

Valutazione di costo-efficacia dei nuovi farmaci oncologici immessi sul mercato italiano

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

Cost-effectiveness evaluation of oncological drugs newly marketed in Italy

In a previous publication, the incremental overall survival (OS gain vs current therapy) was estimated for the 32 new cancer therapies authorized in Italy between 2010 and 2013.

The objective of this article was to quantify the respective incremental costs (including possible regulatory agreements) in order to build incremental cost-effectiveness ratios (ICERs) to be used for economic evaluation.

In a first group of 12 therapies, where OS gains were statistically significant ($p < 0.05$), the ICERs' median value was €53,273 per year gained (range: 3,945 – 179,098) and the mean value was €64,181 (95% CI: 29,302 – 99,060). In the other group, excluding four therapies with negative OS gains, ICERs were calculated for the remaining 16 drugs. The median ICER resulted in €69,568 (range: 3,406 – 308,928) and the mean value was €87,330 (95% CI: 37,024 – 137,636).

Assuming a threshold of €5,000 per life-month gained, a total of 14 new cancer therapies met this criterion of economic acceptability (eight out of 12 in the first group and six out of 20 in the second). However, there is consensus among health authorities that the particular nature of such therapies should be kept into account, so that higher threshold values might be adopted.

Keywords: AIFA, Antineoplastic drugs, Cost-effectiveness

Premessa

Questo lavoro è la naturale continuazione e conclusione di un altro recentemente pubblicato (1), dove erano stati valutati i guadagni di sopravvivenza conseguibili grazie ai nuovi farmaci oncologici immessi sul mercato italiano, sulla base dei rispettivi studi di riferimento.

Rimandando allo studio citato (1) per ogni approfondimento, se ne prospetta qui, per opportunità del lettore, un brevissimo sommario.

Dei 12.964 Atti emessi dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e pubblicati in Gazzetta Ufficiale tra gennaio 2010 e luglio 2013, sono stati selezionati i 32 che riguardavano farmaci antineoplastici e immunomodulatori, somministrabili esclusivamente in regime ospedaliero, classificati come nuove entità chimiche (17) o estensioni di indicazione terapeutica (15).

Considerando singolarmente le indicazioni multiple di alcuni dei farmaci interessati, per i quali esistono studi registrativi differenti, a partire dai 32 Atti sopra citati si è giunti a un totale di 39 studi registrativi^a (d'ora in avanti indicati anche come studi clinici di riferimento). Poiché in 7 di tali studi il dato mediano della sopravvivenza complessiva (overall survival, OS) non era riportato né si poteva ricostruire (operazione che, nella maggior parte dei casi in cui ciò è stato possibile, è consistita nell'interpolazione grafica delle curve di Kaplan fino al 50% dei pazienti sopravvissuti), l'analisi è stata condotta sui 32 restanti.

La ricerca era volta a individuare il beneficio dei nuovi farmaci oncologici sulla base della OS (il gold standard per la valutazione clinica dei trattamenti, anche in campo oncologico^b) conseguita. Da sottolineare che solo in 12 studi questo parametro costituiva l'endpoint primario e presentava quindi la massima robustezza da un punto di vista statistico. Come misura di tale parametro si è adottato in linea generale il valore mediano (anziché quello medio, sia pure in generale preferibile per le valutazioni economiche) perché più frequentemente reperibile/ricostruibile negli studi clinici selezionati.

Anche la qualità della vita ha un'importanza rilevante, per un paziente oncologico, nella misura dei benefici. Nonostante ciò, essa è raramente rilevata negli studi clinici e di conseguenza non è stata qui presa in considerazione

Nel corso dell'analisi, le 32 pubblicazioni sono state suddivise in due gruppi, a seconda che la differenza tra l'OS mediana conseguita con la nuova terapia e l'OS analoga della

Accepted: September 30, 2014

Published online: November 14, 2014

Indirizzo per la corrispondenza:

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

rispettiva terapia di riferimento fosse risultata statisticamente significativa ($p < 0,05$) [12 pubblicazioni] oppure no (le rimanenti 20). Nel primo gruppo, l'incremento (guadagno) di sopravvivenza nei confronti della terapia di riferimento è risultato essere in media di 5,9 mesi (IC 95%: 2,5-9,3); mentre il suo valore mediano è di 3,2 mesi (max: 22; min: 2,2). Gli analoghi parametri nell'altro gruppo (per quanto meno solidi, come appena detto) indicano un guadagno di sopravvivenza medio di 14,5 mesi (IC 95%: 1,2-27,8) e uno mediano di 2,3 mesi (max: 106; min: -2).

Nell'ambito di budget di spesa sanitaria predefiniti, il principale obiettivo dei responsabili decisionali è quello di ottimizzare i benefici ottenibili in termini di salute.

Le risposte al quesito "come ottimizzare i benefici" richiedono che il sistema sanitario possa investire in nuove tecnologie – e anche disinvestire, eliminando tecnologie superate – perché l'ammontare prefissato del budget impedisce (salvo ulteriori stanziamenti) di finanziare le nuove tecnologie se non si è fatto loro spazio eliminando quelle obsolete.

Due sono le informazioni che possono aiutare il decisore a identificare le tecnologie nuove da finanziare e quelle obsolete da eliminare: 1) la conoscenza di un indicatore di convenienza delle stesse (il cosiddetto ICER) e 2) la disponibilità di uno standard condiviso con cui valutare la loro accettabilità economica (il cosiddetto valore di soglia)^c. [Sebbene non venga discussa in questo articolo, un'ulteriore informazione che può contribuire a indirizzare la scelta del decisore è la disponibilità di alternative terapeutiche. Infatti, gli studi registrativi – ossia studi di fase terza mirati all'ottenimento dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) – prevedono il confronto della terapia in esame con un comparatore valido ai fini regolatori, ma, data la lunga durata dello studio stesso e la velocità di innovazione nel campo scientifico, è probabile che dall'inizio dello studio alla valutazione economica vengano inserite in commercio altre alternative terapeutiche].

1) La metodologia oggi più comunemente utilizzata per valutare la convenienza di una tecnologia (convenienza che non può essere che relativa, cioè formulata in confronto ad alternative o "comparatori") è di tipo incrementale: vale a dire che essa si propone di vedere quanto costa una unità di risultato clinico (l'efficacia, in qualche modo definita e misurata) ottenuta in più dalla tecnologia *versus* l'alternativa. In questo consiste appunto l'indicatore in questione (ICER, *Incremental Cost Effectiveness Ratio*: rapporto incrementale del costo rispetto all'efficacia – o, più brevemente, di costo-efficacia).

Nella fattispecie del presente studio, sulla base del precedente (1), l'efficacia incrementale del nuovo farmaco oncologico è espressa come guadagno di sopravvivenza, cioè come differenza tra l'OS conseguita col suo impiego e l'OS della terapia di confronto. Per il costo incrementale che entra nel rapporto, si considera invece la differenza tra i rispettivi costi farmacologici complessivi delle due terapie, calcolati sulla base della DoT (*duration of treatment*) mediana, tenendo anche conto dell'effetto di eventuali accordi negoziali.

L'ICER può allora essere confrontato con un valore (o un range) di soglia riconosciuto (dalla specifica autorità sanitaria o quantomeno nella letteratura internazionale), per trarne

un'indicazione circa la sua accettabilità economica (4).

2) A prescindere dal profondo dibattito attualmente in corso sui valori di soglia, essi fanno sostanzialmente capo a due approcci, con cui si giustifica la loro entità. Il primo fa riferimento a un parametro generale di ricchezza del Paese che è in procinto di adottare (o no) la nuova tecnologia. Per questo parametro viene assunto il Prodotto Interno Lordo (PIL) pro-capite, in quanto indicativo dei mezzi economici mediamente disponibili in un anno al cittadino anche per acquistare risorse sanitarie: nei Paesi più ricchi ci si potrà permettere più assistenza rispetto a quelli che lo sono meno (5). Si tratta di un parametro "di buon senso" (6), pur se non scevro da severe critiche metodologiche (7); comunque, esso è adottato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (nella misura da 1 a 3 volte il PIL pro-capite) per la valutazione di costo-efficacia degli interventi sanitari nelle grandi regioni geografiche del mondo (8). Applicato all'Italia, ciò equivarrebbe a una soglia compresa all'incirca tra €26.000 ed €78.000 (9).

L'altro approccio (che da sempre va per la maggiore, nella comunità scientifica come nella prassi internazionale) tende invece a stabilire l'entità del valore di soglia su una base storica, cioè guardando agli interventi che sono già stati accettati e finanziati (e che quindi il Paese ha ritenuto di potersi permettere) (10, 11)^d. In questa linea, una citazione autorevole è quella dell'Inghilterra, dove sia la dottrina che l'applicazione dell'economia sanitaria sono particolarmente avanzate, anche se non esenti da critiche: l'organismo ausiliario del servizio sanitario nazionale, il NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) adotta, dal 2004, un range di soglia da £20.000 a £30.000 per il guadagno medio di sopravvivenza di un anno [sopravvivenza pesata con la qualità della vita del paziente nell'anno stesso – ovvero il cosiddetto QALY (*Quality-Adjusted Life-Year*)^e (12)]. Al valore massimo di £30.000 sono peraltro previste delle eccezioni, tipicamente per i farmaci orfani e per quelli *end-of-life* (in gran parte oncologici) (13).

Per quanto riguarda l'Italia, esistono diverse proposte da parte di vari enti, dalle società scientifiche a organismi nazionali o regionali. Tuttavia, la letteratura in questo campo appare per lo più disordinata o frammentaria, sebbene le proposte finora formulate risultino vicine tra loro in termini numerici. Tra le altre, si segnalano due proposte particolarmente interessanti nell'esperienza italiana in cui vengono esplicitati dei valori soglia per la valutazione di costo-efficacia. Da un lato, l'AIES (Associazione Italiana di Economia Sanitaria) indica un range di soglia compreso tra €25.000 ed €40.000 per QALY (14), che si sovrappone parzialmente alle soglie indicate dal NICE. Dall'altro lato, invece, è stata proposta una soglia, in cui il termine di paragone è la sopravvivenza attesa non pesata per la qualità della vita. Tale soglia, promossa da Messori et al. (15) definisce come costo-efficace un trattamento il cui valore massimo per mese di vita guadagnato sia inferiore a €5.000.

Materiali e metodi

La metodologia di scelta dei farmaci analizzati, così come quella di valutazione del guadagno di sopravvivenza ad essi associato, sono già state sunteggiate nella Premessa, con riferimento al precedente articolo (1) dove sono descritte in dettaglio.

Calcolo del costo del farmaco

Per ciascun farmaco inserito nell'analisi è stata reperita la Gazzetta Ufficiale più recente riportante la rimborsabilità e il prezzo di ciascuna confezione immessa in commercio. In caso di confezioni multiple, quella più vicina alla posologia prevista per la terapia è stata utilizzata per l'analisi del costo del farmaco.

Dal momento che i farmaci distribuiti in classe H sono soggetti alle riduzioni di prezzo temporanee previste dalle leggi emesse nel 2006 (3 luglio 2006 e 27 settembre 2006), al netto dei farmaci considerati innovativi, al prezzo *ex-factory* delle confezioni è stato applicato uno sconto pari al (-5%-5%).

È stato quindi calcolato il costo per unità posologica, intendendo con questo termine il costo di una compressa/capsula per le terapie orali o di un milligrammo di prodotto per le terapie iniettive.

Definizione del paziente-tipo

Dal momento che alcune terapie iniettive vengono somministrate in quantità differenti sulla base delle caratteristiche corporee del paziente, si è reso necessario definire un paziente-tipo.

Sulla base dei dati di Walpole (16) è stato definito un peso medio di 70 kg e ipotizzata una statura media di circa 170 cm. Applicando a questi dati la relazione di Mosteller^f, si è quindi giunti a una superficie corporea media di 1,75 metri quadrati (mq).

Calcolo del costo/ciclo

A partire dalla posologia della terapia e, dove necessario, dalla struttura corporea del paziente-tipo, è stato calcolato il numero di unità posologiche utilizzato nel corso di una singola somministrazione.

Moltiplicando questo numero per il costo di un'unità posologica, si è ottenuto il costo di una somministrazione (nell'ipotesi di una totale assenza di spreco di farmaco). Nel caso in cui la posologia si modificasse nel corso della terapia (per esempio prevedendo una dose di carico all'inizio della terapia oppure un incremento del dosaggio nel procedere del trattamento), è stato calcolato un costo/somministrazione differente a seconda del ciclo di riferimento.

Successivamente, il costo della singola somministrazione è stato moltiplicato per il numero di somministrazioni effettuate in un ciclo di terapia. Anche in questo caso, laddove la posologia prevedesse un numero differente di somministrazioni in uno o più cicli di terapia, il costo/ciclo è stato modificato opportunamente per tenerne conto.

Calcolo del costo/terapia in assenza di accordo negoziale

Laddove possibile, la DoT – valutata in termini di numero di cicli effettuati – è stata tratta dallo studio clinico registrativo. Nei due casi in cui essa non era disponibile, né ricavabile dal Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto (RCP), dal momento che per entrambi i casi la terapia avrebbe dovuto proseguire fino alla progressione di malattia, la durata di trattamento è stata calcolata sulla base del valore mediano di sopravvivenza libera da progressione di malattia. La DoT me-

diana è poi stata moltiplicata per il costo/ciclo, laddove esso fosse univoco per l'intera durata della terapia (26 casi), mentre nei restanti si è proceduto tenendo conto delle variazioni nel costo/ciclo nel corso della terapia.

In particolare, in tre dei casi restanti il primo ciclo risultava più costoso, quindi il calcolo del costo/terapia è stato effettuato moltiplicando la durata mediana di trattamento ridotta di un ciclo per il costo dei cicli successivi al primo e sommando successivamente il costo imputato al primo ciclo di trattamento. Analogamente si è proceduto nei due casi in cui il primo ciclo risultava invece meno costoso rispetto ai cicli successivi.

Infine, in un ultimo caso erano i primi tre cicli a risultare più costosi, motivo per cui il costo della terapia è stato ottenuto moltiplicando la durata mediana di trattamento ridotta di tre cicli per il costo dei cicli successivi al terzo e successivamente sommando il costo dei primi tre cicli.

Valutazione degli accordi negoziali

La presenza di accordi contrattuali che riducessero di fatto il costo della terapia è stata valutata sia all'interno delle rispettive Gazzette Ufficiali che attraverso l'analisi delle schede del Registro AIFA (laddove disponibili). Tra gli accordi negoziali non sono stati considerati i tetti di spesa in quanto non è possibile stabilirne la reale influenza sul costo/terapia medio del singolo paziente^g.

Non sono nemmeno state considerate ulteriori scontistiche che, seppure negoziate, non fossero state pubblicamente comunicate.

Riportiamo di seguito le modalità di calcolo dell'impatto degli accordi negoziali applicati sul costo medio della terapia per paziente.

Cost-sharing (CS). Tali accordi rientrano nella categoria degli accordi definiti come "*financial-based*", dal momento che sono applicati sull'intera popolazione senza distinzioni relative all'esito della terapia. Essi prevedono uno sconto di una data percentuale effettuato a priori da parte dell'Azienda oppure attraverso un rimborso a posteriori (generalmente tramite l'emissione di una nota di credito). Tale sconto può essere applicato a un determinato numero di confezioni/cicli all'inizio della terapia oppure superato un numero di cicli definito.

Per valutare l'impatto del CS sul costo della terapia per paziente, si è proceduto moltiplicando il costo dei cicli interessati dall'accordo per il complemento a uno della percentuale di sconto e sommando il costo dei cicli restanti:

$$\text{Costo/terapia con CS} = \text{numero cicli interessati da CS} * [\text{costo/ciclo} * (1 - \text{sconto applicato})] + (\text{DoT mediana} - \text{numero cicli interessati da CS}) * \text{costo/ciclo}$$

Si è naturalmente tenuto conto delle casistiche riportate precedentemente per la valutazione dell'impatto laddove il costo/ciclo non fosse fisso nel corso della terapia.

In un caso, l'accordo prevedeva l'applicazione del CS nei cicli successivi al dodicesimo. Tuttavia, questo valore ricadeva oltre la DoT mediana, di conseguenza è stato impossibile va-

lutare quale impatto tale accordo abbia avuto sul costo della terapia di un paziente medio.

Payment-by-results (PbR). Si tratta di una tipologia di accordi definiti come “*outcome-based*”, ossia basati sul risultato clinico di una terapia, e di conseguenza prevedono che il rimborso dell'intera terapia da parte dell'Azienda sia effettuato solo per i pazienti che non hanno raggiunto una determinata risposta al trattamento (generalmente valutata sulla base dello stato di progressione della malattia) oppure che hanno dovuto interrompere la terapia a causa di tossicità inaccettabili.

In presenza di questa tipologia, la valutazione dell'impatto ha previsto dapprima la rilevazione della percentuale di pazienti interessata dall'accordo sulla base delle curve di *progression-free survival* (PFS) presenti negli studi clinici registrati. Tali curve, infatti, costituiscono una buona approssimazione dell'andamento della popolazione nel tempo, prendendo in considerazione l'uscita dal trattamento sia per progressione di malattia che per morte o perdita dei pazienti al follow-up.

La rilevazione è stata effettuata tramite un apposito programma grafico, che ha consentito di stimare la percentuale di pazienti usciti dal trattamento entro il termine temporale specificato nell'accordo. Il costo della terapia per paziente è stato quindi moltiplicato per il complemento a uno di tale percentuale, definendo così l'impatto dell'applicazione dell'accordo negoziale:

$$\text{Costo/terapia con PbR} = \text{costo/terapia in assenza di accordi} * (1 - \text{percentuale di pazienti interessati dall'accordo})$$

In due casi, la curva di PFS non era disponibile all'interno dello studio registrativo né nei rispettivi RCP. Tuttavia, in uno di essi è stato possibile approssimare la percentuale di pazienti interessati a partire dal tasso di risposta alla terapia, ipotizzando che un paziente considerato “*responder*” alla terapia avesse raggiunto la durata di trattamento mediana. Quest'approssimazione potrebbe essere ritenuta ragionevole dal momento che il PbR aveva come orizzonte temporale tre cicli di terapia, laddove la durata mediana di trattamento era di 3,2 cicli.

Nel secondo caso, invece, tale ragionamento non è stato possibile, dal momento che la durata mediana di trattamento era il doppio rispetto all'orizzonte temporale del PbR. In questo senso, l'approssimazione ottenuta utilizzando le percentuali di risposta, non conoscendo con precisione in quale momento dello studio esse siano state valutate, non sarebbe stata sostenibile.

Per inciso, possono essere interessanti alcuni dati sulla frequenza e sull'impatto degli accordi negoziali stipulati nelle convenzioni analizzate in questo studio.

La frequenza è così distribuita: PbR = 43,7%; CS = 21,9%; nessun accordo^h = 34,4%. I tetti di spesa (tre casi) erano sempre in combinazione con le altre tipologie di accordo qui considerate, nelle quali sono quindi stati fatti rientrare.

Circa l'impatto, la riduzione del costo/terapia, per le terapie per cui è stato possibile calcolarla in presenza di CS (sei trattamenti su sette), varia tra il 4% e il 50%, dipendendo naturalmente dalla DoT. Nella metà dei casi, questa riduzione si

posiziona sotto il 10%. Mentre la riduzione del costo/terapia, per le terapie per cui è stato possibile calcolare l'impatto del PbR (13 trattamenti su 14), varia tra il 4,6% e il 61%, sulla base della percentuale di pazienti che raggiungono l'orizzonte temporale specificato.

Calcolo dell'ICER

Una volta definito il costo della terapia per paziente includendo, laddove necessario, l'accordo negoziale stipulato con l'Autorità Regolatoria Nazionale (AIFA), è stato possibile procedere alla valutazione del rapporto di costo-efficacia incrementale (ICER).

Per prima cosa è stato determinato il costo incrementale della nuova terapia rispetto a quella di controllo (comparatore). Per semplicità, laddove questo era costituito da placebo oppure da un farmaco generico è stato stabilito in via conservativaⁱ di assegnare valore nullo alla relativa spesa. Di conseguenza, il costo incrementale risultava essere il costo della terapia sperimentale come calcolato in precedenza.

Qualora invece il comparatore fosse costituito da una terapia non ancora “*genericata*” (cioè senza farmaci generici disponibili), è stato valutato il costo correlato al medesimo analogamente a quanto effettuato per il braccio sperimentale. Il costo incrementale della terapia sperimentale è quindi stato calcolato sottraendo il costo del comparatore al costo della terapia sperimentale.

Nel caso in cui quest'ultima fosse additiva rispetto alla terapia standard utilizzata nel braccio di controllo, è stata dapprima valutata la durata del trattamento delle terapie standard sia all'interno del braccio sperimentale che di quello di controllo. Qualora i due dati fossero risultati sovrapponibili, si è considerato che i costi correlati alla terapia standard fossero di fatto ininfluenti rispetto al costo incrementale finale; in altre parole, quest'ultimo è stato fatto coincidere con lo stesso costo della terapia sperimentale. Altrimenti, il costo correlato alla terapia standard è stato valorizzato in ambedue i bracci di studio e il costo incrementale ottenuto tramite sottrazione come descritto in precedenza.

In un solo caso non è stato possibile calcolare il costo della terapia di controllo, dal momento che si trattava in realtà di un trattamento sperimentale, non ancora presente in commercio. Si è proceduto in via conservativa, considerando nullo il costo di tale terapia.

Una volta ottenuto il costo incrementale della terapia sperimentale rispetto alla terapia di controllo, si è diviso tale valore per l'incremento di OS calcolato nell'analisi precedentemente pubblicata (1), ottenendo così il costo per mese di vita guadagnato. Questo risultato è stato quindi confrontato col valore di soglia individuato come segue.

Scelta della soglia di costo-efficacia

Attualmente, in Italia non esiste una soglia mandatoria per considerare una terapia costo-efficace. Come anticipato nell'introduzione, la letteratura in merito è piuttosto frammentaria, sebbene le varie proposte risultino aggirarsi intorno agli stessi termini numerici. Tra le altre, si è scelto di considerarne due che risultano particolarmente

rilevanti come esperienze italiane.

Al range di soglia indicato dall'AIES (14) si è già accennato nella Premessa. C'è da osservare che esso fa idealmente riferimento a valutazioni economiche complete, nelle quali, cioè, è preso in considerazione non solo il costo puro del farmaco, ma anche tutte le spese correlate alla sua somministrazione oppure alla gestione degli eventi avversi, oltre ai risparmi che possono essere indotti dalla riduzione del consumo di risorse necessarie per l'intervento terapeutico (per esempio, un farmaco orale rispetto a una terapia iniettiva svilupperà dei risparmi correlati al fatto che il paziente non deve essere trattato in regime ambulatoriale o di *day hospital*, ma può auto-somministrarsi la terapia presso il proprio domicilio). Per quanto riguarda l'efficacia, si prevede che essa sia calcolata in termini di QALY.

In alternativa, un diverso valore di soglia è stato proposto da Messori et al., per la prima volta nel 2002 e successivamente ripreso (15). Esso prevede di considerare costo-efficace una terapia il cui costo per mese di vita guadagnato (non pesato con la qualità della vita) non superi €5.000. Nella metodologia di questa proposta viene tenuto in considerazione solo il costo del farmaco – calcolato sulla base della DoT mediana – il cui valore incrementale viene diviso per l'efficacia incrementale che non è misurata in QALY, bensì in mesi di OS.

Come anticipato nel paragrafo precedente, non erano disponibili in questo studio i dati di qualità della vita e i costi ivi considerati erano circoscritti a quelli del farmaco (rispettivamente per terapia innovativa e comparatore). È parso allora opportuno, per avere omogeneità tra i termini di confronto (cioè tra i nostri ICER e il valore di soglia utilizzato), procedere adottando come criterio di costo-efficacia per la presente analisi il valore massimo di soglia indicato nella proposta di Messori et al. (€5.000 per mese di vita guadagnato); l'opportunità è stata suggerita anche dal fatto che tale proposta era focalizzata (anche se non esclusivamente) proprio sulle stesse classi di farmaci (gli oncologici) di cui trattava il nostro studio.

Risultati

Gli ICER (€ per mese di vita guadagnato) calcolati sui nuovi prodotti oncologici sono presentati separatamente in due gruppi, secondo la significatività statistica dei guadagni di sopravvivenza associati ai prodotti stessi¹. I risultati sono presentati in ordine crescente del valore degli ICER, evidenziando così quelli che si trovano al di sotto e, rispettivamente, al di sopra del valore di soglia indicato appena sopra (15).

Una prima considerazione riguarda il fatto che non sembra esistere una correlazione tra la presenza/richiesta di un accordo negoziale da parte dell'organo regolatore, l'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco), e l'effettiva costo-efficacia della terapia in esame. Infatti, se da un lato vi sono terapie che risulterebbero costo-efficaci (secondo la soglia definita in precedenza) anche senza l'accordo negoziale stipulato (un esempio è Vidaza®, che al lordo degli accordi negoziali arriverebbe a un valore di circa €2.825 per mese di vita guadagnato), dall'altro non viene stipulato alcun accordo negoziale per terapie maggiormente onerose in termini di spesa.

Farmaci con guadagno di sopravvivenza significativo ($p < 0,05$)

In questo primo gruppo, in otto nuovi farmaci (su 12) l'ICER rispetta la soglia di accettabilità (€5.000 per mese guadagnato) (Tab. I). Facendo riferimento a questo parametro, si può aggiungere che si tratta di farmaci in complesso relativamente non costosi, visto che il valore mediano (€4.439; range: 329-14.925) dei loro ICER è inferiore alla soglia e quello medio (€5.348; IC 95%: 2.422-8.255) le è di poco superiore.

Un aspetto che peraltro colpisce negli ICER è la notevole dispersione dei valori, con un coefficiente di variabilità pari all'82%.

Il trattamento più costo-efficace (ICER: €329) è quello del mieloma multiplo (dalla 2^a linea) realizzato con doxorubicina liposomiale pegilata in *add on* con bortezomib. Tale favorevole risultato si spiega col combinarsi del costo incrementale più basso di tutti (€4.142) col secondo maggiore guadagno di sopravvivenza (12,6 mesi). Naturalmente, come già anticipato nell'articolo precedente (1), l'interpolazione grafica delle curve di sopravvivenza può avere contribuito a una sovrastima del dato di sopravvivenza, confermata anche dall'assenza di pubblicazioni successive a quella di Orlovsky et al. (18), e di conseguenza a una sottostima dell'ICER della terapia.

Subito dopo si trova il trattamento in 1^a linea della leucemia linfatica cronica mediante rituximab in *add on* con fludarabina + ciclofosfamida: il suo ICER (€573) deriva dal più lungo tra i guadagni di sopravvivenza (22 mesi) associato a un costo incrementale (€12.605) fra i più bassi. Anche in questo caso, come per il precedente, l'interpolazione grafica delle curve di sopravvivenza può avere contribuito a una sovrastima del dato, con le conseguenze già citate sul calcolo dell'ICER.

Gli altri trattamenti i cui ICER rispettano il valore di soglia sono: quello del tumore alla mammella dalla 3^a linea, con eribulina (€2.604); quello delle sindromi mielodisplastiche, con azacitidina (€2.675); quello del tumore alla mammella dalla 2^a linea, con nab-paclitaxel (€2.742). Complessivamente, si tratta di tre tipi di tumori ematologici e due fasi di tumore alla mammella. Infine, sempre al di qua della soglia si trovano tre trattamenti, tutti in 1^a linea e associati a chemioterapia: quello del tumore allo stomaco, con trastuzumab (€4.116); quello del tumore testa-collo, con cetuximab (€4.763); quello del mesotelioma, con pemetrexed (€4.894).

All'estremo opposto si collocano due trattamenti del melanoma. Il meno costo-efficace (dalla 2^a linea, con ipilimumab in *add on* a gp100) presenta un ICER pari a €14.925, legato al massimo tra i costi incrementali (€55.222) e a un guadagno di sopravvivenza (3,7 mesi) solo di poco sopra il valore mediano (3,2 mesi). L'ICER (€9.959) dell'altro trattamento (di 1^a linea, con vemurafenib vs dacarbazina) si deve a un analogo guadagno di sopravvivenza (3,6 mesi) combinato col secondo in grandezza tra i costi incrementali (€35.853).

Farmaci con guadagno di sopravvivenza non significativo

Nella Tabella II, per le ultime quattro tecnologie (dove il guadagno di sopravvivenza è in realtà una perdita, perché la OS conseguibile con la terapia innovativa risulta inferiore a quella del comparatore), l'ICER non è calcolato (tale valore sarebbe privo di significato utile): in sostanza, si tratta di inno-

TABELLA I - L'ICER nei nuovi farmaci oncologici: studi con differenza di OS significativa

Indicazione terapeutica	Terapia innovativa	Accordo negoziale	Comparator	OS incrementale (mesi)		Costo incrementale (€)	ICER (€/mese)	OS: riferimento bibliografico
Mieloma multiplo (L2+)	doxorubicina liposomiale pegilata + bortezomib	-	bortezomib	12,6	G	4.142	329	[18]
Leucemia linfatica cronica (L1)	rituximab + fludarabina + ciclofosfamide	-	fludarabina + ciclofosfamide	22,0	G	12.605	573	[19]
Tumore alla mammella (L3+)	eribulina	-	treatment of physician's choice	2,5	A	6.511	2.604	[20]
Sindromi mielodisplastiche	azacitidina	CS	conventional care regimen	9,5	A	25.410	2.675	[21]
Tumore alla mammella (L2+)	nab-paclitaxel	-	paclitaxel convenzionale	2,2	A	6.033	2.742	[22]
Tumore allo stomaco (L1)	trastuzumab + chemio (FU o capecitabina + cisplatino)	PbR	chemio (FU o capecitabina + cisplatino)	2,7	A	11.112	4.116	[23]
Tumore testa-collo (L1)	cetuximab + chemio a base di platino	PbR	chemio a base di platino	2,7	A	12.861	4.763	[24]
Mesotelioma (L1)	pemetrexed + cisplatino	-	cisplatino	2,8	A	13.703	4.894	[25]
soglia di accettabilità, € 5.000 [15]								
Tumore alla prostata (L2+)	abiraterone acetato + prednisone	PbR, TS	prednisone	4,6	A	27.797	6.043	[26]
Tumore alla prostata (L2+)	cabazitaxel + prednisone	-	mitoxantrone + prednisone	2,4	A	17.372	7.238	[27]
Melanoma (L1)	vemurafenib	-	dacarbazina	3,6	A	35.853	9.959	[28]
Melanoma (L2+)	ipilimumab + gp100	PbR, TS	gp100	3,7	A	55.222	14.925	[29]

L1 = trattamento di prima linea; L2+ = trattamento dalla seconda linea; L3+ = trattamento dalla terza linea

CS = Cost Sharing; PbR = Payment by Results; TS = Tetto di Spesa

OS = overall survival; ICER = Incremental Cost-Effectiveness Ratio

A = dato OS tratto dall'articolo; G = dato OS interpolato graficamente

vazioni terapeutiche che sarebbero da respingere in base al solo criterio dell'ICER, in quanto costano di più e al contempo sono meno efficaci del loro comparatore. Di conseguenza, i commenti che seguono si riferiscono solo ai restanti 16 trattamenti.

Nel gruppo dei farmaci con guadagni di sopravvivenza non significativi, la distribuzione degli ICER è ancora più dispersa che nel precedente: il coefficiente di variabilità arriva ora al 103%.

Si tratta anche di farmaci più costosi di quelli del gruppo precedente: rispetto al valore di soglia, le proporzioni sia dell'ICER mediano (€6.354; range: 284-25.744) che dell'ICER medio (€7.656; IC 95%: 3.580-11.782) sono infatti notevolmente superiori alle analoghe dell'altro gruppo.

Peraltro, in analogia al gruppo precedente, dove fra

i trattamenti più costo-efficaci se ne trovavano tre per tumori ematologici, anche qui i primi quattro più costo-efficaci riguardano la stessa categoria di tumori; nell'ordine: leucemia linfatica cronica (trattamento di 1^a linea con bendamustina cloridrato vs clorambucile); linfoma non-Hodgkin (terapia di mantenimento con rituximab vs l'osservazione); leucemia mieloide cronica (trattamento di 1^a linea con dasatinib vs imatinib e trattamento di 1^o linea con nilotinib vs imatinib). Il loro favorevole piazzamento in termini di ICER è associato ai cospicui guadagni di sopravvivenza (i massimi del gruppo), tali da compensare vantaggiosamente i corrispondenti costi incrementali, anche quando elevati (come è il caso del terzo e quarto trattamento).

TABELLA II - L'ICER nei nuovi farmaci oncologici: studi con differenza di OS non significativa

Indicazione terapeutica	Terapia innovativa	Accordo negoziale	Comparator	OS incrementale (mesi)		Costo incrementale (€)	ICER (€/mese)	OS: riferimento bibliografico
Leucemia linfatica cronica (L1)	bendamustina cloridrato	-	clorambucile	18,2	G	5.166	284	[30]
Linfoma non-Hodgkin (mantenimento)	rituximab	-	osservazione	38,4	G	13.178	343	[31]
Leucemia mieloide cronica (L1)	dasatinib	CS	imatinib	91,2	G	59.606	654	[32]
Leucemia mieloide cronica (L1)	nilotinib	CS	imatinib	106,0	A	70.620	666	[33]
Tumore del tratto uroteliale	vinflunina + best supportive care	PbR	best supportive care	2,3	A	2.294	997	[34]
Tumore alla mammella (L2+)	fulvestran 500 mg	-	fulvestran 250 mg	2,3	A	4.719	2.052	[35]
soglia di accettabilità, € 5.000 [15]								
Tumore alla mammella (L3)	lapatinib + capecitabina	PbR	capecitabina	2,4	A	13.221	5.509	[36]
Tumore al rene (L1)	pazopanib	PbR	placebo	2,4	A	14.606	6.086	[37]
Sarcoma dei tessuti molli (L2+)	pazopanib	-	placebo	1,8	A	11.921	6.623	[38]
Carcinoma polmonare non a piccole cellule (L1)	gefitinib + carboplatino	PbR	paclitaxel + carboplatino	1,3	G	10.658	8.198	[39]
Tumore al pancreas (L2+)	everolimus + best supportive care	PbR	best supportive care	4,5	A	36.920	8.204	[40]
Linfoma a cellule mantellari	temsirolimus	CS	treatment of physician's choice	3,1	A	30.404	9.808	[41]
Leucemia linfatica cronica (L1)	ofatumumab	CS	confronto con dati storici	4,7	A	50.373	10.718	[42]
Tumore all'ovaio	trabectedina + doxorubicina liposomiale pegilata	PbR	doxorubicina liposomiale pegilata	1,1	A	15.156	13.778	[43]
Carcinoma polmonare non a piccole cellule (L2+)	pemetrexed	-	docetaxel	0,4	A	9.135	22.838	[44]
Tumore alla mammella (L3+)	lapatinib + letrozolo	PbR	letrozolo	1	A	25.744	25.744	[45]
Carcinoma polmonare non a piccole cellule (L1)	erlotinib	CS, TS	chemio standard	-0,2	A	21.295		[46]
Carcinoma polmonare non a piccole cellule (L2+)	gefitinib	PbR	docetaxel	-0,4	A	2.079		[47]
Mieloma multiplo (L1)	bendamustina cloridrato + prednisone	-	melfalan + prednisone	-1	A	8.782		[48]
Carcinoma midollare alla tiroide	vandetanib	-	placebo	-2	G	96.117		[49]

L1 = trattamento di prima linea; L2+ = trattamento dalla seconda linea; L3+ = trattamento dalla terza linea

CS = Cost Sharing; PbR = Payment by Results; TS = Tetto di Spesa

OS = overall survival; ICER = Incremental Cost-Effectiveness Ratio

A = dato OS tratto dall'articolo; G = dato OS interpolato graficamente

Discussione

È stata effettuata una valutazione economica dei farmaci oncologici di recente immissione in Italia, con un'analisi che si è svolta in due tempi: prima, in un precedente lavoro (1) è stata stimata la loro efficacia in termini di guadagno di sopravvivenza; poi, completando tale informazione con i relativi costi incrementali stimati nel presente lavoro, sono stati elaborati degli indicatori di costo-efficacia (ICER).

L'opportunità di tale operazione appare chiara se si considera che le terapie innovative in campo oncologico, accanto al miglioramento della sopravvivenza e della qualità della vita dei pazienti, possono altresì comportare costi economici non indifferenti, come mostra il trend in forte crescita della relativa spesa (50, 51). Si aggiunga che, a volte, tali terapie – per quanto costose – danno luogo a modesti guadagni di sopravvivenza o di qualità della vita rispetto a quelle attuali; è quindi importante metterne in luce il rapporto tra i costi e i benefici, per vedere se e quanto *value for money* vi corrisponde (52).

A questo proposito, per inciso, il fatto che solo poco più di un terzo delle terapie qui analizzate raggiungesse un guadagno di sopravvivenza statisticamente significativo potrebbe essere indice di un crescente orientamento della sperimentazione clinica verso studi di equivalenza o non-inferiorità, piuttosto che di superiorità rispetto a un braccio di controllo. In tale 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 (1, 53).

Alcuni limiti del lavoro

Si è già discusso nello studio precedente (1) dei limiti all'analisi derivanti dalla qualità dei dati di OS (non sempre riportati all'origine negli studi registrativi – nel qual caso si sono fatte delle stime, in via suppletiva); come pure dall'aver scelto il valore mediano dell'OS invece di quello medio (perché quest'ultimo viene raramente riportato all'interno degli studi clinici in generale e, in particolare, anche in quelli qui considerati).

Negli ICER qui calcolati, i costi comprendono solo quello del farmaco di trattamento. Su un'implicita ipotesi di *coeteris paribus* per tutto il resto tra terapia innovativa e comparatore, non vi sono compresi i costi di altre risorse sanitarie consumate per il trattamento stesso come pure, ad esempio, per eventi avversi o complicanze. Si tratta, chiaramente, di un approccio mirato al *cost-driver* principale ma anche semplificato, che come tale potrebbe produrre risultati meno realistici.

C'è anche da menzionare il fatto che – salvo in due casi – nel calcolare il costo incrementale della terapia innovativa non sia stato dedotto il costo del comparatore. Peraltro, tale decisione è stata presa, per economia di lavoro, in considerazione della natura del comparatore: a volte un placebo, a volte un generico (in questo caso, nelle gare d'appalto il suo prezzo *ex-factory* può arrivare a essere scontato anche del 90%), altre volte una terapia additiva di costo sovrapponibile nei due bracci di trattamento; per cui, ometterne la deduzione del costo diventava un'approssimazione trascurabile (oltre che, comunque, conservativa).

Anche il non avere considerato nei costi ulteriori sconti (cioè oltre il -5%-5%) del prezzo *ex-factory* (trascuratezza correlata a una non completa trasparenza degli accordi negoziali stipulati), costituisce un limite all'analisi che comunque, ribadiamo, vuole avere solo una valenza orientativa.

Il valore di soglia (meno citato, e anche meno restrittivo, di altri) che è stato adottato alla base di questa analisi è certamente discutibile. D'altra parte, in assenza di ogni riferimento ufficiale, esso è parso particolarmente coerente con la metodologia di valutazione che è stata qui seguita.

Né i costi né i benefici sono stati aggiornati, in considerazione della brevità del loro orizzonte temporale. Non c'è dunque nessun apprezzabile limite di approssimazione su questo punto.

Confronti con la letteratura

Premettiamo che, per effettuare più agevolmente questi confronti, gli ICER delle Tabelle I e II (espressi su base mensile) sono stati ricalcolati su base annuale.

Rimane comunque un intrinseco problema di confrontabilità perché gli ICER dei farmaci oncologici analizzati nel nostro lavoro (e qui riproposti su una nuova base temporale) sono espressi in euro per anno guadagnato di sopravvivenza tal quale (a partire, ricordiamo, dai valori mediani di OS e durata di trattamento riportati negli studi clinici), mentre gli ICER degli studi internazionali a confronto sono espressi (dopo eventuale conversione valutaria) in euro per anno pesato con la qualità della vita (QALY). A tale riguardo, c'è infatti da osservare che questi ultimi valori non possono nel nostro caso considerarsi un riferimento conservativo [perché un costo per un anno di vita in piena salute (QALY) non può che essere superiore a quello per un anno di vita in salute così com'è, cioè meno che ottimale]. Ciò nonostante, in mancanza di alternative, si è ugualmente proceduto a effettuare dei confronti.

In una recente pubblicazione (13) sono state analizzate le valutazioni fatte dal NICE tra la fine del 2003 e l'inizio del 2012 in relazione a 49 farmaci antineoplastici (classe farmacologica che impegna più di un terzo di tutte le valutazioni del NICE). La stima degli ICER andava da £3.320 a £458.000. Come si può ricostruire da una figura riportata nella stessa pubblicazione, il NICE sconsigliò l'adozione di farmaci con ICER superiore a £65.000 (circa un quarto del totale), consigliando invece l'adozione (salvo qualche eccezione e con o senza restrizioni, secondo i casi) degli altri.

Il *range* degli ICER stimati nella pubblicazione (pur tenendo conto che sono espressi per QALY) contiene dunque largamente quello relativo ai prodotti analizzati nel presente lavoro (€3.406-308.928, su base annuale). Il *cut-off* di fatto adottato dal NICE (vedi qui sopra, equivalente a circa €82.000; £1 = €1,25) e direttamente applicato a tali prodotti, promuoverebbe i primi nove (su 12) della Tabella I e i primi nove (su 20) della Tabella II.

Da Greenberg et al. è stata condotta una ricerca su 242 analisi di costo-efficacia in campo oncologico, pubblicate in lingua inglese nel 2007 e archiviate nel *CEA registry* del *Tufts Medical Center* di Boston (52). Esse riguardavano innanzitutto i tumori alla mammella (36%), al colon-retto (12%) e quelli ematologici (10%); il 73% delle pubblicazioni riguardava la

TABELLA III - Confronto di ICER con la letteratura (1)

Indicazione terapeutica	Greenberg et al. (52) (€/QALY)	Nostro studio		
		Terapia innovativa	Tabella I (€/anno)	Tabella II (€/anno)
Tumore alla mammella	19.900	eribulina	31.253	
		nab-paclitaxel	32.907	
		fulvestran		12.944
		lapatinib + capecitabina		66.105
		lapatinib + letrozolo		308.928
Tumore al polmone	23.600	gefitinib + carboplatino		98.382
		pemetrexed		274.050
Tumore alla prostata	25.400	abiraterone + prednisone	72.514	
		cabazitaxel + prednisone	86.860	
Tumori ematologici	35.400	doxorubicina LP + bortezomib	3.945	
		rituximab + F + C	6.875	
		azacitidina	32.097	
		bendamustina cloridrato		3.406
		rituximab		4.118
		dasatinib		7.843
		nilotinib		7.995
ofatumumab		128.612		

LP = liposomiale pegilata; F = fludarabina; C = ciclofosfamide

prevenzione terziaria, il 19% la secondaria e l'8% la primaria^m. Nella Tabella III vengono accostati i valori mediani degli ICER calcolati per classi di tumori da Greenberg et al. (52) e qui convertiti in euro (\$1 = €0,74), con quelli risultanti dalla nostra analisi (riportati nella sequenza delle rispettive Tab. I e II).

Pur con tutti i limiti di confrontabilità di questi accostamenti – in particolare: le differenti tipologie degli studi e, non ultimo, la diversa unità di misura dell'ICER in Greenberg et al. (52) (il QALY) e nel nostro studio (l'anno "grezzo") – gli ICER italiani risultano spesso superiori (perfino multipli) rispetto a quelli della letteratura citataⁿ, tranne che nel tumore alla mammella (trattamento con fulvestran) e nei tumori ematologici, dove (salvo una sola eccezione: trattamento con ofatumumab) la situazione appare rovesciata.

Abbiamo rintracciato un piccolo numero di studi che permettono di effettuare dei confronti più puntuali (cioè a parità di indicazione terapeutica, terapia innovativa e comparatore) con alcuni dei risultati riportati nelle Tabelle I e II (Tab. IV). Una premessa generale va tuttavia fatta, per sottolineare la profonda diversità metodologica insita tra gli uni e gli altri – diversità della quale si deve tenere conto quando si fanno i confronti.

Come si è già osservato, negli ICER riportati nelle Tabelle I e II i costi (nella prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale^o) sono soltanto quelli del farmaco innovativo (dedotti, se del caso, quelli del comparatore), necessari a coprire i mesi corrispondenti al guadagno di sopravvivenza; e la sopravvivenza è

misurata in anni di vita. Gli studi ora in discorso, invece, utilizzano di regola dei modelli markoviani^p con cui simulano il percorso clinico dei pazienti rispettivamente trattati col farmaco innovativo e col comparatore; lungo tale percorso – che, in tali studi, di regola distingue tre stati (stabilità, progressione, decesso) e prevede un orizzonte temporale *lifetime* – i costi tengono conto di tutte le risorse sanitarie consumate (farmaci, visite, diagnostica, ricoveri) non solo nel trattamento terapeutico di base ma anche – in particolare – per eventi avversi e progressione della malattia; quanto alla sopravvivenza, questa è di regola misurata in QALY. Più in generale, nella costruzione di tali modelli vengono fatte ipotesi con diversi gradi di plausibilità e l'appropriatezza dei parametri inseriti (ad esempio: qualità della vita, efficacia e sicurezza relativa dei rispettivi farmaci, probabilità di transizione da uno stato all'altro) quando sono ripresi – invece che da un *trial* di riferimento – dalla letteratura o da *expert opinion* può variare.

Quando necessario, nel riportare in Tabella IV i risultati di tali studi i valori sono stati convertiti in euro (\$1 = €0,74; €1 = €1,25).

In più della metà dei casi (terapie con: rituximab + fludarabina + ciclofosfamide, eribulina, rituximab) gli ICER calcolati nel presente studio risultano largamente inferiori ai corrispondenti reperiti nella letteratura (al di là del fatto, probabilmente, che questi ultimi siano rapportati ai QALY). In un'altra terapia (dasatinib) i due rispettivi ICER appaiono confrontabili; ma si deve tenere presente che nello studio di riscontro (61) – unico tra tutti – è stata adottata la prospettiva

TABELLA IV - Confronto di ICER con la letteratura (2)

Indicazione terapeutica	Terapia innovativa	Comparatore	Nostro studio		Letteratura	
			Tabella I (€/anno)	Tabella II (€/anno)	(€/QALY)	Fonte
Leucemia linfatica cronica (L1)	rituximab + F + C	F + C	6.875		16.486	[54]
					17.412	[55]
Tumore alla mammella (L3+)	eribulina	TPC	31.253		60.670	[56]
					170.994	[57]
Tumore alla mammella (L2+)	nab-paclitaxel	paclitaxel	32.907		15.189	[58]
					17.808	[59]
Linfoma non-Hodgkin (mantenimento)	rituximab	osservazione		4.118	25.783	[60]
Leucemia mieloide cronica (L1)	dasatinib	imatinib		7.843	6.880	[61]

L1 = trattamento di prima linea; L2+ = trattamento dalla seconda linea; L3+ = trattamento dalla terza linea
F = fludarabina; C = ciclofosfamide; TPC = treatment of physician's choice

dell'intera società. Infine, nella terapia con nab-paclitaxel il nostro ICER è praticamente il doppio dei due di riscontro – anche se uno dei due relativi studi (58) dovrebbe avere qualche elemento di confrontabilità in più, essendo stato condotto in Italia (l'altro (59) è stato condotto in Spagna). Di fatto, nello studio italiano il guadagno in anni di vita risulta pari a 0,265^q (quindi superiore ai 0,183 del nostro studio); mentre il costo addizionale risulta di €2.506 (quindi inferiore ai €6.033 del nostro).

Su quest'ultimo punto, è però il caso di segnalare che l'analisi di soglia eseguita da Lazzaro et al. (58) indica che l'ICER di nab-paclitaxel supererebbe il valore di €40.000 se il costo di paclitaxel convenzionale fosse posto a zero. Se ne deduce che in tal caso nab-paclitaxel apparirebbe meno costo-efficace di quanto non appaia dal nostro studio (dove l'ICER è pari a €32.907) – anche tenendo conto della diversa unità di misura dei rispettivi ICER. Ma quella è proprio l'ipotesi di base implicitamente adottata anche nel nostro studio, dove nel calcolo del costo incrementale il costo di paclitaxel convenzionale non è – conservativamente – stato dedotto dall'altro. Così stando le cose, si dovrebbe concludere che il confronto con l'ICER di Lazzaro et al. (58) nella Tabella IV va in realtà considerato – nonostante le apparenze – come un riscontro positivo al nostro risultato.

Una riconsiderazione dei valori di soglia

Da quando è stata introdotta la nozione di valore di soglia, la dialettica di proposta-critica in merito continua a impegnare la riflessione sia degli economisti che dei politici in ambito sanitario. Il tema è stato ripreso anche in un recentissimo articolo (62) dove, da una parte, si sottolinea la necessità di disporre di un tale *benchmark* e, dall'altra, l'impossibilità di definirlo in maniera univoca. Peraltro, se si dovesse scegliere un valore, gli autori ritengono che il tanto usato e abusato valore di \$50.000 sia ormai troppo basso per gli Stati Uniti, suggerendo di orientarsi su \$100.000 o \$150.000.

Prendendo atto delle particolari circostanze che caratterizzano l'assistenza sanitaria *end-of-life*, in molti Paesi si vanno da tempo prendendo in considerazione specifici criteri regolatori in relazione alle terapie impiegate in quella fase, comprese quelle oncologiche.

Ad esempio, uno studio empirico condotto recentemente in Canada ha messo in evidenza la tendenza ad adottare per i farmaci anticancro il limite superiore della soglia di accettabilità (63). A questo riguardo, in quel Paese era stato proposto nel 1992 un *cut-off* tra \$20.000 e \$100.000 per QALY, mentre successivamente si menzionò un valore di \$50.000. (Peraltro, non risulta che nessuno di tali riferimenti sia stato ufficialmente riconosciuto né applicato dagli organismi sanitari canadesi (64) – in analogia a quanto, del resto, accade in Italia).

Anche in Inghilterra, il ripensamento dei criteri regolatori avviene in maniera fluttuante e non ancora definitiva. Ad esempio, considerazioni di opportunità politica avevano indotto ad ammettere l'utilizzo, nell'ambito del servizio sanitario nazionale, di due farmaci oncologici (trastuzumab e imatinib, con ICER rispettivamente di £34.000 e £46.000 per QALY), sfiorando così il limite della soglia di riferimento del NICE (£30.000) (65). D'altra parte, il Ministero della Salute aveva annunciato dei cambiamenti nelle modalità di valutazione dei farmaci per malati terminali di cancro, per cui il tetto di soglia sarebbe stato elevato a £80.000 per QALY (66). Mentre un recente comunicato di Agenzia segnala che l'attuale eccezione prevista per alcuni prodotti *end-of-life* (in maggioranza antineoplastici), cioè un tetto di £50.000 per QALY, col nuovo schema cosiddetto "*value-based assessment*" potrà essere non più limitata a tali prodotti (67). Altri dati indicativi sono stati da noi riportati poco più sopra, con la recensione della pubblicazione di Drummond et al. (13).

Così come in Inghilterra, anche in Australia e Nuova Zelanda (dove i valori di soglia sono più bassi) si è rivelato politicamente impraticabile il rifiuto a finanziare dei farmaci potenzialmente salvavita, come nel tumore alla mammella o nella leucemia, semplicemente a motivo della loro scarsa

costo-efficacia. Grande peso hanno avuto le lobby dei pazienti e l'opinione pubblica. Sembra di dover concludere che più che l'accettabilità economica del prodotto conti in certi casi la sua accettabilità politica e sociale (68).

Abbiamo calcolato i valori mediani della OS (per chiarezza: sopravvivenza in assoluto, non incrementale rispetto al comparatore) conseguita con le terapie innovative valutate nel presente lavoro, valori che risultano essere di poco più di un anno (13,5 mesi) nei 12 studi con guadagni di sopravvivenza significativi e di quasi due anni (21,7 mesi) negli altri 20. A prescindere da questa premessa, si tratta di farmaci che in gran parte e in non pochi casi possono venire utilizzati in situazioni *end-of-life*.

Ora, per quanto sia attualmente impossibile (oltre che poco realistico) ipotizzare il valore di soglia particolare che potrebbe essere adottato in Italia per tali farmaci, si può comunque osservare che si tratta di terapie già di fatto accettate dal nostro Servizio Sanitario, anche in presenza di una scarsa costo-efficacia (ad esempio, nei 12 studi con guadagni di sopravvivenza significativi, il valore massimo dei loro ICER raggiungeva l'importo di €179.098 per anno guadagnato).

Come si è visto per l'estero, anche in Italia potrebbero dunque valere criteri di accettazione, relativamente ai nuovi farmaci oncologici, non soltanto economici.

Note

^aCon "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.

^bVa peraltro detto che pure tale standard ha dei limiti. A parte, in generale, la possibilità che si verifichino dei cross-over durante il trial capaci di influenzare il dato di OS, questo può essere influenzato anche dalla sequenza delle terapie (il diverso ordine di queste nel succedersi delle linee) quando ci sono delle recidive.

^cPer completezza sull'argomento, andrebbe aggiunto – anche se ciò esula dallo stretto ambito di questa sede – che, oltre alle due informazioni-chiave (ICER e valore di soglia), occorre anche conoscere le conseguenze economiche (*budget impact*) che l'adozione di una nuova tecnologia comporterebbe (2). Potrebbe infatti determinarsi un'espansione della spesa sanitaria non compatibile con il vincolo di bilancio. Questo potrebbe accadere quando una nuova tecnologia presenta un ICER inferiore a quello della tecnologia da sostituire, ma richiede uno stanziamento di spesa superiore, dovuto a un maggiore numero di utilizzatori; in tal caso, se la nuova tecnologia dovesse, a rigore di ICER, soppiantare l'altra, occorrerebbe reperire nuovi finanziamenti. Dato il vincolo di un budget fisso (nell'ipotesi cioè che si escluda un rifinanziamento) quanto più la tecnologia entrante comporta un *budget impact* con un costo complessivo superiore, tanto maggiore è il disinvestimento richiesto, ossia tanto maggiore è il volume di tecnologie da sostituire a livelli di efficienza via via crescenti (3).

^dNon è che i due approcci siano poi così estranei fra loro, nel senso che la ricchezza di un sistema economico si riflette anche nella storia delle sue scelte in materia sanitaria, ma si tratta di un rapporto indiretto.

^eSenza entrare nella parte teorica, sopravvivenza non pesata significa che se, per esempio, l'OS media fosse di 2 anni, la sopravvivenza del paziente verrebbe valutata $1 + 1 = 2$. Ma se in questo tempo la qualità della vita del paziente fosse in realtà ridotta del 50% rispetto a quella fruibile in ottima salute, la sopravvivenza pesata (il QALY) sarebbe $0,5 + 0,5 = 1$.

^fArea Superficie Corporea (m^2) = $[(\text{Altezza (cm)} \times \text{Peso (kg)} / 3600)]^{1/2}$ (17).

^gCon questo tipo di accordo, la spesa complessiva per il farmaco non deve superare un dato importo (corrispondente a un certo numero di pazienti trattati); se ciò avviene, il prezzo riconosciuto al farmaco subisce una riduzione oppure l'Azienda farmaceutica deve restituire il profitto eccedente.

^hCon questa terminologia si identificano le terapie per le quali il prezzo proposto non è risultato soggetto a schemi *outcome-based* o *financial-based* al termine della negoziazione.

ⁱUn'ipotesi (o una convenzione, o un procedimento) adottati si dicono conservativi se tendono a influire sui risultati dell'analisi economica in senso non favorevole all'oggetto della valutazione (nel nostro caso, la terapia innovativa). Tale aggettivo si potrebbe anche considerare sinonimo di "prudenziale".

^jCol termine "significatività statistica" si intende qui una probabilità inferiore al 5% ($p < 0,05$) che i trattamenti confrontati in ciascuno studio potessero avere la medesima efficacia. Per quanto riguarda gli studi in cui l'incremento di sopravvivenza non è

risultato statisticamente significativo o per i quali non è stato possibile risalire alla significatività, è il caso di 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 (1).

^mLa prevenzione primaria del cancro è basata sugli stili di vita salutari e le misure generali per ridurre l'esposizione. La prevenzione secondaria è volta alla diagnosi precoce di soggetti a rischio e al trattamento in fase iniziale. La terziaria riguarda i trattamenti della malattia in stadi più avanzati.

ⁿAnche qui, i confronti non rispondono a un criterio conservativo. Si deve infatti pensare che se gli ICER di Greenberg et al. (52) fossero stati calcolati con la stessa unità di misura dell'efficacia impiegata nel nostro studio (anni di vita non pesati per la qualità), essi sarebbe stati ancora più bassi – rendendo così ancora più penalizzante il confronto coi nostri.

^oIn una valutazione farmacoeconomica, la prospettiva si definisce con riferimento a chi è che sostiene i costi associati alla malattia, in quanto da ciò dipende quali saranno i costi considerati nella valutazione stessa. Le prospettive solitamente adottate possono essere: quella del Servizio Sanitario Nazionale (o, più in generale, del cosiddetto terzo pagante); quella dell'intera società (nel qual caso entrano ulteriori costi rispetto a quelli delle altre due prospettive); quella dell'ospedale.

^pI modelli markoviani, che appartengono alla famiglia dei noti modelli ad albero decisionale, sono algoritmi di analisi molto versatili e potenti. In particolare, essi sono in grado di gestire agevolmente i percorsi con eventi ricorsivi.

^qMentre il guadagno in QALY (ai quali è rapportato l'ICER dello studio (58)) risulta pari a 0,165.

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

- Martone N, Lucioni C, Mazzi S, Fadda V. I nuovi farmaci in oncologia e il loro beneficio in termini di overall survival. *Global & Regional Health Technology Assessment*. 2014;1:3-15.
- Mauskopf JA, Sullivan SD, Annemans L, et al. Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practice – budget impact analysis. *Value Health*. 2007;10(5):336-47.
- McKenna C, Chalabi Z, Epstein D, Claxton K. Budgetary policies and available actions: a generalization of decision rules for allocation and research decisions. *J Health Econ*. 2010;29:170-81.
- Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, et al. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Third edition. Oxford:Oxford University Press, 2005:379.
- Newall AT, Jit M, Hutubessy R. Are current cost-effectiveness thresholds for low- and middle-income countries useful? Examples from the world of vaccines. *Pharmacoeconomics*. 2014;32(6):525-31.
- Williams A. *What could be nicer than NICE?* London: Office of Health Economics, 2004.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Briefing paper for the Methods Working Party on the Cost Effectiveness Threshold. November 26, 2007.
- WHO-CHOICE. *Choosing Interventions that are Cost Effective (WHO-CHOICE)*.
- ISTAT. *Annuario statistico italiano*. 2013.
- Cleemput I, Neyt M, Thiry N, et al. Threshold values for cost-effectiveness in health care. *Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg*. Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé. Belgian Health Care Knowledge Centre, 2008.
- Simoens S. How to assess the value of medicines? *Front Pharmacol*. 2010;1:115.

12. Claxton K, Martin S, Soares M, et al. Methods for the Estimation of the NICE Cost Effectiveness Threshold. CHE Research Paper 81. York: Centre for Health Economics, University of York, 2013.
13. Drummond M, de Pourville G, Jones E, et al. A comparative analysis of two contrasting European approaches for rewarding the value added by drugs for cancer: England versus France. *Pharmacoeconomics*. 2014;32:509-20.
14. AIES (Associazione Italiana di Economia Sanitaria). Proposte di linee guida per la valutazione economica degli interventi sanitari. *Pharmacoeconomics-Italian Research Articles*. 2009;11(2):89-93.
15. Messori A, Santarasci B, Trippoli S. Guadagno di sopravvivenza dei nuovi farmaci. *Pharmacoeconomics-Italian Research Articles*. 2004;6(2):95-104.
16. Walpole SC, Prieto-Merino D, Edwards P, et al. The weight of nations: an estimation of adult human biomass. *BMC Public Health*. 2012;12:439-44.
17. Mosteller RD. Simplified calculation of body surface area. *N Engl J Med*. 1987;317(17):1098 (letter).
18. Orłowski RZ, Nagler A, Sonneveld P, 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;25:3892-901.
19. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010;376:1164-74.
20. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, 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;377:914-23.
21. Fenaux P, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, 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;10:223-32.
22. Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, 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;23:7794-803.
23. Bang YL, Van Cutsem E, Feyereislova 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;376:687-97.
24. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2008;359:1116-27.
25. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*. 2003;21:2636-44.
26. Fizazi K, Scher HI, Molina A, 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;13:983-92.
27. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010;376:1147-54.
28. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, 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^.
29. Hodi FS, O'Day SJ, MacDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010; 363:711-23.
30. Knauf WU, Lissitchkov T, Aldaoud A, 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.
31. van Oers MHJ, Van Glabbeke M, Giurgea L, 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;28:2853-8.
32. Radich JP, Kopecky KJ, Applebaum FR, et al. A randomized trial of dasatinib 100 mg versus imatinib 400 mg in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2012;120:3898-905.
33. 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.
34. Bellmunt J, Theodore C, Demkov T, 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;27:4454-61.
35. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, 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;28:4594-600.
36. Cameron D, Casey M, Oliva C, et al. Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial. *Oncologist*. 2010;15:924-34.
37. Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, 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):1287-96.
38. van der Graaf WTA, Blay JY, Chawla SP, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012;379:1879-86.
39. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009;361:947-57.
40. Lombard Bohas C, Van Cutsem E, Capdevila 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, 23-27 September, 2011.
41. Hess G, Herbrecht R, Romaguera J, 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;27:3822-9.
42. 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;28:1749-55.
43. Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, et al. Trabectedin plus pegylated

- liposomal doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(19):3107-14.
44. Hanna N, Sheperd FA, Fossella FV, 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):1589-97.
 45. Johnston S, Pippen J, Pivot X, 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):5538-46.
 46. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, 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;13:239-46.
 47. Kim ES, Hirsh V, Mok T, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet*. 2008;372:1809-18.
 48. Pönisch W, Mitrou S, Merkle K, 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;132:205-12.
 49. Wells SA, Robinson BG, Gagel RF, 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):134-41.
 50. Bach PB. Limits on Medicare's ability to control rising spending on cancer drugs. *N Engl J Med*. 2009;360(6):626-33.
 51. Drummond MF, Mason AR. European perspective on the costs and cost-effectiveness of cancer therapies. *J Clin Oncol*. 2007;25(2):191-5.
 52. Greenberg D, Earle C, Fang C-H, et al. When is cancer care cost-effective? A systematic overview of cost-utility analysis in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(2):82-8.
 53. 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):1152-60.
 54. Main C, Pitt M, Moxham T, Stein K. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of rituximab for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia: an evidence review of the submission from Roche. *Health Technol Assess*. 2010;14(Suppl. 2):27-32.
 55. Hornberger J, Reyes C, Shewade A, et al. Cost-effectiveness of adding rituximab to fludarabine and cyclophosphamide for the treatment of previously untreated chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(2):225-34.
 56. National Institute for Health and Clinical Excellence. Final appraisal determination. Eribulin for the treatment of locally advanced or metastatic breast cancer. November 2011.
 57. Lopes G, Glück S, Avancha K, Montero AJ. A cost effectiveness study of eribulin versus standard single-agent cytotoxic chemotherapy for women with previously treated metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;137(1):187-93.
 58. Lazzaro C, Bordonaro R, Cognetti F, et al. An Italian cost-effectiveness analysis of paclitaxel albumin (nab-paclitaxel) versus conventional paclitaxel for metastatic breast cancer patients: the COSTANza study. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2013;5:125-35.
 59. Alba E, Ciruelos E, López R, et al. Cost-utility analysis of nanoparticle albumin-bound paclitaxel versus paclitaxel in monotherapy in pretreated metastatic breast cancer in Spain. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2013;13(3):381-91.
 60. Hornberger J, Chien R, Friedmann M, et al. Cost-effectiveness of rituximab as maintenance therapy in patients with follicular non-Hodgkin lymphoma after responding to first-line rituximab plus chemotherapy. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(12):2371-7.
 61. Ghatnekar O, Hjalte F, Taylor M. Cost-effectiveness of dasatinib versus high-dose imatinib in patients with Chronic Myeloid Leukemia (CML), resistant to standard dose imatinib – a Swedish model application. *Acta Oncol*. 2010;49(6):851-8.
 62. Neuman PJ, Cohen JT, Weinstein MC. Updating cost-effectiveness – the curious resilience of the \$50,000-per-QALY threshold. *N Engl J Med*. 2014;371:796-7.
 63. Rocchi A, Menon D, Verma S, Miller E. The role of economic evidence in Canadian oncology reimbursement decision-making: to lambda and beyond. *Value Health*. 2008;11(4):771-83.
 64. Menon D, Stafinski T. Health Technology Assessment in Canada: 20 Years Strong? *Value Health*. 2009;12(Suppl 2):S14-9.
 65. Raftery JP. NICE and the challenge of cancer drugs. *BMJ*. 2009;338:b67.
 66. Boseley S, Sparrow A. Johnson lifts NHS ban on top-up treatment. *The Guardian*, 4 nov 2008.
 67. Hirschler B. NICE to take broader view of drug value. *Reuters*, 27 mar 2014.
 68. Raftery JP. Paying for costly pharmaceuticals: regulation of new drugs in Australia, England and New Zealand. *Med J Aust*. 2008;188(1):26-8.