

Scheda informativa: Perjeta (pertuzumab) – K mammella iniziale HER2+ (adiuvante)
Data di redazione: 15/04/2021 (aggiornamento 14/06/2021)

Nome commerciale	Perjeta
Principio attivo	Pertuzumab
Indicazione oggetto di valutazione	<p>Indicazione in determina AIFA: Trattamento adiuvante, in associazione con trastuzumab e chemioterapia, di pazienti adulti con carcinoma mammario allo stadio iniziale (<i>Early Breast Cancer - EBC</i>) HER2+, ad alto rischio di recidiva.</p> <p>Limitazioni principali alla rimborsabilità: -utilizzo solo nei casi con linfonodi positivi; -solo per l'utilizzo di trastuzumab somministrato mediante infusione endovenosa, non per trastuzumab sottocute.</p>
Classificazione (nuova entità terapeutica, estensione delle indicazioni...)	Nuova indicazione terapeutica
Determina (n./data) e GU (n./data)	Determina n. DG/297/2021 GU Serie Generale n.70 del 22-03-2021
Ditta produttrice	Roche Registration GmbH
ATC e descrizione	L01XC13 – agenti antineoplastici, anticorpi monoclonali
Formulazione	Concentrato per soluzione per infusione
Dosaggio	420 mg
Posologia	Vedi Allegato 1
Meccanismo di azione	<p>Pertuzumab è un anticorpo monoclonale umanizzato ricombinante il cui target è il dominio di dimerizzazione extracellulare del recettore del fattore di crescita epiteliale umano 2 (HER2). Bloccando l'eterodimerizzazione ligando-dipendente di HER2 con altri membri della famiglia HER, pertuzumab causa l'arresto della crescita cellulare e l'apoptosi. Pertuzumab media, inoltre, la citotossicità cellulomediata anticorpo-dipendente (ADCC).</p> <p>Trastuzumab è un anticorpo monoclonale umanizzato ricombinante che ha come target il recettore 2 del fattore di crescita epiteliale umano (HER2). Il legame con tale recettore ha dimostrato di inibire la proliferazione delle cellule tumorali umane che iper-esprimono HER2.</p> <p>L'associazione di pertuzumab e trastuzumab aumenta significativamente l'attività antitumorale nei modelli di xenotrapianto con iper-espressione di HER2.</p>
Farmaco innovativo (ai sensi della determina n. 1535/2017)	No
Accesso al Fondo (ex art. 1, c. 403 della Legge di bilancio 2017)	No
Classificazione ai fini della rimborsabilità	H
Classificazione ai fini della fornitura	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP).



Nota AIFA	No
PT/PHT	No
Prezzo Ex-factory (IVA esclusa)	420 mg, 1fl - € 3.037,82
Ulteriori condizioni negoziali (qualora previste)	<p>Sconto obbligatorio sul prezzo ex factory su tutta la molecola, da praticarsi alle strutture sanitarie pubbliche, ivi comprese le strutture sanitarie private accreditate con il Servizio sanitario nazionale, come da condizioni negoziali.</p> <p>Chiusura Registri AIFA relativi alle precedenti indicazioni.</p>
<p>Registro AIFA (specificare principali criteri di eleggibilità)</p>	<p>Si,</p> <p>Il Registro di pertuzumab per l'utilizzo in adiuvante è l'unico Registro ora presente per questo farmaco.</p> <p>Criteri di eleggibilità</p> <ul style="list-style-type: none"> • età ≥ 18 anni; • K mammella in fase iniziale (setting adiuvante); • stato recettoriale HER2+, definito da un punteggio all'immunoistochimica (IHC) di 3+ e/o un rapporto $\geq 2,0$ secondo la valutazione mediante ibridazione in situ (ISH) eseguita con un test convalidato. Per garantire il raggiungimento di risultati accurati e riproducibili, i test devono essere eseguiti in un laboratorio specializzato, che può assicurare la validazione delle procedure d'analisi. Per le istruzioni complete sull'esecuzione e interpretazione dei test fare riferimento al foglio illustrativo dei test HER2 validati; • status linfonodale positivo; • utilizzo in associazione a trastuzumab e chemioterapia (il Registro chiede di esplicitare la chemioterapia utilizzata, ma non definisce alcune opzioni a priori); • valore pre-trattamento della LVEF $\geq 55\%$ ($\geq 50\%$ dopo il completamento della componente antraciclinica della chemioterapia, se somministrata) <p>Criteri di esclusione</p> <ul style="list-style-type: none"> • setting neoadiuvante; • setting metastatico; • Mancata valutazione della frazione di eiezione ventricolare (FEV), che deve risultare compatibile con l'effettuazione del trattamento secondo quanto previsto da RCP; • recidiva locale, recidiva a distanza (ossea, viscerale o linfonodale); <p>Richiesta farmaco:</p> <p>-la prima richiesta farmaco (RF1) richiede che la somministrazione sia di pertuzumab+trastuzumab+chemioterapia; dalla seconda richiesta farmaco (RF2) in poi si può escludere il trattamento chemioterapico;</p> <p>-la FEV è stata valutata secondo quanto previsto dal RCP* ed è risultata compatibile con l'effettuazione del trattamento</p> <p>Rivalutazione obbligatoria:</p> <p>ogni 3 cicli</p> <p>Durata del trattamento:</p> <p>max 18 cicli (anche nello studio clinico era prevista questa durata).</p> <p>* In RCP è previsto che i pazienti devono presentare un valore pre-trattamento della LVEF $\geq 55\%$ ($\geq 50\%$ dopo il completamento della componente antraciclinica della chemioterapia, se somministrata). Il trattamento con pertuzumab e trastuzumab deve essere sospeso per almeno 3 settimane in caso di riduzione della LVEF a valori $< 50\%$ associata a diminuzione ≥ 10 punti % rispetto al valore pre-trattamento. La somministrazione di pertuzumab e trastuzumab può essere ripresa se la LVEF è ritornata a valori $\geq 50\%$ o ad una riduzione < 10 punti % rispetto ai valori pre-trattamento.</p>



<p>Il principio attivo è già autorizzato per altre indicazioni?</p>	<p>Sì</p> <p>In associazione con trastuzumab+docetaxel in pazienti adulti con k mammario HER2+, non operabile, metastatico o localmente recidivato, non trattati in precedenza con terapia anti-HER2 o chemioterapia per malattia metastatica. -Centri autorizzati: Hub + Spoke</p> <p><i>[Elenco Centri – Allegato A al Decreto n. 51 del 27.04.2021]</i></p>
<p>Sono presenti altri farmaci già autorizzati per la stessa patologia? Se sì, indicare i riferimenti del decreto di autorizzazione</p>	<p>Farmaci indicati in K mammario HER2+ in fase iniziale e/o adiuvante: -trastuzumab§</p> <p>Farmaci indicati in K mammario HER2+ avanzato: -pertuzumab* -trastuzumab emtansine* -trastuzumab§</p> <p>Farmaci indicati in K mammario HER2-/HR+ avanzato: -abemaciclib* -palbociclib* -ribociclib* -fulvestrant*</p> <p>Farmaci indicati in K mammario TN avanzato: -atezolizumab**</p> <p>Farmaci indicati in K mammario HER2-, BRCA1/2 avanzato: -olaparib**</p> <p>*Centri autorizzati: Hub + Spoke **Centri autorizzati: Hub + Spoke solo con Piano di Cura §Centri formalmente mai individuati</p> <p><i>[Elenco Centri – Allegato A al Decreto n. 51 del 27.04.2021]</i></p>
<p>E' presente una Rete di patologia o Centri specializzati deliberati dalla Regione Veneto?</p>	<p>Sì, la Rete dei centri per farmaci oncologici (Decreto n. 37 del 28.03.2017)</p>
<p>Sono presenti requisiti specifici per i Centri che trattano la patologia in oggetto?</p>	<p>No</p>
<p>Sono presenti Linee di indirizzo/Raccomandazioni regionali con competitor oppure relative all'indicazione in oggetto? Se sì, indicare gli estremi del Decreto di autorizzazione</p>	<p>No, non sono presenti Raccomandazioni su farmaci indicati nel setting adiuvante.</p>
<p>Stima dei pazienti in Regione Veneto che, a regime, saranno trattati con il farmaco in oggetto.</p>	<p>Considerando i criteri AIFA e che molte pazienti con k della mammella HER2+ ad alto rischio vanno incontro al trattamento neoadiuvante con trastuzumab+chemioterapia (pertuzumab non rimborsato in tale setting), si stima che circa 300 pazienti/anno saranno trattate con l'associazione pertuzumab+trastuzumab+chemioterapia in fase adiuvante.</p> <p><i>[Sentito Clinico esperto ROV]</i></p>
<p>Place in therapy</p>	<p>Fino ad oggi, il trattamento indicato e rimborsato in fase adiuvante per il carcinoma mammario in fase iniziale era solo trastuzumab associato a chemioterapia. Pertuzumab ora si aggiunge come trattamento add-on alla terapia adiuvante tradizionale a base di trastuzumab+chemioterapia.</p> <p>Il Clinico riporta che molte pazienti HER2+ ad alto rischio (tumore > 2 cm e/o interessamenti dei linfonodi ascellari) vanno incontro alla terapia neoadiuvante con chemioterapia+trastuzumab seguita da chirurgia. Si ricorda che pertuzumab non è rimborsato nel setting neoadiuvante.</p> <p><i>[Sentito Clinico esperto ROV]</i></p>

Allegato 1. Posologia

Il trattamento nel setting adiuvante deve comprendere la chemioterapia standard a base di antracicline e/o taxani.

	Pertuzumab	+Trastuzumab (rimborsato solo l'utilizzo ev; utilizzare biosimilare in gara)	+Chemioterapia
Dose da carico (Ciclo 1, da 3 settimane)	840 mg (ev)	8 mg/kg (ev)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Il trattamento nel setting adiuvante deve comprendere la chemioterapia standard a base di antracicline e/o taxani. ✓ La somministrazione del trattamento con pertuzumab e trastuzumab deve essere iniziata il giorno 1 del primo ciclo di trattamento contenente taxani e deve essere continuata anche nel caso in cui la chemioterapia venga interrotta.
Mantenimento (Cicli 2-18, da 3 settimane)	420 mg (ev), q3w	6 mg/kg (ev), q3w	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Nei pazienti in terapia con un taxano (docetaxel, docetaxel+carboplatino, paclitaxel), la somministrazione di quest'ultimo deve essere successiva a quella di pertuzumab e trastuzumab. ✓ Nei pazienti trattati con un regime a base di antracicline, pertuzumab e trastuzumab devono essere somministrati dopo il completamento dell'intero regime a base di antracicline. <p>Le opzioni di chemioterapia utilizzate nello studio clinico [1], sono state:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 3 o 4 cicli di 5-fluorouracile (5-FU) + ciclofosfamide (q3w) + epirubicina (q3w) o doxorubicina, seguiti da 3 o 4 cicli di docetaxel (q3w) o 12 cicli di paclitaxel (qw); 2. 4 cicli di ciclofosfamide + epirubicina o doxorubicina (q3w o q2w), seguiti da 4 cicli di docetaxel (q3w) o 12 cicli di paclitaxel (qw); 3. 6 cicli di docetaxel + carboplatino q3w.
Durata terapia	Pertuzumab+Trastuzumab: max 18 cicli, oppure fino a recidiva o tossicità non gestibile		A seconda della chemioterapia utilizzata

[1]. Studio APHINITY (pertuzumab+trastuzumab vs placebo+trastuzumab): N Engl J Med 2017;377:122-3. J Clin Oncol 2021 DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01204>