

Principio attivo (nome commerciale)	GIOTRIF (afatinib)	
Forma farmaceutica e dosaggio, posologia, prezzo, regime di rimborsabilità, ditta	28 cpr (20; 30; 40; 50 mg) Posologia: 40 mg/die * Prezzo: 2.044,34 €/confezione ** Regime rimborsabilità: H Azienda titolare dell'AIC: Boehringer Ingelheim International GmbH <i>* Incremento della dose: nei pazienti che tollerino una dose di 40 mg/giorno (cioè assenza di diarrea, di rash cutaneo, di stomatite ed altre reazioni avverse con CTCAE di Grado > 1) nelle prime 3 settimane può essere preso in considerazione un incremento della dose fino a un massimo di 50 mg/giorno. La dose non deve essere incrementata in nessuno dei pazienti in cui sia stata precedentemente ridotta la dose. La dose massima giornaliera è di 50 mg.</i> <i>** G.U. 285/2014 del 24/12/2014 (tale prezzo è al lordo dello sconto obbligatorio alle strutture pubbliche e allo sconto sulla base del payment by results).</i>	
Indicazione terapeutica	Trattamento in monoterapia di pazienti adulti naïve agli inibitori tirosinchinasi del recettore del fattore di crescita dell'epidermide (EGFR-TKI) con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico con mutazione(i) attivante(i) l'EGFR.	
Spesa per paziente trattato (euro, posologia/durata)	24.532€ <i>(sulla base di una PFS di 11 mesi^{2,3}, per un totale di 12 confezioni).</i>	
Fonte dei dati: scheda tecnica se non diversamente indicato.		
Uso potenziale in Area Vasta	Numero di pazienti (anno)	42 *
	Ipotesi di spesa annua (euro)	1 milione

* Nel 2013 in Italia sono stati diagnosticati 38.000 nuovi casi di tumore del polmone (rapporto AIOM-AIRTUM 2013).⁴ Il tumore del polmone non a piccole cellule (non-small cell lung cancer, NSCLC) si attesta al 13%.⁴ Considerando, quindi, un bacino di utenza nell'Area Vasta Toscana Centro pari a 1.700.000 di abitanti,⁵ il numero stimato di pazienti con mutazione EGFR eleggibili al trattamento di prima linea con TKI è di 140, di cui si assume empiricamente un 30% idonei al trattamento con afatinib (considerando anche altre terapie come gefitinib o erlotinib ad oggi disponibili in prima linea).

Analisi degli studi clinici: confronti diretti

Indicazione	Trattamento sperimentale (numero pazienti)	Comparator (numero pazienti)	End-point	Risultato	Autore (anno)
Trattamento di prima linea in pazienti con adenocarcinoma polmonare stadio IIIb o IV EGFR ⁺	Afatinib * (230)	Pemetrexed/cisplatino ** (115)	PFS ***	Afatinib vs pemetrexed/cisplatino: 11.1 mesi vs 6.9 mesi (HR 0.58, 95%CI: 0.42-0.78; p<0.001)	Sequist et al. 2013
			Tasso di risposta obiettiva (CR+PR) §	Afatinib vs pemetrexed/cisplatino: 56.1% vs 22.6% (OR 4.66, 95%CI: 2.77-7.83)	
			OS §§	Afatinib vs pemetrexed/cisplatino: 28.1 mesi vs 28.2 mesi (HR 0.91, 95%CI: 0.66-1.25; p=0.55)	

* afatinib 40mg/die per una mediana di trattamento di 11 mesi/paziente.

** cisplatino 75 mg/m² e pemetrexed 500 mg/m² ogni 21 gg fino ad un massimo di 6 cicli.

*** risultati della mediana di PFS riportata ad 1 anno di follow-up.

§ revisione indipendente in accordo ai criteri RECIST.²

§§ risultati della mediana di OS (si veda tabella 3 della referenza n°3).

Abbreviazioni: PFS, progression-free survival (sopravvivenza libera da progressione); OS, overall survival (sopravvivenza globale); CR, risposta completa; PR, risposta parziale.

Altri studi:

Lo studio di fase IIb/III (**LUX-Lung 1**)⁸ randomizzato, su 585 pazienti, ha confrontato afatinib + Best Supportive Care (BSC) rispetto a placebo + BSC in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) dopo fallimento di chemioterapia ed erlotinib e/o gefitinib. I risultati non hanno riportato una differenza significativa in termini di OS (endpoint primario) di afatinib vs placebo (HR 1.08, IC 95% 0.862-1.346, p=0.7428). Riguardo all'end-point secondario (PFS), i risultati hanno riportato un risultato significativo a favore di afatinib (HR 0.38,



IC 95% 0.31-0.48 p<0.0001). Analisi post-hoc effettuate su una coorte di pazienti identificata con criteri clinici stringenti per definire la resistenza secondaria ad inibitori di EGFR (risposta parziale o malattia stabile di almeno 48 settimane al precedente trattamento con TKI di EGFR e successiva progressione) non hanno consentito di identificare un vantaggio in OS. L'assenza di un adeguato studio delle mutazioni di EGFR al basale, non ha consentito di stabilire l'efficacia di afatinib in pazienti con mutazioni associate a resistenza a erlotinib/gefitinib (T790M) .

Un altro studio di supporto (**LUX-Lung 2**),⁹ a singolo braccio, che ha arruolato 129 pazienti sia nell'ambito della terapia di prima linea (N=61) che di seconda linea (N=68), ha dimostrato l'attività di afatinib indipendentemente da precedenti trattamenti con chemioterapia. Nei 61 pazienti trattati nell'ambito della terapia di prima linea, è stato confermato l'ORR del 65,6% secondo revisione indipendente. La PFS mediana era 12 mesi da revisione indipendente. L'efficacia era analogamente elevata nel gruppo di pazienti che avevano ricevuto in precedenza un regime chemioterapico (N=68; ORR 57,4%; PFS mediana da revisione indipendente 8 mesi). Le OS mediane aggiornate per la prima e la seconda linea erano rispettivamente 31,7 mesi e 23,6 mesi.

Infine lo studio di supporto **LUX-Lung 6**,¹⁰ (364 pazienti, fase III randomizzato, in aperto, ha valutato afatinib vs chemioterapia a base di gemcitabina/cisplatino nel trattamento di prima linea di pazienti asiatici con adenocarcinoma polmonare di stadio IIIb o IV con mutazione attivante l'EGFR) ha dimostrato un vantaggio di afatinib rispetto a gemcitabina/cisplatino in termini di PFS (HR 0.28, IC 95% 0.201-0.388, p<0.0001).

PROFILO DI SICUREZZA: le reazioni avverse più frequenti sono state diarrea, avversi avversi cutanei, stomatiti e paronichia.³



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
afatinib (GIOTRIF)	28 cpr (20; 30; 40; 50 mg)	2.044,34 *	12 **	24.532	Nuovo prodotto
		1.846 ***		22.152 ***	

* Prezzo non ancora negoziato con AIFA. Fonte NICE¹ (cambio valuta aggiornato al 24 marzo 2014).

** Sulla base di una mediana di PFS di 11 mesi², per un totale di 12 confezioni.

*** Prezzo costo-efficace stimato.

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

Principio attivo (SPECIALITA')	Confezione	Prezzo cessione Estav centro (Euro)	Numero di confezioni per l'intera durata del trattamento	Costo terapia per paziente (Euro)	Situazione contrattuale/modalità di acquisto
erlotinib (TARCEVA)	30 cpr 150 mg	1.963 §	10 §§	19.630	715P/10
gefitinib (IRESSA)	30 cpr 250 mg	2.190 §	10 §§§	21.190	353P/12

§ prezzo aggiornato al 24 marzo 2014.

§§ sulla base di una mediana di PFS di 9.7 mesi.⁶

§§§ sulla base di una mediana di PFS di 9.5 mesi.⁷

NOTA. L'associazione pemetrexed/cisplatino non è stata considerata come trattamento di riferimento poiché l'indicazione terapeutica non prevede il trattamento di pazienti con NSCLC con mutazione EGFR, quest'ultima (mutazione EGFR) presente invece nell'indicazione terapeutica per gefitinib ed erlotinib.



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 20 marzo 2014) per mezzo delle parole chiave afatinib AND (cost[titl] OR economic[titl]), non ha prodotto alcun risultato.</p> <p>Tuttavia, è stata effettuata una stima del profilo economico di afatinib utilizzando una valutazione farmaco-economica iper-semplificata finalizzata alla stima del prezzo "value-based".¹¹⁻¹⁵</p> <p>I risultati dell'analisi hanno riportato un prezzo costo-efficace per afatinib pari a 1.846 euro/confezione.</p> <p>Tale valore è stato ottenuto attribuendo ai 4,2 mesi di PFS (beneficio incrementale) riportati nello studio di Sekulic et al., un controvalore economico di 10.500 euro (2.500€ x 4.2); a questo è stato poi sommato il costo della terapia standard pemetrexed/cisplatino pari a 11.653€. Il valore complessivo (22.153 euro) è stato poi diviso per il numero delle confezioni totali (12) per il trattamento di un paziente.</p> <p><i>(Analisi non pubblicata; fonte Unità HTA, ESTAV-Centro).</i></p> <p><i>NB. pemetrexed, 500mg/m² ogni 21 gg, cisplatino 75mg/m² ogni 21 gg (6 cicli di terapia).</i></p>
Report di HTA (se applicabile)	<p>La ricerca su web ha prodotto un risultato (technology appraisal NICE¹).</p> <p>Dai risultati della valutazione emerge una raccomandazione all'utilizzo di afatinib in prima linea nei pazienti con tumore NSCLC metastatico o localmente avanzato naive al trattamento con altri inibitori tirosin-chinasi (TKI). Si riconosce, tuttavia, che afatinib non è innovativo in quanto non aggiunge un beneficio clinico aggiuntivo rispetto ad altri trattamenti già presenti come gefitinib o erlotinib (analisi indiretta). Tuttavia, il differente profilo di sicurezza di afatinib rispetto a gefitinib/erlotinib, è da considerare come determinante per la scelta del TKI da utilizzare.</p>
Classificazione innovazione	Me-Too, tipo B.
Sperimentazioni in corso in ESTAV-Centro	ND
Data di redazione della scheda	26/03/2014 (ultimo aggiornamento gennaio 2015)



<p>Commenti dell'estensore della scheda</p>	<p>Nel confronto afatinib vs pemetrexed/cisplatino, i risultati degli studi clinici ^{2,8-10} hanno riportato un beneficio clinico aggiuntivo per afatinib di 4,2 mesi in termini di PFS; nessun beneficio clinico aggiuntivo in termini di OS.</p> <p>Rispetto ad altri trattamenti di prima linea (inibitori tirosin-chinasi, TKI) già disponibili come gefitinib o erlotinib, l'analisi indiretta riportata nel documento del NICE¹ non riporta differenze significative sui dati di outcome.</p> <p>Il differente profilo di sicurezza di afatinib rispetto a gefitinib/erlotinib, è da considerare come determinante per la scelta del TKI da utilizzare.</p> <p>Sul lato economico, è auspicabile un percorso di rivalutazione del prezzo di afatinib da parte dell'Azienda titolare dell'AIC sulla base di criteri di costo-efficacia.</p>
<p>Deliberazione del collegio tecnico ed eventuali restrizioni di impiego</p>	
<p>Richiesta portale numero:</p>	

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).¹⁶⁻¹⁷

BIBLIOGRAFIA

1. NICE, National Institute for Health and Care Excellence. Website: <http://www.nice.org.uk/newsroom/pressreleases/NICEDraftGuidanceRecommendsNewTreatmentForLungCancer.jsp>
2. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, Geater SL, Orlov S, Tsai CM, Boyer M, Su WC, Bannouna J, Kato T, Gorbunova V, Lee KH, Shah R, Massey D, Zazulina V, Shahidi M, Schuler M. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. J Clin Oncol. 2013 Sep 20;31(27):3327-34.
3. Food and Drug Administration, FDA. Website: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/201292s000lbl.pdf
4. Linee guida Neoplasie del polmone, AIOM. Sito web: [http://www.aiom.it/C_Common/Download.asp?file=/Site\\$/Attività_Scientifica/Linee_Guida/2013/Polmone_W8_03.10.2013.pdf](http://www.aiom.it/C_Common/Download.asp?file=/Site$/Attività_Scientifica/Linee_Guida/2013/Polmone_W8_03.10.2013.pdf)
5. NEWS dalle Pubbliche Amministrazioni della Toscana Centrale. Sito web: <http://met.provincia.fi.it/news.aspx?n=94888>



6. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E 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 Mar;13(3):239-46.
7. Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, Sunpaweravong P, Leong SS et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol.* 2011 Jul 20;29(21):2866-74.
8. Miller VA, Hirsh V, Cadranel J, Chen YM, Park K, Kim SW, Zhou C, Su WC, Wang M, Sun Y, Heo DS, Crino L, Tan EH, Chao TY, Shahidi M, Cong XJ, Lorence RM, Yang JC. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012 May;13(5):528-38.
9. Yang JC, Shih JY, Su WC, Hsia TC, Tsai CM, Ou SH, Yu CJ, Chang GC, Ho CL, Sequist LV, Dudek AZ, Shahidi M, Cong XJ, Lorence RM, Yang PC, Miller VA. Afatinib for patients with lung adenocarcinoma and epidermal growth factor receptor mutations (LUX-Lung 2): a phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012 May;13(5):539-48.
10. Wu YL, Zhou C, Hu CP, Feng J, Lu S, Huang Y, Li W, Hou M, Shi JH, Lee KY, Xu CR, Massey D, Kim M, Shi Y, Geater SL. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Feb;15(2):213-22.
11. 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>
12. 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.
13. 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 transplantation in patients with acute leukemia. Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo. *Bone Marrow Transplant.* 1999 Mar;23(5):489-95.
14. 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.
15. 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>
16. AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica). Innovatività nei farmaci antitumorali. Indirizzo web: <http://www.aiom.it/> (ultimo accesso 6 luglio 2013).
17. 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.

