

**Direzione:** SALUTE E INTEGRAZIONE SOCIOSANITARIA**Area:** FARMACI E DISPOSITIVI**DETERMINAZIONE**N. **608857** del**- 1 LUG. 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

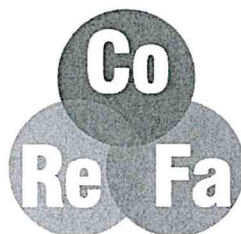
1. di recepire integralmente il documento “Relazione tecnica per l’uso appropriato del Trastuzumab” riportato in allegato al presente provvedimento di cui ne fa parte integrante;
2. di assicurare, attraverso i responsabili delle strutture sanitarie, che il contenuto del presente provvedimento sia portato 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





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

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 originatore (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*).

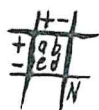
Considerazioni relative allo switch tra formulazioni endovena e sottocute

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.



DIEP Lazio
Dipartimento di Epidemiologia
del Servizio Sanitario Regionale
Regione Lazio



SISTEMA SANITARIO REGIONALE

ASL
ROMA 1



REGIONE
LAZIO

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)

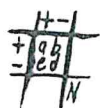
	Peso rif Kg	N° cicli carico	N° cicli manten.	Costo medio (€)	Δ costo bio vs orig (€)		Scarto EV 2,6% %		Risparmi SC* (€)	
<i>Originator SC</i>	74	-	15	16.122,90	-8.044,07	-49,9	-	-48,6	+3.400,00	-27,5
<i>Originator EV</i>	74	1	14	20.736,71	-12.657,89	-61,0	539,15	-61,0	0	-61,0
<i>Biosimilare EV</i>	74	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 sottoportati (Tabelle 5 e 6). Tale previsione comporterebbe un risparmio atteso di circa 8 milioni di euro.



DIEP Lazio
Dipartimento di Epidemiologia
del Servizio Sanitario Regionale
Regione Lazio



SISTEMA SANITARIO REGIONALE

**ASL
ROMA 1**



**REGIONE
LAZIO**

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.

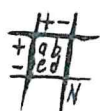
Carcinoma mammario in fase iniziale

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



DIEP Lazio
Dipartimento di Epidemiologia
del Servizio Sanitario Regionale
Regione Lazio



SISTEMA SANITARIO REGIONALE

ASL
ROMA 1



REGIONE
LAZIO

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.

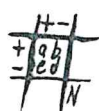
L'associazione fra trastuzumab e pertuzumab endovena nel trattamento di prima linea delle pazienti affette da cancro della mammella HER2+ metastatico (approvata da EMA e rimborsata dal nostro SSN) merita una valutazione separata. Infatti, il prezzo della associazione trastuzumab originatore e pertuzumab 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+	Impiego combinato di trastuzumab e chemioterapia endovenosa: Trastuzumab biosimilare EV 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>	Combinazione di prima linea chemioterapia + trastuzumab + pertuzumab: Trastuzumab biosimilare o originator EV <i>in funzione del minor costo per associazione ottenibile</i> Combinazione di trastuzumab e/o chemioterapia e/o altri farmaci (ormonoterapia) in linee successive alla prima: Trastuzumab biosimilare EV

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.



DIEP Lazio
Dipartimento di Epidemiologia
del Servizio Sanitario Regionale
Regione Lazio



SISTEMA SANITARIO REGIONALE

ASL
ROMA 1



REGIONE
LAZIO

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.

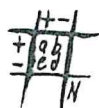
Tale indicazione è coerente con quanto previsto nel Codice deontologico dei medici - articolo 13 - dove si specifica che la prescrizione deve basarsi sulle "evidenze scientifiche disponibili" ma anche sull'"uso ottimale delle risorse".

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 Il 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.



DIEP Lazio
Dipartimento di Epidemiologia
del Servizio Sanitario Regionale
Regione Lazio



SISTEMA SANITARIO REGIONALE

ASL
ROMA 1



REGIONE
LAZIO

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/2013/20131218127575/127575_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/S1473-2045(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.