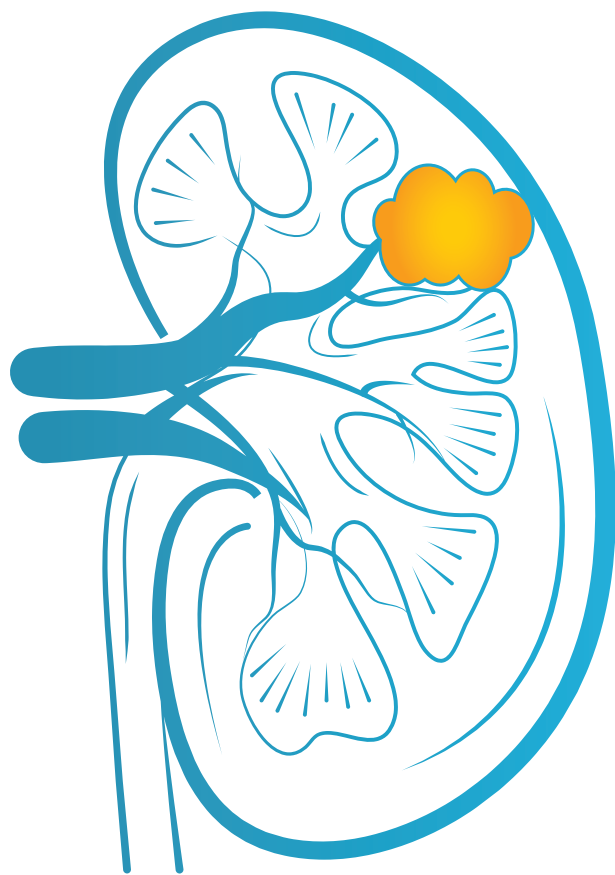


VOL 10 / ANNO 2015 / PAG 73-80

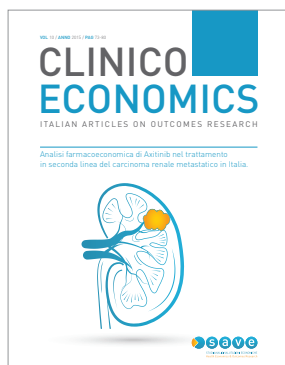
# CLINICO ECONOMICS

ITALIAN ARTICLES ON OUTCOMES RESEARCH

Analisi farmacoeconomica di Axitinib nel trattamento  
in seconda linea del carcinoma renale metastatico in Italia.



STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE  
Health Economics & Outcomes Research



ClinicoEconomics è una rivista peer-reviewed di farmacoeconomia e di outcomes research sulle conseguenze economiche e di politica sanitaria di dispositivi medici e strategie farmacologiche. Obiettivo della Rivista è quello di pubblicare in modo rapido e conciso lavori sull'impatto clinico ed economico in tutte le principali aree terapeutiche, valutazioni in tema di sicurezza, di efficacia nella pratica clinica, di costo-efficacia, di costo-utilità e di costo-beneficio nell'uso sostenibile dei farmaci e dei dispositivi medici.

[www.clinicoeconomics.info](http://www.clinicoeconomics.info)

#### Direttore Responsabile

Marta Vinci

#### Project Assistants

Ersilia Miglioli  
M. Chiara Valentino

#### Editor-in-Chief

Giorgio L. Colombo

#### Editorial Board

Alberto Aronica	Maurizio Manto
Giacomo M. Bruno	Chiara Ottolini
Mauro Caruggi	Martino Recchia
Mauro De Rosa	Edgardo Somigliana
Sergio Di Matteo	Enrico Torre
Franco Maggiolo	Elena Varin
	Pierluigi Viale

#### Progetto grafico e impaginazione

newattitude comunicazione



[www.savestudi.it](http://www.savestudi.it)

© S.A.V.E. S.r.l. 2015

Volume n. 10 / 2015 alla Pubblicazione peer-reviewed open access

**ClinicoEconomics Italian Articles on Outcomes Research (Print ISSN 2282-8087; Online ISSN 2282-8095) è una rivista annuale pubblicata da S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche S.r.l. via G. Previati 74, 20149 Milano, Italia - [www.clinicoeconomics.info](http://www.clinicoeconomics.info)**

Registrazione del Tribunale di Milano n. 368 del 14/07/2011

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue.

Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi la fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte di S.A.V.E. S.r.l.

**Nota dell'Editore:** nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà tenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni od inesattezze nella stessa.



This is an Open Access article which permits unrestricted non commercial use, provided the original work is properly cited.

# Analisi farmacoeconomica di Axitinib nel trattamento in seconda linea del carcinoma renale metastatico in Italia.

Sergio Di Matteo<sup>1</sup>, Giacomo M. Bruno<sup>1</sup>, Camillo Porta<sup>2</sup>, Giorgio L. Colombo<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche, Milano, Italia

<sup>2</sup> S.C. di Oncologia Medica, Fondazione I.R.C.C.S. Policlinico San Matteo, Pavia, Italia

<sup>3</sup> Università di Pavia, Dipartimento di Scienze del Farmaco, Pavia, Italia

## ABSTRACT

Il carcinoma a cellule chiare del rene è la forma più comune di tumore maligno primitivo del rene. Obiettivo del presente lavoro è stato quello di sviluppare un'analisi farmacoeconomica che valuti la risposta dei farmaci utilizzati in seconda linea per il trattamento del carcinoma renale, confrontando i tre regimi di trattamento oggi maggiormente impiegati per questa tipologia di pazienti.

E' stato sviluppato un modello di analisi markoviano, dopo fallimento della prima linea di trattamento, considerando i seguenti farmaci: Axitinib, Everolimus e Sorafenib. L'analisi incrementale di costo-efficacia è stata effettuata considerando come outcome la PFS (Progression free survival); i costi sono stati valutati considerando la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale.

Nei dodici mesi di simulazione del modello, il numero di pazienti trattati con Axitinib che rimane in progression free risulta leggermente superiore a quello dei pazienti trattati rispettivamente con Everolimus e Sorafenib. Il costo per mese di PSF risulta più contenuto nei pazienti con Axitinib. Dall'analisi condotta, Axitinib emerge come strategia costo-efficace nel confronto con gli altri regimi terapeutici nel trattamento in seconda linea del carcinoma renale a cellule chiare. I risultati sono stati confermati dall'analisi di sensibilità.

## KEY WORDS

Carcinoma renale, Axitinib, Sorafenib, Everolimus, Farmacoeconomia, Costo-efficacia.

### Corrispondence:

**Sergio Di Matteo**

S.A.V.E.

Studi Analisi

Valutazioni Economiche

Via Previati, 74

20149 Milano - Italia

Tel. +39 02.48519230

Fax +39 02.73960369

sergio.dimatteo@savestudi.it

## INTRODUZIONE

L'attuale disponibilità di ben 7 farmaci a bersaglio molecolare per il trattamento del carcinoma renale metastatico (mRCC) ha modificato radicalmente, per il meglio, la prognosi dei numerosi pazienti affetti da questa neoplasia, più che raddoppiandone l'aspettativa di vita rispetto a soli 10 anni fa (Heng DY, 2013).

Tuttavia, nonostante questi indubbi progressi, praticamente tutti i pazienti, dopo un iniziale controllo di malattia ottenuto con una prima linea di terapia (per lo più rappresentata da un inibitore tirosinchinasico dei recettori del *vascular endothelial growth factor* – VEGF) e quantificabile in circa 9-11 mesi per la maggior parte di loro (Motzer RJ, 2007; Escudier B, 2007; Sternberg CN, 2010), sono purtroppo destinati a progredire.

Per quanto, nel passaggio tra una linea di trattamento e l'altra, si osservi una riduzione del numero dei pazienti trattabili (causa decesso o deterioramento clinico), rimane comunque una rilevante quota di questi pazienti che necessiterà di un trattamento di seconda (ed ulteriore) linea.

Al momento attuale, ed in attesa della registrazione di due nuovi farmaci, le linee guida nazionali ed internazionali (AIOM, 2014; Escudier B, 2014; NCCN, 2016; Ljungberg B, 2014) consigliano, a fallimento di una prima linea con un inibitore tirosinchinasico dei recettori del VEGF, il ricorso ad uno dei due seguenti farmaci: l'Everolimus, un inibitore orale del *mammalian target of rapamycin* (mTOR), una chinasi serin-treoninica pesantemente implicata nella regolazione del metabolismo cellulare, ovvero l'Axitinib, un potente inibitore di terza generazione dei recettori del VEGF. Anche il Sorafenib, dimostratosi in grado di prolungare la sopravvivenza globale rispetto al Temsirolimus in uno studio randomizzato condotto in seconda linea (Hutson TE, 2013), è generalmente considerata un'opzione terapeutica accettabile, ancorchè dotata di un minor livello di evidenza e grado di raccomandazione (Escudier B, 2014).

In assenza di uno studio di confronto testa a testa, la scelta tra queste due opzioni è perlopiù basata su con-

fronti indiretti – ovviamente metodologicamente scorretti e potenzialmente fuorvianti – tra i due relativi studi registrativi (Motzer RJ, 2008; Rini BI, 2011), nonché da considerazioni legate alle caratteristiche di ciascun paziente (comprese le sue co-morbidità), alle specifiche caratteristiche del tumore nel singolo paziente, nonchè all'obiettivo terapeutico al quale si vuole mirare (prolungamento della sopravvivenza, piuttosto che palliazione dei sintomi, piuttosto che miglioramento della qualità della vita), considerazioni che, nel loro complesso, guidano quotidianamente la nostra scelta clinica (Porta C, 2010).

Proprio a causa di questa inevitabile aleatorietà di scelta, dovuta, come detto, alla mancanza di uno studio testa a testa tra le due opzioni terapeutiche attualmente disponibili, e tenendo in conto le crescenti problematiche relative all'impatto economico di questi farmaci, ed alla loro sostenibilità, alle considerazioni di cui sopra si stanno sempre più frequentemente affiancando considerazioni, e vere e proprie valutazioni formali, farmaco-economiche (Shen C, 2014).

Partendo da queste premesse, obiettivo del presente lavoro è quello di sviluppare un'analisi farmacoeconomica del trattamento del mRCC in seconda linea, confrontando le tre opzioni maggiormente utilizzate nella pratica clinica: Axitinib, Everolimus e Sorafenib.

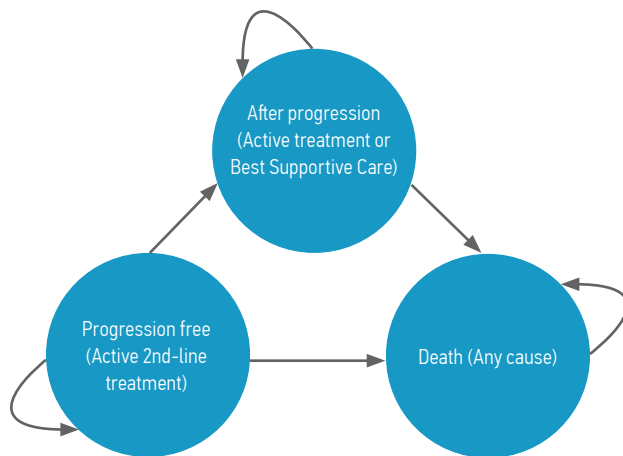
## MATERIALI E METODI

Per le finalità del presente lavoro è stato utilizzato un modello di Markov che simula l'evoluzione della malattia attraverso la transizione verso stati di salute successivi, secondo definite probabilità. Ogni ciclo di valutazione è fissato, nel caso in questione, ad un mese, in considerazione della breve durata della malattia. La struttura del modello è illustrata in Figura 1 e descrive come i pazienti che hanno già sperimentato il fallimento nella prima linea di trattamento passino all'utilizzo di farmaci indicati in seconda linea, con i quali possono tenere sotto controllo la patologia (Progression Free), o sviluppare un'ulteriore progressione per la quale il paziente può essere suscettibile di un Active Treatment or Best

Supportive Care. La morte è uno stato cosiddetto assorbente, da cui non sono possibili ulteriori transizioni.

**FIGURA 1**

Struttura del modello di Markov



L'analisi di costo-efficacia è stata effettuata considerando la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale. Il principale outcome considerato è stato il costo rapportato alla progression free survival (PFS); i costi sanitari diretti sono stati valorizzati con riferimento all'anno 2013. L'orizzonte temporale considerato nel modello è stato di 1 anno e per tale ragione i costi non sono stati sottoposti a procedura di sconto (AIES, 2009). Per valutare il parametro di costo-efficacia, è stato utilizzato il rapporto incrementale di costo-efficacia l'ICER (Incremental Cost Effectiveness Ratio). L'ICER descrive le risorse aggiuntive che devono essere utilizzate per ottenere il beneficio aggiuntivo e si calcola misurando differenza di costo ( $\Delta C$ ) diviso per la differenza di efficacia ( $\Delta E$ ) tra due alternative proposte. Il risultato finale è stato infine sottoposto ad analisi di sensibilità univariata.

**DATI DI EFFICACIA E PROFILO DI TOLLERABILITÀ**

Negli ultimi anni si è avuto un grande sviluppo di nuove alternative terapeutiche per il trattamento del carcinoma renale avanzato e/o metastatico. Sunitinib rappresenta attualmente il farmaco più utilizzato nel

trattamento di prima linea in Italia. Quando insorge una progressione della malattia è possibile utilizzare altre molecole, appartenenti sia alla classe delle tirosin-chinasi (TKI) come Axitinib e Sorafenib, che agli inibitori del mTOR come Everolimus. Axitinib presenta un'attività molto interessante, sostenuta da uno studio comparativo verso Sorafenib (Rini et al, 2011). Non ci sono, al contrario, studi diretti di confronto randomizzati tra Axitinib ed Everolimus.

Un recente lavoro di confronto indiretto basato sulla tecnica della Mixed Treatment Comparison (MTC) (Dranitsaris et al., 2013), ha utilizzato la PFS (progression free survival) come outcome clinico per confrontare l'efficacia tra i tre farmaci e l'Hazard Ratio (HR) per sintetizzare l'esito del confronto indiretto vs placebo. Lo studio di Dranitsaris et al. non stratifica però l'analisi in base alla prima linea di trattamento e pertanto, considerando che la maggior parte dei pazienti in Italia è trattato in prima linea con il farmaco Sunitinib, si è preferito, ai fini del nostro lavoro, utilizzare i dati delle sottoanalisi specifiche dello studio AXIS (per Axitinib e Sorafenib) e RECORD-1 (per Everolimus).

Nello studio AXIS (Rini et al., 2011) la PFS mediana dei pazienti pretrattati con Sunitinib è stata di 4,8 mesi nei pazienti del braccio Axitinib e 3,4 mesi per quelli del gruppo Sorafenib. Nello studio RECORD-1, i pazienti pretrattati con il solo Sunitinib hanno presentato una PFS mediana di 4,6 mesi (Calvo et al., 2012).

Per quanto riguarda il profilo di tollerabilità dei tre farmaci, è stata considerata l'incidenza degli eventi avversi di grado 3 e 4 riportata nello studio AXIS (Rini et al., 2011) per tutti i pazienti trattati con Axitinib e Sorafenib e nello studio RECORD-1 (Motzer et al., 2008) per tutti i pazienti del braccio Everolimus.

**COSTI E CONSUMO DI RISORSE**

**COSTO DELLE TERAPIE FARMACOLOGICHE**

I costi giornalieri e le posologie delle terapie oggetto di esame sono presentati in Tabella 1 (Regione Veneto, Mini scheda HTA Inlyta).

Nel calcolo del costo complessivo di trattamento dei pazienti, nel periodo dei dodici mesi presi in esame, sono stati considerati gli accordi di risk sharing che prevedono per Axitinib ed Everolimus un Payment by Results (PbR) del 100% per i pazienti non responder a 3 mesi. Per Sorafenib si tratta di un cost-sharing, equivalente ad uno sconto del 50% del prezzo dei primi 3 mesi/3 cicli di trattamento.

### TABELLA 1

Costo delle principali terapie per mRCC 2a linea

Molecola	Unità posologica	Dose giornaliera	Costo die (€)*§
Axitinib	5 mg	10 mg	118,42
Sorafenib	200 mg	800 mg	126,28
Everolimus	10 mg	10 mg	127,07

\*Costo complessivo IVA 10%

§Costo die al lordo di eventuali meccanismi di condivisione del rischio

### TABELLA 2

Costo unitario degli eventi avversi

	grado 3	grado 4
Diarrea	€ 0,0	€ 3.356,0
Ipertensione	€ 379,6	€ 1.024,0
Fatica	€ 267,2	€ 6.788,9
Nausea	€ 375,0	€ 375,0
Vomito	€ 375,0	€ 375,0
Tosse	€ 169,1	€ 2.146,0
Mucosite	€ 50,5	€ 51,5
Stomatite	€ 2.544,6	€ 2.544,6
Rash	€ 310,0	€ 310,0
Infezione	€ 180,7	€ 8.277,7
Pneumopatia	€ 183,3	€ 4.160,7
Dispnea	€ 169,1	€ 2.146,0
Anemia	€ 2.865,3	€ 3.001,1
Neutropenia	€ 0,0	€ 5.140,5
Trombocitopenia	€ 0,0	€ 442,9
Linfopenia	€ 1.802,0	€ 1.802,0

In aggiunta ai costi farmaceutici, per la valorizzazione degli eventi avversi più significativi associati ai tre trattamenti, si è fatto riferimento ad un lavoro farmacoeconomico nel carcinoma renale in Italia (Ravasio et al, 2011) in cui erano stati analizzati gli eventi di grado 3 o 4. In alcuni casi, per eventi non riportati nel lavoro di Ravasio et al, si è attribuito un costo sulla base della corrispondente tariffa DRG. Nella Tabella 2 sono riportati questi dati.

### COSTI GENERALI DI GESTIONE DEI PAZIENTI

Nella Tabella 3 sono illustrati i costi annuali e mensili di gestione (farmaci, ospedalizzazioni, costi ambulatoriali) dei pazienti con carcinoma renale, ricavati da un lavoro sui database amministrativi della regione Friuli-Venezia Giulia (Mantovani et al., 2008).

### TABELLA 3

Costo (euro) gestione paziente con mRCC

	Costo anno	Costo mese
Ospedale	€ 11.670	€ 973
Farmaci	€ 875	€ 73
Ambulatorio	€ 1.147	€ 96
<b>Totale</b>	<b>€ 13.692</b>	<b>€ 1.141</b>

Ai fini della nostra analisi, al paziente nello stato di progression free sono stati attribuiti i costi di acquisizione delle tre terapie di riferimento, i costi di gestione degli eventi avversi e i costi ambulatoriali. Una volta che il paziente usciva dallo stato di progression free ed entrava nello stato di post-progression, gli si attribuivano i costi generali della best supportive care, come riportati in Tabella 3 (ospedale, farmaci, ambulatorio).

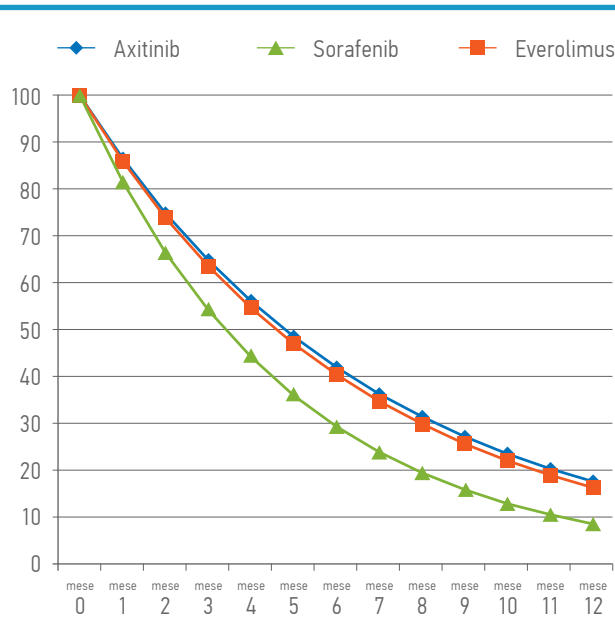
Nel caso base dell'analisi, i costi e gli esiti sono stati calcolati su un orizzonte temporale di 12 mesi. In quest'ambito, la durata delle terapie di seconda linea è stata assunta equivalente alla PFS. Inoltre, a tutti i pazienti è stata attribuita una probabilità di morte che, in maniera conservativa, era uguale per tutti e tre i bracci di trattamento.

## RISULTATI

Sulla base dei valori mediani di PFS, è stato costruito il grafico riportato in Figura 2 dove vengono raffigurate le curve dei pazienti in progression free al passare dei mesi per tutta la durata dell'analisi.

**FIGURA 2**

Curve di PFS calcolate nel modello

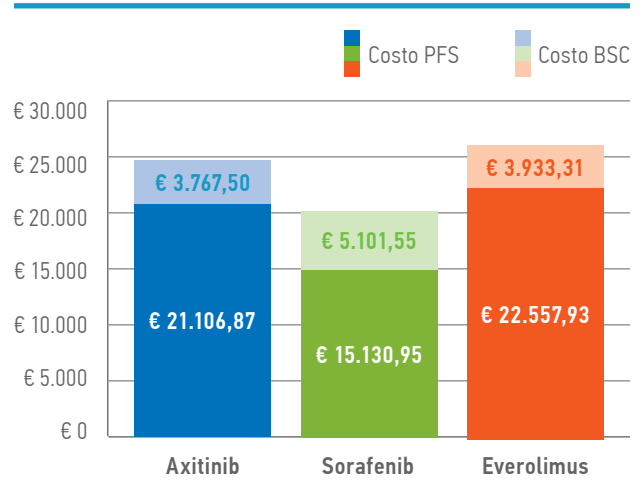


La Figura 3 riporta i costi medi per paziente nell'anno di trattamento. I costi sono ripartiti per le due voci principali: costo durante il periodo di PFS e costo post progressione (best supportive care, BSC).

La Tabella 4 illustra la sintesi dell'analisi farmaco-economica con i farmaci ordinati, come indicato in letteratura, dal meno costoso al più costoso. Essa mostra come il costo medio per mese di PFS (progression free

**FIGURA 3**

Costi dei diversi trattamenti



survival) sia di 5.182 € per Axitinib, 5.759 € per Everolimus e 5.951 € per Sorafenib. I dati soprariportati permettono, inoltre, di calcolare i valori di costo-efficacia incrementale (ICER) che risultano essere 3.316 € (Axitinib vs Sorafenib). Everolimus si presenta, rispetto ad Axitinib, come un farmaco più costoso e meno efficace (dominato).

## ANALISI DI SENSIBILITÀ

Per testare la robustezza della nostra analisi è stata condotta un'analisi di sensibilità ad una via sulle principali voci di costo ed efficacia (Figura 4). In tutte le simulazioni condotte, i risultati del caso base sono stati confermati.

## DISCUSSIONE

La speranza e la qualità di vita delle persone con carcinoma renale sono enormemente migliorate nell'arco

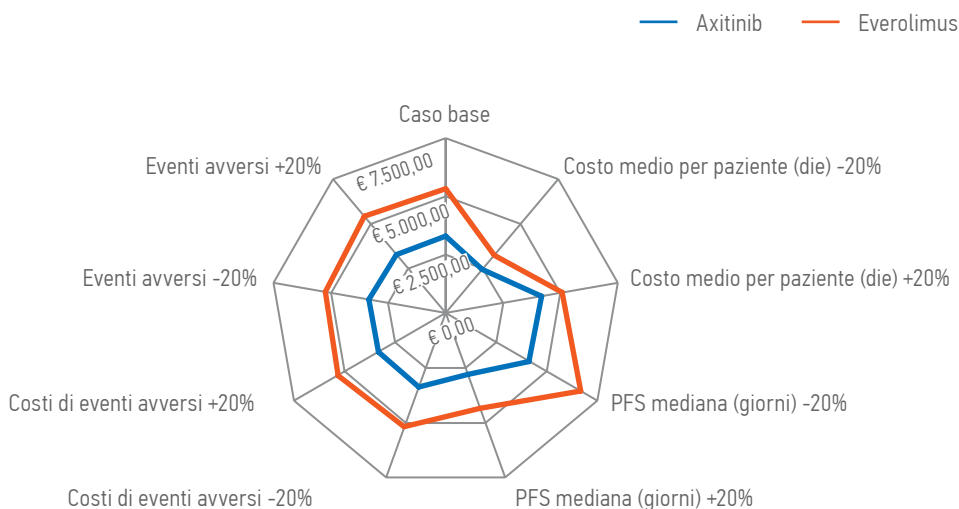
**TABELLA 4**

Risultati: Analisi dei costo-efficacia incrementale (ICER) per i diversi trattamenti (Sorafenib è il caso base)

Trattamento	Costo medio per paziente	PFS mediana	Costo medio per mese di PFS	Delta costi	Delta PFS	ICER
Sorafenib	€ 20.232	3,4	€ 5.951			
Axitinib	€ 24.874	4,8	€ 5.182	€ 4.642	1,4	€ 3.316
Everolimus	€ 26.491	4,6	€ 5.759	€ 6.259	1,2	Dominato

FIGURA 4

Grafico analisi di sensibilità



degli ultimi anni. A tale proposito è stata condotta, utilizzando la prospettiva del SSN, un'analisi di costo-efficacia incrementale di ciascun regime di trattamento per pazienti con carcinoma renale. Dai risultati del modello, Axitinib emerge come strategia di trattamento costo-efficace nel confronto con gli altri regimi terapeutici con un costo incrementale per mese di PFS pari a 3.316 €. Tale valore dovrebbe confrontarsi con la disponibilità a pagare degli organi decisori per ottenere unità aggiuntive di salute, ovvero con la possibilità di mettere nuove terapie a disposizione dei cittadini. Anche se non esistono soglie ufficialmente stabilite e disponibili per l'Italia in questo senso, vale la pena di ricordare gli orientamenti da parte dell'Associazione Italiana di Health Economics (AIES, 2009) o i contributi forniti da due diversi autori (Lucioni et al, 2004; Messori et al, 2003) sul tema della sostenibilità.

Lo studio proposto presenta tuttavia alcune limitazioni, la più importante delle quali riguarda le caratteristiche dei dati inseriti nel modello: variabili come efficacia (PFS), o l'incidenza di eventi avversi per esempio, si basano su studi differenti. Un'altra limitazione importante riguarda le ipotesi su cui si basa il modello (modello di Markov), che per una logica di utilizzo in chiave decisoria, potrebbero aver semplificato l'evoluzione della malattia e del suo trattamento rispetto a quanto avvie-

ne comunemente in pratica clinica. A questa tipologia di lavori occorrerebbe, infatti, affiancare una costante attività di monitoraggio e valutazione in real life tramite lo sviluppo di patient registry o l'interrogazione di database amministrativi al fine di verificare e rivalutare i risultati delle simulazioni sopra riportate per una costante verifica dell'impatto economico di un'innovazione in ambito farmaceutico.

Nonostante tutte queste limitazioni, i modelli di farmacoeconomia svolgono un ruolo fondamentale quando è necessario stabilire priorità nello stanziamento delle risorse (Colombo et al, 2013). Essi, infatti, forniscono ai decisori strumenti utili per scelte più razionali ed efficaci. Raccogliendo i dati appropriati e integrando questi dati all'interno di modelli è possibile ottenere una stima del rapporto costo-efficacia delle diverse strategie di trattamento dei pazienti e fornire elementi significativi da confermare in valutazioni farmacoeconomiche prospettiche.

#### CONFLICTS OF INTEREST

The Authors are employees of independent research organizations and maintained independent scientific control over the study, including data analysis and interpretation of final results.



## BIBLIOGRAFIA

- » Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol* 2013;14:141-8.
- » Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in met-astatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:115-24.
- » Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007;370:2103-11.
- » Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or met-astatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28:1061-8.
- » Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). Linee guida. Tumori del rene. Associazione Italiana Oncologia Medica, 2012; pagg. 1-63.
- » Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25(Suppl. 3): 49-56.
- » [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/kidney.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf)
- » Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur Urol* 2015;67:913-24.
- » Hutson TE, Escudier B, Esteban E, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus Sorafenib as second-line therapy after Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2014;32:760-7.
- » Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Efficacy of Everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372:449-56.
- » Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of Axitinib versus Sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011;378:1931-9.
- » Porta C, Bellmunt J, Eisen T, Szczylik C, Mulders P. Treating the individual: The need for a patient-focused approach to the management of renal cell carcinoma. *Cancer Treat Rev* 2010;36:16-23.
- » Shen C, Chien CR, Geynisman DM, Smieliauskas F, Shih YC. A review of economic impact of targeted oral anticancer medications. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2014;14:45-69.
- » Italian Health Economics Association-Associazione Italiana di Economia Sanitaria (AIES). Italian Guidelines proposal on how to conduct economic evaluation studies of health programs. *Pharmacoeconomics-Italian Research Articles*; 2009;11:83-93
- » Dranitsaris G, Schmitz S, Reuben J. Broom Small molecule targeted therapies for the second-line treatment for metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and indirect comparison of safety and efficacy; *J Cancer Res Clin Oncol* (2013) 139:1917-1926
- » Calvo E, Escudier B, Motzer RJ, Everolimus in metastatic renal cell carcinoma: Subgroup analysis of patients with 1 or 2 previous vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapies enrolled in the phase III RECORD-1 study. *European Journal of Cancer* 48 (2012) 333 -339
- » Regione Veneto: Mini Scheda HTA Axitinib
- » Ravasio R, Ortega C, Sabbatini R, Porta C. Bevacizumab plus Interferon- $\alpha$  versus Sunitinib for First-Line Treatment of Renal Cell Carcinoma in Italy. A Cost-Minimization Analysis. *Clin Drug Investig* 2011; 31 (7): 507-517
- » Mantovani L, Morsanutto A, Tosolini F et al. The burden of renal cell cancer: a retrospective longitudinal study on occurrence, outcomes and cost using an administrative claims database. *EJC Suppl* 2008;6(14):46-51

- » Lucioni C, Ravasio R. How to evaluate the results of a pharmacoeconomic study? Come valutare i risultati di uno studio farmacoeconomico? *Pharmacoecon Ital Res Artic.* 2004;121–130. Italian.
- » Messori A, Santarlasci B, Trippoli S, Vaiani M. Clinical benefit and economic value: methodology and economic application. *Controvalore economico del farmaco e beneficio clinico: Stato dell'arte della metodologia e applicazione di un algoritmo farmacoeconomico.* *Pharmacoecon Ital Res Artic.* 2003;5:53–67. Italian.
- » Colombo GL, Di Matteo S, Maggiolo F. Antiretroviral therapy in HIV-infected patients: a proposal to assess the economic value of the single-tablet regimen. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2013;5:59–68.





STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE  
Health Economics & Outcomes Research

[www.clinicoeconomics.info](http://www.clinicoeconomics.info) | [www.savestudi.it](http://www.savestudi.it) | [www.savedigital.it](http://www.savedigital.it)