

Principio attivo (nome commerciale)	Bosutinib (Bosulif)	
Forma farmaceutica e dosaggio, posologia, prezzo, regime di rimborsabilità, ditta	28 cpr 500 mg; 28 cpr 100 mg Posologia: 500mg/die Prezzo richiesto dalla ditta: 3.991,95 € (500 mg); 997,99 € (100 mg)* Regime rimborsabilità: C(nn) Azienda titolare dell'AIC: Pfizer <i>* prezzo ricavato dal National Institute for Health and Care Excellence, NICE¹</i>	
Indicazione terapeutica	Bosutinib è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da leucemia mieloide cronica con cromosoma Philadelphia positivo (LMC Ph+), in fase cronica (FC), in fase accelerata (FA) e in fase blastica (FB), trattati in precedenza con uno o più inibitori della tirosin-chinasi e per i quali l'imatinib, il nilotinib e il dasatinib non sono considerati opzioni terapeutiche appropriate.	
Spesa per paziente trattato (euro, posologia/durata)	52.038 € <i>(risultato ottenuto considerando la somministrazione di 1 cpr/die da 500mg per un anno di trattamento)</i>	
Fonte dei dati: scheda tecnica se non diversamente indicato.		
Uso potenziale in Area Vasta	Numero di pazienti (anno)	34*
	Ipotesi di spesa annua	1,7 milioni di Euro

* La stima sul numero di pazienti è stata ricavata considerando un'incidenza annua di pazienti con nuova diagnosi di LMC Ph⁺ pari a 2/100.000 abitanti;³ considerando, quindi, un bacino di utenza in ESTAV-Centro di 1.700.000 abitanti,⁴ si ottiene un totale di 34 pazienti/anno potenzialmente candidabili al trattamento con bosutinib.

Analisi degli studi clinici: confronti diretti

Indicazione	Trattamento sperimentale (numero pazienti)	Comparator (numero pazienti)	End-point (primario, secondario)	Risultato	Autore (anno)
Pazienti con nuova diagnosi (=6mesi) di LMC Ph ⁺ non trattati in precedenza con TKI	bosutinib* (250)	Imatinib* (252)	risposta citogenetica completa, 12 mesi (primario)	70% (95%CI: 64%-76%) vs 68% (95%CI: 62%-74%); p=0.601**	Cortes et al. 2012
			risposta molecolare maggiore, 12 mesi (secondario)	41% (95%CI: 35%-47%) vs 27% (95%CI: 22%-33%); p=0.001**	

*bosutinib= 500mg/die; imatinib= 400mg/die (durata media del trattamento di 13,8 mesi)²

** analisi statistica intention to treat, ITT.

Abbreviazioni: LMC Ph⁺, leucemia mieloide cronica con cromosoma Philadelphia positivo; TKI, inibitori tirosin-chinasi; risposta citogenetica completa, definita come l'assenza del cromosoma Ph all'analisi del cariotipo; risposta molecolare maggiore, definito come la riduzione di 3-log, o di 1.000 volte, dei trascritti genetici di BCR-ABL.

NOTA. Riguardo al profilo di sicurezza, le percentuali di pazienti che hanno interrotto il trattamento per la presenza di eventi avversi è stata del 61% (152/250) in quelli sottoposti al trattamento con bosutinib e del 42% (105/252) in quelli sottoposti al trattamento con imatinib. La riduzione del dosaggio, a causa della presenza di eventi avversi, si è verificata in 97/250 pazienti sottoposti al trattamento con bosutinib e in 45/252 pazienti sottoposti al trattamento con imatinib. Bosutinib, in confronto ad imatinib, è associato ad una più alta incidenza di diarrea (68% vs 21%), vomito (32% vs 13%), dolore addominale (11% vs 5%). Al contrario, bosutinib è associato ad una più bassa incidenza di edema (11% vs 38%), dolore osseo (4% vs 10%) e spasmo muscolare (2% vs 20%), rispetto ad imatinib. Considerando tutti gli eventi avversi di grado 3 e 4, bosutinib è associato ad un'incidenza più alta rispetto ad imatinib (64% vs 48%, p<0.001).

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 ● 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
bosutinib (Bosulif)	28 cpr 500mg	3.991,95 *	365 **	52.038	Nuovo prodotto

* prezzo ricavato dal National Institute for Health and Care Excellence, NICE¹

** Poiché si tratta di terapie croniche, è stata considerata la spesa per un anno di trattamento. Dato che la posologia prevista è di 500mg/die, in tabella è riportata la spesa solo per la confezione da 28 cpr 500 mg; è, tuttavia, disponibile anche la confezione da 28 cpr 100mg.

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 (cps, cpr)	Costo terapia per paziente (Euro)	Situazione contrattuale/modalità di acquisto
imatinib (Glivec)	120 cps 100 mg	2.007,66	1.460 *	24.426	715P/10
nilotinib (Tasigna)	112 cps 150 mg	2.580,48	1.460 *	33.638	
dasatinib (Sprycel)	30 cpr 100 mg	3.509,38	365 *	42.697	

* Sono stati considerati i seguenti schemi posologici per il trattamento di pazienti in fase cronica: imatinib, 400mg/die; nilotinib, 600mg/die; dasatinib, 100mg/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

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 30 agosto 2013) per mezzo delle parole chiave bosutinib AND (cost[titl] OR economic[titl]), non ha prodotto alcun risultato.</p> <p>Il <i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</i>, ha espresso un parere sfavorevole riguardo la rimborsabilità di bosutinib all'interno del servizio sanitario inglese, considerando il prezzo troppo alto rispetto al beneficio clinico riportato nello studio di fase I/II (Studio 200), oggetto della valutazione.⁵ Nel particolare, il costo per QALY nella fase cronica di trattamento è stato valutato nell'ordine di £43.000-£49,000; l'ICER per la fase accelerata e quella blastica è stato valutato essere di circa £65.000 e il costo per QALY guadagnato in queste forme più gravi diventa di £89.000, cioè ben oltre i limiti fissati dal Nice (circa £30.000/anno).</p> <p>Bosutinib, inoltre, è stato valutato in un RCT vs imatinib (studio BELA)², i cui risultati non hanno riportato una superiorità di bosutinib vs imatinib sia dal punto di vista dell'efficacia clinica che della sicurezza.</p>
Report di HTA (se applicabile)	Non disponibili.
Classificazione innovazione	Innovazione ("Me-Too") Tipo B
Sperimentazioni in corso in ESTAV-Centro	ND
Data di redazione della scheda	30/08/2013
Commenti dell'estensore della scheda	<p>Sul piano dell'efficacia clinica, bosutinib non si è dimostrato più efficace di imatinib - nel trattamento di prima linea - riguardo la risposta citogenetica completa; viceversa, bosutinib ha riportato una percentuale più elevata di risposta molecolare maggiore.²</p> <p>Sul piano della sicurezza, bosutinib ed imatinib presentano due profili ben diversi. Infatti, mentre i pazienti trattati con bosutinib hanno riportato una percentuale più elevata di eventi avversi gastrointestinali ed epatici, quelli trattati con imatinib hanno riportato una percentuale più elevata di eventi avversi quali neutropenia, edema, anemia e trombocitopenia.</p> <p>Inoltre, i pazienti trattati con bosutinib - rispetto a quelli del</p>



	<p>gruppo imatinib - hanno riportato una percentuale più elevata sia di interruzioni che di riduzione del dosaggio, entrambe dovute ad eventi avversi. Infine, gli eventi avversi gravi (grado 3 e 4) si sono verificati più volte nel gruppo di bosutinib che in quello di imatinib.</p> <p>Nel confronto con gli altri due inibitori delle chinasi di seconda generazione (nilotinib e dasatinib), non ci sono studi di confronto testa-a-testa che permettono di valutare sia il profilo clinico che quello di sicurezza.</p> <p>In conclusione, come trattamento di prima linea bosutinib non ha superato imatinib sia dal punto di vista dell'efficacia clinica che della sicurezza. Come trattamento di terza linea, non è possibile valutare il beneficio aggiuntivo di bosutinib rispetto agli inibitori di seconda generazione (nilotinib e dasatinib) già disponibili nei prontuari ospedalieri.</p>
Deliberazione del collegio tecnico ed eventuali restrizioni di impiego	
Richiesta portale numero:	9326

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).⁶⁻⁷

BIBLIOGRAFIA

1. Chronic myeloid leukaemia - bosutinib: appraisal consultation document; National Institute for Health and Care Excellence, NICE. <http://guidance.nice.org.uk/TAG/298/Consultation/DraftGuidance>
2. Cortes JE, Kim DW, Kantarjian HM, Brummendorf TH, Dyagil I, Griskevicius L, Malhotra H, Powell C, Gogat K, Countouriotis AM, Gambacorti-Passerini C. Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: results from the BELA trial. *J Clin Oncol.* 2012 Oct 1;30(28):3486-92.
3. Wikipedia, http://it.wikipedia.org/wiki/Leucemia_mieloide_cronica#Epidemiologia
4. NEWS dalle Pubbliche Amministrazione della Toscana Centrale, <http://met.provincia.fi.it/news.aspx?n=94888>
5. National Institute for Health and Care Excellence, NICE. <http://www.nice.org.uk/newsroom/pressreleases/NICEConsultsNewTreatmentChronicMyeloidLeukaemia.jsp>
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.

