Check for updates

GRHTA
eISSN 2283-5733

Glob Reg Health Technol Assess 2017; 4(1): e7-e10
DOI: 10.5301/grhta.5000244
ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Open Access

Valutazione della politica di pricing dei farmaci oncologici innovativi: correlazione tra costi e sopravvivenza in 15 Paesi europei

Daniele Mengato[1,2], Francesca Decannas[3]

[1] Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Padova, Padova - Italy
[2] Società Italiana di Farmacia Clinica e Terapia (SIFaCT), Milano - Italy
[3] Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Dipartimento di Chimica e Tecnologie del Farmaco, Università degli Studi di Roma "La Sapienza", Roma - Italy

Evaluating national pricing policies of innovative anti-cancer drugs: correlation analysis between costs and survival in 15 European countries

Introduction: In recent years, public health systems in Europe have faced the challenge of sustainability in different ways. The aim of this study is to analyse the pricing policies of 15 European countries by studying the correlation between cost and survival of a series of anti-cancer drugs.
Methods: Our study assessed nine anti-cancer drugs licensed by EMA in the last decade. Clinical benefits, measured as overall survival (OS) and progression free survival (PFS), were obtained from EPAR or randomized controlled trials, while nominal and real prices in the 15 different countries (including discounts) were derived from a published study. We performed a correlation analysis between cost and OS for each indication of any given drug.
Results: Only two countries (Hungary and Lithuania) demonstrated a strong correlation coefficient in the OS analysis. The PFS analysis has shown better results with 12 countries, with R values higher than 0.20.
Discussion: To the best of our knowledge, this is the first study in which the correlation between costs and outcomes has been studied in a large number of countries. Our results showed that, in these countries, prices had generally a poor correlation with OS and a better correlation with PFS.

Keywords: Anticancer drug, Correlation, Oncology, Overall survival, Pricing policy, Progression free survival

Introduzione

Il problema della sostenibilità dei sistemi sanitari nazionali è oggetto di crescente attenzione da parte degli esperti della materia. Un elemento di ben nota criticità è legato alla disponibilità sempre maggiore di farmaci innovativi, soprattutto in ambito onco-ematologico. Poiché molti di questi farmaci presentano costi molto elevati, renderli disponibili in un contesto di riduzione del finanziamento sanitario rappresenta una sfida (1).

Sul tema dell'introduzione di nuovi farmaci oncologici sono state spesso condotte analisi di costo-efficacia indirizzate al confronto tra il farmaco innovativo e lo *standard of care* (2). Essendovi variazioni rilevanti nel costo dei farmaci oncologici tra Paese e Paese, è necessario eseguire queste analisi adottando di volta in volta una prospettiva specifica per il Paese considerato. Meno frequentemente è stato studiato il rapporto tra il costo locale dei trattamenti antitumorali e l'*endpoint* di riferimento (es. *overall survival*, OS) (3, 4).

Uno studio recente (5) ha valutato la correlazione tra costo incrementale e OS incrementale nel campo dei farmaci oncologici e in particolare ha studiato il grado di correlazione tra queste due variabili confrontandolo tra quattro diversi Paesi (Stati Uniti, Scandinavia, Giappone, Italia). Ciò ha un chiaro razionale: valutare se l'elevato costo incrementale di questi nuovi farmaci sia, oppure no, correlato al beneficio incrementale che viene a determinarsi nei pazienti che ricevono il nuovo farmaco. I risultati hanno mostrato che questa correlazione è modestissima o addirittura inesistente. D'altro lato, la teoria per cui il costo del nuovo farmaco dipende dai costi generali che il produttore deve sostenere per le attività di ricerca e sviluppo (6), pur invocata spesso dall'industria, ha finora trovato uno scarsissimo riscontro nei dati oggettivi.

L'obiettivo del presente lavoro è quello di studiare la correlazione tra costo del trattamento oncologico e i suoi rispettivi valori di OS e PFS (beneficio) eseguendo questa analisi separatamente per 15 diversi Paesi europei. Sia il costo che il beneficio sono stati valutati come parametro assoluto e non

Accepted: September 27, 2016
Published online: November 4, 2016

Indirizzo per la corrispondenza:
Daniele Mengato
Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera
Dipartimento di Scienze del Farmaco
Università degli Studi di Padova
Via Marzolo 5
35131 Padova, Italy
daniele.mengato@gmail.com

© 2016 The Authors. This article is published by Wichtig Publishing and licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0). Any commercial use is not permitted and is subject to Publisher's permissions. Full information is available at www.wichtig.com

come parametro incrementale, assumendo che il farmaco innovativo sia responsabile praticamente *in toto* del beneficio. Anche se l'approccio incrementale (vedasi Russi et al (6)) è ritenuto, in teoria, preferibile, molte sono le analisi in campo oncologico che hanno impiegato l'approccio "assoluto" (vedasi Gozzo et al (7)).

L'analisi è stata effettuata utilizzando come *endpoint* sia la PFS, che ha il vantaggio di non essere influenzata dalle successive linee di trattamento, sia la OS, che invece meglio riflette gli esiti che complessivamente si determinano nei pazienti arruolati nel *trial*.

Materiali e metodi

Nella nostra analisi sono stati presi in esame nove farmaci antitumorali autorizzati da EMA nell'ultimo decennio. I dati di sopravvivenza sono stati ricavati dagli studi registrativi di ciascun farmaco e, ove non fosse presente un dato in termini di OS e/o di PFS, da altri studi controllati randomizzati (RCT) presenti in letteratura, in particolare dall'articolo di Martone et al (8). Per quanto riguarda i costi dei diversi trattamenti, abbiamo fatto riferimento a quanto riportato da van Harten et al (9), nel cui articolo sono stati raccolti il costo reale e il costo ufficiale dei vari farmaci considerati in 15 diversi Paesi europei. Per la nostra valutazione è stato preso in considerazione il prezzo reale (ossia quello comprensivo di varie scontistiche) come riportato nel citato articolo. Soltanto nei casi in cui questo dato non era disponibile è stato utilizzato il prezzo ufficiale.

Per ciascun farmaco abbiamo incluso tutte le diverse indicazioni per cui fossero disponibili entrambi i dati di OS e PFS oltre alla posologia indicata in scheda tecnica, grazie alla quale abbiamo calcolato il costo per ciclo di trattamento. Quest'ultimo è stato calcolato, per carcinomi sia maschili che femminili, considerando il peso di 70 kg e la superficie di 1,8 m^2, mentre per i carcinomi esclusivamente femminili abbiamo usato come riferimento il peso di 60 kg e la superficie corporea di 1,6 m^2.

Il costo-terapia finale è stato ottenuto calcolando il costo del ciclo d'induzione, se previsto, sommato al costo di ogni singolo ciclo di terapia moltiplicato per il numero massimo di cicli come da scheda tecnica (RCP), o per il numero massimo di cicli al quale un individuo può essere sottoposto in base alla PFS del farmaco per quella determinata indicazione. Nel caso in cui in RCP non fosse specificato lo stop della terapia al momento di un'eventuale progressione, il costo è stato calcolato in relazione all'OS o alla PFS a seconda dell'analisi richiesta.

Per il calcolo dell'indice di correlazione (R) abbiamo eseguito due analisi separate che, come prima variabile, hanno ambedue considerato il costo (quale sopra indicato) e, come seconda variabile, hanno considerato la OS oppure la PFS. Questa duplice analisi è stata ripetuta separatamente per ciascuno dei 15 Paesi europei.

Risultati

La Tabella I riporta le indicazioni dei nove farmaci inclusi nella nostra analisi con i rispettivi valori di OS e PFS. Per ciascuna indicazione è riportata anche l'eventuale dicitura di fine trattamento presente in RCP.

I Paesi per i quali è stato calcolato l'indice di correlazione sono i seguenti: Italia, Romania, Ungheria, Polonia, Lituania, Repubblica Ceca, Estonia, Portogallo, Spagna, Francia, Germania, Regno Unito, Belgio, Paesi Bassi, Norvegia.

Le Tabelle II e III riportano i valori di R calcolati per ciascuno dei 15 Paesi sopra riportati in relazione all'*endpoint* (OS o PFS, rispettivamente). Per ogni valore di R è stato calcolato anche il *p-value*.

Nella relazione tra costo assoluto della terapia e valore assoluto di OS, gli indici di correlazione mostrano valori negativi e privi di significatività statistica in ben 12 Paesi sui 15 analizzati. Solo per due Paesi, ossia Ungheria (R = 0,633) e Lituania (R = 0,466), si osserva una correlazione statisticamente significativa oltre che di segno positivo.

L'analisi basata sulla PFS mostra una correlazione positiva per 14 Paesi su 15 (essendo l'Estonia l'unico paese con R negativo), ma la soglia della significatività è raggiunta solo per Lituania (R = 0,624), Ungheria (R = 0,610) e Germania (R = 0,517).

Discussione

Per quanto è a nostra conoscenza, questo studio è il primo che si è posto l'obiettivo di valutare, in una serie numerosa di Paesi, la correlazione tra OS o PFS e costo dei farmaci oncologici.

L'analisi ha dimostrato come il costo dei farmaci sia scarsamente correlato con gli *outcome* tipici osservati nei pazienti oncologici (OS e PFS). Da un lato, la correlazione tra costo e PFS si è dimostrata "meno peggiore" rispetto alla correlazione tra costo e OS. D'altro lato, questa differenza potrebbe dipendere dal fatto che OS, rispetto a PFS, è maggiormente influenzata da numerosi e importanti fattori confondenti, cosicché il quadro globale fornito dalla nostra analisi resta comunque un quadro di scarsa correlazione tra costi ed esiti.

Un punto di forza del nostro studio è rappresentato dall'omogeneità dei farmaci presi in esame, che sono stati infatti gli stessi per ogni Paese considerato. Ciò ha facilitato il confronto tra i valori di R paese-specifici delle varie analisi, lasciando come unico criterio differenziale tra Paesi la politica locale di *drug pricing*.

Il nostro studio presenta alcune limitazioni. Innanzitutto, non per tutti i Paesi analizzati era disponibile il costo reale del farmaco (ossia comprensivo di eventuali scontistiche); ove necessario (e segnatamente in un numero variabile di farmaci nelle analisi riguardanti Ungheria, Polonia, Repubblica Ceca, Portogallo, Germania, Regno Unito, Norvegia; cfr. articolo di van Harten et al (9)), tale valore è stato sostituito dal prezzo ufficiale.

Un'altra limitazione riguarda la mancanza del prezzo di alcuni farmaci in alcuni Paesi. In particolare, non era riportato alcun prezzo per tre farmaci in Polonia (Perjeta®, Mabthera® e Xtandi®) e per due in Estonia (Zelboraf® e Xtandi®). Ciò potrebbe avere causato alcune disomogeneità nei valori di R.

Un'ulteriore criticità riguarda la presenza di due farmaci per patologie ematologiche a lunga aspettativa di sopravvivenza, che si differenziano dagli altri farmaci e introducono quindi un elemento di eterogeneità nell'analisi. Tuttavia, abbiamo deciso di mantenere questi due trattamenti nell'analisi allo scopo di garantire un'adeguata rappresentatività del nostro campione di farmaci rispetto all'attuale *real world*.

© 2016 The Authors. Published by Wichtig Publishing

TABELLA I - Farmaci inclusi nell'analisi con relative indicazioni terapeutiche, valori di OS e PFS

Indicazione	Trattamento in esame	Controllo	Stop trattamento in RCP	OS mediana (mesi)	PFS mediana (mesi)
Carcinoma mammario metastatico	Trastuzumab + Docetaxel	Docetaxel	Non specificato	31,2	11,7
Carcinoma gastrico metastatico	Trastuzumab + Chemioterapia (FU o Capecitabina + Cisplatino)	Chemioterapia (Fu o Capecitabina + Cisplatino)	Non specificato	13,8	6,7
Carcinoma mammario metastatico	Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel	Trastuzumab + Docetaxel	Fino a progressione o tossicità	56,5	18,5
Linfoma non-Hodgkin follicolare, ricaduto/ refrattario (mantenimento)	Rituximab	Osservazione	Fino a progressione o per un massimo di 2 anni	127,2	42,2
Leucemia linfatica cronica/in associazione	Rituximab + Fludarabina + Ciclofosfamide	Fludarabina + Ciclofosfamide	Per un massimo di 6 cicli (esclusa induzione)	108,0	55,0
Carcinoma metastatico del colon e del retto	Bevacizumab + XELOX o Bevacizumab + FOLFOX-4	XELOX o FOLFOX-4	Fino a progressione o tossicità	21,2	9,4
Carcinoma mammario metastatico	Bevacizumab + Paclitaxel	Paclitaxel	Fino a progressione o tossicità	26,5	11,4
Carcinoma polmonare non a piccole cellule	Bevacizumab + Cisplatino + Gemcitabina	Cisplatino + Gemcitabina	Fino a progressione o tossicità	13,6	6,4
Carcinoma renale avanzato e/o metastatico	Bevacizumab + Interferone alfa-2a	Interferone alfa-2a	Fino a progressione o tossicità	23,3	10,2
Carcinoma della cervice	Bevacizuamb + Paclitaxel + Cisplatino	Paclitaxel + Cisplatino	Fino a progressione o tossicità	16,8	8,3
Trattamento in prima linea del carcinoma ovarico epiteliale, carcinoma delle tube di Falloppio e carcinoma peritoneale primario	Bevacizumab + Carboplatino + Paclitaxel	Carboplatino + Paclitaxel	Fino a progressione o tossicità o massimo 15 mesi	57,4	14,7
Trattamento della recidiva di malattia platino-sensibile del carcinoma ovarico epiteliale, carcinoma delle tube di Falloppio e carcinoma peritoneale primario	Bevacizumab + Carboplatino + Gemcitabina	Carboplatino + Gemcitabina	Fino a progressione o tossicità	33,6	12,4
Trattamento della recidiva di malattia platino-resistente del carcinoma ovarico epiteliale, carcinoma delle tube di Falloppio e carcinoma peritoneale primario	Bevacizumab + 5-FU/Acido folico	5-FU/Acido folico	Fino a progressione o tossicità	16,6	6,7
Melanoma avanzato non resecabile o metastatico	Ipilimumab + Gp100	Gp100	Per un totale di 4 dosi	10,0	2,8
Leucemia linfoblastica acuta (Ph+) recidivante o refrattaria	Imatinib + Chemioterapia	Chemioterapia standard	Fino a progressione	9,0	3,1
Malattia mielodisplasica/mieloproliferativa	Imatinib	Non specificato	Fino a progressione	65,0	49,0
Tumori stromali del tratto gastrointestinale	Sunitinib	Placebo	Non specificato	18,2	6,025
Carcinoma renale metastatico	Sunitinib	Interferone alfa	Non specificato	28,7	11,825
Tumori neuroendocrini pancreatici	Sunitinib	Placebo	Non specificato	38,6	11,4
Melanoma avanzato non resecabile o metastatico (BRAF v600+)	Vemurafenib	Dacarbazina	Fino a progressione o tossicità	13,2	6,87
Tumore della prostata metastatico resistente alla castrazione asintomatico naïve	Enzalutamide	Placebo	Non specificato	32,4	15,7
Tumore della prostata metastatico resistente alla castrazione asintomatico in progressione	Enzalutamide	Placebo	Non specificato	18,4	8,3

OS = *overall survival*; PFS = *progression-free survival*; RCP = riassunto delle caratteristiche del prodotto.

© 2016 The Authors. Published by Wichtig Publishing

TABELLA II - Correlazione tra costo e *overall survival* (OS) per nove farmaci antitumorali: ranking in ordine decrescente dei 15 Paesi inclusi nell'analisi

Paese	R	*p-value*
Ungheria	0,633	0,001
Lituania	0,466	0,029
Germania	0,088	0,697
Repubblica Ceca	-0,011	0,961
Portogallo	-0,028	0,901
Polonia	-0,050	0,825
Francia	-0,069	0,760
Italia	-0,083	0,713
Spagna	-0,086	0,703
Paesi Bassi	-0,094	0,677
Norvegia	-0,096	0,671
Belgio	-0,130	0,564
Regno Unito	-0,159	0,480
Estonia	-0,256	0,250
Romania	-0,362	0,099

R = indice di correlazione.

TABELLA III - Correlazione tra costo e *progression-free survival* (PFS) per nove farmaci antitumorali: ranking in ordine decrescente dei 15 Paesi inclusi nell'analisi

Paese	R	*p-value*
Lituania	0,624	0,002
Ungheria	0,610	0,003
Germania	0,517	0,014
Repubblica Ceca	0,302	0,172
Portogallo	0,284	0,200
Italia	0,249	0,264
Polonia	0,237	0,288
Francia	0,229	0,305
Spagna	0,213	0,341
Paesi Bassi	0,210	0,348
Norvegia	0,206	0,358
Belgio	0,143	0,526
Regno Unito	0,101	0,655
Romania	0,032	0,888
Estonia	0,209	0,351

R = indice di correlazione.

In conclusione, il nostro studio ha la peculiarità di avere studiato in numerosi Paesi europei la correlazione tra costo e OS o PFS di diversi farmaci oncologici ad alto costo, rappresentando il primo lavoro che abbia analizzato questo dato in un'area geografica vasta ed eterogenea.

Acknowledgment

The authors would like to thank Dr. Andrea Messori for his valuable support in preparing this study.

Disclosures

Financial support: No financial support was received for this submission.
Conflict of interest: The authors declare they have not conflict of interest.

Bibliografia

1. 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. Global & Regional Health Technology Assessment. 2016;3(1):9-15.
2. McCabe C, Claxton K, Culyer A. The NICE cost-effectiveness threshold: what it is and what that means. Pharmacoeconomics. 2008;26:733-44.
3. 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.
4. 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.
5. Mengato D, Messori A. Pricing of innovative drugs: correlation between incremental cost and survival gain in four countries. Ther Adv Med Oncol. 2016;8(4):309-11.
6. Russi A, Serena M, Palozzo AC. Il prezzo dei farmaci oncologici va correlato al costo di sviluppo e produzione o al valore economico dell'efficacia clinica? Recenti Prog Med. 2016;107: 181-5.
7. Gozzo L, Navarria A, Drago V, et al. Linking the price of cancer drug treatments to their clinical value. Clin Drug Investig. 2016;36(7):579-89.
8. Martone N, Lucioni C, Mazzi S, Fadda V. Cost-effectiveness evaluation of oncological drugs newly marketed in Italy. Global & Regional Health Technology Assessment. 2014;1(1): 3-15.
9. van Harten WH, Wind A, de Paoli P, Saghatchian M, Oberst S. Actual costs of cancer drugs in 15 European countries. Lancet Oncology. 2016;17(1):18-20.

© 2016 The Authors. Published by Wichtig Publishing