

## SCHEDA FARMACO

<b>Principio attivo (nome commerciale)</b>	Decitabina (Dacogen)	
<b>Forma farmaceutica e dosaggio, posologia, prezzo, regime di rimborsabilità, ditta</b>	<p>Dacogen 50 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione.</p> <p>In un ciclo di trattamento, Dacogen viene somministrato ad una dose di 20 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea per infusione endovenosa della durata di un'ora, ripetuta giornalmente per 5 giorni consecutivi (vale a dire un totale di 5 dosi per ciclo di trattamento). La dose giornaliera totale non deve superare i 20 mg/m<sup>2</sup> e la dose totale per ciclo di trattamento non deve superare i 100 mg/m<sup>2</sup>. Nel caso una dose non fosse somministrata, il trattamento deve essere ripreso il prima possibile. Il ciclo va ripetuto ogni 4 settimane in base alla risposta clinica del paziente e al grado di tossicità osservato. Si raccomanda di trattare i pazienti per un minimo di 4 cicli, anche se, per ottenere una remissione completa o parziale, potrebbero essere necessari più di 4 cicli. Il trattamento può essere continuato finché si mantiene una risposta, il paziente continua a trarre benefici dal trattamento o la malattia si mantiene stabile, cioè non vi è evidenza di progressione.</p> <p>Regime di rimborsabilità: classe H Ditta: Janssen Cilag Prezzo ex-factory: Dacogen EV 1 FL 50mg 20ml, 1.110,08 euro.</p>	
<b>Indicazione terapeutica</b>	Dacogen è indicato per il trattamento di pazienti adulti di età uguale o superiore ai 65 anni con nuova diagnosi di leucemia mieloide acuta (LAM) "de novo" o secondaria in base alla classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), e che non siano candidabili alla chemioterapia di induzione standard.	
<b>Spesa per paziente trattato (euro, posologia/durata)</b>	La spesa per paziente trattato è di circa 15.000 euro (vedi sotto).	
Fonte dei dati: scheda tecnica se non diversamente indicato.		
<b>Uso potenziale in Area Vasta</b>	Numero di pazienti (anno)	La richiesta è di 190 confezioni. Considerando che sono necessari circa 14 flaconi per terapia, si stima un numero di 14 pazienti per anno.
	Ipotesi di spesa annua	L'ipotesi di spesa annua è di circa 210.000 euro.
<b>Comparator</b>	Citarabina o terapia di supporto	

### Analisi degli studi clinici: confronti diretti

Indicazione	Schema di trattamento	Comparator	End-point primario	Risultato	Autore (anno)
Pazienti di età uguale o superiore a 65 anni con nuova diagnosi di leucemia mieloide acuta e rischio citogenetico basso o intermedio	Decitabina (242)	Trattamento scelto dal paziente* (243)	Sopravvivenza globale (OS)	7,7 mesi vs 5,0 mesi HR= 0,85(95%CI: 0,69 – 1,04); p=0,108  (guadagno di sopravvivenza=2,7 mesi)	Kantarjian 2012 <sup>1</sup>

La ricerca di letteratura è stata condotta usando la banca dati Pubmed versione Medline (sito: [www.pubmed.org](http://www.pubmed.org), accesso al 09 dicembre 2014) usando le parole chiave "decitabine leukemia" e ponendo il limite "randomized controlled trial" alla ricerca. Oltre allo studio di Kantarjian et al.<sup>1</sup> la ricerca ha selezionato il trial di Thomas et al.<sup>2</sup> e di Mayer et al.<sup>3</sup> Entrambi hanno condotto delle analisi di sottogruppo a partire dai risultati dello studio randomizzato di Kantarjian et al.<sup>1</sup>

Sulla base dei risultati riportati nello studio di Kantarjian et al.<sup>1</sup>, le reazioni avverse di 3 o 4 grado, che non si sono tuttavia manifestate in maniera significativamente diversa nei due gruppi di pazienti, sono state del 93% e del 86%, nel gruppo di pazienti trattati con decitabina e con terapia di supporto, rispettivamente.

\*dei 243 pazienti, 215 furono randomizzati al trattamento con citarabina e 38 con la terapia di supporto.

§sopravvivenza mediana.

### Confronti indiretti

Non disponibili



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

Principio attivo (SPECIALITA')	Confezione	Prezzo ex-factory (Euro)	Numero di unità posologiche necessarie per un ciclo di trattamento	Costo terapia per paziente (Euro)	Situazione contrattuale/modalità di acquisto
Decitabina (Dacogen)	Dacogen EV 1 FL 50 mg 20ml	1.110,08	170 mg per ciclo (680 mg per un numero mediano di 4 cicli)*	15.541\$	Prodotto nuovo

\*la posologia è stata calcolata considerando la somministrazione di 20 mg/m<sup>2</sup> al giorno per 5 giorni consecutivi ogni 4 settimane per un totale di 4 cicli come riportato nello studio di Kantarjian 2012<sup>1</sup>. Per il calcolo è stata usata una superficie corporea di 1,70 m<sup>2</sup>.

§calcolato considerando l'impiego di 14 confezioni necessarie per 4 cicli di trattamento.

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

Principio attivo (SPECIALITA')	Confezione	Prezzo da gara (Euro)	Numero di unità posologiche necessarie per un ciclo di trattamento	Costo terapia per paziente (Euro)	Situazione contrattuale/modalità di acquisto
Citarabina (ARACYTIN)	1 flc 100 mg 5 ml	1,559	340 mg per ciclo (680 mg per un numero mediano di 2 cicli)*	16,6	Provvedimento 510/14-24m

\*la posologia è stata calcolata considerando la somministrazione di 20 mg/m<sup>2</sup> al giorno per 10 giorni consecutivi ogni 4 settimane per un totale di 2 cicli come riportato nello studio di Kantarjian 2012<sup>1</sup>. E' stata usata una superficie corporea di 1,70 m<sup>2</sup>.

§calcolato considerando l'impiego di 6,8 confezioni necessarie per 2 cicli di trattamento .



<b>Rapporto costo-efficacia (se applicabile)</b>	La ricerca di letteratura condotta attraverso l'uso della banca dati Pubmed versione Medline (sito: <a href="http://www.pubmed.org">www.pubmed.org</a> , accesso al 09 dicembre 2014) per mezzo delle parole chiave (cost[titl] OR economic[titl]) AND decitabine, non ha prodotto alcun risultato.
<b>Report di HTA (se applicabile)</b>	Il NICE e lo Scottish British Consortium non hanno valutato la decitabina in quanto la ditta produttrice ha deciso di non inoltrare la richiesta perché consapevole del fatto che le evidenze a supporto di questo farmaco sono scarse e non sufficienti per la valutazione da parte delle due agenzie regolatorie. <sup>4-5</sup> Come conseguenza di ciò, né in Inghilterra né in Scozia, la decitabina è ammessa alla rimborsabilità.
<b>Classificazione innovazione</b>	Non innovativo secondo la definizione dell'FDA <sup>6</sup>
<b>Sperimentazioni in corso in ESTAV-Centro</b>	ND
<b>Data di redazione della scheda</b>	09/12/2014
<b>Estensore della scheda</b>	Sabrina Trippoli
<b>Commenti dell'estensore della scheda</b>	La decitabina è stata valutata nell'ambito di un unico studio controllato randomizzato <sup>1</sup> dal quale è emerso che questo farmaco non apporta alcun vantaggio nel confronto con la terapia di riferimento per il trattamento di pazienti anziani con leucemia mieloide acuta. Considerando difatti l'endpoint della sopravvivenza, la decitabina determina un guadagno di soli 2,7 mesi per paziente (valore che risulta dalla differenza tra 7,7 mesi con la decitabina e 5 mesi con la dacarbazina, differenza non statisticamente significativa). In questo contesto, non è possibile stimare il prezzo costo-efficace, ossia il prezzo proporzionato all'entità del beneficio incrementale perché la decitabina non ha dimostrato di essere significativamente più efficace rispetto al comparator. La spesa per paziente di circa 15.000 euro appare quindi del tutto ingiustificata.
<b>Deliberazione del collegio tecnico ed eventuali restrizioni di impiego</b>	
<b>Richiesta portale numero:</b>	14420

Abbreviazioni: ND= non disponibile.



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](http://www.estav-centro.toscana.it) • [direzione@estav-centro.toscana.it](mailto:direzione@estav-centro.toscana.it)

## BIBLIOGRAFIA

1. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, Wierzbowska A, Mazur G et al. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2012 Jul 20;30(21):2670-7. doi: 10.1200/JCO.2011.38.9429.
2. Thomas XG, Arthur C, Delaunay J, Jones M, Berrak, Kantarjian HM. A post hoc sensitivity analysis of survival probabilities in a multinational phase III trial of decitabine in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2014 Feb;14(1):68-72. doi:10.1016/j.clml.2013.09.007.
3. Mayer J, Arthur C, Delaunay J, Mazur G, Thomas XG et al. Multivariate and subgroup analyses of a randomized, multinational, phase 3 trial of decitabine vs treatment choice of supportive care or cytarabine in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia and poor- or intermediate-risk cytogenetics. *BMC Cancer*. 2014 Feb 6;14:69. doi: 10.1186/1471-2407-14-69.
4. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Decitabine for the treatment of acute myeloid leukaemia (terminated appraisal). NICE Technology Appraisals (TA 270), dicembre 2012. Indirizzo web: <http://www.nice.org.uk/guidance/TA270> (ultimo accesso, 9 dicembre 2014).
5. Scottish Medicines Consortium (SMC). Decitabine (Dacogen), gennaio 2013. Indirizzo web: [https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/846\\_12\\_decitabine\\_Dacogen/decitabine\\_Dacogen](https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/846_12_decitabine_Dacogen/decitabine_Dacogen) (ultimo accesso, 9 dicembre 2014)
6. Darrow JJ, Avorn J, Kesselheim AS. New FDA breakthrough-drug category--implications for patients. *N Engl J Med*. 2014 Jul 3;371(1):89-90. doi: 10.1056/NEJMc1405337.

