

SCHEDA FARMACO

Principio attivo (nome commerciale)	Trastuzumab emtansine (KADCYLA)	
Forma farmaceutica e dosaggio, posologia, prezzo, regime di rimborsabilità, ditta	<p>Kadcyla 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione.</p> <p>Kadcyla 160 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione.</p> <p>La dose raccomandata di trastuzumab emtansine è 3,6 mg/kg di peso corporeo, somministrati mediante infusione endovenosa ogni 3 settimane (ciclo da 21 giorni). I pazienti devono essere trattati fino alla progressione della malattia o allo sviluppo di tossicità inaccettabile.</p> <p>Regime di rimborsabilità: Cnn Ditta: Roche Confezione da 100 mg, Prezzo al pubblico: 4.478,83 Euro; Prezzo Estav centro: 2035,83 Euro Confezione da 160 mg, Prezzo al pubblico: 7.166,10 Euro; Prezzo Estav centro: 3.257,32 Euro</p>	
Indicazione terapeutica	<p>Kadcyla, in monoterapia, è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da tumore mammario HER2-positivo, inoperabile, localmente avanzato o metastatico, sottoposti in precedenza a trattamento con trastuzumab e un taxano, somministrati separatamente o in associazione. I pazienti devono, o</p> <ul style="list-style-type: none"> • essere stati sottoposti in precedenza a terapia per la malattia localmente avanzata o metastatica, oppure; • aver sviluppato recidiva di malattia nel corso di o entro sei mesi dal completamento della terapia adiuvante. 	
Spesa per paziente trattato (euro, posologia/durata)	<p>Il dosaggio di trastuzumab emtansine da scheda tecnica è di 3,6 mg/kg ogni 21 giorni. Considerando un paziente di 70 Kg ed un numero di 13 cicli§, il costo del trattamento sarà pari a 66.693 Euro</p>	
Fonte dei dati: scheda tecnica se non diversamente indicato.		
Uso potenziale in Area Vasta	Numero di pazienti (anno)	Non disponibile
	Ipotesi di spesa annua	Non disponibile
Comparator	lapatinib più capecitabina	

§ il numero di cicli è stato determinato dai valori di PFS presenti nello studio registrativo di Verma et al., poiché il trattamento viene somministrato fino a progressione della malattia o in caso di tossicità inaccettabile.

Analisi degli studi clinici: confronti diretti

Indicazione	Schema di trattamento	Comparator	End-point	Risultato	Autore (anno)
Tumore al seno in pazienti HER-2 positive, non operabile, localmente avanzato o metastatico	trastuzumab emtansine (495)	lapatinib + capecitabina (496)	sopravvivenza libera da progressione (PFS)	9,6 vs 6,4 mesi HR= 0,65(95%CI: 0,55 – 0,77); p<0,001	Verma 2012 ¹
			sopravvivenza globale (OS)	30,9 vs 25,1 HR= 0,68(95%CI: 0,55 – 0,85); p<0,001	
Tumore al seno in pazienti HER-2 positive, non operabile, localmente avanzato o metastatico	trastuzumab emtansine (404)	terapia scelta dal clinico# (198)	sopravvivenza libera da progressione (PFS)	6,2 vs 3,3 mesi HR= 0,53(95%CI:0,42 – 0,66); p<0,0001)	Krop 2014 ²
			sopravvivenza globale (OS)	14,9 mesi vs NS	

NOTA: relativamente al profilo di sicurezza le reazioni avverse più comuni, con incidenza superiore di almeno il 5% rispetto al gruppo di controllo, sono state: elevati livelli di alanina e aspartato aminotrasferasi e trombocitopenia. Abbreviazioni: NS= non stimabile

#La terapia scelta dal clinico era rappresentata da chemioterapia (qualsiasi agente singolo), terapia ormonale per la patologia con recettore ormonale positivo (agente singolo o in combinazione), o terapia diretta contro la patologia HER2 positiva (agente singolo, terapia HER2 target duplice, o combinazione di chemioterapia ad agente singolo o terapia ormonale singola)

confronti indiretti

Non disponibili

Spesa per paziente (posologia/durata) con la nuova terapia

Principio attivo (SPECIALITA')	Confezione	Prezzo ex-factory* (Euro)	Numero di unità posologiche necessarie per un ciclo di trattamento	Costo terapia per paziente (Euro)	Situazione contrattuale/modalità di acquisto
KADCYLA	INF 1FL POLV 100MG	2035,83	252 mg per ciclo, per 13 cicli**	66.693	ECO 06/15
	INF 1FL POLV 160MG	3257,32			

*il farmaco è in fascia Cnn, il suo prezzo non è stato pertanto negoziato con AIFA. **Considerando un paziente di 70Kg

Spesa per paziente (posologia/durata) con il trattamento di riferimento

Principio attivo (SPECIALITA')	Confezione	Prezzo ex-factory* (Euro)	Numero di unità posologiche necessarie per un ciclo di trattamento	Costo terapia per paziente (Euro)	Situazione contrattuale/modalità di acquisto
Lapatinib (Tyverb)	FL 70CPR RIV 250MG	1128.83	5 cpr di lapatinib da 250 mg + 6 cpr di capecitabina da 500 mg per 14 giorni, per 8,29 cicli	9.749	715/10
	FL 84CPR RIV 250MG	1354.60			715/10
Capecitabina (Capecitabina Medac)	120CPR 500MG	79,84			ECO 12/14
	60CPR 150MG	11,97			ECO 12/14
	60CPR 300MG	23,95			ECO 12/14

Rapporto costo-efficacia (se applicabile)	<p>La ricerca di letteratura condotta attraverso l'uso della banca dati Pubmed versione Medline (sito: www.pubmed.org, accesso al 04 Settembre 2014) per mezzo delle parole chiave (cost[titl] OR economic[titl]) AND trastuzumab emtansine, non ha prodotto alcun risultato.</p> <p>Tuttavia, è stata effettuata una stima del profilo economico di trastuzumab emtansine utilizzando un metodo denominato "quick and dirty" finalizzato alla stima di un prezzo "value-based"³⁻⁸. Tramite questo metodo è stato stimato un costo per trattamento pari a 29.277 euro, da cui si ottiene un prezzo pari a 9,19€/mg, per un totale di 919€/fiala per una fiala da 100 mg e di 1470 Euro per una fiala da 160 mg.</p> <p>La determinazione del prezzo dei farmaci oncologici tramite una modalità value-based, in Estav centro è stata proposta per tutti quei farmaci oncologici appartenenti alla classe di rimborsabilità Cnn, per i quali il prezzo del farmaco non è ancora stato contrattato con AIFA.⁹</p>
Report di HTA (se applicabile)	<p>Il NICE ha pubblicato un report sull'impiego di trastuzumab emtansine nel confronto con lapatinib più capecitabina, esprimendo un parere negativo a riguardo del suo impiego per l'indicazione registrata⁹. Il nuovo farmaco non è infatti risultato costo-efficace, presentando un costo per QALY guadagnato pari a 166.429£ (210.000 Euro circa), generato da un costo incrementale di 80.971£ (102.000 Euro circa) e 0,49 QALYs incrementali.¹⁰</p>
Classificazione innovazione	Innovazione Tipo B ("Me-Too")
Sperimentazioni in corso in ESTAV-Centro	ND
Data di redazione della scheda	05/09/2014
Estensore della scheda	Valeria Fadda
Commenti dell'estensore della scheda	<p>Trastuzumab emtansine differisce strutturalmente rispetto a trastuzumab per la presenza dell'inibitore dei microtubuli DM1 attraverso un link tioetere. L'inibitore DM1 dovrebbe aumentare l'affinità nei confronti delle cellule tumorali HER-2 positive.</p> <p>Sulla base del profilo clinico, i risultati degli studi in</p>

	<p>letteratura hanno dimostrato che l'impiego di trastuzumab emtansine aumenta significativamente la sopravvivenza globale della malattia di 5,8 mesi ed una sopravvivenza senza progressione pari a 3,2 mesi.</p> <p>Riguardo invece il profilo economico, un approccio da tempo ben definito in letteratura,³⁻⁸ propone un prezzo di 919€/fiala per la confezione da 100 mg e di 1470 €/fiala per la fiala da 160 mg. Il prezzo value-based si discosta notevolmente dal prezzo di cessione del farmaco, pari a 2035,83 Euro e 3.257,32 Euro per le confezioni da 100 e 160 mg rispettivamente. Tale argomento è stato approfondito in un recente Foglio informativo redatto in ESTAV centro, denominato ESTAV 3 minuti.¹³</p>
Deliberazione del collegio tecnico ed eventuali restrizioni di impiego	
Richiesta portale numero:	12748

Abbreviazioni: ND= non disponibile.

NOTA: L'innovazione può essere classificata in: 1) Innovazione ("Assoluta") Tipo A (studio comparativo che documenta la superiorità del nuovo prodotto rispetto all'intervento di riferimento); 2) Innovazione ("Me-Too") Tipo B (studio comparativo che documenta la equi-efficacia tra il nuovo prodotto e l'intervento di riferimento); 3) Non Innovativo: (nessuno studio comparativo).¹¹⁻¹²

BIBLIOGRAFIA

1. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, Pegram M, Oh DY, Diéras V, Guardino E, Fang L, Lu MW, Olsen S, Blackwell K; EMILIA Study Group. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012 Nov 8;367(19):1783-91. doi: 10.1056/NEJMoa1209124
2. Krop IE, Kim SB, González-Martín A, LoRusso PM, Ferrero JM, Smitt M, Yu R, Leung AC, Wildiers H; TH3RESA study collaborators. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Jun;15(7):689-99. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70178-0.
3. Messori A, Fadda V, Maratea D, Trippoli S. An Italian controversy: immediate availability of new anti-cancer agents before price negotiation by the national Medicines Agency. *eBMJ* 11 July 2013, url <http://www.bmj.com/content/346/bmj.f3634/rr/653476>
4. Messori A, Trippoli S, Becagli P, Tendi E. Pharmacoeconomic profile of paclitaxel as a first-line treatment for patients with advanced ovarian carcinoma. A lifetime cost-effectiveness analysis. *Cancer.* 1996 Dec 1;78(11):2366-73.

5. Messori A, Becagli P, Trippoli S, Tendi E. A retrospective cost-effectiveness analysis of interferon as adjuvant therapy in high-risk resected cutaneous melanoma. *Eur J Cancer*. 1997 Aug;33(9):1373-9.
6. Messori A, Bosi A, Bacci S, Laszlo D, Trippoli S, Locatelli F, Van Lint MT, Di Bartolomeo P, Amici A. Retrospective survival analysis and cost-effectiveness evaluation of second allogeneic bone marrow transplantation in patients with acute leukemia. *Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo. Bone Marrow Transplant*. 1999 Mar;23(5):489-95.
7. Fadda V, Maratea D, Trippoli S, Messori A. Comparison between real prices and value-based prices of innovative drugs. December 2010. Available at: <http://www.bmj.com/rapid-response/2011/11/03/comparison-between-real-prices-and-value-based-prices-innovative-drugs> Last accessed: 11/07/2013.
8. Messori A, Fadda V, Maratea D, Trippoli S. An Italian controversy: immediate availability of new anti-cancer agents before price negotiation by the national Medicines Agency. *eBMJ*, 11 July 2013, url <http://www.bmj.com/content/346/bmj.f3634/rr/653476>
9. Estav centro. Foglio informativo estav 3 minuti numero 14: i farmaci con approvazione ema ma privi del prezzo negoziato da aifa: come gestire la fascia C(nn). Dicembre 2013. Disponibile al sito: <http://portale-mav.estav-centro.toscana.it/e3m-12-2013-14.pdf>
Ultimo accesso: 12/12/2014
10. National institute for health and care excellence (NICE). Final appraisal determination Trastuzumab emtansine for treating HER2-positive, unresectable locally advanced or metastatic breast cancer after treatment with trastuzumab and a taxane. Available at: <http://www.nice.org.uk/guidance/gid-tag350/resources/breast-cancer-her2-positive-unresectable-trastuzumab-emtansine-after-trastuzumab-taxane-final-appraisal-determination-document2>. Last accessed: 05/09/2014
11. AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica). Innovatività nei farmaci antitumorali. Indirizzo web: <http://www.aiom.it>. (Ultimo accesso: 6 Luglio 2013).
12. Adami S, Ciampalini S, Dell'Aera M, Di Turi R, Ferrarese A et al. Defining innovations of therapeutic interventions: a position paper by the Italian Society of Hospital Pharmacists. *Int J Clin Pharm*. 2012 Apr;34(2):259-62. doi: 10.1007/s11096-012-9618-2