

Informativa farmaco: ENHERTU (Trastuzumab deruxtecan) – ca mammella HER2+

Data di redazione: 21.07.2023

Obiettivo dell'istruttoria	Individuazione Centri prescrittori
Nome commerciale	Enhertu
Principio attivo	Trastuzumab deruxtecan
Indicazione oggetto di valutazione	<p>Indicazione EMA monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella HER2-positivo non resecabile o metastatico, che hanno ricevuto uno o più precedenti regimi a base di anti-HER2</p> <p>Indicazione rimborsata AIFA (vedi Registro) monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella HER2-positivo non resecabile o metastatico, che hanno ricevuto uno o più precedenti regimi a base di anti-HER2 nel setting metastatico o hanno presentato una progressione di malattia durante un trattamento (neo)adiuvante o entro 6 mesi dalla sua interruzione.</p>
Classificazione (nuova entità terapeutica, estensione delle indicazioni...)	Nuova entità terapeutica
Determina (n./data) e GU (n./data)	Determina n. 7/2023 GU Serie Generale n.162 del 13-07-2023
Ditta produttrice	Daiichi Sankyo
ATC e descrizione	L01FD04 agenti antineoplastici – coniugato farmaco anticorpo – inibitore HER2
Formulazione	polvere per concentrato per soluzione per infusione
Dosaggio	100 mg
Posologia	5,4 mg/kg ev q3w (ciclo di 21 giorni) fino alla progressione della malattia o alla comparsa di tossicità inaccettabile. <i>Visti RCP e Registro AIFA</i>
Meccanismo di azione	Trastuzumab deruxtecan, è un anticorpo farmaco-coniugato mirato contro HER2. L'anticorpo è una IgG1 umanizzata anti-HER2 coniugata a deruxtecan, un inibitore della topoisomerasi I (DXd), mediante un linker scindibile tetrapeptidico. L'anticorpo farmaco-coniugato è stabile nel plasma. La funzione della porzione di anticorpo è legarsi a HER2 espressa sulla superficie di determinate cellule tumorali. Dopo il legame, il complesso trastuzumab deruxtecan subisce internalizzazione e clivaggio del linker a livello intracellulare da parte degli enzimi lisosomiali che sono iper-espressi nelle cellule tumorali. Successivamente al suo rilascio, DXd, al quale le membrane sono permeabili, causa danno del DNA e morte delle cellule per apoptosi. <i>Visto RCP</i>
Farmaco innovativo (ai sensi della determina n. 1535/2017)	Sì
Accesso al Fondo (ex art. 1, c. 403 della Legge di bilancio 2017)	Sì
Farmaco orfano	No
Classificazione ai fini della rimborsabilità	H



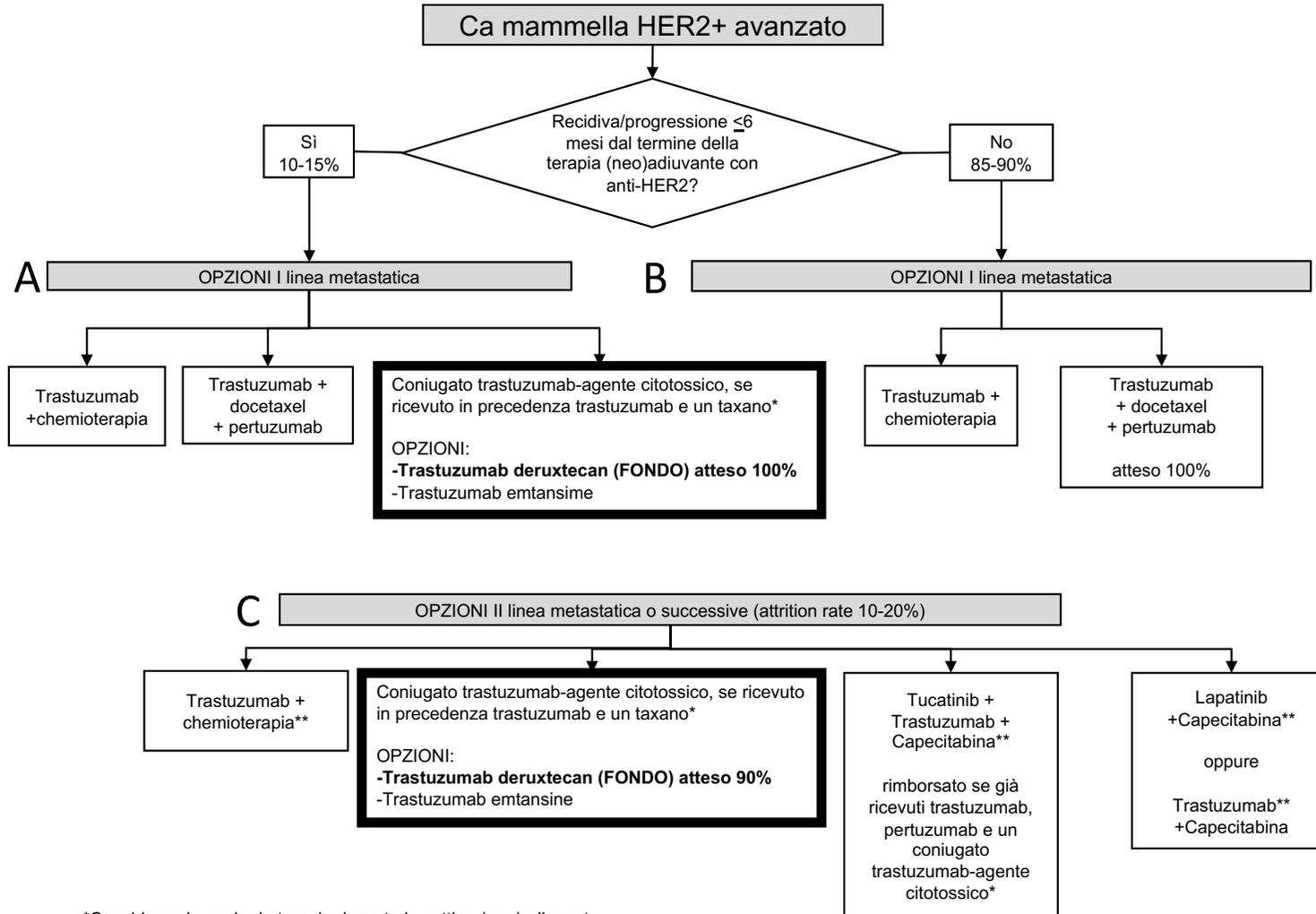
Classificazione ai fini della fornitura	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP)
Nota AIFA	No
PT/PHT	No
Prezzo Ex-factory (IVA esclusa)	100 mg, 1 fl - € 2.332,56
Ulteriori condizioni negoziali	Sconto SSN sul prezzo ex-factory alle Strutture pubbliche e private accreditate.
Registro AIFA (specificare principali criteri di eleggibilità)	<p>Si,</p> <p>Criteri di eleggibilità;</p> <ul style="list-style-type: none"> • età: ≥ 18 anni; • ECOG PS 0-2; • carcinoma della mammella HER2+; • precedente trattamento con trastuzumab e un taxano; • utilizzo in: <ul style="list-style-type: none"> - I linea metastatica, se progressione/recidiva entro 6 mesi dal termine della terapia (neo)adiuvante; - \geq II linea metastatica <p>Criteri di esclusione;</p> <ul style="list-style-type: none"> • metastasi cerebrali attive; • insufficienza cardiaca congestizia (CHF) sintomatica; • cardiopatia clinicamente significativa; • anamnesi positiva per ILD/polmonite sintomatica (vedere RCP); • frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF) $< 50\%$ <p>Altro</p> <ul style="list-style-type: none"> • Richiesta farmaco: 21 giorni • Rivalutazione obbligatoria: ogni 3 cicli
Il principio attivo è già autorizzato per altre indicazioni? (verifica centri già autorizzati)	No
Sono presenti altri farmaci già autorizzati per la stessa patologia? (verifica centri già autorizzati) Indicare estremi ultimo Decreto di autorizzazione	<p>Trastuzumab*</p> <p>Lapatinib*</p> <p>Pertuzumab (indicato in associazione a trastuzumab e chemioterapia) **</p> <p>Trastuzumab emtansine**</p> <p>Pertuzumab/trastuzumab (associazione fissa sottocute) **</p> <p>Tucatinib (indicato in associazione a trastuzumab e capecitabina) **</p> <p>*Centri formalmente non individuati</p> <p>**Hub+Spoke</p> <p><i>Elenco Centri allegato al DDR n. 92 del 28.06.2023</i></p>
È presente una Rete di patologia o Centri specializzati deliberati dalla regione Veneto?	La Rete per farmaci oncologici (Decreto n. 37 del 28.3.2017)
Sono presenti requisiti specifici dei centri nel trattamento della patologia?	No
Sono previste altre modalità particolari di allestimento/somministrazione/conservazione?	No

<p>Sintesi degli studi registrativi</p>	<p>Efficacia</p> <p>Trastuzumab deruxtecan ha dimostrato superiorità vs trastuzumab emtansine in termini di sopravvivenza libera da progressione (PFS), nel seguente principale RCT.</p> <p>DESTINY-Breast03. RCT in aperto, condotto su pazienti con ca mammella HRE2+, non resecabile o metastatico, che hanno presentato progressione durante o dopo terapie, incluse almeno trastuzumab e taxano in setting avanzato, oppure progressione entro 6 mesi dalla terapia (neo)adiuvante.</p> <p>Le pazienti sono state randomizzate a ricevere trastuzumab deruxtecan o trastuzumab emtansine, con stratificazione per stato recettori ormonali, precedente pertuzumab, storia di malattia viscerale.</p> <p>Endpoint primario: PFS, determinata centralmente in cieco [1,2].</p> <p>Sono stati randomizzati 524 pazienti (età mediana circa 54; circa 50% ormono-positive) che avevano ricevuto un numero mediano di precedenti linee di terapia in fase metastatica pari a:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 nel braccio trastuzumab deruxtecan - 2 nel braccio di controllo <p>Principali risultati di efficacia:</p> <p>Lo studio è stato interrotto all'analisi ad interim (70%) per dimostrata superiorità secondo criteri pre-definiti, dopo un follow-up mediano di 16,2 mesi per trastuzumab deruxtecan e 15,3 mesi per trastuzumab emtansine [1]</p> <p>Di seguito sono riportati i dati dopo un follow-up mediano, rispettivamente, di 28,4 e 26,5 mesi [2].</p> <p>Al follow-up più recente è stato rilevato un vantaggio di +22 mesi con riduzione del rischio di morte o progressione del 67%.</p> <table border="1" data-bbox="568 1070 1390 1395"> <thead> <tr> <th></th> <th>trastuzumab deruxtecan</th> <th>trastuzumab emtansine</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PFS mediana, mesi</td> <td>28,8</td> <td>6,8</td> <td>+22 mesi HR 0,33 p<0.0001</td> </tr> <tr> <td>OS mediana, mesi</td> <td>NR</td> <td>NR</td> <td rowspan="2">HR 0,67 p=0,0037*</td> </tr> <tr> <td>OS a 24 mesi</td> <td>77,4%</td> <td>69,9%</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Il analisi ad interim incontrata.</p> <p>Sicurezza</p> <p>RCT DESTINY-Breast03 [2].</p> <p>Durata mediana di trattamento (trastuzumab deruxtecan vs trastuzumab emtansine): 18,2 vs 6,9 mesi.</p> <p>Eventi avversi grado 3+: 56% vs 52%</p> <p>Discontinuaioni per eventi avversi: 20% vs 7%.</p> <p>Di seguito dettaglio estratto da referenza [2].</p>		trastuzumab deruxtecan	trastuzumab emtansine		PFS mediana, mesi	28,8	6,8	+22 mesi HR 0,33 p<0.0001	OS mediana, mesi	NR	NR	HR 0,67 p=0,0037*	OS a 24 mesi	77,4%	69,9%
		trastuzumab deruxtecan	trastuzumab emtansine													
PFS mediana, mesi	28,8	6,8	+22 mesi HR 0,33 p<0.0001													
OS mediana, mesi	NR	NR	HR 0,67 p=0,0037*													
OS a 24 mesi	77,4%	69,9%														

	Trastuzumab deruxtecan group (n=257)		Trastuzumab emtansine group (n=261)	
	Any grade	Grade ≥3	Any grade	Grade ≥3
Blood and lymphatic system disorders				
Anaemia	95 (37%)	24 (9%)	51 (20%)	17 (7%)
Platelet count decreased*	64 (25%)	20 (8%)	114 (44%)	52 (20%)
White blood cell count decreased	60 (23%)	16 (6%)	16 (6%)	2 (<1%)
Gastrointestinal disorders				
Nausea	198 (77%)	18 (7%)	79 (30%)	1 (<1%)
Vomiting	133 (52%)	4 (2%)	28 (11%)	2 (<1%)
Constipation	96 (37%)	0	51 (20%)	0
Diarrhoea	83 (32%)	3 (1%)	21 (8%)	2 (<1%)
General disorders				
Fatigue	79 (31%)	15 (6%)	53 (20%)	2 (<1%)
Headache	61 (24%)	1 (<1%)	40 (15%)	0
Investigations				
Neutrophil count decreased†	79 (31%)	41 (16%)	30 (11%)	8 (3%)
Aspartate aminotransferase increased	72 (28%)	2 (<1%)	108 (41%)	14 (5%)
Alanine aminotransferase increased	59 (23%)	4 (2%)	83 (32%)	12 (5%)
Metabolism and nutrition disorders				
Decreased appetite	78 (30%)	4 (2%)	46 (18%)	1 (<1%)
Bodyweight decreased	58 (23%)	6 (2%)	23 (9%)	2 (<1%)
Skin and subcutaneous disorders				
Alopecia	102 (40%)	1 (<1%)‡	9 (3%)	0
	<p>[1] <i>N Engl J Med</i> 2022;386:1143-54 [2] <i>Lancet</i> 2023; 401: 105–17</p>			
Principali comparatori	<p>Si evidenziano i principali trattamenti utilizzabili nello stesso setting (Allegato 1), Pertuzumab+Trastuzumab+Docetaxel Trastuzumab emtansine Tucatinib+trastuzumab+capecitabina</p>			
Place in therapy considerare le evidenze di letteratura e le indicazioni fornite dal clinico	<p>Vedi Allegato 1</p>			

<p>Stima dei pazienti in Regione Veneto <i>Legenda: la stima deve tenere conto del dato fornito rispettivamente dalla ditta e dal clinico, nonché delle informazioni ricavate nei database/registri nazionali/regionali, esistenti.</i></p>	<p>Sulla base delle attese di utilizzo dei farmaci (Allegato 1), è ipotizzabile, in via approssimativa, che:</p> <p>I linea metastatica: fino ad oggi hanno ricevuto per lo più pertuzumab+trastuzumab+docetaxel. Solo nel 10-15% di tali pazienti trastuzumab deruxtecan è atteso sostituirsi a pertuzumab+trastuzumab+docetaxel. Le restanti continueranno a ricevere pertuzumab+trastuzumab+docetaxel</p> <p>Linee metastatiche II e successive Attrition rate 10-20% Trastuzumab deruxtecan è atteso essere utilizzato nel 90% dei pazienti.</p> <p><i>Sentito Esperto in materia</i></p> <p>Sulla base dei dati Registro AIFA 2020, ogni anno, nel setting metastatico, sono avviati: -120 pazienti a pertuzumab (proxy di I linea metastatica); -75 pazienti a trastuzumab emtansine (proxy di II linea metastatica). Sulla base delle ipotesi sopra, si stima che circa 170 pazienti potranno ricevere trastuzumab deruxtecan nei primi anni in II e successive linee. Stime in anni successivi dovranno essere riviste per eventuali riarrangiamenti nel place in therapy e per l'assestamento delle stime considerando che l'utilizzo di trastuzumab deruxtecan è previsto stabilizzarsi in I-II linea.</p> <p>Parallelamente, sono disponibili i dati relativi all'uso del farmaco pre-rimborsabilità come uso compassionevole e uso CNN, per un totale di 101 pazienti già in corso trattamento (informazioni Ditta). Sulla base dei dati di arruolamento CNN forniti dalla ditta, considerando i mesi di erogazione dichiarati, i pazienti sono stati arruolati ad una velocità stimata di circa 150/anno, in linea con l'ordine di grandezza sopra stimato. Tale stima potrebbe essere ragionevole nei primi 2-3 anni di rimborsabilità.</p>
--	---

Allegato 1. Place in therapy (visto Registro AIFA e sentito Clinico)



*Considerando anche le terapie ricevute in setting (neo)adiuvante

**Opzioni attese essere utilizzate per lo più in linee più avanzate rispetto alle altre