- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.220.140.5 Sun, 28 Apr 2024, 23:13:52

Analisi costo-efficacia: calcolo del guadagno di sopravvivenza e determinazione del costo per anno di vita guadagnato

Andrea Messori, Erminia Caccese, Cecilia Orsi, Giulia Burchini, Michele Cecchi, Benedetta Santarlasci, Sabrina Trippoli

Laboratorio SIFO di Farmacoeconomia, Servizio di Farmacia, AOU Policlinico Careggi, Firenze

Premessa

L'articolo affronta in modo semplice un problema di analisi farmacoeconomica. Il dubbio è: quanto si può semplificare un argomento così complesso, che comprende questioni di etica, questioni strettamente tecniche come le strategie terapeutiche e le esprime in termini di economia? A chi può essere utile questa disciplina, che deriva anche dalla coscienza di non avere risorse, quante ne vorremmo, per tutti? Si ritiene che il grado di utilità della farmacoeconomia possa crescere man mano che la distanza dal soggetto da curare aumenta. Sarà meno utile al medico, che deve scegliere per il bene del singolo individuo; un po' di più al farmacista d'ospedale, la cui popolazione di riferimento è l'intera popolazione ospedalizzata; ancora di più al decision maker *politico, assessore o ministro che sia, che decide per la comunità, dovendo, qualche volta, privilegiare qualcuno rispetto a un'altro. È capace la farmacoeconomia di evidenziare tutte le sfumature che rendono la vita di ciascun individuo diversa, e più o meno bella? Non è capace, così come nessuna classificazione potrà mai registrare davvero le minime differenze all'interno di uno stesso insieme, o sottoinsieme. Partire da questa considerazione, aver coscienza della limitatezza dello strumento, è la chiave di lettura giusta con cui affrontare l'articolo proposto. Gli autori limitano il loro sguardo: la qualità della vita è un parametro che non si dovrebbe ignorare, e vi sono strumenti accettati dalla comunità internazionale che aggiustano il periodo che si stima rimanga da vivere alla qualità di questa vita; strumenti che avrebbero dovuto essere utilizzati. In questo caso, l'obiettivo primario era la scelta del farmaco per l'uso interno in ospedale, tra quelli proposti per una determinata terapia; se sceglierlo, e se sì a quali condizioni. La scelta avviene dopo un'analisi accurata della letteratura esistente, e non sempre la qualità della vita viene considerata, e soprattutto, considerazione di cui tener conto, spesso non viene misurata neppure correttamente. Gli autori hanno preso in esame solo quelle analisi che esprimono il risultato clinico in termini di sopravvivenza, evitando di addentrarsi nel terreno della valutazione dei successi clinici.*

La filosofia di questa sanità, che incoraggia a pensare che sia sufficiente avere i bilanci in pareggio, non aiuta a tener conto degli altri parametri che rendono un intervento più o meno "costoso" per la società, e che pure sono intuitivi. Quale vantaggio "economico" ha l'amministrazione di un grande ospedale, oggi, se una persona viene restituita più rapidamente al suo lavoro, così che la società, in toto*, non debba perdere il valore che poteva produrre? Così, l'aver considerato il solo costo del farmaco diviene, anche se riduttivo, comprensibile.*

Si può, quindi, pensare a questo articolo come al primo di una serie "didascalica" in cui i vari temi, ad oggi (troppo) semplificati, saranno affrontati.

Enrico Tendi

Riassunto: Condurre un'analisi di costo-efficacia completa per un farmaco o per un dispositivo medico esaminando tutti i fattori legati sia al costo sia all'efficacia è un'attività specialistica che purtroppo rimane circoscritta a poche sedi ospedaliere. Assai più facile risulta invece eseguire analisi farmacoeconomiche semplificate che permettano al farmacista ospedaliero di determinare, in via preliminare, il rapporto costo-efficacia di un nuovo intervento terapeutico. Questo articolo, utilizzando una metodologia di analisi semplificata, descrive il procedimento algebrico e informatico che porta al calcolo del guadagno di sopravvivenza e alla conseguente determinazione del costo per anno di vita guadagnato. La metodologia di analisi parte da uno studio clinico che abbia rilevato una differenza di sopravvivenza statisticamente significativa tra la terapia innovativa (Trattamento A) e la terapia di controllo (Trattamento B). I calcoli determinano l'efficacia in-

Abstract: *Cost-effectiveness analysis: calculation of the lifetime survival gain and estimation of the cost per life year gained.*

Assessing the cost-effectiveness of a therapeutic intervention (e.g. drug or medical device) requires a complete analysis wherein a large number of factors are examined by typically determining direct expenditures as well as benefits (expressed as a gain in survival or quality-adjusted survival). More simplified pharmacoeconomic analyses can be carried out by examining only the basic factors that determine cost (e.g. drug acquisition costs for modern and expensive drug treatments) and effectiveness (e.g. survival or quality-adjusted suvival). These simplified analyses can be useful to hospital pharmacists for obtaining preliminary cost-effectiveness information especially when a complete analysis on the therapeutic intervention concerned has not yet been published. The aim of this article is to describe simplified methods for two crucial phases

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.220.140.5 Sun, 28 Apr 2024, 23:13:52

crementale di A vs B e il costo incrementale; da questi due valori si può, infine, ottenere facilmente il costo per anno di vita guadagnato. Il procedimento qui illustrato rappresenta un approccio molto semplificato che ha il vantaggio della facilità di esecuzione, ma anche lo svantaggio di una minore precisione nei risultati. Tuttavia, questa metodologia può essere utile per valutare, nelle varie Commissioni Terapeutiche, i farmaci e/o i dispositivi di nuova introduzione.

Parole chiave: analisi costo-efficacia, guadagno di sopravvivenza, anni di vita guadagnati.

of pharmacoeconomic analyses: a) the determination of survival gains; b) the consequent estimation of costs per life year gained. Our simplified analysis typically starts from a clinical trial that has shown a statistically significant survival gain for the innovative treatment (Treatment A) vs the control treatment (Treatment B). The survival gain of A vs B is estimated from the clinical results and is generally expressed in months gained per patient. After estimating the incremental cost of A vs B, the cost effectiveness ratio can be calculated from the survival gain so that the cost per life year gained is finally constructed. The main advantages of this simplified approach are the ease and speed of execution.

Key words: cost-effectiveness analysis, survival gain, life year gained.

Introduzione

L'analisi costo-efficacia è uno strumento tuttora lontano da un'applicazione frequente in farmacia ospedaliera. Da un lato, saper leggere un'analisi di costo-efficacia è un patrimonio tecnico-culturale per fortuna già posseduto ormai da numerosi farmacisti ospedalieri. D'altro lato, condurre in prima persona un'analisi completa (con un approfondito esame di tutti i fattori di costo da un lato e di tutti i fattori legati all'efficacia dall'altro) resta purtroppo un'attività circoscritta a quelle pochi sedi ospedaliere che, nel corso degli anni, hanno avuto la possibilità di maturare un'esperienza specifica nel settore.

Questo articolo può avvicinare il farmacista ospedaliero "medio" alla conduzione in prima persona della più semplice analisi di costo-efficacia[1-3]: si tratta di quell'analisi che, analizzando il beneficio di un nuovo intervento, esprime il risultato clinico come miglioramento della sopravvivenza e che quindi determina il profilo di costo-efficacia del nuovo intervento tramite il guadagno di sopravvivenza e il costo per anno di vita guadagnato.

Quest'analisi trova un preciso spazio di applicazione quando in farmacia ospedaliera si rende disponibile un intervento innovativo capace di migliorare la sopravvivenza (sia nel campo dei farmaci sia nel campo dei dispositivi) e al tempo stesso mancano in letteratura i dati per comprendere se il profilo di costo-efficacia del nuovo intervento è favorevole, intermedio o sfavorevole.

Scopo

La sopravvivenza è, per definizione, il miglior endpoint per eseguire un'analisi costo-efficacia basata sul costo per anno di vita guadagnato. L'analisi parte sempre da uno studio clinico che abbia rilevato una differenza di sopravvivenza statisticamente significativa tra la terapia innovativa (Trattamento A) e la terapia di controllo (Trattamento B); partendo da questa valutazione di efficacia, l'analisi prosegue, attraverso vari passaggi, fino al calcolo del costo per anno di vita guadagnato[1-4].

Il procedimento di calcolo necessario per determinare il costo per anno di vita guadagnato (per un farmaco innovativo rispetto alla terapia standard, cioè per A vs B) si basa sui seguenti punti[1-4]:

a. calcolo dell'aumento di efficacia o efficacia incrementale della Terapia A rispetto alla Terapia B (guadagno di sopravvivenza normalizzato a un paziente);
b. calcolo dell'aumento di costo della Terapia A vs Terapia B (normalizzato a un paziente);
c. calcolo del costo per anno di vita guadagnato.

Questo articolo è finalizzato a descrivere in dettaglio il procedimento algebrico e informatico da svolgere per stimare il guadagno di sopravvivenza (punto a.) oltre a guidare il lettore nell'esecuzione dei calcoli di cui al punto c. Vista l'estrema semplicità dei calcoli richiesti al punto b., si rimanda ad altre referenze[1-3] per eventuali ulteriori dettagli.

Materiali e metodi

Determinazione del guadagno di sopravvivenza

Per determinare il guadagno di sopravvivenza prodotto dal trattamento innovativo rispetto alla terapia di riferimento è necessario fornire anzitutto la definizione dell'espressione Mean Lifetime Survival (MLS) e spiegarne il procedimento di calcolo[1-5]. Per MLS, riferito a un dato gruppo di pazienti e collocato a partire da un dato "momento" della loro storia di malattia ovvero tempo zero (per es., a partire dalla data della diagnosi, data di esecuzione di una chirurgia, data di randomizzazione nell'ambito di uno studio controllato, data di esecuzione di un trapianto, ecc.), si intende la sopravvivenza media per paziente rilevata in tale gruppo assumendo di poter seguire a uno a uno tutti i pazienti del gruppo fino alla data del loro decesso. Il MLS è direttamente misurabile soltanto in situazioni, per fortuna rarissime, di alta mortalità nelle quali il ricercatore assiste al decesso di tutti i pazienti. Fatte salve queste situazioni rarissime, il MLS è un parametro astratto che si costruisce in parte sulla base del dato sperimentale della curva di sopravvivenza (osservata dal tempo 0 fino al tempo presente) e in parte proiettando in qualche modo oltre il presente e verso il futuro la curva di sopravvivenza nell'aliquota dei pazienti "vivi ad oggi" (cioè "vivi a fine studio" ovvero "vivi a fine trial").

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.220.140.5 Sun, 28 Apr 2024, 23:13:52

Il valore del MLS può essere determinato attraverso la misura dell'area sotto la curva (AUC). A sua volta il valore dell'AUC (che è numericamente uguale al valore del MLS) può essere calcolato usando uno dei due metodi (Metodo 1 e Metodo 2) descritti in dettaglio nell'Appendice 1. Si osservi che il Metodo 1 è applicabile a quelle situazioni in cui la curva di sopravvivenza è bassa al suo valore di fine trial (per es., quando la percentuale "finale" di sopravvivenza non è più alta del 30%-40%); al contrario, il Metodo 2 è adatto a quelle curve in cui l'ultima percentuale di sopravvivenza si mantiene a un valore superiore a questo limite. Da notare, infine, che la semplice estrapolazione a mano del Triangolo D, suggerita in Appendice, rappresenta un'approssimazione accettabile rispetto al metodo di fitting non-lineare secondo il modello di Gompertz[5], che si configura come un metodo sofisticato per il quale rimandiamo alla letteratura specialistica[1,3,5].

A proposito dei valori di MLS ottenibili dai due gruppi di pazienti arruolati in un trial controllato è possibile dimostrare che[1,3-5]:

$$\text{guadagno di sopravvivenza} = MLS_A - MLS_B,$$

dove MLS_A e MLS_B sono i valori di MLS per il gruppo di pazienti trattato con A e per il gruppo di pazienti trattato con B, rispettivamente; tutti i valori sono normalizzati a un paziente. L'equazione è assolutamente analoga se si esprime il guadagno di sopravvivenza come differenza dei due rispettivi valori di AUC totale.

Calcolo del costo per anno di vita guadagnato

Tale parametro viene calcolato secondo la seguente equazione[3,4]:

$$\text{costo per anno di vita guadagnato} = (C_A - C_B)/(\text{guadagno di sopravvivenza}),$$

dove C_A e C_B sono i valori di "costo medio per paziente" per il gruppo trattato con A e per il gruppo trattato con B, rispettivamente; tutti i valori sono normalizzati a un paziente.

È ben noto che il parametro di cui sopra serve a comprendere se il profilo di costo-efficacia del nuovo intervento (in confronto con la terapia standard) è favorevole (per es., costo per anno di vita guadagnato <20 mila euro) oppure intermedio (costo per anno di vita guadagnato attorno a 30-50 mila euro) oppure sfavorevole (per es., costo per anno di vita guadagnato >60 mila euro).

Risultati

Vengono esposti qui di seguito due esempi relativi alla determinazione del guadagno di sopravvivenza con successivo calcolo del costo per anno di vita guadagnato. Ai fini della determinazione del guadagno di sopravvivenza, il primo esempio usa il Metodo 1 mentre il secondo esempio usa il Metodo 2.

Esempio 1: Profilo costo-efficacia dell'erlotinib nel tumore polmonare non a piccole cellule

Lo studio di Sheperd, et al.[6] ha confrontato il trattamento come seconda o terza linea con erlotinib verso placebo in pazienti affetti da tumore polmonare non a piccole cellule (n=731; età media=61 anni). Dai risultati dello studio, applicando il Metodo 1 si calcola che il MLS del gruppo dei trattati è di 10,4 mesi per paziente verso 7,4 mesi per paziente per il gruppo di controllo. Il guadagno di sopravivenza prodotto da erlotinib, quindi, è 3 mesi per paziente (0,25 anni).

I valori parziali ottenuti via via durante il procedimento di calcolo sono i seguenti:

– *MLS della curva erlotinib (x espresso in mesi)*: (x=0; y=100%), (x=3; y=72%), (x=6; y=52%), (x=9; y=41,2%), (x=12; y=32%), (x=15; y=23,5%), (x=18; y=17,1%), (x=21; y=14,7%), (x=24; y=12,3%). A partire da questi 9 valori, il programma PARZAUC.EXE calcola un valore di AUC dal tempo=0 fino al tempo=24 mesi pari a 925,95 mesi per 100 pazienti ossia 9,26 mesi per paziente. Il triangolo D ha un'altezza di y=24% e una base pari a 10,2 mesi; l'area è perciò 122,4 mesi per 100 pazienti ossia 1,22 mesi per paziente. L'area totale è pari a 9,26+1,22=10,48 mesi per paziente.
– *MLS della curva placebo (x espresso in mesi)*: (x=0; y=100%), (x=3; y=71.9%), (x=6; y=44,7%), (x=9; y=28,2%), (x=12; y=20%), (x=15; y=14,7%), (x=18; y=11%), (x=21; y=7%), (x=24; y=0%). A partire da questi 9 valori, il programma PARZAUC.EXE calcola un valore di AUC dal tempo 0 fino al tempo=24 mesi pari a 742,5 mesi per 100 pazienti ossia 7,43 mesi per paziente. Il triangolo D, che rappresenta l'estrapolazione della curva fino a y=0%, non viene costruito perché la curva ha già raggiunto y=0% al tempo=24 mesi (quindi: area del triangolo D=0). L'area totale è pari a 7,43+0=7,43 mesi per paziente.

Da quanto detto sopra discende che il guadagno di sopravvivenza è pari a 10,48–7,43=3,05 mesi per paziente ossia 0,2542 anni per paziente.

L'erlotinib è un trattamento cronico che, in base al protocollo dello studio Sheperd, et al.[6], viene somministrato a una dose pianificata di 150 mg/die. Durante il corso dello studio, il 20% dei pazienti ha, tuttavia, richiesto una riduzione della dose a 100 mg/die. Quindi, la dose "tipica" somministrata è stata di circa 140 mg/die (calcolata come media pesata per la frequenza) somministrata per una durata di 10,4 mesi.

Il costo incrementale della terapia innovativa con erlotinib è di circa US$ 19600 per paziente (assumendo un costo per mg di erlotinib pari a US$ 0,48[7]). Alla luce di questi dati (numeratore= US$ 19600; denominatore= 0,2542 anni), il costo di un anno di vita guadagnato per erlotinib vs placebo è di US$ 77105.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.220.140.5 Sun, 28 Apr 2024, 23:13:52

Esempio 2: profilo costo-efficacia del trastuzumab come adiuvante (52 settimane) nel tumore della mammella

Il lavoro di Romond, et al.[8] è stato condotto su 2263 pazienti di età compresa tra i 40 e 59 anni con tumore della mammella HER2 positivo, sottoposte a intervento chirurgico. Questo studio ha dimostrato che la chemioterapia adiuvante standard più trastuzumab migliora la sopravvivenza a 4 anni del 4,8% verso la sola chemioterapia standard (91,4% per il gruppo trattato vs 86,6% del gruppo di controllo; $p<0,05$). Per calcolare il MLS sulla base del Metodo 2 sappiamo che l'aspettativa di vita di donne con questa patologia vive 4 anni dopo l'intervento chirurgico è attorno a 20 anni[9]. Quindi, utilizzando il Metodo 2, si calcola un MLS pari a 22,11 anni per il gruppo di trattamento e 21,05 anni per il gruppo di controllo. Il guadagno di sopravvivenza pertanto è di 1,06 anni per paziente.

Per quanto riguarda i costi, il costo incrementale è dato dal costo del solo trastuzumb, somministrato con il seguente schema terapeutico: 1 somministrazione ogni 4 settimane per un totale di 13 infusioni. Considerato che il costo di 1 mg di trastuzumab (tratto dalle informazioni riportate in un sito Internet[10]) è di US$ 5079, il costo totale del trastuzumab è di circa US$ 35000 per paziente. Sulla base di questi dati, il costo per anno di vita guadagnato è di circa US$ 33000 (numeratore= US$ 35000; denominatore= 1,06 anni).

Discussione

Questo articolo ha uno scopo puramente didattico. È, infatti, indirizzato a un pubblico di farmacisti ospedalieri e in particolare è finalizzato a spiegare, in modo semplice ma dettagliato, il procedimento di calcolo necessario per la valutazione costo-efficacia di un trattamento innovativo.

Partendo dal presupposto che la maggior parte dei farmacisti ospedalieri è poco esperta in materia di analisi costo-efficacia e di farmacoeconomia, lo scopo di questo articolo è perciò quello di fornire uno strumento operativo per effettuare in prima persona la più semplice delle analisi di costo-efficacia. È doveroso precisare che il procedimento qui illustrato rappresenta un approccio molto semplificato che ha, da un lato, il vantaggio della velocità di esecuzione ma ha, d'altro lato, lo svantaggio di una minor precisione nei risultati (rispetto a quelli ottenibili con un'analisi economica completa).

Il limite principale di questa metodologia di analisi farmacoeconomica è, quindi, dato dall'approccio volutamente semplificato e quindi non privo di imprecisioni. In particolare in questo tipo di analisi economica viene considerato, come fattore di costo aggiuntivo, esclusivamente il dato che deriva dal maggior costo del farmaco innovativo.

In ambito oncologico, quello scelto per la presentazione degli Esempi 1 e 2, le eventuali altre voci di costo extra-farmaco che potevano essere prese in considerazione sono quelle derivanti dalla gestione della malattia in fase terminale. La nostra analisi semplificata NON ha incluso queste voci nel calcolo economico.

Almeno nei casi relativi agli esempi su esposti, questa approssimazione risulta, tuttavia, largamente accettabile per le seguenti ragioni:

1. Nelle patologie a esito invariabilmente fatale (Esempio 1) in cui il guadagno di sopravvivenza medio è dell'ordine di mesi, i costi di gestione della malattia terminale si ritrovano in misura pressoché identica in entrambi i gruppi di trattamento (100 volte su 100 pazienti il costo della malattia terminale nel gruppo erlotinib e altrettante volte nei controlli). Esiste, quindi, una differenza, ma essa è solo cronologica e non quantitativa (infatti, troveremo tali costi posticipati nel tempo per il gruppo di trattamento rispetto al gruppo dei controlli ma con dati quantitativamente identici per cui – se non si introduce il cosiddetto discounting – il delta economico si annulla).
2. Quando, invece, alcuni interventi terapeutici salva-vita e innovativi danno un beneficio in termini di vite salvate (Esempio 2), i costi terminali esistono tante volte quanti sono i decessi nell'uno e nell'altro gruppo e, quindi, pesano maggiormente nel gruppo di controllo rispetto al gruppo di trattamento (nell'Esempio 2: 13 decessi su 100 soggetti nel gruppo di controllo vs 9 decessi su 100 soggetti nel gruppo di trattamento; delta= 4 vite salvate, da cui i costi terminali sono stati evitati nella misura di 0,04 volte per singolo paziente grazie al trattamento). Tuttavia, l'approssimazione di non tener conto dei costi terminali risulta largamente accettabile sia perché il prezzo dei nuovi farmaci oncologici è elevatissimo (per es., $ 35000 per singolo paziente nell'Esempio 2) sia perché il dato economico extra-farmaco dei costi terminali evitati riguarda soltanto una minoranza dei pazienti (assumendo costo terminale= 20 mila dollari per caso, tale costo – se evitato 4 volte su 100 e se "spalmato" quindi su un totale di 100 casi – si riduce a soli $800 per singolo paziente determinando un'imprecisione attorno a $800 su $ 35000, pari a circa il 2% soltanto).

Si noti, infine, che, per i nuovi farmaci e in particolare per i farmaci oncologici, esistono in letteratura ben poche analisi di questo tipo e molto spesso nessuna. Quindi, anche una valutazione semplificata come quella proposta in questo articolo può essere un valore aggiunto importante. Infatti, il dato derivante dall'analisi semplificata spesso non si discosta molto dai valori ottenuti da una valutazione farmacoeconomica completa. Per esempio, l'analisi svolta da Garrison, et al.[11] sul trastuzumab come adiuvante nel tumore della mammella, pubblicata solo in forma di abstract, trova un costo per QALY guadagnato di US$ 27800 (range: US$ 17900 – US$ 39100), che è un valore molto simile al risultato dell'Esempio 2 riportato in questo articolo (US$ 33000).

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.220.140.5 Sun, 28 Apr 2024, 23:13:52

La metodologia di analisi costo-efficacia esposta in questo articolo si applica prevalentemente ai farmaci innovativi (in particolare oncologici) che dimostrano un guadagno significativo in termini di sopravvivenza rispetto al trattamento di controllo. Questo metodo può essere comunque impiegato senza alcuna modificazione anche al campo dei dispositivi medici. Come esempio di un'analisi eseguita nel campo dei dispositivi medici si rimanda a un contributo pubblicato dagli Archives of Internal Medicine a proposito dei defibrillatori impiantabili[12] (il lettore è invitato, a scopo di eventuale esercizio, alla ri-esecuzione dei calcoli riportati da Rahimtoola[12]). Come esempio, infine, di un'analisi semplificata che ha incluso non solo il costo del farmaco ma anche una voce relativa ai costi extra-farmaceutici si rimanda a un articolo di Messori, et al. già precedentemente citato[3].

Conclusioni

In conclusione, il metodo di analisi descritto in questo articolo, anche se semplificato e quindi limitato da alcune approssimazioni, è a nostro parere uno strumento che può essere facilmente utilizzato per valutare i farmaci e/o i dispositivi medici di nuova introduzione all'interno delle Commissioni Terapeutiche sia a livello locale sia nazionale.

APPENDICE

Metodo 1: Regola del trapezio + estrapolazione finale

L'AUC totale (Figura 1a) deriva dalla somma della "AUC intra-trial" (detta anche "AUC misurata") e della "AUC post-fine trial" (detta anche "AUC estrapolata"). Per ottenere il valore di "AUC intra-trial" la porzione della curva di sopravvivenza che inizia con tempo=0 e y=100% e che arriva fino all'ultimo tempo di follow-up del trial viene scomposta in tanti trapezi quanti sono i punti di sopravvivenza percentuale ottenuti dai dati sperimentali. Dalla somma delle aree dei trapezi così costruiti si ottiene il valore della "AUC intra-trial".

Il valore della "AUC intra-trial" può essere facilmente calcolato utilizzando l'apposito programma PARZAUC.EXE, che può essere scaricato all'indirizzo www.wwwlabsifo.org/programs/parzauc.zip (scompattare il file compresso e lanciare poi il file eseguibile). Il programma chiede come input le coppie di valori x-y ai vari intervalli di tempo del trial clinico ed esegue poi il calcolo della "AUC intra-trial". In alternativa, è abbastanza facile costruire in Excel una routine che calcoli le aree dei singoli trapezi e che poi ne costruisca la sommatoria finale.

L'AUC estrapolata viene, invece, calcolata attraverso l'estrapolazione grafica della curva a partire dall'ultimo punto di follow-up del trial fino al valore di tempo ipotetico – estrapolato – a cui la sopravvivenza si azzera. Si forma così il Triangolo D (vedi Figure 1a, 1b, 1c). Il la-

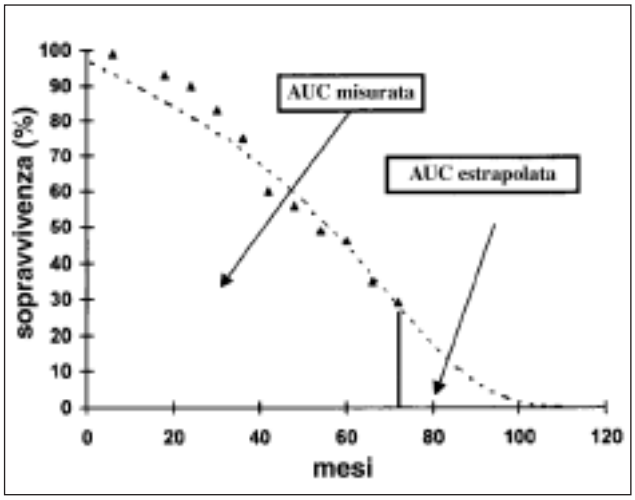

Figura 1a. Percentuale di sopravvivenza in funzione del tempo relativa a un solo gruppo di pazienti.

Legenda: i triangolini rappresentano i valori sperimentali di percentuale di sopravvivenza rilevati nel corso del trial clinico mentre la linea tratteggiata rappresenta la funzione matematica di Gompertz[5] interpolata attraverso i punti sperimentali. Il segmento obliquo identificato dai cerchietti indica l'estrapolazione a mano che delimita il triangolo D (ossia l'"AUC estrapolata"). Quindi: l'"AUC misurata" è l'AUC calcolata dal tempo zero fino alla fine dello studio clinico mentre l'"AUC estrapolata" è data dall'area del triangolo D (e corrisponde a una estrapolazione fatta a mano prendendo come punto iniziale la percentuale di sopravvivenza a fine trial e come punto finale la percentuale di sopravvivenza uguale a zero).

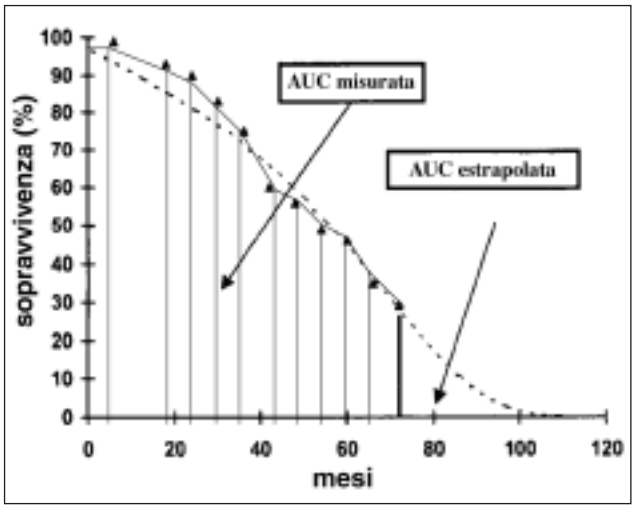

Figura 1b. Percentuale di sopravvivenza in funzione del tempo relativa a un solo gruppo di pazienti.

Legenda: ai fini del calcolo algebrico dell'AUC i valori sperimentali (triangolini) vengono uniti l'un con l'altro per mezzo di segmenti obliqui che delimitano tanti trapezi disposti verticalmente. L'"AUC misurata" viene calcolata determinando prima l'area dei vari trapezi ed eseguendo poi la sommatoria dei rispettivi valori.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.220.140.5 Sun, 28 Apr 2024, 23:13:52

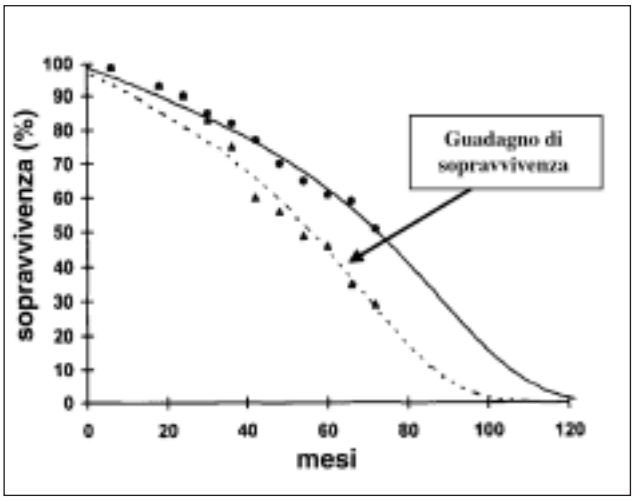

Figura 1c. Percentuale di sopravvivenza vs tempo per due gruppi di pazienti.

Legenda: i cerchietti rappresentano l'andamento sperimentale della sopravvivenza nel gruppo di trattamento mentre i triangolini rappresentano la medesima informazione riferita al gruppo di controllo. La funzione di Gompertz è stata tracciata separatamente per il gruppo di trattamento (linea continua) e per il gruppo di controllo (linea tratteggiata). Si osserva che la parte estrapolata delle due curve è stata qui determinata col metodo di Gompertz, più complesso, e non con il semplice triangolo come esposto nella Figura 1b. Il guadagno di sopravvivenza corrisponde alla differenza tra l'area sotto la curva continua meno l'area sotto la curva tratteggiata ed è quindi espresso dall'area racchiusa tra le due curve. Figura tratta, con modificazioni, dalla referenza 14.

to obliquo del triangolo D deve essere tracciato secondo il buon senso dell'operatore. L'area di tale triangolo (base x altezza diviso 2) è data da:

area post-fine trial o AUC estrapolata
(normalizzata a 100 pazienti) =
= (base del triangolo D) x
x (percentuale di sopravvivenza a fine trial) / 2,

dove la base del triangolo D è costituita dalla differenza tra il tempo (estrapolato) a cui y si azzera e il tempo finale del trial.

Come già detto, l'AUC totale si ottiene con una semplice somma:

AUC totale (normalizzata a 1 paziente) =
= AUC intra-trial (normalizzata ad 1 paziente) +
+ AUC estrapolata (normalizzata ad 1 paziente)

Nel confronto tra la curva del Trattamento A e la curva del Trattamento B, il guadagno di sopravvivenza è rappresentato dall'area contenuta tra le due curve.

Metodo 2: Assegnazione dell'aspettativa di vita a fine trial

Con questo metodo l'AUC totale viene calcolata come somma del Trapezio T e del Rettangolo R (Figura 2a). Il Trapezio T è costruito sulla base di due percentuali di sopravvivenza: la percentuale di sopravvivenza che si ha al tempo 0 (quindi, sopravvivenza=100%) e la percentuale di sopravvivenza all'ultimo tempo del follow-up dello studio (percentuale di sopravvivenza "finale"). Il rettangolo R è costruito sul prolungamento in orizzontale dell'ultimo punto della curva di sopravvivenza per tanti anni quanti sono quelli che corrispondono all'aspettativa di vita dei pazienti post-trial. Chiaramente, il Rettangolo R non deriva direttamente dai dati sperimentali dello studio, ma riflette una previsione di aspettativa di vita ottenuta da dati epidemiologici. Il valore dell'aspettativa di vita, calcolato tenendo conto dell'età, del sesso e della condizione patologica, si può ottenere, pur con una certa difficoltà, dai dati presenti in letteratura[13].

Nel confronto tra la curva del Trattamento A e la curva del Trattamento B, il guadagno di sopravvivenza è rappresentato dall'area contenuta tra le due curve (Figure 1c e 2b).

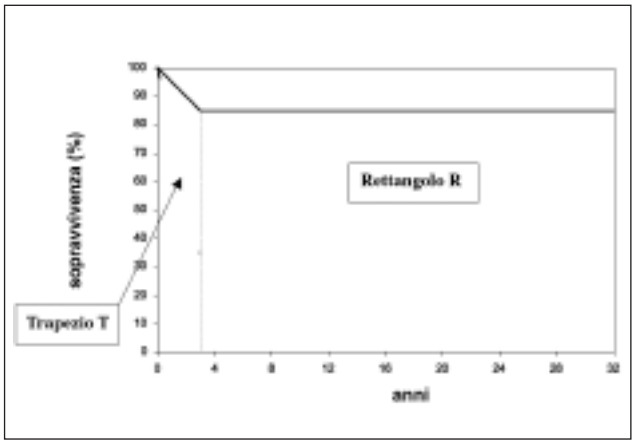

Figura 2a. Rappresentazione di una sola curva.

Legenda: la linea nera continua mostra l'andamento della sopravvivenza di un gruppo di pazienti che riceve un trattamento innovativo e corrisponde ai seguenti valori sperimentali: tempo=0 anni, sopravvivenza=100%; tempo=3 anni, sopravvivenza=85%; tempo=32 anni, sopravvivenza=85%; tempo >32 anni, sopravvivenza=0%; aspettativa di vita dei pazienti sopravvissuti a 3 anni=29 anni). L'area sotto la curva è data dalla somma del trapezio T più il rettangolo R; dal momento che il Trapezio T è 277,5 anni per 100 pazienti e il Rettangolo R è 2465 anni per 100 pazienti, l'area sotto la curva è 2742,5 anni per 100 pazienti o 27,425 anni per paziente.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.220.140.5 Sun, 28 Apr 2024, 23:13:52

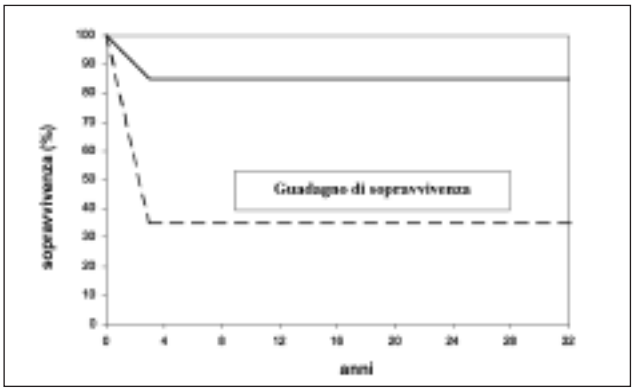

Figura 2b. Rappresentazione di due curve.

Legenda: la Curva A (la stessa descritta nella Figura 2a) rappresenta la sopravvivenza nel gruppo di trattamento mentre la Curva B (linea tratteggiata) rappresenta la sopravvivenza nel gruppo di controllo (quest'ultimo corrisponde ai seguenti valori sperimentali: tempo=0 anni, sopravvivenza=100%; temp=3 anni, sopravvivenza=35%; tempo=32 anni, sopravvivenza=35%; tempo >32 anni, sopravvivenza=0%). L'aspettativa di vita dei pazienti sopravvissuti a 3 anni è 29 anni per paziente come nella Figura 2a. L'area sotto la curva tratteggiata è 12,175 anni per paziente (trapezio=2,025 anni per paziente; rettangolo=10,150 anni per paziente). Il guadagno di sopravvivenza (15,25 anni per paziente; differenza tra 27,425 anni per paziente meno 12,175 anni per paziente) è la differenza tra l'area sotto la Curva A e l'area sotto la Curva B.

Bibliografia

1. Messori A, Trippoli S. La farmacoeconomia come disciplina scientifica: panoramica delle principali metodologie ed esempi. Giornale di Farmacoeconomia 1998; 2: 176-89.
2. Società Italiana di Farmacoeconomia. Linee guida per la conduzione di studi sull'efficacia e sul costo dei trattamenti farmacologici. Giornale di Farmacoeconomia 1999; 3: 5-10.
3. Messori A, Trippoli S, Becagli P, Tendi E. Pharmacoeconomic profile of paclitaxel as a first-line treatment for patients with advanced ovarian carcinoma. A lifetime cost-effectiveness analysis. Cancer 1996; 78: 2366-73.
4. Messori A, Becagli P, Trippoli S. Median versus mean lifetime survival in the analysis of survival data. Haematologica 1997; 82: 730.
5. Messori A. Survival curve fitting using Gompertz function: a methodology for conducting cost-effectiveness analysis on mortality data. Comput Methods Programs Biomed 1997; 52: 157-64.
6. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2005; 353: 123-32.
7. Specialty Pharmacy News, January 2005 issue Atlantic Information Services, Washington, DC.
8. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2005; 353: 1673-84.
9. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, Zambetti M, Brambilla C. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. N Engl J Med 1995; 332: 901-6.
10. Oncology Reimbursement connection website, internet address http://www.syntaxxcomm.com/pdf/ORC_FALL04.pdf accessed on 20 October 2005.
11. Garrison LP, Perez EA, Dueck A, Lalla D, Paton V, Lubeck D. Cost-effectiveness analysis of trastuzumab in the adjuvant setting for treatment of HER2+ breast cancer. J Clin Oncol 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No.18S (June 20 Supplement), 2006: 6023.
12. Rahimtoola SH. Food for afterthought: reflections from two implantable cardioverter defibrillator trials. Arch Intern Med 2004; 164: 1835-9.
13. Hoyert DL, Kung HC, Smith BL. Deaths: preliminary data for 2003. National Vital Statistics Reports, vol. 53, n. 15, Hyattsville, Maryland: National Center for Health Statistics. 2005.
14. Messori A. Cost-effectiveness of interferon in chronic myeloid leukaemia: analysis of four clinical studies. Ann Oncol 1998; 9: 389-96.

Indirizzo dell'Autore:
Dott. Andrea Messori
Servizio di Farmacia
AOU Policlinico Careggi
50139 Firenze
e.mail: lab-sifo-fe@mclink.it