

Trastuzumab nel carcinoma mammario metastatico in ambito UE: un esercizio di HTA

PAROLE CHIAVE:

TRASTUZUMAB,
CARCINOMA
ALLA MAMMELLA
METASTATICO,
BIOSIMILARE,
HEALTH TECHNOLOGY
ASSESSMENT

Abstract Il carcinoma mammario è il tipo di tumore femminile più diffuso a livello mondiale. Purtroppo, alla luce dell'attuale disponibilità di terapie, il carcinoma mammario metastatico (CMM) risulta ancora difficile da curare, con una sopravvivenza mediana globale di 18-24 mesi. La situazione è ulteriormente aggravata dal fatto che il 25% delle pazienti affette da questa patologia presenta anche una mutazione nel recettore del fattore di crescita epidermico umano (*Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*, HER2), associata a una prognosi peggiore. Nel 2000 è stato approvato un farmaco, il trastuzumab (TR), proprio per questa specifica indicazione, uno dei primi anticorpi monoclonali tipicamente riconducibile a una “*targeted therapy*”. Tale tipo di terapia pone anche una nuova sfida alle autorità sanitarie, aggiungendo il costo del test per la mutazione a quello del farmaco, già di per sé molto costoso.

Allo scopo di valutare la convenienza economica di TR per il CMM, abbiamo analizzato le Valutazioni Economiche Complete (VEC) pubblicate nel periodo 2000-2013. Inoltre, coerentemente con un approccio di *Health Technology Assessment* (HTA), abbiamo analizzato anche l'impatto del farmaco su efficacia e qualità della vita, pervenendo a risultati piuttosto deludenti sotto il profilo dell'efficacia e del rapporto costo-efficacia di TR.

Alla luce dell'imminente scadenza brevettuale per TR e quindi del prossimo lancio sul mercato del biosimilare, la rimborsabilità di TR per il CMM nella maggior parte dei Paesi UE dovrebbe risultare più giustificata nel futuro prossimo; peraltro, nel frattempo l'azienda originatrice del TR sta già cercando di mettere in atto delle manovre di mercato per salvaguardare il proprio fatturato, dalla registrazione di una nuova forma terapeutica sottocutanea del TR al lancio di una nuova associazione (TR + mertansina), sulla cui rimborsabilità peraltro due autorità regolatorie straniere hanno già espresso un parere negativo.

¹ CESAV, centro di Economia Sanitaria
“Angelo e Angela Valenti”

INTRODUZIONE

Il carcinoma mammario è il tipo di tumore femminile più diffuso a livello mondiale. Nell'Europa occidentale i tassi di incidenza variano da 56,5 per 100.000 donne in Grecia a 145,2 in Belgio.¹ Le modalità di trattamento spaziano dalla chirurgia e radioterapia alla terapia sistemica (chemioterapia e agenti biologici) e dipende dallo stadio della patologia e dalla sua classificazione istologica.²

Purtroppo, alla luce dell'attuale disponibilità di terapie, il carcinoma mammario metastatico (CMM) raramente può essere guarito: sebbene tante donne sopravvivano con tale patologia per molti anni, la sopravvivenza mediana globale (*Overall Survival*, OS) rimane tuttora nell'intervallo dei 18-24 mesi.³ All'incirca un quarto delle pazienti presenta una sovraespressione del recettore di tipo 2 del fattore di crescita epidermico umano (*Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*, HER2), generalmente associata a un peggior decorso della patologia. Il trastuzumab (TR), un anticorpo monoclonale approvato nel 2000 dalla *European Medicines Agency* (EMA) e uno dei primi esempi di "targeted therapy",⁴ è indicato per trattare pazienti con carcinoma mammario HER2-positivo. Avendo l'obiettivo di massimizzare i benefici clinici solo per pazienti selezionati, la *targeted therapy* (altrimenti detta "medicina personalizzata") pone una nuova sfida alle autorità sanitarie, poiché aggiunge il costo di nuovi test a farmaci già di per sé molto costosi. TR, come molti altri agenti biologici anti-tumorali, è stato ammesso alla rimborsabilità dalla maggior parte delle agenzie pubbliche nell'UE. Il brevetto del TR scadrà nel 2015 in Europa⁵ e il suo biosimilare sarà quindi lanciato sul mercato in tempi relativamente ristretti.^{6,7}

I decisori pubblici spesso richiedono delle Valutazioni Economiche Complete (VEC) per ottenere informazioni sul rapporto costo-efficacia dei nuovi farmaci, allo scopo di migliorare l'efficienza nell'allocazione di risorse scarse. Diversamente da un articolo precedente⁸, in questo studio limiteremo all'indicazione CMM l'analisi critica delle VEC pubblicate in Europa sul TR, cercando di valu-

tare il loro potenziale contributo a un razionale processo decisionale sulla base delle scelte più rilevanti che ne hanno influenzato i risultati.⁹ Coerentemente con l'approccio multidisciplinare dell'*Health Technology Assessment* (HTA),¹⁰ vengono riassunti in primo luogo i principali aspetti clinici riferiti al farmaco e valutate successivamente le VEC selezionate. Infine, le implicazioni di politica sanitaria derivanti dalle nostre considerazioni sono discusse in una prospettiva più ampia, includendo i futuri cambiamenti di mercato collegati alla scadenza brevettuale del TR.

MATERIALI E METODI

Abbiamo condotto una ricerca della letteratura sul *database* internazionale *PubMed* per selezionare le VEC condotte in nazioni dell'UE e focalizzate sul TR come terapia innovativa in prima linea per il CMM, pubblicate in inglese da gennaio 2000 a dicembre 2013. Le parole chiave inserite nella ricerca sono state le seguenti: "trastuzumab", "metastatic breast cancer", "cost", "cost-effectiveness" e "economic evaluation". Allo scopo di valutare le principali caratteristiche metodologiche delle VEC selezionate, le abbiamo analizzate attraverso una comune *checklist* includente elementi clinici (fonte dei dati clinici e dei valori di utilità) e elementi economici (orizzonte temporale, tipi di costo, fonte delle risorse consumate e dei costi unitari, risultati, analisi di sensibilità), derivata da quella del *database* europeo EURONEHEED.¹¹

La figura 1 riporta i risultati della ricerca. Dei 45 articoli inizialmente individuati, 34 sono stati successivamente eliminati perché non includevano una VEC sul TR come terapia innovativa in prima linea per il CMM; in particolare, si trattava di: i) revisioni della letteratura (16); ii) VE parziali (10); iii) VEC non riferite al TR in prima linea per il CMM (3); iv) *Clinical trial* (CT) (3); v) lettere o commenti (2). Poiché sette VEC non riguardavano il contesto europeo, abbiamo infine selezionato quattro VEC.^{12,13,14,15} Applicando gli stessi criteri di selezione, i risultati della nostra ricerca bibliografica coincidono con quelli di una recente revisione internazionale condotta sul CMM.¹⁶

Abbiamo successivamente effettuato una ricerca simile anche per le altre discipline principali dell'HTA, combinando "efficacy" "quality of life" "ethics" con i termini "trastuzumab" e "metastatic breast cancer". Abbiamo rintracciato 114 articoli per l'efficacia, di cui 112 sono stati esclusi perché non includevano un CT sul TR per l'indicazione da noi considerata; in particolare: i) 89 CT avevano un disegno diverso dal nostro obiettivo; ii) 12 erano revisioni della letteratura; iii) 11 erano studi farmacologici (8) o osservazionali (2) o di qualità della vita (1). Abbiamo infine selezionato due CT^{17,18} e identificato una meta-analisi¹⁹ dai loro riferimenti bibliografici.

Delle 60 pubblicazioni selezionate inizialmente per la qualità della vita, 58 sono state eliminate perché riguardavano: i) studi di qualità della vita su farmaci diversi (4); ii) revisioni (36); iii) VEC (3); iv) CT (11) o meta-analisi (1); v) casi clinici di studio (2) o commenti (1). Sono quindi rimasti due studi.^{20,21}

Delle 14 pubblicazioni selezionate per l'etica, purtroppo nessuna includeva informazioni specifiche sul TR nel CMM.

INQUADRAMENTO CLINICO

Agente biologico

Il TR riduce la ricomparsa del tumore qualora utilizzato come terapia adiuvante nella fase iniziale della patologia, mentre permette a pazienti nello stadio metastatico di vivere più a lungo, evitando che il loro cancro peggiori rapidamente.²² Lo stato del HER2 deve essere confermato prima di incominciare il trattamento: i test disponibili includono l'analisi immunostochimica (*Immunohistochemical*, ICH) per identificare la sovra-espressione della proteina HER2 e l'ibridazione in situ fluorescente (*Fluorescence In Situ Hybridization*, FISH) che individua l'amplificazione del gene. Il test ICH, relativamente economico e di facile esecuzione, è per tali ragioni raccomandato come analisi primaria, mentre il test FISH è più costoso e quindi prevalentemente adoperato per confermare i risultati del precedente.²³

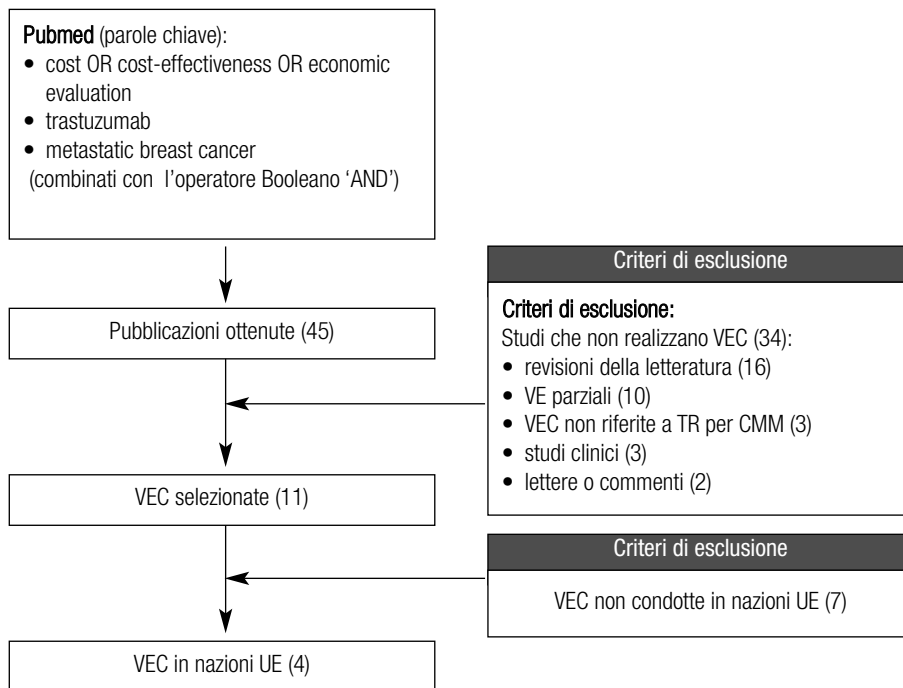
Efficacia

Risulta ancora difficile stimare l'incremento di OS del TR nel CMM, in quanto spesso i CT hanno un disegno che consente alle pazienti di spostarsi dal braccio di controllo a quello con TR (*crossover*). Riducendo la potenza del disegno del CT originario, il *crossover* può condurre a stime di OS incrementale più o meno favorevoli, in funzione dei fattori prognostici delle pazienti che si spostano dal braccio di controllo a quello di studio.¹⁵ Un CT¹⁶ ha stimato che l'aggiunta di TR alla chemioterapia era associata a un incremento di 4,8 mesi di OS mediana nelle donne con CMM progressivo, sovra-espressione del HER2 e *naïve* alla chemioterapia. Tuttavia, due terzi delle pazienti che erano state inizialmente assegnate al braccio con la sola chemioterapia hanno ricevuto, dopo la progressione, TR da solo o combinato con chemioterapia. Un CT più recente¹⁷ è giunto alla conclusione che TR in combinazione con docetaxel (chemioterapico) consente un incremento di 8,5 mesi di OS mediana nello stesso tipo di pazienti. In questo CT il 57% delle pazienti nel braccio con solo docetaxel è passato a quello con TR; l'OS mediana è stata di 16,6 mesi per le pazienti che hanno ricevuto solo docetaxel e 30,3 mesi per quelle che si sono spostate al braccio di studio con TR. Tuttavia, è difficile trarre conclusioni, poiché questi sotto-gruppi erano di dimensioni molto ridotte e non randomizzati.

Sicurezza

La cardiotoxicità è il principale effetto collaterale (EC) del farmaco, in quanto TR aumenta significativamente il rischio di disfunzione cardiaca nelle pazienti a cui viene somministrata chemioterapia a base di antracicline.¹⁸ Le incidenze della frazione di eiezione ventricolare sinistra (*Left Ventricular Ejection Fraction*, LVEF) e dell'insufficienza cardiaca congestizia sono risultate, rispettivamente, 7,5% (95% CI 4,2-13,1) e 1,9% (95% CI 1,0-3,8). Di conseguenza, le pazienti trattate con TR necessitano di un continuo monitoraggio della funzione cardiaca. Inoltre, il TR può indurre reazioni dannose

Figura 1. Strategia di ricerca della letteratura per le VEC



CMM = Cancro alla Mammella Metastatico; TR = Trastuzumab; UE = Unione Europea;
VEC = Valutazione Economica Completa

correlate all'infusione, effetti nocivi a livello ematologico (in particolare neutropenia), infezioni e reazioni avverse a livello polmonare.²¹

Qualità della vita

In una revisione della letteratura in cui alcuni dipendenti dell'azienda produttrice di TR sono co-autori, sono stati riportati tre studi a supporto dell'impatto positivo del farmaco sulla qualità della vita.²⁴ Tuttavia, l'unico miglioramento significativo, registrato in uno solo degli studi inclusi nella revisione,²⁵ è risultato una leggera diminuzione del senso di stanchezza; peraltro, trattasi di un risultato di scarso rilievo, essendo oltretutto il TR una terapia additiva con EC affatto trascurabili.¹⁵

Etica

Nonostante venga sempre sottolineato come l'etica rappresenti una componente essenziale dell'HTA, le sue implicazioni su specifiche tecnologie sono pres-

soché assenti in letteratura;^{26,27} e il TR non sfugge a questa regola. L'unico studio che si è occupato in modo indiretto della tematica è stata un'indagine qualitativa, condotta su un campione ristretto di pazienti terminali (15 in totale) affetti da CMM o da carcinoma colon-rettile metastatico, in un ospedale universitario olandese²⁸. La conclusione principale è stata che, nonostante gli EC, i pazienti hanno una percezione positiva della chemioterapia, in quanto permette loro di distogliere l'attenzione dall'imminente stadio terminale della propria esistenza.

VALUTAZIONE ECONOMICA

Delle quattro VEC selezionate, due sono riferite a Paesi scandinavi, le rimanenti alla Francia; tutte, con l'eccezione di una,¹¹ hanno concluso a favore della convenienza economica della terapia con TR. In Tabella 1 sono riassunte le principali caratteristiche dei lavori considerati.

Norum et al hanno condotto un'analisi costo-efficacia in Norvegia.¹¹ E' stato utilizzato solamente il test ICH per confermare la positività del HER2 e il costo relativo è stato interamente attribuito al trattamento con TR, per il quale è stato stimato anche quello dell'EC dell'insufficienza cardiaca congestizia. In questo studio si fa riferimento a due diversi valori di OS incrementale (3,7 e 8,4 mesi), benché entrambi ricavati da un CT¹⁶ (sopra citato) in cui per due terzi dei pazienti è avvenuto il *crossover*, ragione per cui sono stati calcolati due valori di *Incremental Cost-Effectiveness Ratio* (ICER). Il prezzo di TR incluso nell'analisi è risultato molto superiore a quello riportato per la Norvegia in una recente indagine europea²⁹

focalizzata sul sistema di definizione di prezzo e rimborsabilità del prodotto (€928 nel 2003 vs €645 nel 2005). Il costo del TR e la OS sono le variabili che influenzano maggiormente i risultati nell'analisi di sensibilità.

Lidgren et al hanno condotto un'analisi costo-utilità in Svezia, impostandola interamente su un modello di Markov analogo a quello usato in uno studio precedente³⁰ degli stessi autori, relativo alla terapia adiuvante e sponsorizzato dall'azienda produttrice del TR; peraltro, il breve orizzonte temporale del CMM e l'ambiguo impatto del farmaco sulla qualità della vita rendono poco plausibili queste scelte metodologiche. Un ulteriore discutibile espediente consiste nell'aver

TABELLA 1

Principali caratteristiche delle VEC selezionate

Studi	Norum et al (Norvegia)	Lidgren et al (Svezia)
VARIABILI		
Tipologia VEC	ACE	ACU
N. pazienti (modello)	ipotetico paziente medio	coorte ipotetica (Markov)
Orizzonte temporale	diagnosi-morte	tempo-vita
Tipologia costi	-farmaci (solo TR) -somministrazione in ospedale -monitoraggio -ricoveri -test HER2 -effetti collaterali	-farmaci -monitoraggio -ricoveri -visite ambulatoriali -test HER2 -cure informali -cure palliative -effetti collaterali
Efficacia	0,3-0,7 (LYG)	0,865 (QALY)
ICER	€63,137 - €147,320	€52,267**
Variabili più influenti in AS	-prezzo TR -incremento sopravvivenza	-prezzo TR -incremento QALY
Conclusione degli autori	TR non è costo-efficace nel CMM.	TR, previa conferma del test ICH2+ e 3+ con FISH, è costo-efficace.
% costo TR/CT braccio TR	non disponibile	37%
SIMULAZIONE		
Prezzo TR/fiala (2013)	€535	€675
Stima ICER (prezzo TR -30%)	€29,520-68,880	€45,383**

ACE = Analisi Costo-Efficacia; ACU = Analisi Costo-Utilità; AS = Analisi di Sensibilità; CMM = Cancro alla Mammella Metastatico; CT = Costi Totali; FISH = Fluorescence In Situ Hybridization; HER2 = Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; ICER = Incremental Cost-Effectiveness Ratio; ICH = test immunostochimico; LYG = Life Years Gained;

limitato la OS del braccio di controllo all'esiguo campione delle pazienti non sottoposte a *crossover* ricavato da un CT precedentemente citato,¹⁷ in cui più della metà delle pazienti è passata al braccio con TR, ottenendo in questo modo una stima più elevata di OS per TR (14,6 mesi). Inoltre, gli autori hanno adottato un punteggio molto alto e uniforme per i *Quality-adjusted Life Years* (QALYs) per tutte le pazienti a questo stadio della patologia (0,685), ricavato da un altro lavoro degli stessi autori,³¹ senza applicare alcuna ponderazione per la progressione e non considerando nemmeno la potenziale disutilità indotta dagli EC. Di conseguenza, l'effetto sull'ICER del già considerevole incremento di OS stimato per TR è stato ulteriormente enfatizzato una

volta trasformato il risultato in QALY. I costi ambulatoriali, potenzialmente rilevanti in questa fase della patologia, sono stati basati esclusivamente su opinioni di esperti e il prezzo di TR è risultato leggermente inferiore a quello pubblicato nella sopramenzionata indagine europea²⁸ (€659 vs €700 nel 2005). Nelle analisi di sensibilità a una via le variabili più rilevanti sono risultate i QALY incrementali e il prezzo di TR.

Le due analisi costo-efficacia francesi ricavano gli *outcome* clinici da studi osservazionali basati su campioni di ridotte dimensioni (inferiori a 50 pazienti in ambedue i casi); più specificamente, il primo da uno studio prospettico multicentrico (quattro centri con TR in terapia e sei senza) e il secondo da uno studio re-

	Poncet et al (Francia)	Perez-Ellis et al (Francia)
	ACE	ACE
	45 (26 TR, 19 controllo)	47 (28 TR, 19 controllo)
	efficacia (1,2 anni) costi (24 settimane)	diagnosi-morte
	-farmaci -monitoraggio -ricoveri -test HER2 -effetti collaterali	-farmaci -monitoraggio -ricoveri -effetti collaterali
	1,4* (LYG)	1,5 (LYG)
	€15,370	€17,800
	non disponibile	-costo TR -costo ricoveri
	Il costo aggiuntivo di TR è sostenibile in Francia.	TR, nonostante il prezzo elevato, è costo efficace per pazienti con CMM.
	42%	43%
	€540	€540
	€11,712	€12,601

QALY = *Quality-adjusted Life Years Gained*; TR = trastuzumab; VEC = Valutazione Economica Completa

* differenza fra gruppi non statisticamente significativa;

**1€ = 9.280 SEK (tasso di cambio 2005)

trospettivo mono-centrico (prima e dopo la disponibilità di TR in ambito ospedaliero). I due studi osservazionali riportano incrementi di OS per TR maggiori rispetto a quelli riscontrati nei CT, a prescindere dal *crossover*. Poncet et al stimano un aumento di OS mediana riferito al TR pari a 17 mesi. Inoltre, sebbene metà delle pazienti del gruppo di controllo abbia ricevuto TR dopo sei mesi, l'orizzonte temporale dei costi (diversamente dall'efficacia) è stato limitato a sole 24 settimane. In questo studio il prezzo del farmaco è molto simile a quello riportato nell'indagine europea (€626 nel 2002 vs €650 nel 2005).

Perez-Ellis et al calcola il valore più alto di OS fra i quattro studi selezionati (18 mesi), escludendo anche i costi dei test dall'analisi; inoltre, il prezzo di TR utilizzato non viene esplicitato.

DISCUSSIONE

Nella maggior parte delle nazioni europee l'HTA è considerato attualmente l'approccio ottimale per prendere decisioni di politica sanitaria in materia di rimborsabilità delle nuove tecnologie. Il suo principale limite intrinseco è rappresentato dalla mancanza di informazioni cruciali nelle prime fasi dell'autorizzazione all'immissione in commercio. In questo lavoro abbiamo condotto un esercizio simile a un HTA su un agente biologico piuttosto maturo, in commercio da più di un decennio in Europa e oramai prossimo alla scadenza brevettuale. Sfortunatamente le nostre conclusioni sono piuttosto deludenti, in quanto in letteratura abbiamo rinvenuto ben poca evidenza a supporto della rimborsabilità del TR nel CMM.

Abbiamo riscontrato solo due CT sull'uso di TR come terapia innovativa di prima linea nel CMM^{16,17} (fonti dell'OS per le due VEC scandinave), ma i rispettivi *outcomes* in termini di OS mediana non sono risultati completamente affidabili, a causa dell'elevato numero di pazienti che hanno effettuato il *crossover* da un braccio all'altro degli studi. Benché tale pratica sia giustificata da motivazioni di carattere etico, induce tuttavia incertez-

za sulla reale consistenza del guadagno di sopravvivenza, rendendo di conseguenza discutibili anche i risultati delle VEC in cui i valori dell'efficacia clinica sono inficiati da tale procedura. Entrambe le VEC scandinave possono essere criticate per ragioni diametralmente opposte, cioè la prima¹¹ per aver sottostimato e la seconda¹² per aver sovrastimato l'OS indotta dal farmaco. Al contrario, entrambe le VEC francesi^{13,14} hanno quasi sicuramente enfatizzato l'efficacia di TR, ricavando i dati di OS da studi osservazionali metodologicamente deboli e basati su campioni assai ridotti.

Siccome l'evidenza dell'impatto di TR sulla qualità della vita è verosimilmente trascurabile, risulta pure discutibile condurre analisi costo-utilità nel campo di patologie nello stadio terminale, per di più applicando un punteggio così alto e uniforme per il CMM come nel caso dello studio svedese,¹² addirittura doppio rispetto a quello adottato nella valutazione preliminare del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE).³² Il NICE è stata l'unica agenzia europea ad avere valutato secondo i criteri dell'HTA il TR per il CMM nel 2002, basandosi su un rapporto dell'azienda produttrice; il NICE aveva anche annunciato una successiva valutazione definitiva per il 2005, che tuttavia non è mai stata pubblicata. Diversamente dal NICE, il *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) australiano ha rigettato tre sottomissioni relative alla richiesta di rimborsabilità per TR nel trattamento del CMM, adducendo la non accettabilità del rapporto di costo-efficacia stimato.¹⁵

Venendo ai costi, logica vorrebbe che quelli dei test diagnostici venissero imputati esclusivamente al braccio del TR, anche se solamente un quarto delle pazienti sovra-esprime HER2, in quanto per definizione questi nuovi test diagnostici sono imprescindibilmente collegati al TR, in quanto "*targeted therapy*";¹⁵ tuttavia, lo studio francese più recente ha addirittura completamente escluso questo tipo di costo dall'analisi.¹⁴ Dopo aver confrontato i prezzi del TR usati nelle VEC con quelli rilevati in una recente indagine condotta a livello europeo,²⁸ ab-

biamo potuto riscontrare che lo studio norvegese ha applicato un prezzo assai maggiore e quello svedese di poco inferiore, conducendo a risultati rispettivamente meno favorevoli e più favorevoli al farmaco. Lo studio francese più recente¹⁴ non ha esplicitato alcun valore per il prezzo e non è stato quindi possibile risalire al valore inserito nello studio; peraltro, assumendo una durata media della terapia simile a quella del primo studio francese¹³ e tenendo conto pure della OS lievemente superiore, abbiamo stimato un prezzo di €706 per questo lavoro (+7,7% rispetto a quello riportato nell'analisi europea).

Siccome il TR rappresenta la principale componente di costo nei tre studi che hanno mostrato la distribuzione dei costi totali nel braccio con TR,¹²⁻¹⁴ oscillando da 37%¹² a 43%,¹⁴ abbiamo infine cercato di stimare quanto una futura riduzione del prezzo dopo la scadenza brevettuale e il conseguente lancio dei biosimilari potesse influenzare nelle VEC analizzate l'ICER del caso-base. Ipotizzando una riduzione del 30%³³ come decremento realistico del prezzo ufficiale nel 2013,²⁹ TR diventa costo-efficace anche nello studio norvegese adottando la OS più favorevole e, ovviamente, ancora più costo-efficace negli studi rimanenti (Tabella 1).

Qualora si verificasse questo scenario futuro, la rimborsabilità del TR sarebbe molto più giustificata nella maggior parte delle nazioni europee seguendo un approccio di HTA, tenuto conto anche delle implicazioni etiche potenzialmente sollevate dal forte livello di coinvolgimento emotivo delle pazienti nella fase di fine-vita.

Implicazioni di politica sanitaria

Coerentemente con la logica di *marketing* del "ciclo di vita dei prodotti", le aziende farmaceutiche sono molto interessate a produrre e supportare informazioni di natura clinica e economica sui propri farmaci nelle fasi successive all'autorizzazione all'immissione in commercio. Col passare degli anni, una volta che il prodotto diventa maturo, il loro interesse a fornire nuove informazioni gradualmente scema,

fino solitamente a scomparire dopo la scadenza del brevetto. Per questo motivo, difficilmente verranno prodotte ulteriori informazioni sul TR per supportare la tuttora debole evidenza nel CMM. Tuttavia, l'assai probabile riduzione di prezzo del TR conseguente all'imminente scadenza brevettuale dovrebbe contribuire a meglio avvalorare la decisione presa dalla maggior parte dei Paesi UE di rimborsarlo per il CMM.

Nel frattempo, però, l'azienda produttrice del farmaco ha già lanciato: i) una nuova formulazione sottocutanea;³⁴ ii) una combinazione di TR con mertansina (un farmaco chemioterapico molto datato e poco costoso), nella quale TR conferirebbe selettività all'agente citotossico, in modo da consentirgli di entrare nelle cellule tumorali per eliminarle.

La nuova formulazione sottocutanea sarà protetta da brevetto, mentre i biosimilari riceveranno solo l'autorizzazione per quella endovenosa, quasi esclusivamente somministrata in ambito ospedaliero. Peraltro, nonostante questa modalità di somministrazione costituisca una indubbia limitazione per le pazienti, non necessariamente la formulazione sottocutanea è potenzialmente così rilevante per il CMM, come invece potrebbe esserlo nella terapia adiuvante. Inoltre, appare legittimo interrogarsi sul motivo per cui l'azienda metta a disposizione questa nuova forma soltanto adesso, forse non casualmente alla scadenza brevettuale di quella fino ad oggi utilizzata.

La combinazione, con un "*place in therapy*" successivo al fallimento della terapia a base di TR e chemioterapia, dovrebbe aumentare di qualche mese la OS nel CMM.³⁵ Il PBAC australiano ha già rigettato la prima richiesta di rimborsabilità³⁶ e anche il NICE, nella sua bozza di linea-guida, ha sostenuto che questa combinazione non risulta abbastanza efficace per giustificare il prezzo inizialmente richiesto al *National Health Service* (NHS).³⁷ Ci auguriamo che AIFA e le altre agenzie regolatorie europee, tenendo conto anche del futuro andamento del prezzo del TR, traggano lezione dall'esperienza passata per negoziare il prezzo e l'ammissione alla rimborsabilità di questa associazione.

BIBLIOGRAFIA

- 1 <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/breast/incidence/uk-breast-cancer-incidence-statistics#world> (ultimo accesso 24 aprile 2014).
- 2 WHO <http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/> (ultimo accesso 28 aprile 2014).
- 3 Butters DJ, Ghersi D, Wilcken N, Kirk SJ, Mallon PT. Addition of drug/s to a chemotherapy regimen for metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 11. Art. No.: CD003368.
- 4 Sarah B. Noonberg, Christopher C. Benz. Tyrosine Kinase Inhibitors Targeted to the Epidermal Growth Factor Receptor Subfamily Role as Anticancer Agents. *Drugs* 2000 Apr; 59(4): 753-767.
- 5 <http://www.gabionline.net/Biosimilars/Research/US-54-billion-worth-of-biosimilar-patents-expiring-before-2020> (ultimo accesso 28 aprile 2014).
- 6 Cortes J, Curigliano G, Dieras V. Expert perspectives on biosimilar monoclonal antibodies in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2014 apr; 144(2): 233-239.
- 7 Curto A, Ghislandi S, van de Vooren K, Duranti S, Garattini L. Regional tenders on biosimilars in Italy: An empirical analysis of awarded prices. *Health Policy* 2014 feb; pii: S0168-8510(14)00058-X [Epub ahead of print].
- 8 Curto A, Duranti S, Garattini L. Revisione delle valutazioni economiche sul Trastuzumab applicate al CM. *Quaderni di Farmacoeconomia*. 2013; 21: 10-31.
- 9 Anderson R. Systematic reviews of economic evaluations: utility or futility? *Health Econ* 2010; 19(3): 350-364.
- 10 Velasco Garrido M, Kristensen FB, Nielsen CP et al. Health technology assessment and health policy-making in Europe. Copenhagen/Brussels: WHO/European Observatory on Health Systems and Policies 2008.
- 11 De Pouvourville G, Ulmann P, Nixon et al. The diffusion of health economics knowledge in Europe. The EURONHEED (European Network of Health Economic Evaluation Databases) Project. *Pharmacoeconomics*. 2005;23(2):113-20.
- 12 Norum J, Risberg T, Olsen JA. A monoclonal antibody against HER-2 (trastuzumab) for metastatic breast cancer: a model-based cost-effectiveness analysis. *Ann Oncol* 2005;16(6): 909-914.
- 13 Lidgren M, Wilking N, Jönsson B et al. Cost-effectiveness of HER2 testing and trastuzumab therapy for metastatic breast cancer. *Acta Oncol* 2008;47(6): 1018-1028.
- 14 Poncet B, Bachelot T, Colin C et al. Use of the monoclonal antibody anti-HER2 trastuzumab in the treatment of metastatic breast cancer: a cost-effectiveness analysis. *Am J Clin Oncol* 2008; 31(4): 363-368.
- 15 Perez-Ellis C, Goncalves A, Jacquemier J et al. Cost-Effectiveness analysis of trastuzumab (Herceptin) in HER2-overexpressed metastatic breast cancer. *Am. J. Clin. Oncol.* 2009;32(5), 492-498.
- 16 Parkinson B, Pearson SA, Viney R. Economic evaluations of trastuzumab in HER2-positive metastatic breast cancer: a systematic review and critique. *Eur J Health Econ* 2014; 15(1): 93-112.
- 17 Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344: 783-792.
- 18 Marty M, Cognetti F, Maraninchi D et al. Randomized Phase II Trial of the Efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *Clin Oncol* 2005; 23(19):4265-4274.
- 19 Chen T, Xu T, Li Y et al. Risk of cardiac dysfunction with trastuzumab in breast cancer patients: a meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2011 Jun;37(4):312-20.
- 20 Osoba D, Slamon DJ, Burchmore M, Murphy M. Effects on Quality of Life of Combined Trastuzumab and Chemotherapy in Women With Metastatic Breast Cancer. *2002 J Clin Oncol* 20:3106-3113.
- 21 Rugo H, Brammer M, Zhang F, Lalla D. Effect of Trastuzumab on Health-Related Quality of Life in Patients With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: Data From Three Clinical Trials. *Clinical Breast Cancer*, Vol. 10, No. 4, 288-293, 2010.
- 22 European Medicines Agency - Herceptin®: European public assessment report (EPAR), Product information. European Medicines Agency. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000278/WC500074922.pdf (ultimo accesso 28 aprile 2014).
- 23 Elkin EB, Weinstein MC, Winer EP et al. HER-2 testing and trastuzumab therapy for metastatic breast cancer: a cost-effectiveness analysis. *J Clin Oncol* 2004 mar; 22(5): 854-863.
- 24 Rugo H, Brammer M, Zhang F et al. Effect of trastuzumab on health-related quality of life in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: data from three clinical trials. *Clinical Breast Cancer* 2010; 10(4): 288-293.

- ²⁵ Osoba D, Slamon DJ, Burchmore M et al. Effects on quality of life of combined trastuzumab and chemotherapy in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20(14):3106-3113.
- ²⁶ Duthie K, Bond K. Improving ethics analysis in health technology assessment. *Int J of Technol Assess Health Care* 2011; 27(1): 64–70.
- ²⁷ Garattini L, Van de Vooren K, Curto A. Regional HTA in Italy: Promising or confusing? *Health Policy* 2012;108 (2-3): 203– 206.
- ²⁸ Buiting HM, Terpstra W, Dalhuisen F et al. The facilitating role of chemotherapy in the palliative phase of cancer: qualitative interviews with advanced cancer patients. *PLoS One* 2013;8(11): e77959.
- ²⁹ Leopold C, Vogler S, Habl AK et al. Personalised medicine as a challenge for public pricing and reimbursement authorities – A survey among 27 European countries on the example of Trastuzumab. *Health Policy* 2013;113(3): 313– 322.
- ³⁰ Lidgren M, Jönsson B, Rehnberg C et al. Cost-effectiveness of HER2 testing and 1-year adjuvant trastuzumab therapy for early breast cancer. *Ann Oncol*. 2008 Mar;19(3):487-95.
- ³¹ Lidgren M, Wilking N, Jönsson B et al. Health related quality of life in different states of breast cancer. *Qual Life Res* 2007; 16(6):1073-81.
- ³² NICE. Technology Appraisal - No. 34, Guidance on the use of trastuzumab for the treatment of advanced breast cancer. March 2002. <http://publications.nice.org.uk/guidance-on-the-use-of-trastuzumab-for-the-treatment-of-advanced-breast-cancer-ta34> (ultimo accesso 28 aprile 2014).
- ³³ Farfan-Portet MI, Gerkens S, Lepage-Nefkens I et al. Are biosimilars the next tool to guarantee cost-containment for pharmaceutical expenditures? *Eur J Health Econ* 2014; 15(3):223–228.
- ³⁴ European Medicines Agency - Herceptin®: European public assessment report (EPAR) - Procedural steps taken and scientific information after authorisation. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000278/WC500049820.pdf (ultimo accesso 28 aprile 2014).
- ³⁵ European Medicines Agency – Kadcyla®: European public assessment report (EPAR) - Procedural steps taken and scientific information after authorisation. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002389/WC500158595.pdf (ultimo accesso 28 aprile 2014).
- ³⁶ Australian government, Department of Health, *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*. Trastuzumab emtansine, injection, 100 mg and 160 mg, Kadcyla® - July 2013 <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/trastuzumab-emtansine> (ultimo accesso 28 aprile 2014).
- ³⁷ NICE. Draft guidance on trastuzumab emtansine (after trastuzumab and a taxane) for HER2 positive, unresectable, metastatic breast cancer. 23 April 2014. <http://guidance.nice.org.uk/TAG/350> (ultimo accesso 28 aprile 2014).