

Direzione: SALUTE E INTEGRAZIONE SOCIO SANITARIA

Area: FARMACI E DISPOSITIVI

DETERMINAZIONE

N. G08857 del 01/07/2019

Proposta n. 11304 del 26/06/2019

Oggetto:

Recepimento della proposta della Commissione Regionale del Farmaco – Co.Re.Fa nella riunione del 11 giugno 2019 "Relazione tecnica per l'uso appropriato del Trastuzumab".

Proponente:

Estensore

GIULIANI MARCELLO

Responsabile del procedimento

GIULIANI MARCELLO

Responsabile dell' Area

L. LOMBARDOZZI

Direttore Regionale

R. BOTTI

Protocollo Invio

Firma di Concerto

Oggetto: recepimento della proposta della Commissione Regionale del Farmaco – Co.Re.Fa nella riunione del 11 giugno 2019 “Relazione tecnica per l’uso appropriato del Trastuzumab”.

Il Direttore della Direzione Regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria

Su proposta del responsabile dell’area Risorse Farmaceutiche;

VISTA la Legge Regionale del 18 febbraio 2002, n.6 e successive modifiche ed integrazioni;

VISTO il Regolamento Regionale 6 settembre 2002, n.1 “*Regolamento di organizzazione degli uffici e dei servizi della Giunta Regionale*” e successive modifiche ed integrazioni;

VISTA la Delibera di Giunta n. 271 del 05/06/2018 “*Conferimento dell’incarico di Direttore della Direzione regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria ai sensi del regolamento di organizzazione 6 settembre 2002, n. 1. Approvazione schema di contratto*” con cui è stato conferito al Dott. Renato Botti l’incarico di Direttore della Direzione regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria a decorrere dalla data di sottoscrizione del contratto;

CONSIDERATO che, ai fini di perseguire gli obiettivi di efficacia, di imparzialità, di pubblicità e di trasparenza propri della Legge 7 agosto 1990, n.241, il Responsabile della istruttoria del presente provvedimento è il dr. Marcello Giuliani, funzionario dell’Area Risorse Farmaceutiche della Direzione Regionale Salute e Politiche Sociali;

VISTO il Decreto Commissariale U00352 del 18 settembre 2018 avente per oggetto “Commissione Regionale Farmaci –CoReFa” con cui è stata istituita la CoReFa con funzione di supporto alla Direzione Regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria;

CONSIDERATO che nel Decreto Commissariale di cui al punto precedente è stato dato mandato al Direttore della Direzione Regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria di nominare con proprio provvedimento i componenti del CoReFa e della Segreteria Tecnico Scientifica - S.T.S.;

VISTA la Determinazione G13839 del 13 ottobre 2018 di “Nomina dei componenti, articolazione organizzativa e regolamento della Commissione Regionale del Farmaco –CoReFa, istituita con Decreto Commissariale U00352 del 18 settembre 2018”;

TENUTO CONTO che la Co.Re.Fa. nella riunione del 11 giugno 2019, ha approvato il documento “Relazione tecnica per l’uso appropriato del Trastuzumab”;

RITENUTO, necessario recepire le indicazioni fornite dalla Co.Re.Fa. in merito all’approvazione del documento di cui al punto precedente;

Per quanto sopra esposto, che si ritiene integralmente accolto,

DETERMINA

1. di recepire integralmente il documento “Relazione tecnica per l’uso appropriato del Trastuzumab” riportato in allegato al presente provvedimento di cui ne fa parte integrante;
2. di assicurare, attraverso i responsabili delle strutture sanitarie, che il contenuto del presente provvedimento sia portato a conoscenza dei sanitari direttamente coinvolti al fine di renderlo pienamente attuativo e in particolare:
 - considerato l’impatto economico che generano i farmaci onco-ematologici, attuare strategie tali da liberare risorse, tramite l’utilizzo dei farmaci biosimilari, nel rispetto del principio di equità, efficacia e sicurezza;
 - facilitare lo switch tra farmaci originatori e biosimilari considerata la interscambiabilità nei pazienti in trattamento prevista dal position paper dell’AIFA;
 - effettuare un monitoraggio dell’andamento prescrittivo del Trastuzumab all’interno delle singole strutture sanitarie, in particolare sull’utilizzo dell’originator e biosimilare EV e originator SC per la verifica dell’utilizzo del biosimilare corrispondente e valutare l’impatto delle linee di indirizzo CoReFa riportate in allegato al presente provvedimento;
 - prevedere che il trattamento di tutti i pazienti naive sia avviato con il Trastuzumab EV aggiudicato nella gara regionale e monitorare che la somministrazione SC sia riservata a pazienti selezionati e previa richiesta motivata da parte del clinico;

La presente determinazione sarà portata a conoscenza delle Aziende UU.SS.LL. e Ospedaliere, dei Policlinici Universitari, degli IRCCS, delle strutture sanitarie accreditate, delle associazioni di categoria, degli Ordini Professionali dei Farmacisti e dei Medici.

Il presente provvedimento entrerà in vigore dal giorno della sua adozione e sarà pubblicato sul Bollettino Ufficiale della Regione Lazio e reso disponibile anche sul sito web della Regione Lazio tra gli argomenti della Sanità –Farmaci, nel link dedicato a Commissione Regionale Farmaci – Co.Re.Fa.

Il Direttore
Renato Botti



DI EP / Lazio

Dipartimento di Epidemiologia
del Servizio Sanitario Regionale
Regione Lazio



SISTEMA SANITARIO REGIONALE

ASL
ROMA 1



REGIONE
LAZIO



Relazione tecnica per l'uso appropriato del Trastuzumab

Documento del Gruppo di Lavoro
Preparato per la **Commissione Regionale del Farmaco (CoReFa)**
Regione Lazio

Giugno 2019

COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO (CoReFa) *

PRESIDENTE

Renato Botti - Direttore della Direzione Regionale Salute e Integrazione socio-sanitaria, Regione Lazio

COMPONENTI

Lorella Lombardozi - Area Risorse Farmaceutiche, Direzione Regionale Salute e Integrazione socio-sanitaria, Regione Lazio

Roberto Ricci - Ospedale S. Spirito in Sassia, ASL Roma 1

Alessandro Andriani - ASL Frosinone

Marina Davoli - Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale del Lazio, Roma

Teresa Calamia - ASL Roma 1

Alessandra Mecozzi - ASL Latina

Loredano Giorni - Regione Piemonte

Nello Martini - Fondazione Ricerca e Salute, Roma

Enrico Girardi - IRCCS Lazzaro Spallanzani, Roma

Alberto Chiriatti - ASL Roma 3

Dario Manfellotto - Ospedale S. Giovanni Calibita Fatebenefratelli, Roma

Antonio Addis - Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale del Lazio, Roma

Paolo Marchetti - Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Roma

Elisabetta Cortis - Ospedale S. Eugenio, ASL Roma 2, Roma

Roberta Di Turi - ASL Roma 3

Felice Musicco - IRCCS I.F.O., Roma

Gerardo Miceli Sopo - ASL Roma 2

Fulvio Ferrante - ASL Frosinone

SEGRETERIA TECNICO-SCIENTIFICA

Laura Amato - Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale del Lazio, Roma

Antonio Addis - Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale del Lazio, Roma

Ursula Kirchmayer - Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale del Lazio, Roma

Felice Musicco - IRCCS I.F.O., Roma

Alessandra Mecozzi - ASL Latina

Monica Pirri - Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale del Lazio, Roma

Marcello Giuliani - Area Risorse Farmaceutiche, Direzione Regionale Salute e Integrazione socio-sanitaria, Regione Lazio

* Decreto del Commissario ad acta della Regione Lazio n. U00352 del 18 settembre 2018

Il presente Documento è stato redatto in seguito alle indicazioni e alle attività svolte dal gruppo di lavoro ONCO-EMATOLOGIA composto da Nello Martini, Alessandro Andriani, Paolo Marchetti, Teresa Calamia, Felice Musicco - membri della CoReFa, da Antonio Addis - Coordinatore del gruppo di lavoro BIOSIMILARI e membro della CoReFa, da Valeria Belleudi e Alessandro Rosa (Dipartimento di Epidemiologia del SSR Lazio), condiviso con Gaetano Lanzetta - Coordinatore Associazione Italiana di Oncologia Medica, Lazio.

Il presente lavoro esamina le diverse problematiche in campo per individuare la popolazione ideale su cui effettuare in modo efficace e sicuro lo switch di terapia tra originator e biosimilare, sulla base delle migliori evidenze disponibili e nel rispetto della documentata preferenza del paziente.

Riassunto delle raccomandazioni finali

- *La decisione di utilizzare trastuzumab nelle formulazioni endovena (EV) originator o biosimilare, piuttosto che originator sottocute (SC), deve essere assunta in considerazione delle indicazioni approvate, tenendo conto delle migliori prove di efficacia e sicurezza disponibili e delle opportunità di somministrazione nella pratica clinica;*
- *Sulla base di tale esercizio è possibile definire che le evidenze ad oggi disponibili consentono di raccomandare l'uso del trastuzumab EV biosimilare in tutte quelle condizioni in cui sia stata prevista contestualmente una terapia EV;*
- *È inoltre raccomandabile trattare tutte le pazienti, anche nel caso delle terapie concomitanti con pertuzumab - come da recente autorizzazione da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) - con il trastuzumab EV economicamente più conveniente;*
- *Si suggerisce di non avviare nuovi trattamenti sottocute, tranne che nei casi di pazienti con peso > 148 kg che, laddove si considerino anche possibili sprechi e costi del personale, diventano 113 kg;*
- *La somministrazione SC del trastuzumab, tuttavia, può essere considerata rispetto a quella EV solo in gruppi di pazienti selezionati, tra cui un sottogruppo di quelli in terapia adiuvante dopo la fine della chemioterapia, previa richiesta personalizzata e motivata;*
- *Il passaggio da una formulazione ad un'altra dello stesso principio attivo prescritto dal medico (originator/biosimilare o EV/SC, e viceversa) non necessita di uno specifico consenso informato.*

Introduzione

Il tumore della mammella è la neoplasia di gran lunga più frequente nel sesso femminile, rappresentando, nel 2017, il 28% del totale delle diagnosi tumorali¹ e la prima causa di morte per tumore, con il 17% del totale dei decessi.

Il trastuzumab, approvato dall'European Medicine Agency (EMA) nel 2000, sulla base di uno studio di fase II pubblicato nel 2001², rappresenta uno dei principali progressi per la terapia farmacologica.

Si tratta di un anticorpo monoclonale IgG1 umanizzato ricombinante che è indicato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma mammario in cui vi sia una sovra-espressione del recettore HER-2, da solo o in combinazione con chemioterapia, sia per il trattamento del carcinoma mammario in fase iniziale (neo-adiuvante e adjuvante), sia in combinazione con la chemioterapia nel carcinoma mammario metastatico avanzato.

Le schedule di somministrazione prevedono, nel carcinoma mammario in fase iniziale, la somministrazione in un ciclo di 18 somministrazioni, una ogni 3 settimane, per un totale di 12 mesi. Nella malattia metastatica il trattamento è dato ogni 3 settimane, in formulazione endovenosa o sottocutanea per lunghi periodi, e può garantire un prolungato controllo di malattia (Linee guida AIOM 2018)³.

Un'altra indicazione terapeutica per cui il trastuzumab è registrato in Europa è il carcinoma gastrico HER2+ in fase metastatica dove è utilizzato per via endovenosa in combinazione con pertuzumab più chemioterapia (cisplatino e capecitabina o 5-fluorouracile).

Utilizzatori di trastuzumab nel Lazio nel 2018

Nel Lazio nel 2018 si sono osservati 22.214 cicli di trattamento per il trastuzumab relativi a 2.407 pazienti, i nuovi utilizzatori erano il 52,2% (n=1257 wash-out period=120 giorni). Per i nuovi utilizzatori residenti nel Lazio l'indicazione terapeutica per la quale veniva somministrato il farmaco è stata individuata ricostruendo la storia clinica pregressa attraverso il record linkage con i sistemi informativi sanitari (presenza di codice di diagnosi di tumore maligno della mammella o gastrico). È stato possibile associare l'indicazione terapeutica per l'80% dei pazienti; tra questi, il 96% assumeva il farmaco per il trattamento del tumore maligno della mammella e il restante 4% per il trattamento del tumore maligno gastrico.

La sicurezza del trastuzumab

È evidente che il profilo di sicurezza e di efficacia di ogni nuovo farmaco biotecnologico, sia esso un originator o un biosimilare, può essere consolidato nel tempo dagli studi postmarketing che nella maggior parte dei casi è EMA stessa a richiedere. Il Risk Management Plan ha lo scopo di raccogliere dati aggiuntivi (a 60 mesi) a supporto di efficacia e sicurezza, inclusa l'immunogenicità. La trasparenza del processo, ripercorribile attraverso la consultazione dell'EPAR (European Public Assessment Report), deve rappresentare per il clinico un'importante garanzia.

Efficacia e sicurezza del trastuzumab biosimilare

I biosimilari di trastuzumab, a seguito della scadenza brevettuale avvenuta nel 2014, sono stati approvati dall'EMA e l'AIFA ne ha concesso il rimborso a carico del SSN. Numerosi studi hanno confrontato le diverse formulazioni disponibili di trastuzumab biosimilare (KANJINTI[®], HERZUMA[®], ONTRUZANT[®], TRAZIMERA[®]) con il trastuzumab originator (HERCEPTIN[®]), andando a valutare efficacia e sicurezza nelle popolazioni trattate. Sono stati misurati la risposta patologica completa, la sopravvivenza libera da progressione, gli eventi avversi e l'immunogenicità dei prodotti senza trovare differenze significative in grado di produrre raccomandazioni a supporto della preferenza per un prodotto rispetto a un altro.

Nella presente relazione è stata utilizzata una revisione della letteratura recentemente effettuata nell'ambito di una relazione curata dall'Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari della Provincia autonoma di Trento e specificatamente dedicata all'utilizzo del trastuzumab biosimilare⁴.

In questo ambito, il profilo di efficacia, sicurezza e immunogenicità dei trastuzumab biosimilari è stato valutato sulla base di un approccio a step in studi che hanno effettuato la caratterizzazione chimico-fisica e biologica, in studi non-clinici di farmacocinetica e farmacodinamica e in studi clinici.

Di seguito è riportata la sintesi dei risultati dei principali studi che hanno portato l'EMA ad esprimere parere favorevole per la loro immissione in commercio e l'AIFA a concederne la rimborsabilità.

- Lo studio clinico di fase 3 confirmatorio⁵ ha confrontato l'efficacia, la sicurezza e l'immunogenicità del trastuzumab biosimilare (KANJINTI[®]) rispetto al trastuzumab di riferimento (HERCEPTIN[®]), in donne adulte affette da cancro al seno precoce HER2-positivo. Le pazienti incluse sono state 725, di cui 364 assegnate al braccio di trattamento con trastuzumab biosimilare e 361 al braccio in trattamento con trastuzumab originator. È stata ottenuta una risposta patologica completa (pCR) dal 48% del gruppo trattato con il biosimilare e dal 42% del gruppo trattato con trastuzumab originatore; sia la differenza di rischio che il rischio relativo sono rientrati nel margine di equivalenza predefinito, nello specifico con una differenza di rischio del 5,8% (IC 90%: 0,5 - 12,0) e un rapporto di rischio (RR) di 1,1 (IC 90%: 0,9 - 1,3) a indicare la non inferiorità del biosimilare in studio. Non è stata osservata alcuna differenza negli eventi avversi di grado 3 o maggiore e nella produzione di nuovi anticorpi nella popolazione che aveva fatto lo switch dall'originatore al biosimilare dopo la chirurgia. Per quanto concerne l'immunogenicità, l'incidenza di sviluppo di anticorpi anti-farmaco (ADA) è stata pari all'1% (2 pazienti) nel braccio in trattamento con il biosimilare, e del 2% (4 pazienti) nella popolazione che aveva effettuato lo switch.
- Lo studio clinico di fase 3 confirmatorio⁶ ha confrontato l'efficacia e la sicurezza del trastuzumab biosimilare (HERZUMA[®]) rispetto al trastuzumab di riferimento in 549 donne adulte affette da cancro al seno precoce HER2-positivo. L'endpoint primario dello studio era il tasso di risposta patologica completa (pCR) alla chirurgia. I risultati dello studio hanno dimostrato che il tasso di pCR alla chirurgia nelle pazienti trattate con trastuzumab biosimilare era del 46,8% rispetto al 50,4% nelle pazienti trattate con trastuzumab originatore. L'intervallo di confidenza relativo alla differenza dell'effetto del trattamento, pari al 4% (IC 95%: 1% - 5%) ricade all'interno del margine di equivalenza. Lo studio ha anche dimostrato che tutti gli endpoint secondari (tasso di risposta globale, farmacocinetica, farmacodinamica e sicurezza) erano simili tra trastuzumab biosimilare e quello di riferimento. È stato inoltre riportato che il numero di pazienti sottoposte a chirurgia per la conservazione del seno era simile per trastuzumab biosimilare e trastuzumab originator. Il trastuzumab biosimilare in studio era ben tollerato e il suo profilo di sicurezza durante il periodo neoadiuvante e adiuvante era sovrapponibile a quello del trastuzumab originatore. Il numero di pazienti con almeno un evento

avverso grave è stato del 7,4%, rispetto all'11,9% di trastuzumab originatore. Per quanto concerne l'immunogenicità, l'incidenza di sviluppo di anticorpi anti-farmaco (ADA), è stata pari allo 0%.

- Lo studio clinico di fase 3 confirmatorio⁷ ha confrontato trastuzumab biosimilare (ONTRUZANT®) al prodotto di riferimento in 800 pazienti con carcinoma della mammella in fase iniziale (neoadiuvante e adiuvante). Oltre alla sopravvivenza, lo studio ha valutato sia la sicurezza che l'immunogenicità dei farmaci. La sopravvivenza libera da eventi era confrontabile tra il gruppo trattato con il biosimilare rispetto al gruppo trattato con l'originatore, con HR di 0,9 (IC 95%: 0,6 - 1,5) e con un tasso a 12 mesi di 93,7% per trastuzumab biosimilare e di 93,4% per trastuzumab originatore. Lo studio ha dimostrato inoltre una incidenza confrontabile di eventi avversi sia nelle pazienti in trattamento adiuvante che in quello neoadiuvante. Almeno un evento avverso di grado 1 o 2 è stato riportato dal 97,5% (n=426) delle pazienti nel gruppo trattato con il biosimilare e dal 96,1% (n=421) delle pazienti trattate con il trastuzumab originatore. Per quanto concerne l'immunogenicità, l'incidenza di sviluppo di anticorpi anti-farmaco (ADA) è stata pari allo 0,7% (3 pazienti) nel braccio in trattamento con il biosimilare e allo 0,5% (2 pazienti) nel braccio in trattamento con il trastuzumab originatore⁸.
- Lo studio clinico di Lammers P.E. et al.⁹ ha valutato efficacia, sicurezza, immunogenicità e farmacocinetica (PK) di trastuzumab biosimilare (TRAZIMERA®) rispetto a trastuzumab originatore, entrambi somministrati con docetaxel e carboplatino, come trattamento neoadiuvante per cancro al seno operabile HER-2 positivo. Sono state incluse 226 pazienti, il tasso di pCR era del 47,0% (IC 95%: 36,9 - 57,2) per il biosimilare e 50,0% (IC 95%: 39,0 - 61,0) per trastuzumab originatore. L'ORR è stato dell'88,1% (IC 95%: 80,2-93,7) per il biosimilare e 82,0% (IC 95%: 72,5-89,4) per trastuzumab originatore. Sono stati segnalati eventi avversi di grado 3-4 dal 38,1% delle pazienti in trattamento con il biosimilare e dal 45,5% delle pazienti trattate con trastuzumab originatore. Per quanto concerne l'immunogenicità, non sono stati rilevati anticorpi antifarmaco nelle pazienti in trattamento con il biosimilare e uno (0,89%) nel gruppo trattato con trastuzumab originatore.
- Lo studio di Pegram M.D. et al.¹⁰ ha dimostrato similarità in efficacia, sicurezza, immunogenicità e non inferiorità in farmacocinetica del trastuzumab biosimilare (TRAZIMERA®) rispetto all'originatore, entrambi somministrati con paclitaxel come trattamento di prima linea anche per il carcinoma mammario metastatico HER-2 positivo. Sono state coinvolte 707 pazienti, il rapporto di rischio per ORR era 0,9 (IC 95%: 0,8-1,0). L'intervallo di confidenza del 95% rientrava nel margine di equivalenza pre-specificato di 0,8-1,2. L'ORR era del 62,5% (IC 95%: 57,2-67,6%) nel gruppo del biosimilare e 66,5% (IC 95%: 61,3-71,4%) nel gruppo trastuzumab originatore. Non sono state riportate differenze significative tra i gruppi in sopravvivenza libera da progressione (mediana: 12,1 mesi nel gruppo biosimilare rispetto a 12,1 mesi nel gruppo trastuzumab originatore, tasso a 1 anno: 54% vs 51%) o sopravvivenza globale (mediana: non raggiunta in nessuno dei due gruppi: tasso a 1 anno: 89,3% vs 87,4%). I risultati di sicurezza e l'immunogenicità erano simili tra i gruppi di trattamento. Gli eventi avversi più frequentemente riportati ($\geq 20\%$ delle pazienti in entrambi i gruppi) sono stati alopecia, anemia, neutropenia e neuropatia sensoriale periferica. In totale, sono stati riportati 249 (34,5%) eventi di grado 3 o superiore, con un'incidenza simile tra i gruppi di trattamento. Nel gruppo trastuzumab biosimilare sono stati registrati 86 (24,6%), 18 (5,2%) e 16 (4,6%) eventi avversi di grado 3, grado 4 e 5 rispettivamente, e nel gruppo trattato con trastuzumab originatore 96 (27,2%), 9 (2,5%) e 24 (6,8%). L'evento avverso di grado 3 più frequentemente riportato in entrambi i gruppi è stata la neutropenia (35 [10,0%] vs 28 [7,9%] pazienti).

Il trastuzumab sottocute e le sue indicazioni terapeutiche

Il trastuzumab sottocute (HERCEPTIN®) nel 2013 nel tumore della mammella ha ricevuto tutte le indicazioni coperte dalla formulazione EV compreso il setting metastatico, escluso il tumore gastrico, sulla base di uno studio clinico di non inferiorità rispetto a trastuzumab EV, condotto nel setting neoadiuvante¹¹. Una valutazione descrittiva dei dati di sicurezza durante i primi 12 mesi dello studio HannaH, ha evidenziato una maggiore frequenza di eventi avversi di grado 3 (leucopenia, neutropenia e neutropenia febbrile), con la formulazione sottocute rispetto a quella EV e ciò potrebbe essere attribuibile alla maggiore dose utilizzata nella somministrazione SC rispetto al peso medio delle pazienti e alle conseguenti concentrazioni plasmatiche più elevate. Le formulazioni SC sono a maggior rischio di reazioni immunogeniche. La differenza fondamentale tra le due formulazioni è legata alla presenza, nella formulazione SC, di una ialuronidasi umana ricombinante che, scindendo in modo reversibile l'acido ialuronico, permette un rilascio SC di volumi di farmaco che non potrebbero altrimenti essere somministrati. Come riportato in scheda tecnica, il 14,6% delle pazienti trattate con trastuzumab SC ha sviluppato anticorpi contro il farmaco (a prescindere dalla presenza di anticorpi al basale); inoltre, il 15,3% delle pazienti ha sviluppato anticorpi contro l'eccezione ialuronidasi¹². I più recenti studi sembrano mostrare simili profili di sicurezza per le diverse formulazioni con l'eccezione di maggiori reazioni locali collegate alla via di somministrazione con la formulazione SC¹³. È inoltre importante sottolineare che lo studio clinico HannaH¹¹ ha incluso donne con carcinoma mammario NON metastatico, utilizzando come esito clinico principale la pCR (risposta patologica completa). In questo caso, l'estrapolazione delle indicazioni per i biosimilari, più volte contestata, è stata concessa anche per l'uso del sottocute nel carcinoma mammario metastatico. Quindi, poiché la procedura regolatoria seguita per arrivare a tali conclusioni è esattamente la stessa utilizzata per i biosimilari, appare evidente che le decisioni di EMA possano/debbero essere accettate allo stesso modo in entrambi i casi.

Valutazione HTA di trastuzumab sottocute

In Italia, nel 2017, un anno e mezzo prima dell'entrata in commercio del biosimilare, Roche ha commissionato ad Altems (Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari) una valutazione di Health Technology Assessment (HTA) sulla via di somministrazione sottocutanea in confronto a quella endovenosa, analizzando anche i dati di un progetto simile denominato SCuBA¹⁴; secondo tale analisi la formulazione sottocutanea di trastuzumab consente di evitare perdite di produttività ai pazienti e, da un punto di vista economico, stima un risparmio potenziale pari a 3.400 € per paziente all'anno, di cui 2.000 € per costi sociali e 1.400 € per costi sanitari. Tuttavia, tale cifra appare particolarmente sovrastimata in quanto viene calcolata utilizzando come riferimento il trastuzumab EV originatore. Inoltre, nella stessa analisi il tempo che il paziente trascorre in Day Hospital viene suddiviso in due componenti: i tempi di attività (prelievo, refertazione, visita, preparazione del farmaco, somministrazione, osservazione, dimissione) e i tempi di attesa che intercorrono fra un'attività e l'altra. Per quanto riguarda la terapia farmacologica, sulla base delle schede tecniche delle due formulazioni (SC ed EV), la differenza netta tra il tempo di somministrazione è pari a 25 minuti in più per la somministrazione EV. Dal rapporto emerge inoltre che una fonte importante di spreco è rappresentato dagli scarti di allestimento del farmaco, stimati mediamente intorno al 2,6% per la somministrazione EV. In realtà, nei centri con una dimensione medio-grande per numero di terapie, la pratica del *drug day* riduce tale scarto di produzione rendendolo comunque piccolo o trascurabile. Le conclusioni del report Altems rispetto alla formulazione sottocutanea, sulla base delle criticità soprariportate, sono state quindi criticate in successive analisi.

Le formulazioni endovena e lo switch

È scarsamente noto che la maggior parte dei farmaci biologici attualmente in commercio ha subito, a partire dalla prima commercializzazione, molti cambiamenti nel processo di produzione e che ciò li rende di fatto simili, ma non identici, alla versione inizialmente autorizzata. Dal momento che le modifiche applicate sono state approvate da EMA e ritenute non rilevanti dal punto di vista della qualità e del potenziale impatto clinico, tali farmaci sono da ritenere a tutti gli effetti clinicamente comparabili alla versione originale.

I clinici non vengono generalmente informati di tali cambiamenti in quanto l'autorizzazione EMA consente di continuare la commercializzazione senza soluzione di continuità. Si può quindi affermare che in tutti questi casi i pazienti sono soggetti nel tempo a "switch inconsapevoli" dal prodotto originatore iniziale alle varie versioni del nuovo originatore. Nel caso del trastuzumab originator (HERCEPTIN®) EV, l'EMA dal 2000 al 2018 ha autorizzato 26 modifiche, di cui 2 di rischio elevato, 23 di rischio moderato e una di rischio basso¹⁵. È quindi possibile considerare che, ancor prima della disponibilità del trastuzumab biosimilare, diversi pazienti siano stati sottoposti inconsapevolmente a switch multipli tra principi attivi a base di trastuzumab simili ma non identici sulla base dei dati verificati dall'EMA in termini di qualità, sicurezza ed efficacia (*comparability exercise*).

Considerazioni relative allo switch tra formulazioni endovena e sottocute

Nel setting di terapia neoadiuvante del tumore della mammella, il profilo di sicurezza ed efficacia del trastuzumab è apparso sovrapponibile tra le vie di somministrazione endovena e sottocute¹⁶. Una serie di indagini di tipo osservazionale ha approfondito la preferenza dei pazienti tra le due diverse formulazioni. Tuttavia, questo tipo di indagini presenta dei grossi limiti metodologici in quanto non porta a risultati riproducibili e non risponde a bisogni non soddisfatti dei pazienti.

Il trastuzumab EV viene allestito per singolo paziente nei laboratori dell'Unità di Manipolazione dei Chemioterapici Antiblastici (UMaCA) delle Unità operative di Farmacia ospedaliera, secondo protocolli condivisi e standardizzati e con la garanzia dei controlli di qualità dei prodotti allestiti per la sicurezza dei pazienti e degli operatori. La realizzazione dell'allestimento centralizzato e la definizione del Drug Day, in stretta collaborazione con i clinici, permette di ridurre drasticamente gli scarti di produzione e le relative perdite economiche dovute a confezionamenti non ottimali. Un trattamento che già prevede altri farmaci a somministrazione obbligata endovenosa trae benefici minimali in caso di una nuova formulazione sottocute per la sostituzione di un singolo farmaco, anzi eviterebbe il ricorso ad un ulteriore accesso.

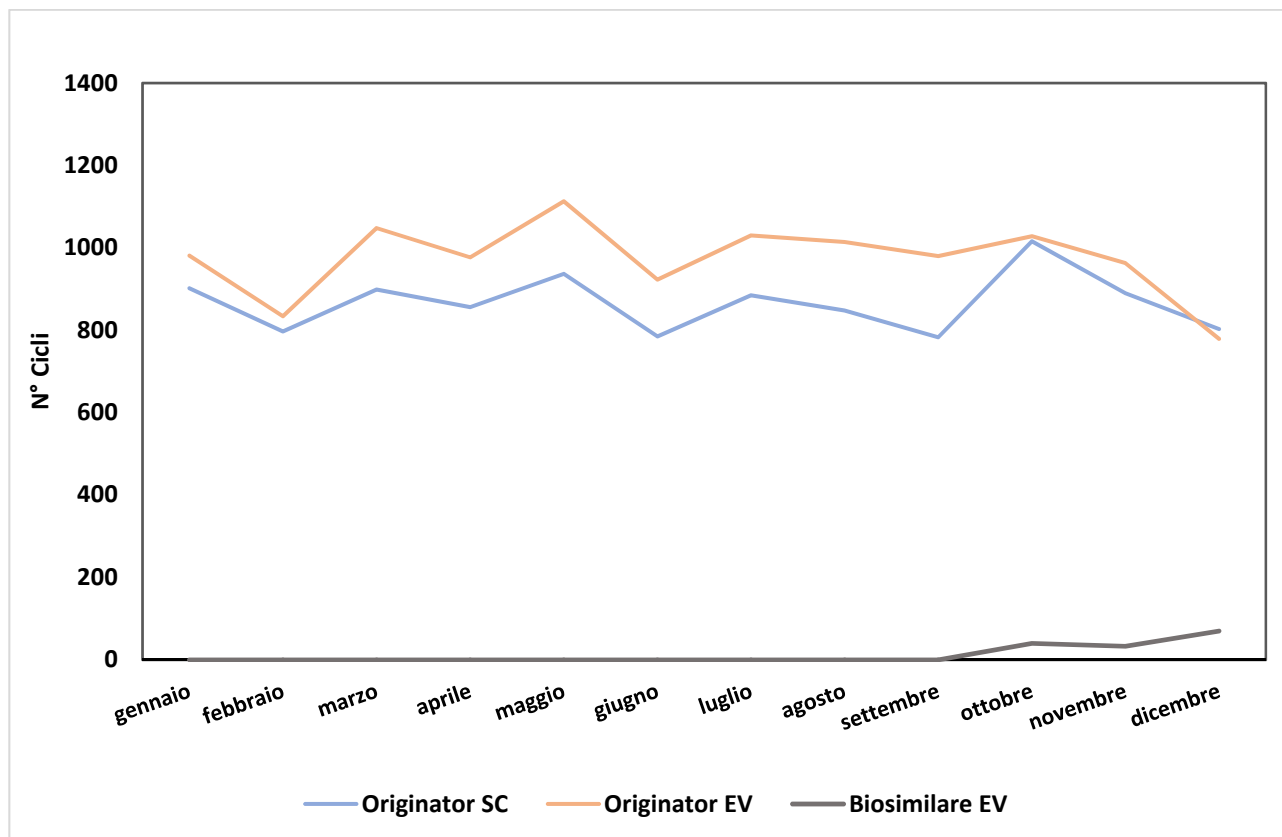
Anche nelle pazienti affette da cancro della mammella HER2+ metastatico non appare necessario il ricorso a una somministrazione sottocutanea di trastuzumab in caso di associazioni con terapie non endovenose, in quanto l'impatto psicologico di un accesso in DH o in ambulatorio per queste pazienti è sicuramente meno significativo rispetto a quanto riscontrato nelle pazienti in trattamento adiuvante.

I tempi di gestione delle terapie potrebbero essere abbattuti migliorando l'organizzazione dei reparti, come avviene in molte realtà oncologiche, all'interno delle quali il paziente esegue gli esami ematologici il giorno precedente alla somministrazione della terapia, che viene quindi allestita in anticipo in modo programmato.

Uso di trastuzumab endovena e sottocute nel Lazio

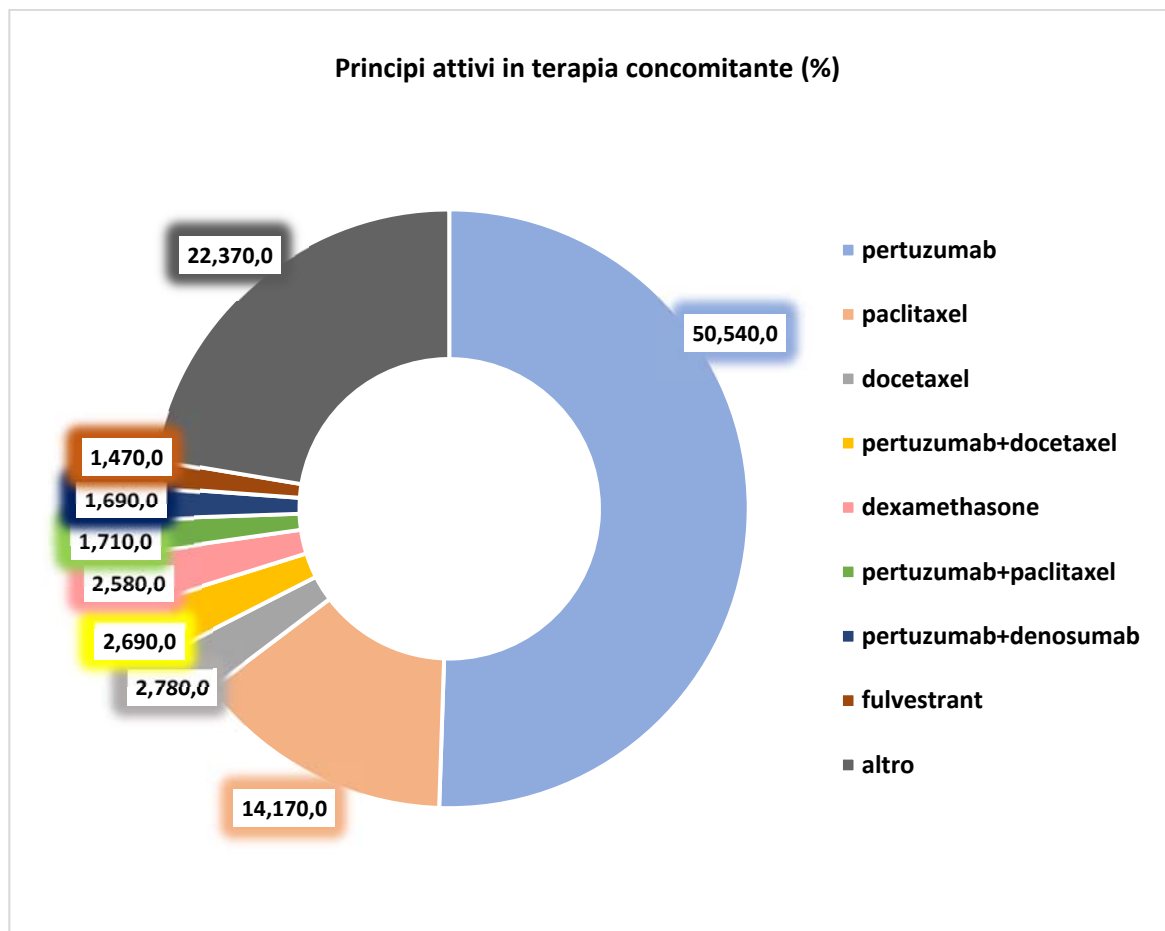
Dei 22.214 cicli di trattamento per il trastuzumab osservati nel 2018 (Figura 1), il 46,8% viene somministrato per via sottocutanea; l'uso del biosimilare è stato osservato a partire dal mese di ottobre ed ha riguardato 143 cicli (0,6%).

Figura 1. Numero di cicli trastuzumab nel 2018, trend per mese



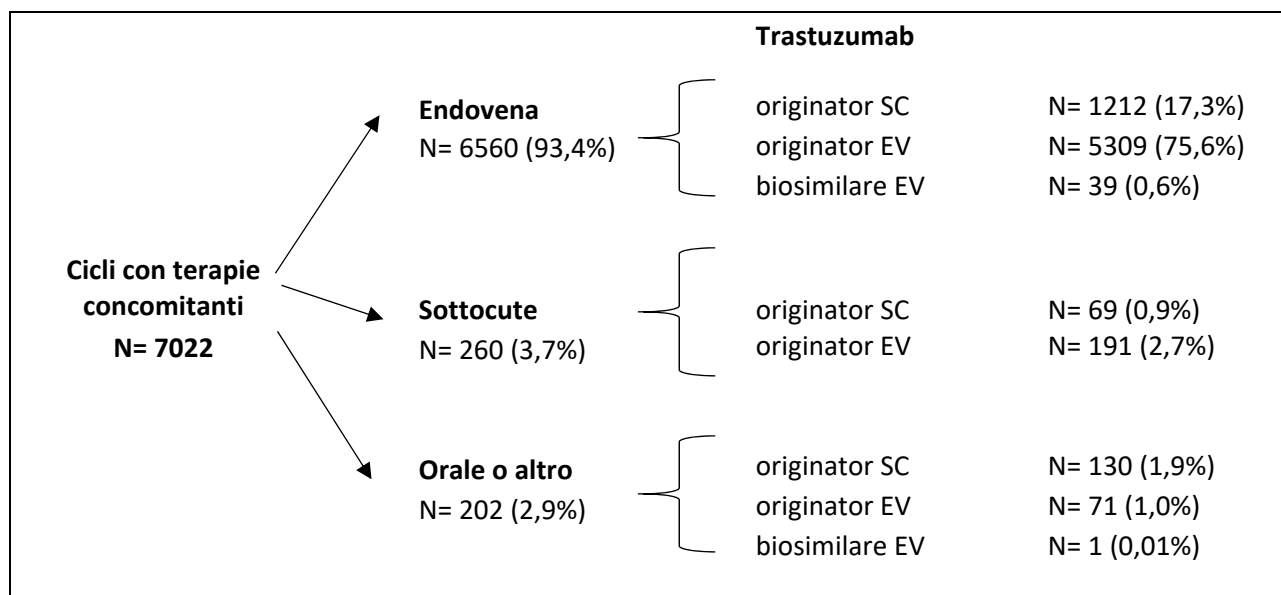
Individuata la data di erogazione del ciclo di trastuzumab, è stato effettuato un linkage con la farmaceutica diretta per identificare i trattamenti concomitanti (± 2 giorni). Il 68,4% dei cicli riguardava l'assunzione di trastuzumab in monoterapia; tra le terapie associate al trastuzumab la più frequente risultava essere il pertuzumab ($n=4258$, %19,2 sul totale dei cicli), seguita dal paclitaxel ($n=1364$, %6,1 sul totale dei cicli) (Figura2).

Figura 2. Distribuzione dei principi attivi in terapia concomitante con trastuzumab.



Tra i cicli di trastuzumab in terapia concomitante (N=7022), il 17,3% veniva somministrato per via sottocutanea nonostante la presenza di un altro farmaco somministrato attraverso l'accesso endovenoso (Figura 3).

Figura 3. Flow chart dei cicli di terapia concomitante con trastuzumab



Il pattern prescrittivo del trastuzumab (originator SC, originator EV, biosimilare EV) risulta estremamente eterogeneo per struttura di erogazione con un range interquartile di 42.5 punti percentuali (Figura 4) e non sembra influenzato dal volume di cicli erogati.

L'eterogeneità rimane evidente anche considerando la tipologia di struttura erogatrice; in particolare per le Aziende ospedaliere universitarie l'uso di originator SC si assesta intorno al 54% (Figura 5).

Figura 4. Volume di cicli di trastuzumab e modalità di somministrazione - Strutture di erogazione

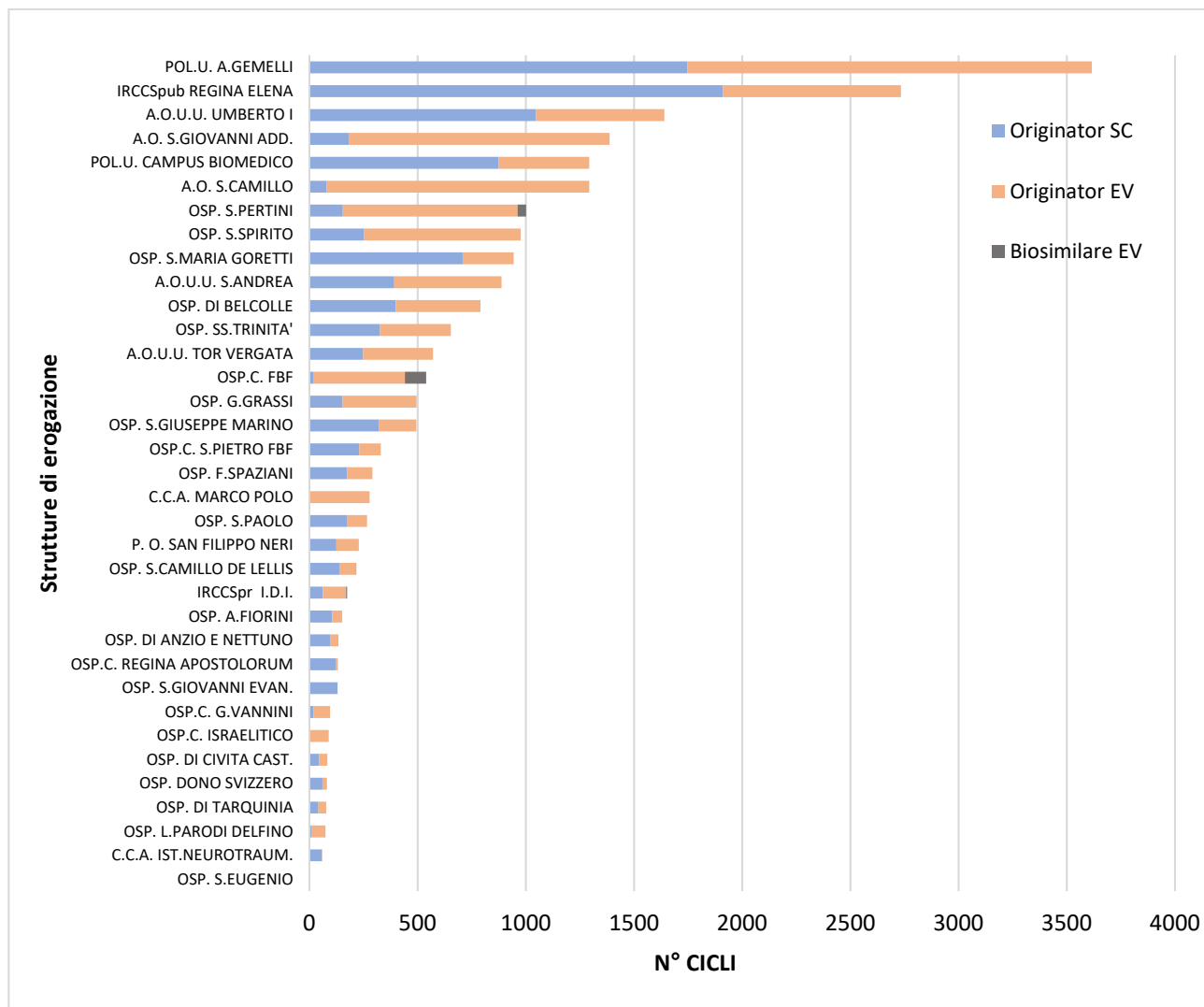
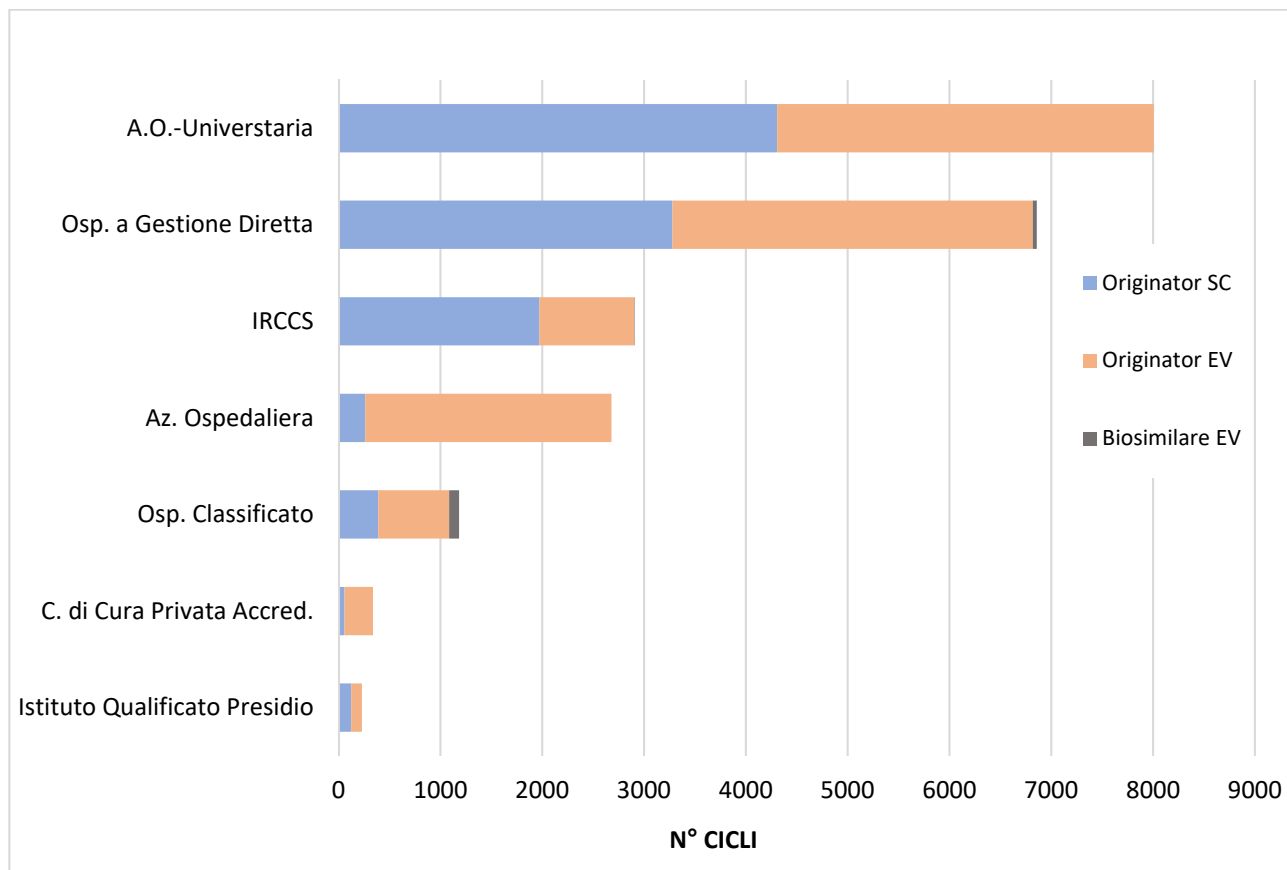


Figura 5. Volume di cicli di trastuzumab e modalità di somministrazione - Tipologie di strutture di erogazione



Impatto economico di trastuzumab nella regione Lazio e minimizzazione dei costi

Nelle Tabelle 1 e 3 sono riportati i costi per carico e mantenimento, relativi al costo medio di un trattamento terapeutico per una paziente di 59 kg (peso medio donne in Italia) e per un paziente di 74 kg (peso medio uomini in Italia) con trastuzumab originator (EV e SC) e biosimilare (EV). In questo caso si è fatto riferimento al costo senza IVA di originator SC pari a € 1.074,86 (cf. 600 mg), originator EV a € 456,89 (cf. 150 mg) e biosimilare EV pari a € 178,00 (cf. 150 mg).

Nelle Tabelle 2 e 4 sono state analizzate le differenze in percentuale di risparmio, calcolato come se fosse utilizzato solo il trastuzumab biosimilare EV al prezzo sopraindicato tenendo conto anche degli scarti (2,6%) e i costi aggiuntivi stimati sulla base dello studio SCuBA (3.400 euro).

Tabella 1. Costi per carico e mantenimento con trastuzumab, trattamento per una paziente (DONNA)

	Carico				Mantenimento	
	Peso rif kg	Costo/mg (€)	Peso ciclo mg	Costo ciclo (€)	Peso ciclo mg	Costo ciclo (€)
<i>Originator SC</i>	59	1,79	600	1.074,86	600	1.074,86
<i>Originator EV</i>	59	3,05	472	1.437,68	354	1.078,26
<i>Biosimilare EV</i>	59	1,19	472	560,11	354	420,08

Tabella 2. Differenze nei costi e potenziali risparmi con trastuzumab biosimilare (DONNA)

	Peso rif Kg	N° cicli carico	N° cicli manten.	Costo medio (€)	Δ costo bio vs orig (€)	Scarto EV 2,6% %	Risparmi SC* (€)	%		
<i>Originator SC</i>	59	-	15	16.122,90	-9.681,67	-60,0	0	-59,0	+3.400,00	-37,9
<i>Originator EV</i>	59	1	14	16.533,33	-10.092,10	-61,0	+429,72	-61,0	0	-61,0
<i>Biosimilare EV</i>	59	1	14	6.441,23,	-	-	+167,47		0	-

* riduzione dei costi sociali e sanitari associati alla modalità di somministrazione SC, stimata sulla base dello studio SCUBA: 2.000 euro costi sociali - 1.400 euro costi sanitari

La scelta di trattare le pazienti con la formulazione EV originator o SC originator in base al peso e ai prezzi indicati in tabella porta a un vantaggio della seconda (SC) sopra i 57 kg, in quanto il rapporto costo-beneficio era equiparabile alla formulazione EV.

Invece, con l'introduzione nella pratica clinica del trastuzumab biosimilare, l'utilizzo della formulazione SC risulta ad oggi vantaggiosa solo per le pazienti con peso > 148 kg. Tale limite si abbassa a 113 kg laddove si considerino anche il 2,6% di spreco con l'utilizzo della formulazione EV e i costi sociali e sanitari risparmiabili con la formulazione SC e considerati studio SCuBA.

Tabella 3. Costi per carico e mantenimento con trastuzumab, trattamento per un paziente (UOMO)

	Carico				Mantenimento	
	Peso rif kg	Costo/mg (€)	Peso ciclo mg	Costo ciclo (€)	Peso ciclo mg	Costo ciclo (€)
<i>Originator SC</i>	74	1,79	600	1.074,86	600	1.074,86
<i>Originator EV</i>	74	3,05	592	1.803,19	444	1.352,39
<i>Biosimilare EV</i>	74	1,19	592	702,51	444	526,88

Tabella 4. Differenze nei costi e potenziali risparmi con trastuzumab biosimilare (UOMO)

	Peso rif Kg	N° cicli carico	N° cicli manten.	Costo medio (€)	Δ costo bio vs orig (€)	%	Scarto EV 2,6%	%	Risparmi SC*	(€)	%
<i>Originator SC</i>	74	-	15	16.122,90	-8.044,07	-49,9	-	-48,6	+3.400,00	-27,5	
<i>Originator EV</i>	74	1	14	20.736,71	-12.657,89	-61,0	539,15	-61,0	0	-61,0	
<i>Biosimilare EV</i>	74	1	14	8.078,83	-	-	210,05		0	-	

* riduzione dei costi sociali e sanitari associati alla modalità di somministrazione SC, stimata sulla base dello studio SCUBA: 2.000 euro costi sociali - 1.400 euro costi sanitari

Dall'analisi delle erogazioni di trastuzumab 2018, nella Regione Lazio risulta una spesa complessiva per questo trattamento di 33 milioni di euro, di cui più del 50% attribuibili all'originator SC.

Attualizzando i costi al 2019, la spesa si riduce del 30% per un totale stimato pari a 23 milioni di euro.

Applicando a tale spesa un possibile scenario di utilizzo delle versioni disponibili di trastuzumab che tenga conto delle raccomandazioni del presente documento, ossia prevedendo per il 2019 un uso della versione biosimilare EV pari al 55%, e riducendo così l'uso dell'originator EV al 20% (associazione con pertuzumab) e dell'originator SC al 25% (decisione motivata dell'oncologo), si potrebbero ottenere i risparmi sottoriportati (Tabelle 5 e 6). Tale previsione comporterebbe un risparmio atteso di circa 8 milioni di euro.

Tabella 5. Spesa osservata tra gennaio e settembre 2018 attualizzata con i costi 2019

TRASTUZUMAB	Trattamenti	%	Pazienti	Spesa 2018 (€)	Mg medi per trattamento	Spesa attualizzata costi 2019 (€)
Biosimilare EV	143	0,6	48	85.032€	350	59.808 €
Originator EV	11.670	52,5	1.347	16.120.554 €	350	12.128.754 €
Originator SC	10.401	46,8	1.359	16.934.026 €	600	10.863.610 €
	22.214		2.754	33.139.612 €		23.052.172

Tabella 6. Scenario di utilizzo ipotizzato per il 2019 e risparmio previsto

Principio Attivo	Trattamenti	%	Spesa (€)
Biosimilare EV	12.218	55	5.074.418 €
Originator EV	4.443	20	4.736.365 €
Originator SC	5.554	25	5.969.235 €
	22.214		15.780.018 €
			-7,900,108 €

Proposta di utilizzo del biosimilare di trastuzumab

La disponibilità del biosimilare di trastuzumab rende necessaria una valutazione sulla possibilità di un suo utilizzo in sostituzione del farmaco originatore prodotto dalla Roche (HERCEPTIN®), nelle indicazioni registrate¹, considerate le sostanziali differenze di prezzo, pur in presenza di una dimostrata sovrapposibilità in efficacia e tossicità. Il farmaco biosimilare è disponibile soltanto nella formulazione endovenosa, mentre il farmaco originatore è disponibile nella formulazione endovenosa e sottocutanea (alla dose fissa di 600 mg). Lo studio PrefHer¹⁷ e lo studio SafeHer¹⁸ hanno dimostrato che una dose fissa di 600 mg di trastuzumab somministrato sottocute ogni 3 settimane (con un dimostrato profilo di non inferiorità in termini di efficacia, farmacocinetica e tollerabilità rispetto alla somministrazione endovenosa ai dosaggi convenzionali) può essere considerata una opzione di trattamento valida, ben tollerata e preferita dalle pazienti. La somministrazione sottocute necessita di tempi più brevi di somministrazione rispetto alla formulazione EV, con un minore impegno del personale infermieristico e degli spazi assistenziali del DH o dell'ambulatorio terapeutico e una riduzione del rischio clinico (in ottemperanza alla Raccomandazione 14 del Ministero della Salute)¹⁹.

Tuttavia, ferma restando l'intercambiabilità del trastuzumab originatore con quello biosimilare, ampiamente sostenuta dai dati di sviluppo dei vari biosimilari disponibili o di prossima immissione in commercio, e la libertà di scelta del singolo medico nella prescrizione di un trattamento ad uno specifico paziente, il maggiore impiego di farmaci biosimilari rappresenta un'esigenza strategica imprescindibile al fine del contenimento dei costi e di governo della spesa, anche alla luce della prossima uscita di alcuni farmaci ad alto costo dall'elenco dei farmaci oncologici innovativi, con conseguente necessità di reperire ulteriori fondi.

Appare, quindi, necessario identificare delle modalità di prescrizione del farmaco biosimilare che possano essere condivise dagli operatori sanitari, garantendo ai pazienti l'accesso a trattamenti innovativi, una corretta valutazione dei propri desideri, associati ad una imprescindibile uniformità prescrittiva a livello regionale.

¹ Carcinoma mammario metastatico

Trastuzumab biosimilare è indicato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma mammario metastatico (MBC) HER2 positivo:

- in monoterapia per il trattamento di pazienti che hanno ricevuto almeno due regimi chemioterapici per la malattia metastatica. La chemioterapia precedentemente somministrata deve aver contenuto almeno una antraciclina e un taxano, tranne nel caso in cui il paziente non sia idoneo a tali trattamenti. I pazienti positivi al recettore ormonale devono inoltre non aver risposto alla terapia ormonale, tranne nel caso in cui il paziente non sia idoneo a tali trattamenti.
- in associazione al paclitaxel per il trattamento di pazienti che non sono stati sottoposti a chemioterapia per la malattia metastatica e per i quali non è indicato il trattamento con antracicline.
- in associazione al docetaxel per il trattamento di pazienti che non sono stati sottoposti a chemioterapia per la malattia metastatica.
- in associazione ad un inibitore dell'aromatasi nel trattamento di pazienti in postmenopausa affetti da MBC positivo per i recettori ormonali, non precedentemente trattati con trastuzumab.

Carcinoma mammario in fase iniziale

Trastuzumab biosimilare è indicato nel trattamento di pazienti adulti con carcinoma mammario in fase iniziale (EBC) HER2 positivo:

- dopo chirurgia, chemioterapia (neoadiuvante o adiuvante) e radioterapia (se applicabile)
- dopo chemioterapia adiuvante con doxorubicina e ciclofosfamide, in associazione a paclitaxel o docetaxel
- in associazione a chemioterapia adiuvante con docetaxel e carboplatino.
- in associazione a chemioterapia neoadiuvante, seguito da terapia con trastuzumab biosimilare adiuvante, nella malattia localmente avanzata (inclusa la forma infiammatoria) o in tumori di diametro >2cm. KANJINTI deve essere utilizzato soltanto in pazienti con carcinoma mammario metastatico o in fase iniziale i cui tumori presentano iperespressione di HER2 o amplificazione del gene HER2 come determinato mediante un test accurato e convalidato (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Carcinoma gastrico metastatico

Trastuzumab biosimilare in associazione a capecitabina o 5-fluorouracile e cisplatino è indicato nel trattamento di pazienti adulti con adenocarcinoma metastatico dello stomaco o della giunzione gastroesofagea HER2 positivo, che non siano stati precedentemente sottoposti a trattamento antitumorale per la malattia metastatica. Trastuzumab biosimilare deve essere somministrato soltanto a pazienti con carcinoma gastrico metastatico (MGC) i cui tumori presentano iperespressione di HER2, definita come un risultato IHC2+ e confermata da un risultato SISH o FISH, o definita come un risultato IHC3+. Devono essere utilizzati metodi di determinazione accurati e convalidati

Come prima raccomandazione e in considerazione dell'elevato risparmio economico ottenibile, è preferibile un impiego del trastuzumab biosimilare nella terapia del cancro dello stomaco.

Analoga scelta è opportuna nel trattamento del carcinoma mammario in terapia adiuvante o nella malattia metastatica, quando è necessario comunque utilizzare la via endovenosa; questa scelta non comporterebbe alcun problema per le pazienti, evitando anzi il ricorso ad un ulteriore accesso sottocutaneo. Nelle pazienti affette da cancro della mammella HER2+ in terapia adiuvante dopo la fine della chemioterapia appare consigliabile l'impiego del trastuzumab sottocute per le pazienti che preferiscono questa modalità di trattamento, non solo per i vantaggi già illustrati, ma anche per la possibilità di contenere i costi grazie ad accordi commerciali specifici nelle diverse Aziende ospedaliere. Nelle pazienti affette da cancro della mammella HER2+ metastatico non appare necessario il ricorso a una somministrazione sottocutanea di trastuzumab in caso di associazioni con terapie non endovenose, in quanto l'impatto psicologico di un accesso in Day Hospital o in ambulatorio terapeutico per queste pazienti è sicuramente meno significativo rispetto a quanto riscontrato nelle pazienti in trattamento adiuvante.

L'associazione fra trastuzumab e pertuzumab endovena nel trattamento di prima linea delle pazienti affette da cancro della mammella HER2+ metastatico (approvata da EMA e rimborsata dal nostro SSN) merita una valutazione separata. Infatti, il prezzo della associazione trastuzumab originatore e pertuzumab può in alcune realtà essere uguale o addirittura inferiore a quello della associazione trastuzumab biosimilare e pertuzumab, in conseguenza di accordi negoziali e offerte commerciali specifiche, rendendo necessario lasciare alla autonomia decisionale dei singoli centri di acquisto la valutazione dell'offerta più vantaggiosa dal punto di vista economico.

Il seguente schema riassume quanto illustrato, con modeste variazioni rispetto a quanto è già stato adottato in altre Regioni:

Sintesi delle raccomandazioni per il place in therapy del trastuzumab biosimilare vs originator

Indicazioni terapeutiche	Terapia adiuvante	Terapia nella fase metastatica
Ca gastrico HER2+		Trastuzumab biosimilare EV
Ca mammario HER2+	<p>Impiego combinato di trastuzumab e chemioterapia endovenosa: Trastuzumab biosimilare EV</p> <p>Impiego in monoterapia di trastuzumab: Trastuzumab biosimilare EV o Trastuzumab SC <i>in gruppi di pazienti selezionati secondo preferenze del paziente e con richiesta motivata</i></p>	<p>Combinazione di prima linea chemioterapia + trastuzumab + pertuzumab: Trastuzumab biosimilare o originator EV <i>in funzione del minor costo per associazione ottenibile</i></p> <p>Combinazione di trastuzumab e/o chemioterapia e/o altri farmaci (ormonoterapia) in linee successive alla prima: Trastuzumab biosimilare EV</p>

Esclusivamente nei casi di cancro della mammella HER2+ in terapia adiuvante dopo la fine della chemioterapia può essere consigliabile l'impiego del trastuzumab sottocute per le pazienti che preferiscono questa modalità di trattamento alla endovenosa e con una motivazione clinica documentabile.

In Italia, l'AIFA chiarisce che, nell'uso dei medicinali biologici originatori e biosimilari, la scelta di trattamento rimane una decisione clinica affidata al medico prescrittore, che ha anche il compito di contribuire a un utilizzo appropriato delle risorse ai fini della sostenibilità del sistema sanitario e della corretta informazione al paziente ("Il Position Paper AIFA sui Farmaci Biosimilari", pubblicato il 27 Marzo 2018)²⁰.

Tale indicazione è coerente con quanto previsto nel Codice deontologico dei medici - articolo 13 - dove si specifica che la prescrizione deve basarsi sulle "evidenze scientifiche disponibili" ma anche sull'"uso ottimale delle risorse".

Inoltre, come dimostrato dal processo regolatorio di autorizzazione, il rapporto rischio-beneficio dei biosimilari è il medesimo di quello degli originatori di riferimento. Per tale motivo, l'AIFA considera i biosimilari intercambiabili con i corrispondenti originatori di riferimento. Tale considerazione vale tanto per i pazienti naïve quanto per i pazienti già in cura²¹.

Conclusioni

Allo scopo di salvaguardare e assicurare la massima qualità assistenziale al paziente, il farmacista e il medico hanno l'obiettivo comune di governare il sistema cercando un equilibrio all'interno di una organizzazione complessa che comprende, oltre alla gestione del personale, con la relativa attività, anche l'organizzazione, i processi assistenziali, la struttura e la sostenibilità delle cure offerte.

- I nuovi farmaci oncologici hanno un impatto economico molto elevato ed è quindi necessario liberare risorse per trattare i pazienti sempre con la massima equità, qualità, efficacia e sicurezza.
- Sulla problematica dello switch, recenti studi internazionali e le analisi dei dati di farmacovigilanza sui biosimilari mostrano risultati in linea con la posizione assunta ed espressa da AIFA nel suo II Position Paper che garantisce il trattamento anche ai pazienti già in cura.
- Originatori e biosimilari possono essere utilizzati in maniera intercambiabile sia nei pazienti nuovi che in quelli già in trattamento.
- Lo studio clinico HannaH ha incluso donne con carcinoma mammario NON metastatico, utilizzando come esito clinico principale la pCR (risposta patologica completa). In questo caso, l'estrapolazione delle indicazioni per i biosimilari, più volte contestata, è stata concessa anche per l'uso del sottocute nel carcinoma mammario metastatico. Quindi, poiché la procedura regolatoria seguita per arrivare a tali conclusioni è esattamente la stessa utilizzata per i biosimilari, appare evidente che le decisioni di EMA possano/debbero essere accettate allo stesso modo in entrambi i casi.
- La somministrazione SC del trastuzumab può essere considerata rispetto a quella EV in un gruppo selezionato di pazienti tra cui certamente quelle in terapia adiuvante dopo la fine della chemioterapia.
- L'utilizzo del sottocute, in considerazione della dose flat mediamente più alta, anche meno maneggevole rispetto all'EV e della maggiore immunogenicità, deve tener conto del rischio di effetti avversi locali legati alla via di somministrazione.
- Sulla base dello studio Heritage²², che ha consentito un confronto chiaro insieme alla valutazione di tutte le misure di esito clinicamente rilevanti ai fini dell'equivalenza, dovrebbe essere incoraggiata la sostituzione dell'originator con il biosimilare sia nella formulazione SC che in quella EV. La preferenza del paziente dovrebbe essere sempre al centro delle decisioni degli operatori sanitari, ma a parità di benefici clinici e senza dimenticare l'impatto economico.
- Verrà effettuato un monitoraggio dell'andamento prescrittivo per struttura per la verifica dell'impatto delle raccomandazioni condivise.

Bibliografia

1. I numeri del cancro in Italia 2017_AIOM-AIRTUM Ed. 2018.
2. Slamon Dennis J. 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.
3. Linea guida AIOM Neoplasie della Mammella Ed. 2018 https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2018/11/2018_LG_AIOM_Mammella.pdf ultimo accesso 26/11/2018
4. Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari. Provincia Autonoma di Trento relazione di carattere tecnico scientifico a supporto dell'utilizzo del Trastuzumab biosimilare nel tumore alla mammella. 14 febbraio 2019
5. Von Minckwitz G. et al. Efficacy and safety of ABP 980 compared with reference trastuzumab in women with HER2-positive early breast cancer (LILAC study): a randomized, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncology* 2018;19(7):987-998.
6. Stebbing J. et al. CT-P6 compared with reference trastuzumab for HER2-positive breast cancer: a randomised, double-blind, active-, phase 3 equivalence trial. *Lancet Oncology* 2017;18:917-28.
7. Pivot X. et al. Phase III, Randomized, Double-Blind Study Comparing the Efficacy, Safety, and Immunogenicity of SB3 (Trastuzumab Biosimilar) and Reference Trastuzumab in Patients Treated With Neoadjuvant Therapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Early Breast Cancer. *Journal Clinical Oncology* 2018;36(10):968-974.
8. Pivot X. et al. A phase III study comparing SB3 (a proposed trastuzumab biosimilar) and trastuzumab reference product in HER2-positive early breast cancer treated with neoadjuvant-adjuvant treatment: Final safety, immunogenicity and survival results. *European Journal of Cancer* 2018;93:19-27.
9. Lammers P.E. et al. Neoadjuvant PF-05280014 (a potential trastuzumab biosimilar) versus trastuzumab for operable HER2+ breast cancer. *British Journal of Cancer* 2018;119:266-273.
10. Pegram M.D. et al. PF-05280014 (a trastuzumab biosimilar) plus paclitaxel compared with reference trastuzumab plus paclitaxel for HER2-positive metastatic breast cancer: a randomised, double-blind study. *British Journal of Cancer* 2019;120:172-182.
11. Ismael G. et al. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo) adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncology* 2012;13:869-78.
12. RCP Trastuzumab per via sottocutanea. https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2013/20131218127575/anx_127575_it.pdf
13. Dent S. et al. A multidisciplinary perspective on the subcutaneous administration of trastuzumab in HER2-positive breast cancer *Curr Oncol.* 2019 Feb;26(1):e70-e80.
14. Cicchetti A. et al. Mini HTA di rituximab e trastuzumab in formulazione sottocutanea, Working Paper Altems n. 1, 2017. https://altems.unicatt.it/altems-HTA_Sottocute__Finale_intero_rev.pdf
15. EPAR - European Public Assessment Report https://www.ema.europa.eu/documents/procedural-stepsafter/herceptin-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf
16. Mantarro S. et al. Risk of severe cardiotoxicity following treatment with trastuzumab: a meta-analysis of randomized and cohort studies of 29,000 women with breast cancer. *Intern Emerg Med* 2016;11:123-140.
17. Pivot X. et al. PrefHer Study Group. *Lancet Oncol.* 2013 Sep;14(10):962-70. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70383-8. Epub 2013 Aug 19.
18. Gligorov J. et al. SafeHer Study Group. *J Cancer.* 2017 Sep;82:237-246. doi: 10.1016/j.ejca.2017.05.010. Epub 2017 Jun 16.
19. Raccomandazione per la prevenzione degli errori in terapia con farmaci antineoplastici a cura di Ministero della Salute, 20/11/2012 http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=1861
20. Il Position Paper AIFA sui Farmaci biosimilari, 27 marzo 2018 ultimo accesso 12/11/2018 http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/pp_biosimilari_27.03.2018.pdf
21. Utilizzo dei biosimilari di trastuzumab in associazione a pertuzumab nel carcinoma mammario Her2 positivo metastatico. Comunicato AIFA 06/12/2018.
22. Rugo HS. et al. Effect of a Proposed Trastuzumab Biosimilar Compared With Trastuzumab on Overall Response Rate in Patients With ERBB2 (HER2)-Positive Metastatic Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. Heritage Study Investigators. *JAMA.* 2017 Jan 3;317(1):37-47. doi: 10.1001/jama.2016.18305.