

Riflessioni sulla determinazione del valore dei farmaci oncologici: un'analisi sui farmaci di prima linea per i tumori metastatici

Federico Spandonaro¹, Diana Giannarelli², Barbara Polistena¹

¹Università di Roma Tor Vergata, CREA Sanità, Roma - Italy

²Istituto Nazionale Tumori Regina Elena IRCCS, Roma - Italy

Some considerations about the value based pricing in oncology: an analysis on metastatic first line medicinal products

Introduction: In recent years public health systems have faced the challenge of ensuring sustainable costs for innovative medicinal products. The aim of this study is to analyse pricing behaviour applied in the Italian oncology sector.

Methods: The study examined all new oncologic compounds that are reimbursed in Italy, for utilization in the first-line metastatic setting. A regression model was developed to analyse the relation between drug price, clinical benefit, market potential and the year in which reimbursement was granted in Italy. The clinical benefit was measured by increment in Overall Survival respect to standard of care; two different metrics were considered, namely median and mean.

Results: The analysis revealed a strong correlation between price and clinical benefit and a weak negative correlation between prices and volumes; no time trends were observed in reimbursement price reduction. As regards pricing, the Italian Medicines Agency seems to have maintained basically consistent reference levels over the 10 years. Nevertheless, the analysis highlighted significant differences: some compounds showed lower prices than expected; conversely, vemurafenib, sunitinib and, to a much lesser degree, pazopanib prices were higher than expected. The only drug for which price evaluation is inverted depending on whether median or mean values are used is ipilimumab, the only immunotherapeutic compound considered.

Discussion: The study highlights the extent to which the value of oncological drugs depends on the endpoints considered in the analysis, as well as on the metric adopted, confirming that the decision must be multidimensional, as required by a Health Technology Assessment rationale.

Keywords: Italy, Mean, Median, Oncology, Pricing, Survival

Introduzione

Negli ultimi anni i sistemi di sanità pubblica hanno dovuto affrontare la sfida della sostenibilità: sebbene il problema sia complesso, un elemento sostanziale è certamente identificabile nell'introduzione di numerose molecole caratterizzate dall'aver tanto un alto potenziale terapeutico, quanto un costo elevato. Questo fenomeno si scontra con la stagnazione o la riduzione dei budget sanitari.

In questo contesto, la valutazione di costo-efficacia dei trattamenti ha assunto un ruolo fondamentale nella determinazione dell'accettabilità sociale dei trattamenti e quindi

nella garanzia del mantenimento di condizioni di efficienza ed equità nel relativo accesso.

In oncologia il tema della valutazione è particolarmente rilevante, data l'ampia scelta di *endpoints* utilizzabili per la misurazione dell'efficacia dei trattamenti, e anche per i differenti approcci adottati dalle Agenzie Regolatorie. In generale, *overall survival* (OS) viene spesso considerata quale *endpoint* "primario" per determinare il "valore" di un farmaco oncologico, e la mediana della sopravvivenza viene solitamente utilizzata come parametro di misurazione. Tuttavia, il fatto che da un lato i tumori differiscano per severità, caratteristiche e risposta dei pazienti al trattamento e, dall'altro, che le molecole si differenzino per meccanismo di azione, suggerisce l'opportunità di un approfondimento sull'utilizzo dell'OS mediana (1) quale *endpoint*, e anche sull'utilità di integrare l'approccio, eventualmente considerando altre dimensioni di valutazione, adottando una logica di *Health Technology Assessment* (HTA) (2, 3).

Obiettivo

Obiettivo dello studio è analizzare le politiche di *pricing* in campo oncologico in Italia, al fine di valutarne *ex post* la

Accepted: December 14, 2015

Published online: January 28, 2016

Indirizzo per la corrispondenza:

Federico Spandonaro
c/o CREA Sanità
Piazza Antonio Mancini 4
00196 Roma, Italy
Federico.spandonaro@uniroma2.it

coerenza complessiva in diversi scenari disegnati in funzione dell'approccio prescelto per la misurazione del "valore".

Obiettivi specifici del lavoro sono 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) 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 tutte le nuove molecole (come sotto specificato) in campo oncologico utilizzate nei tumori metastatici rimborsate in Italia. Le informazioni sono state desunte dagli studi registrativi e, se il farmaco risulta avere diverse indicazioni, per ognuna si è fatto riferimento allo studio registrativo specifico.

Nell'analisi sono stati inclusi i farmaci:

1. autorizzati negli ultimi 10 anni (2005-2014) e rimborsati in Italia,
2. protetti da brevetto e, se a brevetto scaduto (trastuzumab, cetuximab nel 2014), quelli per cui non è ancora disponibile un biosimilare autorizzato,
3. utilizzati nel setting metastatico di prima linea,
4. per cui la mediana di sopravvivenza è stata raggiunta ed è disponibile,
5. 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 è stato assunto come *endpoint* di efficacia l'OS, mentre sono stati considerati due differenti parametri di misurazione: mediana e media. Anche alla luce dell'avvento dei nuovi farmaci immuno-oncologici, infatti, è sembrato utile confrontare l'effetto della scelta di privilegiare la robustezza statistica offerta dalla mediana, rispetto alla maggiore considerazione degli effetti distributivi resa possibile dall'uso della media.

Quindi, per ogni farmaco, per ogni 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 la curva delle curve di Kaplan Meier pubblicate sulla RCP dell'EMA o in un *paper*, provvedendo a digitalizzare i grafici per un opportuno numero di punti tramite il programma GET-DATA; 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.

Nella Tabella I sono riportati gli incrementi di sopravvivenza rispetto al comparatore per le molecole considerate nell'analisi. Per i medicinali con più di un'indicazione terapeutica, è stato preso in considerazione un solo *endpoint* di efficacia, ottenuto dalla media dei singoli *endpoints* ponderati per il numero di pazienti idonei dato dal potenziale mercato.

Quantità

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 (2014) (21).

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

In ossequio all'obiettivo del contributo - che rimarchiamo essere quello di indagare *ex post* i criteri di rimborso adottati da AIFA - ove per una molecola esistano più indicazioni (ed evidentemente un unico prezzo), è stato necessario aggregare le covariate; in tal caso per l'efficacia si è optato per la media pesata sulla base della dimensione potenziale dei pazienti eleggibili; per la dimensione del mercato si è ritenuto invece corretto usare quella totale, in ossequio alla logica di verificare l'utilizzazione di criteri prezzo-volume.

Costo della terapia farmacologica

Il costo della terapia farmacologica è stato calcolato a partire dai prezzi *ex factory*, pubblicati nella Gazzetta Ufficiale (G.U.) italiana, sottratti gli sconti obbligatori del 5% imposti a luglio e ottobre 2006. Nell'analisi non si è potuto tenere conto degli sconti confidenziali e di eventuali sconti impliciti nei contratti che prevedono un rimborso condizionato.

Nell'elaborazione del costo si è considerata la posologia da scheda tecnica e, ove richiesto, si è tenuto conto del peso corporeo medio dei pazienti; ottenute le unità posologiche per somministrazione, sono state moltiplicate per il loro costo unitario e per il numero di somministrazioni effettuate in un ciclo completo di terapia. Se il trattamento prevedeva durate precise o un numero di cicli prefissato, si sono utilizzate le relative informazioni: altrimenti si è utilizzata la durata mediana di trattamento o si è approssimato questo valore con la mediana del *progression-free survival* (PFS).

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 idonei.

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.

TABELLA I - Overall Survival (incrementi assoluti, espressi in mesi, e percentuali)

Molecola	Terapia	Differenza per mediana	Costo terapia (€)	% Differenza per mediana	Differenza per media	% Differenza per media	Riferimento bibliografico
Bevacizumab	Colorectal	4,70	26.743,12	30,13	2,80	17,00	(4)
Bevacizumab	NSCLC	2,00	31.284,41	19,42	2,60	18,00	(5)
Bevacizumab	RCC	2,00	32.167,48	9,40	1,50	6,33	(6)
Bortezomib	Multiple Myeloma	13,30	61.009,00	30,86	6,40	15,00	(7)
Cetuximab	Head & Neck	2,70	15.624,98	36,49	1,60	16,30	(8)
Cetuximab	Colorectal (EGFR+ & Kras WT)	4,00	23.706,87	20,51	3,20	13,20	(9)
Erlotinib	NSCLC (EGFR+)	3,40	19.650,03	17,44	2,20	11,90	(10)
Ipilimumab	Melanoma	2,10	61.370,00	23,08	5,20	31,00	(11)
Panitumumab	Colorectal (Kras WT)	4,40	33.387,98	22,68	2,20	16,67	(12)
Pazopanib	RCC	-0,90	14.521,10	-3,10	0,60	2,03	(13)
Pemetrexed	Non squamous NSCLC	0,90	16.990,72	8,91	1,20	9,60	(14)
Sorafenib	HCC	2,80	19.439,01	35,44	1,60	18,00	(15)
Sunitinib	RCC	4,50	39.594,21	20,55	2,30	11,00	(16)
Temsirolimus	RCC	3,60	12.606,55	49,32	2,10	18,42	(17)
Trastuzumab	Gastric Her2+	1,40	10.686,02	11,97	3,00	17,50	(18)
Trastuzumab	Breast Her2+	4,80	13.716,35	23,65	3,00	14,00	(19)
Vemurafenib	Melanoma Braf+	3,60	80.230,70	37,50	2,20	21,00	(20)

EGFR = epidermal growth factor receptor; HCC = HepatoCellular Carcinoma; NSCLC = Non Small Cell Lung Cancer; RCC = Renal Cell Carcinoma; WT = wild type.

Modello

L'analisi è stata sviluppata solo per l'utilizzo in prima linea metastatica.

Nello specifico, sono stati messi in relazione, mediante un modello di regressione statistica multivariata, 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^a utilizzate nella regressione sono:

- C costo totale della terapia farmacologica
- 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
- 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").

^a 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.

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 stimati sono interpretabili come *proxy* dei costi incrementali.

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

Di seguito nella Tabella II si riportano i risultati delle regressioni effettuate utilizzando i benefici espressi in termini assoluti. Nella Tabella III vengono riportati i coefficienti di regressione, gli errori standard e i relativi test di significatività.

Le variabili inserite nel modello spiegano l'81,9% della varianza dei costi considerando come parametro di beneficio la media di sopravvivenza, il 79,6% considerando come parametro la mediana.

Nella specificazione che considera come variabile indipendente di efficacia l'incremento della media di sopravvivenza, questo risulta il solo fattore statisticamente significativo ($p = 0,003$); le altre variabili, seppure non significative, risultano avere il segno atteso. In particolare, la dimensione di mercato è negativamente correlata al costo.

Nella seconda specificazione, che considera come variabile di efficacia l'incremento della mediana di sopravvivenza, risultano significativi, e con il segno atteso, tale variabile ($p = 0,006$) e anche l'anno di immissione in commercio ($p = 0,018$).

Dall'analisi emerge come il rapporto medio tra costo farmaceutico incrementale e beneficio incrementale per i farmaci

TABELLA II - Riepilogo del modello 1: "beneficio in termini assoluti"

Modello	R	R-quadrato	R-quadrato corretto	Errore standard della stima
1. $C = a*m+b*Q+d*A$	0,905	0,819	0,764	18.759,177
2. $C = a*M+b*Q+d*A$	0,892	0,796	0,735	19.881,725

TABELLA III - Coefficienti 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	9.793,873	2.540,418	0,754	3,855	0,003
	Q	-8,520	10,684	-0,150	-0,797	0,444
	A	2.356,102	1.812,062	0,298	1,300	0,223
2. $C=a*M+b*Q+d*A$	M	4.717,031	1.354,126	0,588	3,483	0,006
	Q	-12,535	11,476	-0,221	-1,092	0,300
	A	4.672,355	1.646,333	0,590	2,838	0,018

considerati sia pari a €117,526 per ogni anno di vita aggiuntivo considerando come parametro di efficacia la media ed € 56,604 per ogni anno di vita aggiuntivo, considerando come parametro di efficacia la mediana.

Appare evidente, come di seguito discusso, che nelle decisioni di rimborso possono incidere 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.

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 *endpoints* considerati. Valori positivi indicano prezzi (e quindi costi) superiori all'atteso. Gli scarti sono in alcuni casi rilevanti, come anche le differenze di valutazione a seconda dell'*endpoint* di efficacia utilizzato. In un caso (ipilimumab) il segno del residuo cambia a seconda dell'*endpoint* utilizzato.

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

Anche in questo caso i coefficienti dei modelli hanno il segno atteso, mentre la varianza spiegata risulta leggermente inferiore rispetto a quella dei modelli sviluppati sui valori assoluti.

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

Dal confronto dei residui ottenuti adottando le misure di efficacia in termini sia assoluti sia relativi (Fig. 3), in alcuni

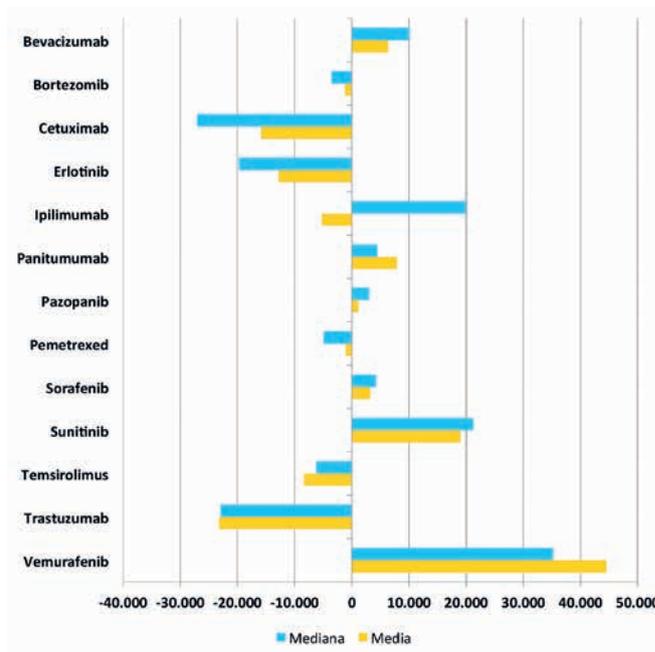


Fig. 1 - Residui della regressione del costo (€) in base a beneficio assoluto, quantità, anno di immissione in commercio.

casi (in particolare per bortezomib, sorafenib e in minore misura bevacizumab) si evidenziano differenze di valutazione importanti.

Più in dettaglio, bortezomib è la molecola che riceverebbe il maggior premio (in termini di *pricing*) qualora la logica adottata fosse quella di misurare i benefici in termini relativi.

Di contro sorafenib (e in misura minore bevacizumab) sconterebbero una valutazione più sfavorevole quando ci si riferisca ai valori in termini relativi.

TABELLA IV - Riepilogo del modello 2: "beneficio in termini relativi"

Modello	R	R-quadrato	R-quadrato corretto	Errore standard della stima
3. $C = a*m\%+b*Q+d*A$	0,886	0,786	0,721	20.404,510
4. $C = a*M\%+b*Q+d*A$	0,843	0,711	0,625	23.674,778

TABELLA V - Coefficienti 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%	1.963,929	591,751	0,850	3,319	0,008
	Q	-1,571	11,643	-0,028	-0,135	0,895
	A	487,470	2.396,040	0,062	0,203	0,843
4. $C = a*M\%+b*Q+d*A$	M%	768,898	324,627	0,551	2,369	0,039
	Q	-4,857	13,446	-0,086	-0,361	0,725
	A	3.334,692	2.268,050	0,421	1,470	0,172

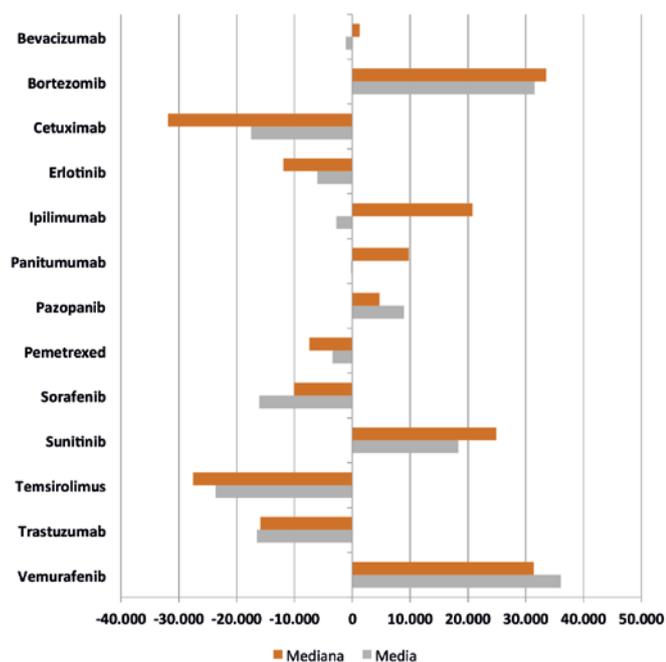


Fig. 2 - Residui della regressione del costo (€) in base a beneficio relativo, quantità, anno di immissione in commercio.

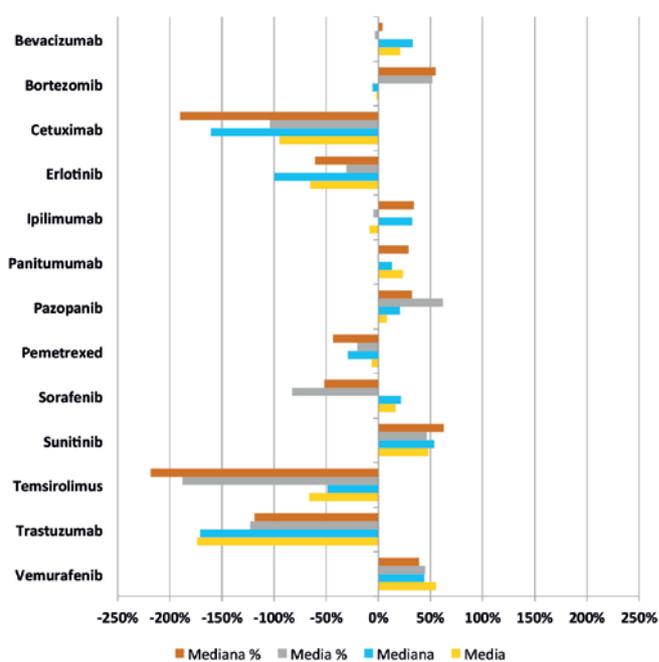


Fig. 3 - Differenze percentuali dei residui dei modelli stimati sul beneficio assoluto e relativo.

Discussione

Tutti i farmaci considerati, trattandosi di farmaci utilizzati 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*; presumendo che tutti questi comparatori abbiano un costo negligibile rispetto a quello delle molecole oggetto di analisi, la pendenza della retta di regressione stimata è interpretabile come una

approssimazione dell'*incremental cost-effectiveness ratio* (ICER) medio delle molecole considerate.

Pertanto gli 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 del settore.

Ciò presuppone che decisioni relative al *pricing* assolutamente "omogenee", basate sull'applicazione di un puro modello "*value based*", o su altri fattori oltre all'efficacia, non

abbiano alcuna influenza significativa sulla negoziazione del prezzo di rimborso.

Si consideri inoltre che, per evitare potenziali *bias*, sono state introdotte fra le covariate le dimensioni del mercato delle molecole (nell'ipotesi di una correlazione negativa fra prezzi e volumi, come suggerito anche dalle rinegoziazioni in caso di estensione di indicazione, che infatti solitamente conducono a riduzioni di prezzo), e l'anno di immissione in commercio (nell'ipotesi di un effetto *vintage*, indotto dalle mutanti condizioni economiche generali).

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

Dalle analisi effettuate emergono differenze significative di *pricing*, correlate tanto all'*endpoint* considerato, quanto alla modalità di misurazione. Alcune molecole, come cetuximab, trastuzumab, temsirolimus, erlotinib e, in misura nettamente inferiore, pemetrexed, 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, vemurafenib, sunitinib e, in misura molto inferiore, pazopanib mostrano in tutte le condizioni verificate residui positivi (superiori a €30.000 per vemurafenib e a €20.000 per sunitinib) e quindi prezzi per beneficio incrementale superiori all'atteso. L'unico farmaco in cui il residuo si inverte a seconda che vengano usate le mediane piuttosto che le medie è ipilimumab, che dobbiamo notare essere l'unica molecola immunoterapica nel campione considerato.

Va rimarcato che, come detto in precedenza, 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.

L'effetto confondente delle dimensioni di mercato, come anche di un eventuale effetto *vintage*, appare limitato, sebbene si osservi una debole evidenza di una relazione negativa fra prezzi e volumi; appare doveroso sottolineare come le dimensioni dei mercati siano comunque molto difformi e le condizioni di accesso al mercato a livello internazionale rendano la relazione prezzi/volumi intrinsecamente non lineare: caso esemplare è quello delle molecole con indicazioni per i NSCLC. Tra l'altro l'"effetto quantità" potrebbe anche essere nascosto da eventuali accordi *price/volume* confidenziali.

Non si evidenziano invece trend di riduzione del prezzo di rimborso accordato al peggiorare della situazione economica del Paese. Anche in questo caso è necessario rimarcare come l'effetto possa essere mascherato dal fatto che nel campione considerato l'unica molecola riconosciuta da AIFA nelle proprie determinazioni (confronta G.U. 45/2013 e G.U. 214/2014) come "innovazione importante" (sempre seguendo la categorizzazione proposta da AIFA) è ipilimumab, e la sua rimborsabilità è recente. Per inciso si noti che il testo della G.U. prevede ugualmente l'applicazione delle riduzioni temporanee di legge sul prezzo del farmaco.

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.

Emerge, infine, come per l'unico farmaco immunoterapico fra quelli considerati si evidenzia una differenza particolarmente significativa fra "valutazione" in termini di mediana o media di OS, come è reso evidente dal segno del residuo che cambia nei due approcci.

In altri termini, 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.

Questo risultato potrebbe anche essere rafforzato se si considera che per ipilimumab sono stati utilizzati i risultati provenienti dallo studio registrativo 024 (11), al posto delle più recenti *pooled* analisi (22) che mostrano una migliore efficacia per ipilimumab in prima linea.

Conclusioni

L'analisi condotta permette di apprezzare quanto la determinazione del valore dei farmaci oncologici dipenda dall'*endpoint* considerato e, anche, dal parametro di misurazione (media o mediana) utilizzato, confermandosi che la decisione debba essere multidimensionale, come richiesto in una logica di HTA.

Le differenti caratteristiche e severità dei tumori, nonché le differenti risposte dei pazienti al trattamento e i differenti meccanismi di azione dei farmaci, suggeriscono l'opportunità di una riflessione sull'utilizzo delle diverse misure di beneficio prese a riferimento nel processo di negoziazione. Questo appare tanto più significativo in presenza dell'avvento degli immunoterapici, per i quali l'analisi dimostra che "la percezione" del prezzo elevato rispetto al loro valore è solo apparente, dovuta all'utilizzo della mediana di sopravvivenza invece della media (come giustificato dal meccanismo di azione specificato).

Analogamente, l'interpretazione del *pricing* è fortemente sensibile alla considerazione dei benefici espressi in termini assoluti o relativi.

L'analisi evidenzia una debole relazione negativa fra 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 *price/volume* confidenziali.

Non si evidenziano trend temporali di riduzione del prezzo di rimborso: AIFA sembra avere mantenuto nel *pricing* livelli sostanzialmente omogenei di riferimento nei 10 anni considerati; sempre tenendo anche conto del fatto che l'unica "innovazione importante" riconosciuta è entrata in commercio di recente e questo può generare un *bias* statistico.

I principali limiti dell'analisi sono relativi al non inserimento di altri parametri, che pure possono impattare significativamente sulle valutazioni relative alle singole molecole: citiamo fra gli altri la sicurezza e in generale gli *endpoints* che rilevano in termini di qualità della vita dei pazienti; inoltre, eventuali modifiche nel ricorso all'ospedalizzazione; oltre che l'impossibilità di inserire nei prezzi gli sconti confidenziali e impliciti.

Da ultimo va considerato che, nei casi in cui il dato mediano/medio di OS non fosse stato disponibile, le valutazioni

dell'Agenzia Regolatoria è presumibile si siano basate su *endpoints* surrogati; sarebbe interessante che eventuali futuri studi approfondiscano questo aspetto, evidenziando il "peso relativo" di fatto assegnato a livello regolatorio a questi *endpoints* surrogati nella definizione del prezzo.

Disclosures

Financial support: This analysis was funded by Bristol-Myers Squibb. Conflict of interest: F. Spandonaro reports unconditioned grants and/or research funds and/or personal fees for educational programs or scientific advice from Abbott, Bayer, Biogen Idec, Biomarine, BMS, Boehringer-Ingelheim, Celgene, Daiichi Sankyo, Edwards, Eli Lilly, Genzyme, GlaxoSmithKline, Janssen Cilag, Johnson & Johnson, Lundbeck, Medac, MSD Italia, Medtronic, Novartis, Novo Nordisk, Obi, Otsuka, Pfizer, Roche, Sanofi Pasteur MSD, Servier, Sigma Tau, Stroder, Teva. B. Polistena has nothing to disclose. D. Giannarelli has nothing to disclose.

Bibliografia

- Karweit J, Nanavati S, Van Baardewijk M, et al. Assessing relative clinical value across tumor types in metastatic disease. Presented at the ISPOR 14th Annual European Congress, Madrid (Spain), November 5-8, 2011.
- 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.
- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(23):2335-42.
- Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel–Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2006;355:2542-50.
- Escudier B, Bellmunt J, Négrier S, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol*. 2010;28(13):2144-50.
- San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2008;359:906-17.
- Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2008;359:1116-27.
- Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009;360:1408-17.
- Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(3):239-46.
- 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.
- 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.
- Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3543-51.
- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008;359:378-90.
- Pfizer. SUTENT- sunitinib malate capsule: Highlights of prescribing information. 6/2014. Retrieved from <http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id = 607> (last accessed 06/2015).
- 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.
- Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9742):687-97.
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001;344(11):783-92.
- 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.
- Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, et al. Pooled analysis of long-term survival data from Phase II and Phase III trials of ipilimumab in metastatic or locally advanced, unresectable melanoma. *Eur J Cancer*. 2013;49(suppl 2):abstract 24LBA.