

Considerazioni sulla somministrazione sottocutanea di Trastuzumab (Herceptin®) e sull'opportunità di impiego di Trastuzumab biosimilare

Trastuzumab sottocutaneo: dati della letteratura

Lo sviluppo della formulazione sottocutanea di Trastuzumab è stato diretto a dimostrare che questa è *equivalente* alla formulazione tradizionale. Nello studio delle macromolecole che si propongono come alternativa ad un farmaco già in uso è stato stabilito che è sufficiente dimostrare l'*equivalenza* del nuovo prodotto in una condizione clinica per accettare il nuovo prodotto anche in altre indicazioni ¹.

È stato quindi scelto di confrontare Trastuzumab sottocute con Trastuzumab endovena nella terapia preoperatoria di pazienti che avevano un tumore della mammella con iper-espressione del gene Her2 e che venivano trattate con la stessa chemioterapia. Si tratta di una condizione in cui è possibile valutare rapidamente l'attività di un trattamento misurando le dimensioni del nodulo e analizzando poi dal punto di vista istologico il pezzo operatorio.

Lo studio è stato pubblicato nel 2012 (Ismael et al., 2012) ed aggiornato nel 2015 (Jackisch et al., 2015): si tratta di uno studio di non-inferiorità ² che aveva due obiettivi primari: il tasso di risposte complete e la concentrazione plasmatica minima di farmaco.

Per quanto riguarda gli obiettivi il Trastuzumab sottocute si è dimostrato non-inferiore rispetto a quello endovenoso.

È interessante però esaminare anche gli altri dati riportati nei due articoli che riguardano la tossicità del trattamento.

¹ Si tratta di un procedimento utilizzato in tutti i casi in cui un farmaco "biosimilare" viene confrontato con la macromolecola già in uso. Gli esempi sono ormai molto numerosi. (Esercizio di estrapolazione di indicazione)

² Dal punto di vista metodologico dimostrare formalmente che due trattamenti sono egualmente efficaci è molto complesso e richiede un campione molto numeroso. Negli studi clinici che confrontano trattamenti con caratteristiche diverse si valuta in genere se il nuovo trattamento è non-inferiore rispetto allo standard. Questo criterio viene valutato ad esempio quando si confronta una terapia endovena con una orale (considerata più accettabile da parte del paziente)

Dall'articolo del 2012

	Intravenous trastuzumab		Subcutaneous trastuzumab	
	Adverse events	Serious adverse events	Adverse events	Serious adverse events
Total	4171	50 (1.2%)	4178	90 (2.2%)
Grade 1	2669	3 (0.1%)	2732	3 (0.1%)
Grade 2	1125	6 (0.5%)	1111	17 (1.5%)
Grade 3	273	21 (7.7%)	254	46 (18.1%)
Grade 4	81	19 (23.5%)	73	21 (28.8%)
Grade 5	1	1 (100.0%)	3	3 (100.0%)
Missing	22	0 (<0.1%)	5	0 (<0.1%)
Grade 1-2	3794	9 (0.2%)	3843	20 (0.5%)
Grade ≥3	377	41 (10.9%)	335	70 (20.9%)

Data are number or number (% of adverse events). All events were counted irrespective of multiple occurrences in a patient.

Table 5: Adverse events and serious adverse events by severity

Le tossicità di grado 3 sono state 7.7% contro 18.1 %; quelle di grado 4 23.5% contro 28.8 I decessi uno contro tre. Sempre a sfavore della formulazione sottocutanea.

Dal lavoro del 2015

Table 1. Safety profile (safety population)

	i.v. trastuzumab (n = 298)	s.c. trastuzumab (n = 297)
Patients with ≥1 adverse events (any grade)	282 (94.6%)	290 (97.6%)
Neoadjuvant phase	275 (92.3%)	287 (96.6)
Adjuvant phase	201 (67.4%)	206 (69.4%)
Patients with ≥1 severe adverse events (grade 3-5)	156 (52.3%)	159 (53.5%)
Neoadjuvant phase	146 (49.0%)	141 (47.5%)
Adjuvant phase	31 (10.4%)	38 (12.8%)
Patients with ≥1 serious adverse events	42 (14.1%)	64 (21.5%)
Neoadjuvant phase	30 (10.1%)	42 (14.1%)
Adjuvant phase	10 (3.4%)	24 (8.1%)
Patients with adverse events leading to withdrawal of study treatment	8 (2.7%)	17 (5.7%)
Neoadjuvant phase	3 (1.0%)	6 (2.0%)
Adjuvant phase	4 (1.3%)	11 (3.7%)
Patients with adverse events leading to death	2 (<1%)	4 (1.3%)
Neoadjuvant phase	1 (<1%)	3 (1.0%)
Adjuvant phase	0	0
Treatment follow-up phase	1 (<1%)	1 (<1%)

i.v., intravenous; s.c., subcutaneous.

Più pazienti hanno avuto tossicità grave, più pazienti hanno interrotto il trattamento: sempre a sfavore della somministrazione sottocutanea.

Aspetti per la paziente

In genere una iniezione sottocutanea è meno fastidiosa di una endovena. L'esempio più ovvio è la terapia insulinica a cui molte persone si sottopongono più volte al giorno e che sarebbe impensabile effettuare con una iniezione endovenosa.

Ma bisogna considerare che il volume di insulina iniettato è intorno a 0.5 ml, quello dell'Herceptin® è dieci volte maggiore. Inoltre la terapia viene somministrata ogni 3 settimane, non con cadenza quotidiana o addirittura più volte al giorno.

È innegabile che in alcune pazienti, anche a causa della chemioterapia ricevuta in precedenza, ci sono notevoli problemi nel reperire un accesso venoso: queste pazienti rappresentano una popolazione in cui la terapia sottocutanea è certamente da preferire. Di norma le pazienti che ricevono Trastuzumab in terapia adiuvante hanno in precedenza ricevuto una chemioterapia con antracicline e 12 somministrazioni di Taxolo settimanale: quasi tutte queste pazienti hanno quindi un accesso venoso permanente tipo port-a-cath. In questo caso si verificano due condizioni:

- l'accesso venoso è sempre facilmente reperibile con una manovra equivalente ad una iniezione sottocutanea
- il port **deve** essere "lavato" ogni 6 settimane (circa) e la somministrazione di Trastuzumab endovena supera la necessità di un accesso aggiuntivo in day hospital.

Fattore tempo: Il tempo **totale** che la paziente trascorre nel nostro ambulatorio per ricevere una terapia sottocutanea è di circa 30 minuti, mentre quello per la terapia endovenosa è di un'ora. Inoltre per ogni somministrazione di Trastuzumab viene richiesto un emocromo e spesso si somministra, insieme alla sc una IM di steroidi. Il tempo di permanenza in DH risulta quindi essere praticamente equivalente.

Aspetti di medicina pratica

Dal punto di vista della attività medica una iniezione sottocutanea è generalmente meno fastidiosa di una endovena ed è più rapida.

Questo significa un minore impegno per l'infermiere e la possibilità di effettuare più terapie in uno stesso tempo. Anche per quanto riguarda la struttura non è necessario impegnare una poltrona.

Per il medico non c'è una differenza in quanto valutare il paziente che deve ricevere una iniezione sottocutanea o una endovena richiede la stessa attenzione.

È quindi possibile che in Centri con una alta affluenza di pazienti ed un notevole impegno degli infermieri la somministrazione sottocutanea del trastuzumab può portare a snellire in modo rilevante il lavoro.

Di seguito il numero di accessi medi di pazienti/die nelle diverse strutture della ASL

Ambulatorio Aprilia: numero medio di pazienti al giorno 8-10

Ambulatorio Terracina: numero medio di pazienti al giorno 3-4

Ambulatorio Formia: numero medio di pazienti al giorno 3-4

DH e Ambulatorio Latina: numero medio di pazienti al giorno 20 (EMA + ONCO)

Aspetti economici

Il costo di ogni singola somministrazione ³ è il seguente:

Formulazione	Costo	Consumato ASL GEN-SET 2018
Herceptin® sottocute	1365,70 €	683 fiale (1.107.131,38 €)
Herceptin® endovena	493,41 €	688 fiale (403.106,00 €)
Trastuzumb biosimilare endovena	163,50 €	
Numero pazienti		Pz totali: 132 Pz in trattamento con EV: 31 Pz in trattamento con sc: 106

La terapia adiuvante con Trastuzumab, indipendentemente dalla sua formulazione, prevede la somministrazione ogni 3 settimane fino al completamento di un anno di terapia dopo l'intervento chirurgico.

Conclusioni

- 1) Le pazienti in trattamento chemioterapico (neoadiuvante, adiuvante o malattia metastatica) che ricevono farmaci EV, non hanno motivazione clinica a ricevere Herceptin sc.
- 2) Per le pazienti naive, vista l'equivalenza del profilo di efficacia e sicurezza, e nell'ottica di una equa e corretta allocazione delle risorse economiche, la CTA promuove l'impiego di trastuzumab biosimilare EV con la seguente modalità di somministrazione:
 - Trastuzumab 6 mg/kg endovena in 30 minuti
 - Senza premedicazione ⁴
 - Non si eseguono esami ematochimici pre-terapia ⁵
 - Ecocardiogramma ogni 4-6 mesi ⁶
 - La terapia viene continuata fino al completamento di un anno (Ismael et al., 2012) indipendentemente dal numero di dosi somministrate.
- 3) Per le pazienti già in trattamento con trastuzumab sottocute si propone un percorso, in considerazione con quanto sopra esposto, che preveda un inserimento graduale del biosimilare e.v. con una percentuale di pazienti per il primo anno pari ad almeno il 30%.
- 4) Per le pazienti in trattamento con Herceptin in associazione a Perjeta, si evidenzia lo sconto del 50% sul prezzo di cessione ospedaliera di Herceptin applicato dalla Ditta

³ considerando una paziente del peso di 60 kg quando il dosaggio è in mg/kg

⁴ Una premedicazione può essere prescritta a discrezione del medico in pazienti che abbiano avuto effetti collaterali in una delle terapie precedenti.

⁵ Ci si riferisce ovviamente a controlli necessari per la somministrazione del Trastuzumab, altri esami in base ad altre indicazioni saranno richiesti a discrezione del medico. Le tossicità ematologiche descritte le lavoro di Ismael et al. sono dovute alla contemporanea somministrazione della chemioterapia.

⁶ La frequenza dei controlli cardiologici può variare sulla base dell'indicazione del medico.

Roche nell'ambito dell'accordo negoziale sottoscritto con AIFA che però non abbatta il prezzo del farmaco ma produce nota di credito. In ogni caso il prezzo a fiala del biosimilare risulta più basso dell'originator anche se con un prezzo ridotto del 50%. Per cui si propone anche in questo caso di selezionare almeno il 50% di pazienti con uso del biosimilare

Di seguito alcune proiezioni di budget impact che prevedano la sostituzione dell'originator con il biosimilare:

Pazienti in trattamento anno 2018 con trastuzumab s.c

Pazienti totali	Pazienti che potrebbero switchare da Herceptin S.C. a Kanjinti		Risparmio Annuale
	%	#	
106			
	30	312	€ (281.522,22)
	50	53	€ (469.203,70)
	70	74	€ (656.885,18)

Pazienti in trattamento con trastuzumab i.v.

Pazienti totali	Pazienti che switchano da Herceptin e.v. a Kanjinti		Risparmio Annuale
	%	#	
31			
	50	16	€ (56.843,15)
	70	21	€ (79.580,41)

Bibliografía

- González García, J., Gutiérrez Nicolás, F., Nazco Casariego, G.J., Batista López, J.N., Ceballos Lenza, I., Ramos Díaz, R., Lladrés Martínez, M., 2017. Influence of Anthropometric Characteristics in Patients With Her2-Positive Breast Cancer on Initial Plasma Concentrations of Trastuzumab. *Annals of Pharmacotherapy* 51, 976–980. <https://doi.org/10.1177/1060028017715727>
- Ismael, G., Hegg, R., Muehlbauer, S., Heinzmann, D., Lum, B., Kim, S.B., Pienkowski, T., Lichinitser, M., Semiglazov, V., Melichar, B., Jackisch, C., 2012. 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. *The Lancet Oncology* 13, 869–878. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70329-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70329-7)
- Jackisch, C., Kim, S.B., Semiglazov, V., Melichar, B., Pivot, X., Hillenbach, C., Stroyakovskiy, D., Lum, B.L., Elliott, R., Weber, H.A., Ismael, G., 2015. Subcutaneous versus intravenous formulation of trastuzumab for HER2-positive early breast cancer: Updated results from the phase III HannaH study. *Annals of Oncology* 26, 320–325. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu524>
- Leveque, D., Gigou, L., Bergerat, J., 2008. Clinical Pharmacology of Trastuzumab. *Current Clinical Pharmacology* 3, 51–55. <https://doi.org/10.2174/157488408783329931>
- Pivot, X., Gligorov, J., Müller, V., Barrett-Lee, P., Verma, S., Knoop, A., Curigliano, G., Semiglazov, V., López-Vivanco, G., Jenkins, V., Scotto, N., Osborne, S., Fallowfield, L., 2013. Preference for subcutaneous or intravenous administration of trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer (PrefHer): An open-label randomised study. *The Lancet Oncology* 14, 962–970. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70383-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70383-8)
- Quartino, A.L., Hillenbach, C., Li, J., Li, H., Wada, R.D., Visich, J., Li, C., Heinzmann, D., Jin, J.Y., Lum, B.L., 2016. Population pharmacokinetic and exposure-response analysis for trastuzumab administered using a subcutaneous “manual syringe” injection or intravenously in women with HER2-positive early breast cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 77, 77–88. <https://doi.org/10.1007/s00280-015-2922-5>