

Un approccio alla valutazione degli accordi negoziali “*payment-by-results*”

Clement Tournier¹, Valerie Deroo², Sara Villa², Giovanni Giuliani², Carlo Lucioni³, Silvio Mazzi³, Roberto Ravasio³

¹F. Hoffmann-La Roche, Basel - Switzerland

²Roche, Monza - Italy

³Health Publishing & Services, Milan - Italy

An approach to evaluate payment-by-results agreements

Payment-by-Results (PbR) agreements are negotiated by the Italian Medicine Agency (AIFA) with the purpose of minimizing the risk of paying for unsuccessful treatments in the early phases of access when real world utilization evidence is limited. According to such agreements, the manufacturer shall pay back the full drug cost of the therapy in case of early drop-outs due to progression or unsustainable toxicity.

This short paper is aimed at showing that a PbR agreement on a new drug is equivalent to an improved evaluation of the drug efficacy, under a payer's perspective.

When the National Health Service (NHS) pays the treatment cost only for those patients who are still responding well at a pre-determined timeline, this means that it takes into consideration a sub-population which has a better clinical outcome as compared with the whole eligible population. In other words, the NHS would actually pay for a drug with a higher efficacy than the one which the price negotiation was based on. This argument is supported by a couple of graphical examples, built with data from two clinical studies: GOG-0240 (Avastin[®], bevacizumab) and EMILIA (Kadcyla[®], trastuzumab emtansine) respectively. The response to therapy is defined in terms of progression-free survival.

In a context of economic pressure, PbR is a tool allowing payers to rationalize their spending reducing the risk of paying for unsuccessful treatments, while still funding innovation and therefore increasing the value-for-money.

Keywords: Price negotiation in Oncology, Payment-by-Results agreements, Risk sharing

Introduzione e obiettivi

Nell'intento di razionalizzare la crescente espansione della spesa farmaceutica ospedaliera - che attualmente, in particolare quella per i nuovi prodotti oncologici, mette a rischio la sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) (1) - l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha da tempo reso operativo un complesso di accordi negoziali con le aziende farmaceutiche (MEA, *Managed Entry Agreements*) (2). Tra questi, ve ne sono alcuni di rimborsabilità condizionata dei medicinali:

- il *Cost-Sharing* (CS) rientra nella categoria degli accordi definiti come “*financial-based*”, dal momento che sono applicati sull'intera popolazione senza distinzioni relative all'esito della terapia (3). Esso prevede un rimborso dei

primi cicli o dell'intera terapia per tutti i pazienti eleggibili al trattamento, così come individuati dal Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. Generalmente, si adotta quando vi sono dati più certi sull'efficacia e sulla sicurezza del medicinale;

- il *Payment-by-Results* (PbR) (un accordo di tipo “*outcome-based*”, ossia basato su un risultato clinico) prevede un rimborso totale da parte dell'azienda farmaceutica (*pay-back*) di tutti i trattamenti interrotti a causa di progressione o tossicità inaccettabile (4). Solitamente si fa ricorso al PbR nel caso di medicinali il cui rapporto beneficio/rischio presenti un grado di incertezza maggiore o per i quali non esistano evidenze solide di utilizzo in *real life*.

Il presente lavoro si propone di mettere in evidenza il potenziale miglioramento della valutazione economica di un prodotto farmaceutico conseguibile con l'applicazione di un accordo di PbR. Si farà per questo anche ricorso a un'esemplificazione, utilizzando i dati raccolti negli studi clinici relativi a due farmaci oncologici.

Materiali e metodi

Il criterio implicito in ogni valutazione economica è il confronto tra l'ammontare del costo che si sostiene per

Accepted: May 25, 2016

Published online: June 20, 2016

Indirizzo per la corrispondenza:

Silvio Mazzi
Health Publishing & Services Srl
Piazza Duca d'Aosta 12
20124 Milano, Italy
smazzi@aboutpharma.com

conseguire un certo beneficio e l'entità del beneficio stesso. Quando si tratta di valutare una nuova tecnologia sanitaria (d'ora in avanti individuata semplicemente come "farmaco") rispetto allo standard attuale, il confronto si fa tra quanto il nuovo farmaco costa in più dello standard (costo incrementale) e il miglioramento nel risultato terapeutico che ne consegue (efficacia incrementale).

Tale confronto è formalizzato in un rapporto detto rapporto incrementale di costo-efficacia (ICER, *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*), che è il parametro di base adottato nelle valutazioni di economia sanitaria (5). Normalmente, sia il denominatore che il numeratore del parametro sono positivi, ovvero, in generale, il nuovo farmaco è più efficace, ma costa di più.

A un valore relativamente più elevato dell'ICER corrisponde - a parità di tutte le altre condizioni - un maggiore impegno economico per il SSN. E inversamente. L'eventuale obiettivo, nella prospettiva del SSN, di contenere il valore del rapporto (cioè di migliorare l'ICER), si potrebbe conseguire o riducendo il numeratore o accrescendo il denominatore.

Gli accordi negoziali precedentemente presentati sono volti a conseguire tale obiettivo - nella loro interpretazione più comune - agendo sul numeratore, cioè riducendo il costo incrementale del nuovo farmaco. Grazie a essi, infatti, a quest'ultimo viene in definitiva riconosciuto un prezzo di cessione inferiore a quello stabilito alla registrazione (3).

Peraltro, all'accordo di PbR si può anche dare un interessante approccio alternativo, per il quale il miglioramento dell'ICER appare ottenuto intervenendo invece sul denominatore (cioè con un aumento dell'efficacia incrementale del nuovo farmaco). Chiaramente, l'efficacia terapeutica del nuovo farmaco è quella che è misurata nello studio clinico di riferimento, e dunque di per sé invariante rispetto agli accordi negoziali (cioè a se e come questi vengono presi); ma, se presi, per effetto di tali accordi è come se l'SSN autorizzasse lo stesso farmaco con un'efficacia migliorata (così come il costo nominale del nuovo farmaco è quello corrispondente al prezzo di registrazione, che non cambia con gli accordi negoziali; ma il costo reale, a carico del SSN, diminuisce proprio per effetto di tali accordi). Quanto segue è una presentazione più specifica dell'approccio suddetto, basato sulla variazione dell'efficacia.

In molti studi clinici, in particolare quelli relativi ai farmaci oncologici, l'efficacia terapeutica è misurata in termini di sopravvivenza totale (in mesi/settimane) (OS, *Overall Survival*, cioè fino al decesso del paziente) e/o sopravvivenza libera da progressione di malattia (PFS, *Progression-Free Survival*, cioè fino a che la malattia non progredisce) dei pazienti osservati. In entrambi i casi, lo strumento di base per l'analisi è una curva di sopravvivenza, che ha in ascissa il tempo (es. mesi) e in ordinata la percentuale dei pazienti vivi o liberi da progressione (secondo il criterio adottato) (6). A ogni mese tali pazienti sono sempre di meno, quindi la curva decresce. Il tempo a cui corrisponde il 50% dei pazienti è la sopravvivenza mediana totale (mOS) o la sopravvivenza mediana libera da progressione di malattia (mPFS), parametri ampiamente utilizzati nella valutazione degli esiti clinici. Nel presente lavoro, l'analisi è condotta sulla base della mPFS.

Se il SSN riconosce il costo nominale del nuovo farmaco soltanto ai pazienti che hanno risposto al trattamento

raggiungendo almeno la PFS prefissata nell'accordo di PbR (soglia), ciò equivale a dire che lo stesso SSN prende economicamente in considerazione soltanto una sottopopolazione selezionata (cioè che risponde meglio al trattamento con il farmaco) rispetto all'intera popolazione cui è destinato il farmaco. Se allora si andasse a ricostruire la curva di sopravvivenza limitatamente alla sottopopolazione considerata, la relativa mPFS risulterebbe superiore a quella dell'intera popolazione. Ovvero, con questo prolungamento della mPFS, sarebbe come se il costo effettivamente sostenuto dal SSN fosse per un farmaco con un'efficacia superiore rispetto a quella presa come riferimento nella negoziazione (tale effetto sarebbe tanto più marcato quanto più alta fosse la soglia stabilita, perché così verrebbe selezionata una sottopopolazione con un *outcome* ancora migliore).

In definitiva, dall'accordo di PbR potenzialmente deriverà per il farmaco un aumento dell'efficacia incrementale al denominatore dell'ICER, con un miglioramento di quest'ultimo e un vantaggio per il SSN.

È ancora il caso di sottolineare che, nell'approccio al PbR qui considerato, non è che l'accordo migliori l'efficacia del farmaco. Semplicemente, la costo-efficacia (l'ICER) viene valutata in relazione ai pazienti meglio rispondenti (prendendo il prezzo pieno del farmaco e l'efficacia misurata sui pazienti con PFS non inferiore alla soglia) invece che - come sarebbe nell'approccio più comune - essere valutata su tutti i pazienti (prendendo il prezzo al netto dei *pay-backs* e l'efficacia misurata su tutta la popolazione nel braccio sperimentale).

Per esemplificare l'approccio di valutazione adottato in questo lavoro, sono stati considerati i casi relativi a due farmaci.

Lo studio clinico di riferimento per il primo è il GOG (*Gynecologic Oncology Group*)-0240 (7). Si tratta di uno studio indipendente, sponsorizzato dal *National Cancer Institute* (USA), nel quale sono state valutate l'efficacia e la sicurezza di Avastin® (bevacizumab) in associazione a chemioterapia (paclitaxel e cisplatino o paclitaxel e topotecan) in donne con carcinoma della cervice persistente, ricorrente o metastatico. Lo studio, condotto su 452 pazienti, ha raggiunto l'obiettivo primario, dimostrando il miglioramento della sopravvivenza globale conseguito con Avastin® più chemioterapia, con differenze statisticamente significative rispetto ai trattamenti basati soltanto su quest'ultima. Lo studio ha parimenti dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della sopravvivenza libera da progressione grazie al trattamento con Avastin® in associazione a chemioterapia (*endpoint* secondario dello studio).

Lo studio EMILIA (8), alla base del secondo caso, è stato condotto su 991 pazienti con tumore mammario HER2-positivo avanzato sottoposte in precedenza a terapia con trastuzumab e un taxano, randomizzate a ricevere Kadcylla® (trastuzumab emtansine) *versus* lapatinib più capecitabina. La PFS mediana del braccio con Kadcylla® è risultata statisticamente superiore a quella del braccio lapatinib più capecitabina, e con un migliore profilo di tossicità. I dati di PFS raccolti a livello di paziente nei rispettivi studi sono stati utilizzati per costruire, in ciascuno dei due casi:

- 1) la curva di PFS di tutte le pazienti del braccio di controllo,
- 2) la curva di PFS di tutte le pazienti del braccio sperimentale,
- 3) la curva di PFS delle sole pazienti del braccio sperimentale "interessate" dall'accordo di PbR, cioè per le quali

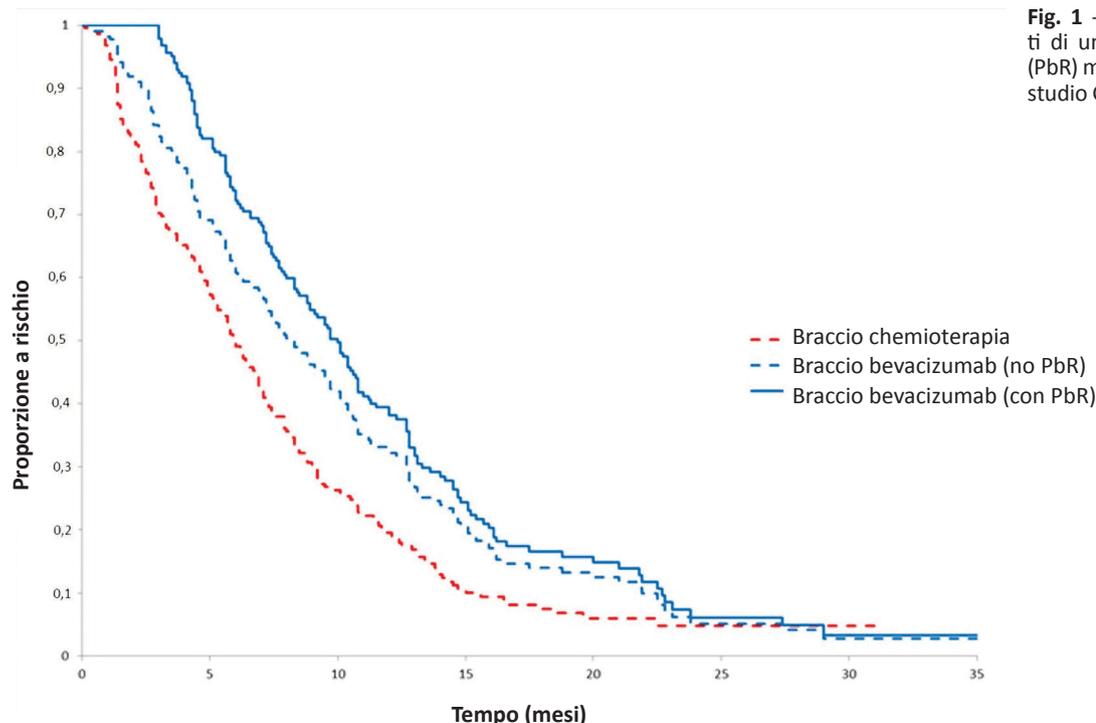


Fig. 1 - Esemplificazione degli effetti di un accordo *payment-by-results* (PbR) mediante l'utilizzo dei dati dello studio GOG-0240.

era stata registrata una PFS uguale o superiore alla soglia. Quest'ultima corrisponde, nella prima esemplificazione, al valore attualmente proposto (3 mesi (9)); mentre, nella seconda esemplificazione, corrisponde al valore negoziato (4 mesi).

Risultati

I risultati qui riportati sono volti a quantificare (sia pure a titolo esemplificativo) il miglioramento fruito dall'efficacia incrementale di un trattamento quando per quest'ultimo viene stipulato un accordo di PbR - un miglioramento destinato a riflettersi, in definitiva, nel valore dell'ICER con una riduzione dello stesso e un beneficio per il SSN.

Nel primo dei due casi analizzati si fa riferimento allo studio GOG-0240 (bevacizumab più chemioterapia vs chemioterapia). Nella Figura 1 la curva più interna corrisponde alla curva di PFS di tutte le pazienti trattate nel braccio di controllo (*Braccio chemioterapia*, in Legenda a destra del grafico). Per inciso, si può notare che il trattamento standard consentirebbe una PFS mediana di circa 6 mesi.

La curva intermedia rappresenta la curva di PFS di tutte le pazienti trattate nel braccio sperimentale (*Braccio bevacizumab*). Poiché si tratta della totalità delle pazienti ciò corrisponde, per le considerazioni svolte nel paragrafo precedente, all'ipotesi che il SSN prenda economicamente a carico tutte le pazienti eleggibili al nuovo trattamento, ovvero che non ci siano accordi negoziali (*no PbR*).

La curva superiore si riferisce invece alla curva di PFS delle sole pazienti trattate nel braccio sperimentale che hanno ricevuto il trattamento fino dalla soglia negoziale (primi 3 mesi) e oltre - ovvero all'ipotesi di essere in presenza di un accordo PbR (*con PbR*). Si può notare, osservando la sommità dell'asse

verticale del grafico, che questa curva comincia a scendere al terzo mese (perché al tempo di soglia le pazienti libere da progressione di malattia sono ancora il 100%), mentre le altre due curve - in particolare quella del braccio sperimentale in assenza di PbR - iniziano al tempo 0; è come se la stipulazione del PbR provocasse uno *shift* della curva di PFS originale (anche se non è proprio così, perché alla stipulazione del PbR corrisponde - concettualmente - un ricalcolo della curva).

Per quanto riguarda la sopravvivenza libera da progressione delle pazienti nel braccio sperimentale, quella relativa a tutte le pazienti ha un valore mediano di 8,2 mesi (si confronti con la Fig. 1) mentre quella relativa alle sole pazienti sopravvissute senza progressione fino alla soglia identificata dal PbR ha un valore di 10 mesi; con l'accordo di PbR il dato di mPFS migliora dunque del 22% [(10 mesi - 8,2 mesi)/8,2 mesi].

Il beneficio incrementale del nuovo trattamento rispetto allo standard si ottiene per differenza delle sopravvivenze mediane libere da progressione dei rispettivi bracci. Ora, nell'ipotesi di assenza di PbR, tale beneficio risulterebbe di $8,2 - 6 = 2,2$ mesi (che riflettono l'impatto del passare dalla terapia standard a una nuova, più efficace); mentre ipotizzando la presenza di PbR, l'analogo beneficio risulterebbe pari a $10 - 6 = 4$ mesi (che riflettono il duplice impatto del passaggio alla nuova terapia e dell'avvenuto accordo negoziale). Nell'evidenza di GOG-0240, dunque, a un miglioramento - per effetto dell'accordo negoziale - del 22% in termini di sopravvivenza mediana libera da progressione, corrisponde un miglioramento del beneficio incrementale dell'82% [(4 mesi - 2,2 mesi)/2,2 mesi].

Passando al secondo caso (studio EMILIA, trastuzumab emtansine vs lapatinib + capecitabina) l'impianto dell'analisi rimane del tutto analogo (Fig. 2). La mPFS di tutte le pazienti nel braccio sperimentale (da leggersi in corrispondenza alla

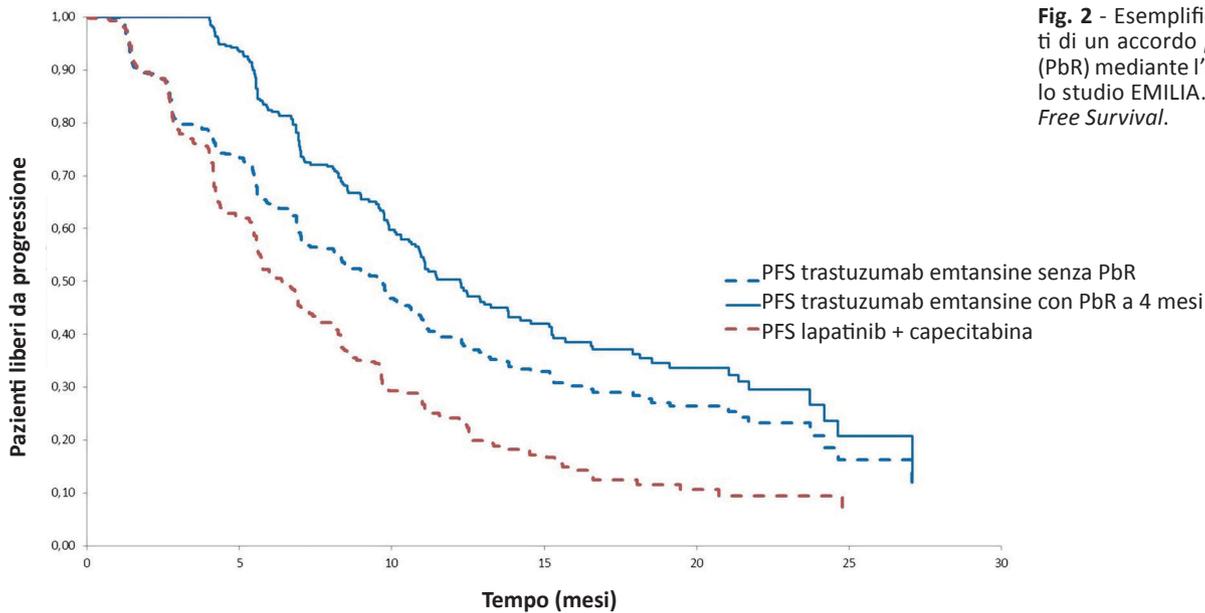


Fig. 2 - Esemplificazione degli effetti di un accordo *payment-by-results* (PbR) mediante l'utilizzo dei dati dello studio EMILIA. PFS = Progression-Free Survival.

curva intermedia fra le tre del grafico) risulta di 9,6 mesi; mentre risulta di 12,3 mesi quella relativa alle sole pazienti libere da progressione al tempo della soglia negoziale (4 mesi) (si veda la curva superiore, esterna, del grafico); il miglioramento relativo della sopravvivenza libera da progressione conseguente all'accordo di PbR è dunque del 28% [(12,3 mesi - 9,6 mesi)/9,6 mesi].

Il beneficio incrementale, sempre in termini di sopravvivenza, del nuovo trattamento rispetto allo standard (al quale corrisponde una mPFS di 6,4 mesi) nell'ipotesi di assenza di PbR sarebbe pari a $9,6 - 6,4 = 3,2$ mesi; mentre in presenza di PbR, l'analogo beneficio sarebbe pari a $12,35 - 6,4 = 5,9$ mesi. Dunque con un miglioramento relativo - per effetto dell'accordo negoziale - dell'84% [(5,9 mesi - 3,2 mesi)/3,2 mesi].

Discussione e conclusioni

Sono stati utilizzati i dati di due studi clinici (GOG-0240, con Avastin® nel trattamento del carcinoma della cervice ricorrente, persistente o metastatico; EMILIA, con Kadcyla® nel trattamento del carcinoma mammario metastatico HER2 positivo), per esemplificare come da un accordo di PbR possa derivare un vantaggio al SSN. Quest'ultimo, infatti, viene così a trovarsi impegnato economicamente per una popolazione che presenta esiti clinici (nel nostro caso: la sopravvivenza senza progressione) migliori rispetto a quella per cui esso sosterrrebbe il costo del trattamento in mancanza di accordo.

Nei due casi considerati si è visto che, in conseguenza del PbR, il miglioramento della sopravvivenza libera da progressione nel trattamento con il nuovo farmaco è del 22% nel caso di Avastin® e del 28% nel caso di Kadcyla®. Mentre il beneficio incrementale del nuovo trattamento rispetto allo standard aumenta, nell'ipotesi di accordo, dell'82% e dell'84% rispettivamente. Questo miglioramento degli esiti è paragonabile a quello che si conseguirebbe con una maggiore efficacia dei farmaci.

Tra i limiti del lavoro c'è da menzionare il fatto che l'esemplificazione servita a illustrare la logica dell'approccio non uti-

lizza i dati di efficacia del prodotto *ex post* bensì i dati del relativo studio clinico di registrazione; mentre, per una corretta valutazione, bisognerebbe applicare a tale approccio i dati di utilizzo del farmaco nella pratica clinica. D'altra parte, avendo a disposizione solo i dati sperimentali, a essi si è fatto ricorso come *proxy* dei dati di *real world*. Questo procedimento potrebbe comportare un'approssimazione tendenzialmente sopravvalutativa, nella misura in cui gli esiti di un trattamento nella pratica clinica sono attesi - in generale - essere non superiori (nel nostro caso, in termini di PFS) ai corrispondenti ottenuti nei precedenti *trials* (10).

A titolo di *caveat* sui risultati, bisogna tenere conto che, nella sottopopolazione analizzata per valutare l'impatto del PbR, la sopravvivenza senza progressione è superiore a quella della popolazione generale; ciò potrebbe tradursi, nella prima, in un prolungamento relativo della durata del trattamento e, di conseguenza, in un costo medio di trattamento per paziente maggiore dell'analogo costo nella popolazione generale. Peraltro, c'è da considerare a questo proposito che a un maggiore costo medio non è detto debba necessariamente corrispondere un maggiore costo complessivo (a carico del SSN), perché nella sottopopolazione la numerosità dei trattati è minore rispetto alla popolazione generale che sarebbe assistita in assenza di PbR. Si tratterebbe, comunque, di un problema di budget impact che rientrerebbe sì nella valutazione economica complessiva della tecnologia, ma non nella stretta valutazione del rapporto incrementale di costo-efficacia nel quadro di un accordo negoziale.

Infine, va tenuto presente che il miglioramento del suddetto rapporto per effetto del PbR non implica necessariamente che il farmaco diventi costo-efficace, che rappresenti cioè un investimento sanitario economicamente conveniente e raccomandabile al SSN. Infatti, perché ciò potesse avvenire, il valore dell'ICER dovrebbe rispettare uno standard di accettabilità, ovvero non superare un massimo (puntuale o a forcilla) che costituisca un'indicazione orientativa per il SSN stesso. A questo proposito e per inciso - anche se in Italia nessuna soglia è al momento formalmente applicata -

l'AIES (Associazione Italiana di Economia Sanitaria) propone un *range* compreso tra €25.000 ed €40.000 per anno di vita guadagnato (tenuto conto della qualità della vita) grazie al trattamento (11). Comunque, nell'ottica di valutazione di una tecnologia sanitaria, assieme all'ICER altre informazioni complementari - qualora disponibili - potrebbero essere opportunamente utilizzate, quali il budget impact e l'impatto sociale.

Per concludere, l'implementazione degli accordi di PbR si configura come un miglioramento degli *outcomes* clinici nella popolazione eleggibile al trattamento, rispetto a quelli riportati negli studi clinici di riferimento.

In un quadro di risorse limitate, il PbR appare dunque uno strumento che consente al SSN di razionalizzare la spesa pur continuando a finanziare l'innovazione.

Disclosures

Financial support: This research was made possible by the financial support of Roche S.p.A.

Conflict of interest: C.L., S.M. and R.R. declare that they have no conflicts of interest in the research. C.T., V.D., S.V. and G.G. are full-time employees of Roche S.p.A. C.T. is full-time employee at F. Hoffmann-La Roche Ltd.

Bibliografia

- Ballatori E, Ferrante L, Ruggeri B, et al. A new payment-by-results method for determining the fair price of new oncological drugs. *GRHTA*. 2015;2(2):97-100.
- Rapporto OsMED 2013 Disponibile sul sito: http://www.agenziapharmaco.gov.it/sites/default/files/Rapporto_OsMED_2013_acc.pdf (ultima consultazione 5 maggio 2016).
- Martone N, Lucioni C, Mazzi S, et al. Valutazione di costo-efficacia dei nuovi farmaci oncologici immessi sul mercato italiano. *GRHTA*. 2014;1(2):31-43.
- Garattini L, Curto A, van de Vooren K. Italian risk-sharing agreements on drugs: are they worthwhile? *Eur J Health Econ*. 2015; 16:1-3.
- Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, et al. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Third edition. Oxford: Oxford University Press, 2005.
- Rich JT, Neely JG, Paniello RC, et al. A practical guide to understanding Kaplan-Meier curves. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;143(3):31-6.
- Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med*. 2014; 370:734-43.
- Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012; 367(19):1783-91.
- Tournier G, Giuliani G. Impact of a Payment by Results Access Scheme in Italy: Better value for money? Presented at the ISPOR 18th Annual European Congress, 9-11 November 2015, Milan (Italy).
- Flather M, Delahunty N, Collinson J. Generalizing results of randomized trials to clinical practice: reliability and cautions. *Clin Trials*. 2006;3(6):508-12.
- AIES (Associazione Italiana di Economia Sanitaria). *Proposte di linee guida per la valutazione economica degli interventi sanitari*. *Pharmacoeconomics-Italian Research Articles*. 2009; 11(2):89-93.