

Guadagno di sopravvivenza dei nuovi farmaci

A. Messori, B. Santarlasci, S. Trippoli

Laboratorio SIFO di Farmacoeconomia, Azienda Ospedaliera Careggi, Firenze

Survival gain with new drugs

Summary

Objective: Since the so-called survival gain is recognised to be a parameter that quantifies the magnitude of the therapeutic benefit of new treatments, our study is aimed at reviewing the literature on this parameter published over the past years.

Methods: To select the pertinent articles, we conducted a literature search using MEDLINE (PubMed version). We utilised the key word “survival analysis” (as a Mesh term) with the following limits: a) publication date from 2001 to 2002, b) “randomized controlled trial”, c) “only items with abstracts”, d) “English”; e) “human”. We identified all the studies that reported the value of median survival for both treatments groups. In addition, for the clinical studies that did not explicitly report this parameter, we conducted a separate literature search to verify if a cost-effectiveness analysis could be found wherein the “mean survival gain” of the new treatment had been calculated in comparison to the standard drug. Irrespective of their source, the value of survival gain were finally tabulated and arranged by decreasing order.

Results: Twenty-nine articles were included in our study. From these articles, we extracted the value of median survival gain in 28 cases and the value of mean survival gain in one case; 27 studies evaluated anti-cancer drugs, whereas two considered treatments aimed at other disease conditions. The survival gain ranged from some months per patient (for the majority of therapies) up to a maximum of 84 months per patient; the latter value of survival gain was obtained for all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. With regard to disease conditions other than cancer, we found a survival gain of 6 months per patient for activated protein C in the treatment of severe sepsis.

Conclusion: Our study tabulated the survival gain for a variety of recent medical interventions. According to our findings, the typical value of survival gain for new treatments (with the exception of all-trans retinoic acid) is in the range of some months per patient. This confirms the results presented in a previous analysis focused on the literature of the '90s.

Introduzione

È ampiamente riconosciuto che le valutazioni di costo-efficacia (e in primo luogo quelle basate sul

costo per anno di vita guadagnato) debbono basarsi su dati clinici robusti. Nel confronto tra un farmaco nuovo e un farmaco vecchio, l'approfondimento del dato clinico e la verifica della sua “solidità” rappre-

sentano un'esigenza primaria di qualsiasi ricerca farmacoeconomica; si pone quindi la necessità di stimare con precisione l'entità del beneficio aggiuntivo o incrementale che ci si può attendere dalla nuova terapia in confronto con la vecchia.

Il cosiddetto guadagno di sopravvivenza può essere utilizzato per quantificare il beneficio incrementale nel caso in cui la terapia innovativa sia migliore della terapia di riferimento in termini di sopravvivenza.^[1] Due sono i metodi per stimare il guadagno di sopravvivenza: 1) il metodo del guadagno medio; 2) il metodo del guadagno mediano.

Pur essendo un parametro che appartiene al versante clinico, il guadagno medio di sopravvivenza (differenza tra la sopravvivenza media dei pazienti trattati con il farmaco nuovo e la sopravvivenza media dei pazienti trattati con il farmaco vecchio) è un parametro che viene assai raramente riportato negli studi clinici; al contrario, esso compare, con notevole frequenza, all'interno delle analisi farmacoeconomiche. Negli studi di farmacoeconomia, il guadagno medio di sopravvivenza si configura infatti come la migliore tecnica per costruire il denominatore del rapporto costo-efficacia. Il principale problema, come vedremo meglio più avanti, è quello di ricostruire la sopravvivenza media a partire da studi clinici che non hanno direttamente determinato questo parametro.

Il guadagno mediano di sopravvivenza è un parametro metodologicamente un poco peggiore, ma ha l'importante vantaggio di essere assai più facilmente accessibile consultando la letteratura clinica. Il guadagno mediano viene, infatti, calcolato semplicemente come differenza tra la sopravvivenza mediana osservata con la terapia nuova e la sopravvivenza mediana osservata con la terapia vecchia.^[2] È considerato un "proxy" del guadagno medio di sopravvivenza.

Qualche anno fa, nel 1998, Wright e Weinstein hanno pubblicato, sul *New England Journal of Medicine*, una rassegna di letteratura molto ampia sui guadagni di sopravvivenza.^[1] Dalla tabulazione dei valori riportati nel loro articolo emerge che il dato tipico delle nuove terapie, salvo rare eccezioni, è compreso tra 2 e 10 mesi guadagnati per paziente. Altri studi più recenti hanno pubblicato ulteriori informazioni sull'argomento; per esempio, Messori et

al. nel 2002 hanno tabulato una serie di valori di guadagno di sopravvivenza riferiti a farmaci oncologici.^[3] Anche in questo caso, l'entità del guadagno è risultata compresa nello stesso intervallo di valori riportato da Wright e Weinstein.

Poiché il guadagno di sopravvivenza (medio o mediano) è un indice del grado di innovazione terapeutica dei nuovi trattamenti o comunque quantifica il beneficio terapeutico dei nuovi trattamenti usando un *endpoint* forte quale è appunto la sopravvivenza, il presente lavoro è stato intrapreso con lo scopo di costruire una tabulazione quanto più ampia possibile dei valori di guadagno di sopravvivenza relativamente ai farmaci di più recente introduzione. Si è perciò tentato di aggiornare con nuovi dati la tabulazione a suo tempo (1998) pubblicata da Wright e Weinstein.^[1]

Metodi

Disegno dello studio

Il nostro studio si è basato su una ricerca della letteratura recente (anni 2001 e 2002) e si è articolato secondo le tre fasi seguenti: A) selezione degli articoli; B) estrazione dei dati di guadagno di sopravvivenza; C) tabulazione dei relativi valori.

A) Selezione degli articoli. È stata effettuata attraverso i seguenti "steps":

1. Conduzione di una ricerca di letteratura per mezzo della banca dati MEDLINE-PubMed (data della ricerca MEDLINE = 21 marzo 2003). È stata usata la parola chiave "survival analysis" (come Mesh term) combinata con i seguenti limiti: anno di pubblicazione compreso tra il 2001 e il 2002, "randomized controlled trial", "only items with abstracts", "English" e "human".

2. Selezione dei "randomized controlled trials" che documentavano una differenza di sopravvivenza statisticamente significativa nel confronto tra terapia innovativa verso terapia di riferimento. Questa selezione è direttamente scaturita dalla lettura dei vari *abstracts* selezionati da MEDLINE.

B) Estrazione dei dati di guadagno medio o mediano

di sopravvivenza. Dagli articoli selezionati come sopra indicato, i dati di guadagno di sopravvivenza sono stati estratti con la seguente procedura:

1. Identificazione degli articoli che riportavano il valore di sopravvivenza mediana per ambedue i gruppi di pazienti ed estrazione dei relativi dati.
 2. Identificazione degli articoli che, pur non riportando espressamente i valori di sopravvivenza mediana, consentivano di ricostruire (a partire dal testo) la mediana di sopravvivenza per ciascuno dei due gruppi di trattamento. Un metodo ulteriore di ricostruzione si è basato su una semplice interpolazione grafica di regressione lineare i cui dettagli metodologici sono riportati più avanti.
 3. Per gli studi clinici che NON riportavano il valore di sopravvivenza mediana (e che non ne consentivano la ricostruzione dal testo), è stata condotta una ricerca MEDLINE separata per verificare se, relativamente all'argomento in questione, era disponibile un'analisi farmacoeconomica che riportava il guadagno medio di sopravvivenza della terapia innovativa in confronto alla terapia di riferimento. In tali casi il parametro inserito nel nostro studio è stato tratto dall'articolo economico.
- C) Tabulazione dei valori di guadagno di sopravvivenza. I valori sono stati prima suddivisi in due tabelle separate dedicate rispettivamente alle terapie oncologiche e alle altre terapie. Sia la prima che la seconda tabella sono state poi ordinate per valori decrescenti del guadagno di sopravvivenza.

Guadagno mediano di sopravvivenza verso guadagno medio di sopravvivenza

Il guadagno medio di sopravvivenza è unanimemente riconosciuto come *gold standard*. Quando è disponibile il grafico di sopravvivenza per due terapie e quando le due relative curve di sopravvivenza scendono fino a toccare lo 0% a fine curva (vedasi Figura 1), il guadagno medio di sopravvivenza è rappresentato dalla differenza tra l'area sotto la curva superiore e l'area sotto la curva inferiore. Si deve ricordare che la curva scende fino allo 0% di sopravvivenza residua (all'infinito o comunque all'ultimo tempo del *follow-up*) in una delle due seguenti situazioni:

- a) quando la patologia in questione implica una mortalità elevata che si sviluppa in tempi brevi (es. tumore polmonare, come pure altre situazioni ad alta mortalità in cui lo sperimentatore arriva a rilevare il decesso di tutti i pazienti inclusi nello studio clinico); oppure
- b) quando gli Autori utilizzano un metodo statistico di estrapolazione non lineare della curva a partire dall'ultima rilevazione temporale (*time-point* finale dello studio clinico) fino all'infinito. Si cita ad esempio^[5] il metodo di Gompertz, il quale ha proprio il dichiarato scopo di costruire un grafico che, nella sua estrapolazione all'infinito, scenda fino a una sopravvivenza residua dello 0%.

Pur essendo considerato il *gold standard*, il guadagno medio di sopravvivenza è riportato assai poco frequentemente negli studi clinici (proprio per effetto delle due limitazioni sopra citate). Nel nostro lavoro si è perciò fatto ricorso a metodi alternativi approssimati, ma di più facile attuazione: in particolare, il metodo della differenza delle mediane.

La mediana di sopravvivenza è un parametro molto utilizzato nella clinica. Infatti gli studi clinici che, nel confronto tra due alternative terapeutiche, valutano l'*endpoint* della sopravvivenza riportano quasi sempre il valore della sopravvivenza mediana per ciascuna delle due terapie (sopravvivenza mediana = tempo a cui la popolazione dei pazienti arruolati si è ridotta, per effetto dei decessi, alla metà della numerosità iniziale). Come accennato in precedenza, quando i dati di sopravvivenza mediana per la terapia nuova e per la terapia standard sono ambedue disponibili, la differenza di queste due mediane può essere considerata una stima approssimata, ma accettabile, del guadagno di sopravvivenza.

È possibile che uno studio clinico, a causa della buona prognosi della malattia oppure del breve *follow-up*, non riesca a fornire (per una o per entrambe le curve considerate all'ultimo tempo del *follow-up*) questo tipo di informazione (poiché la percentuale di sopravvivenza resta superiore al 50% all'ultimo *time-point* dello studio clinico). In questi casi abbiamo adottato, ove possibile, un metodo basato su una interpolazione grafica di regressione lineare (eseguita sulle due curve di sopravvivenza) allo scopo di estrapolare comunque una stima della differenza delle mediane. In particolare, questa procedura è stata adottata

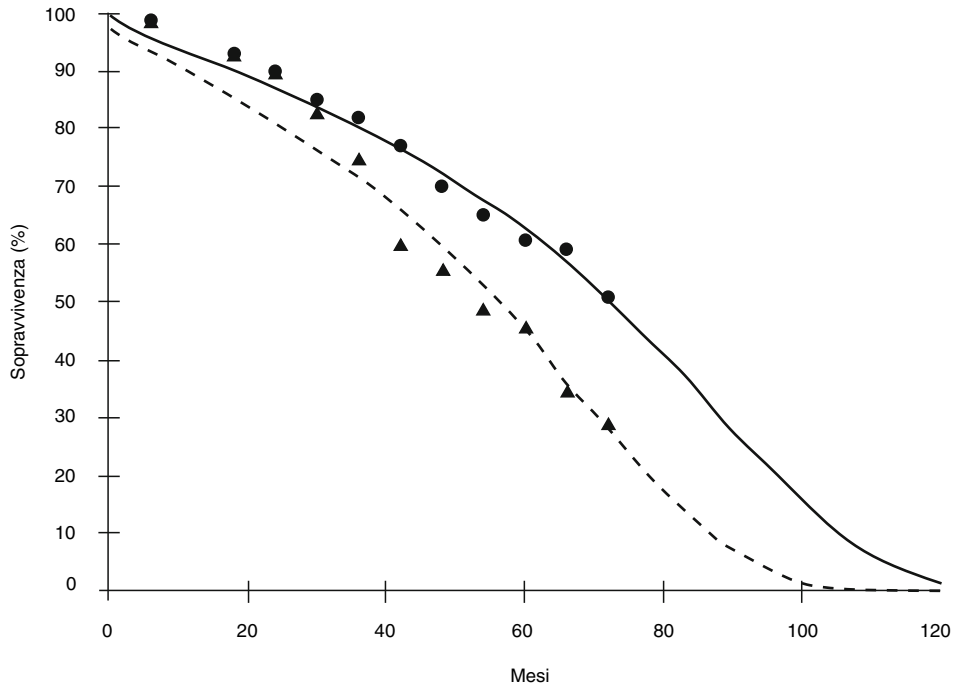


Fig. 1. Trial italiano del 1994^[4] sulla terapia di mantenimento nella leucemia mieloide cronica usando interferone vs citostatici: curve di sopravvivenza del gruppo trattato con interferone (cerchietti) e del gruppo di controllo trattato con citostatici (triangoli). Nell'analisi economica di questo studio clinico le due curve "reali" sono state estrapolate (metodo di Gompertz) al tempo infinito fino quindi a raggiungere lo 0% di sopravvivenza residua.^[5]

quando ricorrevano le tre seguenti condizioni:

1. Lo studio clinico presentava il grafico di sopravvivenza per il gruppo che aveva ricevuto il trattamento in esame.
2. In tale grafico, la curva di sopravvivenza restava superiore al 50% all'ultimo *time-point* del *follow-up*.
3. Valutando il grafico a loro personale discrezione, gli Autori del presente articolo hanno unanimemente ritenuto accettabile un'estrapolazione lineare finalizzata a stimare la sopravvivenza mediana per questo gruppo di pazienti. Questo significa che la curva di sopravvivenza "reale" è stata proiettata linearmente oltre l'ultimo punto del *follow-up* dello studio clinico fino a farle intercettare la retta orizzontale indicativa del 50% di sopravvivenza residua.

La Figura 2 illustra come questa estrapolazione lineare è stata eseguita (con metodi puramente grafici). La figura presenta il caso più frequente, cioè

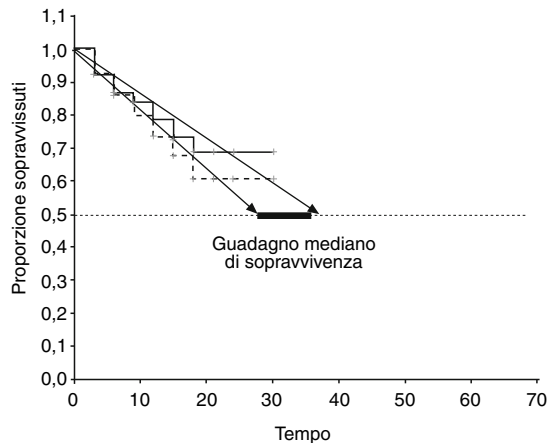


Fig. 2. Estrapolazione lineare delle due curve di sopravvivenza eseguita per stimare il guadagno mediano di sopravvivenza. Il procedimento è semplice: la prima curva viene prolungata linearmente fino a intercettare la retta orizzontale; la stessa operazione viene poi ripetuta per la seconda curva; infine, il segmento compreso tra le due rette oblique estrapolate corrisponde al guadagno di sopravvivenza mediano.

quello in cui l'extrapolazione è stata compiuta due volte, vale a dire per ciascuno dei due gruppi di trattamento considerati nello studio clinico (nella Tabella I questi casi sono evidenziati con la doppia abbreviazione REGLIN, una prima volta per la terapia innovativa e una seconda per quella di riferimento). Nel caso in cui la curva superiore non intercetta la retta orizzontale del 50% di sopravvivenza residua, e la curva inferiore sì, l'extrapolazione si rivela necessaria soltanto per la prima curva (queste situazioni sono identificate nella Tabella I con una sola abbreviazione REGLIN).

Il giudizio personale degli Autori nel ritenere proponibile o improponibile l'uso dell'extrapolazione lineare ha semplicemente riflettuto un criterio discrezionale di buon senso; due degli Autori hanno un'ampia esperienza nell'uso delle extrapolazioni delle curve di sopravvivenza con il metodo di Gompertz.

Risultati

La nostra ricerca MEDLINE ha selezionato 804 studi clinici, dei quali 768 sono stati esclusi perché la differenza di sopravvivenza tra la terapia nuova e la terapia vecchia non era statisticamente significativa. Dei rimanenti 36 studi clinici, altri cinque sono stati esclusi perché la curva di sopravvivenza era ritenuta inadatta all'interpolazione con regressione lineare grafica; un altro studio è stato escluso per la mancanza delle curve di sopravvivenza e per la conseguente impossibilità di ricavare la mediana.

In totale 29 studi clinici sono quindi risultati idonei per la nostra ricerca. I relativi valori di guadagno di sopravvivenza sono presentati nella Tabella I per quanto riguarda le terapie oncologiche e nella Tabella II per quanto riguarda le restanti terapie.

La serie dei dati oncologici (Tabella I) è capeggiata da un importante studio sulla leucemia promielocitica acuta. Il guadagno di sopravvivenza osservato nel 2002 da Tallman et al.^[6] è assolutamente atipico per la sua macroscopica entità (84 mesi per paziente). Da un lato, l'extrapolazione lineare può avere contribuito a sovrastimare questo guadagno; d'altro lato va osservato che proprio questo studio ha affermato la tretinoina come farmaco di

scelta per questa forma di leucemia in virtù dello straordinario beneficio clinico.

Al secondo e terzo posto vengono, rispettivamente, lo studio del *French Adjuvant Group* del 2001 sulla chemio adiuvante ad alte dosi nel tumore della mammella (guadagno di sopravvivenza = 34 mesi)^[7] e lo studio di Frustaci et al. del 2001 sulla chemio adiuvante nel sarcoma dei tessuti molli (guadagno di sopravvivenza = 29 mesi).^[8]

Il *trial* francese offre uno spunto terapeutico importante a proposito di una malattia oncologica assai frequente, mentre lo studio di Frustaci et al. affronta un problema terapeutico di nicchia (essendo assai poco frequente il sarcoma dei tessuti molli). Lo studio di Hancock et al. (2001) chiude il primo gruppo di terapie a elevato guadagno di sopravvivenza (28 mesi di guadagno, forse sovrastimati in parte anche questi a causa dell'extrapolazione).^[9]

Il gruppo di terapie oncologiche che seguono nella graduatoria (dallo studio di Mainawaring et al. del 2001 fino allo studio di Slamon et al. del 2001 per un totale di oltre 10 studi)^[10-21] è caratterizzato da un guadagno compreso tra circa 15 mesi per paziente fino a circa 5 mesi per paziente. Questo gruppo riflette l'entità tipica del beneficio terapeutico che si osserva in tempi recenti in campo oncologico. Sono comprese in questo gruppo terapie oncologiche importanti come per esempio trastuzumab nel tumore della mammella metastatico.^[21]

Il caso del trastuzumab è particolarmente interessante per i risvolti economici. Sibbald et al. (1999) hanno osservato criticamente che una spesa pari a US\$ 2.700 al mese per paziente per diversi cicli può essere sproporzionata rispetto al guadagno di sopravvivenza quantificabile in meno di 5 mesi per paziente.^[36] Per dirimere questa controversia mancano purtroppo studi affidabili che abbiano calcolato il costo per anno di vita guadagnato per questa terapia.

Il gruppo successivo di terapie oncologiche (dalla chemio neoadiuvante nel cancro esofageo studiata dal *Medical Oesophageal Working Party* nel 2002^[22] fino alla chemioterapia a quattro farmaci per il microcitoma studiata da Pujol et al. nel 2001^[31]) riflette la parte meno innovativa della ricerca oncologica recente: in questi casi il guadagno di sopravvivenza è compreso tra 3,5 mesi per paziente e 1,2 mesi per paziente.

Tabella I. Sopravvivenza mediana o media con la terapia innovativa vs sopravvivenza mediana o media con la terapia di riferimento: la differenza tra questi due valori esprime il guadagno di sopravvivenza

Condizione patologica	Terapia innovativa	Terapia di riferimento	Sopravvivenza mediana o media con la terapia innovativa (mesi per paziente)	Sopravvivenza mediana o media con la terapia di riferimento (mesi per paziente)	Guadagno di sopravvivenza (mesi per paziente)	Riferimento bibliografico
Leucemia promielocitica acuta	Tretinoina orale	Citarabina + daunorubicina	132 REGLIN	48	84	Tallman et al. 2002 ^[6]
Tumore della mammella linfonodo-positivo con prognosi cattiva	FU + ciclofosfamide + epirubicina ad alte dosi	FU + ciclofosfamide + epirubicina	131 REGLIN	97 REGLIN	34	<i>French Adjuvant Group</i> 2001 ^[7]
Sarcoma dei tessuti molli delle estremità e del cingolo	Epidoxorubicina + ifosfamide	Nessuna chemioterapia	75	46	29	Frustaci et al. 2001 ^[8]
Linfoma di Hodgkin avanzato	PABIOE + ChIVPP	PABIOE	141 REGLIN	116 REGLIN	25	Hancock et al. 2001 ^[9]
Linfoma non-Hodgkin di alto grado	PMitCEBO	PAdriaCEBO	31,8 GRAF	16,8 GRAF	15	Mainwaring et al. 2001 ^[10]
Cancro del fegato metastatico	Immunochemioterapia locoregionale + chemioterapia	Immunochemioterapia sistemica + chemioterapia	79	66	13	Lygidakis et al. 2001 ^[11]
Linfoma diffuso a grandi cellule B	CHOP + rituximab	CHOP	41 REGLIN	28 REGLIN	13	Coiffier et al. 2002 ^[12]
Cancro del pancreas avanzato	Chemioimmunoterapia	Intervento chirurgico + chemioterapia	31,1	18,8 25	12,3 6,1	Lygidakis et al. 2002 ^[13]
Cancro del colon di stadio II o III	FU + levamisolo (Chemio adiuvante)	Nessuna chemio adiuvante	90 REGLIN	78 REGLIN	12	Taal et al. 2001 ^[14]
Carcinoma ovarico epiteliale ricorrente	Doxorubicina liposomiale peghilata	Topotecan	24,9	16,4	8,5	Gordon et al. 2001 ^[15]
Cancro del colon di stadio III	FU + leucovorina	FU + levamisolo	63*	55*	8	Porschen et al. 2001 ^[16]
Leucemia mieloide acuta	Citarabina + daunorubicina + ciclosporina	Citarabina + daunorubicina	12	4	8	List et al. 2001 ^[17]
Tumore polmonare non a piccole cellule	Cisplatino + etoposide + vinblastina + radioterapia	Radioterapia	13,8	8,5	5,3	Kim et al. 2002 ^[18]
Tumore della mammella metastatico	Doxorubicina + paclitaxel	FU + doxorubicina + ciclofosfamide	23,3	18,3	5	Jassem et al. 2001 ^[19]
Cancro della testa e del collo avanzato	Citarabina + cisplatino + FU	Cisplatino + FU	13	8	5	Jelic et al. 2002 ^[20]

Tumore della mammella metastatico	Trastuzumab + doxorubicina + ciclofosfamide o paclitaxel	Doxorubicina + ciclofosfamide o paclitaxel	25,1	20,3	4,8	Slamon et al. 2001 ^[21]
Cancro dell'esofago	FU + cisplatino	Nessuna chemio neoadiuvante	16,8	13,3	3,5	<i>Medical Oesophageal Working Party</i> , 2002 ^[22]
Tumore polmonare a piccole cellule	Irinotecan + cisplatino	Etoposide + cisplatino	12,8	9,4	3,4	Noda et al. 2002 ^[23]
Tumore polmonare non a piccole cellule	Cisplatino + gemcitabina + vinorelbina o paclitaxel	Cisplatino + gemcitabina	11,7	8,7	3,0	Comella 2001 ^[24]
Tumore della mammella metastatico	Capecitabina + docetaxel	Docetaxel	14,5	11,5	3	O'Shaughnessy et al. 2002 ^[25]
Cancro del pancreas avanzato	Gemcitabina + NSC-631570	Gemcitabina	10,4	7,8	2,6	Gansauge et al. 2002 ^[26]
Tumore polmonare avanzato non a piccole cellule	Gemcitabina + vinorelbina	Vinorelbina	6,7	4,1	2,6	Fraci et al. 2001 ^[27]
Cancro del colon retto metastatico	Irinotecan + FU + leucovorina	FU + leucovorina	15,9	13,3	2,6	Saltz et al. ^[28]
Leucemia mieloide acuta recidivante o refrattaria	Chemioterapia standard (Citarabina + daunorubicina + etoposide)	Chemioterapia sequenziale (Citarabina + daunorubicina + etoposide)	4,8 GRAF	2,8 GRAF	2,0	Liu Yin et al. 2001 ^[29]
Carcinoma bronchiale squamoso stadio IIIB o IV	Cisplatino + mitomicina C + vindesina	Carboplatino + mitomicina C + vindesina	9,5 GRAF	7,9 GRAF	1,6	Jelic et al. 2001 ^[30]
Tumore polmonare a piccole cellule	Etoposide + cisplatino + ciclofosfamide + epidoxorubicina	Etoposide + cisplatino	10,5	9,3	1,2	Pujol et al. 2001 ^[31]
Prevenzione delle metastasi in pazienti con tumore della mammella linfonodo-positivo	Clodronato adiuvante	Nessun intervento specifico	111 REGLIN	139 REGLIN	-28	Saarto et al. 2001 ^[32]

Abbreviazioni: **REGLIN** = La curva di sopravvivenza resta superiore al 50% all'ultimo punto del *follow-up*. La sopravvivenza mediana per questa curva è stata ottenuta mediante estrapolazione usando il metodo di regressione lineare. **GRAF** = La curva di sopravvivenza scende sotto al 50% all'ultimo punto del *follow-up*. Gli Autori dello studio clinico non forniscono il valore numerico della sopravvivenza mediana, ma presentano soltanto il grafico della curva. Per calcolare la sopravvivenza mediana è stata prima eseguita una fotocopia ingrandita del grafico della curva e poi, con metodi grafici (misurazione con righello e calcolo delle relative proporzioni), è stato stimato il valore numerico della sopravvivenza mediana. **FU** = fluorouracile. **PABIOE** = prednisolone + doxorubicina + bleomicina + vincristina + etoposide. **ChIVPP** = clorambucile + vinblastina + procarbazine + prednisone. **PMitCEBO** = mitoxantrone + prednisolone + ciclofosfamide + etoposide + vincristina + bleomicina. **PadriaCEBO** = doxorubicina + prednisolone + ciclofosfamide + etoposide + vincristina + bleomicina. **CHOP** = ciclofosfamide + doxorubicina + vincristina + prednisone.

*Gli Autori definiscono questi valori come "sopravvivenza media per paziente", ma non spiegano il metodo di calcolo utilizzato.

Tabella II. Sopravvivenza mediana o media con la terapia innovativa vs sopravvivenza mediana o media con la terapia di riferimento: la differenza tra questi due valori esprime il guadagno di sopravvivenza

Condizione patologica	Terapia innovativa	Terapia di riferimento	Mediana (media) di sopravvivenza della terapia innovativa (mesi per paziente)	Mediana (media) di sopravvivenza della terapia di riferimento (mesi per paziente)	Guadagno di sopravvivenza (mesi per paziente)	Riferimento bibliografico
Sepsi grave	Proteina C attivata (drotrecogin) + trattamento standard	Trattamento standard	73 FE	67 FE	6	Bernard et al. 2001 (studio clinico) ^[33] Manns et al. 2002 (studio farmaco-economico) ^[34]
Shock cardiogenico	Rivascolarizzazione precoce	Stabilizzazione con terapia medica	3 GRAF	0,4 GRAF	2,6	Hochman et al. 2001 ^[35]

Abbreviazioni: **GRAF** = La curva di sopravvivenza scende sotto al 50% all'ultimo punto del *follow-up*. Gli Autori dello studio clinico non forniscono il valore numerico della sopravvivenza mediana, ma presentano soltanto il grafico della curva. Per calcolare la sopravvivenza mediana è stata prima eseguita una fotocopia ingrandita del grafico della curva e poi, con metodi grafici (misurazione con righello e calcolo delle relative proporzioni), è stato stimato il valore numerico della sopravvivenza mediana. **FE** = Il valore di sopravvivenza per questa curva è riportato come sopravvivenza media essendo disponibile uno studio farmaco-economico che ha calcolato tale valore. Anche il guadagno di sopravvivenza è espresso come media (e non come mediana).

Interessante infine il dato ottenuto da Saarto et al.^[32] in un *trial* in cui la somministrazione adiuvante di clodronato nel tumore della mammella linfonodo-positivo, testata come possibile innovazione terapeutica, si è invece dimostrata dannosa per le pazienti tanto da produrre un peggioramento di sopravvivenza addirittura pari a 28 mesi per paziente.

La Tabella II presenta due studi in campo non oncologico. Il primo studio (dati clinici da Bernard et al.^[33] dati farmaco-economici da Manns et al.^[34]) riguarda l'uso di drotrecogin nella sepsi in rianimazione. Il *trial* clinico non riporta né la sopravvivenza media né la sopravvivenza mediana (essendo quest'ultima un parametro di fatto non misurabile neppure approssimativamente poiché la mortalità è misurata in acuto e varia dal 25% con drotrecogin al 31% senza drotrecogin). In questo caso viene in aiuto lo studio farmaco-economico di Manns et al.^[34] che, con opportune simulazioni basate su dati epidemiologici, ha stimato la sopravvivenza media nella misura di 73 mesi per paziente con il farmaco e 67 mesi per paziente senza farmaco.

Con drotrecogin vi è dunque un guadagno di sopravvivenza pari a circa 6 mesi per paziente. In questo caso il costo del farmaco è attorno a US\$ 7.000 per paziente. Considerando complessivamente tutti i dati di costo e di efficacia, Manns et al. hanno sti-

mato che il costo per anno di vita guadagnato di drotrecogin cade in una fascia favorevole (attorno a US\$ 25.000 fino a US\$ 30.000).^[34]

Lo studio pubblicato nel 2001 da Hochman et al. ha confrontato un intervento di stabilizzazione basato prevalentemente sulla terapia medica con un intervento di rivascolarizzazione precoce in pazienti con shock cardiogeno dopo infarto miocardico acuto. La sopravvivenza è significativamente migliore con la rivascolarizzazione precoce. Il guadagno mediano è in ogni caso attestato su valori piuttosto bassi (2,6 mesi per paziente).^[35]

Discussione e conclusioni

Questa rassegna ha recuperato quante più informazioni possibili sui valori di guadagno di sopravvivenza ottenuti con terapie valutate nei *trials* clinici più recenti. Complessivamente, si sono osservati un paio di casi di trattamenti oncologici nei quali il guadagno di sopravvivenza ha raggiunto valori assolutamente eccezionali (es. tretinoina nella leucemia acuta promielocitica). Questi "picchi" di beneficio terapeutico sono tipici dell'oncologia. Infatti, anche il precedente lavoro di Wright e Weinstein aveva trovato un valore di guadagno di sopravvivenza ecce-

zionalmente alto nel caso della chemioterapia del tumore testicolare (guadagno di 107 mesi per paziente).^[1]

I restanti valori di guadagno di sopravvivenza osservati nel nostro lavoro identificano due fasce di valori che appaiono separate l'una dall'altra da un *cut-off* che si colloca attorno a 4 mesi per paziente. La prima fascia corrisponde ai progressi terapeutici più solidi e marcati (guadagno > 4 mesi per paziente); la seconda esprime un progresso a piccoli passi rilevabile nel contesto di una certa serie di patologie (guadagno < 4 mesi per paziente).

Pur non essendo stato espressamente considerato in questo articolo, l'elemento dei costi rappresenta un'ulteriore valutazione da compiere per meglio interpretare i dati delle Tabelle I e II. Standard sufficientemente accettati riconoscono, a ogni mese di sopravvivenza guadagnato, da 1000 Euro fino a 5000 Euro.^[3] Ciò significa che, per essere sufficientemente *cost-effective*, ogni terapia innovativa può costare quanto la terapia di riferimento più tanti Euro quanti sono i mesi guadagnati moltiplicati per 1000 (limite massimo: moltiplicati per 5000). In questo processo d'analisi dei vari problemi, la clinica viene per prima ed è quindi prioritario considerare il dato del guadagno di sopravvivenza. Questo è stato infatti lo scopo esplicito della nostra ricerca.

In una seconda fase (che esula dagli obiettivi di questo lavoro) il dato di costo può eventualmente entrare in gioco. Si rimanda al lettore l'esercizio di costruire il "costo-limite" teorico per le varie terapie innovative stimato attraverso la moltiplicazione "mesi guadagnati × valorizzazione mensile" (e addizionando poi tale risultato con il costo della terapia di riferimento). Ripetendo il calcolo due volte, prima con una valorizzazione di 1000 Euro per mese e poi con una valorizzazione di 5000 Euro per mese, si identifica una fascia entro cui deve collocarsi il costo per paziente del farmaco nuovo perché esso sia *cost-effective*. In altri termini, questo calcolo parte dal beneficio clinico prodotto dal farmaco, lo converte in un controvalore economico e costruisce infine una stima del prezzo che può essere riconosciuto al farmaco innovativo.^[37] Se il prezzo realmente attribuito al farmaco è superiore a questo valore di costo-limite, la terapia innovativa è scarsamente costo-efficace; se il prezzo attribuito al farmaco è al

di sotto di questo costo-limite, la terapia innovativa può essere considerata costo-efficace.

Ringraziamenti

Questa ricerca è stata realizzata, in parte, grazie a un *grant* di Eli Lilly Italia.

Bibliografia

1. Wright JC, Weinstein MC. Gains in life expectancy from medical interventions: standardizing data on outcomes. *N Engl J Med* 1998; 339: 380-6
2. Messori A, Becagli P, Trippoli S. Median versus mean lifetime survival in the analysis of survival data. *Haematologica* 1997; 82 (6): 730
3. Messori A, Trippoli S, Vaiani M. Cost-effectiveness of innovative anti-cancer drugs (Letter). *eBMJ*, 5 August 2002, web address: <http://bmj.com/cgi/eletters/325/7358/269#24426>
4. Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia. Interferon alpha-2a as compared with conventional chemotherapy for the treatment of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1994; 330: 820-25
5. Messori A. Cost-effectiveness of interferon in chronic myeloid leukaemia: analysis of four clinical studies. *Ann Oncol* 1998; 9 (4): 389-96
6. Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, et al. All-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia: long-term outcome and prognostic factor analysis from the North American Intergroup protocol. *Blood* 2002; 100 (13): 4298-302
7. French Adjuvant Study Group. Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. *J Clin Oncol* 2001; 19 (3): 602-11
8. Frustaci S, Gherlinzoni F, De Paoli A, et al. Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcoma of the extremities and girdles; results of the Italian randomized cooperative trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1238-47
9. Hancock BW, Gregory WM, Cullen MH, et al.; British National Lymphoma Investigation; Central Lymphoma Group. CH1VPP alternating with PABIOE is superior to PABIOE alone in the initial treatment of advanced Hodgkin's disease: results of a British National Lymphoma Investigation/Central Lymphoma Group randomized controlled trial. *Br J Cancer* 2001; 84 (10): 1293-300
10. Mainwaring PN, Cunningham D, Gregory W, et al. Mitoxantrone is superior to doxorubicin in a multiagent weekly regimen for patients older than 60 with high-grade lymphoma: results of a BNLI randomized trial of PADriaCEBO versus PMitCEBO. *Blood* 2001; 97 (10): 2991-7
11. Lygidakis NJ, Sgourakis G, Vlachos L, et al. Metastatic liver disease of colorectal origin: the value of locoregional immunochemotherapy combined with systemic chemotherapy following liver resection. Results of a prospective randomized study. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 1685-91
12. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus

- rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346 (4): 235-42
13. Lygidakis NJ, Sgourakis G, Giorgia D, et al. Regional targeting chemoimmunotherapy in patients undergoing pancreatic resection in an advanced stage of their disease. *Ann Surg* 2002; 236: 806-13
 14. Taal BG, Van Tinteren H, Zoetmulder FA; NACCP group. Adjuvant 5FU plus levamisole in colonic or rectal cancer: improved survival in stage II and III. *Br J Cancer* 2001; 85 (10): 1437-43
 15. Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, et al. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3312-22
 16. Porschen R, Bermann A, Loffler T, et al. Fluorouracil plus leucovorin as effective adjuvant chemotherapy in curatively resected stage III colon cancer: results of the trial adjCCa-01. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1787-94
 17. List AF, Kopecky JK, Willman CL, et al. Benefit of cyclosporine modulation of drug resistance in patients with poor risk acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study. *Blood* 2001; 98: 3212-20
 18. Kim TY, Yang SH, Lee SH, et al. A phase III randomized trial of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in locally advanced non-small-cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 2002; 25 (3): 238-43
 19. Jassem J, Pienkowski T, Pluzanska A, et al. Doxorubicin and paclitaxel versus fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide as first line therapy for women with metastatic breast cancer: final results of a randomized phase III multicenter trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1707-15
 20. Jelic S, Stamatovic Lj, Vucicevic S, et al. Use of high-dose cytarabine to enhance cisplatin cytotoxicity effects on the response and overall survival rates of advanced head and neck cancer patients. *Eur J Cancer* 2002; 38: 1478-89
 21. Slamon D, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783-92
 22. Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Party. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1727-33
 23. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 85-91
 24. Comella P. Phase III trial of cisplatin/gemcitabine with or without vinorelbine or paclitaxel in advanced non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 2001; 28: 7-10
 25. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2812-23
 26. Gansauge F, Ramadani M, Pressmar J, et al. NSC-631570(Ukrain) in the palliative treatment of pancreatic cancer. Results of a phase II trial. *Langenbeck's Arch Surg* 2002; 386: 570-4
 27. Frasci G, Lorusso V, Panza N, et al. Gemcitabine plus vinorelbine yields better survival outcome than vinorelbine alone in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. A Southern Italy Cooperative Oncology Group phase III trial. *Lung Cancer* 2001; 34 (Suppl. 4): S65-9
 28. Saltz LB, Douillard JY, Pirotta N, et al. Irinotecan plus fluorouracil for metastatic colorectal cancer: a new survival standard. *Oncologist* 2001; 6: 81-91
 29. Liu Yin JA, Wheatley K, Rees JK, Burnett AK; UK MRC Adult Leukemia Working Party. Comparison of 'sequential' versus 'standard' chemotherapy as re-induction treatment, with or without cyclosporine, in refractory/relapsed acute myeloid leukaemia (AML): results of the UK Medical Research Council AML-R trial. *Br J Haematol* 2001; 113 (3): 713-26
 30. Jelic S, Mitrovic L, Radosavljevic D, et al. Survival advantage for carboplatin substituting cisplatin in combination with vindesine and mitomycin C for stage IIIB and IV squamous-cell bronchogenic carcinoma: a randomized phase III study. *Lung Cancer* 2001; 34 (1): 1-13
 31. Pujol JL, Daure JP, Riviere A, et al. Etoposide plus cisplatin with or without the combination of 4-epidoxorubicin plus cyclophosphamide in treatment of extensive small cell lung cancer: a French federation of cancer institutes multicenter Phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 300-8
 32. Saarto T, Blomqvist C, Virkkunen P, Elomaa I. Adjuvant clodronate treatment does not reduce the frequency of skeletal metastases in node-positive breast cancer patients: 5-year results of a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2001; 19 (1): 10-7
 33. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med*. 2001; 344 (10): 699-709
 34. Manns BJ, Lee H, Doig CJ, Johnson D, Donaldson C. An economic evaluation of activated protein C treatment for severe sepsis. *N Engl J Med* 2002; 347 (13): 993-1000
 35. Hochman JS, Sleeper LA, White HD, et al. One-year survival following early revascularization for cardiogenic shock (SHOCK trial). *Indian Heart J* 2001; 53 (2): 240
 36. Sibbald B. Making a case for a \$2700-a-month drug. *CMAJ* 1999; 161 (9): 1173
 37. Messori A, Santarlasci B, Trippoli S, Vaiani M. Controvalore economico del farmaco e beneficio clinico: stato dell'arte della metodologia e applicazione di un algoritmo farmacoeconomico. *PharmacoEconomics-Italian Research Articles* 2003 ;5:53-67

Indirizzo per la corrispondenza: Dr. *Andrea Messori*, Centro di Informazione sul Farmaco, viale Morgagni 85, 50134 Firenze