

SCHEDA FARMACO

Principio attivo (nome commerciale)	XTANDI (enzalutamide)	
Forma farmaceutica e dosaggio, posologia, prezzo, regime di rimborsabilità, ditta	112 cps (40 mg) Posologia: 160 mg/die (4 capsule da 40 mg) Prezzo: 3.362 euro/confezione * Regime rimborsabilità: Cnn ** Azienda titolare dell'AIC: Astellas Pharma SpA <i>* conversione in euro (21 maggio 2014) del prezzo riportato nel report del NICE ¹</i> <i>** Per maggiori informazioni si veda ESTAV-3-M, numero 14, dicembre 2013. Sito web: http://portale-mav.estav-centro.toscana.it/e3m-12-2013-14.pdf</i>	
Indicazione terapeutica	Xtandi è indicato per il trattamento di soggetti adulti maschi con cancro della prostata metastatico resistente alla castrazione (CRPC) nei quali la patologia è progredita durante o al termine della terapia con docetaxel.	
Spesa per paziente trattato (euro, posologia/durata)	30.254 euro <i>(sulla base di una durata mediana del trattamento di 8,3 mesi,² per un totale di 9 confezioni)</i>	
Fonte dei dati: scheda tecnica se non diversamente indicato.		
Uso potenziale in Area Vasta	Numero di pazienti (anno)	40 §
	Ipotesi di spesa annua (euro)	1,2 milioni

§ Secondo il rapporto AIOM-AIRTUM (2012),³ i pazienti con CRPC metastatico che nel 2012 erano suscettibili di ulteriore terapia sono stimabili in circa 5.450, di cui 4.900 sono stati effettivamente trattati con chemioterapia. Di questi, 4.167 hanno ricevuto una chemioterapia a base di docetaxel; di questi, circa 2.419 sono suscettibili di ulteriore terapia con enzalutamide dopo l'ulteriore progressione. Partendo da quest'ultimo dato, si stima per la Toscana un popolazione pari a 1/17 di quella nazionale. Ulteriori aggiustamenti relativi al bacino di utenza in Area Vasta Centro hanno portato alla determinazione del valore.

Analisi degli studi clinici: confronti diretti

Indicazione	Trattamento sperimentale (numero pazienti)	Comparator (numero pazienti)	End-point	Risultato	Referenza
Cancro della prostata metastatico resistente alla castrazione nei quali la patologia è progredita durante o al termine della terapia con docetaxel	Enzalutamide * (800)	Placebo (399)	OS**	Enzalutamide vs placebo: 18,4 mesi vs 13,6 mesi (HR 0,63, IC95%: 0,53 - 0,75; p < 0,001)	Scher et al. 2012
			PFS radiografica	Enzalutamide vs placebo: 8,3 mesi vs 2,9 mesi (HR 0,40, CI 95%: 0,350 - 0,466; p < 0,0001) ***	

* 160mg/die.

** All'effettuazione dell'analisi ad interim. Sulla base di questi dati, lo studio è stato interrotto ed è stato consentito il cross-over dei pazienti dal braccio con placebo a quello con enzalutamide. Anche i dati ottenuti da un'analisi descrittiva effettuata su tutti i decessi registrati sulla popolazione ITT hanno confermato i risultati dell'analisi ad interim, con 344 decessi su 800 pazienti (43%) nel gruppo enzalutamide e 232 decessi su 399 pazienti (58,1%) nel gruppo placebo (HR 0,62, IC95%: 0,52-0,73; p<0.05).

*** L'analisi ha rilevato 216 decessi senza progressione documentata e 645 eventi con progressione documentata, 303 dei quali (47%) erano dovuti a progressione nei tessuti molli, 268 (42%) a progressione di lesioni ossee e 74 (11%) dovuti sia a lesioni dei tessuti molli sia ossee.

PROFILO DI SICUREZZA. Eventi avversi grado ≥ 3 enzalutamide vs placebo: 362/800 (45%) vs 212/399 (53%). Eventi avversi di qualsiasi grado di origine cardiaca enzalutamide vs placebo: 49/800 (6%) vs 30/399 (8%); di grado ≥ 3 : 7/800 (1%) vs 8/399 (2%).

I pazienti nel braccio sperimentale hanno riportato un numero maggiore dei seguenti eventi avversi: affaticamento, diarrea, vampate di calore, dolore muscolo-scheletrico, emicrania.

Abbreviazioni: PFS, progression-free survival; OS, overall survival; HR, Hazard ratio.



ESTAV Centro • Sede legale 50125 Firenze Viale Michelangiolo 41 • Telefono 055 6577 328-453 • Fax 055 6577547

P.I. e C.F. 05577300485 • www.estav-centro.toscana.it • direzione@estav-centro.toscana.it

Confronti indiretti

Non disponibili

Spesa per paziente (posologia/durata) con la nuova terapia

Principio attivo (SPECIALITA')	Confezione	Prezzo ex-factory (euro/confezione)	Numero di confezioni per l'intera durata del trattamento	Costo terapia per paziente (euro)	Situazione contrattuale/modalità di acquisto
Enzalutamide (XTANDI)	112 cps; 40 mg/cps	3.362 *	9 **	30.258	Nuovo prodotto
		2.667 ***		24.000	

* conversione in euro del 21 maggio 2014 del prezzo riportato nel report del NICE. ¹

** sulla base di una durata mediana del trattamento di 8,3 mesi, ² per un totale di 9 confezioni.

*** Prezzo costo-efficace stimato.

Spesa per paziente (posologia/durata) con il trattamento di riferimento

Principio attivo (SPECIALITA')	Confezione	Prezzo cessione Estav centro (euro/confezione)	Numero di confezioni per l'intera durata del trattamento	Costo terapia per paziente (Euro)	Situazione contrattuale/modalità di acquisto
Cabazitaxel (JEVTANA)	1FL 60mg 1,5ml+1FL	3.250 §	5 §§§	16.250	271/13
Abiraterone (ZYTIGA)	1 FL 120 cpr, 250mg/cpr	2.743 §	8 #	21.944	574/13

§ prezzo di cessione ESTAV-Centro (aggiornato al 21 maggio 2014).



ESTAV Centro • Sede legale 50125 Firenze Viale Michelangiolo 41 • Telefono 055 6577 328-453 • Fax 055 6577547

P.I. e C.F. 05577300485 • www.estav-centro.toscana.it • direzione@estav-centro.toscana.it

§§ considerando un dosaggio di $75\text{mg}/\text{m}^2$ ogni 3 settimane per un anno di trattamento $[(75 \times 1,73) \times 12] / 80 \text{ mg}$.

§§§ Il costo terapia per paziente è stato calcolato sulla base dei dati che derivano dal trial registrativo:¹⁰ dose per ciclo 43,25 mg (considerando un individuo con superficie corporea di $1,73 \text{ m}^2$); numero di cicli per paziente 6. Per il calcolo sono stati considerati 5 flaconi.

considerando un trattamento mediano di 8 mesi $(240\text{gg})^{11}$ di terapia con abiraterone = $[(240\text{gg} \times 4\text{cpr-die})/120 \text{ cpr-cnf}]$



ESTAV Centro • Sede legale 50125 Firenze Viale Michelangiolo 41 • Telefono 055 6577 328-453 • Fax 055 6577547

P.I. e C.F. 05577300485 • www.estav-centro.toscana.it • direzione@estav-centro.toscana.it

Rapporto costo-efficacia (se applicabile)	<p>La ricerca di letteratura condotta attraverso l'uso della banca dati Pubmed versione Medline (sito: www.pubmed.org, accesso al 21 maggio 2014) per mezzo delle parole chiave enzalutamide AND (cost[titl] OR economic[titl]), ha riportato uno studio pubblicato.⁴</p> <p>Lo studio (Wilson et al. 2013)⁴ ha valutato il profilo di costo-efficacia di 3 farmaci (cabazitaxel, abiraterone, enzalutamide) per il trattamento del tumore della prostata ormono-refrattario (CRPC, castration resistant prostate cancer). I risultati hanno riportato un profilo favorevole per abiraterone vs placebo (\$123.4 K/QALY guadagnato), sfavorevole per cabazitaxel vs placebo e enzalutamide vs placebo (\$163.2 K/QALY guadagnato e \$154.3 K/QALY guadagnato, rispettivamente).</p> <p>Oltre allo studio di Wilson et al. 2013, nella presente valutazione è riportata una stima del profilo di costo-efficacia per enzalutamide utilizzando una valutazione farmaco-economica iper-semplificata finalizzata alla stima del prezzo "value-based".⁵⁻⁹</p> <p>I risultati dell'analisi hanno riportato un prezzo costo-efficace per enzalutamide pari a 2.667 euro/confezione.</p> <p>Tale valore è stato ottenuto attribuendo ai 4,8 mesi di OS (beneficio incrementale) riportati nello studio di Scher et al. 2012, un controvalore economico di 24.000 euro (5.000 euro /mese x 4,8 mesi). [Analisi non pubblicata; fonte Unità HTA, ESTAV-Centro]</p>
Report di HTA (se applicabile)	<p>Il NICE ha raccomandato il trattamento con enzalutamide in pazienti che hanno ricevuto 1 precedente trattamento chemioterapico a base di docetaxel.¹ Non raccomanda, invece, l'utilizzo di enzalutamide in pazienti che hanno precedentemente ricevuto un trattamento a base di abiraterone (questo poiché non ci sono dati robusti che hanno dimostrato una risposta al trattamento con enzalutamide in termini di riduzione dei livelli di PSA).¹</p>
Classificazione innovazione	<p>Me-Too, tipo B.</p>
Sperimentazioni in corso in ESTAV-Centro	<p>ND</p>
Data di redazione della scheda	<p>21/05/2014</p>



Commenti dell'estensore della scheda	<p>Sulla base dei risultati di outcome dello studio registrativo,² enzalutamide ha riportato un beneficio in termini di OS di circa 5 mesi in confronto a placebo. Non sono presenti confronti diretti con altri trattamenti disponibili (ad es., cabazitaxel, abiraterone) che si possono utilizzare come terapie successive alla chemioterapia con docetaxel.</p> <p>In termini economici, si suggerisce di acquistare il farmaco ad un prezzo/cnf pari a 2.667 euro (sulla base dei criteri di costo-efficacia) piuttosto che a valori, come in altri Stati europei (ad es., Regno Unito¹), che si attestano intorno ai 3.330 euro/cnf.</p>
Deliberazione del collegio tecnico ed eventuali restrizioni di impiego	
Richiesta portale numero:	12268

Abbreviazioni: ND, non disponibile.

NOTA: L'innovazione può essere classificata in: 1) Innovazione ("Assoluta") Tipo A (studio comparativo che documenta la superiorità del nuovo prodotto rispetto all'intervento di riferimento); 2) Innovazione ("Me-Too") Tipo B (studio comparativo che documenta la equi-efficacia tra il nuovo prodotto e l'intervento di riferimento); 3) Non Innovativo Tipo C (nessuno studio comparativo).¹²⁻¹³

BIBLIOGRAFIA

1. National Institute for Health and Care Excellence, NICE. Website: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14162/67583/67583.pdf>
2. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, de Wit R, Mulders P, Chi KN, Shore ND, Armstrong AJ, Flaig TW, Fléchon A, Mainwaring P, Fleming M, Hainsworth JD, Hirmand M, Selby B, Seely L, de Bono JS; AFFIRM Investigators. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med. 2012 Sep 27;367(13):1187-97.
3. Associazione Italiana Registro Tumori, AIRTUM. Sito web: <http://www.registri-tumori.it/cms/it/pubblicazioniAIRTUM>
4. Wilson L, Tang J, Zhong L, Balani G, Gipson G, Xiang P, Yu D, Srinivas S. New therapeutic options in metastatic castration-resistant prostate cancer: Can cost-effectiveness analysis help in treatment decisions? J Oncol Pharm Pract. 2013 Nov 14.
5. Messori A, Fadda V, Maratea D, Trippoli S. An Italian controversy: immediate availability of new anti-cancer agents before price negotiation by the national Medicines Agency. eBMJ 11 July 2013, url <http://www.bmj.com/content/346/bmj.f3634/rr/653476>
6. Messori A, Trippoli S, Becagli P, Tendi E. Pharmacoeconomic profile of paclitaxel as a first-line treatment for patients with advanced ovarian carcinoma. A lifetime cost-effectiveness analysis. Cancer. 1996 Dec 1;78(11):2366-73.
7. Messori A, Bosi A, Bacci S, Laszlo D, Trippoli S, Locatelli F, Van Lint MT, Di Bartolomeo P, Amici A. Retrospective survival analysis and cost-effectiveness evaluation of second allogeneic bone marrow



ESTAV Centro • Sede legale 50125 Firenze Viale Michelangiolo 41 • Telefono 055 6577 328-453 • Fax 055 6577547

P.I. e C.F. 05577300485 • www.estav-centro.toscana.it • direzione@estav-centro.toscana.it

- transplantation in patients with acute leukemia. Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo. Bone Marrow Transplant. 1999 Mar;23(5):489-95.
8. Fadda V, Maratea D, Trippoli S, Messori A. Comparison between real prices and value-based prices of innovative drugs. December 2010. Available at: <http://www.bmj.com/rapid-response/2011/11/03/comparison-between-real-prices-and-value-based-prices-innovative-drugs> Last accessed: 11/07/2013.
 9. Messori A, Fadda V, Maratea D, Trippoli S. An Italian controversy: immediate availability of new anti-cancer agents before price negotiation by the national Medicines Agency. eBMJ, 11 July 2013, url <http://www.bmj.com/content/346/bmj.f3634/rr/653476>
 10. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Lancet. 2010 Oct 2;376(9747):1147-54.
 11. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, Chi KN, Jones RJ, Goodman OB Jr, Saad F, Staffurth JN, Mainwaring P, Harland S, Flaig TW, Hutson TE, Cheng T, Patterson H, Hainsworth JD, Ryan CJ, Sternberg CN, Ellard SL, Fléchon A, Saleh M, Scholz M, Efstathiou E, Zivi A, Bianchini D, Loriot Y, Chieffo N, Kheoh T, Haqq CM, Scher HI; COU-AA-301 Investigators. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 2011 May 26;364(21):1995-2005.
 12. AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica). Innovatività nei farmaci antitumorali. Indirizzo web: <http://www.aiom.it> (ultimo accesso 6 luglio 2013).
 13. Adami S, Ciampalini S, Dell'Aera M, Di Turi R, Ferrarese A et al. Defining innovations of therapeutic interventions: a position paper by the Italian Society of Hospital Pharmacists. Int J Clin Pharm. 2012 Apr;34(2):259-62. doi: 10.1007/s11096-012-9618-2.

