

Gefitinib nel trattamento di prima linea del tumore polmonare non a piccole cellule EGFR-M+: profilo farmacoeconomico

Viola Sacchi⁽¹⁾



ABSTRACT

Lung cancer is the most common form of cancer with the highest incidence worldwide. The mortality rates are highest in males and second highest in females, after breast cancer. The genetic predisposition to Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) is still under investigation, however, studies have shown that the Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR), a receptor tyrosine kinase is frequently over-expressed and activated to a phosphorylated state in NSCLC. The activity of EGFR in cancer cells results in the phosphorylation of downstream proteins that promote cell proliferation, invasion, metastasis, and inhibition of apoptosis. Targeting the EGFR pathway therefore constitutes a relevant strategy for cancer therapy. Gefitinib is a selective inhibitor of the EGFR tyrosine kinase and is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic NSCLC with activating mutations of EGFR-TK. From the pharmacoeconomic point of view gefitinib is dominant (more effective and less expensive) compared to the alternatives. In conclusion, gefitinib is a treatment option for NSCLC tumors with a high clinical and economic value in the Italian setting.

Keywords: Gefitinib; Non Small Cell Lung Cancer; Epidermal Growth Factor Receptor
Farmeconomia e percorsi terapeutici 2011; 12(2): 77-85

INTRODUZIONE

In Italia, il tumore polmonare è al terzo posto tra le neoplasie diagnosticate nel sesso maschile (14,2% di tutti i tumori) e al quarto posto nel sesso femminile (4,6% di tutti i tumori) [1], risultando la prima causa di morte per cancro tra i maschi e la seconda tra le femmine. L'80% dei casi (stime di prevalenza di 37.500 casi e incidenza annuale di 33.380 casi) sono rappresentati dal carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) per la maggior parte diagnosticati (64,4%) negli stadi localmente avanzati o metastatici (IIIb e IV) [2]. Nella malattia avanzata, l'aspettativa di vita di un paziente che non riceve un trattamento antitumorale attivo (circa 35% dei pazienti) è di circa 4-5 mesi [3], ma anche nei pazienti che ricevono chemioterapia l'aspettativa è bassa. Una recente metanalisi dell'*NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group* ha infatti stabilito che in media le doppiette chemioterapiche a base di composti del platino sono in grado di ottenere un prolungamento della sopravvivenza mediana da 4,5 a 6 mesi, rispetto alla sola terapia di supporto ottimizzata (*Best Supportive Care*, BSC). La selezione dei pazienti in base all'istotipo o l'aggiunta di farmaci in grado di agire sulla neovascolarizzazione della neoplasia, ha comportato un ulteriore aumento della

mediana di sopravvivenza e, in particolare, nel sottogruppo degli istotipi non squamosi, l'associazione cisplatino/pemetrexed ha ottenuto una sopravvivenza mediana di 11,8 mesi [4], mentre l'aggiunta di bevacizumab alla doppietta chemioterapica carboplatino/paclitaxel ha aumentato la sopravvivenza globale fino a 12,3 mesi [5].

Il fattore di crescita epidermoidale (EGF) e il suo recettore (*Epidermal Growth Factor Receptor*, EGFR) sono stati identificati come fattori chiave nel processo di crescita cellulare e di replicazione per cellule normali e cancerose. L'amplificazione del segnale EGFR mediato all'interno di una cellula cancerosa, infatti, sembrerebbe essere un fattore importante nella promozione della crescita tumorale, bloccando l'apoptosi, aumentando la produzione di fattori angiogenetici e facilitando i processi di metastasi [6]. Inoltre, l'attivazione eccessiva dell'EGFR è anche associata a stadi cancerosi avanzati e a prognosi sfavorevole. L'inibizione dell'EGFR fornisce quindi un bersaglio razionale per la terapia anticancro. In vitro e nell'animale il blocco dell'EGFR si traduce in una marcata attività antitumorale, con arresto della crescita e della proliferazione tumorale. Gefitinib è il primo inibitore selettivo

⁽¹⁾AdRes Health Economics & Outcomes Research, Torino

Corresponding author
info@adreshe.com

	Basato su Schiller et al [9]			Basato su Comella et al [10]		
	gem/cis	pac/cis	gem/cis	pac/cis	gem/cis	pac/cis
Francia (€)	7.048	8.695	11.893	7.135	5.817	7.472
Germania (€)	8.425	11.052	12.265	8.329	7.061	8.143
Italia (€)	6.487	8.082	8.640	8.121	5.493	6.500
Spagna (€)	5.154	6.746	9.750	6.512	4.097	4.899
UK (£)	6.144	7.077	8.488	6.319	4.998	6.260

Tabella I

Valorizzazione delle risorse consumate nei trial di Schiller e Comella [9,10] per il trattamento di I linea del tumore polmonare in più paesi europei [11]

cis = cisplatino; gem = gemcitabina; pac = paclitaxel; vin = vincristina

dell'enzima tirosin-chinasi presente nella porzione intracellulare dell'EGFR disponibile per l'uso clinico [7,8] la cui azione inibisce la crescita e la proliferazione cellulare. In Italia gefitinib è indicato nel trattamento di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico con mutazione attivante l'EGFR-TK e rappresenta una pietra miliare nel trattamento della patologia in quanto è il primo farmaco approvato sulla base di analisi biomolecolari mutazionali. Gefitinib è rimborsato attraverso un innovativo meccanismo chiamato *payment by results* che permette al Servizio Sanitario Nazionale (SSN) una copertura totale del prezzo del farmaco utilizzato in caso di fallimento terapeutico dopo i primi 3 cicli di trattamento. In particolare, per il trattamento dei pazienti senza risposta positiva a 3 mesi il farmaco verrà completamente rimborsato dall'azienda.

Obiettivo del presente lavoro è la presentazione del profilo farmacoeconomico di gefitinib nella realtà italiana. In virtù dell'efficacia clinica e della possibilità di una terapia personalizzata verrà infatti evidenziata l'appropriatezza prescrittiva e dell'allocazione delle risorse dell'utilizzo del farmaco nel trattamento dell'NSCLC.

COSTO DI MALATTIA DEL TUMORE POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE

Il trattamento del tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) avanzato o metasta-

tico determina un costo di malattia rilevante, composto prevalentemente dal costo di acquisizione dei farmaci, dai costi di somministrazione, di monitoraggio e di gestione degli effetti collaterali. I costi sociali sono inoltre aumentati dall'ingente perdita di produttività e dalle necessità di assistenza al malato. Il consumo di risorse rilevato in due trial, utilizzati come base per un'analisi economica francese e una spagnola [9,10], è stato oggetto di un'altra valorizzazione, che ha messo a confronto i costi delle alternative terapeutiche di I linea per il trattamento del tumore polmonare con riferimento a 5 paesi europei: Francia, Germania, Italia, Spagna e UK (Tabella I) [11].

A differenza dei dati emersi in altri paesi europei, in Italia il costo delle ospedalizzazioni, richieste per lo più per la somministrazione dei farmaci, rappresenta il principale driver di spesa diretta per l'NSCLC avanzato. Pertanto, i farmaci a somministrazione orale e il trattamento a domicilio possono aiutare a ridurre i costi totali della patologia [12]. In Tabella II sono riportati i risultati di alcuni studi condotti in Italia con l'obiettivo di quantificare le risorse consumate nella cura dell'NSCLC avanzato [13,14], come per esempio lo studio ALCEA (*Advanced Lung Cancer Economic Assessment*) che ha valutato i costi diretti (ospedalizzazioni, visite specialistiche, farmaci, test diagnostici e di laboratorio) e indiretti (riduzione o perdita di produttività) del trattamento in I e/o II linea chemioterapica e/o terapia di supporto in 189 pazienti con NSCLC in stadio avanzato per un periodo di 6 mesi o fino al decesso [13]. Il costo medio per paziente è risultato di € 8.265, € 5.148 e € 3.389, rispettivamente nelle tre fasi. I ricoveri ospedalieri (sia in day hospital sia ordinari), rappresentando il 62% in I linea, il 68% in II linea, e il 77% in terapia di supporto, costituiscono il maggior costituente della spesa. I farmaci assunti a domicilio costituiscono il secondo costo in tutte e tre le fasi, rappresentando il 12%, l'11% e il 10%, rispettivamente, mentre la radioterapia, che in II linea ha un costo trascurabile, rappresenta il terzo costituente del costo del trattamento in I linea e in terapia di supporto.

Anche l'assistenza al malato è fonte di costi elevati: il costo medio di tre mesi di assistenza

Studio	Disegno dello studio	Risultati
ALCEA [13]	Osservazionale su 189 pz con NSCLC in stadio avanzato in chemioterapia di I vs II linea vs terapia di supporto per 6 mesi (o decesso)	Costo medio trattamento: 8.265 €/pz vs 5.148 €/pz vs 3.389 €/pz Costo farmaci: 12% vs 11% vs 10% del costo di terapia Ricoveri ospedalieri: 62% vs 68% vs 77% del costo totale Costi indiretti: 1,95 anni di lavoro persi/pz per un costo sociale medio di 60.263 €
Novello, 2005 [14]	Trial italiano randomizzato di fase III su 612 pz con NSCLC localmente avanzato ricorrente e/o metastatico trattati con gem/cis vs pac/cis vs vin/cis in I linea	Costo medio per pz: 8.094 € (4,02 cicli) vs 11.203 € (4,23 cicli) vs 9.320 € (3,25 cicli)

Tabella II

Sintesi dei risultati di alcuni studi sui costi di malattia in Italia



domiciliare è stato valutato pari a € 4.431 in caso di metastasi ossee o cerebrali, € 2.617 in caso di altre metastasi e € 2.716 in assenza di metastasi, in un campione di 104 pazienti con NSCLC in stadio avanzato, assistiti in 18 diverse cliniche oncologiche italiane [15]. Valori paragonabili sono stati stimati da Mangone e colleghi che hanno quantificato il costo totale dell'assistenza domiciliare in € 3.159 per i pazienti in chemioterapia e € 4.189 per quelli in terapia di supporto [16].

EFFICACIA E SICUREZZA CLINICA NEL TRATTAMENTO DEI TUMORI NSCLC

I dati a sostegno dell'efficacia di gefitinib nella terapia dei tumori NSCLC in stadio avanzato derivano da un ampio programma di sviluppo clinico condotto su un totale di oltre 5.000 pazienti.

In particolare, il beneficio è risultato molto evidente nei pazienti con tumore positivo per

Studio	Terapie confrontate	Popolazione	Risultati
IPASS [17]	GFT vs CP in prima linea	1.217 pazienti asiatici con NSCLC avanzato di istotipo adenocarcinoma	Rischio di progressione con GFT: <ul style="list-style-type: none"> • Pop. generale: -26% • EGFR-M+: -52% PFS (mediana in mesi) in EGFR-M+: <ul style="list-style-type: none"> • 9,5 mesi con GFT • 6,3 mesi con CP ORR in EGFR-M+: <ul style="list-style-type: none"> • 71,2% GFT • 47,3% CP
NEJ-002 [18]	GFT vs CP	Pz giapponesi con tumore EGFR-M+	Rischio di progressione con GFT: <ul style="list-style-type: none"> • -64% PFS: <ul style="list-style-type: none"> • +10,8 mesi con GFT • +5,4 mesi con CP ORR: <ul style="list-style-type: none"> • 73,7% con GFT • 30,7% con CP Analisi finale OS (mediana in mesi): <ul style="list-style-type: none"> • 27,7 mesi con GFT • 26,6 mesi con CP Tasso sopravvivenza a 2 anni: <ul style="list-style-type: none"> • 57,9% con GFT • 53,7% con CP
WJTOG3405 [19]	GFT vs CD	Pz giapponesi con tumore EGFR-M+	Rischio di progressione con GFT: <ul style="list-style-type: none"> • -51% PFS: <ul style="list-style-type: none"> • +9,2 mesi con GFT • +6,3 mesi con CD ORR: <ul style="list-style-type: none"> • 62,1% con GFT • 32,2% con CD
NEJ-001 [20]	GFT 250 mg/die in prima linea	30 pz con EGFR-M+ non candidabili a trattamento chemioterapico per cattivo PS o età ≥ 80 anni	ORR: <ul style="list-style-type: none"> • 66% (IC95%:51-80) Miglioramento PS: <ul style="list-style-type: none"> • +79% PFS <ul style="list-style-type: none"> • Mediana: 6,5 mesi • Complessiva: 17,8 mesi Tasso sopravvivenza a 1 anno: <ul style="list-style-type: none"> • 63%
INTEREST [21,22]	GFT vs DCT	1.466 pz con NSCLC avanzato già trattati con chemioterapia a base di platino	Nella popolazione generale efficacia clinica GFT equivalente a DCT in II linea PFS (mediana in mesi) in EGFR-M+: <ul style="list-style-type: none"> • 7 mesi con GFT • 4,1 mesi con DCT ORR: <ul style="list-style-type: none"> • 42,1% con GFT • 21,1% con DCT
ISEL [23]	GFT vs placebo	1.692 pz refrattari o intolleranti ad altri regimi chemioterapici	<ul style="list-style-type: none"> • Lo studio non ha dimostrato che GFT prolunga la sopravvivenza nella popolazione complessiva • Riduzione del 18% del rischio di fallimento della terapia in confronto al placebo • Forte associazione tra mutazione dell'EGFR e tasso di risposte obiettive

Tabella III

Sintesi dei risultati dei principali studi di efficacia nel trattamento dei tumori NSCLC

CP = carboplatino/paclitaxel;
CD= cisplatino/docetaxel;
DCT = docetaxel;
GFT = gefitinib;
ORR = tasso di risposte tumorali obiettive;
PFS = sopravvivenza libera da progressione;
PS = performance status

la mutazione attivante dell'EGFR, nei quali il nuovo trattamento è risultato statisticamente e clinicamente superiore alla chemioterapia standard sia in prima linea di trattamento sia nei pazienti pre-trattati. In Tabella III sono riassunti i risultati dei principali studi clinici condotti in merito e nei quali viene evidenziata l'efficacia clinica di gefitinib che, in termini di risposta al trattamento, è risultata nettamente superiore rispetto ai competitor. Particolare evidenza merita lo studio IPASS (*gefitinib Pan Asian Study*), randomizzato e condotto in aperto, che ha valutato l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità di gefitinib comparate a quelle della chemioterapia standard con carboplatino/paclitaxel come trattamenti di prima linea in una popolazione di 1.217 pazienti asiatici con NSCLC avanzato di istotipo adenocarcinoso. L'obiettivo primario dello studio IPASS era di dimostrare la non inferiorità di gefitinib rispetto alla chemioterapia con carboplatino/paclitaxel in termini di sopravvivenza libera da progressione (PFS).

La PFS è risultata clinicamente e statisticamente superiore per gefitinib rispetto alla chemioterapia con carboplatino/paclitaxel sia nella popolazione generale dello studio sia nel sottogruppo dei pazienti con EGFR-M+: nella popolazione generale il rischio di progressione è diminuito del 26% (HR = 0,741, IC 95%: 0,651-0,845, p < 0,0001), mentre nei pazienti con EGFR-M+ il trattamento con gefitinib in prima linea ha ottenuto una riduzione del 52% (HR = 0,48, IC 95%: 0,36-0,64, p < 0,0001) [17], ovvero un aumento di 3,2 mesi (da 6,3 a 9,5 mesi) della sopravvivenza mediana libera da progressione. In quest'ultimo gruppo di pazienti, inoltre, gefitinib è risultato associato a un aumento del 50% (da 47,3% a 71,2%; p = 0,0001) del tasso di risposte tumorali obiettive, e a un miglioramento significativo dei sintomi correlati alla malattia e della qualità di vita [17].

I dati degli studi riassunti in Tabella III, e di altri condotti nell'ambito, hanno dimostrato la maggiore sensibilità a gefitinib dei pazienti che presentavano EGFR-M+, oltre a una maggiore

probabilità di regressione di malattia, rispetto alla chemioterapia convenzionale. Tali evidenze hanno posto le basi per l'individuazione dei pazienti che rispondono a un trattamento personalizzato con gefitinib; pertanto la determinazione dello stato mutazionale di EGFR rappresenta un passaggio indispensabile per la completa diagnosi della malattia e per la scelta della strategia terapeutica migliore.

Eventi avversi

Nell'insieme di dati aggregati degli studi clinici di fase III ISEL, INTEREST e IPASS (2.462 pazienti trattati con gefitinib) le reazioni avverse da farmaci (ADR) più frequentemente riportate, verificatesi in più del 20% dei pazienti, sono diarrea e reazioni cutanee (compresi: rash, acne, pelle secca e prurito). Circa l'8% dei pazienti ha riportato una reazione avversa grave (grado 3 o 4 secondo i Criteri Comuni di Tossicità - CTC). Circa il 3% dei pazienti ha interrotto la terapia a causa di un'ADR.

La malattia interstiziale polmonare (ILD) si è verificata nell'1,3% dei pazienti, spesso in forma grave (grado CTC 3-4), con qualche caso a esito fatale. Gefitinib risulta generalmente ben tollerato al dosaggio approvato di 250 mg/die. Le reazioni avverse al farmaco (rash cutaneo, diarrea e nausea) insorgono solitamente nel corso del primo mese di terapia, sono generalmente reversibili, di grado da medio a moderato, ben gestibili e non cumulative. Spesso vengono riscontrati anche aumenti asintomatici delle transaminasi epatiche, che però rientrano nella norma con l'interruzione della terapia. La frequenza e la severità d'insorgenza degli eventi avversi aumentano con l'aumento della dose di gefitinib [24]. Una metanalisi della letteratura, che ha valutato l'efficacia di gefitinib nei pazienti EGFR-M+, ha evidenziato che i pazienti trattati con EGFR TK1 mostrano una minore incidenza di neutropenia di grado 3-4, rispetto alla chemioterapia (0,54% vs 74%), mentre non sono state riscontrate differenze significative negli episodi di rash cutaneo e diarrea. Infine, i

Combinazione terapeutica	Popolazione (pz)	PFS mediana (mesi)	N° medio cicli (gg)	Costo/ciclo (€)	Costo/mese (€)	Costo/trattamento (€)
Cisplatino/vinorelbina [27]	NS	4	3	139	186	418
Cisplatino/gemcitabina [4]	NS	5,1	5	327	436	1.633
Carboplatino/paclitaxel [27]	NS	4	4	997	1.330	3.989
Cisplatino/pemetrexed [4]	InS	5,3	5	2.433	3.244	12.164
Carboplatino/paclitaxel/bevacizumab [5]	InS	6,2	7	2.603	3.470	17.220
Cisplatino/gemcitabina/bevacizumab [28]	InS	6,7	6	1.932	2.576	11.591
Gefitinib [29]	EGFR-M+	9,5	268	-	2.190	19.567

Tabella IV

Efficacia e costi farmaceutici delle principali combinazioni chemioterapiche di I linea per il trattamento del NSCLC. Le confezioni valorizzate sono quelle col minor prezzo al milligrammo, ovvero: Cisplatino Ebewe® 100 mg/100 ml [30], Gemcitabina Hospira® 2 g [31], Vinorelbina Hospira® 5 ml [32], Alimta® 500 mg [33], Anzatax® 16,7 ml [34], Avastin® 4 ml [35], Carboplatino Ebewe® 45 ml [36]

NS = non selezionati; InS = istotipi non squamosi



migliori benefici clinici evidenziati da gefitinib verso i pazienti EGFR-M+ non si traducono in un aumento della tossicità, da una misurazione composita di efficacia e tossicità emerge infatti che in tali pazienti le probabilità che il trattamento con gefitinib porti a benefici clinici, invece che a eventi avversi, sono 67 volte superiori rispetto alla chemioterapia [25].

COSTO/EFFICACIA PER IL SSN

In assenza di studi italiani che valutino l'efficienza allocativa dell'utilizzo di gefitinib nel trattamento dei pazienti italiani con NSCLC, il presente lavoro illustra un'analisi di costo/efficacia relativa al contesto italiano, basata sui dati di efficacia dello studio IPASS [17]. La suddetta analisi è stata strutturata nei seguenti passaggi:

- valorizzazione dei costi farmaceutici, di somministrazione, delle terapie di supporto e di gestione degli eventi avversi associabili ai principali trattamenti chemioterapici in prima linea di trattamento disponibili e conseguente calcolo del costo totale della terapia di prima linea;
- confronto indiretto dell'efficacia delle alternative individuate, espressa in termini di percentuali di risposta al trattamento (ORR – *Overall Response Rate* – come definita nei trial) e di tempo mediano alla progressione (PFS – *Progression Free Survival*);
- calcolo e confronto del costo necessario a ottenere una risposta clinica (costo/responder) con le principali strategie disponibili;
- calcolo del costo per unità di efficacia (mese di PFS).

Il costo di gefitinib al netto della scontistica temporanea di legge e al lordo dell'accordo di *payment by results* negoziato tra l'AIFA e il produttore è pari a 2.190,37 € per confezione di gefitinib da 30 compresse di 250 mg, sufficienti per un mese di terapia.

L'accordo negoziato prevede, oltre alla limitazione della rimborsabilità in base alla positività alla mutazione target, che il costo sostenuto dal SSN per il trattamento dei pazienti senza risposta positiva a 3 mesi (circa un paziente su sei, in base ai dati IPASS) verrà completamente rimborsato dall'azienda.

In Tabella IV sono riportati i tempi mediani liberi da progressione, il numero mediano di cicli di trattamento, i costi farmaceutici per ciclo, per mese e per corso completo di trattamento delle principali combinazioni terapeutiche di I linea. La valorizzazione degli schemi è basata sui prezzi *ex-factory* delle confezioni a minor costo per milligrammo [26], i dosaggi calcolati per una superficie corporea di 1,75 m² e/o un peso di 70 kg, una durata media del ciclo di terapia di 21 giorni e una durata complessiva del trattamento derivata dai trial di riferimento.

Voce di costo	Fonte
Costo trattamento farmacologico	[26]
Costo terapie di supporto	[16,37]
Costo acquisizione ospedaliera	[37]
Costo somministrazione	[37]

Tabella V

Dettaglio delle voci di costo considerate e relative fonti

Voce di costo	Costo	Fonte
Lavoro del farmacista	1,2 €/min	[37]
Lavoro dell'infermiere	0,6 €/min	[37]
Lavoro del medico	1,5 €/min	[37]

Tabella VI

Dettaglio delle voci dei costi di somministrazione

Terapia	Fonte frequenza eventi avversi
Cisplatino + gemcitabina/vinorelbina Carboplatino + paclitaxel	[38]
Cisplatino + gemcitabina + bevacizumab	[28]
Carboplatino + paclitaxel + bevacizumab	[39]
Cisplatino + pemetrexed	[4]
Gefitinib	[40]

Tabella VII

Fonti dell'incidenza degli eventi avversi per terapia

Evento avverso	Costo (€)	Fonte
Neutropenia febbrile	5.492,70	DRG 398 [41]
Trombocitopenia	4.790,65	Novello, 2005 [14]
Vomito	1.160,99	DRG 183 [41]
Neuropatia	3.253,00	Novello, 2005 [14]
Anemia	2.054,84	DRG 395 [41]
Neutropenia	2.556,00	DRG 399 [41]
Insufficienza renale	3.482,69	DRG 316 [41]
Emorragia polmonare	1.743,04	DRG 453 [41]

Tabella VIII

Costi unitari considerati per eventi avversi

Nel calcolo dei costi associati a ciascun trattamento chemioterapico è stato inoltre incluso il costo per l'utilizzo delle terapie di supporto volte a ridurre l'entità degli effetti collaterali dei farmaci. I dettagli delle voci di costo, dell'incidenza degli eventi avversi e le relative fonti sono riassunte nelle Tabelle V-VIII.

Il costo totale delle alternative chemioterapiche per il tumore polmonare non a piccole cellule, comprensivo di costo di acquisizione dei farmaci, costi di somministrazione, costi delle terapie concomitanti e costo degli eventi avversi è riportato in Tabella IX.

Trattamento (popolazione)	Mediana PFS (mesi)	Costo trattamento farmacologico (€)	Costo di somministrazione (€)	Costo terapie di supporto (€)	Costo eventi avversi (€)	Totale costo trattamento (€)
Cisplatino/vinorelbina (pazienti non selezionati)	4,0	418	302	1.972	2.759	5.451
Cisplatino/gemcitabina (pazienti non selezionati)	5,1	1.633	567	2.153	1.603	5.957
Carboplatino/paclitaxel (pazienti non selezionati)	4,0	3.989	368	753	2.444	7.555
Cisplatino/pemetrexed (istotipi non squamosi)	5,3	12.164	380	8.265	661	21.469
Cisplatino/gemcitabina/bevacizumab (istotipi non squamosi)	6,2	11.591	993	1.129	1.709	15.422
Carboplatino/paclitaxel/bevacizumab (istotipi non squamosi)	6,7	17.220	765	2.584	1.009	21.578
Gefitinib (EGFR M+)	9,5	19.567	-	2.066	337	21.970

Tabella IX

Costi totali per paziente per terapia di I linea del NSCLC

PFS = Progression Free Survival

Il costo totale della terapia chemioterapica di prima linea del NSCLC con gefitinib è superiore alle alternative, per quanto pressoché sovrapponibile a due di esse (cisplatino/pemetrexed e carboplatino/paclitaxel/bevacizumab). Si noti che la maggior durata della terapia, possibile grazie al perdurare della risposta clinica, determina l'eccesso di costo. L'utilizzo di gefitinib è condizionato all'identificazione della mutazione a carico dell'EGFR. Il costo per paziente testato, pur variabile, è stimabile intorno ai 160 € [42]. Considerata una positività al test pari al 9,5% della popolazione testata [43], è necessario testare circa 10-11 pazienti per identificarne

uno con la mutazione positiva dell'EGFR. Ciò determina un ulteriore costo di € 1.684 per paziente trattato. A partire dal costo di trattamento complessivo e della risposta clinica osservata nei trial è stato possibile calcolare un costo per paziente che risponde al trattamento e un costo per unità di efficacia (mese di PFS). In assenza di dati clinici di comparazione diretta (con l'eccezione della combinazione carboplatino/paclitaxel vs gefitinib), si è ricorso a una comparazione indiretta, estrapolando i dati di risposta dai trial clinici che hanno valutato l'efficacia dei diversi trattamenti nei pazienti con NSCLC avanzato, riportati in Tabella IV. Il costo trattamento associato a gefitinib è comprensivo del costo del test per l'identificazione della mutazione dell'EGFR.

Il costo per paziente con risposta tumorale positiva ottenuta con gefitinib è di circa 30.000 €, valore allineato a quello della doppietta chemioterapica standard, ma nettamente inferiore a quello delle altre terapie innovative. La relazione tra il costo/responder e il tempo libero da progressione associato alle varie alternative è rappresentata graficamente in Figura 1, dove si può notare che gefitinib si distingue dalle alternative per un costo/responder basso in relazione all'efficacia attesa (PFS). La migliore costo efficacia di gefitinib rispetto alle alternative risulta ancora più evidente se il costo/responder viene espresso in termini di costo per unità di efficacia (mese PFS) il cui valore è il più basso tra le alternative di prima linea di trattamento disponibili per il NSCLC, come evidenziato in Figura 2.

CONCLUSIONI

Il profilo rischio/beneficio delle attuali terapie per il tumore del polmone è poco soddisfacente, in quanto esse consentono di ottenere un prolungamento di soli pochi mesi della soprav-

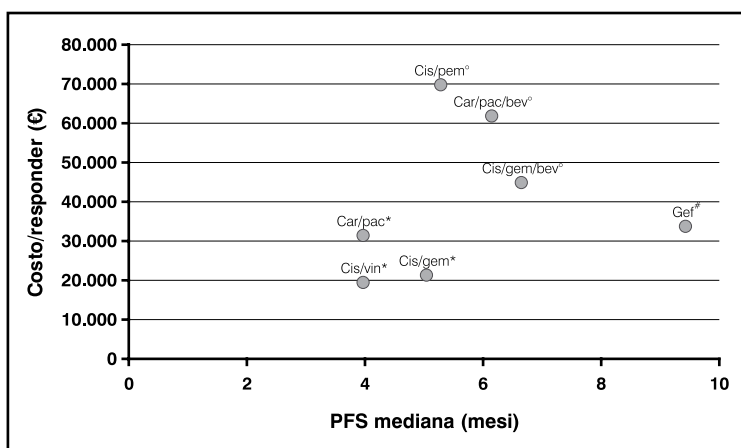


Figura 1

Relazione tra il costo/responder e la PFS associabile alle principali alternative disponibili per il trattamento dell'NSCLC

Cis/gem = cisplatino/gemcitabina; Cis/vin = cisplatino/vinorelbina; Car/pac = carboplatino/paclitaxel; Cis/pem = cisplatino/pemetrexed; Car/pac/bev = carboplatino/paclitaxel/bevacizumab; Cis/gem/bev = cisplatino/gemcitabina/bevacizumab; Gef# = gefitinib

* pazienti non selezionati

° istotipi non squamosi

EGFR M+

vivenza pagando un alto prezzo in termini di tossicità. Solo una minoranza dei pazienti trattati (< 40% in prima linea e ~10% in seconda linea) risponde alle terapie attualmente disponibili per il tumore polmonare non a piccole cellule in stadio avanzato. Inoltre, il tumore polmonare è una patologia eterogenea dal punto di vista clinico e molecolare ed è sempre più evidente che l'approccio alla terapia debba considerare farmaci diversi per i diversi sottogruppi clinici di pazienti e a seconda del target molecolare implicato [44]. Per rispondere a questi bisogni, la ricerca clinica si muove nello sviluppo di approcci di medicina personalizzata, con lo scopo di individuare criteri molecolari che predicano la probabilità di risposta al trattamento evitando l'inutile esposizione al farmaco dei pazienti con minore probabilità di beneficio. Gefitinib rappresenta un passo in questa direzione, consentendo il trattamento selettivo di pazienti con caratterizzazione molecolare nel tumore polmonare non a piccole cellule, un tumore solido ad alta incidenza. Tale specificità consente di ottenere una risposta obiettiva nella maggior parte dei pazienti trattati e di prolungare la sopravvivenza mediana libera da progressione di circa tre mesi sia in prima linea sia in seconda linea.

Il costo del farmaco si inserisce in un contesto già caratterizzato da un costo di malattia rilevante, sia sotto il profilo dei costi sanitari che di quelli indiretti. Tuttavia, la valutazione attraverso modelli economici di gefitinib in diversi contesti europei e extra-europei indica che l'impatto economico determinato dal suo utilizzo risulta limitato in confronto ai costi totali di terapia e giustificabile se messo in relazione ai suoi benefici clinici. In Italia, il costo di acquisizione per mese di terapia con gefitinib è il più basso tra quelli delle alternative più efficaci. Benché la durata media della terapia, più lunga rispetto alle altre opzioni disponibili, resa possibile grazie alla risposta sostenuta, ne determini un costo per corso completo di terapia superiore alle alternative, tale eccesso di costo viene parzialmente compensato dai risparmi legati alla somministrazione orale (€ 300-1.000 per paziente con NSCLC avviato alla terapia di prima linea) e alla minor frequenza e gravità degli eventi avversi (€ 350-2.750 per paziente trattato). Ne risulta che il costo totale della terapia di prima linea dell'NSCLC con gefitinib è superiore alle alternative, per quanto pressoché sovrapponibile a due di esse (cisplatino/pemetrexed e carboplatino/paclitaxel/bevacizumab). Tuttavia, quando i costi vengono parametrati

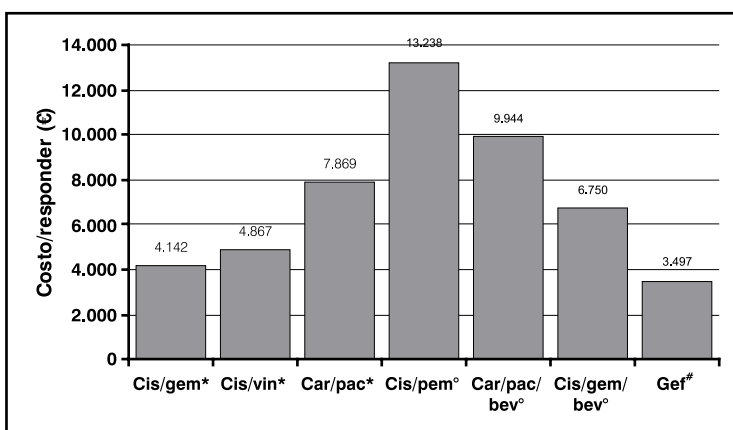


Figura 2

Costo/responder per unità di efficacia (mese di PFS)

Cis/gem = cisplatino/gemcitabina; Cis/vin = cisplatino/vinorelbina; Car/pac = carboplatino/paclitaxel; Cis/pem = cisplatino/pemetrexed; Car/pac/bev = carboplatino/paclitaxel/bevacizumab; Cis/gem/bev = cisplatino/gemcitabina/bevacizumab; Gef = gefitinib

* pazienti non selezionati

° istotipi non squamosi

EGFR M+

all'efficacia in un'ottica di efficienza allocativa, il superiore tasso di risposta a gefitinib determina un costo/paziente responder di circa 30.000 €, valore allineato a quello della doppietta chemioterapica standard, ma nettamente inferiore a quello delle altre terapie innovative. Tale valore (il *value for money* degli anglosassoni) risulta ancora più evidente se il costo/responder viene espresso in termini di durata della risposta: il costo/responder/mese di PFS è il più basso tra le alternative di prima linea di trattamento disponibili per l'NSCLC. È inoltre da tener presente che le stime presentate non tengono conto dell'accordo *payment by results* raggiunto tra l'azienda e il SSN, per cui vanno considerate come conservative.

Dal punto di vista clinico gefitinib si caratterizza come terapia personalizzata nell'NSCLC, contrassegnato da un tasso di risposta molto elevato. Dal punto di vista farmaco-economico, gefitinib risulta essere dominante (più efficace e meno costoso) verso le terapie alternative anche al lordo dell'accordo di *payment by results*. In conclusione, gefitinib rappresenta un'opzione terapeutica per i tumori NSCLC a elevato valore clinico ed economico nel contesto sanitario italiano.

DISCLOSURE

Il presente lavoro è stato supportato da Astrazeneca spa.

BIBLIOGRAFIA

1. AIRTUM Associazione Italiana Registri Tumori. I Tumori in Italia – Rapporto AIRTUM 2006. *Epidemiol Prev* 2006; 30 suppl 2: 48-9
2. Decision Resources. Onkos Study #7. Non-Small-Cell-Lung-Cancer 2007. Waltham: Decision Resources Inc, 2007
3. Herbst RS, Lynch TJ, Sandler AB. Beyond doublet chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: combination of targeted agents with first-line chemotherapy. *Clin Lung Cancer* 2009; 10: 20-7
4. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3543-3551
5. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2542-50. Erratum in: *N Engl J Med* 2007; 356: 318
6. Normanno N, De Luca A, Bianco C, Strizzi L, Mancino M, Maiello MR et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling in cancer. *Gene* 2006; 366: 2-16
7. Wakeling AE, Guy S, Woodburn JR, Ashton SE, Curry B, Barker AJ et al. ZD1839 (gefitinib): an orally active inhibitor of epidermal growth factor signalling with potential for cancer therapy. *Cancer Research* 2002; 62: 5749-54
8. Wakeling AE. Discovery and development of gefitinib: the first in a new class of drugs targeted at the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase. In Pinna LA, Cohen PTW (a cura di). *Inhibitors of Protein Kinases and Protein Phosphatases – Handbook of Experimental Pharmacology* 167 pp 433-50. Berlin: Springer, 2005
9. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J et al.; Eastern Cooperative Oncology Group. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 92-8
10. Comella P, Frasci G, Panza N, Manzione L, De Cataldis G, Cioffi R et al. Randomized trial comparing cisplatin, gemcitabine, and vinorelbine with either cisplatin and gemcitabine or cisplatin and vinorelbine in advanced non-small-cell lung cancer: interim analysis of a phase III trial of the Southern Italy Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1451-7
11. Aristides M, Lees M, Tilden DP, Kielhorn A, Stynes G. Gemzar Retrospective Economic Analysis Of Clinical Trials (Great) In The Treatment Of Non-Small-Cell Lung Cancer: A Multi-Country Cost-Minimisation Analysis. ISPOR 5th Annual European Congress. Rotterdam, 2002
12. Mangone M, Negrini C, Perrone F, Portalone L, Salvati F, Zorat PL. ALCEA (Advanced Lung Cancer Economic Assessment). ISPOR 7th Annual European Congress. Hamburg, 2004
13. Perrone F, Benelli G, Lopatriello S, Portalone L, Salvati F, Zorat P et al. Cost of non-small cell lung cancer in Italy. Results of the longitudinal study ALCEA (Advanced Lung Cancer Economic Assessment). *Journal of Clinical Oncology* 2004; 22(Supplement 14): 8265
14. Novello S, Kielhorn A, Stynes G, Selvaggi G, De Marinis F, Maestri A et al. Cost-minimisation analysis comparing gemcitabine/cisplatin, paclitaxel/carboplatin and vinorelbine/cisplatin in the treatment of advanced non-small cell lung cancer in Italy. *Lung Cancer* 2005; 48: 379-8
15. Negrini C, Falcone A. Effect Of Metastasis Localization On Symptoms And Assistance Costs In Advanced NSCLC Patients. Further Evidence From The Habit Study. ISPOR 9th Annual European Congress. Copenhagen, 2006
16. Mangone M, Busca R, Ciobanu A, Negrini C. Estimating The Cost Of Informal Caregiving In Lung Cancer Patients. The Habit Study. ISPOR 8th European Congress. Florence, 2005
17. Mok T, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu D, Saijo N et al. Phase III, randomised, open-label, first-line study of gefitinib (G) vs carboplatin/paclitaxel (C/P) in clinically selected patients (pts) with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) (IPASS). *Ann Oncol* 2011 [Epub ahead of print]
18. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010; 362: 2380-8
19. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 121-8
20. Inoue A, Kobayashi K, Usui K, Maemondo M, Okinaga S, Mikami I et al. First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for

- chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1394-400
21. Kim ES, Hirsh V, Mok T, Socinski MA, Gervais R, Wu YL et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet* 2008; 372: 1809-18
 22. Douillard JY, Hirsh TS, Mok MA, Socinski C, Watkins E, Lowe A et al. Molecular and clinical subgroup analyses from a phase III trial comparing gefitinib with docetaxel in previously treated non-small cell lung cancer (INTEREST). *J Clin Oncol* 2010; 28: 744-52
 23. Blackhall F, Ranson M, Thatcher N. Where next for gefitinib in patients with lung cancer? *Lancet Oncol* 2006; 7: 499-507
 24. Campbell L, Blackhall F, Thatcher N. Gefitinib for the treatment of non-small-cell lung cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 1343-57
 25. Bria E, Milella M, Cuppone F, Novello S, Ceribelli A, Vaccaro V et al. Outcome of advanced NSCLC patients harboring sensitizing EGFR mutations randomized to EGFR tyrosine kinase inhibitors or chemotherapy as first-line treatment: a meta-analysis. *Ann Oncol* 2011 [Epub ahead of print]
 26. Informatore Farmaceutico – 70a edizione. Aggiornamento Gennaio 2010. Milano: Ed. Elsevier Masson, 2010
 27. Kelly K, Crowley J, Bunn PA Jr, Presant CA, Grevstad PK, Moinpour CM et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3210-8
 28. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAiL. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1227-34
 29. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947-57
 30. Cisplatino Ebewe® – Riassunto delle caratteristiche di prodotto
 31. Gemcitabina Hospira® – Riassunto delle caratteristiche di prodotto
 32. Vinorelbina Hospira® – Riassunto delle caratteristiche di prodotto
 33. Alimta® – Riassunto delle caratteristiche di prodotto
 34. Anzatax® – Riassunto delle caratteristiche di prodotto
 35. Avastin® – Riassunto delle caratteristiche di prodotto
 36. Carboplatino Ebewe® – Riassunto delle caratteristiche di prodotto
 37. Eandi M. Analisi costo-efficacia della duplice chemioterapia paclitaxel + carboplatino vs combinazioni alternative nel trattamento del tumore polmonare non a piccole cellule. *Farmeconomia e percorsi terapeutici* 2006; 7: 97-117
 38. Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, Crinò L, Gridelli C, Ricci S et al. Phase III randomized trial comparing three platinum based doublets in advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4285-91
 39. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, Herbst RS, Nemunaitis JJ, Jablons DM et al. Randomized Phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel in previously untreated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2184-91
 40. EMEA. Assessment report for gefitinib. Evaluation of Medicines for Human Use. EMEA, 2009
 41. DRG – Decreto del Ministero della Salute del 12/09/2006. “Ricognizione e primo aggiornamento delle tariffe massime per la remunerazione delle prestazioni sanitarie”. Supplemento Ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 289 del 13/12/2006
 42. Agenas Horizon Scanning report N°4: Test diagnostico per l’identificazione delle mutazioni del gene EGFR nei pazienti affetti da carcinoma polmonare NSCLC da trattare con inibitori della tirosin-chinasi, Aprile 2010
 43. Willmore-Payne C, Holden JA, Wittwer CT, Layfield LJ. The use of EGFR exon 19 and 21 unlabeled DNA probes to screen for activating mutations in non-small cell lung cancer. *J Biomol Tech* 2008; 19: 217-24
 44. Scagliotti GV. Potential role of multi-targeted tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2007; 18 Suppl 10: x32-x41