



SCHEMA FARMACO

(a cura del Coordinamento HTA)

| | |
|---|--|
| Principio attivo, nome commerciale e ditta | Palbociclib IBRANCE® Ditta: Pfizer srl |
| Forma farmaceutica | Capsule rigide |
| Composizione qualitativa e quantitativa | - IBRANCE 75 mg capsule rigide (confezione 21 cps): ogni capsula contiene 75 mg di palbociclib. - IBRANCE 100 mg capsule rigide (confezione 21 cps): ogni capsula contiene 100 mg di palbociclib. - IBRANCE 125 mg capsule rigide (confezione 21 cps): ogni capsula contiene 125 mg di palbociclib. |
| Indicazioni terapeutiche | IBRANCE è indicato per il trattamento del carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico positivo ai recettori ormonali (HR) e negativo al recettore del fattore di crescita epidermico umano 2 (HER2): - in associazione ad un inibitore dell'aromatasi; - in associazione a fulvestrant in donne che hanno ricevuto una terapia endocrina precedente. In donne in pre- o perimenopausa, la terapia endocrina deve essere associata ad un agonista dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH). |
| Posologia | La dose raccomandata è di 125 mg di palbociclib una volta al giorno per 21 giorni consecutivi seguiti da 7 giorni di riposo (scheda 3/1), in modo da costituire un ciclo di 28 giorni. Il trattamento con palbociclib deve proseguire fino a quando il paziente ne trae beneficio clinico o fino alla comparsa di tossicità inaccettabile. |
| Prezzo unitario al pubblico (euro) | 377,14 Fonte: Farmadati |
| Prezzo unitario ex-factory (euro) | Non ancora disponibile |
| Regime di rimborsabilità | Classe C (nn): farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità. |

| | |
|--|---|
| Test diagnostici | - |
| Spesa per paziente trattato (euro, posologia/durata) | Considerando che la dose massima raccomandata è una cps da 125 mg die per tre settimane e una settimana di pausa, la spesa totale per paziente trattato è: <ul style="list-style-type: none"> - in associazione a letrozolo: 198.586 euro (sulla base di una PFS di 24,8 mesi) di cui 198.000 euro per palbociclib e 586 euro per letrozolo assumendo un consumo di 25 confezioni ad un prezzo per confezione di 23,44 euro - in associazione a fulvestrant: 81.221 euro (sulla base di una PFS di 9,2 mesi) di cui 79.200 euro per palbociclib e 2.021 euro per fulvestrant assumendo un consumo di 5 confezioni ad un prezzo per confezione di 404,2 euro. |
| Uso potenziale in regione Toscana | Numero di pazienti per anno con carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico positivo ai recettori ormonali (HR) e negativo al recettore del fattore di crescita epidermico umano 2 (HER2): 300 (ARS 2017; Kohler et al. 2015, Spitale et al 2009, Brewster et al. 2008)§ |
| Comparator | Letrozolo Fulvestrant |
| Sintesi dei dati di efficacia clinica (vedi tabella se applicabile) | Ibrance (palbociclib) è stato studiato in 3 RCT in donne con tumore della mammella avanzato che presentavano il recettore ormonale positivo (HR+) e il recettore del fattore di crescita epidermico umano negativo (HER2-) (EPAR EMA 2016). PALOMA-1, uno studio randomizzato di fase 2, ha misurato come end-point primario la sopravvivenza libera da progressione (PFS) di palbociclib+letrozolo verso letrozolo da solo (Finn et al 2015). Il risultato di questo studio è stato confermato da PALOMA-2, un RCT di fase 3 che ha arruolato un numero di pazienti molto maggiore (Finn et al 2016). Per entrambi gli studi il dato dell'end-point secondario della sopravvivenza globale (OS) non era maturo al tempo dell'analisi ad interim. PALOMA-3, studio randomizzato di fase 3, ha misurato come end-point primario la PFS di palbociclib+fulvestrant verso fulvestrant da solo (Turner et al 2015). Anche per questo studio il dato dell'end-point secondario della OS non era maturo al tempo dell'analisi ad interim. |

§Incidenza in Toscana= 3.300 pazienti; di cui 171 (5,2%) stage IV "de novo"; di cui 108 (62,9%) HR+/HER2-; di cui 97 (90%) pazienti trattati con una terapia sistemica in I linea, eleggibili a CDKi.

Prevalenza in Italia= 250.000 pazienti; di cui 14.705 in Toscana (1/17); di cui 423 (2,88%) ricorrenti allo stadio IV; di cui 266 (62,9%) HR+/HER2-; di cui 239 pazienti trattati con una terapia sistemica in I linea, eleggibili a CDKi.

Numero totale di pazienti annuali stimati annualmente per la condizione di malattia: (239+97) – 10% premenopausa = 302

Analisi degli studi clinici

| Indicazione (popolazione target) | Schema di trattamento | Comparator | End-point | Outcomes | Autore (anno) |
|--|-----------------------------------|-------------------------------|--|---|--|
| Donne in post-menopausa con tumore avanzato della mammella ER+ e HER2- in prima linea | palbociclib+letrozolo (N = 84) | letrozolo (N = 81) | sopravvivenza libera da progressione (PFS) | 20,2 vs 10,2 mesi HR= 0,49 (95%CI: 0,32 – 0,75); one-sided p=0,0004 | Finn et al (2015) (PALOMA-1) |
| | | | sopravvivenza globale (OS) | Dato non ancora maturo al tempo dei dati del cut-off | |
| Donne in post-menopausa con tumore avanzato della mammella ER+ e HER2- in prima linea | palbociclib+letrozolo (N = 444) | placebo+letrozolo (N = 222) | sopravvivenza libera da progressione (PFS) | 24,8 vs 14,5 mesi HR= 0,58 (95%CI: 0,46 – 0,72); two-sided p<0,001 | Finn et al (2016) (PALOMA-2) |
| | | | sopravvivenza globale (OS) | Dato non ancora maturo al tempo dell'analisi ad interim | |
| Donne (in pre e postmenopausa) con tumore avanzato della mammella ER+ e HER2- che hanno avuto una ricaduta o in progressione durante la precedente terapia endocrina | palbociclib+fulvestrant (N = 347) | placebo+fulvestrant (N = 174) | sopravvivenza libera da progressione (PFS) | 9,2 vs 3,8 mesi HR= 0,42 (95%CI: 0,32 – 0,56); p<0,001 | Cristofanilli et al (2016) (PALOMA-3) |
| | | | sopravvivenza globale (OS) | Dato non ancora maturo al tempo dell'analisi ad interim | |

NOTA: relativamente al profilo di sicurezza negli studi controllati è stata osservata una maggiore tossicità sia per l'associazione palbociclib+letrozolo verso letrozolo che per l'associazione palbociclib+fulvestrant verso fulvestrant.

In particolare, nello studio PALOMA-1 sono stati segnalati i seguenti effetti avversi: neutropenia di grado 3 – 4 in 45 (54%) degli 83 pazienti nel gruppo palbociclib+letrozolo verso uno (1%) dei 77 pazienti nel gruppo del letrozolo; leucopenia in 16 (19%) verso nessuno e stanchezza in 4 (4%) verso uno (1%) rispettivamente. Sono state, inoltre, segnalate le seguenti reazioni avverse gravi nel gruppo del palbociclib+letrozolo: embolismo polmonare (4%), dolore alla schiena (2%) e diarrea (2%). Durante lo studio non è stato riportato alcun caso di neutropenia febbrile.

Nello studio PALOMA-2 sono stati segnalati i seguenti effetti avversi: neutropenia di grado 3 o 4 nel 66,4% dei pazienti nel gruppo palbociclib+letrozolo verso 1,4% nel gruppo placebo-letrozolo; leucopenia (24,8% vs 0%), anemia (5,4% vs 1,8%) e stanchezza (1,8% vs 0,5%), rispettivamente. La neutropenia febbrile è stata riportata nel 1,8% dei pazienti nel gruppo palbociclib+letrozolo e in nessun paziente nel gruppo di controllo.

Nello studio PALOMA-3 sono stati segnalati i seguenti effetti avversi: neutropenia di grado 3 o 4 nel 62% dei pazienti nel gruppo palbociclib+fulvestrant verso 0,6% nel gruppo placebo+fulvestrant; leucopenia (25,2% vs 0,6%), anemia (2,6% vs 1,7%), trombocitopenia (2,3% vs 0%) e stanchezza (2% vs 1,2%), rispettivamente. Infine, la neutropenia febbrile è stata pari allo 0,6% in entrambi i gruppi.

CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, STIMA SPESA ANNUA E COSTO TERAPIA PER PAZIENTE (se applicabile)

| NOME PRODOTTO (ditta) | PRINCIPIO ATTIVO | PEZZI PER CONFEZIONE | PREZZO AL PUBBLICO PER CONFEZIONE (euro) | PREZZO EX-FACTORY PER CONFEZIONE (euro) | STIMA DI CONSUMO ANNUALE (pazienti) | STIMA DI SPESA ANNUALE (euro) | COSTO TERAPIA PER PAZIENTE (euro) | SITUAZIONE CONTRATTUALE |
|-----------------------|------------------|----------------------|--|---|-------------------------------------|-------------------------------|--|-------------------------|
| Ibrance (Pfizer srl) | palbociclib | 21 | 7.920* | - | 300 | 28.512.000 | con letrozolo: 198.586** con fulvestrant: 81.221*** | Prodotto nuovo |

NOTA: i prezzi sono IVA inclusa.

*prezzo Farmadati.

** sulla base di una PFS di 24,8 mesi (Finn et al 2016), per un totale di 25 confezioni ad un prezzo di 23,44 euro per confezione.

*** sulla base di una PFS di 9,5 mesi (Turner et al 2015), per un totale di 10 confezioni ad un prezzo di 202 euro per confezione.

| | |
|--|---|
| Rapporto costo-efficacia | <p>La ricerca di letteratura condotta attraverso l'uso della banca dati Pubmed (sito: www.pubmed.org, accesso al 9 maggio 2017) per mezzo delle parole chiave (palbociclib AND cost[titl] OR economic[titl]) ha selezionato 3 studi (Matter-Walstra et al 2016, Matter-Walstra et al 2017, Mamiya et al 2017).</p> <p>Il primo studio (Matter-Walstra et al 2016), utilizzando il prezzo americano, ha prodotto un ICER di \$240.565/QALY che si posiziona decisamente sopra la soglia di ICER comunemente accettata negli USA e in UK. Il secondo studio (Matter-Walstra et al 2017) pubblicato dagli stessi autori l'anno successivo, dopo che il farmaco è stato negoziato dal servizio sanitario svizzero, ha ricalcolato, utilizzando il nuovo prezzo, l'ICER che è diventato di £109.438 per QALY guadagnato. Da quest'ultimo studio emerge che la probabilità che palbociclib+letrozolo sia costo-efficace rispetto a letrozolo è di circa il 19%.</p> <p>Il terzo studio (Mamiya et al 2017) ha riportato che nel trattamento dei pazienti naive l'aggiunta di palbociclib a letrozolo determina un rapporto di costo-efficacia di \$768.498 per QALY guadagnato, mentre l'associazione palbociclib+fulvestrant in pazienti che hanno assunto una precedente terapia endocrina produce un costo per QALY guadagnato di \$918.166. Considerando una willingness to pay di \$ 100.00 per QALY guadagnato è evidente che l'impiego di palbociclib in entrambi i gruppi di pazienti non risulta essere costo-efficace.</p> <p>Nel Technology Appraisal del NICE (NICE Guidance 2017), l'Evidence Review Group (ERG) ha evidenziato che la ditta farmaceutica ha utilizzato una estrapolazione di Weibull per la PFS che produce risultati che indicano che un paziente rimane più a lungo libero da progressione e, inoltre, come modello per l'OS la ditta ha provato ad adeguare il guadagno di OS del PALOMA-1 con il guadagno della PFS del PALOMA-2 e ha adattato la curva del braccio del palbociclib in modo che la mediana del guadagno per OS fosse la stessa di quella del PFS nello studio PALOMA-2. L'ICER calcolato dalla ditta è £ 150.869 per QALY guadagnato. L'ICER ricalcolato da ERG utilizzando i dati di PALOMA-1 è pari a £132.872 per QALY guadagnato e quindi non molto diverso da quello della ditta. Invece, utilizzando i dati di PALOMA-2 l'ICER calcolato da ERG è pari a £213.206 per QALY guadagnato. Il NICE conclude affermando che tutti gli ICER presentati sono molto al di sopra del range usualmente considerato accettabile dal NHS (da £20.000 a £30.000 per QALY guadagnato).</p> <p>Concludendo, l'analisi del NICE ha riscontrato che palbociclib è in grado di rallentare la progressione della malattia di 10 mesi e che, anche se tale rallentamento probabilmente può tradursi in un beneficio in termini di OS, questo dato non è stato ancora documentato dai trial clinici. Sulla base di questa considerazione e sul fatto che palbociclib ha un rapporto di costo-efficacia sfavorevole, il NICE non raccomanda l'uso di palbociclib per il trattamento del tumore alla mammella localmente avanzato o metastatico in associazione con un inibitore dell'aromatasi in pazienti adulti HR positivo, HER2 negativo (NICE News 2017B).</p> |
| Sperimentazioni in corso in regione Toscana | - |
| Data di redazione della scheda | 9 Maggio 2017 |
| Commenti dell'estensore | Ibrance nei trial clinici randomizzati di Fase III ha dimostrato di incrementare la PFS mediana rispetto allo standard of care attuale |

| | |
|---------------------------------|--|
| della scheda | <p>(monoterapia ormonale). Ad oggi i dati di OS sono ancora immaturi. Inoltre, non sono state incluse nei trial pazienti con malattia viscerale sintomatica, pertanto non ci sono evidenze di efficacia in questo setting.</p> <p>La terapia di associazione con palbociclib ha mostrato un profilo di sicurezza significativamente peggiore rispetto alla monoterapia ormonale, con un incremento statisticamente significativo della mielosoppressione (in particolare neutropenia), astenia, nausea/vomito, stomatite.</p> <p>Il costo terapia per paziente è molto elevato (circa 81.200 euro con fulvestrant e 198.500 euro con letrozolo) e il rapporto di costo-efficacia si posiziona molto al di sopra della soglia comunemente accettata a livello internazionale.</p> <p>Sono, pertanto, necessari ulteriori studi clinici con una casistica maggiore di pazienti e con un follow-up più lungo per avere dati più robusti sia sull'efficacia clinica (in particolare dati sull'OS) che sulla sicurezza.</p> |
| Commento della ditta | |
| Richiesta Portale numero | Non pertinente |

BIBLIOGRAFIA

- ARS regione Toscana. I numeri del cancro in Toscana e in Italia. Ultimo accesso 29 marzo 2017. Indirizzo web: <https://www.ars.toscana.it/it/news/3488-i-numeri-del-cancro-in-toscana-e-in-italia.html>
- Brewster AM, Hortobagyi GN, Broglio KR et al. Residual risk of breast cancer recurrence 5 years after adjuvant therapy. J Natl Cancer Inst. 2008 Aug 20;100(16):1179-83. doi: 10.1093/jnci/djn233. Epub 2008 Aug 11.
- EPAR, Palbociclib. EMA (European Medicines Agency). Assessment Report: Ibrance (EMA/652627/2016), published 15 September 2016, available at URL http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003853/WC500217198.pdf
- Finn RS, Crown JP, Lang I et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. Lancet Oncol. 2015 Jan;16(1):25-35. Doi: 10.1016/S1470-2045(14)71159-3.
- Finn RS, Martin, Rugo HS et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2016 Nov 17;375(20):1925-1936.
- Kohler BA, Sherman RL, Howlader N et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975–2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State. JNCI J Natl Cancer Inst (2015) 107(6): djv048. doi:10.1093/jnci/djv048 First published online March 30, 2015.

- Mamiya H, Tahara RK, Tolaney SM et al. Cost-Effectiveness of Palbociclib in Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *Ann Oncol*. 2017 May 2. doi: 10.1093/annonc/mdx201. [Epub ahead of print]
- Matter-Walstra K, Ruhstaller T, Klingbiel D, Schwenkglenks M, Dedes KJ. Palbociclib as a first-line treatment in oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer not cost-effective with current pricing: a health economic analysis of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *Breast Cancer Res Treat* (2016) 158:51–57 DOI 10.1007/s10549-016-3822-z. Received: 30 March 2016 / Accepted: 5 April 2016 / Published online: 8 June 2016.
- Matter-Walstra K, Schwenkglenks M, Dedes KJ. Cost-effectiveness of palbociclib plus letrozole versus letrozole alone as a first-line treatment women with oestrogen receptorpositive, HER2-negative, advanced breast cancer. Revised results for the Swiss health care setting. *Breast Cancer Res Treat*. DOI 10.1007/s10549-017-4209-5 Received: 14 March 2017 / Accepted: 15 March 2017.
- NICE. Guidance. Palbociclib with an aromatase inhibitor for previously untreated metastatic, hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer, published 3 February 2017, available at URL <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TA10068/documents/appraisal-consultation-document>
- NICE. News, 03 February 2017. Indirizzo web: <https://www.nice.org.uk/news/article/breast-cancer-drug-costs-too-high-in-relation-to-benefits-for-routine-nhs-funding>.
- Spitale A, Mazzola P, Soldini D et al. Breast cancer classification according to immunohistochemical markers: clinicopathologic features and short-term survival analysis in a population-based study from the South of Switzerland. *Ann Oncol*. 2009 Apr;20(4):628-35. doi: 10.1093/annonc/mdn675. Epub 2008 Dec 12.
- Turner NC, Ro J, André F et al. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Jul 16;373(3):209-19. doi: 10.1056/NEJMoa1505270. Epub 2015 Jun 1.
- Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016. Published Online March 2, 2016. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00613-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00613-0)