



AIFA

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

REPORT TECNICO

Enhertu[®]

(trastuzumab deruxtecan)

*Agenzia Italiana del Farmaco
29 dicembre 2023*

Caratteristiche del medicinale

Procedura di autorizzazione per l'immissione in commercio: europea centralizzata.

Tipologia negoziale: Nuovo principio attivo.

Categoria ATC: L01XC41 (anticorpi monoclonali).

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: DAIICHI SANKYO EUROPE GMBH

Prima indicazione terapeutica autorizzata:

Enhertu® in monoterapia è indicato 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.

Prima indicazione terapeutica rimborsata

Enhertu® in monoterapia è indicato 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.

Posologia:

La dose raccomandata di Enhertu® è di 5,4 mg/kg somministrata come infusione endovenosa una volta ogni 3 settimane (ciclo di 21 giorni) fino alla progressione della malattia o alla comparsa di tossicità inaccettabile.

Confezione ammessa al rimborso da parte del SSN:

Tabella 1

Confezione	Regime di fornitura	Specialisti	Classe	Nota AIFA	PT/PHT
100mg polvere per concentrato per infusione in confezione da 1 flaconcino	OSP	Oncologi	H	-	NO

Meccanismo d'azione:

Enhertu® è un anticorpo di nuova generazione farmaco-coniugato mirato contro HER2, costituito dal trastuzumab, un anticorpo IgG1 umanizzato anti-HER2, unito mediante un linker scindibile tetrapeptidico ad un analogo della camptotecina, che è un inibitore della topoisomerasi I. Il complesso linker-citotossico è chiamato deruxtecan. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) è stato

progettato con alcune caratteristiche specifiche che ne migliorano l'efficacia e ne limitano la tossicità, rispetto agli anticorpi farmaco-coniugati (o antibody drug conjugate, ADC) di precedente generazione. Il citotossico è caratterizzato da un effetto inibente potenziato contro la topoisomerasi I, migliorato rispetto ad altri analoghi della camptotecina. T-DXd inoltre ha un rapporto farmaco-anticorpo pari a 8, più alto degli altri ADCs presenti attualmente in pratica clinica (con rapporto farmaco-anticorpo di 3-4)^{1,2,3}. T-DXd ha una emivita sistemica breve e un linker peptidico molto stabile anche nel plasma, inoltre il linker è scisso specificatamente nelle cellule tumorali che esprimono alti livelli di catepsine. Infine, la alta permeabilità alle membrane del DXd permette il suo passaggio e lo svolgimento di attività antitumorale anche nelle cellule circostanti che possono anche non esprimere HER2 (bystander effect).

Inquadramento della malattia

Il carcinoma mammario è un tumore maligno che colpisce prevalentemente le donne ed è caratterizzato dalla proliferazione incontrollata di cellule trasformate che originano dal tessuto mammario. In Italia il carcinoma mammario rappresenta la quarta causa più comune di decessi correlati ai tumori e la sopravvivenza stimata a 5 anni è dell'87%, una delle più alte in Europa.

I principali fattori di rischio per il cancro al seno sono il sesso femminile, l'età avanzata e l'obesità nelle donne in post menopausa, probabilmente a causa di un aumento dei livelli di estrogeni. Altri fattori di rischio includono una precedente malattia benigna della mammella, l'uso di pillole anticoncezionali, la terapia ormonale combinata in post-menopausa, fattori genetici e ormonali. Di tutti i tumori al seno, i casi che presentano una sovra-espressione del fattore di crescita epidermico umano HER2 sono circa il 15% - 20% del totale e sono definiti HER2-positivi (HER2+). Il recettore 2 del fattore di crescita umano HER è coinvolto nella segnalazione cellulare, e se sovra-espresso, può contribuire a una replicazione cellulare incontrollata, segno distintivo del cancro. Questo sottotipo di tumore, prima dell'avvento di terapie mirate, era caratterizzato in generale da una prognosi più sfavorevole con sviluppo di recidive precoci ed esiti di sopravvivenza inferiori rispetto ai tumori HER2- negativi. La popolazione di pazienti HER2+ è generalmente di età più giovane e a cui spesso viene diagnosticata la malattia ad uno stadio già avanzato o metastatico (metastatic breast cancer – mBC). Inoltre, il sottogruppo di tumori HER2 positivi sviluppa in generale più frequentemente metastasi viscerali, soprattutto epatiche, polmonari e cerebrali, rispetto in particolare al sottotipo con recettori ormono-positivi HER2 negativo, caratterizzato viceversa da una più frequente presenza di metastasi ossee.

Il carcinoma mammario metastatico resta una malattia incurabile nonostante la sopravvivenza sia migliorata nel tempo (sopravvivenza mediana globale per tutti i sottotipi di circa 3 anni). Negli ultimi anni, i pazienti con tumore al seno HER2+ metastatico, grazie all'introduzione di nuove terapie HER2 mirate, hanno avuto un miglioramento della sopravvivenza globale mediana (median overall survival, mOS) più elevato rispetto ad altri sottotipi; infatti, la OS mediana è raddoppiata ed ha raggiunto i 57 mesi. Lo sviluppo di tali terapie, negli ultimi 30 anni, ha migliorato i risultati sia nelle

fasi precoci che avanzate della malattia e ne ha migliorato quindi la storia naturale. I dati più recenti ci dimostrano come circa il 50% delle pazienti sopravvive a 5 anni dalla diagnosi di tumore metastatico HER2 positivo. Una diagnosi di cancro al seno metastatico comporta in generale un notevole impatto sia a livello fisico che psicologico, con un impatto negativo sulla qualità della vita (HRQoL) dei pazienti, anche a causa della natura incurabile della malattia. La qualità della vita indipendentemente dal sottotipo è spesso ulteriormente aggravata da un'ampia gamma di sintomi correlati sia alla malattia che al trattamento, che ne condizionano il benessere fisico, sociale ed emotivo tra cui dolore, nausea, insonnia, affaticamento, mancanza di energia, perdita di capelli, diminuzione dell'interesse sessuale e mancanza di concentrazione, tutti fattori che hanno un impatto significativo sulla vita quotidiana dei pazienti. Anche la salute mentale è una dimensione importante dell'assistenza alle pazienti affette da mBC e impatta la HRQoL. Circa un terzo dei pazienti con mBC HER2+, infatti, può sviluppare ansia e un quarto può sviluppare depressione. La terapia di supporto psicologico, sia per i pazienti che per i caregiver, è di grande importanza per il decorso della malattia.

Profilo epidemiologico

Il report AIRTUM - I numeri del cancro in Italia⁴ - ha stimato una prevalenza per il 2021 di 834.200 donne che hanno avuto una diagnosi di tumore al seno, circa il 23,2% di tutti i casi di tumore, con 55.000 pazienti incidenti e 12.500 decessi. I pazienti con tumore al seno metastatico sono stimati per il 2021 essere circa 37.000 di cui circa 6.700 con tumore HER2+. I pazienti in trattamento dalla seconda linea in poi sono circa il 47% del totale, la popolazione potenzialmente eleggibile al farmaco è quindi di circa 2.413 pazienti annui.

Inquadramento terapeutico

In Italia, il farmaco comparatore di scelta in seconda o ulteriore linea metastatica, nei pazienti affetti da tumore della mammella HER2 positivo, dopo fallimento di un trattamento anti HER2 è rappresentato dal Kadcyła® (trastuzumab emtansine - T-DM1). Kadcyła® è approvato e rimborsato per pazienti con malattia metastatica HER2 positiva, precedentemente esposte a taxano e trastuzumab e la cui malattia sia progredita durante o entro sei mesi da un trattamento adiuvante con trastuzumab oppure in corso di trastuzumab per il trattamento della malattia metastatica o localmente avanzata inoperabile, grazie alle evidenze prodotte dagli studi registrativi di fase 3 Emilia e Th3resa. Kadcyła® è inoltre lo standard di cura raccomandato dalle linee guida nazionali ed internazionali fino al 2021. Nelle linee guida AIOM, pubblicate dal sistema nazionale delle linee guida, il trattamento con Kadcyła® è raccomandato dopo fallimento ad un trattamento a base di taxano e trastuzumab con qualità delle evidenze alta, e forza della raccomandazione F (forte). Kadcyła® è stato quindi fino a questo momento in Italia lo SOC di prima scelta di trattamento nelle pazienti con carcinoma mammario HER2 positivo in

prima linea metastatica e la cui ricaduta è avvenuta durante o entro sei mesi da un trattamento adiuvante con trastuzumab, oppure in seconda o ulteriore linea metastatica dopo fallimento di un trattamento anti HER2. Kadcyla® è il braccio comparatore dello studio clinico di fase 3 Destiny Breast 03 di confronto con Enhertu®, sul quale si basa la richiesta di rimborsabilità del dossier dell'azienda.

Efficacia clinica

L'efficacia clinica di Enhertu® si basa sullo studio registrativo DESTINY-Breast03 (DB03), uno studio randomizzato, a due bracci, multicentrico, open-label, controllato VS trastuzumab emtansine⁵. La randomizzazione è stratificata per le seguenti caratteristiche: status recettori ormonali (positivo o negativo), precedente trattamento con pertuzumab, storia di metastasi viscerali. Fattori di stratificazione sono stati: lo stato dei recettori ormonali, il precedente trattamento con pertuzumab e una storia di malattia viscerale. 524 pazienti sono stati randomizzati 1:1: 261 pazienti nel gruppo con T-DXd e 263 pazienti nel gruppo con T-DM1.

I principali criteri di inclusione riguardavano:

- Soggetti adulti con età = 18 anni;
- Cancro al seno documentato non resecabile o metastatico, con espressione di HER2+ determinato in accordo alle linee guida ASCO-CAP valutate nel laboratorio principale e che sia stato precedentemente trattato con trastuzumab e taxano per la malattia avanzata o metastatica o che sia progredito entro 6 mesi dopo un trattamento neoadiuvante o adiuvante con un regime comprendente trastuzumab e taxano;
- Progressione del tumore documentata da esami radiologici;
- Pazienti con tumore HER2+ confermato dal più recente campione di tessuto tumorale disponibile validato dalla valutazione del laboratorio centrale;
- Presenza di almeno una lesione misurabile secondo il RECIST versione 1,1;
- ECOG PS 0 o 1.

I pazienti hanno ricevuto T-DXd (5,4 mg/Kg ogni 21 giorni) o T-DM1 (3,6 mg/Kg ogni 21 giorni) in monoterapia.

Nel gruppo T-DXd la durata mediana di trattamento è stata di 14,3 mesi (range 0,7-29,8), mentre nel gruppo di controllo è stata di 6,9 mesi (range 0,7-25,1).

L'endpoint primario riguardava la sopravvivenza libera da progressione di malattia (PFS), definita come il tempo che intercorre tra la data di randomizzazione e la prima documentazione oggettiva della progressione radiografica della malattia o morte.

L'endpoint secondario chiave includeva la sopravvivenza globale (OS), definita come il tempo dalla randomizzazione alla data di morte per qualsiasi causa.

Efficacia – Progression Free Survival

La PFS secondo BICR è risultata essere significativamente maggiore nei pazienti che hanno ricevuto T-DXd rispetto a quelli che hanno ricevuto T-DM1, con mediana non raggiunta VS 6,8 mesi. L'Hazard Ratio (IC95%) risulta di 0,28 (0,22-0,47) $p=7,8 \times 10^{-22}$. Il risultato è inoltre clinicamente significativo, con aumento della mediana di PFS con il trattamento con T-DXd che è triplicata rispetto alla mediana di PFS di T-DM1.

Efficacia – Sopravvivenza globale

Sopravvivenza globale (OS): endpoint secondario chiave, al momento della prima analisi ad interim del 21 Maggio 2021, mediane non raggiunte in entrambi i bracci, il tasso la sopravvivenza globale a 12 mesi è risultato del 94,1% (95% CI: 90,3-96,4) nei pazienti che hanno ricevuto T-DXd e 85,9% (95% CI: 80,9-89) in quelli che hanno ricevuto T-DM1. L'Hazard Ratio (IC95%) risulta di 0,56 (range 0,36-0,86) con una significatività statistica non ancora raggiunta per immaturità dello studio ($p=0,007172$, con un livello soglia di significatività per la prima analisi ad interim che era calcolato essere $P < .000265$).

Efficacia – Tasso di risposta obiettiva

Il tasso di risposta obiettiva (ORR) risulta essere significativamente maggiore nei pazienti che hanno ricevuto T-DXd, 79,7%, rispetto a quelli che hanno ricevuto T-DM1, 34,2%, $p < 0,0001$, con 42 pazienti nel braccio con T-DXd che hanno ottenuto una risposta completa, rispetto a 23 nel braccio T-DM1, con un tasso di controllo di malattia del 96,6% nel braccio T-DXd verso il 76,8% in quello di T-DM1.

Sicurezza e tollerabilità

Il profilo di tollerabilità di Enhertu® è risultato peggiorativo rispetto al braccio di controllo. Con una durata mediana di trattamento di 14,3 mesi (range 0,7-29,8), le reazioni avverse di qualsiasi grado correlate al trattamento con T-DXd riportate più frequentemente nello studio (=20%) sono state: neutropenia (42,8%), anemia (30,4%), leucopenia (30,0%), trombocitopenia (24,9%), nausea (72,8%), vomito (44,0%), diarrea (23,7%), costipazione (22,6%), fatigue (44,7%), aumento delle AST (23,3%), aumento delle ALT (19,5%), diminuzione dell'appetito (26,1%) e alopecia (36,2%).

Con una durata mediana di trattamento di 6,9 mesi (range 0,7-25,1) per T-DM1, gli eventi avversi più comuni di qualsiasi grado osservati nei pazienti trattati con T-DM1 rispetto a T-DXd sono stati la trombocitopenia (51,7% vs 24,9%), l'aumento delle AST (37,2% vs 23,3%) e l'aumento delle ALT (27,2% vs 19,5%). Nel braccio di trattamento con T-DM1 sono stati anche riportati fatigue (nel 29,5% dei casi) e nausea (nel 26,7% dei casi).

Mortalità

Nel trial DB03 non si sono osservate morti legate alla tossicità dei trattamenti. Il TEAE (treatment emergent adverse events) più comune che ha causato l'interruzione del trattamento è stata la malattia polmonare interstiziale (ILD) o polmonite per i pazienti che erano in trattamento con T-DXd

(8,2%) e la trombocitopenia per i pazienti in trattamento con T-DM1 (2,7%). Tra i TEAE che hanno causato una riduzione della dose, i più comuni sono stati nausea (6,2%) e neutropenia (3,5%) per i pazienti che erano in trattamento con T-DXd e trombocitopenia (4,2%) e diminuzione di ALT e AST (2,7% ciascuno) per i pazienti in trattamento con T-DM1.

Qualità della vita

Nello studio DB03 sono stati raccolti dati relativi all'impatto del trattamento con T-DXd rispetto a T-DM1 sulla qualità della vita, attraverso questionari che utilizzano scale validate a livello internazionale. In particolare, lo stato globale di salute e di qualità di vita raccolto attraverso il questionario EORTC QLQ-C30 rappresenta la principale fonte dei risultati sulla qualità di vita riportati dal paziente (o Patient Reported Outcomes /PRO) in questo studio. In aggiunta, nello studio sono stati anche valutati l'andamento dei sintomi specifici del tumore della mammella, con il questionario EORTC QLQ-BR45, e il questionario EQ-5D-5L. I risultati dimostrano che T-DXd mantiene o migliora la qualità di vita rispetto a T-DM1 in tutte le sotto-scale pre-specificate del QLQ-C30, con un tempo mediano al deterioramento nello stato globale di salute di 9,7 mesi, verso gli 8,3 mesi di T-DM1 (HR 0,88 p=0,2829). Dai risultati complessivi delle diverse dimensioni valutate dal QLQ-C30 si evidenzia in particolare che il tempo al deterioramento per il parametro legato all'emotività e quello molto importante del sintomo dolore vengono allungati in maniera statisticamente significativa con T-DXd rispetto a T-DM1. Anche i risultati dell'analisi secondaria di qualità di vita del questionario QLQ-BR45 confermano che la qualità di vita dei pazienti trattati con T-DXd è mantenuta nel corso del trattamento, rispetto ai pazienti trattati con T-DM1. Significativamente più lungo con T-DXd rispetto a T-DM1 è risultato inoltre il tempo mediano al deterioramento definitivo dei sintomi legati al braccio (mediana rispettivamente di 11,1 verso 7 mesi; Stratified log-rank P-value di 0,0033 e HR di 0,70)⁶. Anche il tempo mediano al deterioramento definitivo valutato attraverso la Visual Analog Scale (VAS) del questionario EQ-5D-5L si è dimostrato significativamente più lungo nel braccio T-DXd rispetto a T-DM1 (mediana rispettivamente di 13,2 verso 8,5 mesi; Stratified log-rank P-value di 0.0354, HR di 0.77), confermando quindi che il beneficio di efficacia di T-DXd si traduce per le pazienti con tumore della mammella HER2 positivo anche nel mantenimento di una buona qualità di vita rispetto all'attuale standard di cura dalla seconda linea di trattamento in avanti.

Riconoscimento dell'innovatività

Sulla base dei criteri per la classificazione dei farmaci innovativi e dei farmaci innovativi oncologici individuati con la determina AIFA n. 1535/2017 ai sensi dell'articolo 1, comma 402 della legge 11 dicembre 2016, n. 232, viene riconosciuta l'innovatività terapeutica del farmaco per l'indicazione rimborsata con una validità prevista di 36 mesi, dal 04/07/2023 al 03/07/2026. Per ulteriori dettagli si rinvia al report di valutazione dell'innovatività pubblicato sul sito dell'AIFA alla pagina: [Farmaci innovativi | Agenzia Italiana del Farmaco \(aifa.gov.it\)](#).

Tabella 4

FARMACO	PRINCIPIO ATTIVO	INDICAZIONI SSN	INNOVAZIONE TERAPEUTICA	DATA G.U. (EFFICACIA)	DATA SCADENZA
Enhertu®	Trastuzumab-deruxtecan	In monoterapia è indicato 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.	Innovativo	04/07/2023	03/07/2026

Costo del trattamento

Tabella 5

Principio attivo	Trastuzumab deruxtecan
ATC V livello	L01XC41
Specialità	Enhertu®
Confezione	Enhertu® 100mg polvere per concentrato per infusione in confezione da 1 flaconcino.
Prezzo al pubblico (IVA esclusa)	€ 3.849,66
Prezzo ex-factory al lordo delle riduzioni di legge, IVA esclusa	€ 2.332,56
Dose raccomandata in RCP	La dose raccomandata di Enhertu® è di 5,4 mg/kg somministrata come infusione endovenosa una volta ogni 3 settimane (ciclo di 21 giorni) fino alla progressione della malattia o alla comparsa di tossicità inaccettabile.
Numero confezioni per la durata del trattamento	Tenuto conto della durata mediana di trattamento da studio registrativo pari a 14,3 mesi e di un peso medio di 65 Kg, il numero di confezioni necessarie per ciascun trattamento è di 72,7.

Costo ex-factory al lordo delle riduzioni di legge per la durata del trattamento per paziente a carico del SSN, IVA esclusa	€ 169.577,53 €
Condizioni negoziali	Sconto obbligatorio sul prezzo ex factory, da praticarsi alle strutture sanitarie pubbliche, ivi comprese le strutture sanitarie private accreditate con il Servizio Sanitario Nazionale, come da condizioni negoziali.

Valutazioni Economiche

L'azienda ha presentato un'analisi di costo-efficacia in cui la terapia con Enhertu® è stata confrontata con Kadcyra®, farmaco di scelta in seconda o ulteriore linea metastatica, nei pazienti affetti da tumore della mammella HER2 positivo, dopo fallimento di un trattamento anti HER2. Nella tabella 6 si riportano le principali caratteristiche del modello farmacoeconomico presentato dall'azienda.

Tabella 6

Popolazione oggetto di analisi	Pazienti HER2-positivo affette da carcinoma mammario non resecabile (uBC) e/o carcinoma mammario metastatico (mBC) precedentemente trattate con trastuzumab e un taxano.
Prospettiva analisi	Servizio Sanitario Nazionale.
Comparatori	Trastuzumab-emtansine (T-DM1) somministrato mediante infusione endovenosa alla dose di 3,6 mg/kg una volta ogni 3 settimane.
Orizzonte temporale	Lifetime (40 anni).
Tasso di sconto	3% annuo per costi e benefici.
Outcome di salute	QALYs e Anni di vita guadagnati.
Tipologia del modello	Partitioned Survival Model a tre stati di salute
Fonti dati di efficacia	<p><u>Progression Free Survival</u>: Studio clinico DB03 (studio registrativo di fase III del farmaco T-DXd);</p> <p><u>Overall Survival</u>: Studio clinico DB03Studio clinico EMILIA (studio registrativo di fase III del farmaco T-DM1; follow up mediano di 47,8 mesi)⁷.</p> <p><u>Estrapolazione dei dati di efficacia a lungo termine</u> mediante curve parametriche selezionate sulla base dei criteri AIC e BIC, ispezione visiva e plausibilità clinica. Per quanto riguarda l'OS:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> Fino al punto temporale di 20 mesi sono stati utilizzati i dati Kaplan-Meier (KM) da DB03 per i bracci T-DXd e T-DM1. Per stimare l'OS per T-DM1 dopo 20 mesi, i modelli parametrici standard sono stati adattati all'OS dallo studio EMILIA. L'OS per T-DXd dopo 20 mesi è stata calcolata applicando l'hazard ratio (HR) da DB03 alla curva creata per il braccio T-DM1.
Fonti dati di utilità	<p>Allo stato libero da progressione sono stati applicati a T-DXd e T-DM1 valori di utilità ottenuti da DB03. Per lo stato di salute con progressione, le caratteristiche del DB03 sono state implementate con l'algoritmo di Lloyd et al. (2006)⁸. Lo scenario di base non considera il decremento dell'utilità perché le utilità degli stati di salute derivano dai dati DB03 e si presume che includano la disutilità.</p>
Fonti dati di costo	<ul style="list-style-type: none"> Costi farmaci: prezzi ex-factory al netto delle riduzioni di legge, laddove applicabili; durata del trattamento basata sulla durata mediana osservata nel trial. Costi di somministrazione: tariffa DRG 410⁹ (abbattuta del 90% per i farmaci ad alto costo)¹⁰; Costi per stato di salute: stima del consumo di risorse da expert opinion; valorizzazione mediante il Tariffario delle prestazioni specialistiche e ambulatoriali.¹¹ Costi per la gestione degli eventi avversi (di grado =3 con un'incidenza maggiore o uguale al 5%): incidenza rilevata nello studio clinico DB03 e costi unitari ottenuti dalla letteratura.¹² Costi dei trattamenti successivi: i costi dei farmaci sono stati ottenuti da Farmadati¹³, mentre i costi di somministrazione sono allineati ai costi di somministrazione di seconda linea. La proporzione di pazienti che riceve ciascuna delle opzioni di trattamento successivo è stata ottenuta da DB03. Costi di fine vita (una tantum): da letteratura.¹⁴ <p>Tutti i costi sono stati aggiornati secondo gli indici dei prezzi al consumo.¹⁵</p>
Assunzioni principali	<ul style="list-style-type: none"> Stima della Curva di OS nel braccio T-Dxd: applicazione dell'HR di T-Dxd vs T-DM1 (fonte DB03) alla OS del braccio T-DM1, assumendo che il rischio rimanga costante nel tempo. Si è ipotizzato che tutti i pazienti siano trattati fino alla morte con terapia successiva. Per ciascun gruppo di trattamento incluso nelle opzioni terapeutiche successive (ad es. terapia ormonale), è stato scelto un trattamento di riferimento. La tariffa associata alla somministrazione endovenosa di tutte le terapie è stata abbattuta del 90%.
Analisi di sensibilità	<p>Analisi di sensibilità probabilistica (PSA) e analisi di sensibilità deterministica (DSA).</p>

Valutazione della qualità delle analisi farmaco-economiche

La qualità dell'analisi di costo-efficacia è stata valutata utilizzando una checklist riadattata rispetto a quella di Philips et al. 2004. Su un totale di 31 criteri, 26 sono stati considerati pienamente rispettati, 3 parzialmente soddisfatti e 1 criterio non risulta applicabile.

Assunzioni ed altri elementi di incertezza dell'analisi

Di seguito si elencano le principali assunzioni della valutazione economica presentata, evidenziando come eventualmente l'incertezza sottostante sia stata gestita all'interno dell'analisi:

Tabella 7

Assunzioni	Fonti e giustificazioni	Gestione dell'incertezza
Stima della Curva di OS nel braccio T-Dxd: applicazione dell'HR di T-Dxd vs T-DM1 (fonte DB03) alla OS del braccio T-DM1, assumendo che il rischio rimanga costante nel tempo.	Opinione di clinici esperti	Analisi di scenario cfr. Tabella 9
Si è ipotizzato che tutti i pazienti siano trattati fino alla morte con terapia successiva.	Opinione di clinici esperti	N.A.
Per ciascun gruppo di trattamento incluso nelle opzioni terapeutiche successive (ad es. terapia ormonale), è stato scelto un trattamento di riferimento.	Opinione di clinici esperti	N.A.
La distribuzione dei trattamenti successivi riflette quella dello studio DB03.	L'azienda ritiene che l'approccio più corretto sia quello di utilizzare la distribuzione dei trattamenti successivi come da DB03, il cui impatto viene riflesso anche nell'efficacia.	Revisione UVE del caso-base presentato dall'azienda. Motivazione: la distribuzione dei trattamenti da DB-03 non riflette il contesto italiano in quanto include nel braccio di confronto la presenza di pertuzumab, oltre che trastuzumab deruxtecan. Tuttavia, il primo non è autorizzato in linee successive alla prima ed il secondo non risulta ancora rimborsato in tale setting.
Il costo dei trattamenti è stato calcolato sulla base delle	Per coerenza con il calcolo del costo dei trattamenti richiesto	Revisione UVE del caso-base presentato dall'azienda. Costo

rispettive durate mediane di trattamento osservate nel trial.	nella sez. D del Dossier a supporto della domanda di rimborsabilità e prezzo di un medicinale.	dei trattamenti calcolati sulla base delle curve TTD estrapolate lungo l'orizzonte temporale dell'analisi. Motivazione: approccio più comunemente utilizzato nei Partitioned Survival Model per modellizzare il costo dei trattamenti farmacologici, nel caso in cui i trattamenti siano somministrati fino a progressione o tossicità. ¹⁶
---	--	---

Modifiche apportate al modello farmaco-economico trasmesso dall'azienda

Sulla base del modello fornito dall'azienda in formato aperto, sono state effettuate le seguenti modifiche:

1. Il prezzo di Enhertu® è stato imputato al lordo delle riduzioni di legge e al netto dello sconto obbligatorio sul prezzo ex factory come da accordo negoziale.
2. Il prezzo di Kadcyra® e di tutti i trattamenti successivi sia nella seconda linea che nella terza linea di trattamento considerati nel modello sono stati imputati al netto delle riduzioni di legge e al netto degli sconti obbligatori sul prezzo ex factory.
3. Le percentuali di distribuzione dei trattamenti successivi sono state rimodulate sulla base di un confronto con l'esperto clinico AIFA.
4. Calcolo dei costi dei trattamenti sulla base delle curve TTD estrapolate lungo l'orizzonte temporale considerato.

Risultati della valutazione farmaco-economica dopo la revisione

Tenuto conto della revisione del modello di costo-efficacia e adottando le assunzioni più conservative nella prospettiva di tutela della salute, ovvero quelle più pessimistiche rispetto all'efficacia della nuova terapia, i risultati delle analisi in termini di costo-efficacia incrementale (ICER) sono pari a:

Tabella 8

Valori attesi scontati	Trastuzumab emtansine [A]	Trastuzumab deruxtecan [B]	Differenza [Δ=B-A]	ICER
Costi totali	██████████	██████████	65.170,34 €	
Anni di vita	3,85	6,32	2,47	26.410,82 €
QALYs	2,30	4,19	1,89	34.524,10 €

Analisi di scenario a cura dell'Ufficio Valutazioni Economiche (UVE)

È stata svolta un'analisi di scenario al fine di ricalcolare l'ICER di trastuzumab deruxtecan vs. trastuzumab emtansine dalla prospettiva del SSN, al variare di alcuni parametri e assunzioni del modello di costo-efficacia fornito dall'azienda. La tabella 9 presenta i risultati dell'analisi di scenario.

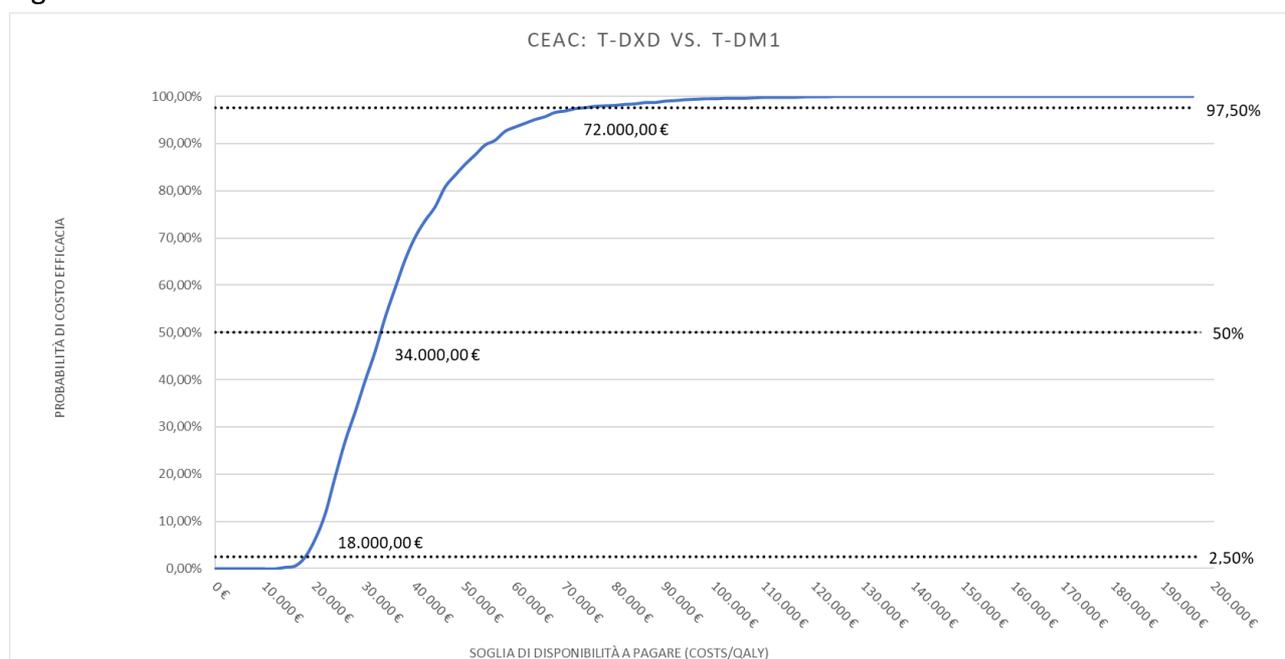
Tabella 9

	Caso-base	Scenario alternativo	ICER (QALY)
1	Stima della Curva di OS nel braccio T-Dxd: applicazione dell'HR di T-Dxd vs T-DM1 (fonte DB03) alla OS del braccio T-DM1.	HR pari a 0,55 (DB03) fino a 110 mesi seguito da HR pari a 1	38.881,79 €
		HR pari a 0,55 (DB03) fino a 25 mesi seguito da HR pari a 1	63.540,88 €
2	Orizzonte temporale lifetime (40 anni)	25 anni	36.481,21 €
3	Orizzonte temporale lifetime (40 anni)	10 anni	54.007,52 €
4	Prezzo ex-factory di Enhertu® al lordo delle riduzioni di legge	Prezzo ex-factory di Enhertu® al netto delle riduzioni di legge	28.123,83 €
5	Costo dei trattamenti calcolato utilizzando le curve TTD dello studio DB03	Costo dei trattamenti calcolato su durata mediana da DB03	22.115,22 €

Curva di accettabilità di costo-efficacia (CEAC)

L'incertezza dei risultati di costo-efficacia incrementali viene rappresentata mediante la curva di accettabilità, attraverso la quale viene illustrata la probabilità che il trattamento sia costo-efficace rispetto all'alternativa terapeutica considerata, a diversi livelli di valori soglia individuati.

Figura 1. Curva di accettabilità di trastuzumab deruxtecan vs. trastuzumab emtansine



Iter regolatorio del prezzo e della rimborsabilità

Tabella 10

Fasi del processo regolatorio	Data/ Periodo di riferimento
Presentazione della domanda di rimborsabilità e prezzo	28 giugno 2022
Parere del Segretariato HTA	13 settembre 2022
Parere della CTS	30 settembre, 03-04-05 ottobre 2022 7-9, 14 e 16 novembre 2022
Approvazione delle schede del registro di monitoraggio https://www.aifa.gov.it/en/registri-e-piani-terapeutici1	30 settembre, 03-04-05 ottobre 2022
Riconoscimento dell'innovatività terapeutica https://www.aifa.gov.it/web/guest/farmaci-innovativi	7, 8, 9, 14 e 16 Novembre 2022
Parere del CPR	20-21-22 marzo 2023 23-24-25-26 maggio 2023
Durata dell'accordo negoziale	12 mesi
Deliberazione del CdA	21 giugno 2023
Pubblicazione in GU	3 luglio 2023
Prima versione approvata del report tecnico-scientifico	15 dicembre 2023
Versione finale approvata del report tecnico-scientifico	29 dicembre 2023

Registri di monitoraggio

In questa sezione saranno pubblicati gli approfondimenti relativi ai dati raccolti attraverso il registro di monitoraggio di Enhertu® nel momento in cui saranno richiesti dalle Commissioni AIFA, o previsti ad esito di procedure di rinegoziazione del prezzo e/o della rimborsabilità.

Commenti dell'azienda titolare dell'AIC di Enhertu®

In questa sezione si riportano i commenti presentati dall'azienda titolare dell'AIC di Enhertu® relativamente al contenuto del presente report:

- I dati aggiornati sulla sicurezza e tollerabilità di Enhertu® (DCO 7 settembre 2021) considerando complessivamente tutti gli eventi avversi osservati di qualsiasi grado e di grado pari e superiore a 3, mostrano un profilo simile tra i due bracci di trattamento, tenendo in

considerazione in particolare che le durate di trattamento osservate nello studio registrativo erano oltre il doppio con T-DXd rispetto a T-DM1.¹⁷

- I risultati di costo-efficacia riportati nelle Tabelle 8 e 9 del presente report sono stati calcolati sulla base del prezzo massimo di cessione di Enhertu® ottenuto ad esito dell'ammissione alla rimborsabilità per tale indicazione terapeutica (GU Serie Generale n.153 del 03-07-2023). Con GU nr. 296 del 20.12.23 Enhertu® è stato ammesso alla rimborsabilità per due nuove indicazioni: "Enhertu in monoterapia è indicato 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" e "Enhertu in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con adenocarcinoma dello stomaco o della giunzione gastroesofagea (GEJ) avanzato HER2-positivo, che hanno ricevuto un precedente regime a base di trastuzumab".

La conseguente revisione del prezzo massimo di cessione ospedaliera porta a degli scenari di costo-efficacia migliorativi rispetto a quanto riportato nel presente report tecnico.

Referenze bibliografiche

- ¹ Ogitan Y, Aida T, Hagihara K, Yamaguchi J, Ishii C, Harada N, et al. DS-8201a, A Novel HER2-Targeting ADC with a Novel DNA Topoisomerase I Inhibitor, Demonstrates a Promising Antitumor Efficacy with Differentiation from T-DM1. *Clin Cancer Res.* 2016;22(20):5097-108.
- ² Takashi N KS, Takahiro J, Yuki A, Toshinori A. The Latest Research and Development into the Antibody–Drug Conjugate, [fam-] Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a), for HER2 Cancer Therapy. The Pharmaceutical Society of Japan; 2018.
- ³ Trail PA, Dubowchik GM, Lowinger TB. Antibody drug conjugates for treatment of breast cancer: Novel targets and diverse approaches in ADC design. *Pharmacol Ther.* 2018;181:126-42.
- ⁴ AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2021.
- ⁵ *DS-8201a Versus T-DM1 for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Previously Treated With Trastuzumab and Taxane [DESTINY-Breast03] - Full Text View - ClinicalTrials.gov.*
- ⁶ Daiichi-Sankyo. Clinical Study Report DS8201-A-U302 Version 1.0. 2021. *Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Previously Treated With Trastuzumab and Taxane [DESTINY-Breast03] - Full Text View - ClinicalTrials.gov.*
- ⁷ Diéras V, Miles D, Verma S, Pegram M, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):732–42.
- ⁸ Lloyd, A., et al., *Health state utilities for metastatic breast cancer.* *Br J Cancer,* 2006. **95**(6): p. 683-90.
- ⁹ Decreto del Ministero della Salute 18 ottobre 2012. *Tariffe delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti, per tipo di ricovero.* Available from: <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderPdf.spring?seriegu=SG&datagu=28/01/2013&redaz=13A00528&artp=1&art=1&subart=1&subart1=10&vers=1&prog=001>
- ¹⁰ Conferenza delle regioni e delle province autonome. *Accordo interregionale per la compensazione della mobilità sanitaria. Versione in vigore per le attività dell'anno 2019.*
- ¹¹ Decreto del Ministero della Salute 18 ottobre 2012. *Tariffe delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale.* Available from: <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderPdf.spring?seriegu=SG&datagu=28/01/2013&redaz=13A00528&artp=3&art=1&subart=1&subart1=10&vers=1&prog=001>
- ¹² Favaretto, A., et al., *Il Costo Degli Eventi Avversi Associati ad Afatinib, Erlotinib e Gefitinib Nel Trattamento del Tumore del Polmone non a Piccole Cellule con Mutazione EGFR.* *Global & Regional Health Technology Assessment,* 2017. **4**(1): p. grhta.5000270.
- ¹³ Archivio Farmadati. Available from: <https://gallery.farmadati.it/Home.aspx>.
- ¹⁴ Lazzaro, C., et al., *An Italian cost-effectiveness analysis of paclitaxel albumin (nab-paclitaxel) versus conventional paclitaxel for metastatic breast cancer patients: the COSTANza study.* *Clinicoecon Outcomes Res,* 2013. **5**: p. 125-35.

¹⁵ ISTAT. *Indice dei prezzi al consumo per le rivalutazioni monetarie. 2021*; Available from: <https://www.istat.it/it/archivio/30440>.

¹⁶ Woods B, Sideris E, Palmer S, Latimer N, Soares M. NICE DSU Technical Support Document 19. Partitioned Survival Analysis for Decision Modelling in Health Care: A Critical Review. 2017; Available from <http://www.nicedsu.org.uk>.

¹⁷ Erika P. Hamilton et al., Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) versus trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients (pts) with HER2-positive (HER2+) unresectable and/or metastatic breast cancer (mBC): Safety follow-up of the randomized, phase 3 study DESTINY-Breast03. *JCO* 40, 1000-1000(2022).