

SCHEDA FARMACO

Principio attivo (nome commerciale)	Xalkori (crizotinib)	
Forma farmaceutica e dosaggio, posologia, prezzo, regime di rimborsabilità, ditta	60 capsule da 200 mg; 60 capsule da 250 mg Posologia: lo schema di dosaggio raccomandato per XALKORI è di 250 mg due volte al giorno (500 mg/die) in somministrazione continua. Il trattamento deve essere proseguito fino alla progressione della malattia o a comparsa di tossicità inaccettabile. Si può considerare la possibilità di proseguire il trattamento in seguito a progressione obiettiva della malattia in pazienti selezionati, su base individuale, ma non è stato dimostrato alcun beneficio aggiuntivo. Prezzo ex-factory: 5.900 Euro sia dosaggio 200 sia 250 mg Regime rimborsabilità: C(nn) Ditta: Pfizer	
Indicazione terapeutica	XALKORI è indicato per il trattamento di pazienti adulti pretrattati per carcinoma polmonare non a piccole cellule (Non-small Cell Lung Cancer, NSCLC) pretrattato e con traslocazione del gene ALK (chinaso del linfoma anaplastico) in stadio avanzato.	
Spesa per paziente trattato (euro, posologia/durata)	Secondo il dosaggio riportato nella scheda tecnica, Xalkori dovrebbe essere somministrato ad una dose di 500 mg al giorno fino a progressione della malattia. Tenendo conto che nell'RCT di confronto con pemetrexed e docetaxel, la mediana di somministrazione è di 31 settimane (217 giorni), ¹ la stima del costo del trattamento per paziente è di 42.677 Euro.	
Fonte dei dati: scheda tecnica se non diversamente indicato.		
Uso potenziale in Area Vasta	Numero di pazienti (anno)	Non disponibile
	Ipotesi di spesa annua	Non disponibile

Analisi degli studi clinici: confronti diretti

Indicazione	Schema di trattamento (numero pazienti)	Comparator (numero pazienti)	End-point	Risultato	Autore (anno)
Carcinoma polmonare non a piccole cellule pretrattato e con traslocazione del gene ALK in stadio avanzato	Crizotinib, due compresse al giorno da 250 mg per 217 giorni (173 pazienti*)	Pemetrexed, 500mg/mq superficie corporea ogni 3 settimane	Overall survival (OS)	OS (mediana) = 20,3 vs 22,8 mesi HR= 1,02 (95 % CI: 0,68 - 1,54; p = 0,54)	Shaw AT et al. 2013 ¹
		Docetaxel, 75 mg /mq superficie corporea ogni 3 settimane (174 pazienti*)	Progression free-survival (PFS)	PFS (mediana) = 7,7 vs 3,0\$ mesi HR = 0,49 (95% CI:0,37 - 0,64; p < 0,001)	

Abbreviazioni: OS = overall survival; PFS = progression free survival.

NOTA: relativamente al profilo di sicurezza le reazioni avverse più comuni, con incidenza superiore di almeno il 5% rispetto al gruppo di controllo, sono state: problemi visivi (compromissione della capacità visiva, visione distorta, fotopsia), diarrea, nausea, vomito, costipazione, elevati livelli di aminotrasferasi, edema, infezione del tratto respiratorio superiore, disgeusia e capogiri.

*numero totale di pazienti sottoposti al trattamento con pemetrexed e con docetaxel.

Questo risultato si riferisce al gruppo chemioterapia. Per il gruppo pemetrexed il PFS è 4,2 mesi e per il gruppo docetaxel è 2.6 mesi.

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 l'intera durata del trattamento	Costo terapia per paziente (euro)	Situazione contrattuale/modalità di acquisto
Crizotinib (Xalkori)	60 cps da 250mg 60 cps da 200 mg	5.900	434 cps da 250 mg*	42.677	Nuovo prodotto

*il numero totale di unità posologiche è stato calcolato considerando una somministrazione mediana di crizotinib da 500 mg al giorno per 31 settimane (217 giorni).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*	Costo terapia per paziente (Euro)	Situazione contrattuale/modalità di acquisto
Pemetrexed (Alimta)	1 fiala ev da 150 mg	577,96	3.460 mg§	7.706	715/10
Docetaxel (Docetaxel ACT)	1 fiala da 4 ml 80 mg	17,03	519 mg^	109	163/12

* il numero totale di unità posologiche è stato calcolato considerando una somministrazione mediana di pemetrexed al dosaggio di 500 mg/mq superficie corporea ogni 3 settimane per 12 settimane.¹

^ il numero totale di unità posologiche è stato calcolato considerando una somministrazione di docetaxel al dosaggio di 75 mg/mq superficie corporea ogni 3 settimane per 12 settimane.¹



Rapporto costo-efficacia (se applicabile)

La ricerca di letteratura condotta attraverso l'uso della banca dati Pubmed versione Medline (sito: www.pubmed.org, accesso al 12 Luglio 2013) per mezzo delle parole chiave (cost[titl] OR economic[titl]) AND crizotinib, non ha prodotto alcun risultato.

Tuttavia, è stata effettuata una stima del profilo economico di crizotinib utilizzando un metodo denominato "quick and dirty" finalizzato alla stima di un prezzo "value-based."²⁻⁶

Dai risultati dell'RCT di Shaw et al.¹ emerge che crizotinib non determina un guadagno di sopravvivenza statisticamente significativo rispetto alla chemioterapia standard costituita da pemetrexed o da docetaxel. Sulla base di questi risultati non è stato possibile calcolare il rapporto di costo-efficacia per il crizotinib, ma è stato tuttavia possibile effettuare una stima di prezzo "value based" secondo l'approccio dell'analisi di minimizzazione dei costi la quale prevede che il costo del trattamento innovativo non dovrebbe essere superiore al quello del trattamento di riferimento.

Un potenziale vantaggio per i pazienti trattati con crizotinib è quello legato alla sua somministrazione orale rispetto a quella endovenosa alla quale sono sottoposti i pazienti trattati con la terapia di riferimento. Tuttavia, da un punto di vista economico, si ritiene che la differente modalità di somministrazione tra i due diversi interventi terapeutici non determini una riduzione della spesa, eventualmente legata alla riduzione dell'accesso al day-hospital, in quanto questi pazienti con una malattia in fase avanzata necessitano comunque di ripetuti accessi ospedalieri che si possono considerare sovrapponibili nei due gruppi.

La spesa per paziente calcolata quindi considerando solo il prezzo del farmaco, è risultata essere di circa 42.000 euro per il crizotinib, di circa 7.700 euro per il pemetrexed e di circa 100 euro per il docetaxel. Applicando l'analisi di minimizzazione dei costi, emerge che il costo del trattamento con crizotinib non dovrebbe superare i 7.700 euro per paziente al quale corrisponderebbe un prezzo a confezione "value-based" pari a 1.065 euro (anziché 5.900 euro). Nel caso in cui si consideri il docetaxel come comparator, il



	prezzo a confezione “value-based” del crizotinib dovrebbe invece essere di circa 16 euro. ³⁻⁶
Report di HTA (se applicabile)	<p>Il NICE ha realizzato una valutazione del crizotinib nel confronto con il solo docetaxel (il pemetrexed in Inghilterra non è stato approvato per il carcinoma polmonare in stadio avanzato o metastatico). Il NICE ha espresso parere negativo riguardo al rimborso da parte del servizio sanitario nazionale in quanto sulla base dell’analisi della letteratura clinica e dei costi, il crizotinib, nel confronto con il docetaxel, presenta un costo per QALY guadagnato sfavorevole, ossia compreso tra le 64.000 e le 180.000 sterline circa (pari a 74.200 e 210.000 euro circa).⁷</p> <p>Anche lo Scottish Medicines Consortium non ha approvato il crizotinib a causa delle scarse evidenze cliniche a supporto del suo utilizzo e ad un profilo economico sfavorevole.⁸</p>
Classificazione innovazione	Innovazione (“Me-Too”) Tipo B
Sperimentazioni in corso in ESTAV-Centro	ND
Data di redazione della scheda	11/07/2013
Estensore della scheda	Valeria Fadda
Commenti dell’estensore della scheda	Dall’unico studio controllato randomizzato, che ha valutato il crizotinib nel confronto con la chemioterapia standard, emerge che questo nuovo farmaco non apporta un beneficio clinico aggiuntivo in termini di sopravvivenza. Inoltre, se consideriamo l’aspetto economico, il prezzo del crizotinib non è proporzionato all’entità della sua efficacia clinica. L’analisi di minimizzazione dei costi suggerisce un prezzo “value-based” di circa 1.000 euro a confezione (anziché 5.900 euro).
Deliberazione del collegio tecnico ed eventuali restrizioni di impiego	
Richiesta portale numero:	8190

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: (nessuno studio comparativo).⁹⁻¹⁰



BIBLIOGRAFIA

1. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn MJ, De Pas T, Besse B, Solomon BJ, Blackhall F, Wu YL, Thomas M, O'Byrne KJ, Moro-Sibilot D, Camidge DR, Mok T, Hirsh V, Riely GJ, Iyer S, Tassell V, Polli A, Wilner KD, Jänne PA. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2013 Jun 20;368(25):2385-94. doi: 10.1056/NEJMoa1214886
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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. *BMJ elettronico*. Indirizzo web: <http://www.bmj.com/content/346/bmj.f3634/rr/653476>
7. National Institute of Clinical Excellence (NICE). Crizotinib: appraisal consultation document. Available at: <http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave28/3/Consultation/DraftGuidance>. Last accessed: 10/07/2013
8. Scottish Medicines Consortium. Detailed advice on Xalkori (crizotinib). 07 June 2013. Available at: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/crizotinib_Xalkori_FINAL_April_2013_Amended_08.04.12_02.05.13_for_website.pdf Last accessed: 11/07/2013
9. AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica). Innovatività nei farmaci antitumorali. Indirizzo web: <http://www.aiom.it/> (ultimo accesso 6 Luglio 2013).
10. 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.

