

Analisi costi/benefici delle terapie "targeted" nel
carcinoma mammario: il punto di vista
dell'oncologo

Lucia Del Mastro

Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro - Ge

Abano Terme, 18 Marzo 2006

Analisi costi/benefici

- **Costi**

- Effetti collaterali/ disagi per la pz
- Economici

- **Benefici**

- Riduzione ricadute/morti
- Prolungamento della Sopravvivenza Libera da Malattia e Sopravvivenza Globale
- Miglioramento Qualità di vita

Moderne Terapie “targeted” nel carcinoma mammario

- Trastuzumab
- Bevacizumab
- Lapatinib

Benefici del Trastuzumab

- Fase metastatica
 - Incremento TTP
 - P vs PH: 3 vs 7 months
 - D vs DH: 6 vs 12 months
 - Incremento della OS
 - P vs PH: 18 vs 25 months
 - D vs DH: 23 vs 31 months

Benefici del Trastuzumab

- Fase adiuvante
 - Significativo beneficio in:
 - DFS: HR 0.48-0.54
 - DDFS: HR 0.47-0.51
 - OS: HR 0.67
 - Beneficio assoluto in termini di DDFS
 - 2 anni: 8-9% (81% vs 90%*)
 - 4 anni: 16% (74%-90%*)

* % pazienti libere da mts a distanza

Recent Results in Adjuvant Therapy. Disease Free Survival

- Risk Reduction

- Taxanes 20 – 35%
- Aromatase Inhibitors 13 – 65%
- Trastuzumab 39 – 52%

- Absolute Gain

- Taxanes 4.0 – 7.0%
- Aromatase Inhibitors 2.6 – 5.3%
- Trastuzumab 8.4 – 18.0%

Costi del trastuzumab adiuvante

- Cardiotoxicità
 - 18% delle pz interrompono T per cardiotox
 - 0,5-4% delle pz sviluppano CHF

Strategie per ridurre l'incidenza di cardiotoxicità

- Utilizzo di schemi non contenenti antracicline (tumori con topo II non amplificata)
- Interruzione temporanea di T (1 mese)
- Utilizzo di ACE-inibitori in pazienti a rischio (?)

Trastuzumab adiuvante: costi economici

- Costo di 1 anno con T: 36.000 euro
- Costo di FEC: 3.592 euro
- Costo AC->TH: 45.000 euro
 - 80% del costo dovuto a T

Trastuzumab adiuvante: "cost-effectiveness" analisi

- Cut-off costo per anno di vita guadagnato: circa 50.000 euro
- Hp: 16% riduzione assoluta ricadute, 6 mesi incremento TTP
 - ICER (Incremental cost-effectiveness-ratio) = 50.000 ottenibile solo se riduzione del costo del farmaco del 20-25%

Trastuzumab nel K mammario metastatico: "cost-effectiveness" analysis

	Costo (euro) per pz
Trastuzumab	39 454
ICH test per HER2	127
Somministrazione prolungata DH	3168
Farmacia, amministrazione	1008
Cardiologo, due extra check-up	389
CHF (1.2% aumento)	50
Costo totale	44 196

Trastuzumab nel K mammario metastatico: "cost-effectiveness" analysis

- Cut-off costo per anno di vita guadagnato: **46.000** euro
- Incremento sopravvivenza con T: 3.7 (0.3 anni) – 8.4 (0.7 anni) mesi
- Costo per anno di vita guadagnato:
 - $44\,196/0.3 - 44\,196/0.7 = 63\,137 - 147\,320$ euro
- Costo 46.000 euro ottenibile se costo di T ridotto del 31%
- "....T is not cost effective in metastatic breast cancer. Reduced drug cost and/or improved survival may alter the conclusion"

Norum J, Ann Oncol 16: 909-914, 2005

Trastuzumab adiuvante: costi per U.O. Oncologia

- No. Nuovi casi/anno K mammella: 300
- 50 (17%) nuove pz HER2+ candidate a T adiuvante
- DH con 42 prestazioni/giorno
- Spesa farmaci 2004: 3.700.000 euro
- Incremento spesa per T adiuvante:
1.800.000 euro = 49%

Strategie per la riduzione dei costi di Trastuzumab

- Riduzione della percentuale di falsi positivi
- Appropriatazza nell'uso di T nella malattia metastatica
- Studi per individuare la durata ottimale in adiuvante
- Studi per individuare la dose ottimale di T

IHC vs FISH per la valutazione di HER2: valutazione su 2600 pz da 3 BCIRG studi

	Herceptest				
	0	1+	2+	3+	Totale
FISH – (%)	296 (96.4)	142 (94.7)	103 (83.1)	57 (21.8)	598 (71)
FISH + (%)	11 (3.6)	8 (5.3)	21 (16.9)	204 (78.2)	244 (29.0)
Totale (%)	307 (100)	150 (100)	124 (100)	261 (100)	842 (100)

Press MF, Clin Cancer Res 11: 6598-6607, 2005

Costi economici del T: i falsi positivi

- FISH costo: 250 e
 - IHC costo: 50 e
 - FISH x 300 pts: 75.000 e
 - IHC x 300 pts: 15.000 e
 - Costo T x 50 pts: 1.800.000 e
 - Costo T x per 40 pts: 1.440.000 e
 - Risparmio per l'Ente: - 300.000 e
 - (8% spesa farmaceutica totale DH)
- + 60.000 e
- 360.000 e

HER-2 Testing and Trastuzumab Therapy for Metastatic Breast Cancer: A Cost-Effectiveness Analysis

Elena B. Elkin, Milton C. Weinstein, Eric P. Winer, Karen M. Kuntz, Stuart J. Schnitt, and Jane C. Weeks

Conclusion

It is more cost-effective to use FISH alone or as confirmation of all positive HercepTest results, rather than using FISH to confirm only weakly positive results or using HercepTest alone. When multiple tests are available to identify treatment candidates, test characteristics may have a substantial impact on the aggregate costs and effectiveness of treatment.

J Clin Oncol 22:854-863. © 2004 by American Society of Clinical Oncology

Strategie per la riduzione dei costi di Trstuzumab

- Riduzione della percentuale di falsi positivi
- **Appropriatezza nell'uso di T nella malattia metastatica**
- Studi per individuare la durata ottimale in adiuvante
- Studi per individuare la dose ottimale di T

registHER ... women with HER2 positive metastatic breast cancer

- At Apr 05, 510 patients were registered
- Half patients were ER and/or PgR pos.
- First-line trastuzumab 77%
- First-line trastuzumab + CT 66%. After progression, 76% of these patients were retreated with trastuzumab + other chemotherapy

Treatment Beyond Progression. Continuing Trastuzumab.

Preclinical Evidence

- On-Off Phenomenon
- Resistant Cell Lines Inhibition
- Sinergism with Cytotoxics

Clinical Evidence

- Tripathy et al.
J Clin Oncol.
2004;22:1063-1070
- Gelmon et al.
Clin Breast Cancer.
2004;5:52-58
- Fountzilas et al.
Clin Breast Cancer.
2003;4:120–125

	Rapidly Progressing	Continuing Trastuzumab	Stopping Trastuzumab
Clinical Outcome Variables	n = 21	n = 40	n = 71
RR in percentage ¹	N.E.	17.9 (28)	27.3 (66)
95% C.I.	N.E.	7.9 to 35.6	18.0 to 39.0
Median OS, months	7.4	30.1	30.2
95% C.I.	4.6 to 10.3	26.9 to 33.3	20.5 to 39.9
Median TT/SP, months		6.3	7.2
95% C.I.	N.E.	5.0 to 7.6	6.4 to 7.9
Median PPS, months	2.4	21.0	18.7
95% C.I.	1.9 to 2.9	8.9 to 33.1	12.3 to 25.0

Appropriatezza dell'uso di T nella malattia metastatica

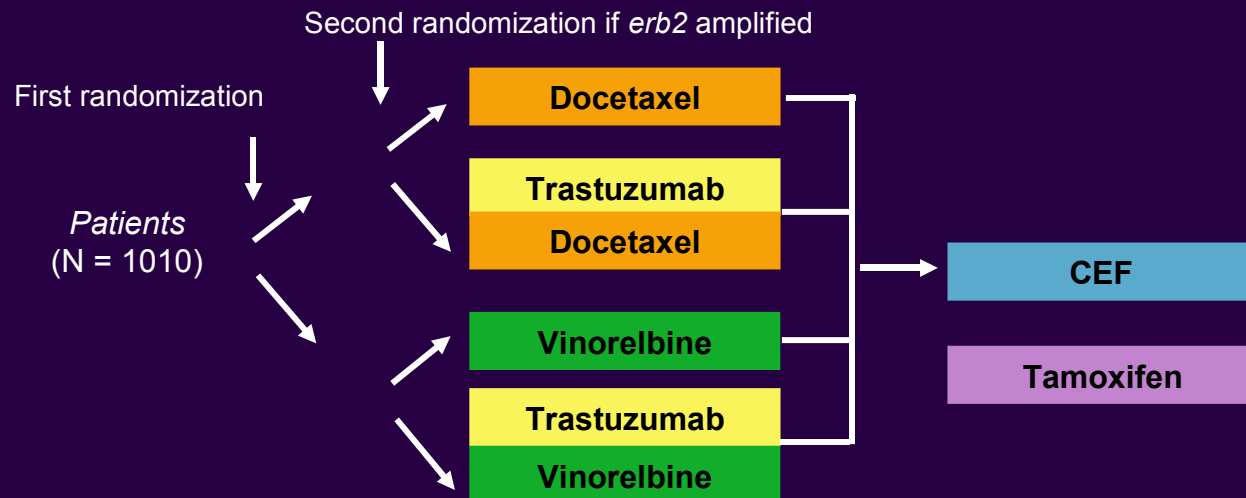
- Tempo mediano di uso di T in modo appropriato (fino a P): 12 mesi
- Tempo mediano di uso di T in modo non appropriato (oltre la P): 19 mesi
 - (OS mediana: 31 mesi)
- Studi di fase III di confronto tra T oltre la P vs controllo.

Strategie per la riduzione dei costi di Trstuzumab

- Riduzione della percentuale di falsi positivi
- Appropriatazza nell'uso di T nella malattia metastatica
- Studi per individuare la durata ottimale in adiuvante
- Studi per individuare la dose ottimale di T

Docetaxel vs Vinorelbine + Brief Course of Trastuzumab

- Interim analysis of FinHer trial
- Patients with node positive or node-negative disease with tumor > 20 mm and PgR negative (N = 1010). Median follow-up 3 years
- 2 randomizations
 - Docetaxel monotherapy 100 mg/m² x 3 cycles vs vinorelbine 25 mg/m² 8 cycles
 - Among those patients with *erb2* amplification, trastuzumab vs no trastuzumab
- Both followed by cyclophosphamide 600 mg/m²/epirubicin 60 mg/m²/5-FU 600 mg/m² Q3W for 3 cycles; tamoxifen given for 5 years for ER- or PgR-positive disease



Docetaxel vs Vinorelbine + Brief Course of Trastuzumab (cont'd)

Recurrence-free 3-year survival, but not overall survival, extended with docetaxel-containing regimen

Outcome	Docetaxel/CEF (n = 502)	Vinorelbine/CEF (n = 507)	P Value	HR (95% CI)
Recurrence-free 3-year survival, %	91.3	86.4	.005	0.58 (0.40-0.85)
Overall survival, %	96.4	95.4	.15	0.66 (0.38-1.17)

Trastuzumab extended 3-year distant disease-free survival with trend toward extended overall survival

Outcome	Chemotherapy Alone (n = 115)	Chemotherapy + Trastuzumab (n = 116)	P Value	HR (95% CI)
Recurrence-free 3-year survival, %	77.6	89.3	.01	0.42 (0.21-0.83)
Overall survival, %	89.7	96.3	.07	0.41 (0.16-1.08)

Table 3. Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF) during Follow-up among Study Participants Who Had Breast Cancer with *HER2/neu* Amplification.*

Treatment Group	Before Chemotherapy	At the Last Chemotherapy Cycle	12 Mo after Chemotherapy	36 Mo after Chemotherapy
Docetaxel plus FEC (N = 58)				
LVEF (%)				
Median	67	64	64	64
Range	53–83	48–78	45–79	52–76
No. of patients	56	51	49	24
Docetaxel plus FEC and trastuzumab (N = 54)				
LVEF (%)				
Median	66	65	66	69
Range	49–82	51–78	51–83	49–77
No. of patients	50	48	48	30
Vinorelbine plus FEC (N = 58)				
LVEF (%)				
Median	65	65	65	63
Range	50–80	46–80	45–78	44–74
No. of patients	53	49	48	22
Vinorelbine plus FEC and trastuzumab (N = 61)				
LVEF (%)				
Median	64	63	65	64
Range	47–85	47–85	45–79	53–80
No. of patients	61	60	60	32

* FEC denotes fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide.

Strategie per la riduzione dei costi di Trstuzumab

- Riduzione della percentuale di falsi positivi
- Appropriatazza nell'uso di T nella malattia metastatica
- Studi per individuare la durata ottimale in adiuvante
- Studi per individuare la dose ottimale di T

Dose di mantenimento ottimale di T

- Concentrazione sierica di T per attività anti-tumorale: 10-20 mg/L ^{1,2,3}
- Dose di T negli studi iniziali: 100 mg totali
Concentrazione sierica: 79 mg/L ¹
- Studio successivo di PK: 2 mg/Kg (soli 3 pz trattate a tale livello)²
- Peso medio donne: 70 Kg ⁴. 100 mg -> 140 mg per ciclo (+ 40%)
- Livelli sierici con 2 mg/Kg: 81.4 mg/L ³

1. Baselga JCO 14: 737-44 1996; 2. Tokuda BJC 81:1419-25, 1999; 3. Bruno Cancer Chem Pharm 56: 361-9, 2005; 4. Norum Ann Oncol 16: 909-914, 2005

Dose di mantenimento ottimale di T

- Hp: dosi di mantenimento dimezzate (1 mg/Kg) ugualmente efficaci e meno tossiche
- Studio di fase III AIFA: 1 mg/Kg vs 2 mg/Kg in 1a linea
- Stima del risparmio a livello nazionale
 - 11.000 nuovi casi K metastatico in Italia; 30% HER2+ (3300), 80% candidate a T (2600)
 - Riduzione del costo di circa 47.000.000 e/anno per il trattamento dei nuovi casi di K mammario metastatico.