



# APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA IN ONCOLOGIA

Lucia Gozzo

*27 settembre 2014  
Astoria Palace Hotel , Palermo*

# APPROPRIATEZZA IN ONCOLOGIA

**INDICAZIONE  
CORRETTA**

**RAPPORTO  
BENEFICIO/RISCHIO  
FAVOREVOLE**

**COSTO/BENEFICIO**

# CRITICITÀ IN ONCOLOGIA

1. Processi registrativi molto rapidi
2. Predittività della risposta clinica scarsa e imprevedibile
3. Costi elevati

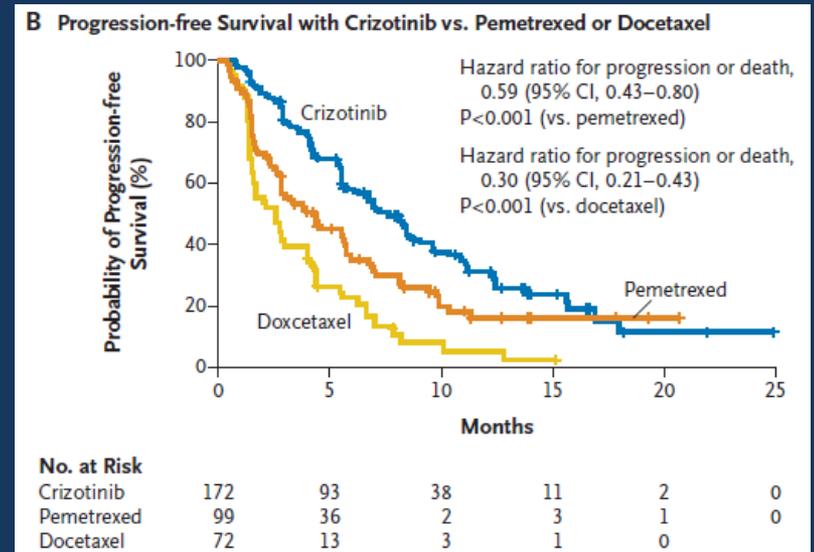
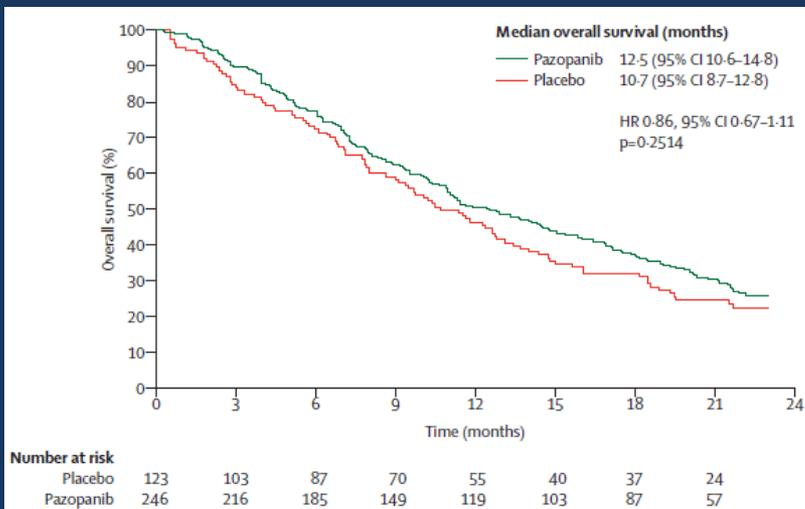
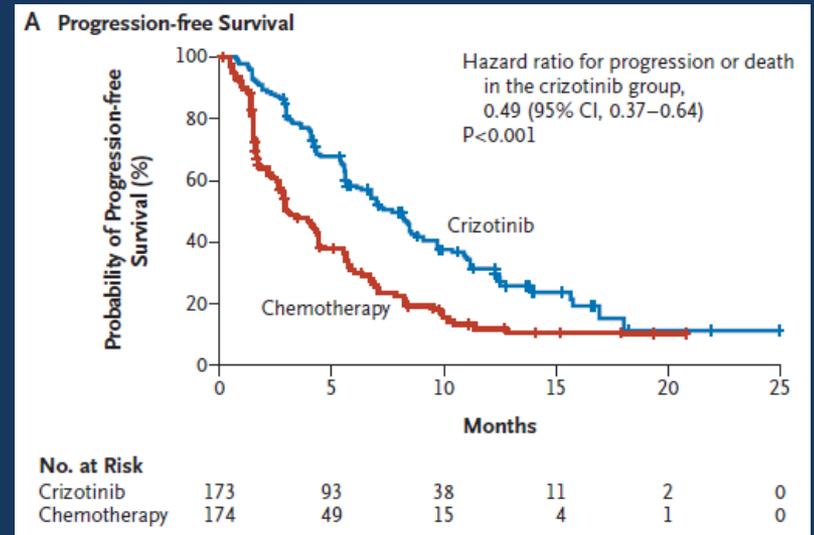
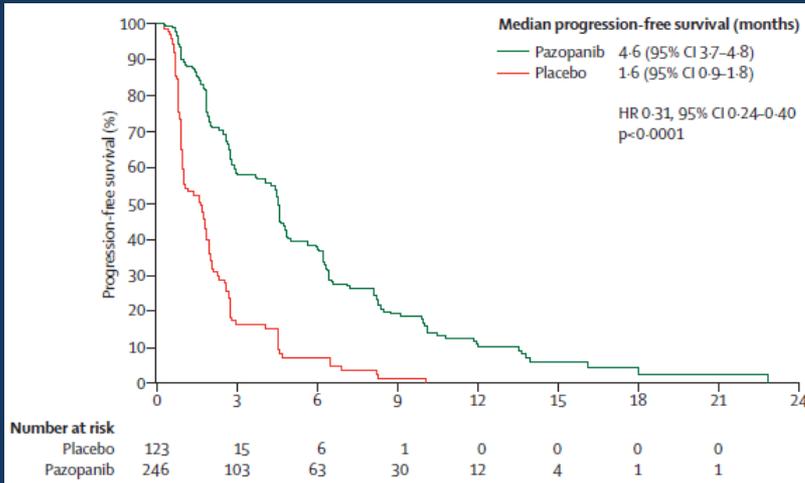
# INNOVAZIONE, SOSTENIBILITÀ E APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA IN ONCOLOGIA

FDA e EMA approvano la maggior parte dei farmaci oncologici sulla base di dati di attività, quindi senza dati di efficacia e di tossicità a lungo termine.

Dal 1990 al 2002 la FDA ha approvato 71 farmaci di cui solo 18 (meno di 1/3) con dati di efficacia. Tra il 1995 e il 2004 l'EMA ha approvato con dati di efficacia solo 2 su 27 indicazioni dei 14 farmaci registrati.

L'approvazione sulla base di *endpoint* surrogati [come la risposta obiettiva, la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e così via] è dimostrato che ritarda l'esecuzione da parte dell'industria di studi controllati di efficacia (come richiesto dalla FDA): per 8 farmaci così approvati gli studi di conferma saranno completati in circa 10 anni (Mitka M et al. JAMA 2003; 289: 3227-9).

# OUTCOME STUDI REGISTRATIVI: PAZOPANIB-CRIZOTINIB



## ORIGINAL ARTICLE

Efficacy and Safety of Vismodegib  
in Advanced Basal-Cell Carcinoma

-Approvazione FDA ed EMA (condizionata all'esecuzione di ulteriori studi)

-Studio di fase II, in aperto

-Pazienti affetti da carcinoma basocellulare in fase metastatica o localmente avanzata inoperabile, mancanza di alternative terapeutiche.

-Eventi avversi seri (anche fatali, anche se non noto il legame con l'assunzione del farmaco)

**Table 2. Primary and Secondary Efficacy End Points and Treatment Duration.\***

Outcome	Metastatic Basal-Cell Carcinoma (N=33)		Locally Advanced Basal-Cell Carcinoma (N=63)	
	Independent Review	Site Investigators	Independent Review	Site Investigators
Objective response — no. (%)	10 (30)	15 (45)	27 (43)	38 (60)
95% CI	16–48	28–62	30–56	47–72
P value	0.001		<0.001	
Stable disease — no. (%)	21 (64)	15 (45)	24 (38)	15 (24)
Progressive disease — no. (%)	1 (3)	2 (6)	8 (13)	6 (10)
Data missing or could not be evaluated — no. (%)	1 (3)	1 (3)	4 (6)	4 (6)
Median duration of response — mo	7.6	12.9	7.6	7.6
Median progression-free survival, based on independent review — mo	9.5		9.5	
Duration of treatment — mo†				
Median	10.0		9.7	
Range	0.7–16.4		1.1–18.7	
Patients still receiving treatment — no./total no. (%)‡	19/33 (58)		32/71 (45)	



## Approval After Phase I: Ceritinib Runs the Three-Minute Mile

BRUCE A. CHABNER

Massachusetts General Hospital Cancer Center, Boston, Massachusetts, USA

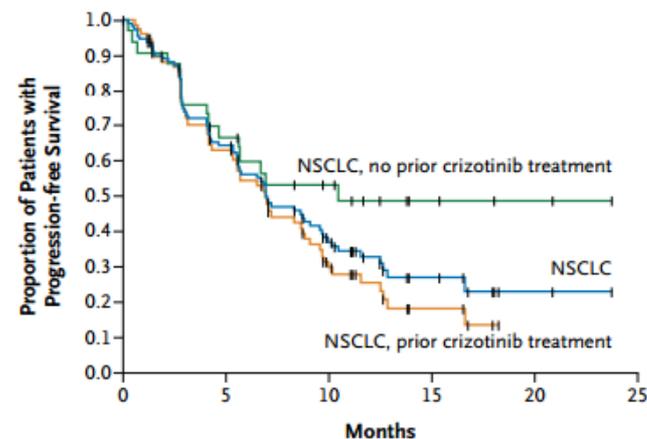
Disclosures of potential conflicts of interest may be found at the end of this article.

There is much still to be learned about ceritinib. One of the few disadvantages of early approval is often the lack of precise information about optimal dose and the influence of organ dysfunction and feeding on pharmacokinetics and bioavailability. The recommended dose of ceritinib (750 mg/m<sup>2</sup>) may not be optimal, as 62% of those who began treatment at this dose required dose reduction. The drug has a long terminal half-life in plasma of 40 hours and may accumulate with repeated dosing. The drug is given without food according to the label, but may be increasingly well absorbed with a fatty meal. Further pharmacokinetic studies with and without food, and at intermediate doses, are necessary to obtain a fuller picture of clinical pharmacokinetics and optimal scheduling.

A second reality of early approval is the incomplete knowledge of side effects. At the recommended dose, ceritinib caused a substantial degree of gastrointestinal toxicity, including elevated pancreatic and liver enzymes, diarrhea, and also four instances of interstitial lung disease, all of which have been noted frequently with other targeted drugs. Reason for caution is reflected in the recent experience with ponatinib, in which, after its accelerated approval for T315I-mutant CML, a phase III trial revealed unexpected thrombotic episodes, leading to restrictions on its clinical use [4]. Thus fur-

been resolved. Thus, despite its early approval and its clear promise as a more potent and effective drug, much remains to be learned about both efficacy and toxicity.

## Ceritinib in ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer



No. at Risk	0	5	10	15	20	25
NSCLC, no prior crizotinib treatment	34	21	13	4	2	0
NSCLC	114	66	30	9	2	0
NSCLC, prior crizotinib treatment	80	45	17	5	0	0

-Approvazione FDA aprile 2014

-Studio di fase I allargato, in aperto

-Pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule metastatico precedentemente trattati con crizotinib.

# INNOVAZIONE, SOSTENIBILITÀ E APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA IN ONCOLOGIA

## Endpoint

Gli studi sui nuovi farmaci dovrebbero avere come *endpoint* principale la sopravvivenza e/o la qualità di vita, mentre gli *endpoint* surrogati siano analizzati come *endpoint* secondari

## Analisi ad interim

Non si dovrebbero condurre analisi ad interim, o comunque, dovrebbero essere pianificate correttamente. In ogni caso mai dovrebbero essere eseguite su un *endpoint* diverso da quello di efficacia, che è la sopravvivenza complessiva

## Trattamenti di confronto

Non sempre il trattamento di confronto è realmente il migliore esistente in termini di efficacia/tossicità. Si dovrebbe porre molta attenzione nel valutare l'appropriatezza della scelta del trattamento di confronto

## Studi di non inferiorità

Gli studi di non inferiorità sono discutibili sotto molti profili, in quanto già in fase di pianificazione stabiliscono di non voler dimostrare una maggiore efficacia del nuovo farmaco, ma solo di verificare che non sono inferiori rispetto ad una terapia standard.

# RECOMMENDED TARGETS FOR MEANINGFUL CLINICAL TRIAL GOALS

VOLUME 32 · NUMBER 12 · APRIL 20 2014

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ASCO SPECIAL ARTICLE

## American Society of Clinical Oncology Perspective: Raising the Bar for Clinical Trials by Defining Clinically Meaningful Outcomes

Lee M. Ellis, David S. Bernstein, Emile E. Voest, Jordan D. Berlin, Daniel Sargent, Patricia Cortazar, Elizabeth Garrett-Mayer, Roy S. Herbst, Rogerio C. Lilenbaum, Camelia Sima, Alan P. Venook, Mithat Gonen, Richard L. Schilsky, Neal J. Meropol, and Lowell E. Schnipper

È stato in genere concordato che un miglioramento in *overall survival* (OS) di almeno il **20%** sia critico per definire un *outcome* clinicamente significativo.

Cancer Type	Patient Population	Current Baseline Median OS (months)	Primary End Point		Secondary End Point	
			Improvement Over Current OS That Would Be Clinically Meaningful (months)	Target HRs	Improvement in 1-Year Survival Rate (%)*	Improvement in PFS (months)
Pancreatic cancer	FOLFIRINOX-eligible patients	10 to 11 <sup>19</sup>	4 to 5	0.67 to 0.69	48 → 63	4 to 5
Pancreatic cancer	Gemcitabine or gemcitabine/nab-paclitaxel-eligible patients	8 to 9 <sup>20,21</sup>	3 to 4	0.6 to 0.75	35 → 50	3 to 4
Lung cancer	Nonsquamous cell carcinoma	13 <sup>22</sup>	3.25 to 4	0.76 to 0.8	53 → 61	4
Lung cancer	Squamous cell carcinoma	10 <sup>23</sup>	2.5 to 3	0.77 to 0.8	44 → 53	3
Breast cancer	Metastatic triple negative, previously untreated for metastatic disease	18 <sup>24,25</sup>	4.5 to 6	0.75 to 0.8	63 → 71	4
Colon cancer	Disease progression with all prior therapies (or not a candidate for standard second- or third-line options)	4 to 6 <sup>26</sup>	3 to 5	0.67 to 0.67	25 → 35	3 to 5

Abbreviations: FOLFIRINOX, leucovorin, fluorouracil, irinotecan, and oxaliplatin; HR, hazard ratio; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.  
\*Current → target.

# CRITICITÀ IN ONCOLOGIA

1. Processi registrativi molto rapidi
2. Predittività della risposta clinica scarsa e imprevedibile
3. Costi elevati

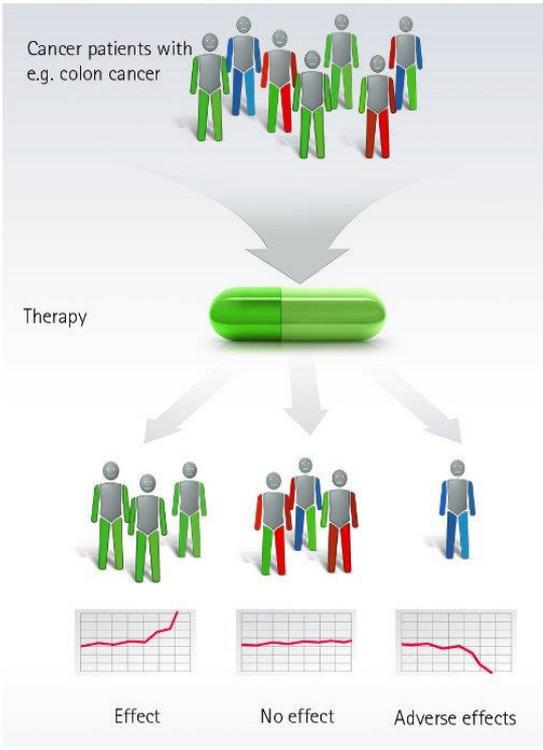
*“È più importante sapere quale tipo di persona ha una malattia,  
che sapere quale tipo di malattia ha una persona.”*

*Ippocrate*

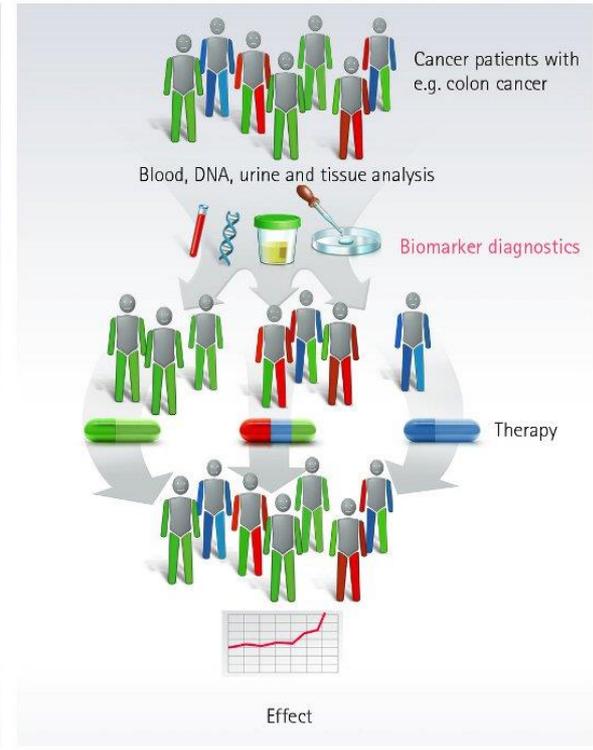
# VARIABILITÀ INTERINDIVIDUALE

## Personalized medicine: tailored treatments

Medicine of the present: one treatment fits all



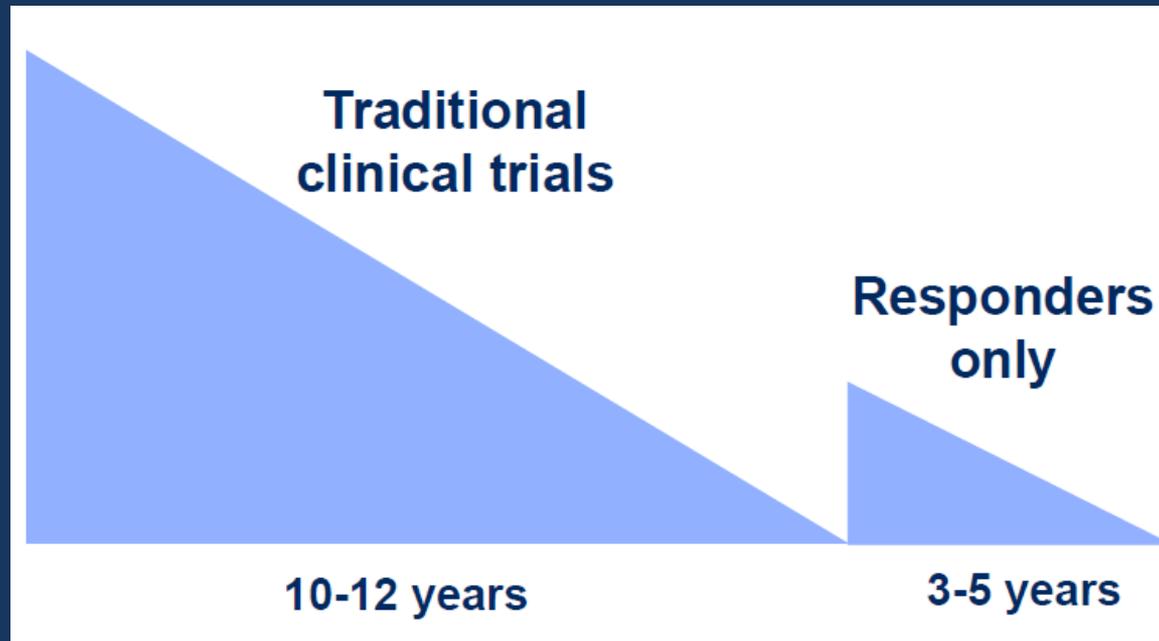
Medicine of the future: more personalized diagnostics



## PERSONALIZED MEDICINE

*“a medical model using molecular profiling technologies for tailoring the right therapeutic strategy for the right person at the right time”.*

# MEDICINA PERSONALIZZATA E NUOVI TRIAL CLINICI



Gli **studi farmacogenomici** dei sottogruppi specifici di pazienti potrebbero ridurre i tempi della ricerca clinica di circa 3-5 anni, aumentando le informazioni sul profilo rischio/beneficio ma anche incrementando l'efficienza economica e la sostenibilità, l'accesso alle terapie e migliorando la salute globale.

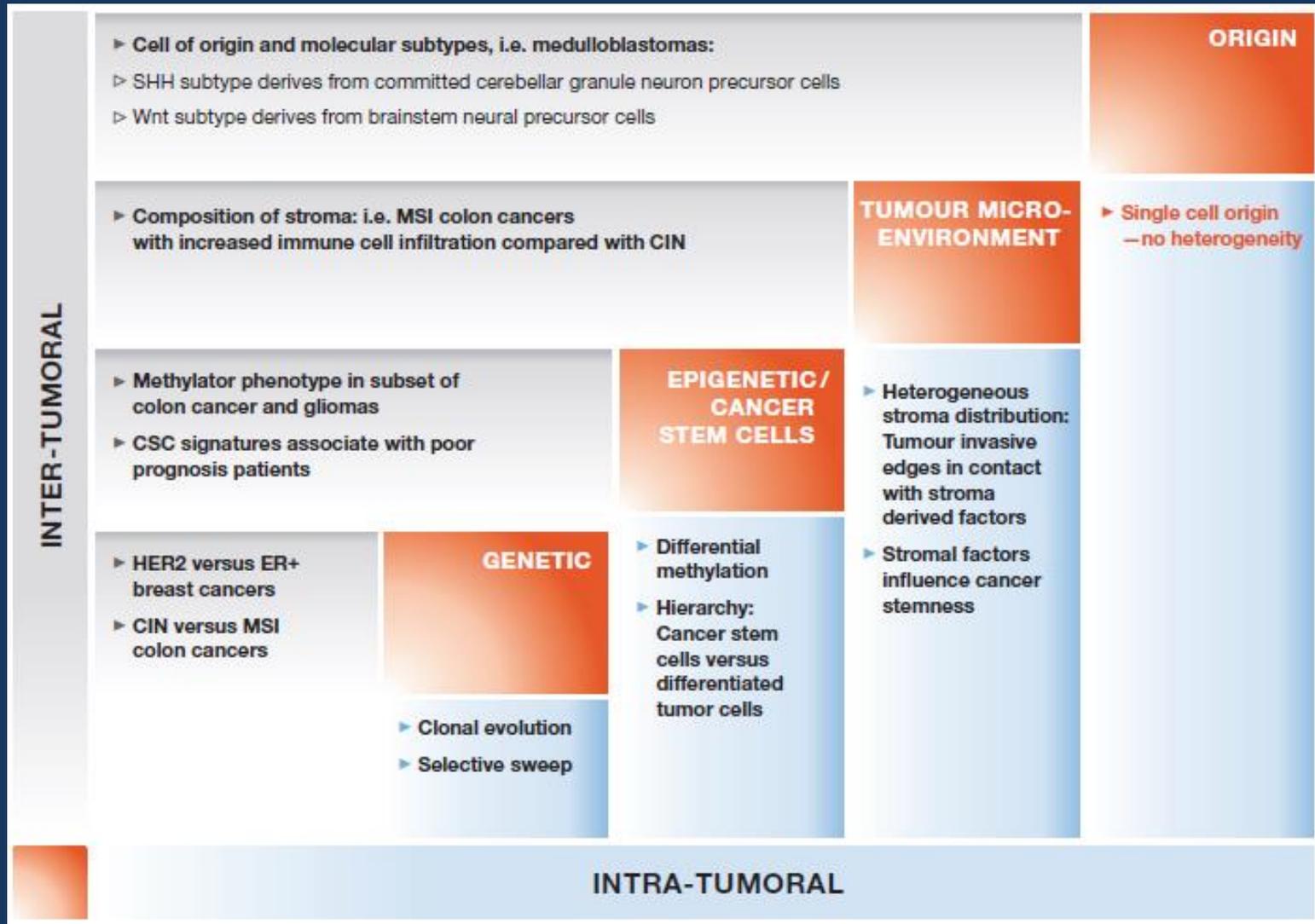
# BIOMARCATORI PREDITTIVI DI RISPOSTA

## *A TARGET THERAPY*

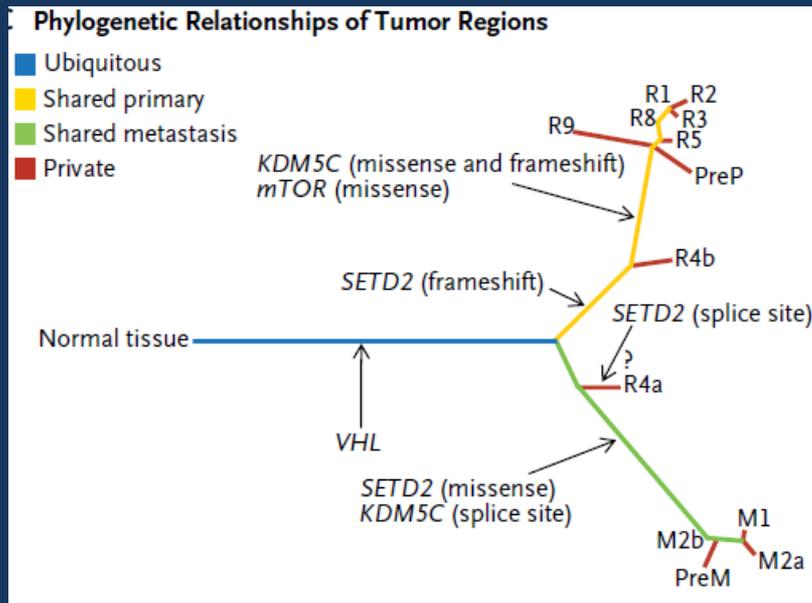
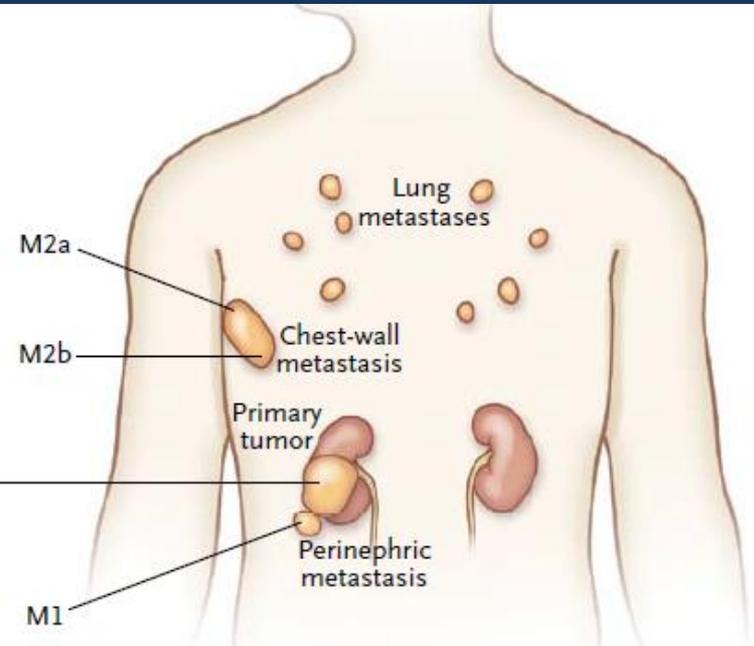
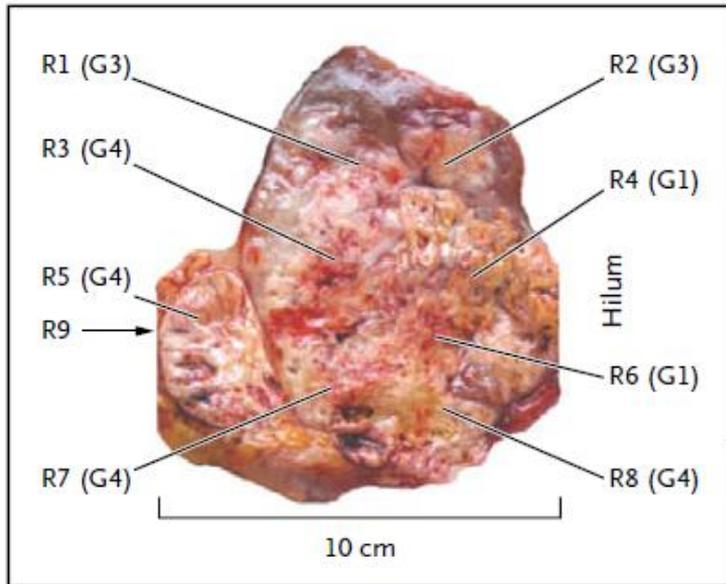
Biomarker	Molecular target	Cancer type	Drugs
Estrogen receptor (IHC)	ER	Breast cancer	tamoxifen, aromatase inhibitors
<i>HER2</i> gene amplification (IHC, FISH)	<i>HER2</i> receptor	Breast and upper GI cancers	trastuzumab, lapatinib, neratinib, pertuzumab, trastuzumab-DM1
<i>BCR-ABL</i> translocation	ABL kinase	CML	imatinib, dasatinib, nilotinib
<i>EGFR</i> kinase domain mutations (not T790M)	<i>EGFR</i> kinase	NSCLC	erlotinib, gefitinib
PML-RAR translocation	PML-RAR	APL	all- <i>trans</i> retinoic acid
<i>BRCA1/2</i> mutation	PARP	Breast and ovarian cancer	olaparib, veliparib
<i>B-RAF V600E</i> mutation	B-RAF kinase	Melanoma	vemurafenib
Mutant <i>KIT</i>	<i>KIT</i> kinase	GIST	imatinib
Mutant <i>PDGFR<math>\beta</math></i>	<i>PDGFR</i> kinase	CMML	imatinib
<i>EML4/ALK</i> translocation	ALK kinase	NSCLC	crizotinib
<i>EGFR-T790M</i>	<i>EGFR</i> (drug resistant)	NSCLC	afatinib + cetuximab
<i>TSC1</i> mutations	TORC1/2	Pancreas NET	everolimus
<i>PIK3CA</i> hot spot mutations	p110 $\alpha$	Breast, endometrial, colon cancer	PI3K inhibitors

Abbreviations: APL, acute promyelocytic leukemia; CML, chronic myelogenous leukemia; CMML, chronic myelomonocytic leukemia; GI, gastrointestinal; GIST, gastrointestinal stromal tumor; *PDGFR*, platelet-derived growth factor receptor.

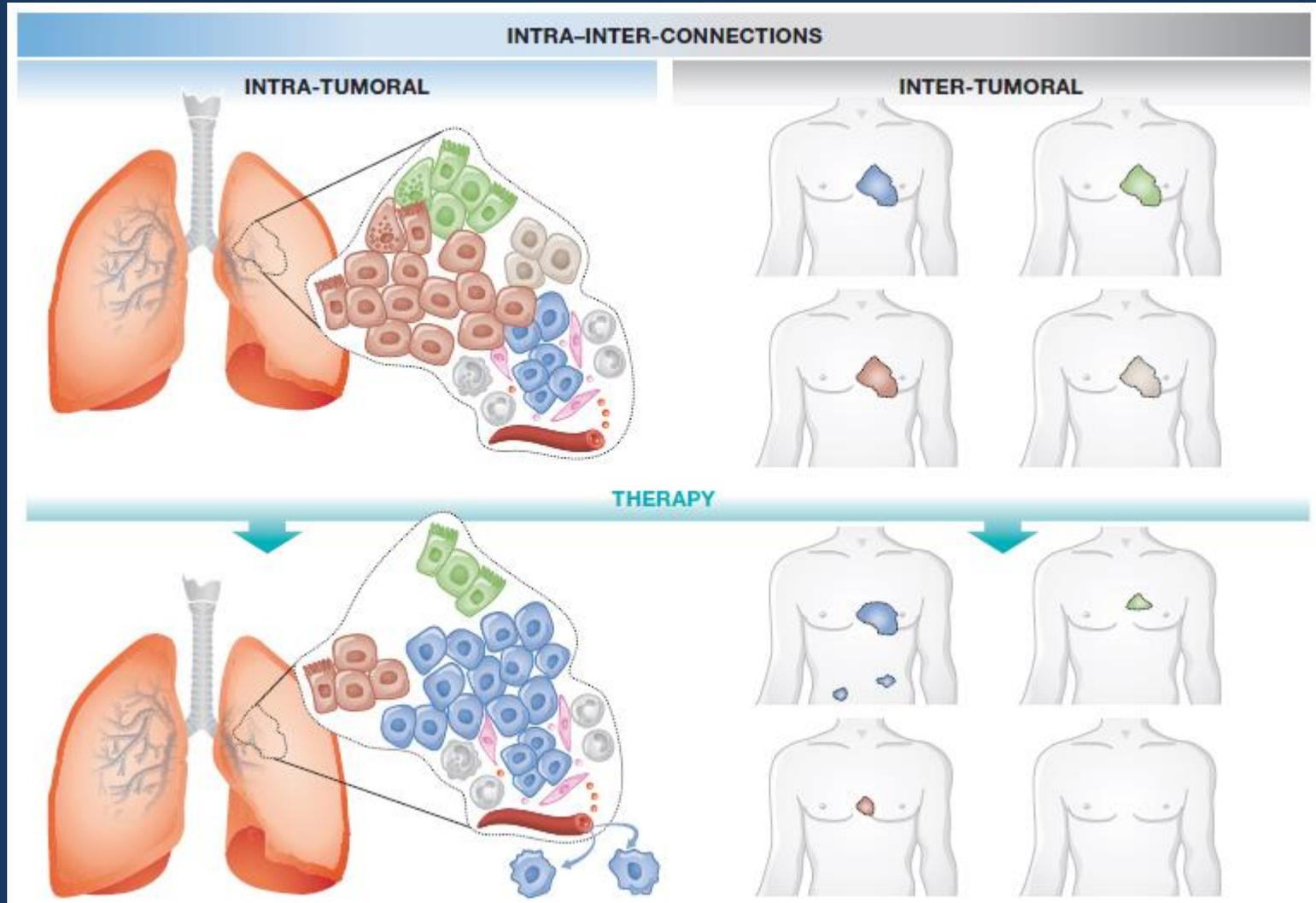
# ETEROGENEITÀ INTRATUMORALE



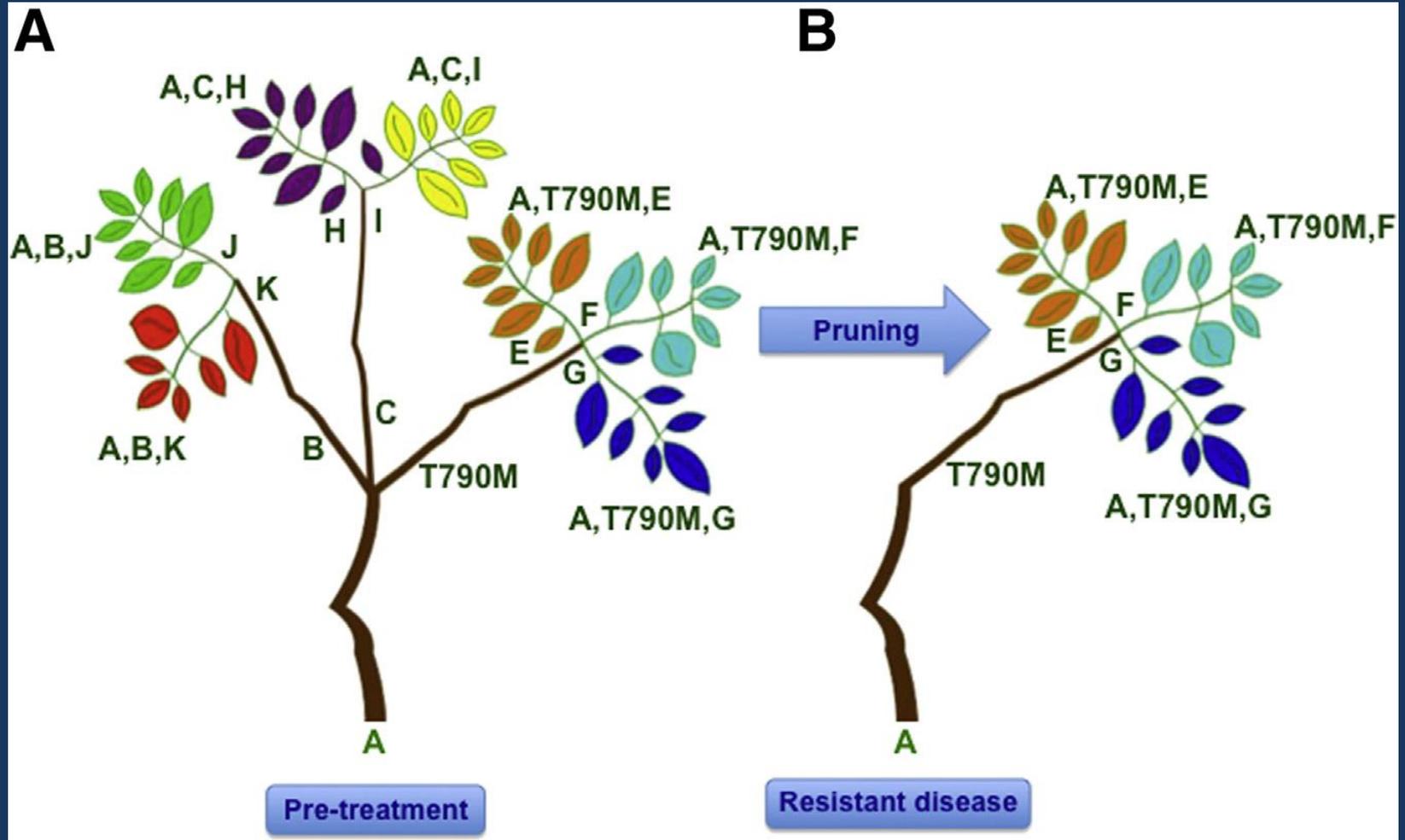
# ETEROGENEITÀ INTRATUMORALE



# ETEROGENEITÀ INTRATUMORALE E RISPOSTA ALLA TERAPIA



# ETEROGENEITÀ INTRATUMORALE E RESISTENZA ALLA TERAPIA



Una migliore definizione del profilo molecolare della patologia pre-trattamento consentirebbe di individuare i pazienti che potranno avere un beneficio maggiore da una specifica terapia, incrementando l'efficienza economica, la sostenibilità e l'accesso alle terapie.

# CRITICITÀ IN ONCOLOGIA

1. Processi registrativi molto rapidi
2. Predittività della risposta clinica scarsa e imprevedibile
3. Costi elevati

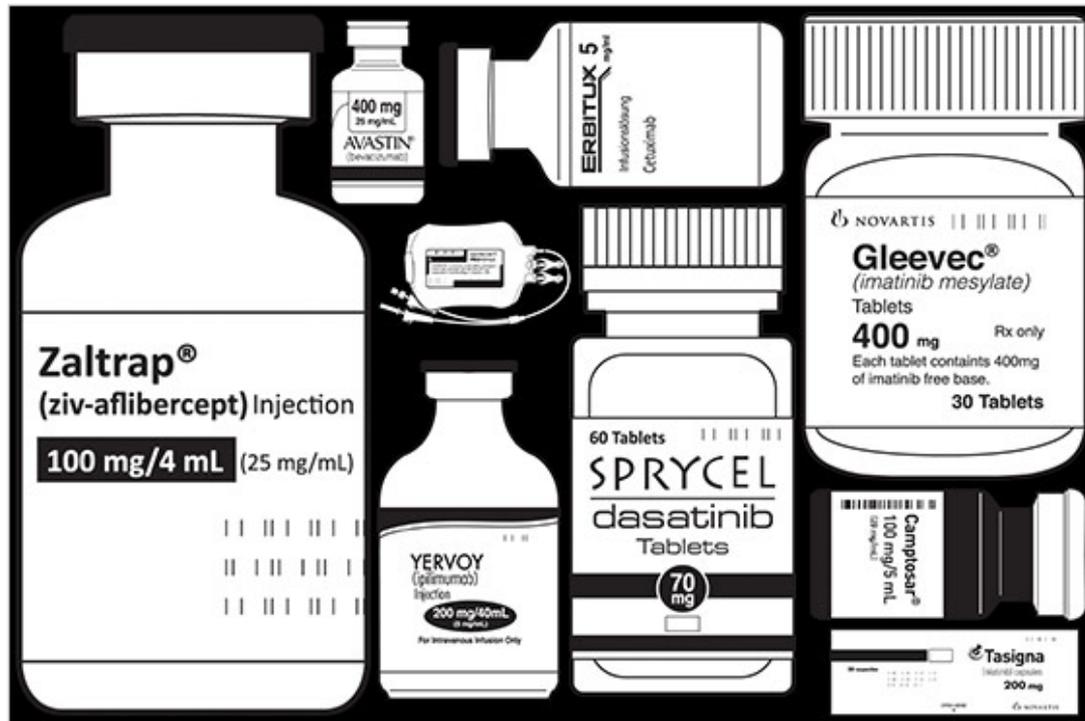


# The Cost of Living

New drugs could extend cancer patients' lives—by days. At a cost of thousands and thousands of dollars. Prompting some doctors to refuse to use them.

By Stephen S. Hall Published Oct 20, 2013 [Share](#)

[32 Comments](#)



Avastin, \$5,000/month; Zaltrap, \$11,000/month; Yervoy, \$39,000/month; Provenge, \$93,000/course of treatment; Erbitux, \$8,400/month; Gleevec, \$92,000/year; Tasigna, \$115,000/year; Sprycel, \$123,000/year.

## The price of drugs for chronic myeloid leukemia (CML) is a reflection of the unsustainable prices of cancer drugs: from the perspective of a large group of CML experts

Experts in Chronic Myeloid Leukemia

**Table 1. Annual price estimates, by region, of drugs approved for the treatment of CML**

Country	Price in thousands of US dollars (rounded to nearest \$0.5 thousand)		
	Imatinib	Nilotinib	Dasatinib
United States	92	115.5	123.5
Germany*	54	60	90
United Kingdom	33.5	33.5	48.5
Canada	46.5	48	62.5
Norway	50.5	61	82.5
France	40	51.5	71
Italy	31	43	54
South Korea	28.5	26	22
Mexico	29	39	49.5
Argentina	52	73.5	80
Australia	46.5	53.5	60
Japan	43	55	72
China	46.5	75	61.5
Russia	24	48.5	56.5
South Africa	43	28	54.5

Prices in the United States from the Red Book online.<sup>1</sup> Other prices provided by CML experts from their countries.

\*In Germany, a new rule, the "Pharmaceutical Market Restructuring Act" or AMNOG (Arzneimittelneuordnungsgesetz), took effect in January 2011, by which the prices of new drugs are negotiated according to their benefit in comparison with other drugs on the market for the same indication. Similar rules or laws are also in effect in other European countries.<sup>11</sup> Prices of drugs in Germany may directly or indirectly influence drug prices in 31 countries.<sup>12</sup>

## **Spesa globale per anti-cancro a 91 mld dollari nel 2013**

***Prezzi in Ue sono 20-40% piu' bassi di quelli in Usa***

La spesa globale per farmaci contro il cancro ha raggiunto 91 miliardi dollari nel 2013, con una media annua che cresce al ritmo del 5,4% negli ultimi cinque anni rispetto a un +14,2% l'anno durante il 2003-08. Inoltre i prezzi per questi medicinali in Europa sono di circa il 20-40% più bassi in Europa rispetto agli Stati Uniti, grazie all'effetto di meccanismi di sconto. E' quanto emerge da un rapporto dell'Ims Institute for Healthcare Informatics, pubblicato su 'PharmaTimes'. Il recente rallentamento del tasso di crescita riflette, secondo gli esperti, gli effetti di un minor numero di terapie innovative per grandi gruppi di pazienti, così come la scadenza di alcuni brevetti. Tuttavia le terapie mirate hanno notevolmente aumentato la quota di vendite in oncologia a livello mondiale,

dall'11% di dieci anni fa al 46% dello scorso anno. E il costo medio al mese per un farmaco oncologico di marca negli Stati Uniti è ora di circa 10.000 dollari, contro una media di 5.000 dollari un decennio fa. Se poi i biologici rappresentano oggi meno della metà del mercato oncologia, l'impatto dei biologici non originali (basati su una molecola originale non introdotta dal produttore in un mercato particolare) e dei biosimilari sta crescendo. Ma si prevede anche che l'impatto dei biosimilari nei Paesi occidentali sia limitato dall'arrivo di innovativi protetti da brevetto, che sostituiranno i 'vecchi' prodotti a brevetto scaduto e soggetti alla concorrenza biosimilare.

### 6.3 Farmaci antineoplastici e immunomodulatori

I farmaci antineoplastici e immunomodulatori rappresentano la terza categoria terapeutica in termini di spesa farmaceutica complessiva (3.589 milioni di euro) e la dodicesima categoria in termini di consumi pari a 13,8 DDD ogni 1.000 abitanti die. Se si considera la distribuzione della spesa in funzione delle diverse modalità di erogazione, la quasi totalità di essa (92,1%) deriva dall'acquisto dei farmaci antineoplastici ed immunomodulatori da parte delle strutture sanitarie pubbliche (3.305 milioni di euro); il 7,0% della spesa è stata erogata in regime di assistenza convenzionale (252 milioni di euro), mentre il residuale 0,9% è relativo alla spesa privata sostenuta direttamente dal cittadino (tabella 6.1 e 6.2). La spesa pro capite totale per farmaci antineoplastici ed immunomodulatori è pari a 60,1 euro (figura 6.1).

In termini di spesa e di consumi erogati a carico del SSN, la spesa per i farmaci antineoplastici e immunomodulatori è pari a 3.557 milioni di euro, in crescita del +8,0% rispetto all'anno precedente, concomitante ad un incremento moderato dei consumi (+0,8%), in linea con il trend costruito sulla base dei consumi degli ultimi sette anni.

**Tabella 7.5.5.** Primi 30 principi attivi in ordine decrescente di spesa regionale per medicinali erogati in distribuzione diretta e per conto

	Principio attivo	ATC I	Classe	Spesa	Inc.*%	Cum %
1	Fattore VIII	B	A	226.997.152	4,3%	4,3%
2	Adalimumab	L	H	206.981.013	4,0%	8,3%
3	Imatinib	L	H	173.319.427	3,3%	11,6%
4	Etanercept	L	A/C	171.403.954	3,3%	14,9%
5	Interferone beta-1a	L	A	143.190.737	2,7%	17,6%
6	Lenalidomide	L	H	125.579.222	2,4%	20,0%
7	Emtricitabina/Tenofovir disoproxil	J	H	124.414.407	2,4%	22,4%
8	Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil	J	A/H	96.009.969	1,8%	24,3%
9	Darbepoetina alfa	B	H	91.795.362	1,8%	26,0%
10	Bosentan	C	A	90.987.322	1,7%	27,8%
11	Epoetina alfa	B	A/H	87.103.908	1,7%	29,4%
12	Somatropina	H	A/C	81.875.257	1,6%	31,0%
13	Insulina glargine	A	A	80.432.789	1,5%	32,5%
14	Glatiramer acetato	L	A	65.786.803	1,3%	33,8%
15	Atazanavir	J	H	65.045.751	1,2%	35,0%
16	Deferasirox	V	A	64.285.207	1,2%	36,3%
17	Fingolimod	L	A	63.883.746	1,2%	37,5%
18	Entecavir	J	A/C	59.319.513	1,1%	38,6%
19	Enoxaparina sodica	B	A	56.179.157	1,1%	39,7%
20	Lamivudina/Abacavir	J	H	55.814.907	1,1%	40,8%
21	Darunavir	J	H	54.997.162	1,1%	41,8%
22	Aripirazolo	N	A/C	52.920.349	1,0%	42,8%
23	Nilotinib	L	A/H	52.443.669	1,0%	43,8%
24	Raltegravir	J	H	52.359.688	1,0%	44,8%
25	Quetiapina	N	H	50.954.234	1,0%	45,8%
26	Sunitinib	L	A	49.165.860	0,9%	46,8%
27	Infliximab	L	H	48.219.978	0,9%	47,7%
28	Peginterferone alfa-2a	L	H	47.620.768	0,9%	48,6%
29	Interferone beta	L	A	45.516.236	0,9%	49,5%
30	Leuprorelina	L	A	45.322.142	0,9%	50,3%
<b>Totale Italia</b>				<b>5.225.304.812</b>	<b>100%</b>	

Nota: dati consolidati 2013, relativi a medicinali con AIC.

\*Calcolato sulla spesa complessiva.

**Tabella 7.6.3.** Primi 30 principi attivi in ordine decrescente di spesa regionale per medicinali erogati nell'ambito dell'assistenza farmaceutica ospedaliera

	Principio attivo	ATC I	Classe	Spesa	Inc.*%	Cum. %
1	Trastuzumab	L	H	191.240.929	6,8%	6,8%
2	Rituximab	L	H	144.532.956	5,1%	11,9%
3	Bevacizumab	L	H	123.196.232	4,4%	16,3%
4	Bortezomib	L	H	63.186.855	2,2%	18,6%
5	Pemetrexed	L	H	57.071.220	2,0%	20,6%
6	Infliximab	L	H	55.120.377	2,0%	22,6%
7	Ranibizumab	S	H	48.982.268	1,7%	24,3%
8	Cetuximab	L	H	45.621.079	1,6%	25,9%
9	Vaccino pneumococcico saccaridico coniugato adsorbito	J	A	42.782.605	1,5%	27,4%
10	Casopfungin	J	H	39.245.642	1,4%	28,8%
11	Natalizumab	L	H	38.185.509	1,4%	30,2%
12	Vaccino Difterite/Epatite B/Haemophilus influenzae B/Pertosse/Poliomelite/Tetano	J	C	37.343.976	1,3%	31,5%
13	Albumina	B	A/C/H	36.700.027	1,3%	32,8%
14	Teicoplanina	J	A/H	35.438.914	1,3%	34,1%
15	Ecuzumab	L	H	32.436.185	1,2%	35,3%
16	Azacidina	L	H	32.376.318	1,2%	36,4%
17	Immunoglobulina umana Uso Endovenoso	J	C/H	31.262.757	1,1%	37,5%
18	Sodio cloruro	B	A/C	29.225.934	1,0%	38,6%
19	Enoxaparina sodica	B	A/H	26.417.181	0,9%	39,5%
20	Epoetina Alfa	B	A/H	25.338.086	0,9%	40,4%
21	Amfotericina B	J	C/H	25.232.131	0,9%	41,3%
22	Linezolid	J	A/C/H	25.097.983	0,9%	42,2%
23	Acido zoledronico	M	H	24.273.408	0,9%	43,0%
24	Doxorubicina	L	H	23.454.042	0,8%	43,9%
25	Alglucosidasi alfa	A	H	23.251.326	0,8%	44,7%
26	Immunoglobulina umana normale	J	C/H	20.646.599	0,7%	45,4%
27	Tigeciclina	J	H	20.578.941	0,7%	46,2%
28	Iomeprolo	V	H	20.136.790	0,7%	46,9%
29	Eptacog alfa (Fattore VII da DNA ricombinante)	B	H	19.621.677	0,7%	47,6%
30	Darbepoetina alfa	B	A	18.883.577	0,7%	48,3%
<b>Totale Italia</b>				<b>2.811.457.537</b>	<b>100,0%</b>	

Nota: dati consolidati 2013, relativi a medicinali con AIC.

\*Calcolato sulla spesa complessiva.

## Varied discount mechanisms are in place in the EU5, allowing for a lower net price paid by payers

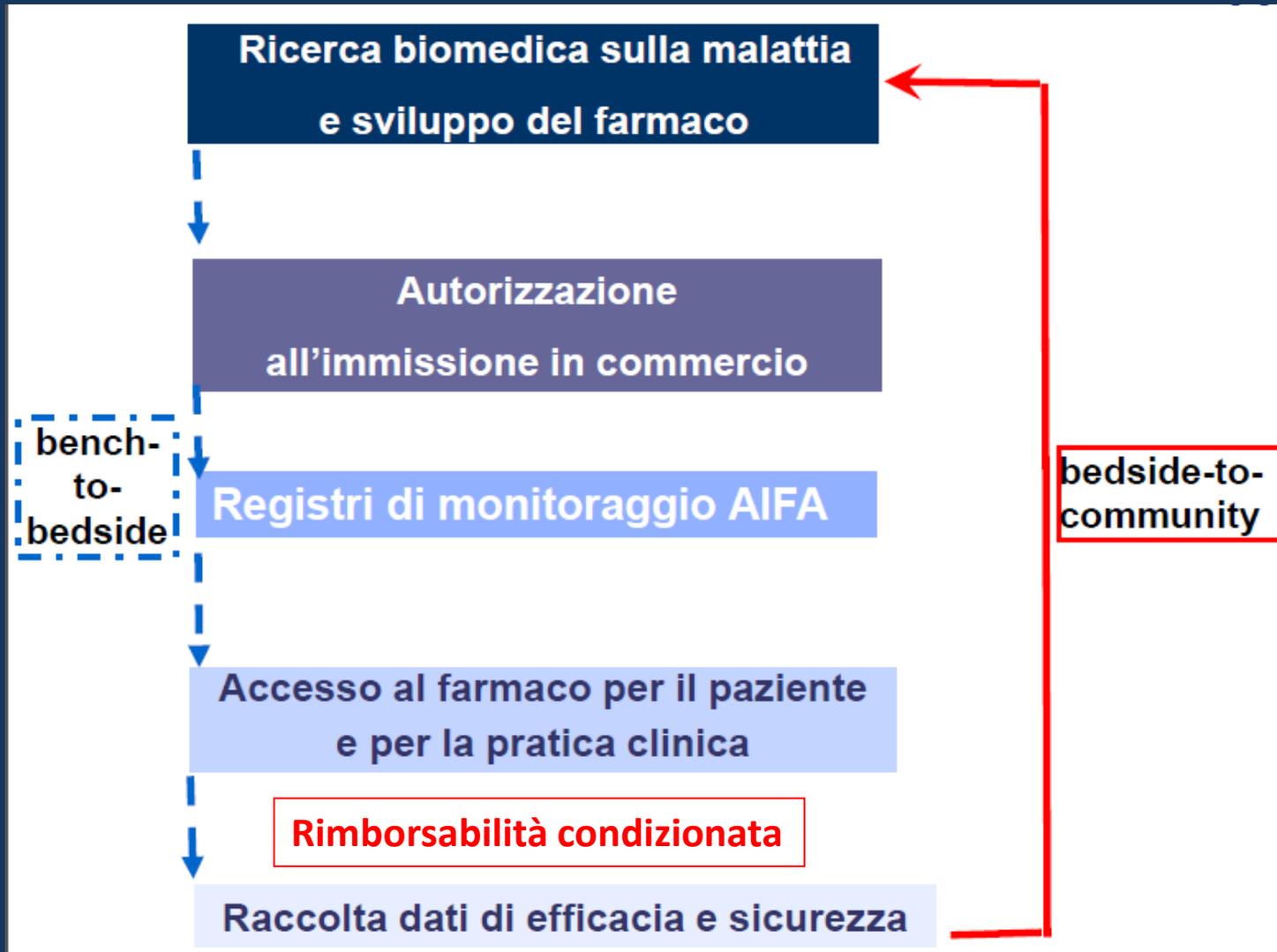
	 U.S.	 France	 Germany	 Italy	 Spain	 U.K.
National	—	✗ PV Agreements	✓ National rebate	✓/✗ Mandatory discounts, Payment by results, PV agreements	✗ Confidential discounts	✓/✗ Patient access schemes
Regional	—	—	—	✗ Discounts	✗ Discounts	—
Local	—	✗ Contracting	✗ Contracting	✗ Contracting	✗ Contracting	✗ Contracting
MSP (per course, indexed to US)	1	—	1.03	1.03	1.08	0.98
National Discounts	—	—	24% MSP	40% MSP	29% list price	31% list price
Net Price (indexed to US MSP)	1	—	0.79	0.62	0.77	0.63

✓ Published and transparent    ✗ Not publicly disclosed/confidential    — No discount at this level

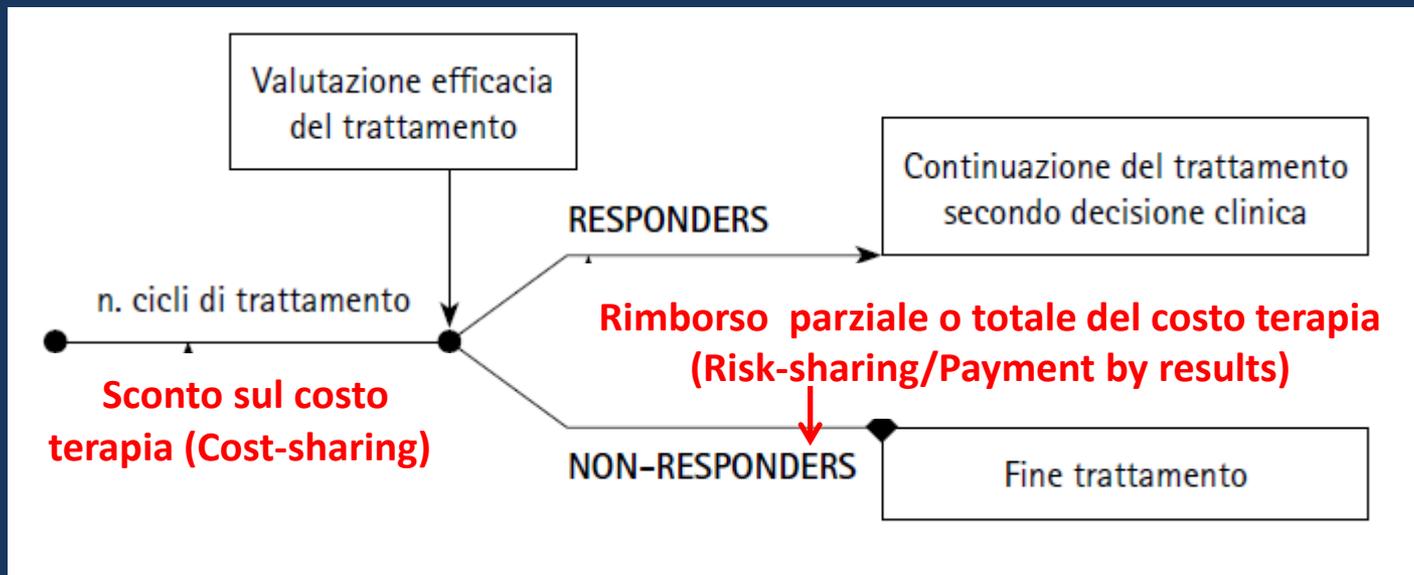
# STRUMENTI APPROPRIATEZZA E SOSTENIBILITÀ ECONOMICA

- REGISTRI DI MONITORAGGIO AIFA
- CONDIVISIONE DEL RISCHIO

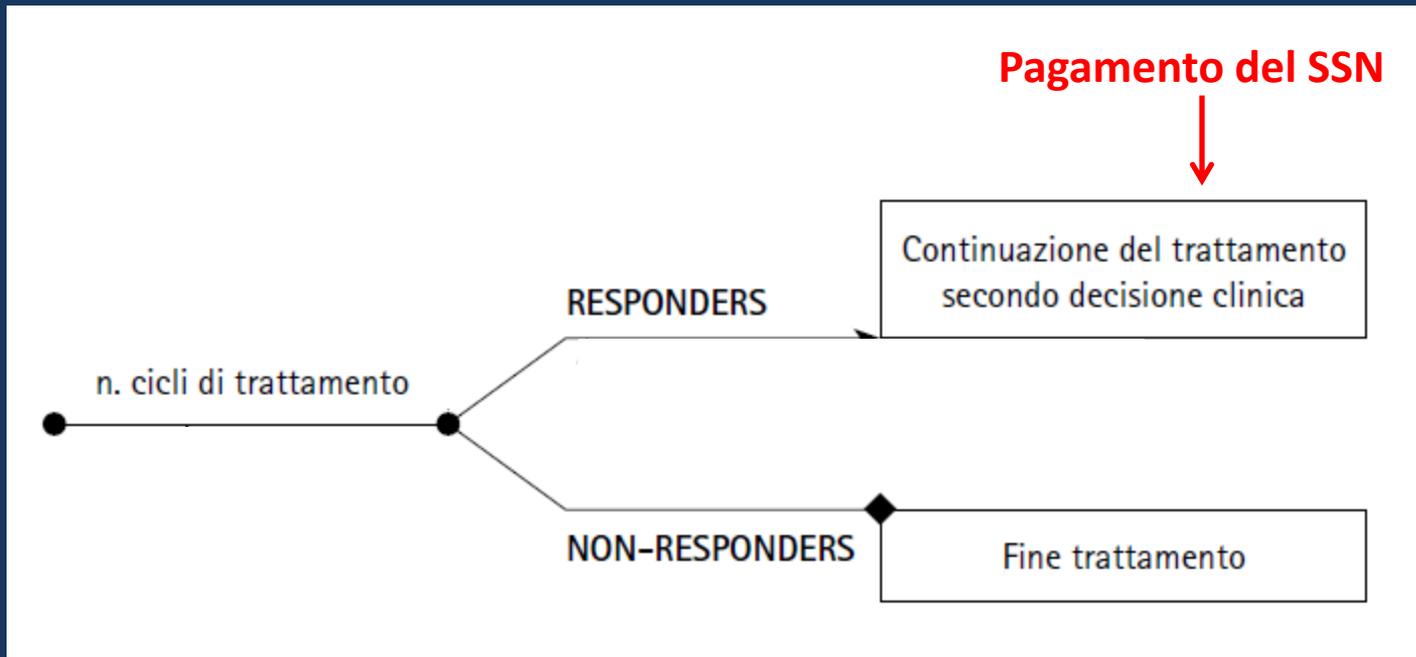
# LE POTENZIALITÀ DEI REGISTRI AIFA NELLA RICERCA TRASLAZIONALE



# SCHEMA DEGLI ACCORDI DI RIMBORSO CONDIZIONATO



# SCHEMA *SUCCESS FEE*



## APPLICABILITÀ DEL “*SUCCESS FEE*” PER I FARMACI ONCOLOGICI

L'applicabilità di tale accordo negoziale ai farmaci oncologici risulterebbe problematica nel caso di patologie con *outcome* a lungo termine (carcinoma colon, carcinoma mammella), ma l'accordo potrebbe essere applicato in caso di patologie, o stadi di patologie, con *overall survival* (OS) o *progression free survival* (PFS) dell'ordine di alcuni mesi (sarcoma tessuti molli, melanoma, tumore pancreatico, *Non-small Cell Lung Cancer-NSCLC*).

# ESEMPI POSITIVI DI APPLICABILITÀ DEL “*SUCCESS FEE*”

Farmaco	Indicazione	Outcome
Crizotinib	NSCLC positivo per ALK (chinasi del linfoma anaplastico) in stadio avanzato	PFS 7,7 mesi (1)
Abiraterone	Ttrattamento del carcinoma metastatico della prostata castrazione-resistente in uomini adulti la cui malattia è progredita durante o dopo un regime chemioterapico a base di docetaxel	PFS 5,6 mesi OS 14,8 mesi (2)
Ipilimumab	Trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) negli adulti che hanno ricevuto una precedente terapia.	PFS 2,7 mesi (analoga al comparator a 12 settimane) OS 10 mesi (3)
Pazopanib	Trattamento dei pazienti adulti affetti da sottotipi identificati di sarcoma dei tessuti molli (STS) in stato avanzato che hanno ricevuto in precedenza chemioterapia per malattia metastatica o che sono andati in progressione entro 12 mesi dopo la terapia (neo) adiuvante.	PFS 4,6 mesi OS 12,5 mesi (4)

(1) Shaw A.T. et al. Crizotinib versus Chemotherapy in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2013;368:2385-94

(2) De Bono JS et al. Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1995-2005.

(3) Hodi F. S. et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *N Engl J Med.* 2010 August 19; 363(8): 711–723

(4) Van der Graaf WTA et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 379: 1879–86.

# ESEMPI NEGATIVI DI APPLICABILITÀ DEL “SUCCESS FEE”

Farmaco	Indicazione	Outcome
Pertuzumab	In associazione con trastuzumab e docetaxel carcinoma mammario HER2 positivo, non operabile, metastatico o localmente recidivato, non trattati in precedenza con terapia anti-HER2 o chemioterapia per la malattia metastatica.	PFS 18,5 mesi (1)
Trastuzumab emtansine	Tumore mammario HER2-positivo, inoperabile, localmente avanzato o metastatico, sottoposti in precedenza a trattamento con trastuzumab e un taxano, somministrati separatamente o in associazione.	PFS 9,6 mesi OS 30,9 mesi (2)
Abiraterone	Trattamento del carcinoma metastatico della prostata resistente alla castrazione in uomini adulti asintomatici o lievemente sintomatici dopo il fallimento della terapia di deprivazione androgenica e per i quali la chemioterapia non è ancora indicata clinicamente.	PFS 16,5 mesi OS 35,3 mesi (3)
Panitumumab	Trattamento dei pazienti con cancro coloretale metastatico (mCRC) KRAS wild type in prima linea in combinazione con FOLFOX.	PFS 10 mesi OS 26 mesi (4)

(1) Baselga J. Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med* 2012, 366:109-19.

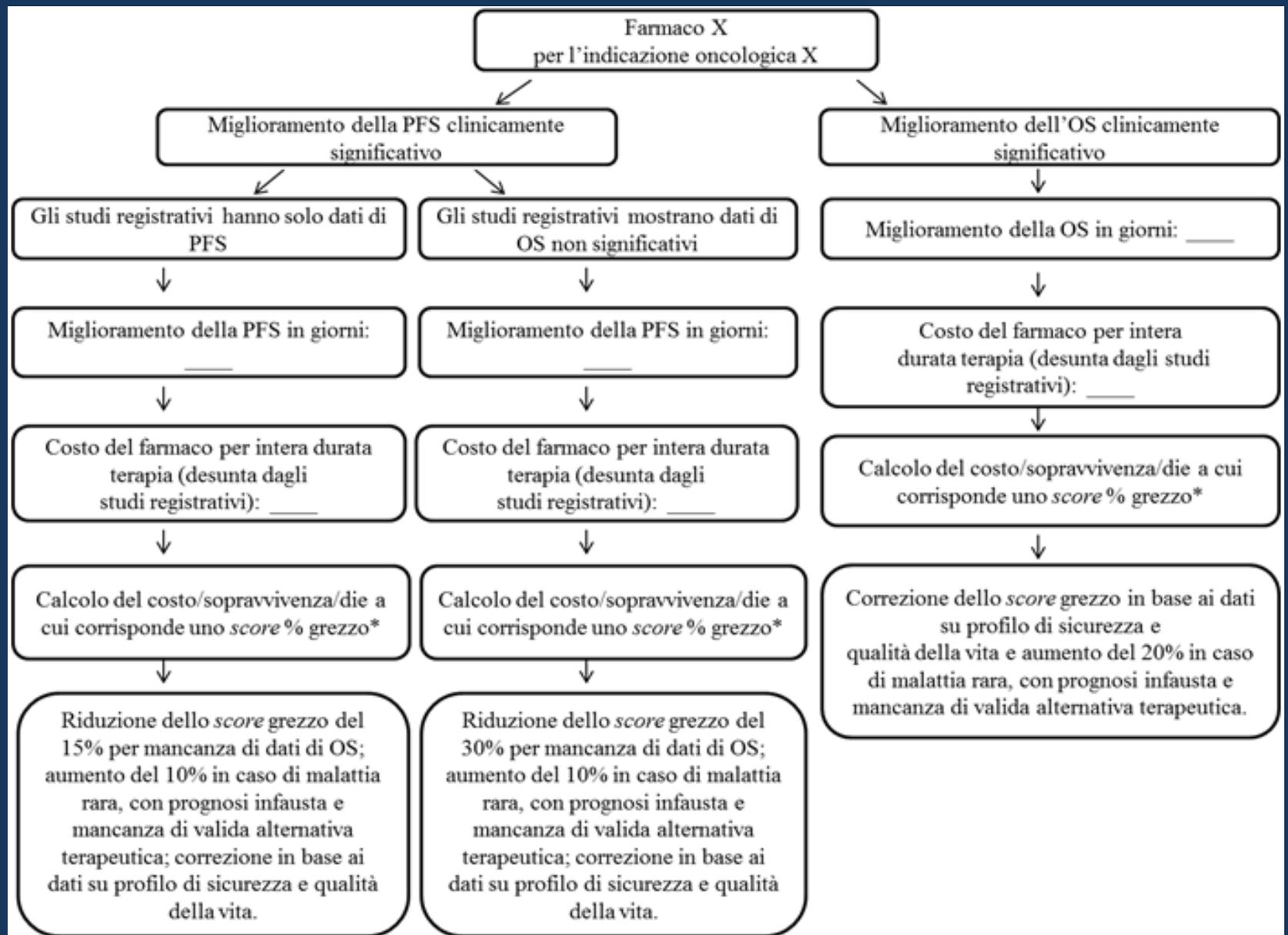
(2) Verma S et al. Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2012;367:1783-91.

(3) Kluetz PG et al. Abiraterone Acetate in Combination with Prednisone for the Treatment of Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: U.S. Food and Drug Administration Drug Approval Summary. *Clin Cancer Res*; 19(24) December 15, 2013

(4) Douillard JY et al. Panitumumab–FOLFOX4 Treatment and RAS Mutations in Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2013

Bisognerebbe garantire nell'ambito del processo negoziale la definizione di un prezzo adeguato in base ai dati disponibili di efficacia, sicurezza e qualità della vita derivanti dagli studi registrativi, dando un valore superiore per quei farmaci con dati di OS clinicamente significativi, con buon profilo di sicurezza e con effetti positivi sulla qualità della vita.

## **FLOW-CHART PER LA VALUTAZIONE DEL PREZZO DEI FARMACI ONCOLOGICI**



*Guirgis* ha assegnato un valore percentuale al rapporto costo/sopravvivenza/die in base ad una scala in cui il 100% corrispondeva ad un costo/sopravvivenza/die inferiore a \$ 25 e lo 0% ad un costo/sopravvivenza/die superiore a \$ 750.

**Table 1.** Assignment of Scores to Cost/Survival/Day

Survival Gain (days)	Hazard Ratios	Cost/Survival/Day (\$)	Crude Scores (%)
≥ 360	< 0.10	< 25	100
330-359	0.10-0.19	25-49	90
300-329	0.20-0.29	50-99	80
270-299	0.30-0.39	100-149	70
240-269	0.40-0.44	150-199	60
210-239	0.45-0.49	200-249	55
180-209	0.50-0.54	250-299	50
150-179	0.55-0.59	300-349	45
120-149	0.60-0.64	350-399	40
90-119	0.65-0.69	400-449	35
60-89	0.70-0.74	450-499	30
45-59	0.75-0.79	500-549	25
30-44	0.80-0.84	550-599	20
21-29	0.85-0.89	600-649	15
14-20	0.90-0.94	650-699	10
7-13	0.95-1.0	700-750	5.0
< 7	> 1.0	> 750	0

NOTE. A scale was constructed with 100% scores being assigned to cost per day of survival (cost/survival/day) of < \$25 and 0% to > \$750. Survival gain and hazard ratios were used as a reference and guide. Results were expressed as % crude scores of cost/PFS or cost/OS. At the 50% score, cost/survival ranged between \$250 and \$299. The average total cost of evaluated drugs was \$43,165 with a median of \$28,938.

Abbreviations: OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

Farmaco	Indicazioni	Riferimenti bibliografici	Costo ex factory	Costo totale terapia	Aumento di OS o PFS (giorni)	Costo/ sopravvivenza/ die	Score grezzo	Score aggiustato per OS, QoL e AE	Score finale
Crizotinib	XALKORI è indicato per il trattamento di pazienti adulti pretrattati per carcinoma polmonare non a piccole cellule (Non-small Cell Lung Cancer, NSCLC) positivo per ALK (chinasi del linfoma anaplastico) in stadio avanzato	<sup>1</sup> Shaw A.T. et al. <i>N Engl J Med</i> 2013 <sup>2</sup> AIOM 2013	€ 6.537,40 (60 capsule da 250 mg)	€ 46.413 (durata mediana terapia circa 7 mesi, 250 mgx2/die);  tuttavia i dati aggiornati forniti dalla ditta indicano una mediana di trattamento di 11 mesi, con un costo di € 71.911.	141 (PFS) versus chemioterapia standard. <u>Nessun miglioramento in termini di OS all'analisi ad interim. Da segnalare l'im maturità del dato ed il fatto che il 61.5% dei pazienti nel braccio di controllo ha effettuato un cross-over a crizotinib, a progressione.</u>	€ 328 pari a circa \$ 452,2  (€ 500 pari a circa \$ 700 nel caso il costo fosse di € 71.911)	30  <b>Nel caso il costo terapia fosse di € 71.911 lo score sarebbe 0</b>	Allo score grezzo dovrebbe essere sottratto un valore di 30 per mancanza di un miglioramento in termini di OS. L'incidenza di eventi di grado 3 e 4 era simile nei 2 gruppi di trattamento, mentre nel gruppo trattato con crizotinib è stato rilevato un aumento globale di eventi avversi; pertanto, lo score dovrebbe essere aggiustato togliendo 5 punti. I dati sulla qualità della vita hanno mostrato un miglioramento significativo con la terapia a base di crizotinib, per cui lo score dovrebbe essere aggiustato aggiungendo un valore di 10. Considerando che la mutazione si riscontra nel 5% degli adenocarcinomi (50% dei NSCLC) <sup>2</sup> , pur non essendo riconosciuta come malattia rara la popolazione interessata al trattamento risulta essere esigua; pertanto, si potrebbe applicare un aggiustamento dello score con aumento di 10 punti!	15

Farmaco	Indicazioni	Riferimenti bibliografici	Costo ex factory	Costo totale terapia	Aumento di OS o PFS (giorni)	Costo/ sopravvivenza/ die	Score grezzo	Score aggiustato per OS, QoL e AE	Score finale
<a href="#">Brentuximab vedotin</a>	Adcetris è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma di Hodgkin (HL) CD30+ recidivante o refrattario: 1. in seguito a trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) oppure 2. in seguito ad almeno due precedenti regimi terapeutici, quando l'ASCT o la polichemioterapia non è un'opzione terapeutica.	<sup>1</sup> Younes. Et al. <i>J Clin Oncol</i> 2012	€ 3.333,00 (50 mg- soluzione per infusione- uso endovenoso- 1 flaconcino)	€ 78.292,17 per 9 cicli (1.8 mg/kg <u>ex</u> ogni 21 giorni fino a progressione o tossicità inaccettabile, per un massimo di 16 cicli; il calcolo è stato eseguito in base al numero medio di cicli eseguiti negli studi considerando lo sconto del 13% da applicare per i primi 9 cicli)	54 (PFS) <sup>1</sup> . Per i pazienti che non riescono ad ottenere una remissione dopo ASCT <u>non esiste un trattamento standard</u> : il tempo mediano a progressione per i trattamenti post ASCT è di <u>3.8 mesi</u> e la mediana di OS dopo ASCT è di 26 mesi. Al momento dell'analisi più aggiornata di OS (data cut-off 2 aprile 2012), in totale si erano verificati 40 decessi: la mediana di OS non è stata raggiunta.	€ 1.449,85 pari a circa \$ 2011,8	0	Dallo score grezzo viene sottratto un valore pari a 15 per mancanza di dati di OS clinicamente significativa. Il Linfoma di Hodgkin è una patologia relativamente rara con un'incidenza di circa 3 casi/100.000 abitanti, quindi allo score andrebbe aggiunto un valore pari a 10. Infine questo valore dovrebbe poi essere aggiustato per la presenza di reazioni avverse gravi (-15).	-20
<a href="#">Brentuximab vedotin</a>	È indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma anaplastico a grandi cellule sistemico recidivante o refrattario.	<sup>2</sup> Pro B. et al. <i>J Clin Oncol</i> 2012	€ 3.333,00 (50 mg- soluzione per infusione- uso endovenoso- 1 flaconcino)	€ 52.194,78 per 6 cicli (1.8 mg/kg <u>ex</u> ogni 21 giorni fino a progressione o tossicità inaccettabile, per un massimo di 16 cicli; il calcolo è stato eseguito in base al numero medio di cicli eseguiti negli studi e considerando lo sconto del 13% da applicare per i primi 9 cicli).	222 (PFS) <u>brentuximab vedotin</u> vs la più recente terapia precedente, incluso il trapianto autologo <sup>2</sup> . Al momento dell'analisi più aggiornata di OS (data cut-off 2 aprile 2012), in totale 21 decessi si erano verificati: la mediana di OS non è stata raggiunta.	€ 235,11 pari a circa \$ 326,23	45	Dallo score grezzo viene sottratto un valore pari a 15 per mancanza di dati di OS clinicamente significativa. Il linfoma anaplastico a grandi cellule è una forma di Linfoma non Hodgkin aggressivo molto rara (circa il 2% di tutti i linfomi), quindi allo score andrebbe aggiunto un valore pari a 10. Infine questo valore dovrebbe poi essere aggiustato per la presenza di reazioni avverse gravi (-15).	25

1. Younes A. et al. Results of a Pivotal Phase II Study of Brentuximab Vedotin for Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 2012, 30:2183-2189.

2. Pro B. et al. Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma: Results of a Phase II Study. *J Clin Oncol* 2012, 30:2190-2196.3.

# CONCLUSIONI

Nel futuro la prescrizione di farmaci e trattamenti personalizzati per il giusto paziente, nel giusto momento, aumenterà l'efficienza dei servizi sanitari, migliorando la sostenibilità dei sistemi e riducendo lo spreco di risorse.



HI DOC, GOOD THING THAT PERSONALIZED MEDICINE !!  
STANDARD TREATMENTS NEVER WORKED FOR ME !!



GRAZIE