

Impatto sul budget dell'utilizzo di lapatinib nel trattamento del carcinoma mammario in Italia



Francesco Bamfi ⁽¹⁾, Federica Basso ⁽¹⁾, Massimo Aglietta ⁽²⁾, Carmelo Bengala ⁽³⁾, Vito Lorusso ⁽⁴⁾, Paolo Pronzato ⁽⁵⁾, Maria Caterina Cavallo ⁽⁶⁾, Orietta Zaniolo ⁽⁷⁾, Sergio Iannazzo ⁽⁷⁾

ABSTRACT

Objective: to estimate the impact of lapatinib utilization within the Italian National Health Service (NHS) resources consumption. Lapatinib is an oral inhibitor of kinase protein, approved as dual therapy with capecitabine for the treatment of metastatic breast cancer patients with HER2 overexpression who experience disease progression despite trastuzumab treatment.

Methods: the analysis is based on a model, which structure can be summarized as follows: a) national cancer registries-based estimate of the yearly number of HER2+ breast cancer patients who develop metastatic disease in Italy; b) literature-based identification of the rate of patients eligible to receive lapatinib; c) identification of the current therapeutic strategy-mix; d) costing of the alternatives, and e) calculation of budget impact.

Direct NHS costs (drug acquisition and administration, and monitoring for 8 cycles of 21 days) are estimated based on current Italian prices and tariffs.

Results: the annual number of patients eligible for lapatinib-based therapy can vary from 1,676 to 2,172, according to the expected extent of the trastuzumab use as adjuvant therapy. The current strategy-mix beyond progression is based on drugs used in the clinical practice, with a portion of patients continuing trastuzumab. Pharmaceutical cost of lapatinib results higher than the average cost of the current pattern of treatments. This cost increase would be partially offset by the reduction of laboratory tests and hospital personnel work for the oral administration of lapatinib, as compared to intravenous strategies. Furthermore, a risk sharing agreement has been adopted by NHS and manufacturer, according to which the NHS pays only for responding patients. As a consequence, lapatinib-based therapy would increase yearly NHS expenditure by about 3.8-4.9 millions of euro.

Conclusions: lapatinib is the only treatment option specifically indicated for the management of HER2+, metastatic breast cancer in patients who received prior treatments including trastuzumab and is estimated to induce a low budget impact for the Italian NHS.

Keywords: lapatinib, metastatic breast cancer, budget impact model
Farmeconomia e percorsi terapeutici 2009; 10(1): 33-46

INTRODUZIONE

Nei paesi industrializzati il tumore della mammella costituisce più del 20% di tutte le neoplasie ed è responsabile del 17% circa dei decessi per patologia tumorale [1]. L'incidenza di questo tumore è in crescita nel corso del tempo, mentre la mortalità correlata è in riduzione [1]. Questo trend è presumibilmente connesso alla diffusione nel corso degli anni di programmi di screening e prevenzione, con il conseguente aumento delle diagnosi in stadi precoci della patologia, ancora curabili in una buona percentuale di pazienti, e del netto aumento, registrato negli ultimi 25 anni, del tasso di guarigione nelle pazienti con diagnosi di tumore mammario in stadi I e II. La patologia metastatica, al contrario, resta tuttora in larga parte incurabile, di conseguenza in questo sta-

dio l'obiettivo primario delle terapie intraprese è il prolungamento della sopravvivenza libera da progressione e il mantenimento di un livello accettabile di qualità di vita.

I tumori mammari che iperesprimono la proteina HER2 (recettore 2 del fattore di crescita epidermico) costituiscono una variante del tumore "classico" e, rispetto a esso, generalmente insorgono in donne più giovani, mostrano una risposta diversa alle terapie e, nella maggior parte dei casi, hanno prognosi peggiore [2,3]: l'aspettativa media di vita dopo diagnosi di tumore mammario metastatico, generalmente stimata in 18-24 mesi, si dimezza infatti nei tumori di tale variante.

La linea chemioterapica di prima scelta per le pazienti con carcinoma mammario metastatico comprende per lo più antracicline e taxani.

⁽¹⁾GlaxoSmithKline Spa, Verona

⁽²⁾Università di Torino, Candiolo

⁽³⁾Università degli studi di Modena e Reggio Emilia, Modena

⁽⁴⁾Ospedale "Vito Fazzi", Lecce

⁽⁵⁾Istituto nazionale Ricerca sul cancro, Genova

⁽⁶⁾Università Bocconi, Milano

⁽⁷⁾AdRes Health Economics & Outcomes Research, Torino

Corresponding author

Orietta Zaniolo
o.zaniolo@adreshe.com

Nel caso di tumori HER2+ a tale terapia è generalmente associato l'impiego di trastuzumab, un anticorpo monoclonale umanizzato ricombinante diretto contro il recettore HER2. Esso è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti che abbiano ricevuto almeno un'antraciclina e un taxano (o che non sono idonei a ricevere tali farmaci) oppure in associazione a un taxano nelle pazienti non precedentemente esposte a chemioterapia per la malattia metastatica.

Lapatinib, farmaco innovativo somministrabile per via orale, inibisce il recettore tirosin-chinasi nel dominio intracellulare dei recettori HER2. L'attività sulla porzione intracellulare, resa possibile dalle piccole dimensioni di questa molecola, permette di bloccare la trasmissione del segnale anche nei recettori che hanno perso o mutato il loro dominio extracellulare. In associazione a capecitabina, lapatinib è risultato più efficace nel prolungare il tempo di sopravvivenza libera da progressione, rispetto a capecitabina in monoterapia, in uno studio controllato su pazienti con tumore al seno HER2+ localmente avanzato o metastatico in progressione dopo trattamento con un'antraciclina, un taxano e

trastuzumab. Il farmaco è stato recentemente introdotto nel Prontuario Farmaceutico Nazionale per il trattamento delle pazienti con queste caratteristiche, in associazione a capecitabina.

In Italia attualmente non esiste altro farmaco indicato specificamente per il trattamento di pazienti che abbiano dimostrato progressione nonostante la terapia con trastuzumab. Il trattamento del carcinoma mammario in questa fase, in mancanza di protocolli di cura consolidati, si basa generalmente sulla continuazione di trastuzumab nonostante la progressione.

In questo panorama, l'introduzione sul mercato di lapatinib (Tyverb®) rappresenta un'opzione ulteriore che potrebbe conferire un vantaggio terapeutico. Tuttavia, se da un lato l'applicazione di avanzate tecniche biotecnologiche alla ricerca farmaceutica ha reso disponibili negli ultimi anni molecole innovative e altamente selettive, dall'altro, le lunghe fasi di ricerca e i processi altamente specializzati necessari per la sintesi di tali farmaci, comportano la loro immissione in commercio a prezzi molto elevati. In un contesto di budget limitato un'accurata valutazione del costo di terapia può risultare utile per controllare e migliorare la gestione finanziaria e l'organizzazione pratica delle istituzioni sanitarie, locali e nazionali. Al fine di supportare i decisori di spesa in questa valutazione è stata implementata un'analisi di *budget impact* relativa all'introduzione di lapatinib sul mercato italiano e al suo impiego nel successivo quinquennio.

METODI

Sulla base delle indicazioni cliniche del farmaco sono state identificate le pazienti candidate in Italia a ricevere lapatinib; dopodiché sono state individuate e valorizzate economicamente le strategie attualmente impiegate per il trattamento di tali pazienti. Infine si è immaginato di sostituire tali terapie correnti con lapatinib (in associazione a capecitabina), in funzione del grado di penetrazione sul mercato atteso per il quinquennio successivo alla sua immissione in commercio. La differenza fra l'ammontare dei costi cessanti, legati alle terapie sostituite, e quello dei costi emergenti, relativi alla strategia innovativa, costituisce il *budget impact*.

Popolazione dello studio

In Italia gli indicatori di incidenza e di prevalenza dei tumori sono generalmente disponibili solo per le aree interessate dai Registri Tumori di popolazione (RT), che attualmente rappresentano circa il 26% della popolazione nazionale [4]. Attraverso l'applicazione di modelli statistico-matematici il Reparto Epidemiologia dei Tumori del Centro Nazionale di Epidemiologia Sorveglianza e Promozione della Salute dell'Istituto Superiore di Sanità proietta i dati originali sulle aree non coperte da RT, ot-

Regione	Tasso di incidenza (%)
Piemonte	0,192
Valle d'Aosta	0,185
Lombardia	0,167
Trentino Alto Adige	0,177
Veneto	0,195
Friuli Venezia Giulia	0,213
Liguria	0,163
Emilia Romagna	0,198
Toscana	0,154
Umbria	0,150
Marche	0,149
Lazio	0,162
Abruzzo	0,116
Molise	0,115
Campania	0,110
Puglia	0,085
Basilicata	0,106
Calabria	0,101
Sicilia	0,102
Sardegna	0,142
ITALIA	0,134

Tabella I

Tasso grezzo di incidenza del tumore alla mammella (ICD-9 174) nella popolazione femminile di età compresa fra 0 e 84 anni (anno 2008)

tenendo i tassi di incidenza per ogni Regione, come riportato in Tabella I [2].

Per l'analisi, sul totale delle pazienti incidenti sono state considerate quelle che iperesprimono HER2 e che ogni anno sviluppano malattia metastatica. Secondo diverse fonti bibliografiche i tumori al seno che iperesprimono HER2 costituiscono circa il 20-30% dei tumori mammari [5-7].

Lo studio osservazionale longitudinale NORA [8], condotto su più di 3.500 pazienti con tumore al seno afferenti a 71 centri oncologici italiani, riporta una prevalenza alla diagnosi degli stadi avanzato e metastatico pari al 6%. Le linee guida pubblicate dall'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) e altre evidenze scientifiche riportano tassi simili [3,9,10].

L'incidenza di pazienti con tumore mammario metastatico è stata calcolata sommando questa quota al tasso di sviluppo di metastasi nelle pazienti diagnosticate in stadi più precoci. I dati presenti in letteratura circa tale tasso di recidiva sono però molto disomogenei. Il *Single Technology Appraisal* (STA) su lapatinib, pubblicato dal NICE a febbraio 2007, riporta, per esempio, che il 40-50% delle pazienti con diagnosi di cancro in stadi precoci svilupperà metastasi in futuro [11]. Uno studio condotto da Cortesi e colleghi su quasi 900 donne di età compresa fra 50 e 69 anni e con diagnosi di tumore mammario, posta in parte nell'ambito di un programma di screening e in parte al di fuori di tale programma, ha rilevato un tasso di comparsa di metastasi notevolmente inferiore (5,1 - 6,9%) [9]. Alcune review statunitensi riportano un tasso di recidiva di tumori mammari diagnosticati in stadi precoci pari al 30% [10,12] e tale dato è stato convalidato anche dall'opinione di alcuni esperti oncologi italiani [13].

Nei tumori HER2+ il trattamento adiuvante con trastuzumab dovrebbe ridurre la probabilità di recidiva. Attualmente si sta attraversando una fase di transizione dovuta al fatto che le indicazioni di trastuzumab sono state estese alla terapia adiuvante solo a luglio 2006; pertanto è ragionevole ipotizzare che per l'immediato futuro (anno 2009) solo una scarsa percentuale delle pazienti che svilupperanno metastasi avrà ricevuto trastuzumab in seguito a intervento chirurgico. Per stimare l'impatto della diffusione di trastuzumab in adiuvante sul rischio di recidiva, negli anni successivi al 2009, sono stati utilizzati i dati emersi dallo studio HERA (*HERceptin Adjuvant*) [14] in cui le pazienti con tumore HER2+ in stadi precoci sono state randomizzate a ricevere o meno trastuzumab in aggiunta alla chemioterapia adiuvante standard. L'aggiunta del farmaco ha dimostrato un hazard ratio grezzo per la comparsa di un *disease-free-survival event* (recidiva di tumore mammario in qualsiasi sito, seconda patologia maligna non mammaria, morte per qualsiasi

causa) pari allo 0,54, rispetto alla terapia standard. In base a questa stima il tasso annuo di recidiva per i pazienti ricevuti trastuzumab in adiuvante (anni successivi al 2009) è risultato pari al 21,7%.

Il tumore al seno in fase avanzata o metastatica viene trattato generalmente con chemioterapia, a meno che la presenza contemporanea di età avanzata e di gravi comorbilità non renda obbligata la scelta di adottare solo cure palliative [3]. Nella presente analisi è stato assunto che questo quadro clinico si presenti nel 5% dei casi. Per il trattamento dei tumori con iperespressione di HER2 le principali linee guida raccomandano l'adozione dell'immunoterapia a base di trastuzumab il più precocemente possibile [3]; pertanto è stato assunto che il 100% delle pazienti candidate a ricevere chemioterapia assuma l'anticorpo monoclonale. Di queste, le pazienti eleggibili a ricevere una seconda linea saranno quelle in progressione durante il trattamento con trastuzumab. Montemurro e colleghi hanno rilevato che il 15,9% (21 su 132) delle pazienti in trattamento con trastuzumab sviluppa rapida progressione della patologia con decesso [15]. Considerando che il trattamento di questo stadio del tumore non prevede la guarigione, ma solo il prolungamento del periodo privo di progressione, è ragionevole assumere che tutte le pazienti in trattamento con trastuzumab (eccetto la suddetta percentuale in rapida progressione) siano destinate a progredire e quindi candidate a ricevere una seconda linea (lapatinib).

Terapie disponibili post-trastuzumab

Non esistono precise indicazioni sulla strategia da adottare in pazienti eleggibili ad altra terapia dopo l'assunzione di trastuzumab; i regimi attualmente in uso sono costituiti da farmaci con scarse evidenze scientifiche a supporto della loro efficacia.

Un'indagine condotta dal CER GAS (Centro di Ricerche sulla Gestione dell'Assistenza Sanitaria e Sociale dell'Università Bocconi) [16] ha rilevato, sulla base delle opinioni espresse da un panel di esperti in oncologia medica, i trattamenti prescritti nella pratica clinica a pazienti in progressione post-trastuzumab e le relative prevalenze d'uso (Tabella II).

Le strategie indicate dal panel di esperti, con esclusione dei regimi a cui è stata assegnata una percentuale d'uso inferiore all'1%, e le relative frequenze (approssimate all'unità) sono state considerate come pattern di trattamento corrente per lo scenario base della presente analisi (Tabella II).

Definito lo scenario corrente, l'analisi simula l'introduzione del farmaco lapatinib fra le opzioni prescrittive. Generalmente l'andamento temporale della penetrazione sul mercato di un farmaco dipende da molteplici fattori sia sogget-

Regimi	Frequenze d'uso*	
	Indicate dal panel (%)	Usate per l'analisi (%)
Capecitabina	9,24	11
Carboplatino	0,10	-
Ciclofosfamida + carboplatino	2,10	2
Doxorubicina + carboplatino	0,75	-
Doxorubicina + ciclofosfamida	0,75	-
Doxorubicina liposomiale (Caelyx®) + ciclofosfamida	4,61	5
Doxorubicina liposomiale (Myocet®) + ciclofosfamida	1,75	2
Epirubicina + carboplatino	0,75	-
Epirubicina + ciclofosfamida	0,75	-
Gemcitabina	3,53	4
Trastuzumab da solo	4,21	4
Trastuzumab + capecitabina	8,29	8
Trastuzumab + carboplatino	2,79	3
Trastuzumab + gemcitabina	3,07	3
Trastuzumab + vinorelbina	46,89	48
Trastuzumab + vinorelbina + 5FU	1,86	2
Trastuzumab + altri	0,75	-
Vinorelbina	7,81	8

Tabella II

Regimi di trattamento delle pazienti in progressione con trastuzumab e relative frequenze d'uso secondo le indicazioni di un panel di esperti in oncologia medica [16] e frequenze d'uso utilizzate per l'analisi

* Le percentuali d'utilizzo dei farmaci esclusi dall'analisi (frequenza inferiore all'1%) sono state attribuite ai trattamenti a prevalenza maggiore: trastuzumab + vinorelbina per i regimi contenenti trastuzumab e capecitabina per i regimi non contenenti trastuzumab; per quest'ultima la percentuale risultante è pari a 12,3%, che è stato arrotondato a 11% per ottenere un valore complessivo pari al 100%
5FU = fluorouracile

tivi (fiducia del medico nella terapia tradizionale e innovativa, la sua inclinazione verso i cambiamenti, ecc.) sia oggettivi (presenza di valide alternative, robustezza delle evidenze presentate a supporto di efficacia e tollerabilità del farmaco innovativo, costo di terapia, ecc.); tuttavia, sulla base delle considerazioni espone in precedenza circa la mancanza di alternative specificamente indicate per la terapia post-trastuzumab, è stato assunto che il farmaco faccia registrare entro un anno dall'immissione in commercio una massiccia penetrazione sul mercato, sostituendo nel 90% dei casi i farmaci correntemente utilizzati dopo la progressione.

Analisi dei costi

I costi sono calcolati nella prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale. Dal momento che l'analisi di *budget impact* è svolta ipotizzando che il trattamento innovativo sostituisca quello tradizionale, sono stati considerati i costi diret-

ti sanitari cessanti ed emergenti, tralasciando i costi permanenti.

I costi considerati sono:

- costo di acquisizione del farmaco antitumorale;
- costo di somministrazione del farmaco antitumorale;
- costo di eventuali trattamenti profilattici per ridurre il rischio di tossicità della terapia oncologica;
- costo degli esami clinici e di laboratorio correlati al tipo di trattamento.

I farmaci chemioterapici ev considerati nell'analisi richiedono che la somministrazione sia eseguita in ambiente protetto e da personale specializzato. La loro somministrazione è pertanto comunemente svolta in regime di Day Hospital (DH) con applicazione della tariffa di rimborso da parte del Servizio Sanitario Regionale (DRG 410 "Chemioterapia non associata a diagnosi secondaria di leucemia acuta": € 413,99 per ricovero diurno [17]).

La dispensazione ospedaliera di terapie ad alto costo (come la maggior parte dei farmaci antitumorali) genera uno squilibrio fra tariffa DRG rimborsata dal SSN all'erogatore, che tradizionalmente dovrebbe comprendere il totale dei costi sostenuti per un dato intervento, e spesa reale a carico dell'ospedale. Per ovviare a questo problema alcune Regioni hanno individuato un apposito elenco di farmaci, fra cui trastuzumab, docetaxel, paclitaxel e gemcitabina, da rimborsare separatamente, a mezzo file F, in aggiunta o in parziale sostituzione alla tariffa prevista per il DRG 410 (si vedano, a titolo esemplificativo e non esaustivo, i seguenti riferimenti normativi regionali: Sicilia, Decreto Assessorile 6/6/03; Basilicata, Determinazione Dirigenziale 156/2006; Campania, DGR 1034/2006; Lazio, DGR 143/06; Lombardia, DGR 5743/07; Emilia Romagna, Circolare n. 3/2007; Veneto, DGR 4051/2007).

Nonostante allo stato attuale vi sia molta variabilità di comportamento tra regione e regione, circa le modalità di attuazione dei meccanismi per compensare il gap fra costo e rimborso, appare chiaro che l'utilizzo delle tariffe DRG per stimare i costi di terapia risulti un approccio poco realistico anche perché, in ultima analisi, i costi della gestione ospedaliera e dell'acquisizione dei farmaci ricadono sul SSN, non solo attraverso il sistema delle tariffe DRG, ma anche mediante eventuali ripiani degli sfondamenti di bilancio. Per tali ragioni i costi di acquisizione e di somministrazione dei farmaci sono stati calcolati sulla base di una stima del reale consumo di risorse per il SSN, mentre le tariffe di rimborso sono state utilizzate solo quando si è ritenuto che rispecchiassero approssimativamente il costo effettivo (costo di esami di laboratorio).



Costo di acquisizione dei farmaci antitumorali

La durata media del trattamento è stata considerata pari a 8 cicli di terapia di 21 giorni l'uno, indipendentemente dal tipo di farmaco impiegato. Tale durata è in linea con i tempi liberi da progressione riportati nel trial di fase III condotto da Cameron e colleghi su pazienti in progressione post-trastuzumab randomizzate a ricevere lapatinib + capecitabina vs capecitabina in monoterapia [18].

Il calcolo del costo di acquisizione dei farmaci è stato svolto sulla base degli schemi posologici raccomandati in RCP (Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto) per pazienti con tumore mammario localmente avanzato o metastatico non appartenenti a popolazioni particolari (Tabella III) [19-28]. Per i farmaci in cui in RCP non sono presenti indicazioni precise sul dosaggio o sulle variazioni posologiche necessarie per la combinazione con altri agenti si è fatto riferimento al dosaggio utilizzato nei principali trial [29-31].

Farmaci	Modo di somministrazione	Dose	Frequenza	N° accessi DH/ciclo
Regimi correnti				
Trastuzumab (T)	T: infusione endovenosa di 30 min con 2 h di osservazione (somm. successive alla prima)	T: 2 mg/kg di peso corporeo (somm. successive alla prima)	T: settimanale	3
Trastuzumab + gemcitabina (G)	T: vedi sopra G: infusione endovenosa di 30 min	T: vedi sopra G: 1.250 mg/m ² di superficie corporea	T: vedi sopra G: giorni 1 e 8 di ogni ciclo di 21 giorni	3
Trastuzumab + vinorelbina (V) + 5FU	T: vedi sopra V: infusione endovenosa di 6-10 min 5FU: infusione endovenosa di 2-4 h	T: vedi sopra V: dipende dal protocollo, di default ev 25 mg/m ² di superficie corporea [29] 5FU: 10 mg/kg di peso corporeo	T: vedi sopra V: settimanale 5FU: settimanale	3
Trastuzumab + vinorelbina	T: vedi sopra V: vedi sopra	T: vedi sopra V: vedi sopra	T: vedi sopra V: vedi sopra	3
Trastuzumab + capecitabina (C)	T: vedi sopra C: per os	T: vedi sopra C: 1.250 mg/m ² di superficie corporea [30]	T: vedi sopra C: 2 volte al giorno per 2 settimane seguite da un intervallo di 1 settimana	3
Trastuzumab + carboplatino (CP)	T: vedi sopra CP: infusione endovenosa di 15-60 min	T: vedi sopra CP: 400 mg/m ² di superficie corporea	T: vedi sopra CP: ogni 4 settimane	3
Ciclofosfamida (CF) + carboplatino	CF: infusione endovenosa CP: infusione endovenosa di 15-60 min	CF: 600 mg/m ² di superficie corporea [31] CP: 300 mg/m ² di superficie corporea [31]	CF: ogni 4 settimane [31] CP: ogni 4 settimane	0,75
Capecitabina	C: per os	C: 1.250 mg/m ² di superficie corporea	C: 2 volte al giorno per 2 settimane seguite da un intervallo di 1 settimana	-
Vinorelbina	V: vedi sopra	V: vedi sopra	V: vedi sopra	3
Gemcitabina	G: vedi sopra	G: vedi sopra	G: vedi sopra	2
Doxorubicina liposomiale - Caelyx® (DC) + ciclofosfamida (CF)	DC: infusione endovenosa 1 mg al minuto (prima somministrazione); ogni 60 minuti (somm. successive) CF: infusione endovenosa	DC: 50 mg/m ² di superficie corporea CF: 600 mg/m ² di superficie corporea [31]	DC: ogni 4 settimane CF: ogni 4 settimane [31]	0,75
Doxorubicina liposomiale - Myocet® (DM) + ciclofosfamida (CF)	DM: infusione endovenosa della durata di 1 h CF: infusione endovenosa	DM: 67,5 mg/m ² di superficie corporea CF: 600 mg/m ² di superficie corporea [27]	DC: ogni 3 settimane CF: ogni 20 giorni circa	1
Regime innovativo				
Lapatinib (L) + capecitabina	L: per os C: per os	L: 1.250 mg C: 1.000 mg/m ² di superficie corporea	L: 1 volta al giorno tutti i giorni C: 2 volte al giorno per 2 settimane seguite da un intervallo di 1 settimana	-

Tabella III

Schemi posologici considerati per i regimi correntemente utilizzati in post-progressione e per il regime innovativo

Farmaco	Dose media per ogni somm. (mg)	Confezione valorizzata	Costo max di cessione strutt. ospedaliere* (€)	Costo/somministrazione (€)
Farmaci dei regimi correnti				
Trastuzumab	124,6	1 fiala 150 mg	578,0°	480,1
Gemcitabina	2.084,5	1 fiala 1.000 mg	110,6	230,6
5FU	623,0	5 flaconcini ev 1 g 20 ml	11,5	1,5
Vinorelbina	41,7	1 flacone 50 mg	76,2	63,6
Capecitabina	2.084,5	120 cpr riv 500 mg	322,9°	11,2
Carboplatino	667,0	1 flacone 450 mg/45 ml	118,6	175,8
Carboplatino (con ciclofosfamide)	500,3	1 flacone 450 mg/45 ml	118,6	131,9
Ciclofosfamide	1.000,6	1 flacone ev 1 g polvere	3,5	3,5
Doxorubicina liposomiale (Caelyx®)	83,4	1 flaconcino 50 mg 25 ml	788,9°	1.315,6
Doxorubicina liposomiale (Myocet®)	112,6	2 set per infusione 50 mg	953,6	1.073,4
Farmaci del regime innovativo				
Lapatinib	1.250,0	70 cpr 250 mg	1.105,6	79,0 (€/die)
Capecitabina (con lapatinib)	1.667,6	120 cpr riv 500 mg	322,9°	9,0

Tabella IV

Costo di acquisizione dei farmaci antitumorali considerati

° Per i farmaci per cui è stato accettato il *pay-back* viene riportato un prezzo inferiore rispetto a quello ufficiale, al fine di tenere conto nel calcolo del *budget impact* della quota (pari al 5% del prezzo di vendita moltiplicato per il fatturato) rimborsata alle regioni dalle aziende produttrici

* Al lordo di eventuali sconti obbligatori o facoltativi

Per le posologie espresse in mg/kg di peso corporeo la dose realmente somministrata è stata calcolata secondo il peso medio (62,3 kg) della popolazione femminile italiana con più di 15 anni [32]. Per quelle espresse in mg/m² di superficie corporea è stato calcolato il valore medio di superficie corporea della popolazione italiana femminile (1,67 m²) inserendo nella formula di DuBois e DuBois il peso e l'altezza medi a essa relativi. L'eventuale farmaco in eccesso all'interno dell'unità posologica (tipicamente fiala), rispetto alla dose necessaria, non è stato considerato perso assumendo che venga utilizzato per altre pazienti (es. iniziative di alcuni ospedali di effettuare le somministrazioni di un dato chemioterapico tutte lo stesso giorno).

Per ogni farmaco il costo di acquisizione è stato calcolato sulla base del prezzo ex-factory corrente della confezione con minore costo/mg [33,34]; in caso di uguaglianza di costo/mg è stata selezionata la confezione più coerente con il dosaggio raccomandato.

In Tabella IV è riportato il costo d'acquisizione dei farmaci antitumorali per ogni somministrazione.

Sulla base degli accordi di *risk sharing* stipulati fra AIFA e azienda produttrice, in caso di mancata efficacia lapatinib viene rimborsato dal SSN per le prime 12 settimane di trattamento (4 cicli da 21 giorni). In seguito a valutazione clinica, le pazienti in progressione devono interrom-

pere l'assunzione del farmaco, con rimborso da parte dell'azienda produttrice dell'intero costo del farmaco per i cicli somministrati. Per tale ragione il costo di acquisizione di lapatinib per la quota di pazienti in progressione dopo 4 cicli non verrà conteggiata nel calcolo del *budget impact*. Per i cicli successivi al quarto l'impatto sul budget sarà calcolato assumendo che i pazienti che interrompono lapatinib vengano trattati con il mix di terapie correnti. Il tasso di progressione dopo 12 settimane è stato tratto dallo studio condotto da Cameron e colleghi e corrisponde al 17% delle pazienti trattate [18].

Costo di somministrazione dei farmaci antitumorali

Le risorse sanitarie consumate per la somministrazione in DH dei regimi chemioterapici comprendono il materiale utilizzato per la somministrazione, il tempo di lavoro del personale sanitario, i costi fissi dell'unità operativa e i costi fissi della struttura nel suo complesso.

Il costo del materiale utilizzato è un costo variabile che cessa di esistere nel momento in cui avviene lo *switch* da terapia parenterale a terapia orale; pertanto questo costo viene considerato nell'analisi di *budget impact*. Al contrario, il passaggio al trattamento orale non induce un'immediata cessazione dei costi fissi, eccetto nell'ipotesi, alquanto improbabile, che la riduzione delle prestazioni di somministrazione ev sia talmente imponente da indurre la chiusura

Regime	Costo materiale per accesso DH (€)	Costo lavoro per accesso DH (€)	Costo totale per accesso DH (€)
Ciclofosfamide + carboplatino	12,0	69,0	81,0
Doxorubicina liposomiale (Caelyx®) + ciclofosfamide	12,0	69,0	81,0
Doxorubicina liposomiale (Myocet®) + ciclofosfamide	12,0	69,0	81,0
Gemcitabina	9,0	60,0	69,0
Trastuzumab da solo	3,0	21,0	24,0
Trastuzumab + capecitabina	3,0	21,0	24,0
Trastuzumab + carboplatino	12,0	59,0	71,0
Trastuzumab + gemcitabina	7,0	42,0	49,0
Trastuzumab + vinorelbina	12,0	59,0	71,0
Trastuzumab + vinorelbina + 5FU	15,0	65,0	80,0
Vinorelbina	10,0	56,0	66,0

Tabella Va

Costo del materiale e del lavoro per la somministrazione dei regimi chemioterapici endovenosi

Regime	Costo materiale per ciclo (€)	Costo lavoro per ciclo (€)	Costo totale per ciclo (€)
Capecitabina in monoterapia	-	15,0	15,0
Lapatinib + capecitabina	-	15,0	15,0

Tabella Vb

Costo del materiale e del lavoro per la somministrazione dei regimi chemioterapici orali

Farmaco	Schema posologico	Confezione valorizzata	Costo SSN/confezione (€)	Costo/somministrazione di antitumorale (€)
Mesna (Uromitexan®)	Dose pari al 20% di quella di ciclofosfamide al tempo zero e successivamente a distanza di 4 e 8 ore	15 fiale da 400 mg	13,3	1,77

Tabella VI

Costo della premedicazione per ciclofosfamide

stessa dell'unità operativa, pertanto questi costi non sono stati considerati nel calcolo.

Il tempo del personale sanitario come risorsa consumata o risparmiata si presta a diverse interpretazioni. La minor richiesta di prestazioni sanitarie può indurre la riduzione, per esempio, del numero di ore di lavoro straordinario effettuate e, a lungo termine, della quantità di personale necessario. In altri casi invece la riduzione della mole di lavoro non produce un risparmio monetario immediato per il SSN, tuttavia si traduce in una riallocazione delle risorse umane interna alla struttura che contribuisce a un miglioramento dell'efficienza produttiva (minori tempi di attesa, concetto di costo-opportunità, ecc.).

Nel nostro modello il costo di ogni accesso DH è stato considerato pari al costo per il materiale per la somministrazione sommato al costo del lavoro del personale sanitario, assumendo che esso sia totalmente variabile. Gli importi medi per ogni regime sono stati estra-

polati dall'analisi svolta dal CERGAS, che ha raccolto i dati circa il consumo di risorse e il relativo valore monetario, legato alla somministrazione dei farmaci in pazienti con carcinoma alla mammella metastatizzato HER2 secondo un approccio *bottom-up* (analisi delle schede per paziente afferente l'Unità Operativa Complessa di Oncologia Medica del Policlinico Gemelli Di Roma) e mediante il parere di esperti oncologi [16].

Il numero di accessi DH per i diversi regimi è stato calcolato sulla base del numero di

Tipo di esame	Costo unitario (€)
Esame ematologico routinario	14,25
Ecocardiogramma	51,65
Elettrocardiogramma	11,62

Tabella VII

Costo unitario di esami di monitoraggio

Coorte di pazienti modellizzata	Anno 2009		Anni successivi	
	Tasso %	N° pazienti/anno	Tasso %	N° pazienti/anno
Donne residenti in Italia (0-84 anni) [37]	-	29.659.578	-	29.659.578
Incidenza tumore mammario [2]	0,134	39.744	0,134	39.744
Di cui HER2+ [5,6,8]	20,00	7.949	20,00	7.949
Pz con tumore in stadio III e IV alla diagnosi [8]	6,00	477	6,00	477
Pz con tumore in stadi I e II negli anni precedenti che sviluppano metastasi nell'anno di analisi [10,12-14]	30,00	2.242	21,7*	1.621
Totale pazienti con tumore metastatico HER2+		2.718		2.098
Di cui riceventi chemioterapia in 1' linea	95,00	2.583	95,00	1.993
Di cui riceventi trastuzumab	100,00	2.583	100,00	1.993
Di cui candidate ad altra terapia [15]	84,10	2.172	84,10	1.676

Tabella VIII

Identificazione delle pazienti eleggibili annualmente a ricevere un'altra terapia dopo progressione con trastuzumab

* Calcolato applicando al tasso del 30%, l'hazard ratio dello 0,54 emerso dallo studio HERA [14], assumendo che negli anni successivi al 2009 il 60% delle pazienti abbia ricevuto trastuzumab in adiuvante

Regime	Costo farmaci (€)	Costo somministrazione (€)	Costo premedicazioni (€)	Costo esami (€)	Totale (€)
Regimi correnti					
Capecitabina	2.513,1	120,0		114,0	2.747,1
Ciclofosfamida + carboplatino	811,9	486,0	10,6	85,5	1.394,1
Doxorubicina liposomiale (Caelyx®) + ciclofosfamida	7.914,3	486,0	10,6	338,6	8.749,5
Doxorubicina liposomiale (Myocet®) + ciclofosfamida	8.615,1	648,0	14,2	367,1	9.644,4
Gemcitabina	3.690,0	1.104,0		228,0	5.022,0
Trastuzumab da solo	11.522,2	576,0		595,1	12.693,3
Trastuzumab + capecitabina	14.035,3	576,0		595,1	15.206,4
Trastuzumab + carboplatino	12.577,1	1.704,0		595,1	14.876,2
Trastuzumab + gemcitabina	15.212,2	1.176,0		595,1	16.983,3
Trastuzumab + vinorelbina	13.047,6	1.704,0		595,1	15.346,7
Trastuzumab + vinorelbina + 5FU	13.082,0	1.920,0		595,1	15.597,1
Vinorelbina	1.525,4	1.584,0		342,0	3.451,4
Regime innovativo					
Lapatinib + capecitabina	15.277,2	120,0		367,1	15.764,3

Tabella IX

Costo per paziente per 8 cicli di trattamento

	2009	Anni successivi	Cumulativo 5 anni
Prescrizioni correnti (€)			
Costo dei farmaci	21.873.816	16.883.772	89.408.905
Costo delle risorse	3.743.097	2.889.189	15.299.854
<i>Totale</i>	25.616.913	19.772.961	104.708.759
Prescrizioni future (€)			
Costo dei farmaci	28.978.294	22.367.515	118.448.354
Costo delle risorse	1.531.745	1.182.310	6.260.987
<i>Totale</i>	30.510.040	23.549.825	124.709.341
Variazione di costi (€)			
Costo dei farmaci	7.104.478	5.483.743	29.039.449
Costo delle risorse	- 2.211.352	- 1.706.879	- 9.038.867
<i>Impatto sul budget</i>	4.893.126	3.776.864	20.000.582

Tabella X

Impatto sul budget annuale e cumulativo dell'utilizzo della terapia innovativa rispetto al mix di terapie correnti

somministrazioni/ciclo secondo le raccomandazioni in RCP (Tabella III). I regimi costituiti esclusivamente da farmaci assunti per via orale tipicamente non inducono un consumo di risorse legato alla loro somministrazione. Occorre però considerare anche per queste strategie il costo per la visita oncologica, la cui frequenza è stata assunta pari a una visita per ciclo terapeutico. Il suo costo unitario è stato tratto anch'esso dall'analisi CERGAS [16]. Il costo per il materiale e per il lavoro necessario per la somministrazione di ognuno dei regimi considerati nell'analisi è riportato in Tabella V [16].

Costo di eventuali trattamenti profilattici

Alcune terapie antitumorali prevedono la somministrazione di una premedicazione al fine di ridurre il rischio di tossicità. Fra i farmaci considerati nel modello la somministrazione di ciclofosfamide, secondo le indicazioni riportate in RCP, richiede una premedicazione con mesna al fine di ridurre la frequenza e la gravità della tossicità per la vescica provocata dall'assunzione dell'antitumorale [25,35]. Il costo per la premedicazione è stato valorizzato sulla base del prezzo ex-factory di mesna (Uromitexan®) [33] e della posologia indicata in RCP [35], come riportato in Tabella VI.

Costo degli esami clinici e di laboratorio correlati al tipo di trattamento

Nella presente analisi è stato valorizzato il costo dello svolgimento di un esame del sangue routinario (funzionalità epatica e renale ed esame dell'emocromo) a ogni accesso DH, come raccomandato dagli RCP dei farmaci endovenosi e dalle linee guida [3,19-28]. Per i regimi esclusivamente orali è stato considerato lo svolgimento di un esame ematologico per ciclo.

Per i regimi comprendenti trastuzumab, doxorubicina o lapatinib è stato valorizzato il costo del monitoraggio della frazione di eiezione ventricolare e della misurazione dell'intervallo QT (ecocardiogramma ed elettrocardiogramma prima dell'inizio della terapia e ogni tre mesi; frequenza media 0,5 a ciclo) [3,19,26-28]. I costi degli esami sono stati calcolati sulla base delle tariffe nazionali di riferimento per il rimborso da parte del SSN ai soggetti erogatori pubblici ed equiparati riportate in Tabella VII [36].

RISULTATI

Secondo i dati di input, esposti nella sezione "Popolazione dello studio", nel 2009, su un totale di 29.659.578 donne di età compresa fra 0 e 84 anni (fascia d'età a cui si riferisce il tasso d'incidenza) residenti in Italia [37], 2.718 sviluppano tumore mammario metastatico con iperespressione di HER2. Di queste, 2.172 sono candidate a ricevere un'altra terapia dopo una prima progressione con trastuzumab. Per gli anni successivi al 2009, con il recepimento

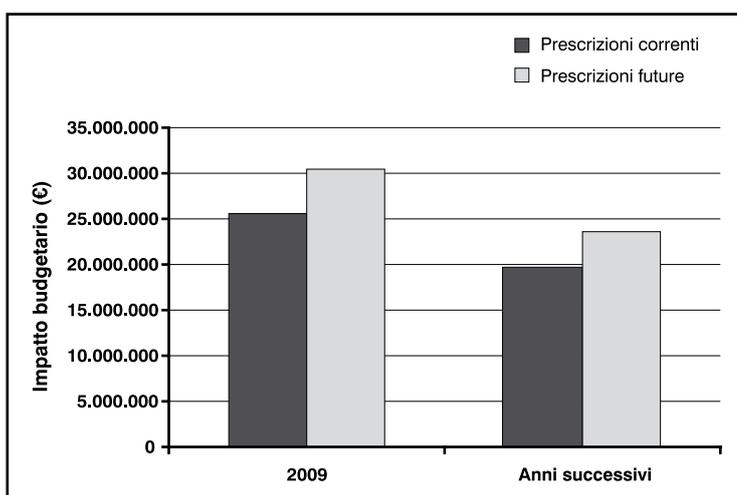


Figura 1
Illustrazione grafica dell'impatto budgetario delle prescrizioni correnti e future

nella pratica clinica dell'estensione alla terapia adiuvante delle indicazioni di trastuzumab, la probabilità di sviluppare metastasi sarà presumibilmente inferiore, riducendo a 1.676 il numero di pazienti candidate ogni anno a ricevere lapatinib (Tabella VIII).

Regione	BI regionale* (€)	
	2009	Anni successivi
Piemonte	515.614	397.988
Valle d'Aosta	14.057	10.850
Lombardia	981.093	757.277
Trentino Alto Adige	107.881	83.270
Veneto	571.404	441.050
Friuli Venezia Giulia	157.715	121.736
Liguria	161.204	124.429
Emilia Romagna	512.414	395.518
Toscana	345.459	266.650
Umbria	80.949	62.482
Marche	140.307	108.299
Lazio	559.367	431.760
Abruzzo	93.540	72.201
Molise	22.414	17.301
Campania	396.265	305.866
Puglia	213.984	165.168
Basilicata	38.179	29.469
Calabria	124.349	95.981
Sicilia	317.814	245.312
Sardegna	144.365	111.431

Tabella XI
Budget Impact (BI) regionale per il 2009 e per gli anni successivi

* Sommando i budget regionali non si ottiene un totale uguale a quello del budget nazionale a causa degli arrotondamenti con cui vengono pubblicati i tassi di incidenza specifici per regione [2]

	Prescrizioni correnti (n°)		Prescrizioni future (n°)		Variazione consumo di risorse (n°)	
	2009	Anni successivi	2009	Anni successivi	2009	Anni successivi
Accessi DH	42.261	32.620	7.459	5.757	-34.802	-26.863
Visite oncologiche	44.172	34.095	22.104	17.061	-22.069	-17.034
Esami ematologici	44.172	34.095	22.104	17.061	-22.069	-17.034
Ecocardiogramma	6.515	5.029	8.303	6.409	1.788	1.380
Elettrocardiogramma	6.515	5.029	8.303	6.409	1.788	1.380
Ore infermiere	14.457	11.159	2.552	1.970	-11.905	-9.189
Ore medico	22.086	17.048	11.052	8.531	-11.034	-8.517

Tabella XII

Confronto delle prescrizioni correnti e future in termini di assorbimento di risorse sanitarie

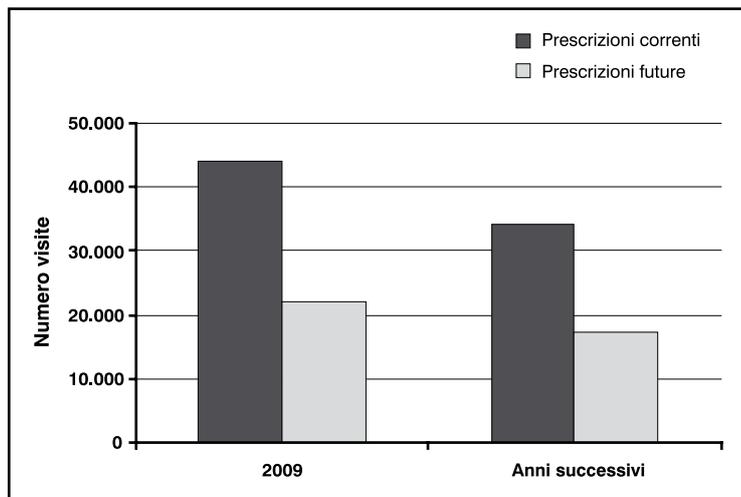


Figura 2

Confronto delle prescrizioni correnti e future in termini di numero di visite oncologiche

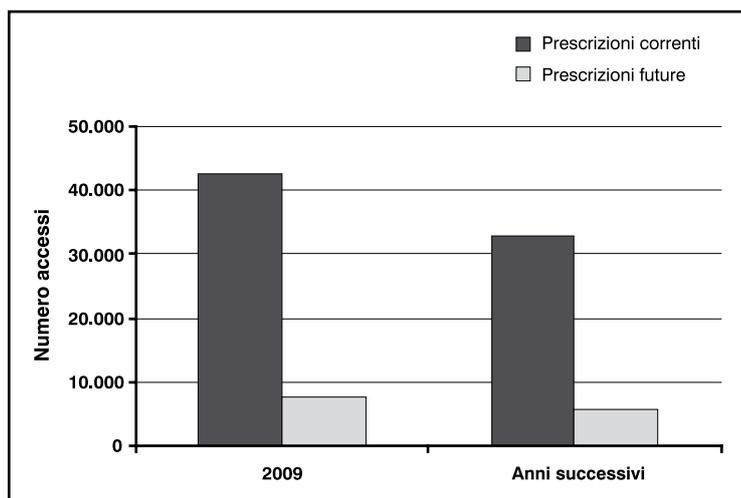


Figura 3

Confronto delle prescrizioni correnti e future in termini di numero di accessi in Day Hospital

Il modello assume che tutte le pazienti italiane in post-progression dopo trastuzumab siano correntemente trattate con il pattern di trattamento indicato dal panel di esperti oncologi e

riportato in Tabella II (vedi sezione “Terapie disponibili post-trastuzumab”).

I costi complessivi per paziente per 8 cicli di terapia relativi a tali regimi sono riportati in Tabella IX; nell’ultima riga è presentato anche il costo complessivo del regime a base di lapatinib e capecitabina.

La presente analisi simula la sostituzione del 90% dei regimi correnti con il regime innovativo.

La differenza fra l’ammontare dei costi cessanti, legati alle terapie sostituite, e quello dei costi emergenti, relativi alla quota prescrittiva conquistata da lapatinib, costituisce il *budget impact* (Tabella X, Figura 1). Il calcolo presentato in Tabella X tiene conto del rimborso concesso dall’azienda produttrice di lapatinib al SSN in base agli accordi di *risk sharing* e dell’assegnazione delle pazienti in progressione al mix di terapie correnti senza lapatinib (per i cicli successivi al quarto).

L’impatto sul budget può essere calcolato anche a livello regionale applicando il modello illustrato alla popolazione residente in ogni regione, in funzione dei tassi di incidenza specifici riportati in Tabella I. Tale elaborazione assume che non vi siano rilevanti differenze da regione a regione in termini di rischio di recidiva, modalità di gestione del paziente e consumo di risorse. Secondo questa stima l’impatto sul budget regionale per il 2009 varia da € 14.057 per la Val d’Aosta a € 981.093 per la Lombardia (Tabella XI).

I risultati dell’analisi di budget si possono presentare, oltre che in termini strettamente finanziari, anche attraverso la variazione di alcuni indicatori del consumo di risorse, come riportato in Tabella XII e illustrato nelle Figure 2-7. Le ore di lavoro per il medico e per l’infermiere sono state calcolate considerando, per ogni accesso, una visita dell’oncologo della durata di 30 minuti, la preparazione da parte dell’infermiere del vassoio di terapia (12 minuti) e il tempo impiegato da quest’ultimo per la somministrazione/inizio dell’infusione di ogni flebo (5 minuti per farmaco). Il processo di pre-

parazione viene supervisionato dal farmacista, il cui tempo non è direttamente attribuibile al trattamento e non è pertanto stato considerato in questo calcolo [16].

CONCLUSIONI

Lapatinib è un antitumorale innovativo somministrabile per via orale in associazione a capecitabina, recentemente immesso sul mercato italiano con l'indicazione per il trattamento delle pazienti con tumore mammario HER2+ in stadio avanzato o metastatico che progrediscono nonostante il trattamento con trastuzumab. Il farmaco andrà a coprire uno step del percorso clinico di tali pazienti per il quale attualmente non vi sono alternative specificamente indicate. In circostanze simili le implicazioni economiche derivanti dal suo utilizzo hanno un'influenza limitata sull'effettivo impiego: se efficace e disponibile, esso verrà prescritto indipendentemente dal suo costo. È tuttavia opportuno avere un'idea realistica circa l'impatto, sia monetario sia in termini di consumo di risorse, che la sua introduzione avrà su una determinata organizzazione sanitaria, al fine di garantire un'efficiente gestione delle risorse stesse e di migliorare i servizi offerti al paziente, anche dal punto di vista organizzativo.

Sulla base dei dati epidemiologici italiani, relativi all'incidenza del tumore mammario, alle sue varianti e al rischio di recidiva, si stima che nell'anno 2009 le pazienti con tumore avanzato o metastatico HER2+ in progressione durante il trattamento con trastuzumab saranno poco meno di 2.200; questo numero si ipotizza possa ridursi a circa 1.700 per gli anni successivi. Tale riduzione è stata stimata in base all'ampliamento, avvenuto nel 2006, delle indicazioni di trastuzumab, attualmente prescrivibile anche per il trattamento in adiuvante del tumore mammario. Il trial HERA ha infatti dimostrato che l'uso dell'anticorpo monoclonale in questo momento del percorso terapeutico riduce il rischio di recidiva. L'anno 2009 è stato considerato "di transizione" in quanto è ragionevole ipotizzare che nell'immediato futuro la maggior parte delle pazienti che sviluppa metastasi non abbia ricevuto il farmaco in adiuvante.

Secondo l'opinione di un panel di esperti in oncologia, attualmente le pazienti in progressione con trastuzumab vengono trattate con un mix terapeutico costituito da regimi endovenosi non specificamente indicati, di cui più del 60% a base di trastuzumab, in monoterapia o in associazione ad altri chemioterapici.

In questo contesto l'introduzione sul mercato di lapatinib rappresenta un'opzione attesa dagli oncologi; è pertanto ragionevole supporre che fin dal primo momento in cui sarà disponibile, il farmaco verrà prescritto a pressoché tutte le pazienti candidate a ricevere una seconda linea chemioterapica.

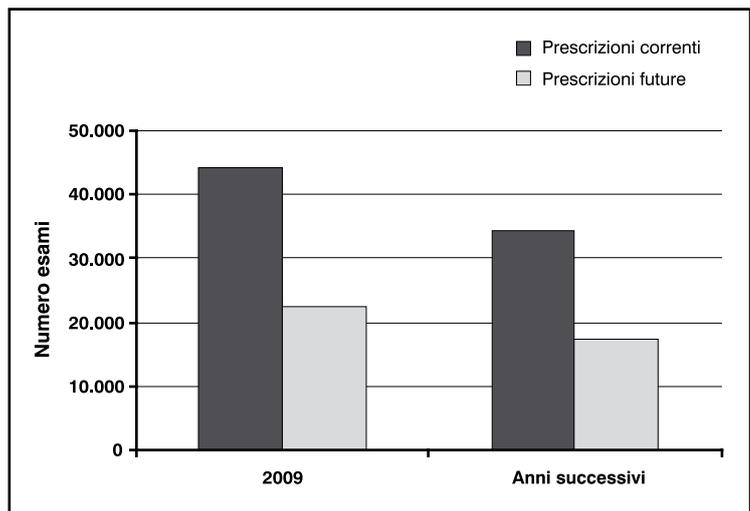


Figura 4
Confronto delle prescrizioni correnti e future in termini di numero di esami ematologici

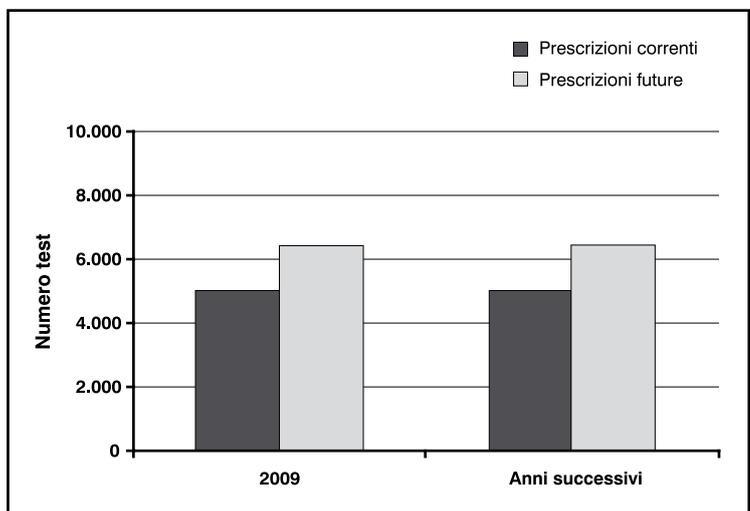


Figura 5
Confronto delle prescrizioni correnti e future in termini di numero di test per la funzionalità cardiaca (il grafico è uguale sia per il numero di elettrocardiogramma che di ecocardiogramma)

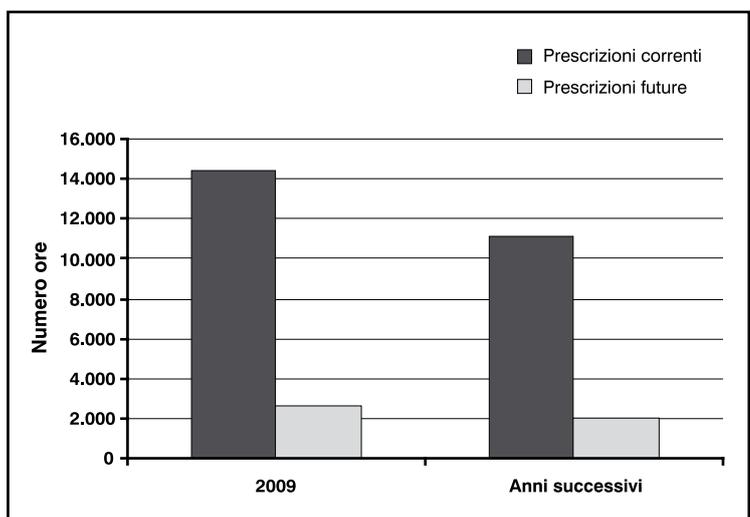


Figura 6
Confronto delle prescrizioni correnti e future in termini di ore di lavoro dell'infermiere

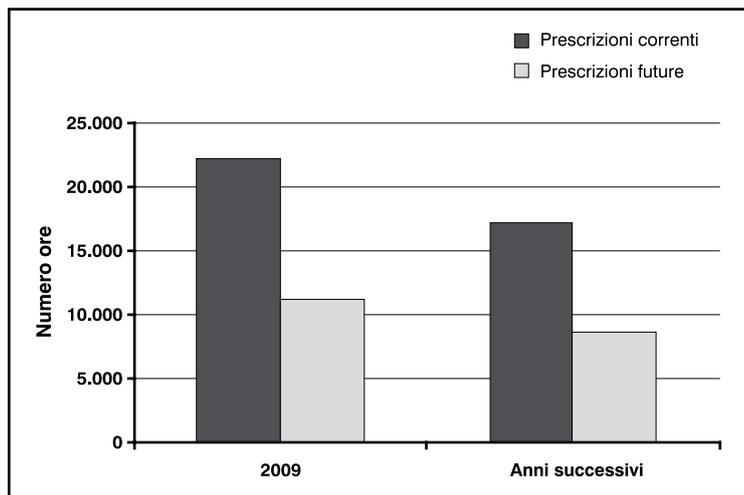


Figura 7
Confronto delle prescrizioni correnti e future in termini di ore di lavoro del medico

Si è quindi immaginato di sostituire il 90% delle attuali terapie utilizzate in post-progressione con lapatinib e di calcolare la differenza in termini di costi fra gli scenari pre- e post-lapatinib.

È stato stimato che l'impiego di lapatinib induca per il Servizio Sanitario Nazionale un incremento del costo farmaceutico annuo, dovuto al maggior costo di acquisizione del farmaco innovativo rispetto a quello medio del mix di terapie correnti. L'incremento atteso per il 2009 del costo farmaceutico è risultato di circa 7,1 milioni di euro. Per gli anni successivi tale incremento dovrebbe ridursi a poco meno di 5,5 milioni di euro, in funzione del minor numero di pazienti che sviluppa tumore avanzato o metastatico. L'aumento del costo farmaceutico è in parte bilanciato dal risparmio stimato per le altre voci di costo. La somministrazione orale, rispetto a quella endovenosa, induce infatti un minor consumo di risorse ascrivibile alla minor richiesta di materiale e di lavoro da parte del personale ospedaliero. Dalla presente analisi emerge infatti un risparmio di circa 2.200.000 €/anno (€ 1.700.000 per gli anni successivi al 2009) imputabile soprattutto alle minor spese di somministrazione.

I costi per il monitoraggio terapeutico indotti da lapatinib sono inferiori a quelli richiesti dalle terapie a base di trastuzumab e superiori a quelli stimati per gli altri antitumorali; pertanto non

influenzano in maniera sostanziale l'impatto sul budget complessivo.

I costi per le premedicazioni interessano solo i regimi comprendenti ciclofosfamide e hanno costi molto contenuti, determinando pertanto un impatto trascurabile.

Nel complesso, l'impatto finanziario sul budget del Servizio Sanitario Nazionale varia in un range compreso fra 4,9 milioni di euro, nell'ipotesi adottata per il 2009, e circa 3,8 milioni di euro, nell'ipotesi che in futuro la totale adozione di trastuzumab in adiuvante riduca il tasso di recidiva.

Il risultato dell'analisi può essere espresso anche come variazione di alcuni indicatori del consumo di risorse sanitarie. Il mix terapeutico post-immissione in commercio di lapatinib, costituito per il 90% dei casi da lapatinib + capecitabina e per il 10% dei casi dal pattern di trattamento corrente necessiterà per il 2009 di quasi 35.000 accessi in DH e di 22.000 visite oncologiche in meno, con una conseguente riduzione di circa 12.000 ore di lavoro dell'infermiere professionale e più di 11.000 ore di lavoro effettuato dal medico oncologo, rispetto alla situazione attuale. Per quanto riguarda il monitoraggio terapeutico, il mix di prescrizioni future induce una riduzione del numero di esami ematologici richiesti e un aumento del numero di test per la funzionalità cardiaca.

Tra i limiti di quest'analisi indichiamo l'assunzione, resa obbligatoria dalla necessità di avere una base comune per il confronto di costi, che ogni terapia venga perpetrata in media per 8 cicli.

In conclusione, con l'incremento di costo stimato, il SSN potrebbe fornire ogni anno un'opzione terapeutica di comprovata efficacia a circa 2.000 pazienti che presentano un quadro clinico tale per cui non sono disponibili alternative specificamente indicate, tranne la palliazione. Oltre a questo indubbio vantaggio, la sostituzione di una terapia endovenosa con una orale permette, da un lato, alla paziente di evitare trasferimento e attesa all'interno dell'ospedale e, nel complesso, di migliorare l'efficienza dell'ospedale stesso.

DISCLOSURE

Il presente studio è stato supportato da GlaxoSmithKline.

BIBLIOGRAFIA

1. Registro Tumori. Disponibile on line all'indirizzo <http://www.registri-tumori.it/incidenza1998-2002/rapporto/Schede%20specifiche%20per%20tumore/Tumore%20della%20mammella%20femminile.pdf> (ultima consultazione luglio 2008)
2. Portale di epidemiologia "I tumori in Italia". Disponibile on line all'indirizzo http://www.tumori.net/it/stime.php?page=mammella_inc (ultima consultazione settembre 2008)

3. Linee Guida AIOM. Neoplasie della mammella. Dicembre 2007
4. Commissione Oncologica Nazionale. D.M. 26.5.2004. Supplemento a Economia & Politica del Farmaco. 2007; 10
5. INTM. Istituto Nazionale dei Tumori di Milano. Disponibile on line all'indirizzo http://www.istitutotumori.mi.it/INT/notiziedibattiti/rassegnastampa/pdf/ansa_110406_1.pdf (ultima consultazione giugno 2008)
6. NICE. Guidance on the use of trastuzumab for the treatment of advanced breast cancer. *Technology Appraisal Guidance* 2003; 34
7. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235: 177-82
8. Cazzaniga ME, Mustacchi G, Pronzato P, De Matteis A, Di Costanzo F, Floriani I; NORA Study Group. Adjuvant systemic treatment of early breast cancer: the NORA study. *Ann Oncol* 2006; 17: 1386-92
9. Cortesi L, Chiuri VE, Ruscelli S, Bellelli V, Negri R, Rashid I et al. Prognosis of screen-detected breast cancers: results of a population based study. *BMC Cancer* 2006; 6: 17
10. Mollick JA, Carlson RW. Rational surveillance programs for early stage breast cancer patients after primary treatment. *Breast Dis* 2004; 21: 47-54
11. STA. National Institute For Health And Clinical Excellence. Single Technology Appraisal (STA). Lapatinib for the treatment of previously treated women with advanced, metastatic or recurrent breast cancer. Febbraio 2007. Disponibile on line all'indirizzo <http://guidance.nice.org.uk/page.aspx?o=407657> (ultima consultazione luglio 2008)
12. O'Shaughnessy J. Extending survival with chemotherapy in metastatic breast cancer. *Oncologist* 2005; 10 (suppl.3): 20-9
13. GSK. Verbale riunione 20/11/2007. Data on file
14. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1659-72
15. Montemurro F, Donadio M, Clavarezza M, Redana S, Jacomuzzi ME, Valabrega G et al. Outcome of patients with HER2-positive advanced breast cancer progressing during trastuzumab-based therapy. *Oncologist* 2006; 11: 318-24
16. Gerzeli S, Aguzzi G. Consumo di risorse e costi nei pazienti con carcinoma alla mammella metastatizzato HER2+ in "La valutazione dell'impatto clinico, economico, organizzativo, etico e sociale di lapatinib in Italia risultati del gruppo di lavoro HTA". *Italian Journal of Public Health* 2009; 7 (suppl.1) [In Press]
17. DRG. DECRETO 12 settembre 2006. Ricognizione e primo aggiornamento delle tariffe massime per la remunerazione delle prestazioni sanitarie. (GU n. 289 del 13-12-2006 - Suppl. Ordinario n.234)
18. Cameron D, Casey M, Press M, Lindquist D, Pienkowski T, Romieu CG et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 112: 533-43
19. Herceptin[®], Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto
20. Fluoro-Uracile ICN[®], Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto
21. Gemzar[®], Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto
22. Navelbine[®], Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto
23. Xeloda[®], Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto
24. Paraplatin[®], Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto
25. Endoxan Baxter[®], Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto
26. Caelyx[®], Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto
27. Myocet[®], Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto
28. Tykerb[®], Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto (FDA Marzo 2007)
29. Burstein HJ, Kuter I, Campos SM, Gelman RS, Tribou L, Parker LM et al. Clinical activity of trastuzumab and vinorelbine in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2722-30
30. Jackisch C. HER-2-positive metastatic breast cancer: optimizing trastuzumab-based therapy. *Oncologist* 2006; 11 Suppl 1: 34-41

Impatto sul budget dell'utilizzo di lapatinib nel trattamento del carcinoma mammario in Italia

31. Fissore C, Polimeri MA, Dongiovanni V, Bertetto O. Schemi chemioterapici e tossicità correlate. Torino: SEEd, 2003
32. Servizio Statistica del Comune di Ferrara: Indagine campionaria triennale sulle Condizioni di vita a Ferrara - Anno 2003. Disponibile on line all'indirizzo http://servizi.comune.fe.it/attach/statistica/docs/informanumeri7_04abitudine_al_fumo_e_obesita.pdf (ultima consultazione settembre 2008)
33. Informatore Farmaceutico – 69a edizione 2009. Ed. Elsevier Masson. Aggiornamento Febbraio 2009
34. Stima fornita dall'azienda produttrice di lapatinib - Tyverb® (GSK)
35. Uromitexan®, Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto
36. Nomenclatore specialistico. Decreto del Ministro della sanità del 22 luglio 1996 «Prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale erogabili nell'ambito del Servizio sanitario nazionale e relativa tariffe»
37. ISTAT. Popolazione residente in Italia al 1 gennaio 2008. Disponibile on line all'indirizzo <http://demo.istat.it/bil2007/index.html> (ultima consultazione settembre 2008)