

Sul nuovo metodo di *payment-by-results* per la determinazione del prezzo equo dei nuovi farmaci. Un'applicazione in Oncologia

Enzo Ballatori¹, Salvatore Palazzo², Benedetta Ruggeri³, Donatella Morale⁴, Aldo Filice², Carmela Oriolo⁵, Alberto Vergati⁶, Marianna Napoletano⁶, Isidoro Mazzoni⁶

¹ Statistico Medico, Spinetoli (AP) - Italy

² UOC di Oncologia Medica, Azienda Ospedaliera di Cosenza, Cosenza - Italy

³ Governo Clinico, Area Vasta 5, ASUR Marche, Ascoli Piceno - Italy

⁴ Oncologia, Area Vasta 5, ASUR Marche, Ascoli Piceno - Italy

⁵ UOC di Farmacia, Azienda Ospedaliera di Cosenza, Cosenza - Italy

⁶ Dipartimento Farmaceutico, Area Vasta 5, ASUR Marche, Ascoli Piceno - Italy

On the new payment-by-results method for determining the fair price of new drugs. An application in Oncology

A new payment-by-results method, published in a previous issue of this Journal was applied in two Italian oncological centers to show how it is easily implemented. This allowed us to make some considerations concerning clinical oncological research, as well as to draw some conclusions on the possible savings that this approach can deliver to the Italian National Health Service.

Keywords: Fair price, Payment-by-results, Progression-free survival, Survival distributions

Premessa

Un nuovo metodo per la determinazione del prezzo equo dei nuovi farmaci, basato sul criterio del *payment-by-results*, è stato esposto in un precedente numero di questa rivista (1). Tale metodo è assai accurato, in quanto basato sul risultato ottenuto nel singolo paziente, e non richiede alcuna informazione che contenga valutazioni soggettive; inoltre è estremamente flessibile, nel senso che si adatta sia ai più diversi disegni dello studio in cui il nuovo farmaco è somministrato in aggiunta ovvero in sostituzione della terapia standard, sia ai possibili *endpoints* dello studio [es., sopravvivenza libera da progressione (*Progression Free Survival*, PFS) o sopravvivenza globale (*Overall Survival*, OS)], sia a diverse situazioni di compensazione, come ad esempio quando l'industria anticipa il farmaco che viene rimborsato sulla base dell'efficacia dimostrata nel singolo paziente, ovvero quando il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) acquista il farmaco per poi chiedere all'industria un rimborso – parziale o totale – se esso si rivela solo parzialmente o per nulla efficace rispetto alla terapia standard.

Scopo del presente lavoro è mostrare che il metodo è anche facilmente implementabile con dati di *real life*, cogliendo così l'occasione per riflettere su alcuni rilevanti aspetti che emergono con l'uso dei nuovi farmaci in Oncologia.

Per comodità del Lettore nella sezione 2 sono riepilogati i punti essenziali del metodo. Nella sezione 3 sono esposte le procedure seguite per la sua applicazione, nella sezione 4 sono presentati i risultati, discussi infine nella sezione 5.

Aspetti salienti del nuovo metodo di *payment-by-results*

Il metodo (1) è applicabile solo se esiste uno studio in cui si dimostri che il nuovo trattamento è più efficace della terapia standard. Il cuore del metodo è la trasformazione della misura di efficacia espressa in termini di tempo in una misura di efficacia espressa in forma di probabilità.

Sia PFS_0 la PFS osservata in un determinato paziente (si osservi che quanto segue conserva la sua validità anche se, anziché la PFS, si considera la OS).

Per una migliore comprensione, riportiamo nella Figura 1 un esempio (in cui PFS_0 è posto uguale a 10 mesi) con il grafico delle ipotetiche funzioni di densità della PFS per il nuovo trattamento (N) e per la terapia standard (S), indicate, rispettivamente, con $f(N)$ e $f(S)$.

Consideriamo la funzione di densità relativa al nuovo trattamento, $f(N)$. L'area a sinistra di PFS_0 (nell'esempio, 10 mesi), che indichiamo con $P1$, è la probabilità di osservare con la nuova terapia un risultato non migliore di quello osservato.

Accepted: May 24, 2016

Published online: June 20, 2016

Indirizzo per la corrispondenza:

Enzo Ballatori
Via Pillino 2
63078 Spinetoli (AP), Italy
e.ballatori@alice.it



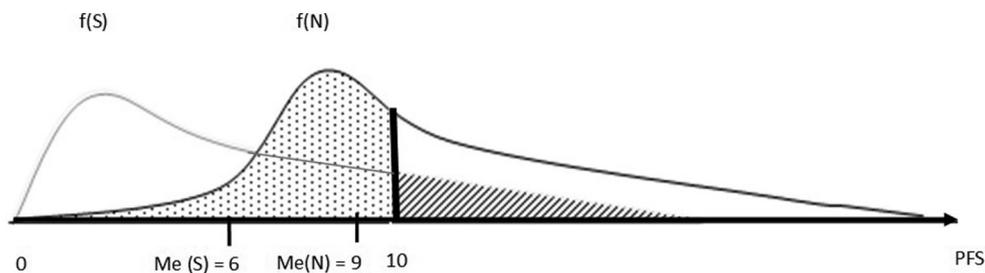


Fig. 1 - Funzioni di densità della PFS (*progression-free survival*) ottenuta con la terapia standard (S) o con la nuova terapia (N).

Tale probabilità è anch'essa una misura di efficacia del nuovo trattamento perché vale 0 quando e solo quando è $PFS = 0$ e cresce al crescere di PFS (si immagini di spostare il punto PFS_0 lungo l'asse delle ascisse).

Ma il risultato osservato si sarebbe potuto ottenere anche con la terapia standard: l'area a destra di PFS_0 nella funzione di densità relativa alla terapia standard, $f(S)$, che indichiamo con P_2 , rappresenta la probabilità di ottenere, con il trattamento standard, un risultato non peggiore di quello osservato. Pertanto, sottraendo tale probabilità alla misura di efficacia del nuovo trattamento si ottiene una misura di efficacia netta del nuovo trattamento, ossia una stima di quanto il nuovo trattamento abbia aggiunto alla terapia standard nel paziente considerato.

Diventa semplice, allora, calcolare il prezzo equo del nuovo farmaco per un determinato paziente in base a quanto esso abbia aggiunto, in termini di efficacia, a quello che si sarebbe ottenuto con la terapia standard.

Infatti, indicando con CN e CS il costo, rispettivamente, del nuovo trattamento e della terapia standard, e con CR il prezzo equo (in base all'efficacia dimostrata nel singolo paziente, al netto di quella che si sarebbe potuta ottenere con la terapia standard) del nuovo trattamento, si ha:

$$CR = CS + (CN - CS) \times (P_1 - P_2)$$

quando il nuovo trattamento è sperimentato *versus* la terapia standard, che diventa

$$CR = CN \times (P_1 - P_2)$$

quando il nuovo farmaco è dato in aggiunta alla terapia standard, perché il costo della terapia standard è uguale in entrambi i bracci in quanto tutti i pazienti arruolati la ricevono.

Metodi

Sono stati invitati a partecipare a questo studio tre centri oncologici e due di essi hanno accettato (Cosenza e Ascoli Piceno).

Dopo uno scambio di idee su quale neoplasia considerare e a quale stadio, la scelta è caduta sul carcinoma del colon retto metastatico in prima linea di trattamento con bevacizumab in aggiunta alla chemioterapia.

A ciascun centro è stato chiesto di considerare 10 pazienti in tali condizioni, per ciascuno dei quali è stata rilevata la PFS e sono stati valutati i costi di bevacizumab realmente sostenuti dall'azienda (ASL di Cosenza, ASUR Marche per Ascoli Piceno).

Date le finalità dello studio, nessuna modalità di scelta dei pazienti è stata imposta ai centri; pertanto, non sono possibili né inferenze su popolazioni più ampie, né confronti tra i risultati ottenuti nei due centri.

Risultati

Considerazioni cliniche

Moltissimi sono gli studi clinici eseguiti sui farmaci utili nel trattamento del carcinoma del colon retto e addentrarci in tale groviglio esula dagli scopi del presente lavoro. Vi è però da osservare che se, da un lato, un tale fervore di ricerca sottintende la mancanza di un trattamento di indiscutibile grande efficacia, dall'altro mancano studi che forniscano risposte concrete ai quesiti che la pratica clinica deve quotidianamente affrontare. Ad esempio, ci sono studi che hanno dimostrato un'equivalenza di efficacia tra i regimi chemioterapici FOLFOX (5-fluorouracile + acido folinico + oxaliplatino) e FOLFIRI (5-fluorouracile + acido folinico + irinotecan), ma da soli, non usati in combinazione con un antiangiogenetico, la cui aggiunta alla chemioterapia è stata dimostrata essere efficace: non si conoscerà mai se la scelta dell'una o dell'altra chemioterapia, in associazione a uno stesso antiangiogenetico, possa produrre risultati differenti. A conferma di ciò, i due centri partecipanti utilizzano lo schema FOLFOX + bevacizumab (Cosenza) e FOLFIRI + bevacizumab (Ascoli Piceno), così come, verosimilmente, altri centri utilizzeranno capecitabina + oxaliplatino (sempre in aggiunta a un antiangiogenetico). In conclusione, soprattutto a causa di discutibili criteri di approvazione dei farmaci da parte delle autorità regolatorie, siamo di fronte a una pluralità di combinazioni di farmaci non confrontati direttamente (*head-to-head*), per cui la decisione clinica, demandata ai singoli oncologi o, al più, ai singoli centri, risulta assai variabile.

Molta parte della ricerca clinica in tale settore è incentrata sulla terapia di mantenimento (2, 3), che consiste nel prolungare la terapia iniziale per più cicli, riducendo le dosi o ammettendo periodi di "vacanza" dalla stessa, allo scopo di ridurre la tossicità pur conservando i benefici acquisiti dalla terapia inizialmente somministrata (induzione).

La strategia alla base della terapia di mantenimento è stata successivamente estesa ai farmaci antiangiogenetici continuandola fino alla progressione di malattia. Uno studio (4) ha inoltre mostrato che, anche dopo una prima progressione, c'è comunque un beneficio, seppure piccolo, di ordine di grandezza inferiore a quello ottenuto fino alla prima progressione, associato alla ripetizione dello schema iniziale (nuova induzione + mantenimento) fino alla seconda progressione.

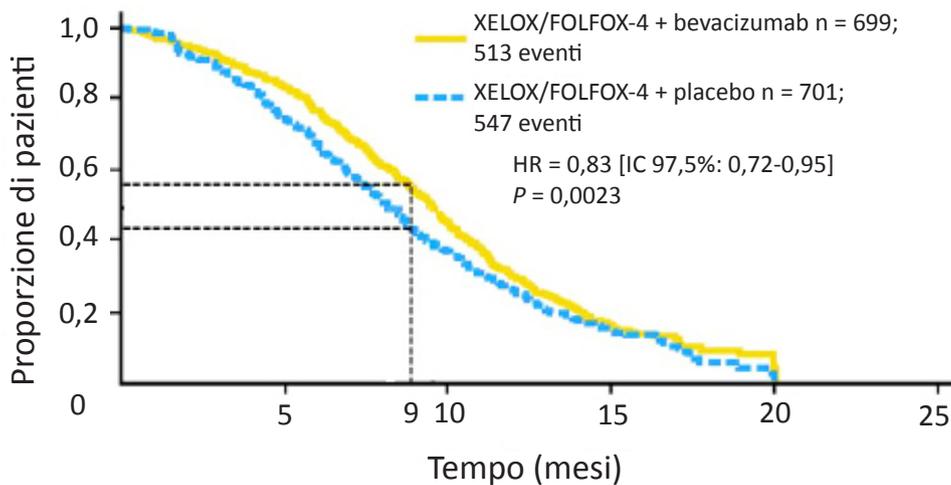


Fig. 2 - Progression-free survival (intention-to-treat population).

Per semplicità di esposizione, nel presente lavoro ci occupiamo solo del trattamento fino alla prima progressione, assumendo che le due combinazioni chemioterapiche, in aggiunta a bevacizumab somministrato fino alla prima progressione, abbiano la stessa efficacia.

Stima dell'efficacia netta di bevacizumab

I parametri P1 e P2, descritti nella sezione 2, sono stati desunti dal grafico dei risultati di uno studio (5) in cui bevacizumab, confrontato con placebo, è stato somministrato fino a progressione. La Figura 2, pubblicata con la gentile autorizzazione dell'ASCO, è stata modificata per adattarla agli scopi del presente lavoro, riportando la PFS = 9 mesi di un ipotetico paziente.

Per ciascun paziente, la sua PFS è stata riportata sull'asse delle ascisse ed è stata tracciata una parallela all'asse delle ordinate che intercettava le due curve. Sono state lette le ordinate dei due punti di intersezione che stimano la probabilità di ottenere un risultato migliore o uguale a quello osservato (vedi Fig. 2, che per la nostra analisi è stata ingrandita fino alla dimensione di un foglio A4 per ottenere una lettura più accurata), cioè:

- l'ordinata del punto di intersezione con la curva relativa al trattamento sperimentale (chemioterapia + bevacizumab) è una stima della probabilità di ottenere un risultato non inferiore a quello osservato con il nuovo trattamento [$P(\text{PFS} \geq \text{PFS}_0/\text{N})$, dove con N è indicato il Nuovo trattamento];
- l'ordinata del punto di intersezione con la curva relativa al trattamento standard (chemioterapia + osservazione) è una stima della probabilità di ottenere un risultato non inferiore a quello osservato che la terapia standard [$P(\text{PFS} \geq \text{PFS}_0/\text{S})$, dove con S è indicata la terapia Standard].

Il parametro P1 (cioè la misura di efficacia del nuovo trattamento) è ottenuto sottraendo a 1 l'ordinata letta come descritto in (a):

$$P1 = P(\text{PFS} < \text{PFS}_0/\text{N}) = 1 - P(\text{PFS} \geq \text{PFS}_0/\text{N}).$$

Il parametro P2 (cioè la probabilità di ottenere un risultato superiore o uguale a quello osservato) è l'ordinata letta come descritto in (b).

Ovviamente tale semplice procedura fornisce misure approssimate perché è il risultato di una lettura di valori in un grafico costruito per altri scopi; i valori esatti potrebbero essere desunti ancora più facilmente dal database dello studio. Comunque si ritiene che i risultati ottenuti con la lettura del grafico siano più che accettabili per i nostri scopi.

I costi

Il management programmato del paziente è risultato simile nei due centri partecipanti: la periodicità dei cicli di somministrazione di bevacizumab è stata di 14 giorni e bevacizumab è stato somministrato, fino alla progressione di malattia, alla dose di 5 mg/kg.

I risultati relativi al centro di Cosenza sono riportati nella Tabella I.

Per fornire una guida alla lettura di tali dati, si può osservare che il primo paziente ha avuto una PFS che con probabilità 0 (= probabilità di un evento quasi impossibile) sarebbe stata raggiunta con la sola terapia standard; pertanto, il rimborso all'industria è totale. Invece, nei pazienti 6, 7 e 8, il risultato osservato sarebbe stato probabilmente raggiunto anche con la sola terapia standard e, pertanto, essendo nulla l'efficacia aggiunta da bevacizumab alla terapia standard, l'industria non avrebbe diritto ad alcun rimborso. Gli altri casi sono intermedi: da un piccolo rimborso per il paziente 3, in cui l'efficacia aggiunta da bevacizumab è davvero esigua, ai casi 2 e 4, in cui invece l'efficacia aggiunta è sostanziale e quindi il rimborso è assai vicino al costo pieno del nuovo farmaco.

I risultati relativi al centro di Ascoli Piceno sono riportati nella Tabella II.

Come si può osservare in 4/10 casi (pazienti 2, 3, 4 e 6) il prezzo da rimborsare coincide con il costo pieno sostenuto e nel paziente 10 è pari a 0 dato che bevacizumab non si è dimostrato più efficace della terapia standard. Negli altri casi

TABELLA I - Centro di Cosenza: PFS osservata sul singolo paziente, costo di bevacizumab realmente sostenuto, misura di efficacia del nuovo trattamento (P1), probabilità di ottenere con la terapia standard una PFS non inferiore a quella osservata (P2), prezzo da rimborsare all'industria sulla base dell'efficacia aggiunta da bevacizumab al trattamento standard

N. paziente	PFS ₀ *	Costo trattamento [†]	P1 [§]	P2 ^{§§}	CR [‡]
1	21	15.098	1	0	15.098
2	19	11.880	0,90	0,07	9.860
3	9	10.890	0,49	0,48	109
4	19	42.801	0,89	0,08	34.669
5	11	13.790	0,65	0,30	4.827
6	3	5.544	0,08	0,86	0
7	4	2.970	0,15	0,78	0
8	3	5.940	0,08	0,88	0
9	10	12.375	0,55	0,38	2.104
10	10	16.088	0,53	0,40	2.091
Totale		138.186			68.758

* PFS₀ = PFS osservata sul paziente, in mesi.

[†] Costo del nuovo trattamento (bevacizumab) sostenuto per il paziente (da aggiungere al costo del FOLFOX per ottenere il costo totale della terapia).

[§] P1 = 1 - P(PFS ≥ PFS₀/bevacizumab) = misura di efficacia del nuovo trattamento.

^{§§} P2 = P(PFS ≥ PFS₀/osservazione) = probabilità di ottenere un risultato uguale o migliore di quello osservato con la terapia standard (solo FOLFOX).

[‡] CR = prezzo da rimborsare all'industria data l'efficacia dimostrata nel paziente = costo di bevacizumab x (P1 - P2).

TABELLA II - Centro di Ascoli Piceno: PFS ottenuta nel singolo paziente, costi di bevacizumab realmente sostenuti, misura di efficacia del nuovo trattamento (P1), probabilità di ottenere con la terapia standard una PFS non inferiore a quella osservata (P2), prezzo da rimborsare all'industria sulla base dell'efficacia aggiunta da bevacizumab al trattamento standard

N. paziente	PFS ₀ *	Costo trattamento [†]	P1 [§]	P2 ^{§§}	CR [‡]
1	12	27.075	0,70	0,26	11.913
2	32	88.288	1,00	0,00	88.288
3	22	65.585	1,00	0,00	65.585
4	31	78.030	1,00	0,00	78.030
5	10	20.180	0,54	0,38	3.289
6	23	37.333	1,00	0,00	37.333
7	12	25.225	0,70	0,26	11.099
8	12	13.117	0,70	0,26	5.772
9	11	22.534	0,61	0,32	6.535
10	8	17.826	0,40	0,50	0
Totale		395.193			307.844

* PFS₀ = PFS osservata sul paziente, in mesi.

[†] Costo del nuovo trattamento (bevacizumab) sostenuto per il paziente (da aggiungere al costo del FOLFIRI per ottenere il costo totale della terapia).

[§] P1 = 1 - P(PFS ≥ PFS₀/bevacizumab) = misura di efficacia del nuovo trattamento.

^{§§} P2 = P(PFS ≥ PFS₀/osservazione) = probabilità di ottenere un risultato uguale o migliore di quello osservato con la terapia standard (solo FOLFIRI).

[‡] CR = prezzo da rimborsare all'industria data l'efficacia dimostrata nel paziente = costo del bevacizumab x (P1 - P2).

il rimborso è intermedio e, come si può osservare, cresce al crescere dell'efficacia dimostrata.

Discussione

Dal grafico riportato nella Figura 2 si evince che l'efficacia aggiuntiva di bevacizumab rispetto alla sola chemioterapia,

in termini di PFS, è alquanto modesta, sebbene significativa. Nel lavoro (5) da cui abbiamo tratto la Figura 2, la differenza di efficacia in termini di OS si fa ancora più tenue e, malgrado l'elevato numero dei pazienti arruolati, non è più significativa. Ciò può essere in parte imputabile all'effetto delle successive linee di trattamento; ma se questa fosse la sola ragione, ci si chiede perché occorra spendere somme così elevate per

ottenere risultati, in termini di OS (ricordiamo che l'OS e la qualità di vita sono i due unici *endpoints* di efficacia), non significativamente differenti da quelli che poi saranno comunque ottenuti.

Come si è osservato nella sezione 3 (Metodi), nessuna inferenza su popolazioni più ampie e nessun confronto tra i due centri partecipanti sono leciti, non solo per l'esiguità della dimensione campionaria, ma soprattutto perché non sono stati prefissati criteri di scelta dei pazienti.

Tuttavia occorre osservare come, sulla base di tale metodo, in alcuni casi non vi sia nulla o quasi nulla da rimborsare all'industria (4/10 tra i pazienti di Cosenza e 1/10 tra quelli di Ascoli) perché in questi pazienti bevacizumab non ha aggiunto nulla o quasi nulla alla sola chemioterapia in termini di PFS. Il metodo proposto è tanto più premiante per l'industria quanto maggiore è l'efficacia che il nuovo farmaco dimostra rispetto alla terapia standard e questa ragione rende giustizia alla proclamata equità del metodo.

Inoltre, malgrado l'illiceità dei confronti tra i due centri partecipanti, non si può non rilevare che la differenza dei costi di bevacizumab è impressionante: il costo sostenuto per bevacizumab ad Ascoli è quasi il triplo di quello riscontrato a Cosenza, e ciò merita comunque qualche approfondimento.

La causa principale di tale differenza è la grande diversità media nei risultati osservati nei pazienti considerati: la PFS media è stata di 17,3 mesi ad Ascoli e di 10,9 mesi a Cosenza; ciò è probabilmente dovuto al fatto che, in mancanza di criteri di scelta dei pazienti, mentre a Cosenza sono stati considerati pazienti consecutivi, ad Ascoli forse sono stati privilegiati i pazienti con buoni risultati. C'è comunque da osservare che la PFS media di Cosenza è in linea con il risultato del *trial* (5), in cui la PFS mediana è stata di 9,4 mesi (Fig. 2).

Altre determinanti dell'impressionante differenza riscontrata sono:

- a) un differente peso dei pazienti nei due centri: il peso medio dei pazienti di Cosenza è pari a kg 68,1, mentre quello di Ascoli è kg 75,0;
- b) il prezzo di bevacizumab (IVA compresa): 3,36 euro/mg pagato dall'ASUR Marche e 3,27 euro/mg pagato dall'ASL di Cosenza. La differenza di 9 centesimi/mg sembra davvero esigua ma, ad esempio, in un paziente del peso di 80 kg ($5 \times 80 = 400$ mg di bevacizumab per ciclo) con una PFS di 14 mesi (cioè di circa 56 settimane, pari a 28 somministrazioni) si arriva a una dose totale di 11.200 mg di bevacizumab per cui la differenza di 0,09 euro/mg vale oltre 1.000 euro per quel paziente.

Tuttavia, anche tenendo conto di tali spiegazioni, resta un residuo che attesta una discreta variabilità dei costi e rende quindi più stringente l'uso del metodo proposto (1), in quanto esso ancora il prezzo di rimborso al valore del nuovo farmaco mostrato nel singolo paziente. La variabilità da centro a centro merita comunque di essere monitorata in modo tale che dal confronto tra le esperienze maturate nelle singole realtà si possa ottenere dai nuovi farmaci la massima efficacia

possibile, oltretutto consentire sostanziosi risparmi sulla spesa sanitaria. Infatti, il sistematico monitoraggio di quanto accade nella pratica clinica è prezioso per il clinico in quanto lo rende edotto di cosa stia accadendo con l'attuale management del paziente; ad esempio, in entrambi i centri, la consapevolezza di somministrare meno dell'80% delle dosi di bevacizumab previste dal protocollo di cura può porre in essere delle modifiche alle procedure assistenziali, magari telefonando al paziente per ricordargli che di lì a poco dovrà sottoporsi alla somministrazione del farmaco nell'interesse della sua salute.

Da ultimo, occorre notare che, a Cosenza, due pazienti, che hanno avuta la stessa PFS di 19 mesi, presentano costi l'uno quasi quadrupli dell'altro. La differenza di peso non può giustificare tale diversità. È probabile che ad essa si sia aggiunta anche una diversa *compliance* dei due pazienti. Più precisamente, in base alla pianificazione della terapia un paziente avrebbe dovuto ricevere bevacizumab ogni 2 settimane, ma, o per gli effetti di diverse condizioni di salute o per altri motivi, un paziente si è presentato meno frequentemente di quanto avrebbe dovuto alle scadenze indicate dal protocollo di cura. Anche questo caso attesta quanto sia utile monitorare la pratica clinica.

In conclusione, con l'applicazione del nuovo metodo di *payment-by-results* nei due centri considerati, il risparmio del SSN per l'acquisizione di bevacizumab va da circa il 22% ad Ascoli a circa il 50% a Cosenza e, com'è evidente, tende a ridursi al crescere dell'efficacia netta di bevacizumab.

Si tratta comunque di un notevole risparmio per il SSN e, soprattutto, tale metodo consente di pervenire a un prezzo equo del farmaco, "equo" in quanto, essendo in relazione con l'efficacia aggiunta da bevacizumab alla sola chemioterapia nel singolo paziente, né l'industria né il SSN possono trarre con la sua applicazione un guadagno non giustificato.

Disclosures

Financial support: No financial support was received for this submission.

Conflict of interest: The authors have no conflict of interest.

Bibliografia

1. Ballatori E, Ferrante L, Ruggeri B, Roila F. A new payment-by-results method for determining the fair price of new oncological drugs. *GRHTA*. 2015;2:97-100.
2. Esin E, Yalcin S. Maintenance strategy in metastatic colorectal cancer: A systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2016;42:82-90.
3. Chibaudel B, Tournigand C, Bonnetain F, et al. Therapeutic strategy in unresectable metastatic colorectal cancer: an updated review. *Ther Adv Med Oncol*. 2015;7:153-69.
4. Simkens LHM, van Tinteren H, May A, et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Lancet*. 2015;385:1843-52.
5. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol*. 2008;26:2013-9.