

Principio attivo (nome commerciale)	Brentuximab-vedotin (Adcetris)	
Forma farmaceutica e dosaggio, posologia, prezzo, regime di rimborsabilità, ditta	50 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione Posologia: 1,8 mg/kg ogni 3 settimane (massimo 16 cicli) Prezzo: 3.333€/FL Regime rimborsabilità: farmaci erogati dal SSN ai sensi della L.648/96 Azienda titolare dell'AIC: Takeda	
Indicazione terapeutica	Trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma di Hodgkin (HL) CD30+ recidivante o refrattario: <ul style="list-style-type: none"> – in seguito a trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) oppure; – in seguito ad almeno due precedenti regimi terapeutici, quando l'ASCT o la poli-chemioterapia non è un'opzione terapeutica. Trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma anaplastico a grandi cellule sistemico recidivante o refrattario.	
Classificazione ATC	L01XC12	
Spesa per paziente trattato (euro, posologia/durata)	76.659 € <i>(schema posologico: 1,8mg/Kg/pz per una mediana di 9 cicli di trattamento, per un totale di 23 flaconcini).¹</i>	
Fonte dei dati: scheda tecnica se non diversamente indicato.		
Uso potenziale in Area Vasta	Numero di pazienti (anno)	ND
	Ipotesi di spesa annua	ND

ND, non disponibile

Analisi degli studi clinici: confronti diretti

Indicazione	Trattamento sperimentale (numero pazienti)	Comparator (numero pazienti)	End-point	Risultato	Autore (anno)
Pazienti adulti affetti da linfoma di Hodgkin (HL) CD30+ recidivante o refrattario: 1. in seguito a trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) oppure 2. in seguito ad almeno due precedenti regimi terapeutici, quando l'ASCT o la poli-chemioterapia non è un'opzione terapeutica.	brentuximab vedotin (sottogruppo di 57/102)	terapia sistemica* (sottogruppo di 57/102)	PFS**	7,8 mesi vs 4,1 mesi	Younes et al. 2012

*gemcitabina con cisplatino o oxaliplatino, la bendamustina e gli schemi polichemioterapici DHAP e BEACOPP;

** si è considerato il PFS come end-point poiché è l'unico che ha confrontato (anche se sui medesimi pazienti e non in un braccio controllo) il brentuximab con un precedente trattamento di riferimento.¹ (Per altri risultati si rimanda all'articolo di Younes et al. 2012).



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

Principio attivo (SPECIALITA')	Confezione	Prezzo ex-factory (euro)	Numero di unità posologiche necessarie per l'intera durata del trattamento	Costo terapia per paziente (euro)	Situazione contrattuale/modalità di acquisto
Brentuximab-vedotin (Adcetris)	1 FL 50 mg	3.333	23 FL *	76.659 *	Nuovo prodotto

* Risultato ottenuto considerando lo schema di trattamento riportato nello studio di Younes et al. 2012 (1,8mg/Kg/pz per una mediana di 9 cicli di trattamento).¹

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

Principio attivo (SPECIALITA')	Confezione	Prezzo cessione Estav centro (Euro)	Numero di unità posologiche necessarie per l'intera durata del trattamento (FL)	Costo terapia per paziente (Euro)	Situazione contrattuale/modalità di acquisto
In assenza di studi comparativi non si riportano i prezzi dei prodotti di riferimento.					



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 23 Luglio 2013) per mezzo delle parole chiave (cost[titl] OR economic[titl]) AND brentuximab, non ha prodotto alcun risultato.</p> <p>Tuttavia, è stata effettuata una stima del profilo economico di brentuximab utilizzando un metodo denominato "quick and dirty" finalizzato alla stima di un prezzo "value-based."²⁻⁷</p> <p>I risultati dello studio di Younes et al 2012,¹ hanno riportato come il trattamento con brentuximab apporti un beneficio incrementale di 3,7 mesi in pazienti precedentemente trattati con la chemioterapia standard e sottoposti a trapianto autologo con cellule staminali (mediane di PFS, fig. 3, pg. 2187 dello studio).¹</p> <p>Il controvalore economico corrisposto al beneficio incrementale di 3,7 mesi è di 9.250€ (2.500€ x 3,7mesi, secondo criteri di costo-efficacia).²⁻⁷</p> <p>Considerando lo schema di trattamento riportato nello studio di Younes et al. 2012 (1,8mg/kg/pz per una mediana di 9 cicli di trattamento), si ottiene un totale di 1.134mg per paziente.</p> <p>Pertanto, si ottiene un prezzo di 8,16€/mg, per un totale di 408€/FL (50 mg).</p>
Report di HTA (se applicabile)	Non disponibili.
Classificazione innovazione	non innovativo (??)
Sperimentazioni in corso in ESTAV-Centro	ND
Data di redazione della scheda	23/07/2013
Estensore della scheda	Dario Maratea
Commenti dell'estensore della scheda	<p>Per i pazienti che non riescono ad ottenere una remissione dopo trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) non esiste un trattamento standard. Brentuximab-vedotin ha dimostrato di apportare un vantaggio, nella suddetta popolazione di pazienti, pari a 3,7 mesi (espressi in termini di mediana di PFS). Tuttavia, questo risultato è comunque frutto di un'analisi di sottogruppo calcolato in maniera indiretta senza un braccio di controllo.</p>



	<p>Pertanto, l'assenza di un RCT rende difficoltosa l'interpretazione del beneficio clinico determinato dal brentuximab-vedotin nei confronti delle opzioni terapeutiche disponibili.</p> <p>Riguardo invece il profilo economico, un approccio da tempo ben definito in letteratura,²⁻⁷ stima un prezzo di 408€/fl per il nuovo farmaco.</p> <p>Note conclusive: Brentuximab è approvato da FDA;¹⁰ al contrario, lo Scottish Medicines Consortium ha deliberato di non raccomandarne l'uso in Scozia.¹¹</p> <p>La numerosità della casistica di pazienti candidati a brentuximab è molto difficile da stimare,¹² ma appare ragionevole collocarla orientativamente attorno a meno di 400-500 casi l'anno. Il costo sopra proposto di circa 10mila euro per paziente (ossia il citato valore di circa 400 euro per fiala da 50 mg) deriva dalla mera conversione in ewuro del piccolo beneficio clinico incrementale. Se si tiene conto della condizione di orfanità del farmaco, i dati economici cambiano radicalmente. E' prassi diffusa, anche se ormai collocata perlopiù in anni passati, di riconoscere ad un farmaco orfano un costo tanto maggiore quanto più bassa è la prevalenza della condizione patologica. Un'analisi pubblicata nel 2010 e peraltro finalizzata a denunciare il costo eccessivo riconosciuto ai farmaci orfani¹² Indica un valore storico di 250mila euro/paziente storicamente associato ad una indicazione clinica avente la citata prevalenza. Avendo premesso che questo dato viene riportato solo per un mero scopo informativo, la difficile conclusione che viene prospettata sul costo per paziente (posto che la Ditta propone circa 80mila euro) sottolinea l'esigenza di trovare una "via di mezzo" tra i 10mila euro per paziente suggeriti dal controvalore del beneficio clinico ed i 250mila euro per paziente suggeriti dalla prassi adesso declinante di premiare l'orfanità.</p>
<p>Deliberazione del collegio tecnico ed eventuali restrizioni di impiego</p>	



Richiesta portale numero:

ND

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: (nessuno studio comparativo).⁸⁻⁹

ND, non disponibile.

BIBLIOGRAFIA

1. Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, Ramchandren R, Bartlett NL, Cheson BD, de Vos S, Forero-Torres A, Moskowitz CH, Connors JM, Engert A, Larsen EK, Kennedy DA, Sievers EL, Chen R. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2012 Jun 20;30(18):2183-9.
2. 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>
3. 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.
4. Messori A, Becagli P, Trippoli S, Tendi E. A retrospective cost-effectiveness analysis of interferon as adjuvant therapy in high-risk resected cutaneous melanoma. *Eur J Cancer*. 1997 Aug;33(9):1373-9.
5. 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.
6. 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.
7. 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>
8. AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica). Innovatività nei farmaci antitumorali. Indirizzo web: <http://www.aiom.it/> (ultimo accesso 6 Luglio 2013).
9. 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.
10. FDA website, URL <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm268781.htm>
11. Scottish Medicines Consortium. Scheda scaricabile dall'indirizzo: http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/845_12_brentuximab_vedotin_Adcetris/brentuximab_vedotin_Adcetris
12. Messori A, Cicchetti A, Patregani L. Orphan drugs. Relating price determination to disease prevalence. *BMJ*. 2010 Aug 24;341:c4615. doi:10.1136/bmj.c4615.



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