

I nuovi farmaci in oncologia e il loro beneficio in termini di overall survival

Nicoletta Martone¹, Carlo Lucioni², Silvio Mazzi², Valeria Fadda³

¹Celgene Italia, Milano - Italy

²Health Publishing & Services, Milano - Italy

³Facoltà di Farmacia, Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università di Firenze, Firenze - Italy

New oncological drugs: analysis of survival gain

Cancer incidence is growing worldwide, boosting substantial investment in research and development for ever better therapies. The present study aims to evaluate the benefits from innovative drugs for oncology in terms of overall survival (OS, a gold standard), updating former publication findings on this issue.

Survival gain was defined as the difference in median OS between research and control arms, respectively. Starting from regulatory approvals for reimbursement issued by AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) and officially published between January 2010 and July 2013, 39 pivotal trials were identified on antineoplastic agents (21 related to new chemical entities and 18 to therapeutic extensions).

In seven studies, OS data was not reported nor could be reconstructed; so they were not included in the analysis. Among the remaining 32 studies, the survival gain was statistically significant ($p < 0.05$) in 12 studies. It ranged from 22 months (rituximab + fludarabine + cyclophosphamide vs fludarabine + cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia) to 2.2 months (nab-paclitaxel vs conventional paclitaxel in women with breast cancer); the median value of the gain was 3.2 months and the mean value was 5.9 months (95% CI: 2.5–9.3).

In the 20 studies where significance was not found in the median OS difference (though in most cases it was found if time-dependent endpoints were used as outcome measures), the survival gain ranged from 106 months (nilotinib vs imatinib in patients with chronic myeloid leukemia) to –2 (i.e. a survival loss) months (vandetanib vs placebo in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer); the median value was 2.3 months and the mean value was 14.5 months (95% CI: 1.2–27.8).

Though the median survival gains in both groups may look modest in absolute terms, they may nonetheless be valuable when cancer is particularly aggressive and death comes quickly. Moreover, gains may become considerable when measured in relative terms, meaning that a big step forwards has been made compared to the current situation.

Keywords: AIFA, Antineoplastic drugs, Survival

Introduzione

A livello mondiale, l'incidenza complessiva del cancro è stimata in 12,7 milioni di nuovi casi. Il 12,7% di questi è da ascrivere al carcinoma polmonare, che si manifesta maggiormente (55%) nei Paesi in via di sviluppo – una proporzione, questa, che è significativamente cresciuta dal 31% che era stato stimato nel 1980. Al secondo e al terzo posto seguono, rispettivamente, il cancro al seno (10,9%) e quello al co-

lon retto (9,7%). Il cancro allo stomaco viene al quarto posto (7,8%); da notare che, nelle prime stime del 1975, esso rappresentava invece la neoplasia più diffusa. Segue il cancro alla prostata (7,2%), con circa tre quarti dei casi registrati nei Paesi a sviluppo avanzato.

Passando dall'incidenza alla mortalità, si stimano 7,6 milioni di decessi. Anche qui, il cancro ai polmoni è al primo posto come fattore causante (18,2%). Seguono poi il cancro allo stomaco (9,7%), quello al fegato (9,2%), quello al colon retto (8%) e quello al seno (6,1%) (1).

Tutte queste stime non sono del tutto confrontabili con quelle pubblicate in periodi precedenti, a motivo della crescente disponibilità di dati e dei miglioramenti nei metodi di stima. Con questa premessa, è comunque indicativo il confronto tra il dato globale d'incidenza sopra riportato (12,7 milioni di casi, su un insieme di 27 principali tipologie di cancro considerate) e l'analogo stimato per il 1980: 6,4 milioni di casi (su 16 tipologie) (2). L'incidenza della malattia appare dunque in forte crescita. Tenendo conto di due processi: 1) l'aumento della popolazione mondiale (combinato allo spostamento

Accepted: April 18, 2014

Indirizzo per la corrispondenza:

Nicoletta Martone
Celgene Italia
Via della Liberazione 13
20124 Milano, Italy
nmartone@celgene.com

dell'incidenza di determinati tipi di cancro dalle regioni mature a quelle in crescita, dove maggiore è l'incremento demografico) e 2) l'invecchiamento della popolazione stessa (che comporta l'esposizione a un maggiore rischio di malattia, in funzione dell'età), è plausibile prevedere che il peso globale della malattia continuerà a crescere (1). D'altronde, già nel 2002 l'Organizzazione Mondiale della Sanità prevedeva che nel giro di un ventennio tale peso sarebbe potuto crescere anche del 50%, raggiungendo i 15 milioni di nuovi casi (3).

In parallelo con questa tendenza, l'attività di ricerca e sviluppo in campo oncologico si è andata intensificando (4-6). Si sono così resi disponibili, in particolare, farmaci più potenti e selettivi (quali gli anticorpi monoclonali o i farmaci che contrastano gli effetti cancerogeni delle mutazioni genetiche), che hanno permesso di prolungare la sopravvivenza e di migliorare la qualità della vita dei pazienti (7, 8).

La disponibilità crescente (in senso quantitativo e qualitativo) dei nuovi farmaci antitumorali avviene grazie all'espansione della ricerca scientifica, a sua volta resa possibile dall'espansione della relativa spesa farmaceutica (9). Questa espansione è legata sia ai maggiori volumi di utilizzo, sia al crescente costo dei farmaci immessi sul mercato: negli Stati Uniti, ad esempio, il range di prezzo dei nuovi agenti antineoplastici è più che raddoppiato nel giro dell'ultimo decennio, passando da 4.500 a più di 10.000 \$ per mese di trattamento (10)¹.

Su un piano più generale, tra il 2000 e il 2010, nella media dei 34 Paesi dell'area OECD (Organization for Economic Co-operation and Development) la spesa sanitaria complessiva (pubblica e privata) come frazione del PIL (prodotto interno lordo) è aumentata dal 7,8 al 9,5% (12). E, nei 25 Paesi dell'area OECD europea, nel 2010 la spesa farmaceutica corrispondeva mediamente a un quinto di tutta la spesa sanitaria, al cui aumento ha sensibilmente contribuito nel corso dell'ultimo decennio (13).

Alla luce di queste considerazioni, risulta evidente lo stress cui sono ovunque sottoposti i budget sanitari dei terzi paganti (soprattutto quelli pubblici) e la necessità di equilibrare al meglio la domanda di salute e l'offerta delle risorse disponibili. Ciò vale, in particolare, anche per quanto riguarda le patologie neoplastiche e il loro trattamento farmacologico, visto il loro costo sempre più elevato.

In questo senso, le politiche tradizionali volte solo al con-

tenimento dei costi hanno – da tempo e in complesso – dimostrato di non funzionare. Né l'alternativa di potenziare il ricorso ai ticket sarebbe realisticamente praticabile nell'ambito oncologico, considerando la gravità della malattia e il livello dei suoi costi. Attualmente, lo strumento decisionale più idoneo appare quello in cui tutte le informazioni circa l'efficacia, la sicurezza e il costo di una nuova tecnologia farmaceutica vengono sintetizzate in un unico modello indicatore del suo value for money, a fronte di alternative rilevanti già a disposizione (14). Tale strumento di valutazione (HTA, Health Technology Assessment) adotta tipicamente come misura dell'efficacia (ovvero del beneficio clinico) i QALY (quality-adjusted life-years), cioè gli anni di vita guadagnati col trattamento (differenza tra la sopravvivenza nel braccio sperimentale e in quello di controllo) pesati con la qualità della medesima (15)².

Sull'innovazione nelle tecnologie sanitarie (tra cui le terapie antineoplastiche) e i relativi benefici in termini di sopravvivenza sono da tempo disponibili due studi, che costituiscono dei punti di riferimento in materia.

Nello studio più recente (16) è stata condotta una ricerca su Medline dei trial pubblicati tra il 2001 e il 2002, ammettendo – degli 804 studi selezionati – solo quelli in cui la differenza di sopravvivenza tra la nuova e la vecchia terapia fosse determinabile e significativa. Nel 50% dei 27 articoli che riguardavano specificamente terapie antitumorali, il guadagno in termini di sopravvivenza mediana è risultato pari o inferiore a 5 mesi per paziente; il range andava da un minimo di 1,2 mesi (etoposide + cisplatino + ciclofosfamide + epidoxorubicina, nel carcinoma polmonare a piccole cellule) a un massimo (atipico, per la sua macroscopica entità) di 84 mesi (tretinoina orale, nella leucemia promielocitica acuta).

Nell'altro studio (17) sono state utilizzate 83 pubblicazioni (molte delle quali reperite con Medline) che riportavano il guadagno di sopravvivenza o i dati necessari per calcolarlo, con riferimento a interventi di prevenzione o di trattamento. In fatto di trattamenti antitumorali sono citate cinque chemioterapie (di cui due adiuvanti). I rispettivi guadagni di sopravvivenza vanno da un minimo di 1,8 mesi per paziente (vindesina + cisplatino oppure ciclofosfamide + doxorubicina + cisplatino, nel carcinoma polmonare non a piccole cellule) a un massimo di 107 mesi – anche questo un valore eccezionale (chemioterapia combinata a base di cisplatino nel cancro testicolare avanzato).

Obiettivo

Quanto esposto nel corso dell'Introduzione (a partire dai dati sull'entità e sulla tendenza espansiva dell'incidenza del cancro a livello mondiale) spiega come l'oncologia sia una delle aree specialistiche su cui più si sono concentrati gli investimenti in ricerca e sviluppo dell'industria farmaceutica e in cui maggiori sono le aspettative dei pazienti e della comunità scientifica. Queste considerazioni motivano la scelta del campo d'indagine del presente studio, volto alla valutazione dei benefici dei nuovi farmaci antineoplastici.

A questo proposito, il secondo dei due studi di riferimento appena sopra citati (17) offre di fatto un contributo limitato (cinque pubblicazioni in tutto); inoltre, si tratta di informazio-

¹ È stata proposta una serie di motivi che concorrerebbero a spiegare l'elevato prezzo dei farmaci antitumorali: 1) gli ingenti investimenti in ricerca e sviluppo; 2) la situazione di tendenziale monopolio in cui ciascun farmaco viene a trovarsi a un certo punto del trattamento (i farmaci disponibili per una determinata neoplasia non sono usati in alternativa, ma in sequenza); 3) l'assenza dell'effetto calmieratore dei generici che si riscontra invece nelle altre classi farmacologiche (i prezzi dei generici antineoplastici rimangono in molti casi relativamente alti); 4) la gravità della malattia; 5) infine – per quanto dipende dalla FDA (*Food and Drug Administration*, l'autorità regolatoria di riferimento negli Stati Uniti) – la mancanza di criteri di soglia legati alla consistenza del beneficio clinico [11]. Andrebbe anche tenuto presente che oltre a queste motivazioni ne esiste almeno un'altra, che riguarda la necessità da parte delle aziende farmaceutiche di attrarre investimenti esterni – necessari per procedere con la ricerca di nuovi trattamenti – in un settore in cui il rischio di insuccesso è elevato.

² Accanto a questo strumento, per una forma di valutazione ex post acquisiranno prevedibilmente sempre maggiore importanza in Italia i Registri AIFA, attraverso i quali è possibile monitorare l'utilizzo dei farmaci e l'applicazione di accordi contrattuali (*Managed Entry Agreements*), tra cui il *Payment by results*, una tipologia di accordo che prevede il pagamento del trattamento da parte del Sistema Sanitario Nazionale per i soli pazienti per cui esso risulta efficace, mentre il costo viene assorbito dall'azienda farmaceutica laddove il paziente non tragga beneficio dalla terapia.

ni ormai relativamente obsolete perché risalgono a circa 20 anni fa (cioè al periodo tra il 1988 e il 1997). Anche se l'altro studio (16) è indubbiamente più interessante, sia per il numero degli articoli che per la loro collocazione in tempi più vicini, si ritiene comunque opportuno intraprendere un'integrazione e un aggiornamento di tali analisi. Ed è questo l'obiettivo del presente lavoro.

Materiali e metodi

Misura dell'outcome

Il più importante *endpoint* per la misura dei benefici generati da un nuovo farmaco oncologico è costituito dalla durata della sopravvivenza (espressa in anni o mesi); si tratta, secondo la terminologia anglosassone, dell'*overall survival* (OS), la quale costituisce l'*endpoint* primario – o secondario – di molti trial clinici. Nel confronto tra due trattamenti, il beneficio incrementale calcolato in base all'OS viene definito come guadagno di sopravvivenza (anch'esso espresso in mesi o in anni). Questo indicatore rappresenta il *gold standard* per la valutazione clinica dei trattamenti in campo oncologico e inoltre assume un ruolo prioritario nel campo delle analisi farmacoeconomiche. Purtroppo, la validità dell'OS soffre di alcune limitazioni metodologiche, tipiche soprattutto dei trial di fase III: *in primis*, il contrasto tra la frequentissima esigenza di confrontare tra loro due trattamenti somministrati come prima linea post-randomizzazione e l'inevitabile influenza che, sulla OS, viene esercitata non solo dai trattamenti di prima linea, che sono lo specifico oggetto del trial clinico, ma anche da quelli delle successive linee, i quali non sono l'oggetto specifico della ricerca, ma purtroppo impattano anch'essi sui dati della OS.

Esistono altre misure di *outcome* frequentemente utilizzate nei trial su pazienti oncologici, tra cui principalmente la *progression-free survival* (PFS); quest'ultima si caratterizza soprattutto per il fatto di non essere influenzata dai trattamenti delle linee successive. Tuttavia, la PFS è un parametro che esprime il beneficio dei trattamenti in un orizzonte temporale molto/troppo circoscritto (in genere, nell'arco dei pochi mesi successivi alla randomizzazione). Inoltre, la sua valorizzazione sia clinica che economica è più incerta poiché la PFS fa riferimento alla transizione "senza progressione" vs "con progressione", il cui valore sociale è più difficile da quantificare rispetto alla usuale transizione "vivo" vs "morto" a cui la OS fa riferimento. Per tutte queste ragioni, nel presente studio si è

scelto di analizzare l'efficacia dei vari farmaci presi in esame sulla base dell'OS e di conseguenza il beneficio incrementale è stato espresso in termini di anni di vita guadagnati rispetto al comparatore.

La durata di un trial può non essere tale da consentire il calcolo della OS media, di conseguenza nel presente studio si è scelto di utilizzare la mediana come misura del risultato.

A questo riguardo c'è peraltro da osservare, in linea più generale, che un limite dell'applicazione della mediana risiede nel fatto che – nell'eventualità di una valutazione farmacoeconomica – per calcolare i QALY sarebbero necessari dei dati di sopravvivenza media, mentre gli studi clinici sono di solito impostati, appunto, per fornire *outcomes* di sopravvivenza (fino alla progressione, oppure complessiva) mediana (14).

La qualità della vita ha un'importanza rilevante, per un paziente oncologico, nella misura dei benefici (15). Inoltre, si tratta chiaramente di un dato *sine qua non* per l'eventuale calcolo dei QALY. Nonostante ciò, questo dato non viene quasi mai rilevato dagli studi clinici (e quando non lo è, volendo effettuare quel calcolo diventa necessario ricorrere a *proxy* riprese dalla letteratura); di conseguenza, la qualità della vita, quand'anche valutata, non è stata presa in considerazione.

Identificazione dei nuovi farmaci da inserire nell'analisi

Sono stati analizzati tutti gli Atti emessi dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e pubblicati in Gazzetta Ufficiale tra gennaio 2010 e luglio 2013, selezionando quelli relativi alla classificazione ai fini della rimborsabilità di nuovi farmaci o di estensioni di indicazione terapeutica di farmaci già in commercio³.

Di essi, sono stati selezionati i soli Atti riguardanti i farmaci antineoplastici e immunomodulatori, identificati dalla lettera L del codice ATC, somministrabili esclusivamente in regime ospedaliero (classe H). Non sono stati considerati gli Atti relativi ad autorizzazioni alla commercializzazione di nuovi dosaggi per indicazioni già precedentemente approvate, quelli riferiti a farmaci equivalenti e quelli indicati nel trattamento di malattie autoimmuni, per le quali la sopravvivenza spesso non è valutabile.

Nel periodo esaminato, AIFA ha emesso 12.964 Atti, di cui 2.838 riferiti a immissioni in commercio e/o autorizzazioni all'estensione di indicazione terapeutica; di questi, 273 sono inerenti a farmaci classificati come antineoplastici e immunomodulatori. Dei 273, 52 si riferiscono a farmaci non equivalenti e somministrabili esclusivamente in ambiente ospedaliero. Infine, escludendo le autorizzazioni all'immissione in commercio di nuovi dosaggi per indicazioni già approvate e quelle relative ai farmaci indicati nel trattamento delle patologie autoimmuni, si arriva a un totale di 32 Atti (Fig. 1). In 17 casi (53%) tali Atti si riferiscono a nuove entità chimiche, mentre nei casi restanti si tratta di estensioni di indicazione terapeutica. Considerando singolarmente le indicazioni multiple di alcuni dei farmaci interessati, per i quali esistono studi registrativi differenti, a partire dai 32 Atti sopracitati si è giunti a un totale di 39 studi registrativi⁴ (d'ora in avanti indicati anche come studi clinici di riferimento). Di questi, 21 sono relativi a nuove entità chimiche e 18 a estensioni terapeutiche.

³ A partire dal 2004 (Regolamento CE n.726/2004, titolo II "Autorizzazione e sorveglianza dei medicinali per uso umano") è in vigore per varie categorie di medicinali, tra cui quelli per il trattamento del cancro, la procedura centralizzata a livello europeo per l'ottenimento dell'Autorizzazione all'immissione in commercio. Il procedimento regolatorio seguito a livello nazionale è quindi orientato alla definizione del prezzo di vendita e della classificazione del medicinale.

⁴ Con "studio clinico registrativo" si intende lo studio che, da solo o insieme con altri, è stato esaminato dal CHMP dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) durante la procedura centralizzata europea e ha portato all'Autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata dalla Commissione Europea. Si ritiene che tali studi, in quanto sottoposti a un'attenta analisi da parte delle Autorità anche dal punto di vista dell'applicazione delle GCP (*Good Clinical Practices*), rappresentino il più alto livello di evidenza clinica validata, superiore a quella di pubblicazioni che, per quanto pubblicate da importanti riviste scientifiche, riguardano studi e risultati che non sono stati sottoposti all'esame da EMA.

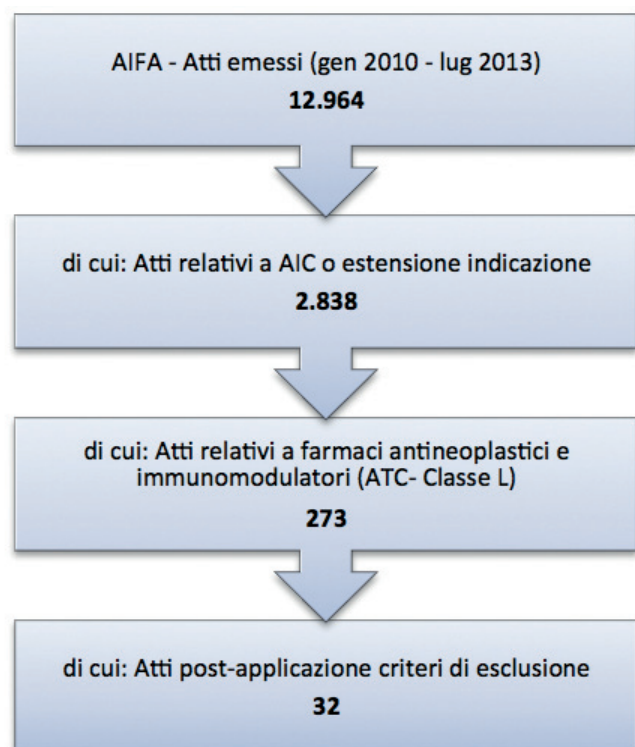


Fig. 1 - Identificazione dei farmaci da includere nell'analisi.

Valutazione dei dati di guadagno mediano o, se disponibile, medio di sopravvivenza

Definizione degli studi clinici di riferimento per l'analisi e la ricerca dei dati di sopravvivenza

Dagli Atti come sopra selezionati, sono state identificate le indicazioni terapeutiche dei farmaci in esame successivamente confrontate con quelle presenti nei rispettivi "Riassunti delle Caratteristiche di Prodotto" (disponibili sul sito EMA – <http://www.ema.europa.eu>). All'interno del capitolo

5 (Proprietà farmacologiche) di ciascun Riassunto, vengono dettagliati gli studi clinici di riferimento che hanno condotto alla registrazione del farmaco. In questo modo, attraverso ricerche di letteratura mirate, è stato possibile identificare il riferimento bibliografico dello studio clinico registrativo. Nel caso di più studi per una singola indicazione, è stato considerato lo studio con follow-up più recente.

Nei 39 studi registrativi individuati per la presente analisi esiste complessivamente una preferenza nella scelta di variabili cliniche tempo-dipendenti (TTP, PFS e EFS⁵) quali *endpoints* primari⁶ (Tab. I).

Sebbene complessivamente solo in 12 studi su 39 (30,8%) la sopravvivenza (OS) sia l'*endpoint* primario, tale dato viene riportato o può comunque essere ricostruito in 31 pubblicazioni (79,5%).

A proposito di ricostruzione del dato (in 8 – delle 31 – pubblicazioni in cui gli studi registrativi non riportavano espressamente il dato di sopravvivenza o esso era solo parzialmente disponibile – ad esempio per uno dei bracci dello studio), si è seguita la procedura sottostante.

Nel caso (6 studi) in cui le curve di sopravvivenza fossero disponibili e si mantenessero sopra l'asse orizzontale del 50% dei pazienti sopravvissuti, la mediana di sopravvivenza è stata ricostruita attraverso una semplice interpolazione grafica, dettagliata più avanti.

Nel caso (1) in cui gli studi registrativi non riportassero il valore mediano di sopravvivenza e non fosse possibile ricostruirlo graficamente, si sono ricercati altri studi clinici o modelli statistici in cui il farmaco fosse confrontato con la medesima terapia di riferimento dello studio registrativo e il dato di sopravvivenza fosse disponibile. In caso di utilizzo di modelli statistici, il dato di sopravvivenza riportato è il valore medio.

Nel caso (1) in cui lo studio registrativo fosse a braccio singolo, si è ricorso (come comparatore) al confronto con dati storici di sopravvivenza per la popolazione potenzialmente beneficiaria della terapia in esame.

I restanti otto studi registrativi (20,5%) non riportano alcun dato di sopravvivenza, perché non ancora disponibile o non interessante per la patologia in esame o, semplicemente, perché non valutato. Soltanto in un caso (dasatinib) è stato possibile risalire ai dati di sopravvivenza attraverso uno studio diverso da quello registrativo.

TABELLA I - *Endpoints* primari definiti negli studi registrativi individuati. la somma degli studi è superiore a 39 per la presenza in alcuni studi di *endpoints* primari multipli (PFS/TTP/EFS)

Tipo di <i>endpoint</i>	Studi per nuove entità chimiche	Studi per nuove indicazioni	Totale studi
Tasso di risposta	5	4	9
PFS/TTP/EFS	7	10	17
Sopravvivenza (OS)	8	4	12
Altro	3	0	3

EFS = *event-free survival*; OS = *overall survival*; PSF = *progression-free survival*; TTP = *time to progression*.

⁵TTP – *time to progression*; PFS – *progression-free survival*; EFS – *event-free survival*.

⁶L'*endpoint* primario è quello utilizzato per stimare la dimensione del campione, indipendentemente dalla sua rilevanza clinica.

In definitiva, nei 39 studi registrativi analizzati il dato di sopravvivenza è stato identificato in 31 + 1 = 32 studi (82,1%). Nei sette studi restanti non è stato possibile risalire al dato di sopravvivenza. Pertanto essi non sono stati inclusi nella presente analisi.

Valutazione dell'incremento di sopravvivenza rispetto alle terapie di riferimento e interpolazione grafica dei dati di sopravvivenza

Per la valutazione del guadagno di sopravvivenza si è scelto di applicare il metodo della differenza delle mediane, poiché tale dato è quello più frequentemente reperibile all'interno degli studi clinici. Raramente viene riportato il guadagno medio di sopravvivenza, peraltro considerato il *gold standard* (16, 18). Il calcolo del guadagno medio è possibile solo laddove le curve di sopravvivenza raggiungano il valore nullo, cosa che avviene quando la patologia presenta una mortalità elevata in tempi brevi oppure quando i dati possono essere estrapolati al tempo infinito attraverso un'apposita manipolazione statistica.

Per questo motivo, si è ritenuto che la differenza dei valori mediani fosse una stima accettabile, seppure approssimata, del guadagno di sopravvivenza. Probabilmente tale stima tende a essere approssimata per difetto; infatti, il guadagno medio di sopravvivenza, laddove sia risultato possibile valutarlo, si è talora rivelato superiore, soprattutto nei casi in cui la parte finale della curva mostrava la presenza di *long term survivors*.

Nel caso in cui il dato di sopravvivenza non fosse esplicitamente riportato all'interno dello studio clinico, ma ne fosse possibile la ricostruzione attraverso l'analisi delle curve di sopravvivenza, si è proceduto come segue.

Ciascuna curva di sopravvivenza (trattamento innovativo e trattamento di riferimento) è stata analizzata singolarmente, determinando le coordinate di un adeguato numero di punti nella curva, attraverso un apposito programma computazionale, al fine di ottenerne una buona approssimazione.

Ottenuti tali dati, si è modellizzata la funzione matematica che meglio riproducesse l'andamento della curva, identificandola sulla base del criterio d'informazione di Akaike⁷ (19). In questo modo, è stato possibile stimare la percentuale di popolazione sopravvissuta a follow-up successivi rispetto allo studio clinico e di conseguenza i valori mediani di sopravvivenza relativi sia al trattamento innovativo che al trattamento di riferimento. (Tali dati sono segnalati nelle tabelle con la dicitura "INTGR").

Nei casi in cui, a causa dell'insufficiente durata del follow-up, la mediana sia risultata stimabile per il gruppo di controllo ma non per il gruppo di trattamento, quest'ultimo valore è stato calcolato secondo l'equazione (Tierney et al 2007) (20):

$$\text{mediana}_{\text{gr tratt}} = \text{mediana}_{\text{gr contr}} / \text{hazard ratio}_{\text{trattati-vs-controlli}}$$

⁷ Il criterio di informazione di Akaike (AIC) è un metodo statistico che viene utilizzato per scegliere quale tra i modelli di curva proposti sia quello più plausibile. In questo caso specifico, partendo da una curva tratta da uno studio clinico, il criterio consente di valutare quale funzione matematica sia quella che la rappresenta meglio. Il valore di AIC aumenta quando diminuisce la bontà di adattamento del modello. Viene quindi scelto il modello in cui questo valore è minimo. Per poter aumentare la precisione di questo metodo è importante estrapolare un numero elevato di osservazioni.

⁸ Con questo termine si è intesa qui una probabilità inferiore al 5% ($p < 0,05$) che i trattamenti confrontati in ciascuno studio avessero la medesima efficacia.

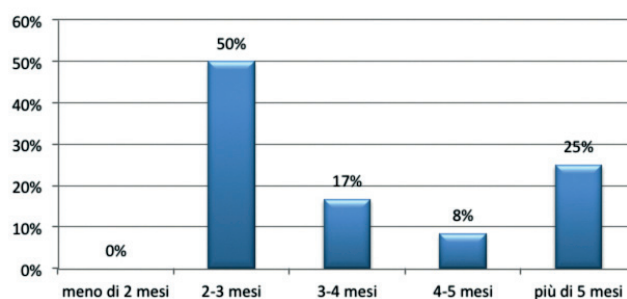


Fig. 2 - Distribuzione dell'incremento assoluto di sopravvivenza (mesi) nei 12 studi con significatività statistica: trattamento innovativo vs trattamento di riferimento.

Al fine di verificare la corretta approssimazione delle curve esistenti con quelle risultanti dalle funzioni matematiche, si è proceduto dapprima a una sovrapposizione grafica delle curve, verificando visivamente l'assenza di scostamenti.

A ulteriore riprova è stato eseguito il confronto dei valori mediani di sopravvivenza per il trattamento di riferimento risultanti dall'interpolazione grafica con quelli riportati nello studio clinico, laddove la curva di sopravvivenza intersecasse l'asse orizzontale del 50% di pazienti sopravvissuti (in questo caso, per l'analisi, è stato comunque scelto di utilizzare il dato di mediana esplicitamente riportato nello studio clinico), oppure con dati storici e tassi di mortalità qualora anche la curva relativa al trattamento di riferimento rimanesse al di sopra dell'asse orizzontale del 50% di pazienti sopravvissuti.

Risultati

Nelle 32 pubblicazioni analizzate, l'incremento di sopravvivenza globale è risultato statisticamente significativo in 12 pubblicazioni (37,5%), di cui tre – per inciso – non avevano la sopravvivenza come *endpoint* primario. Vale inoltre la pena ricordare che in altre tre pubblicazioni non è stato possibile risalire all'effettiva significatività del dato.

I risultati dei confronti tra il nuovo prodotto e il comparatore sono esposti separatamente in due tabelle, a seconda che la differenza di sopravvivenza tra la terapia innovativa e quella di riferimento raggiungesse, o meno, la significatività statistica⁸.

Incremento medio e distribuzioni della OS in presenza di significatività statistica

Analizzando le sole 12 pubblicazioni in cui è stato possibile valutare la significatività statistica delle differenze tra le mediane, l'incremento di sopravvivenza nei confronti della terapia di riferimento è risultato essere in media di 5,94 mesi (IC 95%: 2,54-9,34) (Tab. II). Come evidenziato dall'ampiezza dell'intervallo di confidenza, i valori sono molto dispersi, con un picco compreso tra 2 e 3 mesi di incremento che comprende il 50% delle indicazioni confrontate (Fig. 2).

L'incremento massimo in termini di sopravvivenza è stato determinato da rituximab nel trattamento di prima linea

TABELLA II - Tabulazione dei 12 studi in cui la differenza di sopravvivenza (OS) tra la terapia innovativa e quella di riferimento è risultata statisticamente significativa

Indicazione	Terapia innovativa	Terapia di riferimento	Endpoint	Valore mediano o medio per la terapia innovativa (mesi/pz)	Valore mediano o medio per la terapia di riferimento (mesi/pz)	Mesi incrementali per paziente	Guadagno relativo (% rispetto alla terapia di riferimento)	Riferimento bibliografico
Leucemia linfatica cronica (L1)	Rituximab + fludarabina + ciclofosfamide	Fludarabina + ciclofosfamide	OS	108	86	22	26%	Hallek et al - Lancet 2010 (39)
			PFS	51,8	32,8	19	58%	
Mieloma multiplo (L2+)	Doxorubicina liposomiale pegilata + bortezomib	Bortezomib	OS	39,6	27	12,6	47%	Orlowski et al - J Clin Oncol 2007 (24)
			PFS	9	6,5	2,5	38%	
Sindromi mielodisplastiche	Azacitidina	Best supportive care ^a	OS	24,5	15	9,5	63%	Fenaux et al - Lancet Oncol 2009 (25)
			Time to AML	17,8	11,5	6,3	55%	
Tumore alla prostata (L2+)	Abiraterone acetato + prednisone	Prednisone	OS	15,8	11,2	4,6	41%	Fizazi et al - Lancet Oncol 2012 (26)
			Time to PSA	8,5	6,6	1,9	29%	
			OS	10,1	6,4	3,7	58%	
Melanoma (L2+)	Ipilimumab + gp100	Gp100	PFS	2,76	2,76	0	Guadagno non significativo	Hodi et al - N Engl J Med 2010 (40)
Melanoma (L1)	Vemurafenib	Dacarbazina	OS	13,2	9,6	3,6	38%	Chapman et al - J Clin Oncol 2012 (41)
			PFS	5,3	1,6	3,7	231%	
Mesotelioma (L1)	Pemetrexed + cisplatino	Cisplatino	OS	12,1	9,3	2,8	30%	Vogelzang et al - J Clin Oncol 2003 (42)
			Time to PD	5,7	3,9	1,8	46%	
Tumore testa-collo (L1)	Cetuximab + chemioterapia a base di platino	Chemioterapia a base di platino	OS	10,1	7,4	2,7	36%	Vermorken et al - N Engl J Med 2008 (43)
			PFS	5,6	3,3	2,3	70%	
Tumore allo stomaco (L1)	Trastuzumab + chemioterapia (FU o capecitabina + cisplatino)	Chemioterapia (FU o capecitabina + cisplatino)	OS	13,8	11,1	2,7	24%	Bang et al - Lancet 2010 (44)
			PFS	6,7	5,5	1,2	22%	
			OS	13,1	10,6	2,5	24%	
Tumore alla mammella (L3+)	Eribulina	Treatment of physician's choice ^b	PFS	3,7	2,2	1,5	Guadagno non significativo	Cortes et al - Lancet 2011 (45)
Tumore alla prostata (L2+)	Cabazitaxel + prednisone	Mitoxantrone + prednisone	OS	15,1	12,7	2,4	19%	de Bono et al - Lancet 2010 (46)
			PFS	2,8	1,4	1,4	100%	
Tumore alla mammella (L2+)	Nab-paclitaxel	Paclitaxel convenzionale	OS	13	10,8	2,2	20%	Gradishar et al - J Clin Oncol 2005 (47)
			TTP	4,8	3,7	1,1	30%	

^a La terapia convenzionale includeva *best supportive care* (105 pz), citarabina a basse dosi (49 pz) e chemioterapia intensiva (25 pz).

^b Il *treatment of physician's choice* includeva sia chemioterapia (vinorelbina, capecitabina, gemcitabina, taxani, antracicline e altri chemioterapici per un totale di 238 pz) che terapia ormonale (9 pz).

OS = overall survival; PFS = progression-free survival; Time to AML = time to acute myeloid leukemia; Time to PD = time to pleurectomy-decortication; Time to PSA = time to prostate-specific antigen progression. INTGR = la curva di sopravvivenza resta superiore al 50% all'ultimo punto del follow-up. La sopravvivenza mediana per questa curva è stata estrapolata tramite interpolazione grafica. FU = fluorouracile. L1 = trattamento di prima linea; L2+ = dalla seconda linea di trattamento; L3+ = dalla terza linea di trattamento. Mesi incrementali per paziente = valore mediano (o medio) con la terapia innovativa – valore mediano (o medio) con la terapia di riferimento. Guadagno relativo = mesi incrementali per paziente/valore mediano (o medio) con la terapia di riferimento.

della leucemia linfatica cronica (LCC; +22 mesi rispetto alla terapia di riferimento, costituita da chemioterapia standard con fludarabina e ciclofosfamide). Da un lato, si può ipotizzare che l'interpolazione grafica delle curve di sopravvivenza abbia contribuito a una sovrastima del dato, sebbene i tassi di risposta ottenuti attraverso l'applicazione delle funzioni matematiche identificate fossero comparabili con quelli riportati negli studi clinici (21). D'altra parte, tuttavia, l'efficacia di rituximab quale terapia di prima linea nella LLC viene avvalorata anche dalla sua raccomandazione all'interno di linee guida internazionali, quali quelle del *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) britannico (22, 23).

A seguire, come seconda, si posiziona la combinazione tra doxorubicina liposomiale pegilata e bortezomib nel trattamento dei pazienti affetti da mieloma multiplo che avevano ricevuto almeno una terapia precedente (24). Lo studio prevedeva il confronto della combinazione con bortezomib in monoterapia e come endpoint primario ha utilizzato il tempo alla progressione di malattia (TTP). L'incremento in termini di sopravvivenza, non riportato esplicitamente nel testo, ma ricavato matematicamente, è risultato essere di 12,6 mesi a favore della terapia innovativa. Come per rituximab, anche in questo caso l'interpolazione grafica può avere originato una sovrastima del vantaggio di sopravvivenza, sebbene le curve ricavate matematicamente fossero sovrapponibili a quelle riportate all'interno della pubblicazione scientifica.

Al terzo posto si colloca la terapia con azacitidina nel trattamento delle sindromi mielodisplastiche a rischio intermedio-2/alto (incremento di sopravvivenza pari a 9,5 mesi) analizzata da Fenau et al (25). Da segnalare rispetto a quest'ultimo studio è il fatto che solo in questo caso, tra quelli finora citati, le mediane di sopravvivenza erano esplicitate all'interno della pubblicazione e inoltre la sopravvivenza globale ne costituiva l'endpoint primario. Ad azacitidina è ascrivibile anche il minor valore di *hazard ratio* (0,58; IC 95%: 0,43-0,77) tra tutte le terapie analizzate in questa revisione, indice di una riduzione del rischio di morte attorno al 42% a favore del braccio sperimentale (calcolata come 1-58%).

Vale la pena di ricordare che l'*hazard ratio* medio derivante dagli studi analizzati è di 0,72 (IC 95%: 0,68-0,76), pari a una riduzione (relativa) del rischio di morte attorno al 28% a favore della terapia innovativa. Tale valore si situa al di sopra del limite proposto nello studio di Ocana e Tannock (27), in cui veniva suggerito un valore-soglia di riduzione del rischio di morte di almeno il 25% (*hazard ratio* relativo alla sopravvivenza pari a 0,75) per definire la minima differenza clinicamente importante per i pazienti affetti da tumori solidi in stadio avanzato. Da notare è il fatto che tre delle terapie innovative analizzate non rientrano nell'intervallo proposto, sviluppando un beneficio che secondo questo limite non potrebbe essere considerato clinicamente rilevante: eribulina (*hazard ratio* 0,81; IC 95%: 0,66-0,99), cetuximab (*hazard ratio* 0,80; IC 95%: 0,64-0,99) e pemetrexed nel mesotelioma (*hazard ratio* 0,77; IC 95% non riportato).

Dopo questo primo gruppo, vi sono tre terapie i cui guadagni di sopravvivenza si aggirano tra 3 e 5 mesi, seguite da un insieme più numeroso di terapie il cui beneficio clinico è compreso tra 2 e 3 mesi di incremento di aspettativa di vita per paziente.

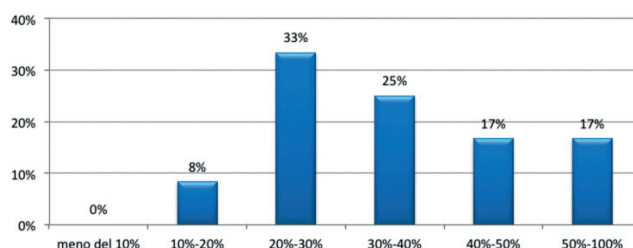


Fig. 3 - Distribuzione dell'incremento relativo di sopravvivenza (%) nei 12 studi con significatività statistica: trattamento innovativo vs trattamento di riferimento.

L'incremento della sopravvivenza in termini assoluti, tuttavia, non è completamente informativo, in quanto non evidenzia il reale impatto del trattamento sulla prognosi della malattia. Infatti, un ridotto guadagno di sopravvivenza può essere comunque importante per patologie particolarmente aggressive la cui mortalità si sviluppa in tempi rapidi, risultando invece di minore interesse nel caso di patologie con decorso più lento.

Per questo motivo, si è stabilito di analizzare e confrontare tra loro anche i guadagni di sopravvivenza relativi, ossia in termini percentuali rispetto al braccio di controllo. Tali valori sono stati ottenuti sottraendo alla mediana della sopravvivenza del braccio sperimentale quella del braccio di controllo e dividendo infine per quest'ultimo dato. In questo caso, l'incremento medio di sopravvivenza è risultato essere del 36%, con un minimo di 19% e un massimo del 63% (Tab. II, penultima colonna). Media e mediana sono sovrapponibili (rispettivamente 36% e 33%), evidenziando una distribuzione meno dispersa rispetto ai guadagni in termini assoluti (Fig. 3).

È inoltre interessante notare come, in base ai guadagni di beneficio clinico in termini relativi, la graduatoria dei farmaci risulti modificata, vedendo azacitidina al primo posto con un incremento relativo del 63% rispetto al braccio di controllo, seguita da ipilimumab (incremento relativo pari al 58%) e doxorubicina liposomiale pegilata (incremento relativo del 47%). A seguire, quattro terapie raggiungono un guadagno relativo compreso tra il 30% e il 41%; infine, le restanti si aggirano intorno a un incremento compreso tra il 19% e il 26%.

Incremento medio e distribuzioni della OS in assenza di significatività statistica

Per quanto riguarda le 20 pubblicazioni in cui l'incremento di sopravvivenza non è risultato statisticamente significativo o per le quali non è stato possibile risalire alla significatività (Tab. III), vale la pena sottolineare che l'assenza di una significatività statistica in questo endpoint non preclude il fatto che le terapie siano comunque efficaci. Infatti, la significatività dipende non solo dalla grandezza della differenza raggiunta, ma anche dal numero di osservazioni effettuate e dal campione scelto. In questo senso, è possibile che gli incrementi di sopravvivenza ottenuti da alcune terapie, pur essendo in linea con quelli presenti in altre pubblicazioni, non raggiungano la significatività statistica a causa di un campione non sufficientemente dimensionato.

TABELLA III - Tabulazione delle 20 pubblicazioni in cui la differenza di sopravvivenza (OS) tra la terapia innovativa e quella di riferimento non raggiungeva la significatività statistica (come esplicitamente riportato nello studio clinico di riferimento) oppure per le quali questa valutazione non era riportata

Indicazione	Terapia innovativa	Terapia di riferimento	Endpoint	Valore mediano o medio per la terapia innovativa (mesi/pz)	Valore mediano o medio per la terapia di riferimento (mesi/pz)	Mesi incrementali per paziente	Differenza significativa	Riferimento bibliografico
Leucemia mieloide cronica (L1)	Nilotinib	Imatinib	OS	379,08	273,12	105,96 ^a	Non riportato	Botteman et al - Haematologica 2010 (48)
			PFS	nd	nd	-	Non applicabile	
Leucemia mieloide cronica (L1)	Dasatinib	Imatinib	OS	409,2 INTGR	318 INTGR	91,2 ^b	Non riportato	Radich et al - Blood 2012 (49)
			PFS	nd	nd	-	Non applicabile	
Linfoma non-Hodgkin (mantenimento post-induzione)	Rituximab	Osservazione	OS	127,2 INTGR	88,8 INTGR	38,4	NO	van Oers et al - J Clin Oncol 2010 (50)
			PFS	51,8	32,8	19	SI	
Leucemia linfatica cronica (L1)	Bendamustina cloridrato	Clorambucile	OS	97 INTGR (*)	78,8 INTGR (*)	18,2	NO	Knauf et al - Br J Hematol 2012 (51)
			PFS	21,2	8,8	12,4	SI	
Tumore al pancreas (L2+)	Everolimus + best supportive care	Best supportive care	OS	41,1 INTGR	36,6	4,5	NO	Lombard-Bohas et al - poster at ESMO 2011 (52)
			PFS	11	4,6	6,4	SI	
Leucemia linfatica cronica (L1)	Ofatumumab	Confronto con dati storici	OS	13,7	9	4,7 ^c	Non applicabile	Wierda et al (Hx-CD20-406 Study Investigators) - J Clin Oncol 2010 (dato ofatumumab) (53)
			PFS	5,7	nd	-	Non applicabile	
Linfoma a cellule mantellari	Temsirrolimus	Treatment of physician's choice	OS	12,8	9,7	3,1	NO	Hess et al - J Clin Oncol 2009 (55)
			PFS	4,8	1,9	2,9	SI	
Tumore al rene (L1)	Pazopanib	Placebo	OS	22,9	20,5	2,4	NO	Sternberg et al - Eur J Cancer 2013 (56)
			PFS	11,1	2,8	8,3	SI	
Tumore alla mammella (L3+)	Lapatinib + capecitabina	Capecitabina	OS	17,31	14,93	2,38	NO	Cameron et al - Oncologist 2010 (57)
			TTP	8,4	4,4	4	SI	
Tumore alla mammella (L2+)	Fulvestran 500 mg	Fulvestran 250 mg	OS	25,1	22,8	2,3	NO	Di Leo et al - J Clin Oncol 2010 (58)
			PFS	6,5	5,5	1	SI	
Tumore del tratto uroteliale	Vinflunina + best supportive care	Best supportive care	OS	6,9	4,6	2,3	NO	Bellmun et al - J Clin Oncol 2009 (59)
			PFS	nd	nd	-	Non applicabile	
Sarcoma dei tessuti molli (L2+)	Pazopanib	Placebo	OS	12,5	10,7	1,8	NO	van der Graaf et al - Lancet 2012 (60)
			PFS	4,6	1,6	3	SI	

continua

TABELLA III - continua

Indicazione	Terapia innovativa	Terapia di riferimento	Endpoint	Valore mediano o medio per la terapia innovativa (mesi/pz)	Valore mediano o medio per la terapia di riferimento (mesi/pz)	Mesi incrementali per paziente	Differenza significativa	Riferimento bibliografico
Carcinoma polmonare non a piccole cellule (L1)	Gefitinib + carboplatino	Paclitaxel + carboplatino	OS	18,6	17,3	1,3	NO	Mok et al - N Engl J Med 2009 - 1st line (61)
			PFS	5,7	5,8	-0,1	SI	
Tumore all'ovaio	Trabectedina + doxorubicina liposomiale pegilata	Doxorubicina liposomiale pegilata	OS	20,5	19,4	1,1	NO	Monk et al - J Clin Oncol 2010 (62)
			PFS	7,3	5,8	1,5	SI	
Tumore alla mammella (L3+)	Lapatinib + letrozolo	Letrozolo	OS	33,3	32,3	1	NO	Johnston et al - J Clin Oncol 2009 (63)
			PFS	8,2	3	5,2	SI	
Carcinoma polmonare non a piccole cellule (L2+)	Pemetrexed	Docetaxel	OS	8,9	7,9	0,4	NO	Hanna et al - J Clin Oncol 2004 (64)
			PFS	2,9	2,9	0	NO	
Carcinoma polmonare non a piccole cellule (L1)	Erlotinib	Chemioterapia standard	OS	19,3	19,5	-0,2	NO	Rosell et al - Lancet Oncol 2012 (65)
			PFS	9,7	5,2	4,5	SI	
Carcinoma polmonare non a piccole cellule (L2+)	Gefitinib	Docetaxel	OS	7,6	8	-0,4	NO	Kim et al - Lancet 2008 - 2nd line (66)
			PFS	2,2	2,7	-0,5	NO	
Mieloma multiplo (L1)	Bendamustina cloridrato + prednisone	Melfalan + prednisone	OS	32	33	-1	NO	Pönisch et al - J Cancer Res Clin Oncol 2006 (67)
			PFS	14	10	4	SI	
Carcinoma midollare alla tiroide	Vandetanib	Placebo	OS	102	104	-2	NO	Wells et al - J Clin Oncol 2012 (68)
			PFS	30,5	19,3	11,2	SI	

^a I dati di OS sono tratti da una proiezione statistico-matematica, per cui non è stato possibile risalire alla significatività del dato.

^b La OS non è stata presa in considerazione nello studio clinico come *endpoint*, per cui non è stato possibile risalire alla reale significatività del dato.

^c Il guadagno di sopravvivenza è stato effettuato rispetto a dati storici sulla patologia, per cui non è possibile risalire alla significatività del dato.

nd = non disponibile; OS = *overall survival*; PFS = *progression-free survival*; TTP = *time to progression*. INTGR = la curva di sopravvivenza resta superiore al 50% all'ultimo punto del follow-up. La sopravvivenza mediana per questa curva è stata estrapolata tramite interpolazione grafica. * = nel caso di bendamustina, la curva di sopravvivenza è stata creata a partire da una tabella in cui venivano riportati i tassi di sopravvivenza a vari follow-up. L1 = trattamento di prima linea; L2+ = dalla seconda linea di trattamento; L3+ = dalla terza linea di trattamento. Mesi incrementali per paziente = valore mediano (o medio) con la terapia innovativa - valore mediano (o medio) con la terapia di riferimento.

Inoltre, nella quasi totalità dei casi, l'efficacia di queste terapie è rilevabile dalla presenza di un incremento statisticamente significativo in termini di *endpoints* tempo-dipendenti (Tab. III, penultima colonna). Nel caso in cui nemmeno questo sia presente, è probabile che il trattamento sia correlato a un migliore profilo di sicurezza rispetto al comparatore, la cui analisi esulava dall'obiettivo di questa ricerca.

Dopo questa premessa, sarebbe discutibile tentare un'analisi quantitativa sui guadagni di sopravvivenza nei 20 studi registrativi senza differenze significative. Tuttavia, sia pure a titolo soltanto indicativo, può essere interessante fare almeno un confronto sommario di tali risultati con gli analoghi del gruppo precedente (Tab. IV).

Tra i 20 studi, i guadagni sono notevolmente più distan-

TABELLA IV - Confronto dei guadagni di sopravvivenza (mesi/paziente) nei due gruppi di studi registrativi analizzati

	Studi con differenze significative (N = 12)	Studi senza differenze significative (N = 20)
Min	2,2	-2
Max	22	106
Mediana	3,2	2,3
Media	5,9	14,5
IC 95%	2,5-9,3	1,2-27,8

ziati tra loro rispetto a quelli nei 12 studi con differenze significative: si va infatti da un massimo di 106 mesi per paziente (nilotinib, nel trattamento della leucemia mieloide cronica) a un minimo di -2 mesi (vandetanib, nel trattamento del carcinoma midollare alla tiroide; questo è uno dei quattro casi in cui si sono registrati guadagni negativi, cioè perdite di sopravvivenza rispetto al comparatore - che in questo caso era costituito da placebo). I rispettivi valori mediani (2,3 mesi nei 20 studi e 3,2 mesi nei 12) sono relativamente ravvicinati, mentre i risultati tornano a distanziarsi nei valori medi: il valore medio tra i 20 studi (14,5 mesi) è quasi triplo di quello tra i 12 (5,9 mesi). Anche la dispersione dei guadagni attorno al valore medio è superiore nel gruppo dei 20 (IC 95%: 1,2-27,8) rispetto all'altro gruppo (IC 95%: 2,5-9,3).

Discussione e conclusioni

Il presente studio si è focalizzato sul guadagno di sopravvivenza dei farmaci antineoplastici immessi in commercio in Italia a partire dal 2010 al luglio 2013. È interessante notare come più del 20% delle terapie abbia ottenuto l'Autorizzazione all'immissione in commercio senza mostrare alcun dato di sopravvivenza nello studio clinico *pivotal*, e in altri sei studi il dato di sopravvivenza ha richiesto un'interpolazione grafica per la sua costruzione. Una possibile riflessione in merito è il fatto che la sopravvivenza possa non essere ritenuta sempre un buon *endpoint* per la valutazione dell'efficacia di una terapia. Citiamo in tal senso due studi (28, 29) che evidenziano come la sopravvivenza possa essere influenzata

1) dalla possibilità di *crossover* all'interno dello studio clinico, oppure

2) dalla disponibilità di terapie somministrabili successivamente al trattamento di prima linea assegnato nello studio stesso. Entrambe le analisi concludono che, sebbene la sopravvivenza rimanga in assoluto il *gold standard* per valutare l'efficacia clinica di una terapia, in alcuni casi l'utilizzo concomitante di *endpoints* secondari (quali la sopravvivenza libera da progressione, PFS) può contribuire a evidenziare il beneficio clinico di un trattamento.

In questa direzione si è mossa anche l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), che ha riportato nelle linee guida per la valutazione dei farmaci oncologici la possibilità di utilizzare un nuovo *endpoint*, chiamato PFS2, che valuta la sopravvivenza libera da progressione dal momento della randomizzazione alla seconda progressione di malattia. In particolare, questo *endpoint* risulta utile laddove vengano studiati trattamenti per linee precoci di patologie che tendono a sviluppare recidive, ma per le quali la valutazione della sopravvivenza potrebbe risultare difficoltosa perché prevederebbe un'osservazione troppo prolungata rispetto alle durate programmate dei trial (30).

Un'altra considerazione che emerge dalla presente analisi è il fatto che, complessivamente, solo il 37,5% delle terapie analizzate raggiungeva un guadagno di sopravvivenza statisticamente significativo. Questo potrebbe essere indice del fatto che la sperimentazione clinica sia spesso orientata verso studi di equivalenza o non-inferiorità, piuttosto che di superiorità rispetto a un braccio di controllo. In tal senso, potrebbe apparire che la ricerca si stia orientando sempre più

verso terapie la cui efficacia clinica non sia inferiore a quella dei trattamenti già esistenti, ma che portino con sé altri vantaggi, in termini di tollerabilità, di via di somministrazione, di costo complessivo o altro (31).

In un'ottica positiva, questo trend identifica una sempre maggiore attenzione allo sviluppo di terapie che non solo siano efficaci, ma che possano anche contribuire a migliorare la qualità della vita dei pazienti. In tal senso, un'analisi condotta nella prima metà degli anni '90 ha evidenziato come per i pazienti la qualità della vita sia un *endpoint* fondamentale (32). Infatti, messi di fronte alla scelta tra due trattamenti per una patologia non definita, i pazienti tendevano a scegliere il trattamento che, seppure meno efficace, presentava un profilo di tollerabilità migliore, preferendo la qualità di vita rispetto alla sua durata. Tale preferenza è stata successivamente confermata in pazienti che avevano subito un attacco cardiaco: anche in questo caso, i pazienti hanno optato per interventi che privilegiassero la qualità della vita anziché la sua durata (33). Un altro importante contributo, che indica nella qualità della vita un *endpoint* primario in oncologia, è quello di Roila e Cortesi (15).

Per quanto riguarda gli studi considerati nella presente ricerca, per 21 di essi (pari al 54%) è stato possibile risalire a un dato di qualità della vita presente in altre analisi. In circa il 50% dei casi (dieci analisi), tuttavia, questo dato non ha raggiunto una pubblicazione sotto forma di articolo, ma è disponibile unicamente come abstract presentato a congressi.

Negli studi in cui la differenza tra le due curve di sopravvivenza risulta statisticamente significativa, l'incremento di sopravvivenza in termini assoluti risulta nella metà dei casi inferiore a 3,2 mesi per paziente, seppure con le eccezioni già riportate nei risultati.

Gli Autori non sono a conoscenza dell'esistenza di *cut-off* mandatori per definire se tale guadagno di sopravvivenza costituisca un beneficio clinico importante. Rispetto a tale tematica, gli studi pubblicati giungono a conclusioni controverse. Se da un lato Ocana e Tannock (27) avevano identificato un *cut-off* di 3 mesi per considerare un incremento di sopravvivenza clinicamente significativo, dall'altro la prospettiva dei *payers* risulta piuttosto differente (34), con il 70% che indica come beneficio clinicamente significativo un incremento di sopravvivenza di almeno 5 mesi.

Osservando quanto pubblicato in Italia, l'analisi di Messori et al (16) quantificava un *cut-off* di 4 mesi di sopravvivenza guadagnata per paziente per distinguere le terapie in due fasce: la prima (guadagno > 4 mesi per paziente) corrisponde a progressi terapeutici solidi e marcati, mentre la seconda (guadagno < 4 mesi) rappresenta un progresso lento e per piccoli passi, tipico di alcune patologie. Applicando tale *cut-off* alla presente analisi, emerge che solo una ridotta percentuale di terapie (33%) ricade nella prima fascia, mentre la gran parte sviluppa un incremento di sopravvivenza inferiore al valore-soglia proposto.

Due sono le considerazioni che possono essere fatte rispetto a questa tematica.

In primo luogo, Sobrero e Bruzzi (35) analizzano pro e contro della possibilità che solo terapie in grado di raggiungere una data soglia di beneficio clinico, definito arbitrariamente, possano ottenere un completo accesso al mercato. Si evidenzia come questo possa portare in una certa misura alla ricerca



e sviluppo di terapie che portino a cambiare il paradigma di trattamento delle patologie; ma anche alla riduzione del numero di nuove terapie disponibili, perché sotto la soglia minima di beneficio, e alla perdita dell'effetto cumulativo che esse possono sviluppare. In questo senso, l'esperienza relativa ai lenti progressi delle terapie nel tumore al colon-retto mostra come anche terapie che sviluppano piccoli incrementi in termini di sopravvivenza possano dare luogo nel tempo a un beneficio clinico importante quando viene analizzata la patologia nel suo complesso (36, 35).

In secondo luogo, è il caso di osservare che ridotti incrementi di sopravvivenza in termini assoluti possono essere in realtà notevoli in termini relativi (ossia come percentuale), specialmente nel caso di terapie per malattie aggressive, in cui la mortalità sopravviene rapidamente. In quest'ottica, un mese di sopravvivenza incrementale in una patologia aggressiva quale il carcinoma pancreatico, la cui incidenza e mortalità quasi si equivalgono (quindi con aspettativa di vita inferiore all'anno), è più rilevante rispetto allo stesso guadagno in una patologia meno aggressiva, come la leucemia linfatica cronica.

Nella valutazione del beneficio clinico in termini di sopravvivenza di un intervento innovativo, non è quindi sufficiente valutare il solo guadagno di sopravvivenza in termini assoluti, ma è utile affiancare a questo valore almeno l'incremento relativo rispetto alla terapia di riferimento. Laddove possibile, sarebbe interessante poter confrontare il guadagno di sopravvivenza della terapia innovativa anche in un'ottica più ampia, analizzando l'evoluzione terapeutica della patologia.

Inoltre andrebbe sempre più tenuto in considerazione il punto di vista del paziente e in particolare la sua valutazione dell'incremento di sopravvivenza e della qualità di vita che si prospetta a seconda delle diverse opzioni terapeutiche e delle eventuali alternative.

La presente analisi si è posta l'obiettivo di valutare gli incrementi di sopravvivenza delle terapie oncologiche immesse sul mercato italiano negli ultimi anni, fornendo alcuni spunti conclusivi di riflessione.

Il primo riguarda l'indicatore di efficacia da considerarsi come *gold standard* per la valutazione di un trattamento. Se da un lato è indubbio, infatti, che la sopravvivenza sia l'indicatore definitivo per la valutazione dell'impatto benefico di un trattamento, dall'altro utilizzare esclusivamente questo quale *endpoint* primario potrebbe – oltre che incontrare i limiti dovuti al *crossover* e alle sequenze terapeutiche, segnalati all'inizio di questo stesso paragrafo – portare a rallentamenti nell'immissione sul mercato di terapie efficaci, sia per le problematiche già citate relative alla maggiore numerosità del campione necessaria per la valutazione di questo indicatore, che potrebbe prolungare il periodo di arruolamento dei pazienti, specie nel caso di malattie rare, sia per l'analisi di linee di trattamento precoci per patologie la cui aspettativa di vita è superiore a pochi mesi.

In quest'ottica, esistono due differenti proposte: la prima da parte di EMA (30), che suggerisce di inserire nei protocolli degli studi clinici anche la valutazione dell'*endpoint* di PFS2, è già stata qui sopra presentata (vedasi, di nuovo, all'inizio del paragrafo); l'altra, da parte di Eichler et al (37), è l'*adaptive licensing*. Essa prevede una rapida introduzione

del farmaco in commercio, attraverso una prima autorizzazione anteriore alla conclusione degli studi clinici di fase III, che però deve essere affiancata da una valutazione continua dell'efficacia del trattamento nella *real-life*, tramite studi osservazionali o la creazione di appositi Registri. Recentemente è stato avviato uno studio pilota, da parte dell'EMA, per esplorare l'applicazione dell'*adaptive licensing* per i nuovi farmaci in sviluppo (38).

Un secondo spunto di riflessione, strettamente connesso al primo, è relativo alla disponibilità di Registri sviluppati dall'autorità regolatoria. Inizialmente, tali Registri consentivano il monitoraggio dell'appropriatezza d'uso di alcuni farmaci. Con la loro revisione, potrà forse essere possibile l'applicazione di una versione nazionale dell'*adaptive licensing*, che potremmo chiamare *adaptive reimbursement*, i cui meccanismi di rimborso progressivo potrebbero essere basati sulla reale efficacia del farmaco.

Inoltre, i Registri potranno essere particolarmente importanti nella valutazione dell'efficacia di percorsi terapeutici specifici, definendo quale di essi sia in grado di massimizzare il beneficio clinico dei pazienti.

Infine, come già riportato da Messori et al (16), l'elemento dei costi deve essere tenuto in considerazione nella valutazione del beneficio clinico raggiunto dalle terapie menzionate in questo studio. Infatti, la presente analisi costituisce solo la prima parte di uno studio di *Health Technology Assessment* che prevede anche una successiva valutazione in termini di sostenibilità.

Disclosures

Financial support: This article was made possible by an unconditional grant from Celgene Italia.

Conflict of interest: NM is an employee of Celgene Italia, while the other authors declare they have no conflict of interest related to the article.

Bibliografia

1. Ferlay J, Shin H-R, Bray F, Forman D, Mather C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127:2893-2917.
2. Parkin DM, Läärä E, Muir CS. Estimates of the worldwide frequency of sixteen major cancers in 1980. *Int J Cancer*. 1988;41(2):184-197.
3. WHO. World Cancer Report, Geneva 2003. Disponibile sul sito: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2003/pr27/en/>. Accesso del 5/03/14.
4. Cancer drugs: getting close and personal. Researchers and drug companies are ganging up for a new push against cancer. *The Economist*, Jan 4th 2014. Disponibile sul sito: <http://www.economist.com/news/science-and-technology/21592599-researchers-and-drug-companies-are-ganging-up-new-push-against>. Accesso del 11/03/14.
5. Huber B, Doyle J. Oncology drug development & value-based medicine. Quintiles, copyright 2010. Disponibile sul sito: <http://www.quintiles.com/library/white-papers/oncology-drug-development-and-value-based-medicine.pdf?aid=5847&cid=20859>. Accesso del 11/03/14.
6. Eckhouse S, Lewison G, Sullivan R. Trends in the global funding and activity of cancer research. *Mol Oncol*. 2008;2(1):20-32.

7. Pammolli F, Riccaboni M, Salerno NC. I farmaci oncologici in Italia: innovazione e sostenibilità economica. CeRM Working Paper n. 2, 2012. Disponibile sul sito: <http://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato7825925.pdf>. Accesso del 11/03/14.
8. Lichtenberg FR, Jönsson B, Wilking N. Pharmaceutical innovation and cancer survival. iHEA 6th World Congress: Explorations in Health Economics Paper, 2007. Disponibile sul sito: <http://ssrn.com/abstract=992447>. Accesso del 11/03/14.
9. Jönsson B. Can society afford innovative cancer treatments? EU Press Dialog. March 7, 2012, Brussels. Disponibile sul sito: http://www.bayerpharma.com/html/pdf/dialog_mit_der_politik/Abstract-Prof-Dr-Bengt-Joensson.pdf. Accesso del 12/03/14.
10. Kantarjian HM, Fojo T, Mathisen M, Zwelling LA. Cancer Drugs in the United States: Justum Pretium—The Just Price. *J Clin Oncol*. 2013;31(28):3600-3604.
11. Siddiqui M, Rajkumar SV. The high cost of cancer drugs and what we can do about it. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(10):935-943.
12. OECD Factbook, 2013. Disponibile sul sito: http://www.oecd-ilibrary.org/economics/oecd-factbook-2013_factbook-2013-en. Accesso del 12/03/14.
13. OECD. Pharmaceutical expenditure. In: *Health at a Glance: Europe 2012*. OECD Publishing. Disponibile sul sito: <http://dx.doi.org/10.1787/9789264183896-55-en>. Accesso del 12/03/14.
14. Jönsson B. Technology assessment for new oncology drugs. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1819 *Clin Cancer Res*. 2013;19(1):6-11.
15. Roila F, Cortesi E. Quality of life as a primary end point in oncology. *Ann Oncol*. 2001;12(Suppl. 3):S3-S6.
16. Messori A, Santarasci B, Trippoli S. Guadagno di sopravvivenza dei nuovi farmaci. *PharmacoEconomics-Italian Research Articles*. 2004;6(2):95-104.
17. Wright JC, Weinstein MC. Gains in life expectancy from medical interventions – standardizing data on outcomes. *N Engl J Med*. 1998;339(6):380-386.
18. Messori A, Becagli P, Trippoli S. Median versus mean lifetime survival in the analysis of survival data. *Haematologica*. 1997;82(6):730.
19. Akaike H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Transactions on Automatic Control*. 1974;19:716-723.
20. Tierney JF, Stewart LA, Ghersi D, Burdett S, Sydes MR. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis. *Trials*. 2007; 8:16.
21. Fischer K, Bahlo J, Fink A, Busch R, Böttcher S, Mayer J, et al. Extended follow up of the CLL8 protocol, a randomized phase-III trial of the German CLL Study Group (GCLLSG) comparing fludarabine and cyclophosphamide (FC) to FC plus rituximab (FCR) for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL): results on survival, progression-free survival, delayed neutropenias and secondary malignancies confirm superiority of the FCR regimen. 54th ASH Annual Meeting. December 8-11, 2012, Atlanta GA. *Blood* 2012;120(21): abstract 435.
22. NICE technology appraisal guidance 174. Rituximab for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia. July 2009 (reviewed: Dec 2010).
23. Cheung M, Tey R, Haynes A. Rituximab in chronic lymphocytic leukemia. Toronto (ON): Cancer Care Ontario (CCO), 2009 Nov 18. 14 p. (CED-CCO special advice report; no. 15).
24. Orłowski RZ, Nagler A, Sonneveld P, Bladè J, Hayek R, Spencer A, et al. Randomized phase iii study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. *J Clin Oncol*. 2007;25:3892-3901.
25. Fenaux P, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giauquonidis A, Schoch R, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol*. 2009;10:223-232.
26. Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2012;13:983-992.
27. Ocana A, Tannock IF. When are “positive” clinical trials in oncology truly positive? *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(1):16-20.
28. Saad ED, Buyse M. Overall survival: patient outcome, therapeutic objective, clinical trial end point, or public health measure? *J Clin Oncol*. 2012;30(15):1750-1754.
29. Korn EL, Freidlin B, Abrams JS. Overall survival as the outcome for randomized clinical trials with effective subsequent therapies. *J Clin Oncol*. 2011;29:2439-2442.
30. EMA/CHMP/205/95/Rev.4. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 13 December 2012.
31. Piaggio G, Elbourne DR, Altman DG, et al for the CONSORT Group. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials. An extension of the CONSORT statement. *JAMA*. 2006;295(10):1152-1160.
32. Mazur DJ, Hickman DH. Patient preferences: survival vs quality-of-life considerations. *J Gen Intern Med*. 1993;8(7):374-377.
33. Lewis EF, Johnson PA, Johnson W, Collins C, Griffin L, Warner Stevenson L. Preferences for quality of life or survival expressed by patients with heart failure. *J Heart Lung Transpl*. 2001; 20(9):1016-1024.
34. Greenapple R. Payer reactions to newly presented clinical trial results. ASCO special report. *Oncology business review*, July 2010: 30-32.
35. Sobrero A, Bruzzi P. Incremental advance or seismic shift? The need to raise the bar of efficacy for drug approval. *J Clin Oncol*. 2009;27:5868-5873.
36. Vickers M. Slow and steady: incremental survival improvements in advanced colorectal cancer. *OE* 2013;12(1):30-33.
37. Eichler HG, Oye K, Baird LG, Abadie E, Brown J, Drum CL, et al. Adaptive licensing: taking the next step in the evolution of drug approval. *Clin Pharmacol Ther* 2012;91(3):426-437.
38. EMA/430892/2013. European Medicines Agency launches adaptive licensing pilot project. 19 March 2014.
39. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376:1164-1174.
40. Hodi FS, O’Day SJ, MacDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363:711-723.
41. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Larkin JMG, Haanen JBAG, Ribas A, et al. Updated overall survival (OS) results for BRIM-3, a phase III randomized, open-label, multicenter trial comparing BRAF inhibitor vemurafenib (vem) with dacarbazine (DTIC) in previously untreated patients with BRAFV600E-mutated melanoma. *J Clin Oncol*. 2012; 30(suppl): abstr 8502
42. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*. 2003;21:2636-2644.
43. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head

- and neck cancer. *N Engl J Med.* 2008;359:1116-1127.
44. Bang YL, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;376:687-697.
 45. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet.* 2011;377:914-923.
 46. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet.* 2010;376:1147-1154.
 47. Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, Shaw H, Desai N, Bhar P, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:7794-7803.
 48. Botteman F, Stephens J, Coombs J. Projecting the long-term survival of newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia (CML) in chronic phase (CP) receiving nilotinib or imatinib. *Haematologica.* 2010; 95 (S2):Abstract 0832.
 49. Radich JP, Kopecky KJ, Applebaum FR, Kamel-Reid S, Stock W, Malnassy G, et al. A randomized trial of dasatinib 100 mg versus imatinib 400 mg in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Blood.* 2012;120:3898-3905.
 50. van Oers MHJ, Van Glabbeke M, Giurgea L, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol.* 2010;28:2853-2858.
 51. Knauf WU, Lissitchkov T, Aldaoud A, Liberati AM, Loscertales J, Herbrecht R, et al. Bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia: updated results of a randomized phase III trial. *Br J Hematol.* 2012;159:67-77.
 52. Lombard Bohas C, Van Cutsem E, Capdevila J, de Vries EGE, Tomassetti P, Lincy J, et al. Updated survival and safety data from RADIANT-3: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, phase III trial of everolimus in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors. Presented at the European Multidisciplinary Cancer Congress. Stockholm, Sweden, 23-27 September 2011.
 53. Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, et al (Hx-CD20-406 Study Investigators). Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2010;28:1749-1755.
 54. Tam CS, O'Brien S, Lçerner S, Khouri I, Ferrajoli A, Faderl S, et al. The natural history of fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia patients who fail alemtuzumab or have bulky lymphadenopathy. *Leuk Lymph.* 2007;48(10):1931-1939.
 55. Hess G, Herbrecht R, Romaguera J, Verhoef G, Crump M, Gisselbrecht C, et al. Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2009;27:3822-3829.
 56. Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, Salman P, Mardiak J, Barrios CH, et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: Final overall survival results and safety update. *Eur J Cancer.* 2013;49(6):1287-1296.
 57. Cameron D, Casey M, Oliva C, Newsta B, Imwall B, Geyer CE. Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial. *Oncologist.* 2010;15:924-934.
 58. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzella L, Torres R, Bondarenko IN, Khasanov R, et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:4594-4600.
 59. Bellmunt J, Theodore C, Demkov T, Komyakov B, Sengelov L, Daugaard G, et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol.* 2009;27:4454-4461.
 60. van der Graaf WTA, Blay JY, Chawla SP, Kim DW, Bui-Nguyen B, Casali PG, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2012;379:1879-1886.
 61. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009;361:947-957.
 62. Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, Krasner CN, Vermoken JB, Muggia FM, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(19):3107-3114.
 63. Johnston S, Pippin J, Pivot X, Lichinitser M, Sadeghi S, Dieras V, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(33):5538-5546.
 64. Hanna N, Sheperd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2004;22(9):1589-1597.
 65. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:239-246.
 66. Kim ES, Hirsh V, Mok T, Socinski MA, Gervais R, Wu YL, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet.* 2008;372:1809-1818.
 67. Pönisch W, Mitrou S, Merkle K, Herold M, Assmann M, Wilhelm G, et al. Treatment of bendamustine and prednisone in patients with newly diagnosed multiple myeloma results in superior complete response rate, prolonged time to treatment failure and improved quality of life compared to treatment with melphalan and prednisone--a randomized phase III study of the East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO). *J Cancer Res Clin Oncol* 2006;132:205-212.
 68. Wells SA, Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, Santoro M, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol.* 2012;30(2):134-141.

