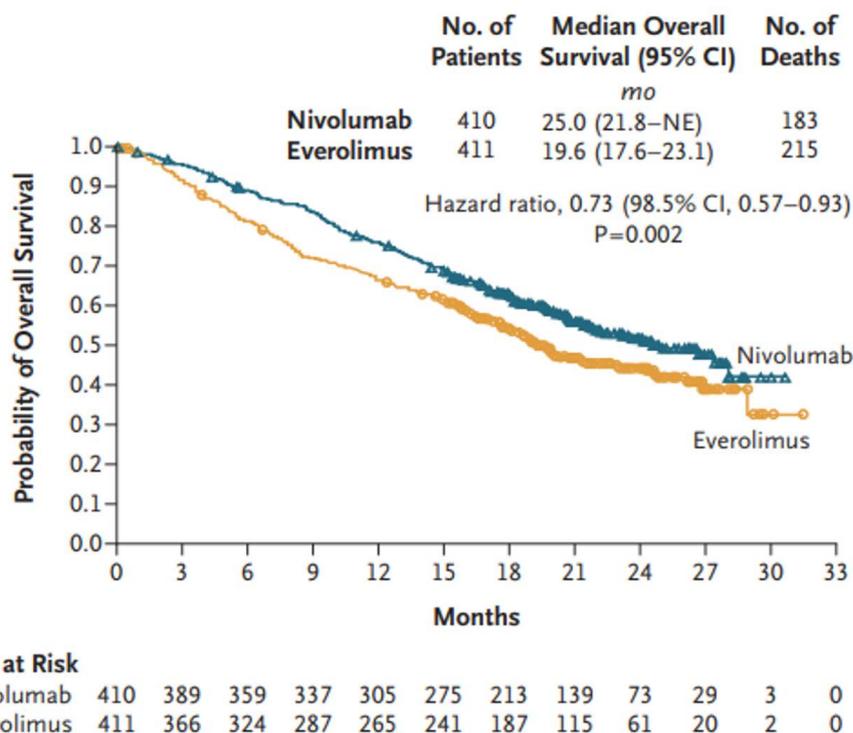
Il vantaggio in OS è stato osservato indipendentemente dell'espressione PD-L1, a dimostrazione del fatto che, almeno nel tumore del rene, l'espressione di PD-L1 - valutata in immunisto chimica - ha valore prognostico e non predittivo, e non deve quindi essere utilizzata per stratificare i pazienti

o per indirizzarli o meno al trattamento con nivolumab. Nivolumab ha anche determinato un miglioramento del tasso di risposte obiettive (25% nivolumab vs 5% everolimus; Odds Ratio - OR 5,98; IC95% 3,68-9,72; p<0,001), mentre non è stata evidenziata alcuna differenza statisticamente significativa tra i due bracci in termini di PFS. La mPFS è stata infatti pari a 4,6 mesi (IC95% 3,7-5,4) nel gruppo nivolumab e 4,4 mesi (IC95% 3,7-5,5) nel gruppo everolimus (HR 0.88; IC95% 0,75-1,03; p=0,11). Per quanto riguarda la tossicità, nivolumab è risultato ben tollerato, con una migliore QoL. Le tossicità più frequenti con nivolumab sono state astenia, nausea, prurito, diarrea e perdita di appetito.

Sulla base dei risultati dello studio CheckMate 025, nivolumab rappresenta uno dei trattamenti di scelta per quei pazienti che siano stati precedentemente trattati con inibitori di

FIGURA 11

CURVA DI KAPLAN-MEIER PER L'OS [55]



VEGF, benché la qualità globale delle evidenze disponibili sia bassa.

Cabozantinib

L'inibizione dei recettori MET e AXL caratteristica di cabozantinib sembra essere un meccanismo di azione chiave di questo farmaco, dal momento che questi recettori sono implicati nella resistenza (in particolare quella acquisita) alle terapie anti-VEGF.

Nello studio METEOR [56], 650 pazienti con MRCC che avevano ricevuto un precedente trattamento con almeno un inibitore di VEGF e in progressione radiologica durante il trattamento o entro 6 mesi dopo l'ultima somministrazione di inibitore di VEGF, sono stati randomizzati a ricevere cabozantinib 60 mg/die o everolimus 10 mg/die. L'endpoint primario è stato rappresentato dalla PFS. Endpoint secondari di efficacia sono stati l'OS e l'ORR. I risultati hanno dimostrato il raggiungimento dell'endpoint primario, con una mPFS di 7,4 mesi con cabozantinib e 3,8 mesi con everolimus. Il tasso di progressione o morte è stato inferiore del 42% con cabozantinib rispetto ad everolimus (HR 0,58;

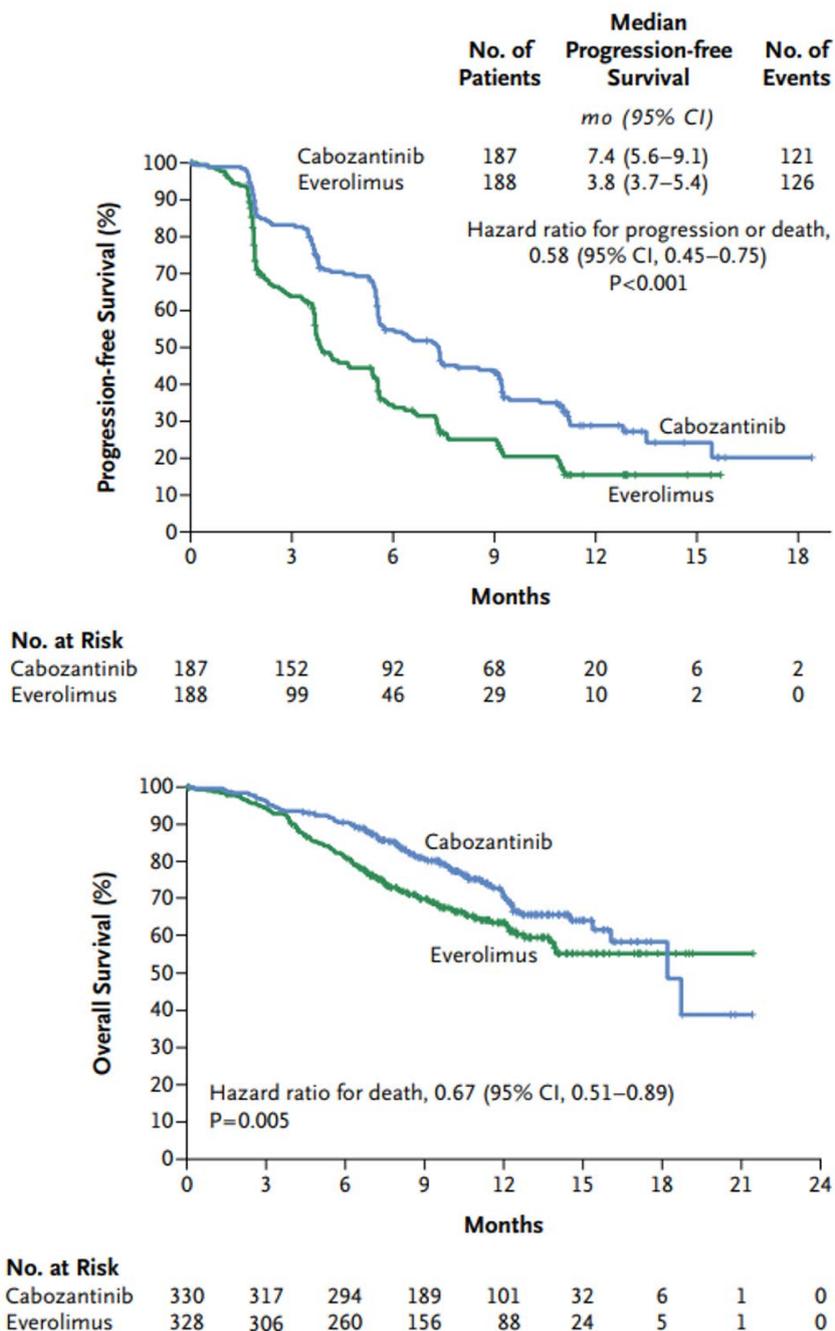
IC95% 0,45- 0,75; $p < 0,001$). Cabozantinib ha anche determinato un miglioramento dei tassi risposta: l'ORR è stato del 21% con cabozantinib e del 5% con everolimus ($p < 0,001$). In termini di tossicità, il 68% dei pazienti in trattamento con cabozantinib ha avuto una tossicità G3-4 e il 60% ha necessitato di una riduzione della dose. Cabozantinib ha anche significativamente prolungato l'OS, risultata pari a 21,4 mesi (IC95% 18,7-non valutabile) vs. 16,5 mesi (14,7-18,8) con everolimus (HR 0,66; IC95% 0,53-0,83; $p = 0,00026$). Complessivamente, cabozantinib si è dimostrato superiore, rispetto ad everolimus, in tutti e tre i parametri di efficacia ed attività (OS, PFS e ORR) – Figura 12 [57].

Axitinib

L'attività di axitinib nel MRCC è stata inizialmente dimostrata da Rini et al. [58] in uno studio di fase II su 62 pazienti pretrattati con sorafenib (oltre il 70% di questi aveva ricevuto almeno due pregressi trattamenti sistemici). La dose di axitinib è stata incrementata dai 5 mg/bid iniziali in oltre il 50% dei pazienti e ridotta al di sotto dei 5 mg nel 35% dei casi. Si sono osservate risposte obiettive nel 23% dei casi con

FIGURA 12

CURVE DI KAPLAN-MEIER PER PFS (A) E OS (B) [57]



una mediana di durata della risposta di 17.5 mesi. Le mPFS e mOS sono state, rispettivamente, di 7,4 mesi (IC95% 6,7-11,0) e 13,6 mesi (IC95% 8,4-18,8). Le reazioni avverse di Grado 3-4 comprendevano ipertensione (16,1%), sindrome mano-piedi (16,1%), astenia (16,1%), dispnea (14,5%) e diarrea (14,5%).

Nello studio AXIS, pubblicato sempre da Rini [59] nel 2011 e condotto su soggetti affetti da MRCC in progressione dopo un trattamento di prima linea (con sunitinib, bevacizumab + interferone alfa, temsirolimus o citochine), 723 pazienti sono stati randomizzati a ricevere axitinib 5mg x 2/die o sorafenib 800 mg/die.

FIGURA 13

CURVE DI KAPLAN – MEIER PER LA MPFS (POPOLAZIONE COMPLESSIVA) [59]

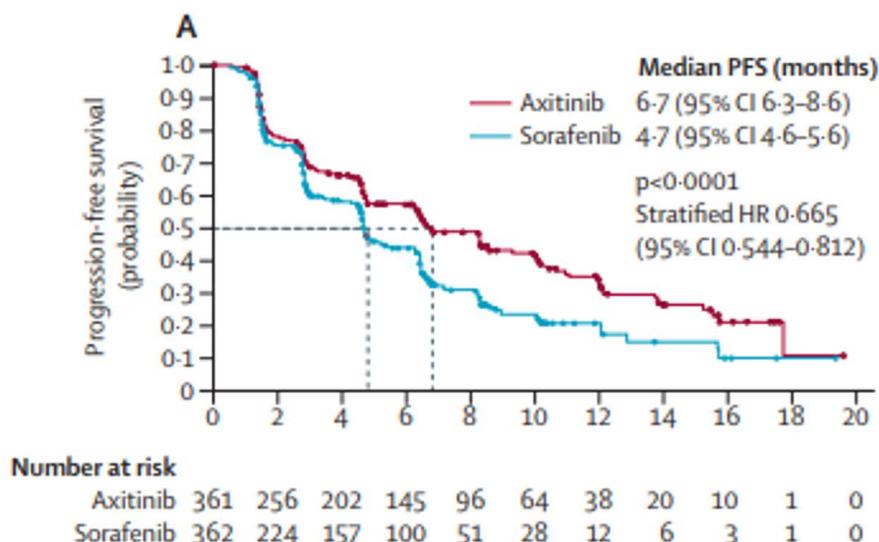
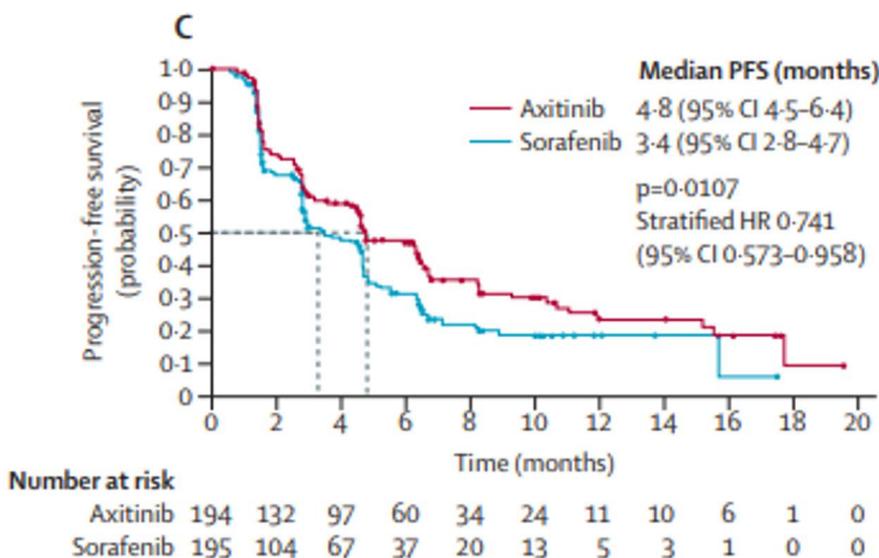


FIGURA 14

CURVE DI KAPLAN – MEIER PER LA MPFS (SOTTOGRUPPO DI PAZIENTI PRECEDENTEMENTE TRATTATI CON SUNITINIB) [59]



L'endpoint principale dello studio è stata la PFS, mentre OS, QoL e tossicità sono stati inseriti come endpoint secondari. Per quanto riguarda la popolazione complessiva dello studio, la mPFS è risultata pari a 6,7 mesi per axitinib, di contro a 4,7 mesi per sorafenib (HR 0,665; IC95% 0,544-0,812; $p < 0,0001$) - Figura 13.

Per quanto riguarda, invece, il sottogruppo

di pazienti precedentemente trattati con sunitinib, si è osservato (Figura 14):

- una PFS di 4,8 mesi con axitinib vs 3,4 con sorafenib, (HR 0,741; IC95% 0,573-0,958);
- una OS di 15,2 mesi con axitinib vs 16,5 con sorafenib (HR 0,997; IC95% 0,782-1,270);

- come eventi avversi più frequenti, la diarrea (51,3% per axitinib vs 50,4% per sorafenib), l'ipertensione (39,3% vs 29,0%), l'astenia (34,8% vs 26,2%), la nausea (28,7% vs 18,3%), la diminuzione dell'appetito (28,4% vs 24,8%), la disfonia (28,1% vs 11,8%) e l'eritrodisestesia palmo-plantare (27,3% vs 51,0%);
- parametri di QoL per axitinib sovrapponibili a quanto rilevato per sorafenib.

Sono state pubblicate anche due network meta-analysis [60, 61], il cui disegno consente di operare confronti indiretti tra studi randomizzati, e possono quindi essere di particolare utilità in assenza di studi head-to-head. Queste possono essere impiegate nel caso di axitinib per un confronto indiretto vs everolimus. Axitinib ha evidenziato un non evidente (causa imprecisione delle stime) vantaggio in termini di PFS (HR 0,76, IC95% 0,50-1,14; HR 0,89, IC95% 0,59-1,34, rispettivamente) e una minore frequenza di interruzione del trattamento causa reazione avversa (OR 0,25, IC95% 0,07-0,83; OR 0,14; IC95% 0,05-0,38, rispettivamente). La grande imprecisione dei dati relativi alla diarrea (RR 0,97, IC95% 0,12-5,88) e all'astenia (RR 1,10, IC95% 0,05-14,28) riportati dallo studio di Dranitsaris non consente invece di trarre un giudizio attendibile su tali parametri.

In considerazione dell'assenza di studi di confronto diretto tra nivolumab o cabozantinib e axitinib e della presenza di metanalisi di confronto indiretto tra everolimus e axitinib, i pazienti eleggibili (in progressione dopo un inibitore del VEGF) dovrebbero preferenzialmente ricevere un trattamento con nivolumab o con cabozantinib piuttosto che axitinib.

Everolimus

Everolimus è un inibitore selettivo del mTOR, una serin-treonin chinasi chiave la cui attività è nota per essere sovraregolata in numerosi tumori nell'uomo. Everolimus si lega alla proteina intracellulare FKBP-12, formando un complesso che inibisce l'attività di mTOR complex-1 (mTORC1). L'inibizione della via del segnale di mTORC1 interferisce con la traduzione e la sintesi di proteine riducendo l'attività della proteina chinasi S6 ribosomiale (S6K1) e la proteina eucariotica di legame del fattore 4E di allungamento della traduzione (4EBP-1) che regolano le proteine coinvolte nel ciclo cellulare, nell'angiogenesi e nella

glicolisi. Si ritiene che S6K1 fosforili il dominio funzionale 1 di attivazione del recettore per gli estrogeni, che è responsabile dell'attivazione ligando-indipendente del recettore. Everolimus riduce i livelli di VEGF, che potenzia i processi angiogenici tumorali, ed è un potente inibitore della crescita e della proliferazione delle cellule tumorali, delle cellule endoteliali, dei fibroblasti e delle cellule muscolari lisce associate ai vasi sanguigni, e ha mostrato di ridurre la glicolisi nei tumori solidi in vitro e in vivo [62].

I primi studi effettuati con everolimus (alla dose di 10 mg/die continuativamente) hanno evidenziato una discreta attività del farmaco (risposte obiettive nel 14% dei casi, stazionarietà nel 73%) ed una mPFS di 11,2 mesi [63].

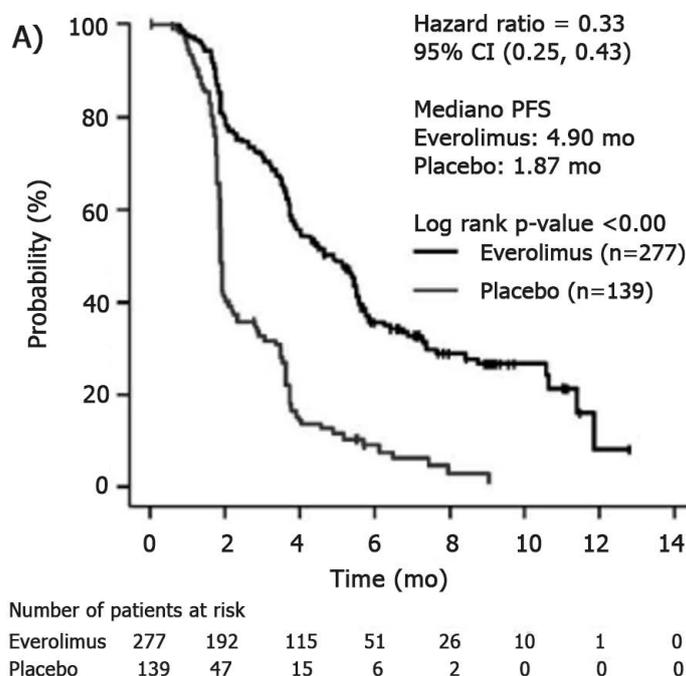
Per quanto attiene al suo impiego in linee di trattamento successive alla prima, lo studio RECORD-1, pubblicato da Motzer et al. [64] nel 2010, e condotto come studio randomizzato di fase III controllato contro placebo su un campione di 416 pazienti affetti da MRCC pretrattati e in progressione dopo trattamento con uno o due TKI (sorafenib e/o sunitinib, ma erano ammessi anche altri trattamenti precedenti), aveva come obiettivo principale la PFS, mentre la OS, l'ORR e la tollerabilità erano obiettivi secondari.

Complessivamente, lo studio ha evidenziato:

- una mPFS di 4,9 mesi (IC95% 4,0-5,5 mesi) con everolimus e 1,9 mesi (IC95% 1,8-1,9 mesi) con placebo (HR 0,33; IC95% 0,25-0,43; $p < 0,001$) – Figura 15;
- una OS mediana di 14,8 mesi con everolimus vs 14,4 mesi con placebo (HR 0,87; IC95% 0,65-1,15; $p = 0,162$). C'è da evidenziare come limite da possibile confondimento per questo indicatore che 111 (80%) dei 139 pazienti del gruppo placebo hanno successivamente ricevuto everolimus e, pertanto, il dato di sopravvivenza è stato confuso dal crossover ad everolimus;
- una stabilità di malattia nel 66,8% di pazienti che hanno ricevuto everolimus vs 32,4% dei pazienti con placebo, risposta parziale nell'1,8% con everolimus e 0% con placebo, nessuna risposta completa;
- una tossicità di grado prevalentemente medio-basso; anemia, stomatite, rash cutaneo, astenia, infezioni (con polmoniti di grado 3 osservate nel 3% dei casi) e dispnea sono stati gli effetti collaterali di maggior rilievo. Bassa incidenza

FIGURA 15

CURVE DI KAPLAN-MEIER PER LA MPFS [64]



delle attese tossicità di classe, quali ipercolesterolemia ed iperglicemia.

La tollerabilità di Everolimus dopo utilizzo di VEGFr-TKI è stata confermata nella pratica clinica quotidiana dal programma internazionale di accesso allargato (RAD001 Expanded Access Clinical Trial, REACT) [65]. Nel caso di everolimus, è possibile ricavare dalle due metanalisi precedentemente citate [60, 61] un confronto indiretto vs axitinib, che ha evidenziato per everolimus un non evidente (causa imprecisione delle stime) svantaggio in termini di PFS (HR 1,32, IC95% 0,88-2,00; HR 1,12, IC95% 0,75-1,69, rispettivamente) e una maggiore frequenza di interruzione del trattamento causa reazione avversa (OR 4,00, IC95% 1,20-14,5; OR 7,14, IC95% 2,63-20,00, rispettivamente). La grande imprecisione dei dati relativi a diarrea (RR 1,03, IC95% 0,17-8,31) e astenia (RR 0,91, IC95% 0,07-18,20) riportati dallo studio di Dranitsaris non consente invece di trarre un giudizio attendibile su tali parametri.

I pazienti eleggibili (in progressione dopo un inibitore del VEGF) dovrebbero preferenzialmente ricevere un trattamento con nivolumab, o con cabozantinib, piuttosto che everolimus. Tale decisione è emersa dall'analisi

dei risultati dello studio CheckMate 025 e dello studio METEOR citati in precedenza [55,56], il quale hanno dimostrato una superiorità in termini di OS rispettivamente di nivolumab e di cabozantinib rispetto ad everolimus.

Sorafenib

Sorafenib è un inibitore delle chinasi in grado di inibire la proliferazione delle cellule tumorali in vitro. Questo farmaco inibisce la crescita di un ampio spettro di tumori umani trapiantati in topi atimici, determinando anche una riduzione dell'angiogenesi tumorale. Sorafenib inibisce l'attività di bersagli presenti nella cellula tumorale (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT e FLT-3) e nei vasi sanguigni del tumore (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 e PDGFR-β) [66].

L'utilizzo di sorafenib in seconda linea di trattamento (seppur ormai molto limitato), è supportato dalle evidenze derivabili dagli studi TARGET pubblicato nel 2007 [67], AXIS pubblicato da Rini nel 2011 [59], e INTORSECT pubblicato da Hutson nel 2014 [68], in cui sorafenib era il braccio di controllo.

Lo studio TARGET [67] è uno studio di fase III randomizzato, in doppio cieco, controllato col placebo, che ha arruolato 903 pazienti affetti

da mRCC resistente ai trattamenti standard, ai quali è stato assegnato sorafenib 400 mg bid po (451 pazienti) o il placebo (452 pazienti).

I risultati hanno evidenziato che la mPFS è stata di 5,5 mesi nel gruppo sorafenib e 2,8 mesi nel gruppo placebo (HR 0,44; IC95% 0,35-0,55; $p < 0,01$). La prima analisi ad interim dell'OS ha mostrato che sorafenib riduce il rischio di decesso rispetto al placebo (HR 0,72; IC95% 0,54-0,94; $p = 0,02$). I più comuni eventi avversi registrati con sorafenib sono stati diarrea, rash, astenia e sindrome mano-piede. Lo studio INTORSECT è invece uno studio di fase III randomizzato che ha arruolato 512 pazienti progrediti ad una prima linea con sunitinib; i pazienti venivano randomizzati 1:1 a ricevere temsirolimus o sorafenib. Lo studio AXIS, già descritto nei paragrafi precedenti, è invece uno studio di fase III condotto su 723 pazienti progrediti ad una prima linea (sunitinib o bevacizumab + IFN o temsirolimus o citochine) in cui i pazienti venivano randomizzati 1: 1 a ricevere axitinib o sorafenib.

Le mediane di PFS e OS riscontrate negli studi AXIS e INTORSECT per sorafenib sono state, rispettivamente, pari a 4,4 (IC95% 2,9-4,7) e 3,9 (IC95% 2,8-4,2) mesi, e 16,5 (IC95% 17,7-19,2) – 16,6 (IC95% 10,1-14,8) mesi – Figura 16. Analogamente per gli stessi due studi, riguardo alle reazioni avverse sono stati rilevati episodi di diarrea G3-G4, rispettivamente, nel 7,6% (IC95% 5,28-10,84) e 5,6% (IC95% 3,34-9,11)

dei casi, astenia G3-G4 nel 3,9% (IC95% 2,36-6,51) -7,1% (IC95% 4,56-11), sindrome mani-piedi G3-G4 nel 17,2% (IC95% 13,61-21,45) – 15,1% (IC95% 11,19-20,01), ipertensione G3-G4 nel 12,1% (IC95% 9,12-15,92).

Le due network meta-analysis precedentemente citate [60, 61] possono essere impiegate anche nel caso di sorafenib per un confronto indiretto vs everolimus. Sorafenib ha quindi evidenziato un non evidente (causa imprecisione delle stime) svantaggio in termini di PFS (HR 1,33, IC95% 0,93 -1,89; HR 1,07, IC95% 0,76-1,52) e una minore frequenza di interruzione del trattamento causa reazione avversa (OR 0,31, IC95% 0,17-0,64); OR 0,39, IC95% 0,12-1,10). La grande imprecisione dei pur favorevoli dati relativi a diarrea (RR 0,75, IC95% 0,04-9,09) e astenia (RR 0,42, IC95% 0,05-2,38) riportati dallo studio di Dranitsaris non consente invece di trarre un giudizio attendibile su tali parametri.

Sunitinib

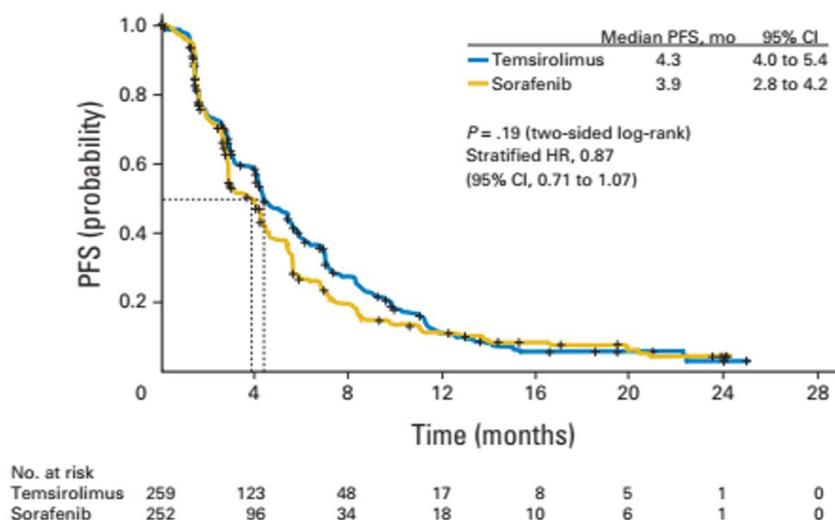
Sunitinib ha una indicazione per il trattamento dei carcinomi renali, indipendentemente dalla linea. Per la trattazione su questo farmaco si rimanda alla sezione dedicata precedente.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Il trattamento del MRCC presenta evidenti difficoltà legate alla scelta del regime terapeutico

FIGURA 16

CURVE DI KAPLAN-MEIER PER LA PFS NELLO STUDIO INTORSECT [68]



più appropriato in un settore a sviluppo rapidissimo con raccomandazioni derivate da numerosi trial clinici. Questi ultimi hanno dimostrato un beneficio in termini di sopravvivenza, in particolare per nuove combinazioni, quale nivolumab + ipilimumab per i gruppi di rischio a prognosi intermedia e sfavorevole, mentre la combinazione pembrolizumab + axitinib è raccomandata e rimborsata per tutte le categorie di rischio prognostico [4].

In riferimento a quanto indicato nelle ultime linee guida, tra le terapie basate sugli inibitori di tirosin-chinasi che hanno come target il VEGF, sunitinib e pazopanib costituiscono il regime alternativo per quei pazienti che non riescono a tollerare gli inibitori dei checkpoint immunitari (ICPI). Cabozantinib resta invece una valida opzione alternativa per i gruppi a rischio prognostico intermedio e alto.

Per pazienti trattati precedentemente con inibitori di tirosin-chinasi in progressione,

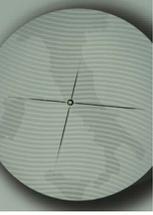
nivolumab, cabozantinib, e axitinib appaiono come le migliori alternative.

Per pazienti trattati precedentemente con ICPI, qualsiasi terapia diretta al VEGF, non utilizzata prima con gli ICPI, sembra un'opzione valida, anche se la forza di questa raccomandazione è debole [4].

Numerosi trial di fase III relativi alla combinazione di ICPI e agenti anti-VEGF sono attualmente in corso. Ad oggi una combinazione (pembrolizumab + axitinib) che ha dimostrato un elevato valore terapeutico aggiunto è già rimborsata e presente sul mercato: ciò rappresenta un'importante alternativa terapeutica per i pazienti affetti da mRCC. I risultati dei trial sulla combinazione di ICPI e agenti anti-VEGF saranno, di conseguenza, cruciali per comprendere eventuali novità in campo terapeutico per il mRCC e consentire ai pazienti affetti una migliore sopravvivenza, sia in termini quantitativi che qualitativi.

Bibliografia

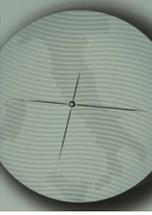
- [1] Cao G, Wu X, Wang Z, et al. What is the optimum systemic treatment for advanced/metastatic renal cell carcinoma of favourable, intermediate and poor risk, respectively? A systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open* 2020;10:e034626..
- [2] Voog E, Campillo-Gimenez B, Elkouri C, et al. Long survival of patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma. Results of real-life study of 344 patients. *Int J Cancer*. 2020 Mar 15;146(6):1643-1651.
- [3] Angulo JC, Lawrie CH, López JI. Sequential treatment of metastatic renal cancer in a complex evolving landscape. *Ann Transl Med*. 2019 Dec;7(Suppl 8):S272. doi: 10.21037/atm.2019.12.05.
- [4] Angulo JC, Shapiro O. The Changing Therapeutic Landscape of Metastatic Renal Cancer. *Cancers (Basel)*. 2019 Aug 22;11(9):1227.
- [5] Motzer, R.J.; Bacik, J.; Murphy, B.A.; Russo, P.; Mazumdar, M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2002, 20, 289–296.
- [6] Heng, D.Y.; Xie, W.; Regan, M.M.; Warren, M.A.; Golshayan, A.R.; Sahi, C.; Eigel, B.J.; Ruether, J.D.; Cheng, T.; North, S.; 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, 5794–5799.
- [7] Associazione Italiana Oncologia Medica - AIOM. Linee Guida Tumori del Rene. Edizione 2020.
- [8] Bedke J, Albiges L, Capitanio U, et al. Updated European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: Nivolumab plus Cabozantinib Joins Immune Checkpoint Inhibition Combination Therapies for Treatment-naïve Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*. 2020 Dec 20;S0302-2838(20)30953-2.
- [9] Chau V, Bilusic M. Pembrolizumab in Combination with Axitinib as First-Line Treatment for Patients with Renal Cell Carcinoma (RCC): Evidence to Date. *Cancer Manag Res*. 2020 Aug 17;12:7321-7330.
- [10] European Medicines Agency – EMA. Sutent – sunitinib. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sutent-epar-product-information_it.pdf (Ultimo accesso: 27.10.20)
- [11] Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, Hudes GR, Wilding G, Figlin RA, Ginsberg MS, Kim ST, Baum CM, DePrimo SE, Li JZ, Bello CL, Theuer CP, George DJ, Rini BI. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2006 Jan 1;24(1):16-24.
- [12] Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, Curti BD, George



- DJ, Hudes GR, Redman BG, Margolin KA, Merchan JR, Wilding G, Ginsberg MS, Bacik J, Kim ST, Baum CM, Michaelson MD. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA*. 2006 Jun 7;295(21):2516-24.
- [13] Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Pili R, Bjarnason GA, Garcia-del-Muro X, Sosman JA, Solska E, Wilding G, Thompson JA, Kim ST, Chen I, Huang X, Figlin RA. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009 Aug 1;27(22):3584-90.
- [14] Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Kim ST, Chen I, Bycott PW, Baum CM, Figlin RA. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007 Jan 11;356(2):115-24.
- [15] Cella D, Li JZ, Cappelleri JC, Bushmakin A, Charbonneau C, Kim ST, Chen I, Motzer RJ. Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or interferon alfa: results from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol*. 2008 Aug 1;26(22):3763-9.
- [16] Gore ME, Szczylik C, Porta C, Bracarda S, Bjarnason GA, Oudard S, Hariharan S, Lee SH, Haanen J, Castellano D, Vrdoljak E, Schöffski P, Mainwaring P, Nieto A, Yuan J, Bukowski R. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial. *Lancet Oncol*. 2009 Aug;10(8):757-63.
- [17] Schmidinger M, Zielinski CC, Vogl UM, Bojic A, Bojic M, Schukro C, Ruhsam M, Hejna M, Schmidinger H. Cardiac toxicity of sunitinib and sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2008 Nov 10;26(32):5204-12.
- [18] Bracarda S, Iacovelli R, Boni L, Rizzo M, Derosa L, Rossi M, Galli L, Procopio G, Sisani M, Longo F, Santoni M, Morelli F, Di Lorenzo G, Altavilla A, Porta C, Camerini A, Escudier B; Rainbow Group. Sunitinib administered on 2/1 schedule in patients with metastatic renal cell carcinoma: the RAINBOW analysis. *Ann Oncol*. 2016 Feb;27(2):366.
- [19] EMA. Votrient – pazopanib. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/votrient-epar-product-information_it.pdf (Ultimo accesso: 27.10.20).
- [20] Hurwitz H, Dowlati A, Savage S, Fernando N, Lasalvia S, Suttle BW, Collins D, Ho P, Pandite L. Safety, tolerability and pharmacokinetics of oral administration of GW786034 in pts with solid tumors. *J Clin Oncol* 2005. 23(suppl): 195s, abstr 3012.
- [21] Hutson TE, Davis ID, Machiels JH, de Souza PL, Baker K, Bordogna W, Westlund R, Crofts T, Pandite L, Figlin RA. Biomarker analysis and final efficacy and safety results of a phase II renal cell carcinoma trial with pazopanib (GW786034), a multi-kinase angiogenesis inhibitor. *Journal of Clinical Oncology* 26, no. 15_suppl (May 20 2008) 5046-5046.
- [22] Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, Nathan P, Staehler M, de Souza P, Merchan JR, Boleti E, Fife K, Jin J, Jones R, Uemura H, De Giorgi U, Harmenberg U, Wang J, Sternberg CN, Deen K, McCann L, Hackshaw MD, Crescenzo R, Pandite LN, Choueiri TK. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2013 Aug 22;369(8):722-31.
- [23] Escudier B, Porta C, Bono P, Powles T, Eisen T, Sternberg CN, Gschwend JE, De Giorgi U, Parikh O, Hawkins R, Sevin E, Négrier S, Khan S, Diaz J, Redhu S, Mehmud F, Cella D. Randomized, controlled, double-blind, crossover trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES Study. *J Clin Oncol*. 2014 May 10;32(14):1412-8.
- [24] Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, Barrios CH, Salman P, Gladkov OA, Kavina A, Zarba JJ, Chen M, McCann L, Pandite L, Roychowdhury DF, Hawkins RE. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010 Feb 20;28(6):1061-8.
- [25] Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, Salman P, Mardiak J, Barrios CH, Zarba JJ, Gladkov OA, Lee E, Szczylik C, McCann L, Rubin SD, Chen M, Davis ID. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: final overall survival results and safety update. *Eur J Cancer*. 2013 Apr;49(6):1287-96.
- [26] Cella D, Pickard AS, Duh MS, Guerin A, Mishagina N, Antràs L, Neary MP, McCann L, Hodge R, Sternberg CN. Health-related quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma receiving pazopanib or placebo in a randomised phase III trial. *Eur J Cancer*. 2012 Feb;48(3):311-23.
- [27] Cabometyx – cabozantinib. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information_it.pdf (Ultimo accesso: 28.10.20).
- [28] Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, Hahn O, Michaelson MD, Walsh MK, Feldman DR, Olencki T, Picus J, Small EJ, Dakhil S, George DJ, Morris MJ.

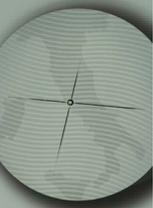
- Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. *J Clin Oncol*. 2017 Feb 20;35(6):591-597.
- [29] Choueiri T.K., Hessel C., Halabi S., Sanford B., Michaelson M.D., Hahn O., Walsh M., Olencki T., Picus J., Small E.J., Dakhil S., Feldman D.R., Mangeshkar M., Scheffold C., George D., Morris M.J. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. *European Journal of Cancer* (2018) 94 (115-125).
- [30] George D.J., Hessel C., Halabi S., Sanford B.L., Dror Michaelson M., Hahn O.M., Walsh M.K., Olencki T., Picus J., Small E.J., Dakhil S.R., Feldman D.R., Mangeshkar M., Scheffold C., Morris M.J., Choueiri T.K. Cabozantinib versus sunitinib for previously untreated patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) of intermediate or poor risk: Subgroup analysis of progression-free survival (PFS) and objective response rate (ORR) in the Alliance A031203 CABOSUN trial. *Journal of Clinical Oncology* (2018) 36:6 Supplement 1.
- [31] Schmidt E., Lister J., Neumann M., Wiecek W., Fu S., Vataire A.-L., Sostar J., Huang S., Marteau F. Cabozantinib Versus Standard-of-Care Comparators in the Treatment of Advanced/Metastatic Renal Cell Carcinoma in Treatment-naïve Patients: a Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Targeted Oncology* (2018) 13:2 (205-216).
- [32] Heo JH, Park C, Ghosh S, Park SK, Zivkovic M, Rascati KL. A network meta-analysis of efficacy and safety of first-line and second-line therapies for the management of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Pharm Ther*. 2021 Feb;46(1):35-49.
- [33] Keytruda – pembrolizumab. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_it.pdf (Ultimo accesso: 28.10.20)
- [34] Inlyta – axitinib. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/inlyta-epar-product-information_it.pdf (Ultimo accesso: 28.10.20)
- [35] Atkins MB, Plimack ER, Puzanov I, et al. Axitinib in combination with pembrolizumab in patients with advanced renal cell cancer: long-term efficacy and safety from a phase Ib trial. *Eur J Cancer*. 2021 Jan 4;145:1-10.
- [36] Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;380(12):1116–1127.
- [37] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45: 228–47.
- [38] Powles T, Plimack ER, Soulières D, et al. 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. *Lancet Oncol*. 2020 Dec;21(12):1563-1573.
- [39] Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet*. 2007 Dec 22;370(9605):2103-11.
- [40] Escudier B, Bellmunt J, Négrier S, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alpha-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol*. 2010 May 1;28(13):2144-50.
- [41] Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol*. 2008 Nov 20;26(33):5422-8.
- [42] Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol*. 2010 May 1;28(13):2137- 43.
- [43] Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007 May 31;356(22):2271-81.
- [44] Bavencio – avelumab. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170918138675/anx_138675_it.pdf (Ultimo accesso: 28.10.20).
- [45] Choueiri TK, Larkin J, Oya M, et al. Preliminary results for avelumab plus axitinib as first-line therapy in patients with advanced clear-cell renal-cell carcinoma (JAVELIN Renal 100): an open-label, dose-finding and dose-expansion, phase 1b trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(4):451–460.
- [46] Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;380(12):1103–1115.
- [47] Opdivo – nivolumab. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_it.pdf (Ultimo accesso: 28.10.20).

- [48] Choueiri TK et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2021; 384:829-841.
- [49] Yervoy – ipilimumab. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_it.pdf (Ultimo accesso: 28.10.20)
- [50] Motzer, R.J.; Tannir, N.M.; McDermott, D.F.; Arén Frontera, O.; Melichar, B.; Choueiri, T.K.; Plimack, E.R.; Barthélémy, P.; Porta, C.; George, S.; et al. CheckMate 214 Investigators. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2018, 378, 1277–1290.
- [51] Albiges L, Tannir NM, Burotto M, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. *ESMO Open.* 2020 Nov;5(6):e001079.
- [52] LENVIMA. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lenvima-epar-product-information_it.pdf (Ultimo accesso: 12.03.21).
- [53] Taylor MH, Lee CH, Makker V, Rasco D, Dutcsu CE, Wu J, Stepan DE, Shumaker RC, Motzer RJ. Phase IB/II Trial of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma, Endometrial Cancer, and Other Selected Advanced Solid Tumors. *J Clin Oncol.* 2020 Apr 10;38(11):1154-1163.
- [54] Motzer R, Alekseev B, Sun-Young R, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2021 Apr 8;384(14):1289-1300. doi: 10.1056/NEJMoa2035716. Epub 2021 Feb 13.
- [55] Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, Tykodi SS, Sosman JA, Procopio G, Plimack ER, Castellano D, Choueiri TK, Gurney H, Donskov F, Bono P, Wagstaff J, Gaurer TC, Ueda T, Tomita Y, Schutz FA, Kollmannsberger C, Larkin J, Ravaud A, Simon JS, Xu LA, Waxman IM, Sharma P; CheckMate 025 Investigators. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2015 Nov 5;373(19):1803-13.
- [56] Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Mainwaring PN, Rini BI, Donskov F, Hammers H, Hutson TE, Lee JL, Peltola K, Roth BJ, Bjarnason GA, Géczi L, Keam B, Maroto P, Heng DY, Schmidinger M, Kantoff PW, Borgman-Hagey A, Hessel C, Scheffold C, Schwab GM, Tannir NM, Motzer RJ; METEOR Investigators. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2015 Nov 5;373(19):1814-23.
- [57] Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Tannir NM, Mainwaring PN, Rini BI, Hammers HJ, Donskov F, Roth BJ, Peltola K, Lee JL, Heng DY, Schmidinger M, Agarwal N, Sternberg CN, McDermott DF, Aftab DT, Hessel C, Scheffold C, Schwab G, Hutson TE, Pal S, Motzer RJ; METEOR investigators. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Jul;17(7):917-927.
- [58] Rini BI, Wilding G, Hudes G, Stadler WM, Kim S, Tarazi J, Rosbrook B, Trask PC, Wood L, Dutcher JP. Phase II study of axitinib in sorafenib-refractory metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009 Sep 20;27(27):4462-8.
- [59] Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, Michaelson MD, Gorbunova VA, Gore ME, Rusakov IG, Negrier S, Ou YC, Castellano D, Lim HY, Uemura H, Tarazi J, Cella D, Chen C, Rosbrook B, Kim S, Motzer RJ. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2011 Dec 3;378(9807):1931-9.
- [60] Dranitsaris G, Schmitz S, Broom RJ. Small molecule targeted therapies for the second-line treatment for metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and indirect comparison of safety and efficacy. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2013 Nov;139(11):1917-26.
- [61] Leung WWC, Chan ALF, Lin SJ. Comparisons of efficacy and safety between seven newer targeted agents for metastatic renal cell carcinoma: A network meta-analysis of randomised clinical trials. *Mol Clin Oncol.* 2014 Sep;2(5):858-864. Epub 2014 Jun 23.
- [62] Afinitor – everolimus. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/afinitor-epar-product-information_it.pdf (Ultimo accesso: 28.10.20).
- [63] Amato RJ, Jac J, Giessinger S, Saxena S, Willis JP. A phase 2 study with a daily regimen of the oral mTOR inhibitor RAD001 (everolimus) in patients with metastatic clear cell renal cell cancer. *Cancer.* 2009 Jun 1;115(11):2438-46.
- [64] Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grünwald V, Thompson JA, Figlin RA, Hollaender N, Kay A, Ravaud A; RECORD-1 Study Group. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer.* 2010 Sep 15;116(18):4256-65.
- [65] Grünwald V, Karakiewicz PI, Bavbek SE, et al. REACT Study Group. An international expanded-access programme of everolimus: addressing safety



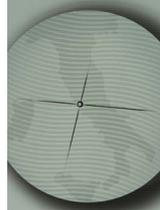
- and efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma who progress after initial vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapy. *Eur J Cancer*. 2012 Feb;48(3):324-32.
- [66] Nexavar – sorafenib. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nexavar-epar-product-information_it.pdf (Ultimo accesso: 28.10.20).
- [67] Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in Advanced Clear-Cell Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356:125-134.
- [68] Hutson TE, Escudier B, Esteban E, Bjarnason GA, Lim HY, Pittman KB, Senico P, Niethammer A, Lu DR, Hariharan S, Motzer RJ. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2014 Mar 10;32(8):760-7.





QIIPH - 2021, VOLUME 10, NUMBER 4

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH



Capitolo 4.

Disponibilità di nuovi trattamenti e prospettive future: pembrolizumab (caratteristiche della tecnologia, somministrazione, dati di efficacia e sicurezza)

Chiara Cadeddu

INTRODUZIONE

Pembrolizumab (nome commerciale Keytruda) è un farmaco anti-tumorale utilizzato, oltre che per il trattamento di prima linea (in combinazione con axitinib) del carcinoma a cellule renali dell'adulto di grado avanzato, anche per altri tipi di tumore, quali il melanoma, il carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), il linfoma di Hodgkin classico (cHL), il carcinoma uroteliale, il carcinoma dell'esofago e il carcinoma a cellule squamose della testa e del collo (HNSCC) [1].

Nel presente capitolo verranno riportate le caratteristiche della tecnologia in oggetto, la sua modalità di somministrazione, e i dati di efficacia e sicurezza relativi all'utilizzo, in combinazione con axitinib, per il trattamento del Carcinoma a Cellule Renali Avanzato dell'adulto (mRCC).

CARATTERISTICHE DELLA TECNOLOGIA

Pembrolizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato anti PD-1 (morte cellulare programmata/programmed cell death-1) (isotipo IgG4/kappa con un'alterazione della sequenza stabilizzante nella regione Fc), prodotto in cellule ovariche di criceto cinese con la tecnologia del DNA ricombinante. Esso si lega al recettore PD-1 (programmed cell death-1) e blocca la sua interazione con i

ligandi PD-L1 e PD-L2. Il recettore PD-1 è un regolatore negativo dell'attività delle cellule T che ha dimostrato di essere coinvolto nel controllo delle risposte immunitarie delle cellule T. Esso è in grado di potenziare le risposte delle cellule T, comprese le risposte antitumorali, attraverso il blocco del legame del PD-1 a PD-L1 e PD-L2, che sono espressi sulle cellule che presentano l'antigene e possono essere espressi dai tumori o da altre cellule nel microambiente tumorale [1].

Pembrolizumab viene somministrato per via endovenosa e pertanto la sua biodisponibilità è immediata e completa. Coerentemente con una distribuzione extravascolare limitata, il suo volume di distribuzione allo stato stazionario è piccolo (~6,0 L; CV: 20%). Come ci si aspetta da un anticorpo, esso non si lega in modo specifico alle proteine plasmatiche. È catabolizzato attraverso vie non specifiche e il metabolismo non contribuisce alla sua clearance. La clearance di pembrolizumab è circa il 23% più bassa (media geometrica, 195 mL/die [CV%: 40%]) dopo il raggiungimento della modifica massimale allo stato stazionario rispetto alla prima dose (252 mL/die [CV%: 37%]); tale riduzione della clearance con il tempo non è considerata clinicamente significativa. Il volume geometrico medio (CV%) dell'emivita terminale è di 22 giorni (32%) allo stato stazionario [1].

Gli effetti delle diverse covariate sulla farmacocinetica di pembrolizumab sono stati valutati in analisi farmacocinetiche di

popolazione. I seguenti fattori non hanno esercitato effetti clinicamente importanti sulla clearance di pembrolizumab: età (range 15-94 anni), genere, razza, compromissione renale lieve o moderata, compromissione epatica lieve e massa tumorale. La relazione tra il peso corporeo e la clearance supporta l'uso sia della dose fissa che della dose basata sul peso corporeo, consentendo un controllo adeguato e similare dell'esposizione al farmaco [1].

L'effetto della compromissione renale sulla clearance di pembrolizumab è stato valutato tramite analisi farmacocinetiche di popolazione in pazienti con compromissione renale lieve o moderata rispetto a pazienti con funzionalità renale normale. Non sono state individuate differenze clinicamente importanti nella clearance di pembrolizumab tra i pazienti con compromissione renale lieve o moderata e i pazienti con funzionalità renale normale. Pembrolizumab non è stato studiato in pazienti con compromissione renale severa [1].

L'effetto della compromissione epatica sulla clearance di pembrolizumab è stato valutato tramite analisi farmacocinetiche di popolazione in pazienti con compromissione epatica lieve (definita secondo i criteri di disfunzione epatica del US National Cancer Institute) rispetto a pazienti con funzionalità epatica normale. Non sono state individuate differenze clinicamente importanti nella clearance di pembrolizumab tra i pazienti con compromissione epatica lieve e i pazienti con funzionalità epatica normale. Pembrolizumab non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica moderata o severa [1].

Pembrolizumab non ha particolari controindicazioni, se non una ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti presenti [1].

Per quanto riguarda precauzioni specifiche per il carcinoma a cellule renali avanzato dell'adulto, è stato riscontrato un aumento dei valori di ALT e AST di Grado 3 e 4 superiore alle frequenze attese quando pembrolizumab è somministrato con axitinib (*cfr paragrafo sulla sicurezza*). Gli enzimi epatici devono quindi essere monitorati prima dell'inizio e periodicamente durante il trattamento [1].

Non sono stati eseguiti studi formali d'interazione farmacocinetica con pembrolizumab. Poiché viene eliminato dalla circolazione sanguigna tramite catabolismo, non sono attese interazioni metaboliche farmaco-farmaco. L'uso di corticosteroidi o

immunosoppressori per via sistemica prima dell'inizio della terapia con pembrolizumab deve essere evitato per via della loro possibile interferenza con la sua attività farmacodinamica e la sua efficacia. È tuttavia possibile utilizzare corticosteroidi o altri immunosoppressori per via sistemica, dopo l'inizio della terapia con pembrolizumab, per trattare reazioni avverse immuno-correlate, ed è anche possibile utilizzare corticosteroidi come premedicazione, quando pembrolizumab viene utilizzato in associazione a chemioterapia, come profilassi antiemetica e/o per alleviare reazioni avverse correlate alla chemioterapia [1].

Pembrolizumab altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. In alcuni pazienti in terapia con pembrolizumab sono stati riportati capogiro e stanchezza [1].

MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Pembrolizumab è disponibile in diverse posologie: 50 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione (approvato ma non in commercio) e 25 mg/mL concentrato per soluzione per infusione (approvato e in commercio).

Come già descritto, questo farmaco viene somministrato per via endovenosa. Deve essere somministrato per infusione nell'arco di 30 minuti e non deve essere somministrato per via endovenosa rapida o con iniezione in bolo. Quando somministrato in associazione a chemioterapia per via endovenosa, deve essere somministrato per primo.

Da un punto di vista microbiologico, la soluzione ricostituita o diluita deve essere utilizzata immediatamente e non deve essere congelata. Se il medicinale non viene utilizzato immediatamente, la stabilità chimica e fisica durante l'uso di pembrolizumab è stata dimostrata per 96 ore da 2°C a 8°C. Tale periodo complessivo di 96 ore dalla ricostituzione può comprendere fino a 6 ore di conservazione a temperatura ambiente (pari a o inferiore a 25°C). Se refrigerati, i flaconcini e/o le sacche per infusione endovenosa devono essere portati a temperatura ambiente prima dell'uso.

La dose raccomandata di pembrolizumab, in monoterapia, è di 200 mg ogni 3 settimane o 400 mg ogni 6 settimane, somministrata mediante infusione endovenosa nell'arco di 30 minuti. Come parte della terapia di associazione, il dosaggio è invece di 200 mg ogni 3 settimane,

somministrata mediante infusione endovenosa nell'arco di 30 minuti.

I pazienti devono essere trattati con pembrolizumab fino alla progressione della malattia o alla comparsa di tossicità inaccettabile. Si segnala l'osservazione talvolta di risposte atipiche (ad es., un aumento iniziale, transitorio, delle dimensioni del tumore o la comparsa di nuove piccole lesioni nei primi mesi, cui fa seguito una riduzione della massa tumorale). Nei pazienti clinicamente stabili con evidenza iniziale di progressione della malattia si raccomanda la prosecuzione del trattamento fino alla conferma della progressione.

EFFICACIA DI PEMBROLIZUMAB NELL'mRCC

L'efficacia di pembrolizumab in associazione ad axitinib è stata studiata nel KEYNOTE-426, uno studio randomizzato, multicentrico, in aperto, controllato, condotto in pazienti con RCC avanzato con componente a cellule chiare, indipendentemente dallo stato di espressione tumorale di PD-L1 e dalla categoria di rischio secondo i criteri dell'International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) [2]. I criteri di esclusione sono stati la presenza di malattia autoimmune o una condizione medica che richiedeva l'uso di medicinali immunosoppressori. La randomizzazione è stata stratificata in base alla categoria di rischio (favorevole vs. intermedio vs. sfavorevole) e in base alla regione geografica (Nord America vs. Europa occidentale vs. "Resto del mondo"). I pazienti sono stati randomizzati (1:1) ad uno dei seguenti bracci di trattamento:

- pembrolizumab 200 mg ev ogni 3 settimane in associazione ad axitinib 5 mg po, bid. Ai pazienti che hanno tollerato axitinib 5 mg bid per 2 cicli di trattamento consecutivi (cioè 6 settimane) senza eventi avversi di Grado >2 correlati al trattamento con axitinib e con pressione arteriosa ben controllata a $\leq 150/90$ mm Hg, è stato consentito l'aumento della dose di axitinib a 7 mg bid. Sulla base degli stessi criteri è stato consentito l'aumento della dose di axitinib a 10 mg bid. Per gestire la tossicità, axitinib poteva essere interrotto o ridotto a 3 mg bid e successivamente a 2 mg bid.

- sunitinib 50 mg po, una volta al dì per 4 settimane seguite da 2 settimane di sospensione.

Il trattamento con pembrolizumab e axitinib è stato proseguito fino alla progressione della malattia definita secondo i criteri RECIST, come stabilito dal comitato di revisione centrale indipendente in cieco (BICR) o confermato dallo sperimentatore, fino alla comparsa di tossicità inaccettabile o, per pembrolizumab, fino ad un massimo di 24 mesi. La somministrazione di pembrolizumab e axitinib è stata permessa oltre la progressione della malattia definita secondo i criteri RECIST se il paziente era clinicamente stabile e considerato dallo sperimentatore in grado di trarne beneficio clinico. La valutazione dello stato del tumore è stata eseguita al basale, dopo la randomizzazione alla Settimana 12, poi ogni 6 settimane fino alla Settimana 54 e a seguire ogni 12 settimane. Ad ogni ciclo sono stati eseguiti test di laboratorio chimici ed ematologici.

Il totale dei pazienti arruolati è stato di 861. Le caratteristiche della popolazione erano le seguenti:

- età mediana di 62 anni (range: da 26 a 90); 38% di età pari o superiore a 65 anni;
- 73% di sesso maschile;
- 79% di razza caucasica e 16% di razza asiatica;
- l'80% aveva un Karnofsky Performance Score (KPS) di 90-100 e il 20% aveva un KPS di 70-80;
- la distribuzione dei pazienti sulla base delle categorie di rischio IMDC è stata 31% favorevole, 56% intermedio e 13% sfavorevole.

Gli outcome primari di efficacia erano l'Overall Survival (OS) e la Progression-Free Survival (PFS - valutata dal BICR utilizzando i criteri RECIST). Gli outcome secondari di efficacia erano l'Overall Response Rate e la durata della risposta, valutate dal BICR utilizzando i criteri RECIST.

Il tempo di follow-up mediano è stato registrato in una prima pubblicazione a 12,8 mesi [2] e di recente esteso a 30,6 mesi (range da 27,2 a 34,2 mesi) [3]. Nella Tabella 1 sono riassunti i principali risultati di efficacia in termini di risposta complessiva migliore secondo criteri RECIST versione 1.1, validati su imaging attraverso revisione centrale in cieco indipendente [3].

TABELLA 1

RISULTATI DI EFFICACIA IN TERMINI DI RISPOSTA COMPLESSIVA MIGLIORE SECONDO CRITERI RECIST VERSIONE 1.1, VALIDATI SU IMAGING ATTRAVERSO REVISIONE CENTRALE IN CIECO INDIPENDENTE, NELLO STUDIO KEYNOTE-426 (FOLLOW-UP A 30,6 MESI) [3]		
	PEMBROLIZUMAB PLUS AXITINIB GROUP (n=432)	SUNITINIB GROUP (n=429)
Proportion of patients with confirmed objective reponse*	260 (60%, 55.4-64.8)	171 (40%, 35.2-44.7)
Best overall response		
Complete response	38 (9%)	13 (3%)
Partial response	222 (51%)	158 (37%)
Stable disease	100 (23%)	150 (35%)
Progressive disease	49 (11%)	74 (17%)
Not assessed [†]	16 (4%)	28 (7%)
Could not be evaluated [‡]	7 (2%)	6 (1%)

Data are n (%; 95%CI) or n (%). IMDC = International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors. *CIs based on binomial exact method for binomial data. [†]No post-baseline assessment available for response evaluation. [‡]Post-baseline assessments available; however, not evaluable (ie, all post-baseline assessments with insufficient data for assessment of response per RECIST version 1.1, or complete response, partial response, or stable disease less than 6 weeks from randomisation).

TABELLA 2

RISULTATI DI EFFICACIA NELLO STUDIO KEYNOTE-426 IN BASE ALLA CATEGORIA DI RISCHIO IMDC CON TEMPO DI FOLLOW-UP MEDIANO DI 12,8 MESI (RANGE DA 0,1 A 21,5 MESI) [1]			
ENDPOINT	PEMBROLIZUMAB + AXITINIB n=432	SUNITINIB n=429	PEMBROLIZUMAB + AXITINIB VS SUNITINIB
OS	TASSO DI OS A 12 MESI, % (IC 95%)		HR OS (IC 95%)
Favorevole	95,2 (89,6; 97,9)	93,8 (87,4; 97,0)	0,64 (0,24; 1,68)
Intermedio	92,1 (84,7; 96,0)	76,7 (70,6; 81,8)	0,53 (0,35; 0,82)
Sfavorevole	70,3 (56,1; 80,7)	45,2 (30,0; 59,3)	0,43 (0,23; 0,81)
PFS	MEDIANA (IC 95%), MESI		HR PFS (IC 95%)
Favorevole	17,7 (15,2; ND)	12,7 (11,5; ND)	0,81 (0,53; 1,24)
Intermedio	14,5 (12,4; 18,0)	9,5 (8,0; 12,5)	0,69 (0,53; 0,90)
Sfavorevole	4,9 (2,9; 12,4)	2,9 (2,7; 4,2)	0,58 (0,35; 0,94)
ORR CONFERMATA	% (IC 95%)		DIFFERENZA ORR, % (IC 95%)
Favorevole	66,7 (58,1; 74,5)	49,6 (40,8; 58,5)	17,0 (5,3; 28,4)
Intermedio	59,2 (52,7; 65,5)	33,7 (27,9; 40,0)	25,5 (16,7; 33,9)
Sfavorevole	41,1 (28,1; 55,0)	9,6 (3,2; 21,0)	31,5 (15,7; 46,2)

ND = non disponibile

Nello studio KEYNOTE-426 sono state effettuate anche analisi di sottogruppo nei pazienti che avevano un PD-L1 combined positive score (CPS) ≥ 1 [pembrolizumab/axitinib in associazione: n=243 (56%) vs. sunitinib: n=254 (59%)]; CPS < 1 [pembrolizumab/axitinib in

associazione: n=167 (39%) vs. sunitinib: n=158 (37%)] e in pazienti con categorie di rischio IMDC favorevole [pembrolizumab/axitinib in associazione: n=138 (32%) vs. sunitinib: n=131 (31%)]; intermedio [pembrolizumab/axitinib in associazione: n=238 (55%) vs. sunitinib: n=246

(57%); e sfavorevole [pembrolizumab/axitinib in associazione: n=56 (13%) vs. sunitinib: n=52 (12%)]. I benefici in termini di OS e PFS sono stati osservati indipendentemente dai livelli di espressione di PD-L1.

Lo studio clinico KEYNOTE-426 non era potenziato per valutare l'efficacia nei singoli sottogruppi.

La Tabella 2 riassume i risultati di efficacia, in base alle categorie di rischio IMDC, ottenuti dall'analisi ad interim pre-specificata.

Anche l'ultimo dato di follow up pubblicato

da Powels et al. nel 2020 conferma il valore terapeutico aggiunto della combinazione pembrolizumab + axitinib nei confronti di sunitinib, come riportato anche nelle curve di Kaplan-Meier nelle figure 1 e 2 [3].

SICUREZZA

A livello preclinico, la sicurezza di pembrolizumab è stata valutata in uno studio di tossicità a dose ripetuta a 1 mese e a 6

FIGURA 1

CURVE DI KAPLAN-MEIER PER LA SOPRAVVIVENZA GLOBALE (OS) BASATE SUL FOLLOW-UP A 30,6 MESI PER POPOLAZIONE INTENTION-TO-TREAT [3]

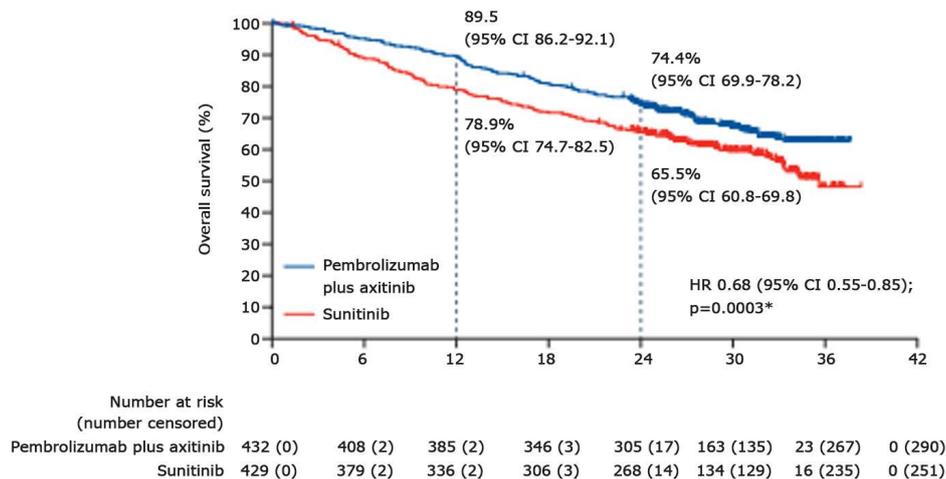
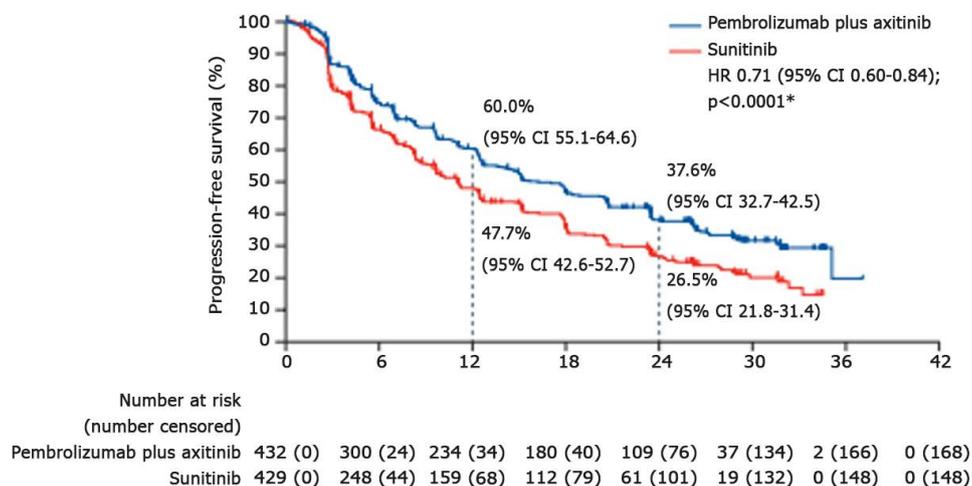


FIGURA 2

CURVE DI KAPLAN-MEIER PER LA SOPRAVVIVENZA LIBERA DA PROGRESSIONE (PFS) BASATE SUL FOLLOW-UP A 30,6 MESI PER POPOLAZIONE INTENTION-TO-TREAT [3]



mesi in scimmie cynomolgus cui sono state somministrate per via endovenosa dosi di 6, 40 o 200 mg/kg una volta alla settimana nello studio di 1 mese e una volta ogni due settimane nello studio di 6 mesi, seguiti da un periodo di 4 mesi senza trattamento. Non sono stati osservati risultati di rilevanza tossicologica e il livello di dose senza effetti avversi osservati (NOAEL) in entrambi gli studi era ≥ 200 mg/kg, che ha prodotto esposizioni multiple di 19 e 94 volte l'esposizione nell'uomo alle dosi di 10 e 2 mg/kg, rispettivamente. L'esposizione multipla tra NOAEL e una dose di 200 mg nell'uomo era 74 [1].

Non sono stati condotti studi di riproduzione negli animali con pembrolizumab. Si pensa che la via di PD-1/PD-L1 sia coinvolta nel mantenere la tolleranza nei confronti del feto durante tutta la gravidanza. È stato dimostrato in modelli murini di gravidanza che il blocco della via del segnale PD-L1 compromette la tolleranza nei confronti del feto e dà luogo ad un aumento di perdite fetali [1].

Non sono stati condotti studi sulla fertilità animale con pembrolizumab. In studi di tossicologia a dose ripetuta a 1 mese e a 6 mesi condotti sulle scimmie, non ci sono stati effetti degni di nota sugli organi riproduttivi maschili e femminili; tuttavia, molti animali in questi studi non avevano raggiunto la maturità sessuale [1].

Al livello clinico la sicurezza di pembrolizumab in associazione ad axitinib è stata valutata nello studio KEYNOTE 426 già citato in precedenza [2]. Gli eventi avversi di qualsiasi tipologia sono occorsi nel 98,4% dei 429 pazienti in trattamento con pembrolizumab+axitinib vs. il 99,5% dei 425 pazienti trattati con sunitinib. Tali eventi sono stati di grado 3 o superiore nel 75,8% dei pazienti del gruppo pembrolizumab + axitinib vs. il 70,6% del gruppo sunitinib. Nel gruppo trattato con la combinazione gli eventi avversi di qualsiasi grado hanno determinato una discontinuità del trattamento nel 30,5% dei pazienti per uno dei 2 farmaci e nel 10,7% per entrambi i farmaci, nel 69,9% l'interruzione per uno dei due farmaci e nel 20,3% una riduzione di dose per axitinib. Nel gruppo sunitinib gli eventi avversi di qualsiasi grado hanno determinato una discontinuità del trattamento nel 13,9% dei pazienti, nel 49,9% l'interruzione e nel 30,1% una riduzione di dose.

Le reazioni avverse più frequenti (pembrolizumab + axitinib vs. sunitinib) sono state diarrea (54% vs. 44,9%), ipertensione (44%

vs. 45%), stanchezza (38% vs. 38%), ipotiroidismo (35% vs. 31%), diminuzione dell'appetito (30% vs. 29%), eritrodissiestesia palmo-plantare (28% vs. 40%), nausea (28% vs. 31%), ALT aumentata (27% vs. 15%), AST aumentata (26% vs. 16%), disfonia (25% vs. 3%), tosse (21% vs. 13%) e stipsi (21% vs. 15%). L'incidenza di reazioni avverse di Grado 3-5 è stata del 76% per la terapia di associazione con pembrolizumab e del 71% per sunitinib da solo.

Nella pratica clinica pembrolizumab è più comunemente associato a reazioni avverse immuno-correlate. La maggior parte di queste, comprese le reazioni severe, si sono risolte dopo l'inizio di un'appropriata terapia medica o la sospensione di pembrolizumab. In caso di sospette reazioni avverse immuno-correlate, deve essere eseguita una valutazione adeguata per confermarne l'eziologia o escludere altre cause. Sulla base della gravità della reazione avversa, pembrolizumab deve essere sospeso e devono essere somministrati corticosteroidi. Una volta ottenuto il miglioramento al Grado ≤ 1 , deve essere iniziata la graduale riduzione dei corticosteroidi e continuata per almeno 1 mese. Sulla base dei dati limitati degli studi clinici nei pazienti le cui reazioni avverse immuno-correlate non potevano essere controllate con l'uso di corticosteroidi, può essere presa in considerazione la somministrazione di altri immunosoppressori sistemici.

Secondo la scheda RCP, la somministrazione di pembrolizumab può essere ripresa entro 12 settimane dall'ultima dose, se la reazione avversa ritorna al Grado ≤ 1 e il corticosteroide è stato ridotto a una dose equivalente a ≤ 10 mg di prednisone al giorno. Pembrolizumab deve essere definitivamente interrotto per qualsiasi reazione avversa immuno-correlata di Grado 3 che si ripresenti e per qualsiasi tossicità di Grado 4 immuno-correlata, eccetto le endocrinopatie che sono controllate con terapia ormonale sostitutiva [1].

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Lo studio clinico attualmente disponibile sulla combinazione pembrolizumab+axitinib (KEYNOTE 426) che riporta dati di efficacia per il trattamento del carcinoma a cellule renali dell'adulto di grado avanzato mostra risultati rilevanti in termini di importante valore terapeutico aggiunto rispetto a sunitinib per gli endpoint di sopravvivenza globale, progressione

libera da malattia e tasso di risposta globale. Tali risultati positivi sono stati evidenziati anche in sottogruppi di pazienti [2]. Il vantaggio mostrato in termini di sopravvivenza globale è particolarmente rilevante anche per il lungo follow-up ormai disponibile [3].

Anche il profilo di sicurezza di pembrolizumab è apparso complessivamente analogo a quello di altri farmaci dalla medesima indicazione [2]. Solo i livelli delle transaminasi sono risultati più elevati rispetto all'utilizzo in monoterapia e per tale motivo è in corso una ulteriore caratterizzazione degli effetti sul fegato [1, 4].

In conclusione, è necessario sottolineare che al giorno d'oggi l'area oncologica è

una di quelle a maggiore sviluppo e nella quale rispetto al passato si è focalizzata maggiormente l'attenzione verso gli aspetti inerenti il trattamento in relazione alle prospettive del paziente, come dimostrato da indicatori sempre più tenuti in considerazione come i Patient-Reported Outcomes (PROs) e la qualità della vita. È quindi importante tenere conto di questi aspetti nella programmazione e organizzazione del nostro Servizio Sanitario Nazionale, definendo come obiettivo prioritario quello di investire in terapie che garantiscano in primis efficacia terapeutica e sicurezza, ma senza trascurare i benefici per il paziente, in un'ottica *value-based* che ponga in equilibrio le differenti esigenze di tutti gli stakeholder.

Bibliografia

- [1] Keytruda – pembrolizumab. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile online: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=foot_er_004815_044386_RCP.pdf&sys=m0b113 (Ultimo aggiornamento AIFA: 10.07.2021).
- [2] Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2019 Mar 21;380(12):1116-1127.
- [3] Powles T, Plimack ER, Soulières D, et al. 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. *Lancet Oncol.* 2020 Dec;21(12):1563-1573.
- [4] INLYTA (axitinib) tablets for oral administration. New York: Pfizer, 2018 (prescribing information) (<http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=759>. opens in new tab).





QIIPH - 2021, VOLUME 10, NUMBER 4

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

Capitolo 5.

Il valore personale e sociale delle nuove terapie oncologiche nel quadro più complessivo della value-based healthcare

Leonardo Villani, Stefano Vella

INTRODUZIONE

Il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) sta affrontando numerose e difficili sfide collegate a diversi fattori di natura demografica (aumento dell'aspettativa di vita e dunque invecchiamento della popolazione), epidemiologica (carico di malattie mutevole, con prevalenza di patologie cronico-degenerative e oncologiche), sociale (aumento delle disuguaglianze nell'accesso agli strumenti diagnostico-terapeutici) ed economica (importanti pressioni finanziarie). Tali fattori sono accompagnati dalla aumentata aspettativa dei pazienti circa le modalità diagnostiche e terapeutiche, che impone dunque di rispettarne le esigenze, i desideri e le preferenze, dall'importante accelerazione dei progressi delle tecnologie biomediche con l'identificazione di farmaci innovativi e dalla necessità che tali tecnologie vengano utilizzate in modo efficace, appropriato, equo ed economicamente sostenibile.

Tali condizioni, che si riscontrano anche a livello globale, rendono quindi queste sfide universali, stanno mutando l'intero paradigma di assistenza, necessitando una risposta efficace al crescente bisogno di salute della popolazione attraverso l'allocatione corretta delle risorse sanitarie basandoci su interventi e farmaci che creano valore tanto per il singolo cittadino quanto per l'intera comunità. Tali sfide, dunque, impongono un nuovo approccio da parte di tutti i sistemi sanitari, per mantenere il loro fondamentale ruolo di protezione della salute dei cittadini e perseguire al contempo gli obiettivi di sostenibilità.

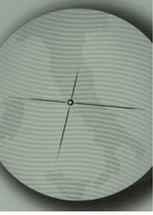
Anche se sono stati ottenuti risultati

importanti grazie a strategie migliorative delle prestazioni dei servizi sanitari negli ultimi 20 anni, il rapporto OCSE "Wasteful Spending in Health" del 2017 [1] ha presentato dati allarmanti relativi all'effettuazione di procedure sanitarie inappropriate che generano sprechi di risorse con stime che vanno da un prudente 10% fino al 34%.

A causa della limitatezza delle risorse disponibili è necessario, dunque, cercare di ridurre questi sprechi e approcciare il fenomeno attraverso una visione incentrata sul concetto di valore. In questo modo, infatti, è possibile ottimizzare le risorse a disposizione e indirizzarle verso l'uso più appropriato senza mai dimenticare l'importanza e la centralità del paziente e del suo percorso di cura, cercando di garantire i massimi livelli qualitativi di assistenza.

In questo contesto, il campo oncologico rappresenta un terreno che offre importanti sfide per i prossimi anni. Le patologie oncologiche, infatti, 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 [2]. 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 [3].

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* [4], 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 di ricerca a livello Europeo 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 [5]. 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 che hanno una 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 pur rappresentando circa il 3% di tutti i tipi di tumore, risulta particolarmente aggressivo in fase metastatica, con una sopravvivenza a 2 anni del 7% [6]. In particolare, l'*International Metastatic RCC Database Consortium*, sulla base di un'analisi retrospettiva condotta

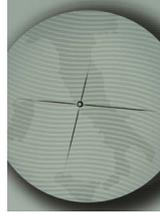
in pazienti affetti da carcinoma renale metastatico, ha identificato sei fattori prognostici significativamente correlati ad una prognosi peggiore, correlati a tre categorie di rischio (favorevole, intermedio, alto); la sopravvivenza a 2 anni è stata del 75%, 53% e 7%, rispettivamente per la prognosi favorevole, intermedia e sfavorevole [7]. Ovviamente, come anticipato nel capitolo 2 del presente report, 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).

IL "VALORE" IN SANITÀ

Il concetto di valore in sanità è stato introdotto da Porter nel primo decennio degli anni 2000 [8,9]. 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 healthcare"*, definendo le 4 declinazioni del valore [10]. In questa accezione, il concetto di valore viene notevolmente ampliato, considerando dunque il paziente e il suo percorso di cura in una visione sistemica (seppur centrata sempre più sul singolo) 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 4 *pillars* (Tabella 1):

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

L'assistenza idonea a raggiungere gli obiettivi personali dei pazienti (valore personale), il conseguimento dei migliori risultati possibili con le risorse a disposizione (valore tecnico), l'equa distribuzione delle risorse tra tutti i gruppi di pazienti (valore allocativo) e il contributo dell'assistenza sanitaria alla partecipazione e alla connessione sociale (valore sociale) rappresentano, quindi, le quattro dimensioni del "valore". 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 (Figure 1-2). 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.

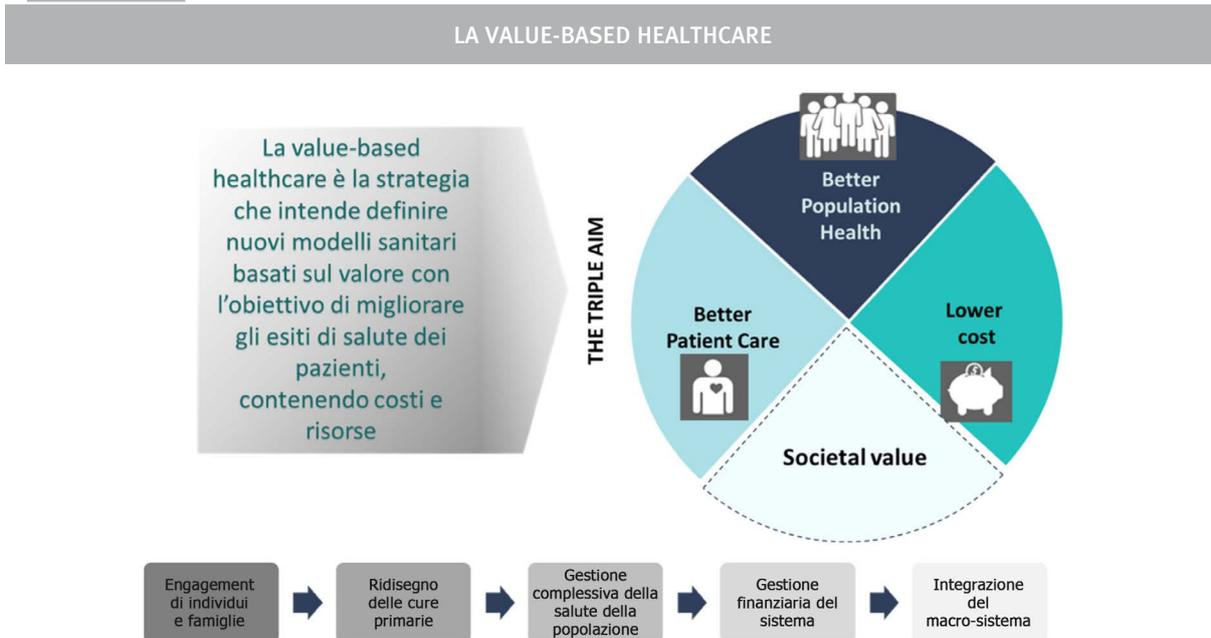
La centralità del paziente e la qualità dell'assistenza, infine, possono essere garantite da un'interazione, mirata alla collaborazione e all'identificazione dei benefici e danni per la

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

FIGURA 1



Fonte: NetConsulting cube, 2019

FIGURA 2

SCHEMATIZZAZIONE DEI 4 PILLARS DEL VALORE

EXPH propone di valutare l'assistenza sanitaria basata sul valore come un concetto globale indirizzato da **quattro** concetti di valore



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

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.

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" [11]. 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* [12]. L'immunoterapia è quindi diventata un nuovo paradigma nel trattamento di molte patologie tumorali, con risposte di lunga durata per molti tumori. Ecco alcuni esempi di anticorpi monoclonali in grado di attivare il sistema immunitario [13-15]:

- 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.

In passato, gli studi clinici che hanno portato all'approvazione di molti farmaci antitumorali includevano pazienti con lo stesso identico tipo di tumore, sia in termini istologici che di localizzazione. Con l'avvento di questi nuovi farmaci, alcuni trattamenti antitumorali saranno sempre più spesso valutati in studi clinici con un disegno diverso. Si tratta dei "basket trials" che testano l'efficacia di un farmaco specifico (o di una combinazione di farmaci) in pazienti con tumori a localizzazione diversa, ma caratterizzati dalla stessa alterazione genomica, come la presenza di recettori PD-1. Gli "studi basket" da una parte permettono a persone con diversi tipi di cancro di partecipare allo stesso studio clinico e ricevere il trattamento con il farmaco in studio, dall'altra di velocizzare la valutazione di farmaci anche su tumori rari o con mutazioni rare.

Infine, 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 siano più indicati per un paziente oncologico e i test molecolari diventeranno l'elemento essenziale per la pianificazione dei trattamenti, che rientrano in una nuova tipologia di terapia: le terapie cosiddette "agnostiche".

IL CARCINOMA A CELLULE RENALI METASTATICO E LA TERAPIA PEMBROLIZUMAB + AXITINIB: VALORE CLINICO E VALORE SOCIALE

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 microsatelliti (MSI-H) [11]. Le indicazioni all'uso di questo farmaco, fornite dal riassunto delle caratteristiche del prodotto [13, 16] 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.

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) [17].

Al fine di confrontare la co-somministrazione 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) [18].

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.

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 [19]. 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.

LA VBHC: 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 [18]. 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, mentre 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 con pembrolizumab-axitinib, rispetto agli 11,4 mesi dei pazienti trattati con sunitinib [19]. 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 Healthcare, 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 [20].

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.

In questo contesto si inserisce il *Relative Effectiveness Assessment* (REA): si tratta di modello metodologico per la produzione collaborativa e la condivisione di valutazioni HTA. Tali valutazioni REA riportano informazioni rilevanti e trasferibili a diversi contesti, allo scopo di promuoverne la trasferibilità (regionali o nazionali) e di consentire una reale collaborazione tra agenzie di HTA evitando duplicazioni nelle valutazioni. Una forte guida a livello nazionale e centralizzata è dunque auspicabile, in modo da orientare gli sforzi in un'ottica di condivisione e collaborazione.

Per quanto riguarda i **payers**, sino ad oggi il 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. Ad esempio, tale meccanismo non è mai stato utilizzato per pembrolizumab.

Infine, va segnalato che il nostro Paese ha creato i fondi dedicati per i farmaci innovativi oncologici e per i farmaci innovativi non oncologici, fondi che si auspica vengano rinnovati o addirittura potenziati, vista la mole di innovazione terapeutica all'orizzonte. Si ricorda, inoltre, che il 9 luglio 2021 la Commissione Bilancio della Camera dei deputati ha approvato il Fondo unico in tema di accesso ai farmaci

innovativi. Attraverso l'unificazione dei due fondi, per un totale di 1 miliardo, dedicati al rimborso dei farmaci innovativi oncologici e non, il nostro sistema sanitario riorganizza e ottimizza l'accesso all'innovazione.

Infine, è necessario considerare che nello scenario futuro sono in arrivo innovazioni sempre più rilevanti dal punto di vista terapeutico, come gli *Advanced Therapy Medicinal Products* (ATMPs) sostanzialmente declinate in 4 classi:

- *Medicinali di terapia genica*: contengono o consistono di un acido nucleico ricombinante in grado di indurre un effetto terapeutico, profilattico o diagnostico. I medicinali di terapia genica permettono di regolare, riparare, sostituire, aggiungere o eliminare una sequenza genetica. Nel caso di malattie genetiche in cui un gene è difettoso o assente, la terapia genica consiste nel trasferire la copia funzionante del gene in questione.
- *Medicinali di terapia cellulare somatica*: contengono o consistono di cellule o tessuti che sono stati manipolati in modo rilevante così da modificarne le caratteristiche biologiche, le funzioni fisiologiche o le proprietà strutturali o che non sono destinati ad essere utilizzati per le stesse funzioni originarie nell'organismo. Lo scopo della terapia con cellule somatiche è quello di trattare, prevenire o diagnosticare le malattie. Le cellule o i tessuti possono essere di origine autologa (derivati dal paziente stesso), allogenica (ottenuti da un donatore) o xenogenica (derivati da un donatore di una specie animale differente dall'uomo).
- *Medicinali di ingegneria tissutale*: contengono cellule o tessuti che sono stati sottoposti ad una rilevante manipolazione o non destinati ad essere utilizzati per le stesse funzioni originarie nell'organismo, con lo scopo di riparare, rigenerare o sostituire tessuti umani.
- *Medicinali per terapie avanzate combinate*: contengono uno o più dispositivi medici come parte integrante del medicinale a base di cellule o tessuti.

Tali tecnologie complesse non potranno prescindere da un approccio *value-based*,



che potrebbe rappresentare l'unico strumento in grado di favorire l'introduzione di questi trattamenti in modo equo, sostenibile e appropriato.

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 accumulati 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 healthcare (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.

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 diseases* 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'incertezza scientifica e la complessità dei processi deliberativi e considerare una serie di parametri diversi, 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 socioeconomico 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.

In questo contesto è importante segnalare la recente revisione (dicembre 2020), da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), delle linee-guida per le aziende nella preparazione dei dossier per la negoziazione a livello di rimborsabilità da parte del SSN [21]. In questo documento vengono incluse le analisi di costo-efficacia e/o di costo-utilità del farmaco in confronto allo standard of care, nel contesto assistenziale italiano e le analisi di impatto sul budget per il SSN derivante dall'eventuale ammissione alla rimborsabilità del farmaco.

Tale documento rappresenta, dunque, una prima base per il cambiamento dell'approccio verso una dimensione *value-based*, necessaria per riorganizzare il sistema di "pricing" dei farmaci e considerare tutti i pilastri del valore.

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 [22]. 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 [23].

Relativamente al carcinoma renale, il PDTA rappresenta un'importante opportunità per garantire un'assistenza multidisciplinare e integrata [24,25,26]. 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 [24], 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 di pazienti affetti da carcinoma 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.

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 e saranno progressivamente disponibili. I nuovi farmaci agnostici e l'immunoterapia rappresentano 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, pembrolizumab rappresenta un esempio di immunoterapia 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, specialmente in un contesto di scarsità di risorse e definanziamento progressivo del Sistema Sanitario Nazionale.

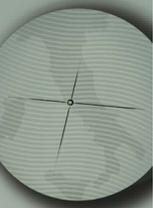
Solo in questo modo, attraverso dunque un approccio che miri a raggiungere i migliori risultati clinici per i pazienti considerando al tempo stesso gli aspetti economici, di allocazione delle risorse, di partecipazione e coesione sociale, è possibile assicurare in modo equo e universale tali trattamenti. 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.

Bibliografia

- [1] Organization for Economic Co-operation and Development (OECD). Tackling Wasteful Spending on Health, OECD Publishing (2017) Paris, disponibile sul sito: <https://www.oecd.org/health/tackling-wasteful-spending-on-health-9789264266414-en.htm>.
- [2] 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>.
- [3] Fondazione AIRC per la Ricerca sul Cancro. Impatto del cancro: le stime per il 2020 in Europa. Disponibile sul sito: <https://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>.
- [4] European Commission, Mission Board for Cancer. Disponibile sul sito: https://ec.europa.eu/info/horizon-europe/missions-horizon-europe/cancer_en.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 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.

- [8] Porter, M. E., & Kramer, M. R. (2019). Creating shared value. In *Managing sustainable business* (pp. 323-346). Springer, Dordrecht.
- [9] Porter, M. E. (2009). A strategy for health care reform—toward a value-based system. *N Engl J Med*, 361(2), 109-112.
- [10] European Commission – DG Health & Food Safety – Directorate Health Systems, medical products and innovation. Expert Panel on effective ways of investigating health systems (EXPH): Opinion on Defining value in “value-based healthcare (2019).
- [11] Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). Raccomandazioni 2020 sui farmaci agnostici.
- [12] Istituto Superiore di Sanità. Tumori. Disponibile sul sito: https://www.iss.it/tumori/-/asset_publisher/QFACMpQtWq3G/content/gli-anticorpi-monoclonali-nella-terapia-oncologica%25C2%25A0.
- [13] European Medicine Agency. Pembrolizumab. Disponibile su sito: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_it.pdf.
- [14] European Medicine Agency. Nivolumab. Disponibile su sito: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_it.pdf.
- [15] European Medicine Agency. Ipilimumab. Disponibile su sito: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_it.pdf.
- [16] Keytruda – pembrolizumab. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile online: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=foot er_004815_044386_RCP.pdf&sys=m0b113 (Ultimo aggiornamento AIFA: 10.07.2021).
- [17] European Medicine Agency. Axitinib. Disponibile su sito: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/inlyta-epar-product-information_it.pdf.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (dicembre 2020). Linee guida per la compilazione del dossier a supporto della domanda di rimborsabilità e prezzo di un medicinale.
- [22] 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).
- [23] Ministero della Salute. Il Nuovo Sistema di Garanzia (NSG). Disponibile al sito: <https://www.salute.gov.it/portale/lea/dettaglioContenutiLea.jsp?lingua=italiano&id=5238&area=lea&menu=monitoraggioLea&tab=3>.
- [24] Regione Veneto. PDTA della Rete Oncologica Veneta per i pazienti affetti da carcinoma del rene. Edizione 1:2016.
- [25] Regione Piemonte. PDTA tumori dell'Apparato Genito-Urinario. Carcinoma Renale (agg. 17/01/2020).
- [26] Rete Oncologica Campania. Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) del Tumore del Rene.





QIIPH - 2021, VOLUME 10, NUMBER 4

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

Capitolo 6.

Elementi chiave per il processo decisionale

Giovanna Elisa Calabrò, Roberto Ricciardi, Marta Marino, Chiara Cadeddu, Leonardo Villani, Stefano Vella

- I tumori del rene rappresentano il 4,6% delle neoplasie maligne diagnosticate ogni anno in Italia nel genere maschile occupando il quinto posto per frequenza, a differenza del genere femminile in cui rappresentano il 2,5%, posizionandosi al 12° posto. Tra questi il carcinoma a cellule renali (RCC) è la forma più comune, rappresentando oltre il 90% di tutte le neoplasie renali nella popolazione adulta. Si manifesta prevalentemente negli uomini e, in media, intorno ai 60 anni di età. In Italia, nel 2020, erano circa 13.500 i nuovi casi attesi di tumore del rene (9.000 maschi e 4.500 femmine) e 144.400 le persone viventi dopo la diagnosi della neoplasia (97.200 maschi e 47.200 femmine).
- Il tumore del rene resta spesso clinicamente silente per la maggior parte del suo corso. In oltre la metà dei casi, infatti, il riscontro è occasionale e nel 55% dei casi è confinato al rene. La presenza di sintomi è spesso foriera di malattia avanzata. Il 25-30% circa dei pazienti presenta una forma tumorale in fase localmente avanzata e/o metastatica all'esordio, mentre un ulteriore 20-30% sviluppa metastasi successivamente all'escissione del tumore primitivo, che si diffondono in particolar modo a polmoni, ossa, linfonodi, ghiandole surrenali, fegato e cervello.
- Oltre il 50% dei pazienti diagnosticati in fase precoce guarisce. La sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi è pari al 71% e passa dall'87% nella classe di età 15-44 anni al 56% nelle persone più anziane (>75 anni).
- Per quanto riguarda il tumore renale a cellule chiare (istotipo più frequente con il 70-80% dei casi), secondo quanto riportato nelle ultime Linee Guida AIOM del 2020, sono attualmente disponibili e autorizzati in Italia diversi farmaci per la prima linea metastatica quali: a) per i pazienti classificati a rischio prognostico favorevole (come terapia di prima scelta): sunitinib, pazopanib, combinazione pembrolizumab + axitinib; b) per i pazienti classificati a rischio prognostico intermedio e *poor* (come terapia di prima scelta): pembrolizumab + axitinib, cabozantinib. Come terapia di prima scelta per i pazienti a rischio prognostico intermedio e *poor* le LG AIOM riportano anche la combinazione nivolumab+ipilimumab, non ancora rimborsata in Italia. Per la seconda linea e successive, invece, le opzioni terapeutiche attualmente disponibili in Italia per pazienti affetti da carcinoma renale metastatico pretrattati con almeno una linea terapeutica precedente sono sei: nivolumab, cabozantinib, sunitinib, axitinib, everolimus e sorafenib. Vi sono anche dei trattamenti dimostratisi efficaci ma non ancora rimborsati in Italia, quali la combinazione lenvatinib + everolimus e tivozanib.
- Il trattamento del mRCC presenta evidenti difficoltà legate alla scelta del

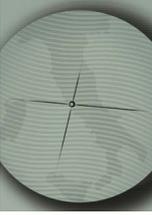


regime terapeutico più appropriato in un settore a sviluppo rapidissimo con raccomandazioni derivate da numerosi trial clinici. Questi ultimi hanno dimostrato un beneficio in termini di sopravvivenza, in particolare per nuove combinazioni, quale nivolumab + ipilimumab per i gruppi di rischio a prognosi intermedia e sfavorevole, mentre la combinazione pembrolizumab+axitinib è raccomandata e rimborsata per tutte le categorie di rischio prognostico. Tra le terapie basate sugli inibitori di tirosin-chinasi che hanno come target il VEGF, sunitinib e pazopanib costituiscono il regime alternativo per quei pazienti che non riescono a tollerare gli inibitori dei checkpoint immunitari (ICPI). Cabozantinib resta invece una valida opzione alternativa per i gruppi a rischio prognostico intermedio e alto. Per pazienti trattati precedentemente con inibitori di tirosin-chinasi in progressione, nivolumab, cabozantinib, e axitinib appaiono come le migliori alternative. Per pazienti trattati precedentemente con ICPI, qualsiasi terapia diretta al VEGF, non utilizzata prima con gli ICPI, sembra un'opzione valida, anche se la forza di questa raccomandazione è debole. Numerosi trial di fase III relativi alla combinazione di ICPI e agenti anti-VEGF sono attualmente in corso.

- Ad oggi, la combinazione pembrolizumab + axitinib ha dimostrato un elevato valore terapeutico aggiunto ed è già rimborsata e presente sul mercato: ciò rappresenta un'importante alternativa terapeutica per i pazienti affetti da mRCC. Lo studio clinico attualmente disponibile sulla combinazione pembrolizumab + axitinib (KEYNOTE 426) che riporta dati di efficacia per il trattamento del carcinoma a cellule renali dell'adulto di grado avanzato mostra risultati rilevanti in termini di importante valore terapeutico aggiunto rispetto a sunitinib per gli endpoint di sopravvivenza globale, progressione libera da malattia e tasso di risposta globale. Tali risultati positivi sono stati evidenziati anche in sottogruppi di pazienti. Il vantaggio mostrato in

termini di sopravvivenza globale è particolarmente rilevante anche per il lungo follow-up ormai disponibile. Anche il profilo di sicurezza di pembrolizumab è apparso complessivamente analogo a quello di altri farmaci dalla medesima indicazione.

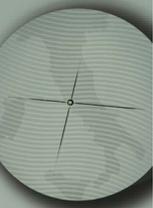
- La combinazione pembrolizumab + axitinib rappresenta un esempio di immunoterapia che aumenta in modo significativo la sopravvivenza globale e la sopravvivenza senza progressione di malattia dei pazienti rispetto allo *standard of care*. In tal senso, affinché l'innovazione possa essere considerata 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.
- L'innovazione terapeutica ha permesso il raggiungimento di traguardi importantissimi nella lotta contro il cancro e anche contro il carcinoma renale. Tuttavia, all'interno delle voci di spesa sanitaria, l'aumento del numero di pazienti oncologici e della sopravvivenza da un lato e la disponibilità di farmaci sempre più innovativi dall'altro, hanno portato, negli ultimi anni, ad un aumento della spesa per le terapie farmacologiche in ambito oncologico. Se si considera la spesa socio-sanitaria dei malati oncologici a livello pro capite si evince un aumento della spesa farmaceutica (+21%) e una contestuale riduzione sia della spesa sociale totale (-41%), che della spesa sanitaria diretta - esclusa quella farmaceutica (-53%) e dei costi legati alla perdita di produttività (-4,6%). Questi dati confermano il valore dei farmaci innovativi nel contribuire a conseguire risultati importanti



per la qualità di vita dei pazienti oncologici e, riducendo le condizioni che determinano inabilità al lavoro e disabilità, nell'impattare in modo significativo sull'ammontare della spesa assistenziale e previdenziale. E questo principio, si applica, potenzialmente, anche ai pazienti con mRCC. Se consideriamo che in Italia, nel 2020, erano circa 13.500 i nuovi casi attesi di tumore del rene e di questi, circa il 20-30% ha sviluppato metastasi successivamente all'escissione del tumore primitivo, si potrebbe assumere una coorte di circa 2.700-4.050 pazienti con mRCC da trattare con farmaci innovativi, ivi compresa la combinazione pembrolizumab + axitinib, che comporterebbero un ritorno economico (riduzione di altre voci di spesa sanitaria e di spese sociali + aumento della produttività e maggiore impatto fiscale) e sociale nonché un maggior numero di vite salvate e, quindi, maggior beneficio clinico per i pazienti. Solo 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.

- In conclusione, è necessario sottolineare che al giorno d'oggi l'area oncologica è una di quelle a maggiore sviluppo e nella quale rispetto al passato si è focalizzata maggiormente l'attenzione verso gli aspetti inerenti al trattamento in relazione alle prospettive del paziente, come dimostrato da indicatori sempre più tenuti in considerazione quali, ad esempio, i *Patient-Reported Outcomes* (PROs) e la qualità della vita. È quindi importante tenere conto di questi aspetti nella programmazione e organizzazione del nostro SSN, definendo come obiettivo prioritario quello di investire in terapie che garantiscano in primis efficacia terapeutica e sicurezza, ma senza trascurare i benefici per il paziente, in un'ottica *value-based* che ponga in equilibrio le differenti esigenze di tutti gli stakeholder. Pertanto, è indispensabile, soprattutto per le forme tumorali metastatiche, identificare ed avviare la terapia più efficace in rapporto al rischio prognostico del paziente. È fondamentale poter scegliere per ogni singolo paziente il miglior approccio terapeutico in grado di coniugare innovazione, sostenibilità ed efficacia del trattamento con l'obiettivo di fornire un'assistenza sanitaria di elevato valore.





QIIPH - 2021, VOLUME 10, NUMBER 4

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH