

Principio attivo (nome commerciale)	Dabrafenib (Tafinlar)	
Forma farmaceutica e dosaggio, posologia, prezzo, regime di rimborsabilità, ditta	<p>120 CPS da 50 mg; 120 CPS da 75 mg; 28 CPS 50 mg; 28 CPS da 75 mg</p> <p>Posologia: La dose raccomandata di dabrafenib è di 150 mg (due capsule da 75 mg) due volte al giorno (corrispondente ad una dose totale giornaliera di 300 mg). Dabrafenib deve essere assunto almeno un'ora prima di un pasto, o almeno 2 ore dopo un pasto, e lasciando un intervallo di circa 12 ore tra le dosi. Dabrafenib deve essere assunto tutti i giorni all'incirca alla stessa ora per migliorare l'aderenza del paziente alla terapia.</p> <p>Prezzo al pubblico ed Ex factory: 120 CPS da 50 mg: 8.809,21 Euro, 5.337,62 Euro 120 CPS da 75 mg: 13.213,81 Euro, 8.006,43 Euro 28 CPS 50 mg: 2.055,49 Euro, 1.245,45 Euro 28 CPS da 75 mg: 3.083,22 Euro, 1.868,17 Euro</p> <p>Fascia H Ditta: GlaxoSmithKline</p>	
Indicazione terapeutica	Dabrafenib è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con melanoma inoperabile o metastatico positivo alla mutazione BRAF V600	
Spesa per paziente trattato (euro, posologia/durata)	Il costo della terapia per paziente con dabrafenib dovrebbe ammontare a circa 41.898 Euro, considerando un dosaggio di 300 mg/die per una durata di trattamento di 5,1 mesi (corrispondente al valore di PFS indicato nello studio di Hauschild et al. ¹	
Fonte dei dati: scheda tecnica se non diversamente indicato.		
Uso potenziale in Area Vasta	Numero di pazienti (anno)	Non disponibile
	Ipotesi di spesa annua (euro)	Non disponibile
Comparator	Vemurafenib, dacarbazina	

Analisi degli studi clinici: confronti diretti

Indicazione	Trattamento sperimentale (numero pazienti)	Comparator (numero pazienti)	End-point	Risultato	Autore (anno)
Pazienti con melanoma metastatico in pazienti non pretrattati con mutazione al gene BRAF V600E	dabrafenib (187)	dacarbazina (63)	Progression-free survival	5,1 mesi vs 2,7 mesi HR=0,30 (95%CI: 0,18 – 0,51) p<0,0001	Hauschild et al. 2012 ¹
			Percentuale di pazienti sopravvissuti a 4,9 mesi	21/187 (11%) vs 9/63 (14%) HR=0,61(95%CI: 0,25 – 1,48) p>0,05	
			Overall survival	18,2 mesi vs 15,6 mesi HR=0,76 (95%CI: 0,48 –1,21) p>0,05	NICE HTA report ²
Pazienti con melanoma metastatico in pazienti non pretrattati con mutazione al gene BRAF V600E o BRAF V600K	dabrafenib + trametinib (211)	dabrafenib + placebo (212)	Progression-free survival	9,3 mesi vs 8,8 mesi HR=0,75(95%CI: 0,57 – 0,99) p=0,03	Long et al. 2012 ³
			Percentuale di pazienti sopravvissuti a 6 mesi	93% vs 85% p<0,001	
			Overall response rate	67%(95%CI: 60 -73) vs 51%(95%CI: 45-48) p=0,002	
Pazienti con melanoma metastatico in pazienti non	dabrafenib +		Overall survival	Non raggiunta vs 17,2 mesi	



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

pretrattati con mutazione al gene BRAF V600E o BRAF V600K Pazienti con melanoma metastatico in pazienti non pretrattati con mutazione al gene BRAF V600E o BRAF V600K	trametinib (352)	vemurafenib (352)	Percentuale di pazienti sopravvissuti a 12 mesi	72%(95%CI: 67 – 77) vs 65%(95%CI: - 70) p>0,05	Robert et al. 2015 ⁴
			Progression-free survival	11,4 mesi vs 7,3 mesi HR=0,56(95%CI:0,46 – 0,69) p<0,001	
			Objective response rate	64%(95%CI: 59 – 69) vs 51% (95%CI: 46 – 57) p<0,001	

NOTA: relativamente al profilo di sicurezza le reazioni avverse più comuni, riportate in entrambi i gruppi di pazienti sono state: piressia, affaticamento, mal di testa, nausea, brividi, diarrea, rash.

Confronti indiretti

Indicazione	Trattamento sperimentale	Comparator	End-point	Risultato	Autore (anno)
Pazienti con melanoma metastatico in pazienti non pretrattati con mutazione al gene BRAF V600E	dabrafenib	vemurafenib	Progression-free survival	HR=0,97(95%CI: 0,59 – 1,60)*	NICE HTA report ²
			Overall survival	HR=1,00(95%CI: 0,62 to 1,62)*	

*Nel report del NICE non sono riportati i mesi di progression-free survival e di overall survival, ma solo il valore di hazard ratio (HR)



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

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
Dabrafenib (Tafinlar)	120 cps da 75 mg	8.006	5	41.898§	Nuovo prodotto
	28 cps da 75 mg	1.868	1		

§calcolato considerando una durata mediana di trattamento di 5,1 mesi un dosaggio di 300 mg/die.¹

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
Dacarbazina	DACARBAZINA MEDAC*1FL 1000MG	30,30	2	104,1	ECO-06/15
	DACARBAZINA MEDAC*1FL 500MG	15,15	2		ECO-06/15
	DACARBAZINA MEDAC*10FL 200MG	6,60	2		ECO-06/15
Vemurafenib (Zelboraf)	56CPR RIV 240MG	2.075,75	1.656 cpr§	61.355	637/14

§ calcolato considerando una mediana di somministrazione di 6,9 mesi³ ad un dosaggio di 8 cpr/die.



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

<p>Rapporto costo-efficacia (se applicabile)</p>	<p>La ricerca ha selezionato 6 studi, di cui uno solo è risultato pertinente alla valutazione del dabrafenib. Si tratta di una analisi di costo-efficacia, relativa all'impiego del dabrafenib nel trattamento di pazienti adulti con melanoma inoperabile o metastatico positivo alla mutazione BRAF V600, condotta in Canada. Nell'analisi è stato impiegato un modello di simulazione con un orizzonte temporale di 5 anni e nel quale dabrafenib è stato confrontato con dacarbazina e con vemurafenib.</p> <p>Il confronto con dacarbazina ha prodotto un rapporto di costo-efficacia pari a 363.136 dollari cadesi (derivato dal rapporto tra un costo incrementale di 74.624 CAN\$ e da un guadagno di 0,2055 QALYs) corrispondenti a 256.00 Euro circa. Nel confronto invece con vemurafenib, dabrafenib è risultato dominante.⁵</p> <p>E' inoltre possibile calcolare il costo di trattamento per dabrafenib sulla base della metodologia "value-based". Dabrafenib è approvato in Italia, in monoterapia per il trattamento del melanoma metastatico inoperabile o metastatico positivo alla mutazione BRAF V600 ed è stato confrontato per questa indicazione con dacarbazina, nel trial di Hauschild et al¹. Il trial riporta un guadagno di 2,4 mesi di PFS di dabrafenib rispetto alla dacarbazina. Attribuendo a questo beneficio incrementale un controvalore economico di 2.500 euro per mese guadagnato, otteniamo un costo di terapia per paziente di 6.000 euro. Sulla base di questo dato è possibile stimare un costo per la confezione da 75 mg 120 cps di circa 1.176 euro e di 274 euro per la confezione da 75 mg 28 cps. Per tale calcolo è stato preso in considerazione il guadagno incrementale in termini di progression-free survival e non in termini di overall survival poiché, per quest'ultimo dato di esito, la differenza tra dabrafenib e dacarbazina non era statisticamente significativa.</p> <p>Ricerca Medline condotta il 12/02/2015 con le parole chiave: "dabrafenib AND (cost[titl] OR economic[titl]).</p>
<p>Report di HTA (se applicabile)</p>	<p>E' disponibile un report di HTA del NICE che confronta dabrafenib verso dacarbazina e verso vemurafenib². Secondo il report, dacarbazina non può essere considerata un'alternativa terapeutica poiché nel Regno Unito non viene più impiegato come prima linea di trattamento, sostituito da vemurafenib. La valutazione di costo-efficacia viene quindi</p>



	<p>basata su un confronto indiretto con vemurafenib. I dati di tale confronto indiretto sono forniti dalla ditta.</p> <p>Il NICE ha espresso parere favorevole all'impiego di dabrafenib in quanto, nel confronto con vemurafenib, ha prodotto un rapporto di costo efficacia favorevole di a £11,028 per QALY guadagnato.²</p>
Classificazione innovazione⁶⁻⁷	Me-Too, tipo B.
Sperimentazioni in corso in ESTAV-Centro	Non disponibile
Data di redazione della scheda	12/02/2015
Estensore della scheda	
Commenti dell'estensore della scheda	<p>Nello studio registrativo, il dabrafenib nel confronto con dacarbazina ha dimostrato un miglioramento significativo in termini di PFS, ma non in termini di overall survival.¹ Riguardo al confronto con vemurafenib, il dabrafenib non dimostra un vantaggio né termini di progression-free survival né di overall survival.</p> <p>Sono inoltre stati pubblicati due studi che valutano l'associazione dabrafenib + trametinib, ma il loro impiego in associazione non è ancora stato approvato in Italia, né in EMA.²</p> <p>Dal punto di vista economico dabrafenib ha un costo per terapia inferiore rispetto a vemurafenib (41.898 vs 61.355 Euro) ed, in base al confronto indiretto riportato nel report del NICE, ha un'efficacia confrontabile. In base ad una valutazione del costo del farmaco in funzione del suo beneficio, il costo del trattamento per paziente con dabrafenib non dovrebbe essere superiore a 6.000 euro, corrispondente ad un costo di circa 1.176 euro per la confezione da 75 mg 120 cps di e di 274 euro per la confezione da 75 mg 28 cps.</p>
Deliberazione del collegio tecnico ed eventuali restrizioni di impiego	
Richiesta portale numero:	15255

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).

BIBLIOGRAFIA



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

1. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2012 Jul 28;380(9839):358-65. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60868-X
2. National Institute of health and clinical excellence. Dabrafenib for treating unresectable or metastatic BRAF V600 mutation-positive melanoma. October 2014. Disponibile al link: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta321/resources/guidance-dabrafenib-for-treating-unresectable-or-metastatic-brafv600-mutationpositive-melanoma-pdf> Ultimo accesso: 12/02/2015
3. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med*. 2014 Nov 13;371(20):1877-88. doi: 10.1056/NEJMoa1406037
4. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med*. 2015 Jan 1;372(1):30-9. doi: 10.1056/NEJMoa1412690.
5. Delea TE, Amdahl J, Wang A, Amonkar MM, Thabane M. Cost Effectiveness of Dabrafenib as a First-Line Treatment in Patients with BRAF V600 Mutation-Positive Unresectable or Metastatic Melanoma in Canada. *Pharmacoeconomics*. 2014 Dec 9. [Epub ahead of print]
6. AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica). Innovatività nei farmaci antitumorali. Indirizzo web: <http://www.aiom.it/> (ultimo accesso 6 luglio 2013).
7. 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.



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