

# Ulteriori riflessioni sulla determinazione del valore dei farmaci oncologici alla luce dell'approvazione dei nuovi farmaci immuno-terapici

*Additional reflections about the value-based pricing in oncology after the approval of the new immuno-therapy agents*

Barbara Polistena<sup>1</sup> • Diana Giannarelli<sup>2</sup> • Federico Spandonaro<sup>1</sup>

## Abstract

**Introduction** Over the past few years economic stagnation has made the challenge for sustainability an even more complicated issue for public healthcare systems, also affecting pharmaceutical pricing. The objective of this study is to delve into the impact on decision-making of the adoption of different effectiveness measures, with a specific interest for the introduction of new drug treatments into the market – including a significant number of immunotherapies.

**Methods** The study has examined molecules for first-line treatment of metastatic cancer, approved in Italy for public reimbursement over the last ten years. Through statistical regression, the analysis has researched the relation between treatment cost, clinical benefits, potential market size (expressed in terms of patients eligible for treatment) and the year in which reimbursement was approved. Clinical benefits have been expressed in terms of absolute and relative increase of average and median OS and PFS.

**Results** Analysis has brought to light significant pricing differences, both related to the endpoint taken into consideration and to the measurement methods. The “confounding” effect of the market size seems limited. The variable inherent to the year of approval seems, on the contrary, significant.

**Discussion** This analysis suggests that it is worthwhile carry out an in-depth reflection on the choice of the benefit measures considered in the negotiation process: especially considering the different capabilities of the measurements themselves in grasping different mechanisms of action of the drugs employed, that might induce different types of patterns in patient responsiveness. The impact of the chosen endpoint is very relevant for the “new generation” of immunotherapy treatments.

## Introduzione

Negli ultimi anni la stagnazione o, in alcuni casi, la riduzione dei budget sanitari ha reso ancora più complessa, per i sistemi di sanità pubblica, la sfida della sostenibilità. In questo contesto un elemento sostanziale è certamente identificabile nell'introduzione di numerose nuove molecole caratterizzate dall'avere tanto un alto potenziale terapeutico, quanto un costo elevato.

Appare evidente come, ancor più per queste molecole, la valutazione di costo-efficacia dei trattamenti abbia assunto un ruolo fondamentale nella determinazione dell'accettabilità sociale del rimborso pubblico degli stessi, e quindi nella garanzia del mantenimento di condizioni di efficienza ed equità nel relativo accesso.

Il campo oncologico rappresenta un settore dove il tema della valutazione è particolarmente complesso, data in particolare l'ampia scelta di *endpoint* utilizzabili per la misurazione dell'efficacia dei trattamenti.

L'*overall survival* (OS) viene spesso considerata quale *endpoint* “primario” per determinare il “valore” di un farmaco oncologico, e la mediana della sopravvivenza viene, altrettanto solitamente, utilizzata come parametro di misurazione; Spandonaro et al. [1] hanno però evidenziato, su

<sup>1</sup>Università degli Studi di Roma “Tor Vergata”, C.R.E.A. Sanità, Roma - Italy

<sup>2</sup>Istituto Nazionale Tumori Regina Elena IRCCS, Roma - Italy

## Indirizzo per la corrispondenza:

Barbara Polistena  
c/o C.R.E.A. Sanità  
Piazza Antonio Mancini 4  
00196 Roma – Italy  
barbara.polistena@uniroma2.it

dati italiani, la necessità di integrare l'approccio considerando altre dimensioni di valutazione, adottando una logica coerente con i principi dell'*Health Technology Assessment* (HTA) [2, 3]; fra l'altro, il lavoro evidenziava il significativo impatto della dimensione di valutazione nelle condizioni di *market access* del primo immuno-terapico approvato in Italia.

## Obiettivo

Obiettivo dello studio è di approfondire l'impatto sulle valutazioni della scelta di diverse misure di efficacia, alla luce dell'approdo al mercato di nuovi farmaci, fra cui un significativo numero di immuno-terapici, per i quali in Spandonaro et al. [1] si sono evidenziate alcune prime criticità. In particolare si valuta, *ex-post*, la coerenza complessiva del sistema di negoziazione del prezzo, in funzione dell'approccio prescelto per la misurazione del "valore".

Obiettivi specifici del lavoro sono, quindi, valutare le politiche di *pricing* rispetto:

- alle diverse misure di efficacia,
- alla dimensione del mercato potenziale delle molecole,
- alla data di negoziazione (eventuale effetto *vintage*),
- all'eventuale *premium price* (intendendo l'eventuale maggior favore rispetto alla media) accordato in fase di negoziazione del prezzo alle molecole che l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) riconosce come "innovazione importante".

## Metodologia

L'analisi ha preso in considerazione le molecole approvate (ovvero rimborsate) in Italia negli ultimi 10 anni, utilizzate in campo oncologico come terapia di prima linea nei tumori metastatici. Le informazioni sono state desunte dagli studi registrativi.

Nell'analisi, nello specifico, sono stati inclusi i farmaci:

1. autorizzati negli ultimi 10 anni e rimborsati in Italia,
2. utilizzati nel setting metastatico di prima linea,
3. le cui curve di sopravvivenza (Kaplan-Meier) sono disponibili nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) o in un *peer-reviewed paper*.

## Parametri di efficacia

Nei confronti effettuati sono state assunte come *endpoint* di efficacia l'OS (media e mediana) e la *progression free survival* (PFS) mediana.

Quindi, per ogni farmaco, per ogni sua indicazione e per ogni setting terapeutico sono state considerate le seguenti misure di beneficio:

- incremento di sopravvivenza mediana espressa in mesi, calcolata come differenza assoluta tra la mediana di sopravvivenza del prodotto sperimentale e quella del comparatore, e la differenza relativa rapportata alla mediana del comparatore ed espressa in percentuale;
- incremento di sopravvivenza media espressa in mesi, stimata usando il metodo dell'area sotto le curve di Kaplan Meier pubblicate sulla RCP dell'EMA o in un *reviewed paper*, provvedendo a digitalizzare i grafici per un opportuno numero di punti tramite il programma PLOT DIGITIZER; sono state, quindi, riportate la differenza assoluta tra la media di sopravvivenza del prodotto sperimentale e quella del comparatore, e la differenza relativa rapportata alla media del comparatore ed espressa in percentuale;
- incremento della PFS mediana espressa in mesi calcolata come differenza assoluta e percentuale tra la PFS mediana di sopravvivenza del prodotto sperimentale e quella del comparatore.

Nella Tabella 1 sono riportati gli incrementi di sopravvivenza rispetto al comparatore per le molecole considerate nell'analisi [4-22]. Si specifica che, per i medicinali con più di un'indicazione terapeutica, è stato preso in considerazione un solo *endpoint* di efficacia, ottenuto dalla media dei singoli *endpoint*, ponderati per il numero di pazienti eleggibili al trattamento. Per alcune molecole al momento dell'analisi la mediana di sopravvivenza non risulta ancora raggiunta; per questi farmaci è stata effettuata l'analisi solo considerando i valori medi e la PFS.

## Dimensioni del mercato

Per ogni farmaco e indicazione terapeutica si è individuato il mercato potenziale, espresso in termini di pazienti eleggibili nelle diverse indicazioni, utilizzando le rilevazioni fornite da IMS Health per il 2014 [23].

Alle molecole con più indicazioni è stata assegnata la dimensione potenziale complessiva del mercato per tutte le indicazioni.

Per ulteriori dettagli si rimanda a Spandonaro et al. [1].

## Costo della terapia farmacologica

Per il costo della terapia farmacologica si è fatto riferimento ai prezzi *ex-factory* pubblicati nella Gazzetta Ufficiale (G.U.) italiana, sottratti gli sconti obbligatori del 5% imposti a luglio e ottobre 2006. Non sono, quindi, stati considerati gli sconti confidenziali e gli eventuali sconti impliciti nei contratti che prevedono un rimborso condizionato.

Per ulteriori dettagli si rimanda a Spandonaro et al. [1].

Anche in questo caso, per i medicinali con più di un'indicazione terapeutica, è stato preso in considerazione il costo medio, ottenuto dalla media dei singoli costi ponderati per il numero di pazienti eleggibili.

**Tabella 1.** Overall Survival (OS) e Progression-Free Survival (PFS) (incrementi assoluti e percentuali espressi in mesi)

| Molecola       | Indicazione                   | OS Mediana<br>(assoluto-percentuale) | OS Media<br>(assoluto-percentuale) | PFS Mediana<br>(assoluto-percentuale) | Riferimento<br>bibliografico |
|----------------|-------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------|
| Afatinib       | NSCLC EGFR+                   | 1,30 – 5,31                          | 1,90 – 6,96                        | 4,80 – 77,42                          | (4)                          |
| Cobimetinib    | Melanoma BRAF+                | 4,90 – 28,16                         | 2,70 – 14,29                       | 5,10 – 70,83                          | (5)                          |
| Dabrafenib     | Melanoma BRAF+                |                                      | 1,60 – 10,39                       | 4,10 – 56,16                          | (6)                          |
| Enzalutamide   | Prostata                      | 2,20 – 7,28                          | 3,10 – 12,55                       | 16,20 – 137,29                        | (7)                          |
| Gefitinib      | NSCLC EGFR+                   | 1,40 – 8,05                          | 0,20 – 0,75                        | 3,20 – 50,79                          | (8)                          |
| Ipilimumab     | Melanoma                      | 4,40 – 48,35                         | 6,90 – 39,20                       | 0,10 – 3,57                           | (9)                          |
| Nivolumab      | Melanoma                      |                                      | 3,00 – 28,00                       | 2,90 – 131,82                         | (10)                         |
| Nab-paclitaxel | Pancreas                      | 1,80 – 26,87                         | 2,50 – 26,04                       | 1,80 – 48,65                          | (11)                         |
| Nab-paclitaxel | NSCLC                         | 0,90 – 8,04                          | 0,30 – 2,13                        | 0,50 – 8,62                           | (12)                         |
| Panitumumab    | Colorettale Kras<br>WT        | 4,40 – 22,68                         | 2,20 – 16,67                       | 1,40 – 16,28                          | (13)                         |
| Pazopanib      | RCC                           | -1,10 – -3,75                        | 0,60 – 2,07                        | -1,10 – -11,58                        | (14)                         |
| Pembrolizumab  | Melanoma                      |                                      | 1,20 – 9,23                        | 1,30 – 46,43                          | (15)                         |
| Pertuzumab     | Mammella Her2+                | 15,70 – 38,48                        | 6,20 – 14,52                       | 6,10 – 49,19                          | (16)                         |
| Radium-223     | Prostata<br>(metastasi ossee) | 3,60 – 31,86                         | 2,90 – 18,83                       |                                       | (17)                         |
| Sorafenib      | HCC                           | 2,80 – 35,44                         | 1,60 – 18,00                       | 2,00 – 50,00                          | (18)                         |
| Sunitinib      | RCC                           | 4,50 – 20,55                         | 2,30 – 11,00                       | 5,80 – 113,73                         | (19)                         |
| Sunitinib      | Pancreas                      | 6,10 – 25,00                         | 2,90 – 14,08                       | 5,9 – 107,27                          | (20)                         |
| Temsirolimus   | RCC                           | 3,60 – 49,32                         | 2,10 – 18,42                       | 2,40 – 77,42                          | (21)                         |
| Vemurafenib    | Melanoma BRAF+                | 3,60 – 37,50                         | 2,20 – 21,00                       | 3,70 – 231,25                         | (22)                         |

EGFR, epidermal growth factor receptor; HCC, HepatoCellular Carcinoma; NSCLC, Non Small Cell Lung Cancer; Nab-paclitaxel, nanoparticle albumin-bound paclitaxel; RCC, Renal Cell Carcinoma; WT, wild type.

### Anno di immissione in commercio

Nell'analisi statistica, per ogni prodotto è stato considerato l'anno di immissione in commercio come da concessione dell'AIC, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale italiana.

### Modello

L'analisi sviluppata è un modello di regressione statistica multivariata, che mette in relazione i costi delle terapie farmacologiche con la loro efficacia, tenendo in considerazione la dimensione del mercato potenziale e l'anno di immissione in commercio.

Quindi le variabili<sup>1</sup> utilizzate nella regressione sono:

C = costo totale della terapia farmacologica

<sup>1</sup> Per i farmaci con più di un'indicazione terapeutica, le variabili utilizzate sono medie ponderate come sopra specificato, o la somma, nel caso del mercato potenziale.

M = beneficio della molecola espresso in incremento assoluto dell'OS mediana

%M = beneficio della molecola espresso in incremento percentuale dell'OS mediana

m = beneficio della molecola espresso come incremento assoluto dell'OS media

%m = beneficio della molecola espresso come differenza percentuale dell'OS media

PFS = beneficio della molecola espresso come incremento assoluto della PFS mediana

%PFS = beneficio della molecola espresso come differenza percentuale della PFS mediana

Q = mercato potenziale, definito come numero totale di pazienti potenzialmente idonei alla terapia (espresso in valori percentuali rispetto al mercato più piccolo tra le molecole considerate, come definito in precedenza)

A = anno di immissione in commercio (espresso in numero di anni trascorsi dalla registrazione della molecola più "vecchia").

**Tabella 2.** Riepilogo del modello 1: “beneficio in termini assoluti”

| Modello            | R     | R-quadrato | R-quadrato corretto | Errore standard della stima |
|--------------------|-------|------------|---------------------|-----------------------------|
| 1. $C=a*m+b*Q+d*A$ | 0,922 | 0,849      | 0,817               | 24.030,96                   |
| 2. $C=a*M+b*Q+d*A$ | 0,938 | 0,879      | 0,846               | 21.781,69                   |

**Tabella 3.** Coefficienti del modello 1

| Modello            | Var. ind. | Coefficienti non standardizzati |                 | Coefficienti standardizzati | t      | p-value |
|--------------------|-----------|---------------------------------|-----------------|-----------------------------|--------|---------|
|                    |           | B                               | Errore standard | Beta                        |        |         |
| 1. $C=a*m+b*Q+d*A$ | m         | 8.141,710                       | 2.913,162       | 0,422                       | 2,795  | 0,014   |
|                    | Q         | -1,813                          | 10,292          | -0,019                      | -0,176 | 0,863   |
|                    | A         | 5.752,090                       | 1.487,761       | 0,577                       | 3,866  | 0,002   |
| 2. $C=a*M+b*Q+d*A$ | M         | 1.841,343                       | 1.538,368       | 0,176                       | 1,197  | 0,256   |
|                    | Q         | -1,250                          | 9,369           | -0,015                      | -0,133 | 0,896   |
|                    | A         | 9.287,322                       | 1.696,804       | 0,810                       | 5,473  | 0,000   |

Sembra opportuno ricordare come l'analisi sia stata sviluppata solo per la prima linea metastatica.

Si noti che, assumendo che il costo dei comparatori sia omogeneo e trascurabile rispetto a quello delle molecole analizzate, condizione in generale verificata nella realtà, i costi della terapia farmacologica utilizzati sono accettabili *proxy* dei costi incrementali farmacologici.

Il modello, quindi, è stato stimato imponendo l'intercetta nulla, in ossequio all'assunto che, in un'ottica di *value-based pricing*, a efficacia incrementale nulla corrisponda un costo incrementale nullo.

## Risultati

Nella Tabella 2 si riportano i risultati delle regressioni effettuate utilizzando i benefici espressi in termini assoluti. La Tabella 3 riporta i coefficienti di regressione, gli errori standard e i relativi test di significatività.

Le variabili inserite nel modello spiegano l'85% della variabilità dei costi considerando come parametro di beneficio la media di sopravvivenza, l'88% considerando come parametro la mediana.

Nella specificazione che considera come variabile indipendente di efficacia l'incremento della media di sopravvivenza, questo risulta fattore statisticamente significativo ( $p=0,014$ ) insieme all'anno di immissione in commercio ( $p=0,002$ ); la dimensione del mercato, seppure non significativa, risulta avere il segno atteso in quanto negativamente correlata al costo.

Nella seconda specificazione, che considera come variabile di efficacia l'incremento della mediana di sopravvivenza, risulta significativa solo la variabile anno di immissione in commercio ( $p<0,0001$ ) e con segno positivo.

Dall'analisi emerge come il rapporto medio tra costo incrementale e beneficio incrementale (limitatamente all'aspetto farmacologico) per i farmaci considerati sia pari a €192.289 (€97.700 se regressione multipla) per ogni anno di vita aggiuntivo considerando come parametro di efficacia la media, ed €92.564 (€22.096 se regressione multipla) per ogni anno di vita aggiuntivo, considerando come parametro di efficacia la mediana.

Appare doveroso sottolineare che, ovviamente, nelle decisioni di rimborso e *pricing* intervengono anche altre variabili non rilevabili, che potrebbero empiricamente determinare un'intercetta non nulla. La scelta del modello è giustificata dall'obiettivo primario del contributo, che non è quello di determinare differenze di *pricing* fra singole molecole, quanto di verificare l'effetto “sulla classe” dell'adozione di diverse misure di efficacia.

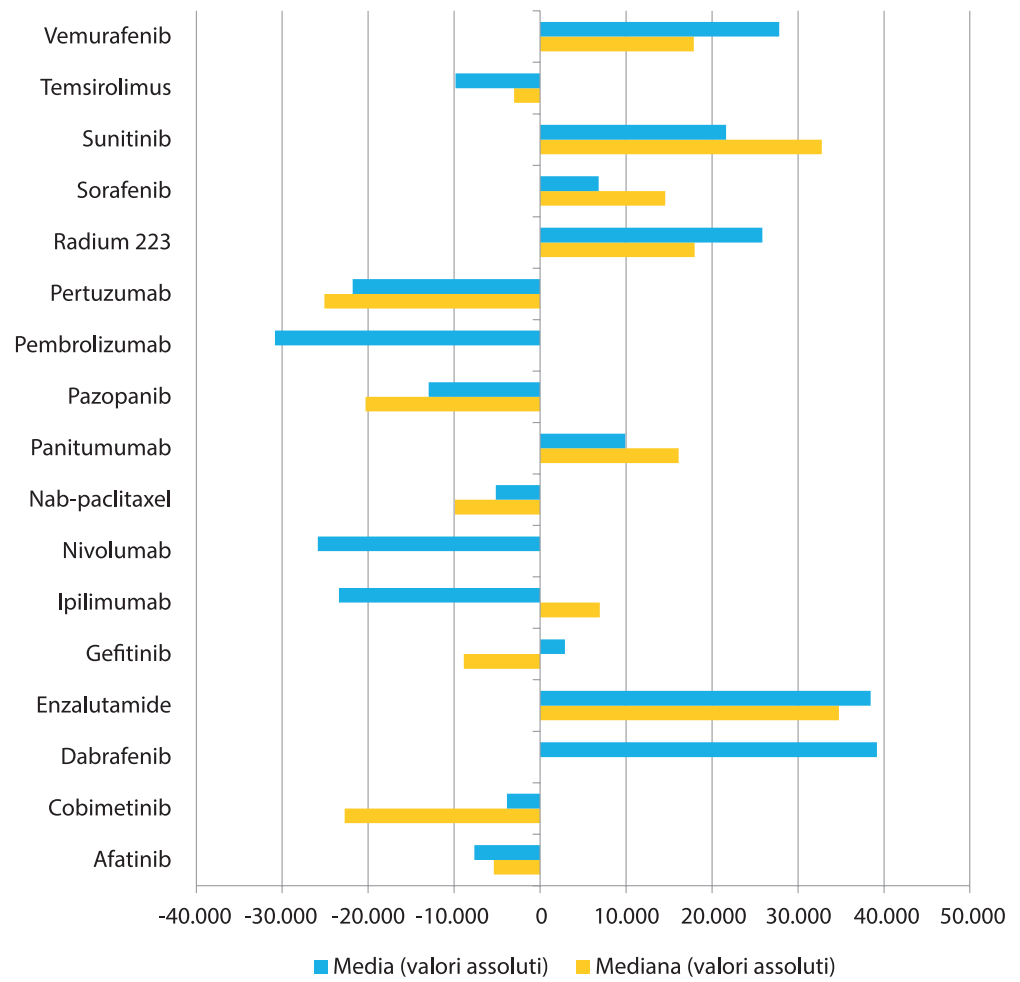
Nella Figura 1 sono riportati i residui della regressione effettuata sui valori assoluti dei benefici.

Nello specifico, i residui forniscono un'indicazione di quanto il *pricing* delle singole molecole abbia generato scostamenti dall'ipotesi di perfetta omogeneità nell'attribuzione di valore rispetto agli *endpoint* considerati: valori positivi indicano prezzi (e quindi costi) superiori all'atteso; viceversa, valori negativi indicano prezzi inferiori all'atteso.

Gli scarti sono in alcuni casi rilevanti, come anche le differenze di valutazione a seconda dell'*endpoint* di efficacia utilizzato. Per ipilimumab e gefitinib il segno del residuo cambia a seconda dell'*endpoint* utilizzato.

La Tabella 4 riporta i risultati delle regressioni effettuate utilizzando i benefici espressi in termini percentuali, mentre nella Tabella 5 vengono riportati i relativi coefficienti di regressione, gli errori standard e i test di significatività.

**Fig. 1** - Residui della regressione del costo (€) in base a beneficio assoluto, quantità, anno di immissione in commercio.



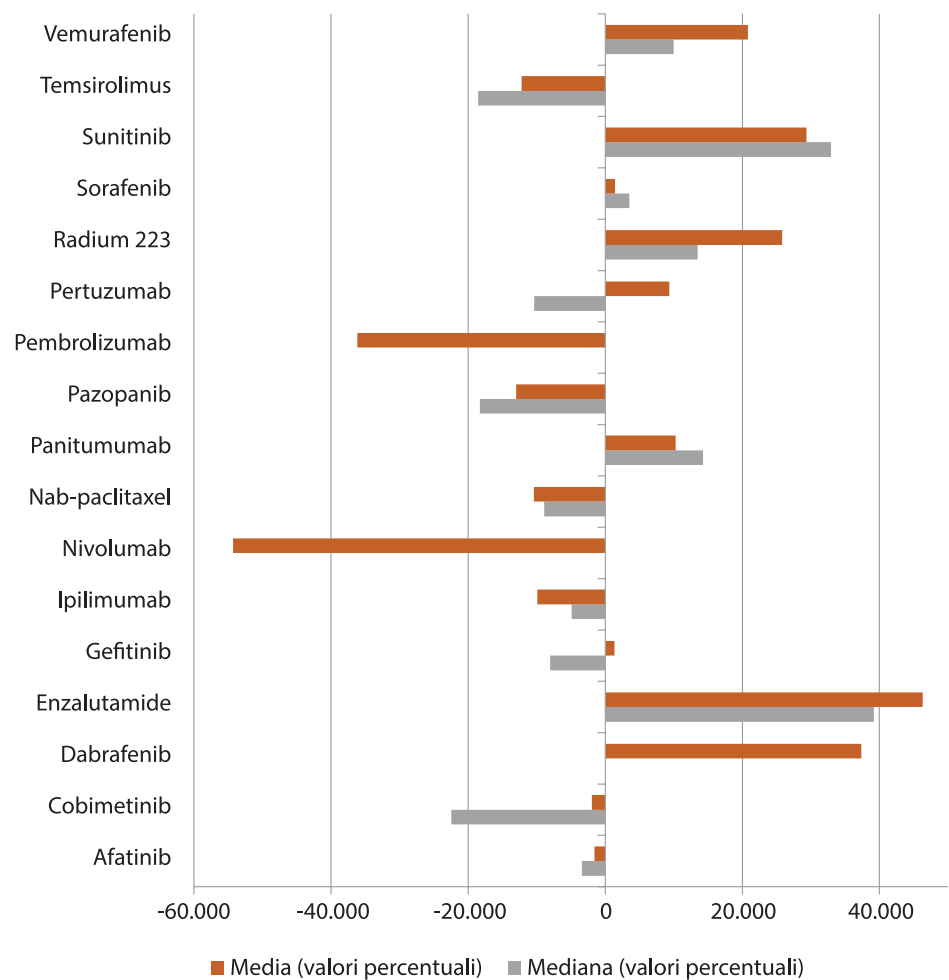
**Tabella 4.** Riepilogo del modello 2: “beneficio in termini relativi”

| Modello              | R     | R-quadrato | R-quadrato corretto | Errore standard della stima |
|----------------------|-------|------------|---------------------|-----------------------------|
| 3. $C=a*m\%+b*Q+d*A$ | 0,897 | 0,805      | 0,763               | 27.370,41                   |
| 4. $C=a*M\%+b*Q+d*A$ | 0,945 | 0,894      | 0,865               | 20.416,06                   |

**Tabella 5.** Coefficienti del modello 2

| Modello              | Var. ind. | Coefficienti non standardizzati |                 | Coefficienti standardizzati | t      | p-value |
|----------------------|-----------|---------------------------------|-----------------|-----------------------------|--------|---------|
|                      |           | B                               | Errore standard | Beta                        |        |         |
| 3. $C=a*m\%+b*Q+d*A$ | m%        | 1.005,322                       | 599,369         | 0,309                       | 1,677  | 0,116   |
|                      | Q         | -,386                           | 11,726          | -0,004                      | -0,033 | 0,974   |
|                      | A         | 6.383,238                       | 1.815,270       | 0,640                       | 3,516  | 0,003   |
| 4. $C=a*M\%+b*Q+d*A$ | M%        | 465,708                         | 262,332         | 0,246                       | 1,775  | 0,103   |
|                      | Q         | -2,754                          | 8,862           | -0,032                      | -0,311 | 0,762   |
|                      | A         | 8.800,621                       | 1.573,311       | 0,768                       | 5,594  | 0,000   |

**Fig. 2** - Residui della regressione del costo (€) in base a beneficio relativo, quantità, anno di immissione in commercio.



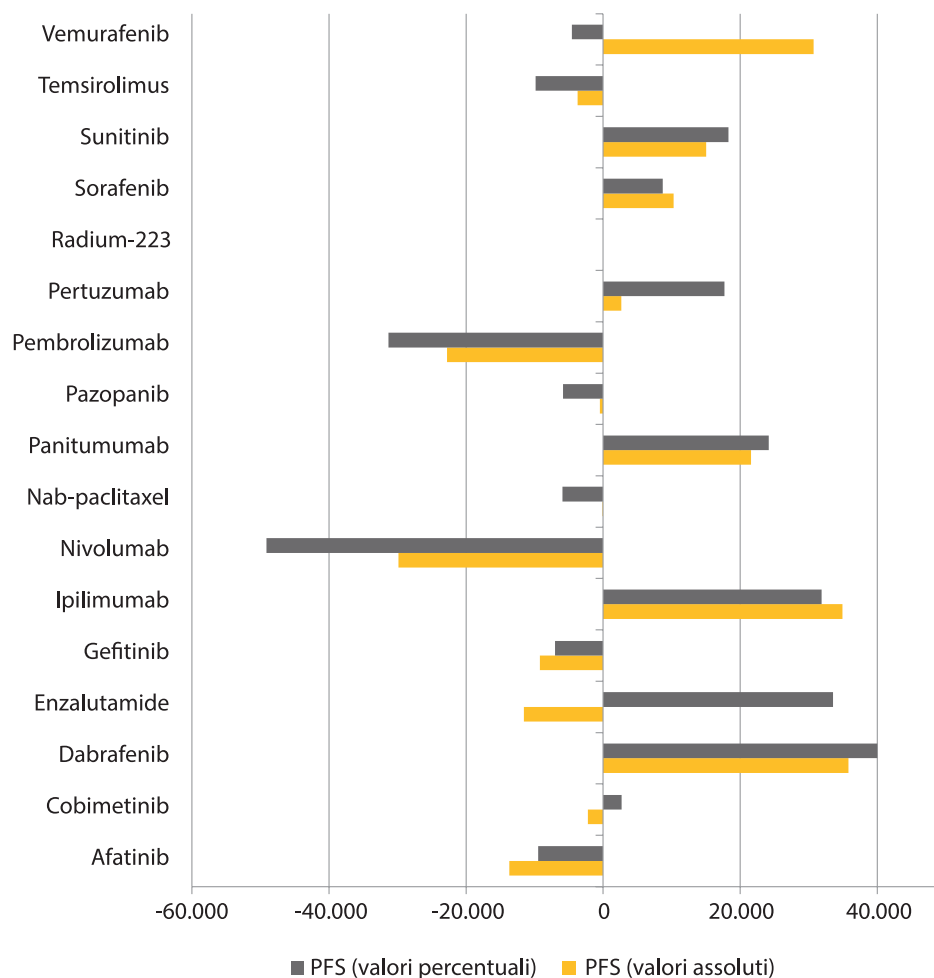
**Tabella 6.** Riepilogo del modello 3: “beneficio PFS”

| Modello                | R     | R-quadrato | R-quadrato corretto | Errore standard della stima |
|------------------------|-------|------------|---------------------|-----------------------------|
| 5. $C=a*PFS+b*Q+d*A$   | 0,931 | 0,867      | 0,836               | 21.626,00                   |
| 6. $C=a*PFS\%+b*Q+d*A$ | 0,899 | 0,808      | 0,764               | 25,976,98                   |

**Tabella 7.** Coefficienti del modello 3

| Modello                | Var. ind. | Coefficienti non standardizzati |                 | Coefficienti standardizzati | t      | p-value |
|------------------------|-----------|---------------------------------|-----------------|-----------------------------|--------|---------|
|                        |           | B                               | Errore standard | Beta                        |        |         |
| 5. $C=a*PFS+b*Q+d*A$   | PFS       | 4.878,326                       | 1.405,345       | 0,483                       | 3,471  | 0,004   |
|                        | Q         | -2,743                          | 9,276           | -0,031                      | -0,296 | 0,772   |
|                        | A         | 5.246,476                       | 1.325,407       | 0,544                       | 3,958  | 0,002   |
| 6. $C=a*PFS\%+b*Q+d*A$ | PFS%      | 217,294                         | 104,052         | 0,370                       | 2,088  | 0,057   |
|                        | Q         | -0.507                          | 11,089          | -0,006                      | -0,046 | 0,964   |
|                        | A         | 5.755,082                       | 1.695,964       | 0,597                       | 3,393  | 0,005   |

**Fig. 3** - Residui della regressione del costo (€) in base a *progression-free survival* (PFS), quantità, anno di immissione in commercio.



I coefficienti dei modelli hanno il segno atteso, mentre la varianza spiegata risulta leggermente inferiore rispetto a quella dei modelli sviluppati sui valori assoluti, ma comunque superiore all'80%.

Si confermano anche in questo caso le valutazioni espresse per le regressioni precedentemente descritte, come si può vedere dai risultati riportati nella Figura 2.

Per pertuzumab, farmaco per cui i pazienti eleggibili partono da un livello di sopravvivenza già elevato, l'interpretazione dei *pricing* è fortemente sensibile alla considerazione dei benefici espressi in termini assoluti o relativi.

Nelle Tabelle 6 e 7 si riportano, infine, i risultati delle regressioni effettuate utilizzando come beneficio la PFS nonché i coefficienti di regressione, gli errori standard e i relativi test di significatività.

Le variabili inserite nel modello che utilizza come misura di efficacia la PFS espressa in termini assoluti, spiegano l'87% della variabilità dei costi; la PFS, nello specifico, risulta fattore statisticamente significativo ( $p=0,004$ ) insieme all'anno di immissione in commercio ( $p=0,002$ ); anche in questo caso la dimensione del mercato, seppure non significativa, risulta avere il segno atteso in quanto negativamente correlata al costo.

La Figura 3 riporta i residui di regressione ottenuti considerando come misura di beneficio la PFS: pembrolizumab e nivolumab, farmaci immuno-terapici per i quali non sono ancora disponibili i dati di OS mediana, sembrano penalizzati quando valutati in termini di vantaggio in PFS mediana o OS media, mentre ipilimumab e dabrafenib sembrano costare in misura notevolmente maggiore rispetto alla media considerando l'efficacia in termini di vantaggio in PFS.

## Discussione

I farmaci oggetto della presente analisi, trattandosi di molecole utilizzate in prima linea in pazienti con tumori metastatici, si confrontano essenzialmente con placebo o standard chemioterapici o, più in generale, con la *best supportive care*.

Alla base della presente analisi si è assunto che tutti questi comparatori abbiano un costo negligibile rispetto a quello delle molecole oggetto di analisi; pertanto la pendenza della retta di regressione stimata è interpretabile come un'approssimazione dell'*incremental cost-effectiveness ratio* medio delle molecole considerate (limitatamente ai costi farmacologici).



In tale ottica, scostamenti positivi dalla retta di regressione possono indicare un *premium price* (viceversa in caso di deviazioni negative) implicitamente riconosciuto dall'Autorità Regolatoria rispetto alla media di prezzo riconosciuta al "settore".

Per rappresentare il valore (efficacia) delle molecole, e al fine di analizzare la sensibilità dei risultati rispetto ai diversi indicatori utilizzabili, si è utilizzata sia la mediana che la media di OS, espresse tanto in termini di incrementi assoluti (in mesi) che di percentuali (rispetto alla sopravvivenza garantita in media dal comparatore) oltre che la PFS mediana espressa in termini assoluti.

Dalle analisi effettuate emergono differenze significative di *pricing*, correlate tanto all'*endpoint* considerato quanto alla modalità di misurazione. Alcune molecole, come cobimetinib, nivolumab, pazopanib, pembrolizumab, pertuzumab e, in misura nettamente inferiore, afatinib, nab-paclitaxel e temsirolimus, evidenziano in tutte le situazioni residui negativi (e quindi prezzi inferiori all'atteso), che raggiungono valori anche superiori a €20.000 di differenza per l'intero ciclo di terapia. Al contrario, dabrafenib, enzalutamide, radium-223, sunitinib, vemurafenib e, in misura molto inferiore, panitumumab e sorafenib mostrano in tutte le condizioni verificate residui positivi (superiori a €30.000 per dabrafenib, enzalutamide, sunitinib) e quindi prezzi per beneficio incrementale superiori all'atteso. Il segno del residuo, nei modelli con gli incrementi assoluti, per ipilimumab e gefitinib si inverte a seconda che vengano usate le mediane piuttosto che le medie: per il primo farmaco si può ipotizzare che l'utilizzo di una differente metrica colga maggiormente l'incremento in efficacia, mentre per il secondo le curve di OS risultano effettivamente incrociarsi dopo avere raggiunto la mediana.

L'effetto "confondente" della dimensione di mercato appare limitato.

La variabile anno di immissione in commercio appare invece significativa; questo risultato è stato osservato anche in un contesto diverso quale quello governato dall'FDA: Howard et al. [24], oltre a una correlazione semplice tra efficacia e prezzo, identificano una stretta relazione lineare crescente tra prezzo e anno di immissione in commercio.

Non si evidenziano quindi trend di riduzione del prezzo negoziato al peggiorare della situazione economica del Paese, e quindi della maggiore ristrettezza di risorse; piuttosto, le molecole più recenti sembrano costare relativamente di più per unità di beneficio e su questo andamento pesano sicuramente le due nuove molecole registrate per il tumore della prostata (enzalutamide e radium-223).

L'analisi replicata inserendo come variabile indipendente una "dummy" per le molecole riconosciute come "innovazione importante" (ipilimumab, nivolumab, nab-paclitaxel, pembrolizumab, pertuzumab, radium-223 seguendo la categorizzazione proposta da AIFA) non ha dato gli esiti attesi; nello specifico tale variabile non è risultata significativa.

Va rimarcato che nell'analisi non vengono considerati gli sconti confidenziali e neppure eventuali sconti impliciti nei

contratti che prevedono un rimborso condizionato; questo, per alcune singole molecole, può portare a *bias* rilevanti. Va, tuttavia, segnalato che nel tentativo di indagare sull'effettivo effetto di tale tipologia di sconti si è replicata l'analisi di regressione considerando un taglio del costo-terapia del 30% per tutte le molecole che presentano, in almeno un'indicazione, un accordo negoziale: i risultati ottenuti sono risultati assolutamente sovrapponibili a quelli descritti.

Nell'interpretazione dei risultati va ancora considerato che l'analisi non ha potuto considerare l'effetto di altri parametri di efficacia rilevanti, quali sicurezza, qualità della vita dei pazienti, modifiche nel ricorso alle ospedalizzazioni ecc.

Come anticipato, per alcune molecole si evidenziano differenze significative fra "valutazione" in termini di mediana o media di OS, come è reso evidente dal segno del residuo che cambia nei due approcci. Per ipilimumab, ad esempio, utilizzando come riferimento di valore la mediana di OS, appare riconosciuto nell'attribuzione del prezzo di rimborso un *premium price* (come detto, il farmaco in questione è fra i pochi a cui è stato riconosciuto da AIFA lo *status* di "innovazione importante"), ma l'effetto scompare completamente utilizzando come *endpoint* la media. Per dabrafenib, nivolumab e pembrolizumab non è possibile valutare questo andamento perché le mediane di OS non sono state ancora raggiunte.

Non di meno, concentrandoci sempre sugli immunoterapici, pembrolizumab e nivolumab risultano essere similmente sottovalutati quando si considera la PFS come *endpoint* di efficacia, confermando che per tale classe di farmaci si pone un problema di scelta degli indicatori di efficacia ai fini di una corretta valutazione.

L'utilizzo degli incrementi relativi conferma generalmente il verso dei residui ad eccezione di pertuzumab: questa molecola, infatti, a fronte di incrementi assoluti molto consistenti evidenzia incrementi relativi più contenuti essendo la sopravvivenza delle pazienti con questa indicazione già elevata grazie all'utilizzo di trastuzumab.

Infine, l'utilizzo della PFS come *endpoint*, che in alcuni setting può essere considerata come il più adeguato, penalizza senz'altro un immunoterapico come ipilimumab che non dà alcun vantaggio in termini di PFS, e inverte i segni per vemurafenib a seconda che venga considerato l'incremento assoluto o quello relativo.

## Conclusioni

L'analisi condotta ha messo in evidenza che la scelta dell'*endpoint* e del parametro di misurazione (media o mediana) impiegato condiziona la valorizzazione dei farmaci oncologici: questo fatto consolida, peraltro, l'assunto che la decisione, così come richiesto in una logica di HTA, debba avvenire in un contesto multidimensionale.

Appare opportuno procedere a un'approfondita riflessione circa le misure di beneficio impiegate nel processo



di negoziazione, soprattutto in considerazione delle diverse caratteristiche e severità dei tumori, delle differenti risposte dei pazienti al trattamento nonché dei diversi meccanismi di azione dei farmaci utilizzati.

Questo appare ancora “più urgente” quando vengono presi in considerazione gli immuno-terapici di “nuova generazione”: in effetti, per questi ultimi l’analisi mette in rilievo come l’idea del prezzo alto rispetto al loro valore sia in realtà solo apparente e sovente dovuta all’impiego della mediana di sopravvivenza al posto della media (come sembrerebbe giustificato dal meccanismo di azione).

Allo stesso modo, la definizione dei *pricing* appare fortemente condizionata dalla considerazione che i benefici siano espressi in valore assoluto ovvero relativo.

Inoltre, lo studio ha fatto anche emergere l’esistenza di una “flebile” relazione negativa tra prezzi e volumi, sebbene le dimensioni dei mercati siano molto difformi e la relazione prezzi/volumi presumibilmente non lineare, oltre che potenzialmente mascherata da eventuali accordi confidenziali prezzo/volume.

Si evidenzia, altresì, un trend temporale di incremento del prezzo di rimborso: AIFA sembra avere mantenuto livelli sostanzialmente omogenei di *pricing* fino a circa 5 anni fa, mentre le negoziazioni più recenti sembrano premiare alcune nuove molecole a fronte di incrementi in efficacia sostanzialmente modesti.

I principali limiti dell’analisi condotta risiedono nella non considerazione di alcuni parametri che potrebbero avere un impatto significativo sulla valutazione delle singole molecole; ci riferiamo, ad esempio, alla sicurezza e in generale agli *endpoint* che rilevano in termini di qualità della vita dei pazienti, ovvero a eventuali cambiamenti intervenuti nel ricorso all’ospedalizzazione, piuttosto che all’impossibilità di inserire nei prezzi gli sconti confidenziali e impliciti.

## Bibliografia

- Spandonaro F, Giannarelli D, Polistena B. Riflessioni sulla determinazione del valore dei farmaci oncologici: un’analisi sui farmaci di prima linea per i tumori metastatici. *Glob Reg Health Technol Assess.* 2016;3(1):9-15.
- Davies A, Briggs A, Schneider J, et al. The ends justify the mean: outcome measures for estimating the value of new cancer therapies. *Health Outcomes Res Med.* 2012;3(1):e25-36.
- Guyot P, Welton NJ, Ouwens JN, Ades AE. Survival time outcomes in randomized, controlled trials and meta-analyses: the parallel universes of efficacy and cost-effectiveness. *Value Health.* 2011;14:640-6.
- Yang JC, Wu YL, Schuler M, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol.* 2015;16:141-51
- Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(9):1248-60.
- Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med.* 2015;372(1):30-9.
- Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med.* 2014;371(5):424-33.
- Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol.* 2011;29(21):2866-74.
- Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2011;364(26):2517-26.
- Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* 2015;372(4):320-30.
- Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med.* 2013;369(18):1691-703
- Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA, et al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: final results of a phase III trial. *J Clin Oncol.* 2012;30(17):2055-62.
- Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2014;25(7):1346-55.
- Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2013;369(8):722-31.
- Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2015;372(26):2521-32.
- Swain SM, Baselga J, Kim SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(8):724-34.
- Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013;369(3):213-23.
- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359:378-90.
- Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(22):3584-90.
- Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2011;364(6):501-13.
- Kwitkowski VE, Prowell TM, Ibrahim A, et al. FDA approval summary: temsirolimus as treatment for advanced renal cell carcinoma. *Oncologist.* 2010;15(4):428-35.
- Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med.* 2011;364:2507-16.
- IMS Health. Numbers of oncological treatment in Italy. Data on file, 2015.
- Howard DH, Bach PB, Berndt ER, et al. Pricing in the market for anticancer drugs. *J Econ Perspect.* 2015;29(1):139-62.

