

Informativa farmaco: ENHERTU (Trastuzumab deruxtecan) – ca mammella HER2+low
Data redazione 30.01.2024 (aggiornamento 14/02/2024)

N. istruttoria	2024-3								
Obiettivo dell'istruttoria	Individuazione Centri prescrittori								
Nome commerciale	Enhertu								
Principio attivo	Trastuzumab deruxtecan								
Indicazione oggetto di valutazione	<p>Monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella HER2-low non resecabile o metastatico, che hanno ricevuto precedente chemioterapia per malattia metastatica o che hanno sviluppato recidiva della malattia durante o entro 6 mesi dal completamento della chemioterapia adiuvante</p> <p>I pazienti trattati con trastuzumab deruxtecan devono avere stato tumorale HER2-low documentato, definito come punteggio di IHC 1+ o IHC 2+/ISH-, valutato con un dispositivo medico-diagnostico in vitro dotato di marcatura CE. Qualora non fosse disponibile un dispositivo medico-diagnostico in vitro dotato di marcatura CE, lo stato HER2 deve essere valutato con un test validato alternativo (vedere paragrafo 5.1 RCP).</p>								
Classificazione (nuova entità terapeutica, estensione delle indicazioni...)	Nuova indicazione								
Determina (n./data) e GU (n./data)	Determina n. 760/2023 GU Serie Generale n.296 del 20-12-2023								
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	<p>5,4 mg/kg ev q3w (ciclo di 21 giorni) fino alla progressione della malattia o alla comparsa di tossicità inaccettabile.</p> <p>La gestione delle reazioni avverse può richiedere la sospensione temporanea, la riduzione della dose o l'interruzione del trattamento con Enhertu, secondo le linee guida riportate nelle Tabelle 1 e 2 dell'RCP.</p> <p>La dose di Enhertu non deve essere nuovamente aumentata dopo una precedente riduzione.</p> <p><i>Visti RCP e Registro AIFA</i></p>								
Meccanismo di azione	<p>Trastuzumab deruxtecan è un coniugato anticorpo-farmaco.</p> <p>L'anticorpo è diretto contro HER2 espresso sulla cellula tumorale; il farmaco è un inibitore della topoisomerasi I (DXd).</p> <p>Dopo il legame anticorpo-HER2, il coniugato trastuzumab deruxtecan è internalizzato nella cellula, in cui viene liberato DXd causa morte per apoptosi.</p> <p><i>Visto RCP</i></p>								
Farmaco innovativo (ai sensi della determina n. 1535/2017)	<p>Sì</p> <table border="1"> <tr> <td colspan="2">Valutazione AIFA <i>Report innovatività Versione 1.0_CTS giugno 2023</i></td> </tr> <tr> <td>Bisogno terapeutico</td> <td>Moderato</td> </tr> <tr> <td>Valore terapeutico aggiunto</td> <td>Importante</td> </tr> <tr> <td>Qualità delle prove</td> <td>Alta</td> </tr> </table>	Valutazione AIFA <i>Report innovatività Versione 1.0_CTS giugno 2023</i>		Bisogno terapeutico	Moderato	Valore terapeutico aggiunto	Importante	Qualità delle prove	Alta
Valutazione AIFA <i>Report innovatività Versione 1.0_CTS giugno 2023</i>									
Bisogno terapeutico	Moderato								
Valore terapeutico aggiunto	Importante								
Qualità delle prove	Alta								

	https://www.aifa.gov.it/farmaci-innovativi
Accesso al Fondo (ex art. 1, c. 403 della Legge di bilancio 2017)	Sì
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>Sì,</p> <p>Criteri di eleggibilità;</p> <ul style="list-style-type: none"> • età: ≥ 18 anni; • carcinoma mammella non resecabile o metastatico • con espressione HER2low (definito come punteggio di IHC 1+ o IHC2+/ISH-, valutato con un dispositivo medico diagnostico in vitro dotato di marcatura CE); • in progressione durante o dopo l'ultima terapia farmacologica; • utilizzo nelle seguenti linee di trattamento: <ul style="list-style-type: none"> - prima linea metastatica, solo se ricevuta precedente chemioterapia adiuvante e il tempo in mesi tra il termine della terapia adiuvante e l'insorgenza di recidiva è ≤ 6 mesi; - seconda o successive linee metastatiche; • nei casi di tumore ormono-positivo (ER+PR+, ER+PR-, ERPR+), il paziente deve essere risultato refrattario ad una precedente terapia ormonale; <p>Criteri di esclusione;</p> <ul style="list-style-type: none"> • precedente terapia anti-HER2; • precedente terapia con coniugato farmaco anticorpo formata da un derivato dell'exatecan con attività di inibizione della topoisomerasi di tipo I; • insufficienza cardiaca congestizia sintomatica; • cardiopatia clinicamente significativa; • anamnesi positiva per ILD/polmonite sintomatica; • frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF) $\leq 50\%$ <p>Altro</p> <ul style="list-style-type: none"> • Richiesta farmaco: 21 giorni (=1 ciclo) • Rivalutazione obbligatoria: ogni 3 cicli
Il principio attivo è già autorizzato per altre indicazioni? (verifica centri già autorizzati)	<p>Sì,</p> <p>Carcinoma mammella HER2+ metastatico (DDR 123/2023) Centri Hub+Spoke</p>
Sono presenti altri farmaci già autorizzati per la stessa patologia? (verifica centri già autorizzati) Indicare estremi ultimo Decreto di autorizzazione	<p>Non esistono farmaci, ad oggi, indicati specificatamente per i livelli HER2low.</p> <p>Altri farmaci per diverse tipologie ca mammella:</p> <p><u>per HER2+:</u> Trastuzumab* Lapatinib*</p> <p>Pertuzumab**</p> <ul style="list-style-type: none"> - setting metastatico (DDR n. 37/2017) - setting adiuvante (DDR n. 51/2021) - setting neoadiuvante (DDR n. 189/2023)

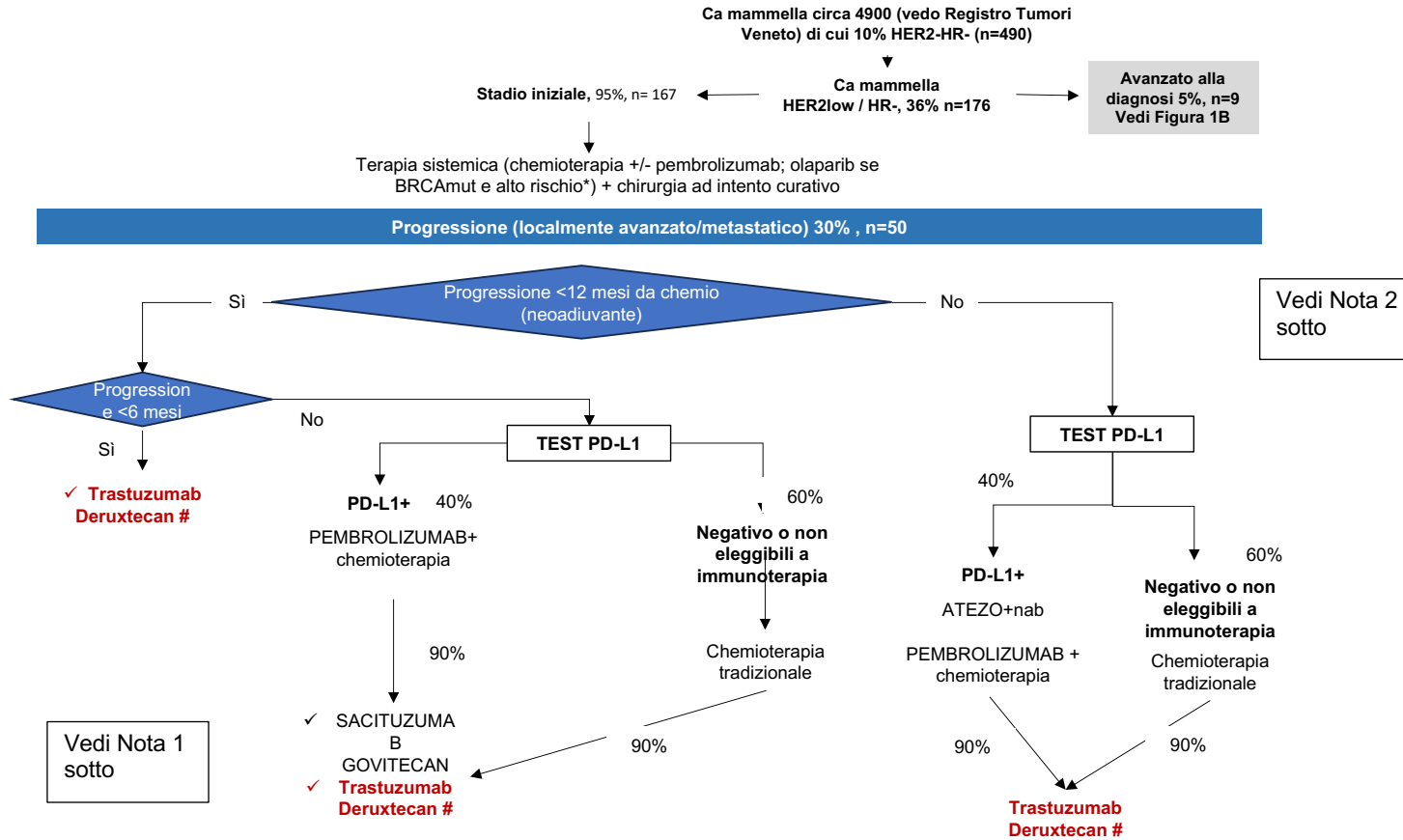
	<p>Trastuzumab emtansine** - setting metastatico (DDR n. 37/2017) - setting adiuvante (DDR n. 145/2021)</p> <p>Pertuzumab/trastuzumab** associazione fissa sottocute setting metastatico e adiuvante (DDR n. 159/2022)</p> <p>Tucatinib** - setting metastatico (DDR n. 3/2023)</p> <p><u>per HER2- (definizione tradizionale):</u></p> <p>Olaparib § - setting BRCA-mutato (DDR 175/2023)</p> <p>Pembrolizumab § - setting precoce neoadiuvante+adiuvante, (DDR 129/2023) - setting metastatico PD-L1+ (DDR n. 129/2023)</p> <p>Atezolizumab § - setting metastatico PD-L1+ (DDR n. 117/2020)</p> <p>Sacituzumab govitecan ** - setting metastatico (DDR n. 130/2022)</p> <p>*Centri formalmente non individuati **Centri Hub+Spoke § Centri Hub+Spoke con Piano di Cura</p>
<p>È presente una Rete di patologia o Centri specializzati deliberati dalla regione Veneto?</p>	<p>La Rete per farmaci oncologici (Decreto n. 37 del 28.3.2017)</p>
<p>Sono presenti requisiti specifici dei centri nel trattamento della patologia?</p>	<p>No</p>
<p>Sono presenti Linee di indirizzo/Raccomandazioni regionali con competitor o nella medesima indicazione (parere sulla necessità di aggiornamento)?</p>	<p>No</p>
<p>Sono previste altre modalità particolari di allestimento/somministrazione/conservazione?</p>	<p>No</p>

<p>Sintesi degli studi registrativi</p>	<p>Studio DESTINY BREAST 04 Studio multicentrico di fase III, in aperto</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 45%;"> <p>Key Eligibility Criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • HER2-low (IHC 1+ or IHC 2+/ISH-negative) • Unresectable or metastatic breast cancer • Previously treated with 1 or 2 lines of chemotherapy in the metastatic setting • If hormone receptor-positive, must have received prior endocrine therapy; no restriction on prior targeted therapy </div> <div style="text-align: center;"> <p>R 2:1</p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 45%;"> <p>T-DXd 5.4 mg/kg n ~ 360</p> <p>Controllo Investigator's choice n ~180 (Capecitabine, Eribulin, Gemcitabine, Paclitaxel, or Nab-paclitaxel)</p> </div> </div> <div style="margin-top: 10px;"> <p>Primary Efficacy Endpoint</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS per BICR in hormone receptor-positive cohort <p>Key Secondary Endpoints</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS per BICR in Full Analysis Set • OS in hormone receptor-positive cohort • OS in Full Analysis Set <p>Other Secondary Endpoints</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS per INV • Confirmed ORR per BICR and INV • DoR per BICR </div> <p>Stratification factors:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HER2 IHC status assessed by central laboratory: HER2 IHC 1+ vs. HER2 IHC 2+/ISH-negative • Number of prior lines of chemotherapy: 1 vs 2 • Hormone receptor/CDK4/6 status: Hormone receptor-positive with prior CDK4/6 inhibitor treatment (min. 240) vs hormone receptor-positive without prior CDK4/6 inhibitor treatment (max. 240) vs hormone receptor-negative (max. 60) <p>BICR = blinded independent central review; CDK = cyclin-dependent kinase; DoR = duration of response; FAS = Full Analysis Set; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; HR = hormone receptor; IHC = immunohistochemistry; INV = investigator; ISH = in situ hybridization; max = maximum; min = minimum; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; R = randomization; T-DXd = trastuzumab deruxtecan; vs = versus</p> <p>N=557 (89% HR+; randomizzazione 2:1) Il 51% delle pazienti nel braccio di controllo ha ricevuto eribulina.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th></th> <th>Trastuzumab deruxtecan</th> <th>Controllo</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PFS mediana, mesi Endpoint primario</td> <td>9,9</td> <td>5,1</td> <td>HR 0,5014 p<0.0001</td> </tr> <tr> <td>OS mediana, mesi</td> <td>23,4</td> <td>16,8</td> <td>HR 0,64 P=0,0010</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>EPAR Enhertu: Procedure No. EMEA/H/C/005124/II/0022</i></p> <p>Commento Clinico sulla sicurezza: Profilo di sicurezza: il farmaco è già ampiamente utilizzato in pratica clinica per le pazienti con tumore mammario metastatico HER2+. Il profilo di safety si caratterizza per tossicità gastrointestinale (nausea/vomito) che però è mitigato dalla premedicazione standard per farmaci altamente emetizzanti. Altro effetto collaterale meritevole di attenzione è la polmonite interstiziale che nei primi studi in pochi casi ha raggiunto anche esito fatale. Tuttavia, l'implementazione di attenti algoritmi di gestione della tossicità anche in termini di sospensione/interruzione del farmaco riportati in scheda tecnica consentono di ridurre significativamente l'impatto di questo effetto collaterale. Importante in questo senso la gestione multidisciplinare.</p>		Trastuzumab deruxtecan	Controllo		PFS mediana, mesi Endpoint primario	9,9	5,1	HR 0,5014 p<0.0001	OS mediana, mesi	23,4	16,8	HR 0,64 P=0,0010
		Trastuzumab deruxtecan	Controllo										
PFS mediana, mesi Endpoint primario	9,9	5,1	HR 0,5014 p<0.0001										
OS mediana, mesi	23,4	16,8	HR 0,64 P=0,0010										
<p>Principali comparatori</p>	<p style="text-align: center;">Allegati 1</p>												
<p>Place in therapy considerare le evidenze di letteratura e le indicazioni fornite dal clinico</p>	<p style="text-align: center;">Vedi Allegato 1</p>												
<p>Stima dei pazienti in Regione Veneto 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.</p>	<p>Sulla base della cascata epidemiologica rappresentata nel place in therapy (Allegato 1 - Fig. 1A, 1B, 1C – stime Clinico), si stima che: circa 435 le pazienti si presenteranno con malattia avanzata HER2-low, di cui approssimativamente 80-90% potrà ricevere trastuzumab deruxtecan, per un totale di pazienti potenzialmente eleggibili pari a circa 370/anno</p>												
<p>Indicazioni della CTRF</p>													

L'utilizzo del farmaco nei diversi setting deve tenere conto delle evidenze, delle caratteristiche delle pazienti e dei criteri di rimborsabilità, come specificato in Allegato 1.

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

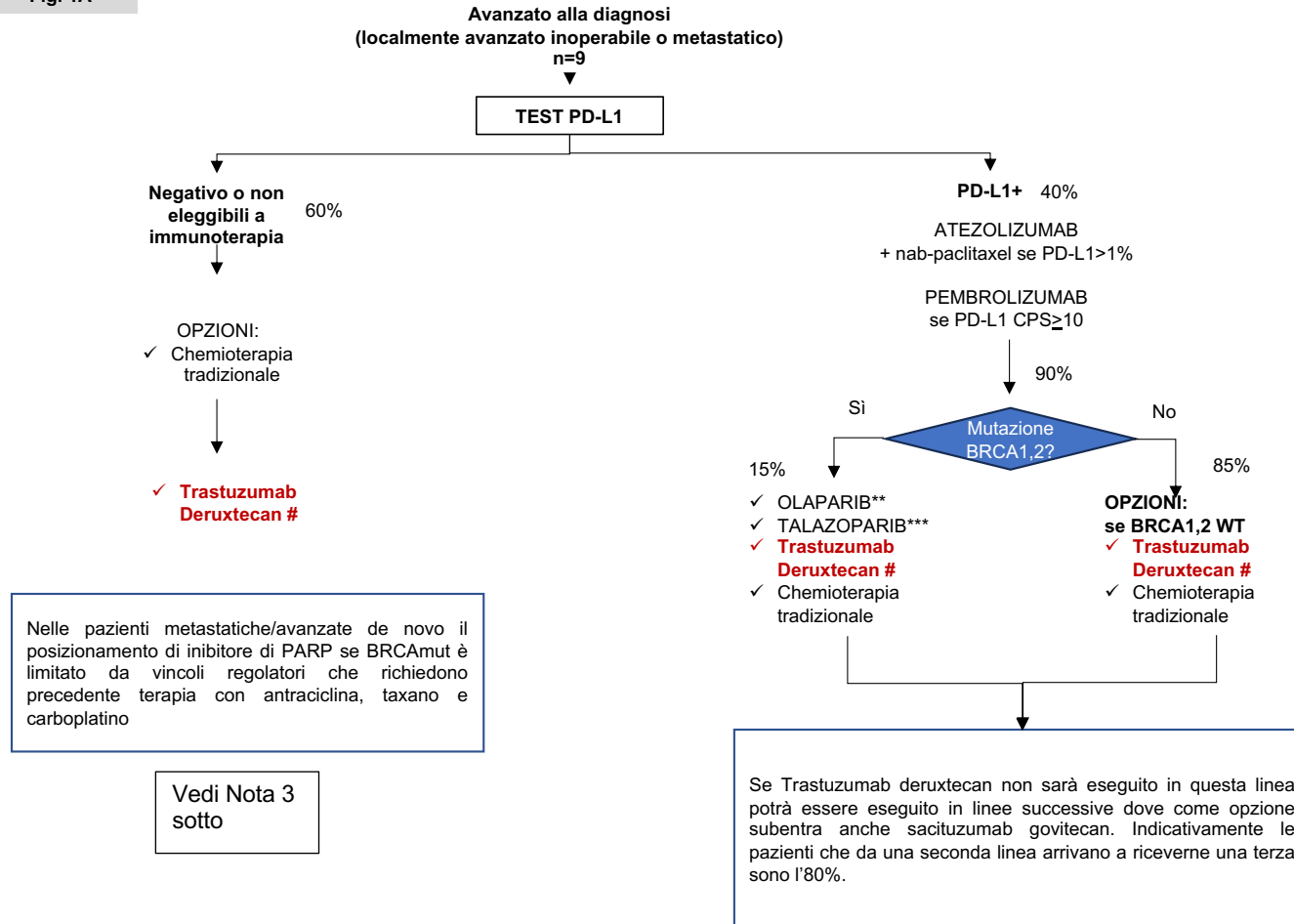
Fig. 1A - HER2low/HR-



* presenza malattia invasiva residua nella mammella e/o nei linfonodi resecati (non pCR) – vedi Registro AIFA olaparib
 # Registro AIFA: rimborsato in prima linea se progressione entro 6 mesi da chemo adiuvante oppure in linee successive dopo chemo per malattia metastatica

Fig. 1B - HER2low/HR-

Continua da
 Fig. 1A



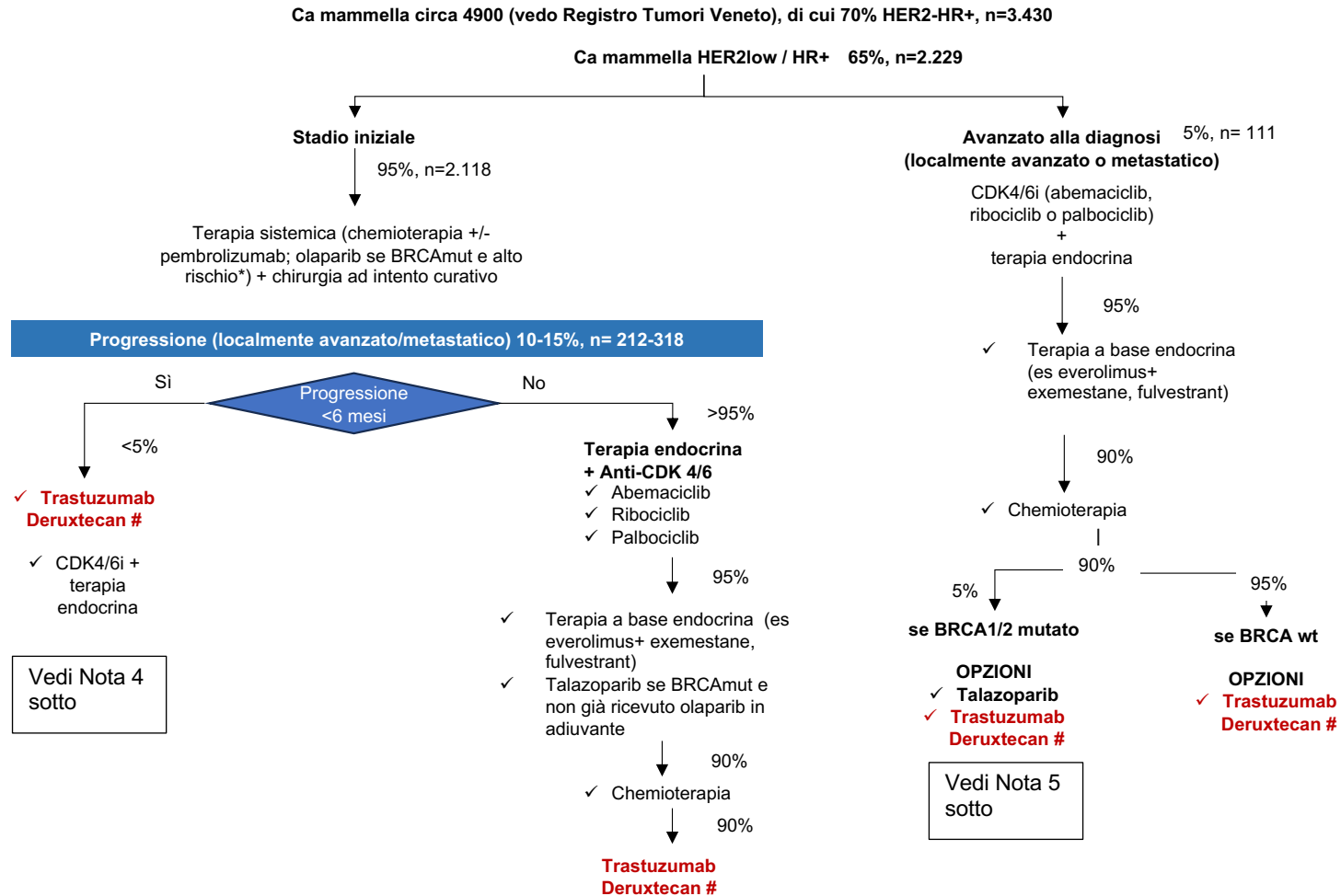
Nelle pazienti metastatiche/avanzate de novo il posizionamento di inibitore di PARP se BRCAmut è limitato da vincoli regolatori che richiedono precedente terapia con antraciclina, taxano e carboplatino

Vedi Nota 3 sotto

Se Trastuzumab deruxtecan non sarà eseguito in questa linea potrà essere eseguito in linee successive dove come opzione subentra anche sacituzumab govitecan. Indicativamente le pazienti che da una seconda linea arrivano a riceverne una terza sono l'80%.

Registro AIFA: rimborsato in prima linea se progressione entro 6 mesi da chemio adiuvante oppure in linee successive dopo chemio per malattia metastatica

Fig. 1C - HER2low/HR+



* presenza malattia invasiva residua nella mammella e/o nei linfonodi resecati (non pCR) – vedi Registro AIFA olaparib
 Salto rischio di recidiva è stato definito da caratteristiche cliniche e patologiche: ≥4 pALN (linfonodi ascellari positivi) o 1-3 pALN, e almeno uno dei seguenti criteri: dimensione del tumore ≥ 5 cm o grado istologico 3 - - vedi Registro AIFA abemaciclib
 # Registro AIFA: rimborsato in prima linea se progressione entro 6 mesi da chemio adiuvante oppure in linee successive dopo chemio per malattia metastatica; in pazienti ormono-positivo, deve esserci stata progressione a precedente terapia endocrina.

Di seguito le principali considerazioni in merito alla scelta di una o l'altra opzione, laddove ci sia competizione (Vedi Figg. 1A, 1B, 1C)

1- HER2low/HR- (Fig 1A e 1B):

NOTA 1 (Fig. 1A) - sovrapposizione con sacituzumab govitecan in II linea di terapia metastatica in pazienti ricadute dopo un trattamento (neo)adiuvante ed entro 6-12 mesi dallo stesso--> in questo caso è da ricordare come i dati di sopravvivenza a supporto di sacituzumab govitecan vs chemioterapia tradizionale che emergono dallo studio ASCENT abbiano una evidenza scientifica superiore rispetto a quelli di trastuzumab deruxtecan vs chemioterapia tradizionale dello studio Destiny Breast-04 per le pazienti con tumore HR-. Infatti, lo studio ASCENT è uno studio randomizzato di fase 3 interamente dedicato alle pazienti con tumore HR-/HER2- (incluse le HER2-low), mentre le pazienti con tumore HR- sono un piccolo sottogruppo dello studio Destiny Breast-04. Questo potrebbe giustificare una preferenza per sacituzumab govitecan rispetto a trastuzumab deruxtecan che verrebbe mantenuto come opzione valida in linea successiva di trattamento.

NOTA 2 (Fig. 1A) sovrapposizioni con inibitori di PARP (olaparib/talazoparib)--> per le pazienti ricadute dopo trattamento per malattia non avanzata il problema è abbastanza irrilevante, considerando che si presuppone che le donne con tumore BRCAmutato ad alto rischio abbiano già ricevuto olaparib in adiuvante (nei prossimi 3 anni potremo ancora avere pazienti BRCAmutate in ricaduta e non trattate con olaparib adiuvante).

Non si esclude la possibilità di pazienti con tumore BRCAmutato ma non ad alto rischio iniziale e ricaduta metastatica, ma i numeri dovrebbero essere estremamente bassi.

NOTA 3 (Fig. 1B) sovrapposizioni con inibitori di PARP (olaparib/talazoparib)--> Per le pazienti con malattia metastatica/avanzata alla diagnosi, va sottolineato che i vincoli regolatori in termini di precedente trattamento chemioterapico con antracicline, taxani e carboplatino limitano il posizionamento di inibitori di PARP in linee iniziali di trattamento. Pertanto, anche in questo algoritmo l'impatto della competizione con trastuzumab deruxtecan in termini numerici è veramente minimo. A parità di accesso, la scelta potrebbe cadere prioritariamente su inibitore di parp considerando la modalità di assunzione orale, il profilo di sicurezza e i dati favorevoli in termini di qualità di vita. Ciò, ovviamente, non pregiudicherebbe la possibilità di eseguire deruxtecan in linea successiva.

2- HER2low/HR+ (Fig 1C):

NOTA 4 (Fig. 1C) sovrapposizione con CDK4/6i e terapia ormonale in pazienti ricadute <6 mesi dalla chemioterapia adiuvante: si tratta di una percentuale minima di casi. la scelta del trattamento in questo caso dipenderà primariamente dal tipo di terapia ormonale in corso al momento della recidiva (se solo terapia ormonale senza cdk4/6 inibitore la scelta sarà per fulvestrant + cdk4/6; se in corso terapia ormonale + cdk4/6 la priorità cadrebbe su trastuzumab deruxtecan che sarebbe preferibile rispetto a chemioterapia tradizionale visti i dati di efficacia dello studio destiny breast 04).

NOTA 5 (Fig. 1C) sovrapposizione con inibitori di PARP: vedi NOTA 3.