

Principio attivo (nome commerciale)	Zaltrap  (aflibercept)	
Forma farmaceutica e dosaggio, posologia, prezzo, regime di rimborsabilità, ditta	1 Fiala da 4 ml 25 mg/ml; 1 fiala da 8 ml 25mg/ml concentrato per soluzione per infusione  Posologia: Aflibercept viene somministrato ad un dosaggio di 4mg/kg ogni due settimane fino a progressione  Prezzo: 945,27 fiala da 4 ml; 1.890,53 fiala da 8 ml Regime rimborsabilità: C(nn) Ditta: Sanofi	
Indicazione terapeutica	ZALTRAP in combinazione con chemioterapia a base di irinotecan/5-fluorouracile/acido folinico (FOLFIRI) è indicato nei pazienti adulti con carcinoma coloretale metastatico (MCRC) resistente o in progressione dopo un regime contenente oxaliplatino.	
Spesa per paziente trattato (euro, posologia/durata)	Aflibercept, secondo la scheda tecnica, viene somministrato ad un dosaggio di 4mg/kg ogni due settimane fino a progressione. Secondo i dati dello studio di Van Cutsem et al. <sup>1</sup> , sono stati effettuati 9 cicli di trattamento. Considerando un individuo adulto di peso pari a 70 kg, il dosaggio totale di aflibercept ammonterà a 2.520 mg, per una spesa complessiva pari a 23.814 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 coloretale metastatico (MCRC) resistente o in progressione dopo un regime contenente oxaliplatino	Aflibercept (4 mg/kg per 9 cicli) + FOLFIRI (infusione ev 180 mg/m <sup>2</sup> di irinotecan, infusione ev di 400 mg/m <sup>2</sup> di acido folinico il giorno 1. Un bolo ev 400 mg/m <sup>2</sup> di 5fluorouracile (5FU) e una infusione ev continua di 2400 mg/m <sup>2</sup> di 5-FU)  (612 pazienti)	FOLFIRI + Placebo  (614 pazienti)	1. Overall survival (OS)  2. Progression free-survival (PFS)	OS = 13,50 vs s 12,06 mesi  HR= (0,817 (95 % CI: 0.713 -0.937; p = 0.0032)  PFS = 6.90 vs 4.67 mesi  HR = [0,758 (95% CI:0,661 -0,869; p < 0,0001)]	Van Cutsem et al. 2012 <sup>1</sup>

Abbreviazioni: HR = Hazard ratio

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.

## Confronti indiretti

Non disponibili



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)

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
Aflibercept (Zaltrap)	- 1 fiala da 4ml 25 mg/ml; - 1 fiala da 8 ml 25 mg/ml	-945,27 Euro -1.890,53 Euro	4 mg/kg (2.520 mg)	23.814 Euro	Nuovo prodotto

\*Il numero totale di unità posologiche è stato calcolato considerando una mediana di aflibercept al dosaggio di 4mg/kg, per un soggetto di 70 Kg cui vengono somministrati 9 cicli di trattamento (secondo lo studio di Van Cutsem et al.)<sup>1</sup>

NOTA: relativamente al profilo di sicurezza le reazioni avverse più comuni con un'incidenza riferita di almeno il 2% superiore per il regime ZALTRAP/FOLFIRI rispetto al regime placebo/FOLFIRI, in ordine di frequenza decrescente, sono state leucopenia, diarrea, neutropenia, proteinuria, aumento dell'aspartato aminotransferasi (AST), stomatite, spossatezza, trombocitopenia, aumento della alanina aminotransferasi (ALT), ipertensione, calo ponderale, anoressia, epistassi, dolore addominale, disfonia, aumento della creatinina serica e mal di testa.<sup>1</sup>

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

Poiché il regime chemioterapico FOLFIRI viene somministrato in entrambi i bracci di trattamento, non è stato considerato nell'analisi dei costi.



Rapporto costo-efficacia (se applicabile)	<p>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 12 Luglio 2013) per mezzo delle parole chiave (cost[ti] OR economic[ti]) AND aflibercept, non ha prodotto alcun risultato.</p> <p>Tuttavia, è stata effettuata una stima del profilo economico di crizotinib utilizzando un metodo finalizzato alla stima di un prezzo "value-based."<sup>2-6</sup> Considerando un beneficio di sopravvivenza incrementale di Aflibercept rispetto al solo regime chemioterapico pari a 1,44 mesi, riconoscendo un beneficio economico pari a 5.000 Euro per anno di vita guadagnato, il costo massimo del trattamento con Aflibercept non dovrebbe essere superiore a 7.200 Euro per paziente (1,44 mesi * 5.000 Euro). Secondo questo risultato, il prezzo a confezione di Zaltrap non dovrebbe essere superiore a 286 Euro circa per la confezione da 4ml e 571 Euro per la confezione da 8 ml.<sup>3-6</sup></p>
Report di HTA (se applicabile)	<p>Il NICE nel giugno 2013 ha pubblicato una valutazione su aflibercept somministrato in combinazione con lo schema chemioterapico FOLFIRI<sup>7</sup>. Il comparator considerato era FOLFIRI più placebo. L'Agenzia Britannica non ha approvato il rimborso dell'aflibercept per l'indicazione proposta poiché, nel confronto con il comparator, il rapporto di costo-efficacia è risultato sfavorevole (compreso attorno a 65.000 £ per QALY guadagnato, corrispondenti a circa 70.000 Euro). Sebbene il NICE tenga in particolare considerazione i farmaci diretti verso pazienti con breve aspettativa di vita che dimostrano un significativo allungamento della vita stessa, il beneficio di 1,44 mesi non è risultato sufficiente a garantirne la rimborsabilità.<sup>7</sup></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	<p>Lo Zaltrap, in combinazione con il regime chemioterapico FOLFIRI genera un beneficio incrementale di 1,44 mesi di vita ed un guadagno di 2,23 mesi di vita libera da progressione. Tale beneficio, seppur statisticamente significativo, può essere considerato clinicamente modesto. Poiché Zaltrap ha un ICER molto sfavorevole al prezzo proposto in Classe C(nn), si suggerisce di acquistarlo ad un prezzo proporzionato al suo beneficio e quindi non superiore a 286 Euro circa per la confezione da 4ml e 571</p>



	Euro per la confezione da 8 ml.
Deliberazione del collegio tecnico ed eventuali restrizioni di impiego	
Richiesta portale numero:	8993

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).<sup>8-9</sup>

## BIBLIOGRAFIA

1. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausová J, Macarulla T, Ruff P, van Hazel GA, Moiseyenko V, Ferry D, McKendrick J, Polikoff J, Tellier A, Castan R, Allegra C. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol*. 2012 Oct 1;30(28):3499-506.
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). Colorectal cancer (metastatic) - aflibercept: evaluation report. 21 June 2013. Available at: <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=download&o=64197> Last accessed: 17/07/2013
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.



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