

## Il prezzo dei farmaci oncologici va correlato al costo di sviluppo e produzione o al valore economico dell'efficacia clinica?

ALBERTO RUSSI<sup>1,2</sup>, MARTA SERENA<sup>1,3</sup>,  
ANGELO C. PALOZZO<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>UOC di Farmacia, Istituto Oncologico Veneto IRCCS, Padova;  
<sup>2</sup>SIFaCT - Società Italiana di Farmacia Clinica e Terapia, Milano;  
<sup>3</sup>Scuola di specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università di Padova.

*Pervenuto il 31 marzo 2016. Accettato dopo revisione il 4 aprile 2016.*

*Is the price of cancer drugs related to the cost of development and production or to the economic value of their clinical efficacy?*

**Summary.** In the past years, the expenditure for cancer drugs has quickly increased, especially for biologic agents. Pharmaceutical companies and national health systems have different approaches in handling the issue of drug reimbursement. Companies support a price based on research and development (R&D) expenditures including those for unsuccessful drug projects while national health systems generally argue that pricing should be based on the incremental benefit generated by the agent under examination (value-based pricing - VBP). Nevertheless, current oncologic drugs prices are too high and not really justified by their incremental benefits or innovation, nor can they demonstrate that higher thresholds in QALYs could bring wider societal benefits. In this article we discuss these two points of view in the light of the most recent national and international literature. In Italy, drug reimbursement is currently managed through a mixed approach between the recognition of R&D expenditures and VBP. Reimbursement is also integrated with post-marketing patient-based national registries, particularly in the field of anti-cancer agents, that provide rebates based on financial risk sharing, cost-sharing, payment by results and success fee methods.

### Introduzione

La spesa globale nel settore oncologico ha subito negli ultimi anni un notevole incremento. Si prevede che nel 2020 possa raggiungere il valore di 158 miliardi di dollari, con una forte crescita rispetto ai 100 miliardi del 2014<sup>1</sup>.

In un periodo di crisi economica come quello attuale, uno dei pochi settori che, a dispetto delle difficoltà economico-finanziarie, ha mantenuto un elevato tasso di crescita è proprio quello farmaceutico, con particolare riferimento all'ambito oncologico<sup>2</sup>. In particolare, l'oncologia ora rappresenta circa il 15% della spesa farmaceutica totale (rispetto al 13% del 2010) e le terapie target partecipano per circa il 50% della spesa oncologica complessiva, in crescita rispetto al 15% di cinque anni fa.

L'introduzione di nuovi farmaci biologici è sicuramente uno dei fattori che ha maggiormente contribuito a questo incremento di spesa. Questa tendenza alla crescita potrebbe subire un'ulteriore impennata a seguito dell'uso in associazione di più farmaci targeted. Come esempi rilevanti si possono citare le associazioni trastuzumab e pertuzumab nel tumore alla mammella HER-2 positivo, dabrafenib e trametinib nel trattamento del melanoma avanzato e l'associazione di ipilimumab e nivolumab sempre nell'immunoterapia oncologica<sup>3,4</sup>.

Dal 2009 negli USA, e in seguito anche in Europa, si sono generati problemi di solvibilità delle banche tanto da indurre la Comunità Europea a costringere alcuni governi a prendere drastiche misure finanziarie. Le misure di austerità applicate in Europa, pur con una certa variabilità tra i diversi Paesi, hanno provocato pesanti ripercussioni sui sistemi socio-sanitari pubblici. Spesso si è fatto ricorso al metodo dei "tagli lineari" (ossia le riduzioni di spesa non mirate ma indiscriminate), un sistema che può causare conseguenze sanitarie pesantemente negative, come è accaduto in Grecia<sup>5</sup>.

A evitare dunque l'adozione di interventi aspecifici quanto socialmente deleteri è indispensabile assicurarsi che le misure di contenimento della spesa siano ragionate e capaci di rispettare l'equità sociale.

Nel campo del drug pricing, il dibattito a livello internazionale contrappone l'industria farmaceutica, che propone un prezzo per i medicinali che tenga conto delle spese per la ricerca e lo sviluppo, ai sistemi sanitari pubblici (solo alcuni, quelli metodologicamente più avanzati), che mirano a legare il prezzo dei nuovi farmaci al loro beneficio clinico incrementale quantificato in termini di contro-valore economico.

Questo articolo si propone di esaminare in dettaglio queste due diverse modalità di drug pricing alla luce della letteratura più recente sia nazionale che internazionale.

### Dimensionamento del prezzo di un farmaco rispetto al costo industriale di sviluppo e di produzione

Nel lungo e difficile processo di sviluppo di un nuovo farmaco, meno di 1 molecola su 10 studiate in fase pre-clinica riesce a entrare in commercio, e in campo oncologico il tasso di successo è appena del 4,7%<sup>6</sup>. Secondo il Tufts Center for the Study of Drug Development (centro indipendente che studia il percorso di sviluppo dei farmaci), il costo medio sostenuto nel 2015 dalle aziende farmaceutiche per lo sviluppo di un nuovo farmaco è stato di circa 2,6 miliardi di dollari; nel 2003 i costi erano stimati a circa 800 milioni di dollari<sup>7</sup>.

A determinare queste stime così elevate concorrono diversi fattori, tra cui l'alto costo delle sperimentazioni cliniche necessarie per la registrazione, e il lungo tempo che intercorre tra la sintesi di un nuovo principio attivo e la sua immissione in commercio,

mediamente compreso tra i 10 e i 20 anni. Quella dei trial clinici è probabilmente la fase più critica del processo e sicuramente la più costosa, per la quale si calcola una media di 25mila dollari per paziente reclutato<sup>8</sup>. Infine, il calcolo dei costi sostenuti per lo sviluppo di un nuovo farmaco tiene conto anche dei costi per le molecole che non riescono a raggiungere la commercializzazione.

In questo quadro, è comprensibile che l'industria farmaceutica cerchi di imporre la sua prospettiva sul come determinare il prezzo dei farmaci e attribuisca alle spese sostenute per ricerca e sviluppo un ruolo centrale per giustificare gli elevati livelli di prezzo che l'industria autodetermina laddove ciò sia consentito.

Il principale problema è che, mentre nel campo del value-based pricing (VBP) esistono da tempo criteri oggettivi di quantificazione del beneficio che suggeriscono il prezzo in funzione delle caratteristiche del farmaco<sup>9</sup>, ciò non accade per il prezzo basato sui costi di sviluppo e anzi siamo ancora lontanissimi da una qualsiasi definizione delle regole quantitative che potrebbero governare questo approccio. L'analisi di cost-effectiveness dimostra, infatti, che il costo dei nuovi farmaci oncologici è indipendente dal loro grado di innovatività e dai risultati terapeutici dimostrati<sup>10</sup>.

È indubbio che la fase di sviluppo per le aziende rappresenti un momento di grande rischio di impresa, in quanto il successo del farmaco non è sempre assicurato. Tuttavia, nei casi in cui l'industria ha reso disponibile la documentazione sul costo di sviluppo di farmaci critici per ragioni economiche (per es., sofosbuvir), se da un lato ha enfatizzato il costo del capitale investito e gli alti tassi di sconto<sup>7,11</sup>, dall'altra non ha esplicitato quali fossero le regole utilizzate per la determinazione di un prezzo basato sul costo di sviluppo, evidenziando quindi importanti carenze metodologiche.

Una tematica centrale sostenuta con forza dall'industria è che, una volta conclusi positivamente i trial clinici, il ritorno di investimento economico non sia immediato, a causa di tempi lunghi di autorizzazione al commercio, sia per la verifica di efficacia e sicurezza dei prodotti, sia per l'eventuale negoziazione di accesso alla rimborsabilità nei sistemi sanitari dei singoli stati. Questi ritardi sono riferiti come causa di riduzione dei profitti attesi; vi sono perciò forti pressioni industriali affinché, per rendere i farmaci innovativi più rapidamente disponibili per i pazienti, le agenzie regolatorie preposte concedano percorsi di accesso accelerato (*accelerated access*), crediti di impresa (per es., riguardanti i farmaci orfani) e/o garantiscano prolungamenti del periodo brevettuale.

In conclusione, la posizione delle aziende farmaceutiche è che il recupero finanziario di tutti i costi sostenuti, e anche di quanto investito in tutta la ricerca pregressa, giustifichi la richiesta di elevati prezzi di rimborso, permettendo inoltre di intraprendere successive ricerche "from bench to bedside".

## Dimensionamento del prezzo di un farmaco sulla base del beneficio incrementale

Il VBP ha lo scopo di correlare il prezzo che i sistemi sanitari nazionali sono disposti a rimborsare per un trattamento in relazione ai risultati clinici che il farmaco stesso ha dimostrato di produrre<sup>12</sup>.

Nella determinazione del prezzo dei farmaci, questa attribuzione di valore dimensionata in base al beneficio incrementale si è sviluppata piuttosto lentamente, e non si è ancora giunti a un consenso unanime né per la definizione di valore, né tanto meno per la sua misurazione<sup>13,14</sup>. La componente clinica del VBP trae giovamento dalla straordinaria evoluzione mostrata dalla evidence-based medicine (EBM) negli ultimi due decenni e dalla conseguente maturazione della metodologia di analisi dei dati clinici. Per quanto riguarda invece i dati di costo, il VBP si collega al mondo dell'Health Technology Assessment (HTA), anch'esso in crescita, e trae diretto spunto dallo sviluppo metodologico dell'HTA, più recente rispetto al caso dell'EBM. In definitiva, gli strumenti del VBP si caratterizzano positivamente per la loro natura "clinico-sanitaria" e la vicinanza metodologica con il mondo della ricerca clinica.

Tra i diversi approcci afferenti al VBP, il costo per anno di vita guadagnato, aggiustato in base alla qualità di vita (Quality-Adjusted Life Year saved - QALY) è il metodo che da più parti è riconosciuto come il principale strumento di valutazione costo-efficacia, soprattutto in oncologia<sup>15</sup>. Questo approccio presuppone l'identificazione di una soglia di sostenibilità (*willingness to pay*), che nei Paesi europei si attesta attorno 60mila euro per QALY guadagnato e in Inghilterra attorno alle 30mila sterline per QALY guadagnato. Ciò significa che si riconosce un controvalore economico del beneficio incrementale nella misura di circa 5mila euro per ogni mese guadagnato grazie alla nuova terapia; quindi, una terapia che determina un guadagno di sopravvivenza pari a 4 mesi può essere associata a un riconoscimento economico pari a 20mila euro.

Il rapporto tra prezzo reale e prezzo value-based si avvicina a un ragionevole equilibrio nella maggior parte dei Paesi europei, nei quali, pur essendovi quasi sempre una modesta eccedenza del prezzo reale rispetto a quello value-based, i sistemi sanitari sono spesso riusciti ad applicare la soglia della *willingness to pay*. Non altrettanto è accaduto negli Stati Uniti, dove i prezzi reali sono di regola molto superiori rispetto ai prezzi value-based. Diversi fattori hanno contribuito a questo risultato negativo, *in primis* la mancanza di un percorso decisionale pubblico per fissare i prezzi dei farmaci, i quali sono infatti liberi e autodeterminati dall'industria. Inoltre, gli Stati Uniti hanno sempre rifiutato ogni tentativo di stabilire una soglia di sostenibilità, con lo sviluppo di ipotesi assai eterogenee tra loro, che spaziavano da 50mila dollari per QALY guadagnato a oltre 200mila dollari per QALY guadagnato<sup>16,17</sup>.

“ *Il value-based pricing è l'unico approccio per il drug pricing che risponde alle esigenze di equità tra cittadini affetti da patologie diverse e alla necessità di governare razionalmente la spesa farmaceutica.* ”

A oggi, riferendosi al costo di terapia e non al rapporto costo/efficacia, il range di costo medio per alcuni nuovi farmaci antitumorali può essere, negli Stati Uniti, attorno a 10mila-30mila dollari per mese di terapia, e può raggiungere picchi di 100mila dollari mensili per le combinazioni dei nuovi immuno-modulatori. Purtroppo, salvo rare eccezioni, questi trattamenti non sono curativi, e dimostrano solo un modesto incremento soprattutto per gli esiti importanti quali la sopravvivenza libera da progressione di malattia (progression free survival - PFS) e la sopravvivenza globale (overall survival - OS)<sup>3</sup>.

Nell'ultimo anno, viste le dimensioni macroscopiche che la sovrastima dei prezzi dei farmaci oncologici ha assunto negli Stati Uniti, si è cercato molto tardivamente di porre un qualche rimedio a questa situazione, complessivamente assai negativa. Le lobby farmaceutiche, assai potenti negli Stati Uniti, hanno ostacolato con successo i tentativi bipartisan, nemmeno troppo convinti, che si proponevano di modificare l'attuale legislazione che consente la libertà del prezzo dei farmaci e l'autodeterminazione degli stessi da parte dell'industria.

Più attive si sono rivelate le associazioni degli oncologi, che tuttavia non hanno finora conseguito risultati pratici in questo campo. L'American Society of Clinical Oncology (ASCO) si è focalizzata principalmente sugli aspetti clinici e ha definito, come minimo beneficio clinico nel trattamento dei tumori solidi, un incremento della OS compreso tra 2,5 e 6 mesi<sup>18</sup>. Opportunamente, alcune osservazioni dell'ASCO hanno evidenziato che gli attuali prezzi americani contrastano anche con il valore soglia per QALY raccomandato dalla World Health Organization (WHO), pari a circa 2-3 volte il reddito annuale pro capite<sup>17</sup>. In generale, tuttavia, il fattore reddito individuale non ha finora trovato un'effettiva applicazione né in America né in Europa e di conseguenza lo stato di benessere nelle singole nazioni non è mai stato tenuto in considerazione nella valutazione delle soglie (stabilite, per es., attorno a 20-30mila sterline per l'Inghilterra, 60mila euro per i restanti Paesi europei, e 50-200mila dollari USA)<sup>19</sup>.

Come dimostrato da un recente sondaggio<sup>20</sup>, i prezzi ufficiali per uno stesso farmaco sono molto variabili tra i diversi Paesi europei, e tuttavia in ciascuno di essi sono applicati sconti sui prezzi ufficiali (definiti spesso da accordi definiti "confidenziali"), che, pur tendendo a omogeneizzarne i valori fra le diverse nazioni, non seguono regole di trasparenza. In ogni caso, l'attribuzione dei prezzi è ancora legata a modalità di negoziazione tradizionale per le quali il prezzo è comunque proposto dall'industria.

## Discussione

Come appare evidente dalle considerazioni sopra esposte, il VBP è l'unico approccio per il drug pricing che risponde alle esigenze di equità tra cittadini affetti da patologie diverse e alla necessità di governare razionalmente la spesa farmaceutica, evitando quegli eccessi che le società moderne non potrebbero comunque permettersi. Al contrario, il prezzo basato sui costi di ricerca e sviluppo riflette una comprensibile esigenza di minimizzazione del rischio finanziario da parte dell'industria, ma mette a rischio la stabilità dei sistemi sanitari universalistici e, soprattutto, non tutela i diritti dei cittadini. Non ultimo, le modalità applicative del VBP sono oramai sufficientemente ben definite (anche se non in misura auspicabile), mentre le modalità per applicare il prezzo basato sui costi di ricerca e sviluppo restano tuttora indefinite. Tutto ciò porta a concludere che il VBP è la strada da perseguire in prospettiva futura.

In questo quadro, la discussione dei due approcci merita comunque ulteriori approfondimenti soprattutto in merito a questioni molto specifiche, che hanno tuttavia la loro importanza.

### PREZZO BASATO SUI COSTI DI RICERCA E SVILUPPO

Da diverso tempo, le aziende stanno cercando di ridurre i costi di sviluppo impiegando le Clinical Research Organization (CRO) ed esportando gli studi clinici in Stati in cui le spese sono minori, come Russia, Romania, India e Paesi africani. Le società hanno osservato, infatti, che operare in Stati come la Russia o i Paesi dell'ex Europa dell'Est può ridurre la durata dei trial di 3-6 mesi e tagliare i costi per paziente dai 30mila dollari degli USA ai 3mila della Romania<sup>21</sup>.

Un altro punto di rilievo recente è che le aziende oggi tendono a limitare la spesa diretta interna di ricerca e sviluppo delegando tale componente a piccole startup, sostenute a volte anche da fondi pubblici, e acquistando poi i loro prodotti più promettenti. Inoltre, anche il prezzo negoziato nei diversi Paesi viene spesso mantenuto segreto a difesa degli interessi commerciali dell'industria<sup>20</sup>.

Infine, gli studi registrativi vengono condotti con sempre maggior frequenza su gruppi di pazienti selezionati in base a determinate caratteristiche cliniche o istologiche, ottenendo spesso solo miglioramenti marginali in termini di outcome clinici<sup>17</sup>. Il mancato raggiungimento di un vero e proprio progresso clinico da parte di molti nuovi farmaci, in termini di guarigione della malattia, porta quindi verso una cronicizzazione patologica con conseguenti inevitabili prolungamenti dei tempi di trattamento farmacologico e incrementi di spesa<sup>8</sup>.

## VALUE-BASED PRICING

Le associazioni di farmaci molto costosi (per es., biologico più biologico) dovrebbero dar luogo a un corrispondente elevato incremento di efficacia per essere cost-effective. Una recente analisi ha dimostrato, per es., che la terapia di associazione trastuzumab-peruzumab «is unlikely to be cost effective», e un'analisi probabilistica ha stabilito che non esiste nessuna possibilità che rientri neppure nella soglia di 100mila dollari per QALY guadagnato<sup>4</sup>. In maniera simile, si delinea una valutazione farmacoeconomica negativa per l'associazione tra nivolumab e ipilimumab (già impiegati singolarmente a un costo molto elevato) nel melanoma metastatico avanzato.

Tra i modelli adottati per contenere razionalmente l'aumento della spesa farmaceutica, i registri per i farmaci ad alto impatto economico hanno il duplice vantaggio di guidare la prescrizione per singolo farmaco/paziente e di associare un sistema di scontistica differenziato per indicazione clinica e basato sull'efficacia dei trattamenti e sulla condivisione del rischio economico di fallimento terapeutico (genericamente definiti di *risk sharing* o *payment-by-results*). I registri sono in vigore in Italia dal 2005 e sono considerati strumenti utili nel garantire l'appropriatezza d'uso e la sicurezza dei medicinali innovativi di recente introduzione nel mercato, in particolare per i farmaci oncologici, con la gestione di accordi per un accesso condizionato nel mercato<sup>22-24</sup>. In sede di trattativa per i rimborsi, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e le aziende farmaceutiche possono negoziare accordi puramente finanziari (*cost sharing* e/o *capping*) oppure basarsi su elementi di efficacia clinica (*payment by results*, *risk sharing* e *success fee*).

L'utilità teorica dei registri per promuovere l'appropriatezza e contenere la spesa è riconosciuta anche a livello internazionale<sup>25,26</sup>. Nel 2015 si stima che in Italia siano stati recuperati 200 milioni di euro per payback dei casi di inefficacia, pari a circa l'1% della spesa farmaceutica. Anche se è indiscusso il loro ruolo come strumento che lega il prezzo dei farmaci al loro reale valore clinico, bisogna considerare che i costi annui di gestione si aggirano intorno al milione di euro (a cui vanno aggiunti i costi legati al tempo impiegato da medici e farmacisti per compilare i moduli) e i ritorni economici a volte sono dilazionati nel tempo (o non vengono riscossi), anche a causa di contestazioni con le aziende farmaceutiche, o di richieste tardive da parte degli ospedali<sup>27</sup>.

Nel VBP, i dati registrativi dovrebbero essere integrati con analisi post-marketing condotte analizzando non solo efficacia e tossicità nel lungo periodo, ma anche le implicazioni economiche reali. Tra queste ultime, va ricompresa la variabile rappresentata dal volume di vendita laddove va riconosciuta una proporzionalità inversa tra prezzo negoziato e dimensione della popolazione di pazienti ammessi al trattamento (*price-volume agreements*). Attualmente i criteri di price-volume vengono spesso disattesi nei processi di approvazione dei prezzi. Per esempio, il

bevacizumab, anticorpo monoclonale ad azione antiangiogenetica, è uno dei farmaci biologici ad alto costo per il quale diversi Paesi hanno ritenuto che il prezzo proposto fosse sfavorevole in termini di sostenibilità economica. Negli USA, i valori del rapporto costo/efficacia incrementale (incremental cost-effectiveness ratio - ICER) si attestano tra i 145mila e i 300mila dollari per anno di vita a seconda delle diverse indicazioni e delle diverse alternative terapeutiche<sup>28-32</sup>. Nei Paesi in cui il farmaco è stato comunque approvato, e in particolare con l'allargamento delle indicazioni all'uso, ci si sarebbe aspettati una ricontrattazione del prezzo in funzione dell'ampliamento del numero di pazienti che invece non vi è stata.

Quanto dunque il mercato influisca nella determinazione dei prezzi è ribadito in una recente *research letter* che analizza più ampiamente il prezzo dei farmaci antitumorali<sup>33</sup>. Gli autori suggeriscono che, almeno negli USA, il prezzo risulta indipendente dal loro grado di innovatività, e che i modelli di pricing attuali non sono razionali, ma semplicemente riflettono ciò che vuole il mercato.

## Conclusioni

Le analisi di costo-efficacia e gli approcci di HTA rivestono un ruolo sempre più importante nella gestione clinica ed economica dei medicinali e trovano, in Italia come all'estero, un impiego sempre più diffuso. Riferire il prezzo dei farmaci al controvalore economico del beneficio clinico è tuttora un approccio innovativo che contribuisce a razionalizzare la spesa farmaceutica pubblica. Una valutazione della rimborsabilità che impiega il metodo del VBP, inoltre, può indirizzare la ricerca clinica dell'industria principalmente verso lo studio di prodotti innovativi e di elevata efficacia e può ridurre gli investimenti nella commercializzazione di farmaci che ottengono risultati marginali o che rientrano nella classe dei "me too". Va inoltre evidenziato che le tempistiche richieste dal processo di approvazione e autorizzazione al commercio dei medicinali oncologici si sono nettamente ridotte<sup>34</sup> (condizione che non necessariamente genera un vantaggio per gli utenti), facendo venire meno una delle argomentazioni proposte a supporto dell'industria farmaceutica. In conclusione, per la determinazione del prezzo di nuovi farmaci sarebbe auspicabile l'impiego del metodo del VBP e non quello basato sul costo di sviluppo proposto dalle aziende farmaceutiche, che, in un mercato a forte valenza etica, risponde spesso solo a logiche di profitto, con una scarsa correlazione all'innovatività ed efficacia dei prodotti.

*Conflitto di interessi:* gli autori dichiarano l'assenza di conflitto di interessi.

*Ringraziamenti:* gli autori ringraziano il dott. Andrea Messori (Presidente SIFACT) per gli spunti suggeriti nella scrittura di questo articolo.

## Bibliografia

- Mariotto AB, Yabroff KR, Shao Y, Feuer EJ, Brown ML. Projections of the cost of cancer care in the United States: 2010-2020. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 117-28.
- IMS Institute for Healthcare Informatics. *Global Oncology Trend Report 2015*. 2016.
- Young RC. Value-based cancer care. *N Engl J Med* 2015; 373: 2593-5.
- Durkee BY, Qian Y, Pollom EL, et al. Cost-effectiveness of pertuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34: 902-9.
- Simou E, Koutsogeorgou E. Effects of the economic crisis on health and healthcare in Greece in the literature from 2009 to 2013: a systematic review. *Health Policy* 2014; 115: 111-9.
- Success rates for experimental drugs falls. Reuters. 2014 Feb Available at: <http://www.reuters.com/article/us-pharmaceuticals-success-idUSTRE71D2U920110214> [cited 16 February 2016]
- Avorn J. The \$2.6 billion pill: methodologic and policy considerations. *N Engl J Med* 2015; 372: 1877-9.
- Kocher R, Roberts B. The calculus of cures. *N Engl J Med* 2014; 370: 1473-5.
- Messori A, Santarlasci B, Trippoli S, Vaiani M. Controvalore economico del farmaco e beneficio clinico: stato dell'arte della metodologia e applicazione di un algoritmo farmacoeconomico. *PharmacoEconomics Italian Research Articles* 2003; 5: 53-67.
- Prasad V, Mailankody S. How should we assess the value of innovative drugs in oncology? Lessons from cost-effectiveness analyses. *Blood* 2015; 126: 1860-1.
- DiMasi JA, Grabowski HG. The cost of biopharmaceutical R&D: is biotech different? *MDE Manage Decis Econ* 2007; 28: 469-79.
- Weil A. Paying for value in cancer care. 2015. *Health Affairs blog*. Available at: <http://healthaffairs.org/blog/2015/10/29/paying-for-value-in-cancer-care/>. [cited 3 February 2016]
- Curto A, Rancati E, Duranti S, Garattini L. Value Based Pricing: la nuova frontiera nella fissazione dei prezzi dei farmaci? *Quaderni di farmacoeconomia* 2014; 23: 32-9.
- Traversa G. Conoscere il prezzo vero dei farmaci: un vantaggio per i cittadini europei. *Ricerca e Pratica* 2015; 31: 124.
- Raftery J. Value based pricing: can it work? *BMJ* 2013; 347: f5941.
- Neumann 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.
- Djulbegovic B. Value-based cancer care and the excessive cost of drugs. *JAMA Oncol* 2015; 1: 1301-2.
- Ellis LM, Bernstein DS, Voest EE, et al. American Society of Clinical Oncology perspective: raising the bar for clinical trials by defining clinically meaningful outcomes. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1277-80.
- Dilla T, Lizan L, Paz S, et al. Do new cancer drugs offer good value for money? The perspectives of oncologists, health care policy makers, patients, and the general population. *Patient Prefer Adherence* 2015; 10: 1-7.
- van Harten WH, Wind A, de Paoli P, Saghatchian M, Oberst S. Actual costs of cancer drugs in 15 European countries. *Lancet Oncol* 2016; 17: 18-20.
- Lustgarten A. Drug testing goes offshore. *Fortune* 2005; 152: 66-70, 72.
- Palozzo AC. New drugs: how much are they worth? The Italian registries: a model to evaluate appropriateness and effectiveness. *European Journal of Hospital Pharmacy* 2012; 19: 398-403.
- Palozzo AC, Messori A. Comment on: "Disinvestment and value-based purchasing strategies for pharmaceuticals: an international review". *Pharmacoeconomics* 2016; 34: 419-20.
- Addis A, Costa E, De Palma R, et al.; Aziende Farmaceutiche partecipanti ai lavori del PRIER II. [Considerations on limits and profits of registries]. *Recenti Prog Med* 2015; 106: 425-35.
- Kitamura M, Koch J. When new cancer treatments fail, Italy wants its money back. *The Washington Post*. 2016 Jan Available at: <http://washpost.bloomberg.com/Story?docId=1376-NYQACO6K50Y001-06OSLPC4HET-GH4AAG518962E90> [cited 27 February 2016].
- AIFA website, 2016. Available at: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/strategie-innovative-la-sostenibilit%C3%A0-della-spesa-farmaceutica-l%E2%80%99sempio-di-aifa-sulla-stamp> [cited 27 February 2016]
- Garattini L, Curto A. Contratti d'esito in Italia: ne vale davvero la pena? *Quaderni di Farmacoeconomia* 2014; 24: 7-9.
- Shiroiwa T, Fukuda T, Tsutani K. Cost-effectiveness analysis of bevacizumab combined with chemotherapy for the treatment of metastatic colorectal cancer in Japan. *Clin Ther* 2007; 29: 2256-67.
- Chien CR, Shih YC. Economic evaluation of bevacizumab in the treatment of non-small cell lung cancer (NS-CLC). *Clinicoecon Outcomes Res* 2012; 4: 201-8.
- Refaat T, Choi M, Gaber G, et al. Markov model and cost-effectiveness analysis of bevacizumab in HER2-negative metastatic breast cancer. *Am J Clin Oncol* 2014; 37: 480-5.
- CATT Research Group, Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011; 364: 1897-908.
- Minion LE, Bai J, Monk BJ, et al. A Markov model to evaluate cost-effectiveness of antiangiogenesis therapy using bevacizumab in advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2015; 137: 490-6.
- Mailankody S, Prasad V. Five years of cancer drug approvals: innovation, efficacy, and costs (Research letter). *JAMA Oncol* 2015; 1: 539-40.
- Light DW, Lexchin J. Why do cancer drugs get such an easy ride? *BMJ* 2015; 350: h2068.

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Angelo C. Palozzo

UOC di Farmacia

Istituto Oncologico Veneto IRCCS

Via Gattamelata 64

35128 Padova

E-mail: [angelo.palozzo@ioveneto.it](mailto:angelo.palozzo@ioveneto.it)