

## Metodevarsel

### 1. Status og oppsummering

## Pertuzumab og trastuzumab i kombinasjon (Phesgo) til behandling av tidlig brystkreft og metastatisk brystkreft

### 1.1 Oppsummering

Metoden omfatter en ny kombinasjon av to eksisterende virkestoffer. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) (1, 2). Metoden har MT i USA (3, 4).

1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: L01XY02 Virkestoffnavn: Pertuzumab/trastuzumab Handelsnavn: Phesgo Legemiddelform: Injeksjonsvæske, oppløsning i hetteglass MT-søker/innehaver: Roche (1)	<input checked="" type="checkbox"/> Legemiddel <input type="checkbox"/> Annet: <i>diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak</i> <b>1.4 Tag (merknað)</b> <input type="checkbox"/> Vaksine <input type="checkbox"/> Genterapi <input type="checkbox"/> Medisinsk stråling <input type="checkbox"/> Companion diagnostics <input type="checkbox"/> Annet:	<input checked="" type="checkbox"/> Spesialisthelsetjenesten <input type="checkbox"/> Folketrygd: blåresept <input type="checkbox"/> Kommune <input type="checkbox"/> Annet:	Kreftsykdommer; Brystkreft
1.7 Bestillingsanbefaling	1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering		
<b>Metodevurderinger</b> <input type="checkbox"/> Fullstendig metodevurdering <input type="checkbox"/> Hurtig metodevurdering (CUA) <input checked="" type="checkbox"/> Forenklet vurdering <input type="checkbox"/> Avvente bestilling <input type="checkbox"/> Ingen metodevurdering <b>Kommentar:</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Klinisk effekt relativ til komparator <input checked="" type="checkbox"/> Sikkerhet relativ til komparator <input checked="" type="checkbox"/> Kostnader / Ressursbruk <input type="checkbox"/> Kostnadseffektivitet <b>Kommentar:</b>		
	<input type="checkbox"/> Juridiske konsekvenser <input type="checkbox"/> Ethiske vurderinger <input type="checkbox"/> Organisatoriske konsekvenser <input type="checkbox"/> Annet		

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarslere. Metodevarslere som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres på [nyemetoder.no](http://nyemetoder.no). For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarslere og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](http://Om.MedNytt).

## 2. Beskrivelse av metoden

### Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Brystkreft er den hyppigste formen for kreft hos kvinner. I 2018 fikk 3 534 kvinner invasiv brystkreft og 369 kvinner fikk diagnosen DCIS (ductalt carcinoma in situ), forstadium til brystkreft for første gang (5). Brystkreft rammer først og fremst kvinner over 50 år. Risikoen stiger med alderen, men spredte tilfeller forekommer også under 30-års alder. Sykdommen karakteriseres ved svært varierende forløp, fra langsomt voksende tumorer som holder seg til brystkjertelen uten å metastasere, til raskt voksende tumorer med tidlig fjernmetastasing (6). Tidlig brystkreft er svulster <5 cm som ikke har spredd seg forbi brystet eller de aksillære (nærmeste) lymfeknutene, dvs. stadium I, IIA, IIB og IIIA (7, 8).

HER2 (Human Epidermal growth factor Receptor 2) er reseptorer som uttrykkes i noen kreftceller og kan brukes som mål ved målrettet behandling. Pertuzumab og trastuzumab er HER2-rettede legemidler som allerede er i bruk ved behandling av pasienter med HER2-positiv brystkreft i Norge. HER2-positiv brystkreft er assosiert med aggressiv sykdom, men prognosen har bedret seg etter at HER2-rettet behandling med trastuzumab ble tatt i bruk (8).

Av pasienter med tidlig brystkreft er ca. 60 pasienter/år aktuelle for neoadjuvant behandling og ca. 140 pasienter/år aktuelle for adjuvant behandling med pertuzumab og trastuzumab. Noen av pasientene som er aktuelle for adjuvant behandling har allerede fått neoadjuvant behandling. Det tilsvarer totalt ca. 240-300 pasienter per år.

### Dagens behandling

Ved behandling av brystkreft skiller man mellom lokalisert sykdom (i bryst og evt. regionale lymfeknuter) og metastaserende sykdom. Ved lokalisert brystkreft er målsetningen alltid kurativ. Ved spredning finnes det i dag ikke kurativ behandling. Målet er da å lindre symptomer og å holde sykdommen under kontroll. Flere behandlingsmåter kombineres for å gi best mulig behandlingsresultat og for å gi den enkelte pasient muligheter for å bevare brystet, f.eks. kirurgi, cellegift/kjemoterapi, strålebehandling, hormonbehandling og målrettede legemidler. Svulstens størrelse og egenskaper, eventuell lymfeknutespredning og pasientens alder vil ha betydning for hvilken behandling som velges (6). I dette metodevarslet er det fokus på HER2-rettet behandling.

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft (8) angir retningslinjer for behandling av brystkreft i Norge. Den ble sist oppdatert i mai 2020. I handlingsprogrammet angis følgende behandling for pasienter med HER2-positiv brystkreft:

Neoadjuvant behandling innebærer systemisk behandling før lokal behandling (kirurgi og/eller strålebehandling), og gis primært til de som har inoperabel brystkreft for å krympe tumoren.

Pasienter med lokalavansert HER2-positiv brystkreft bør tilbys (neo)adjuvant behandling med 12 uker taksan (paklitaxel ukentlig eller docetaxel hver 3. uke) i kombinasjon med trastuzumab og pertuzumab hver 3. uke. Ev. kan behandlingen først startes med EC90 x 4 (antracyklinholdig kjemoterapi med epirubicin og cyklofosamid). Grunnlaget er optimal skrumpling av store svulster før kirurgisk behandling. Pertuzumab/trastuzumab-behandlingen gis i totalt 12 mnd. uavhengig av om operasjonen viste pCR eller ikke.

Adjuvant medikamentell behandling gis etter kirurgi og ev. strålebehandling, med den hensikt å fjerne eventuelle gjenværende kreftceller. Lymfeknutenegative pasienter som har tumorstørrelse > 2 cm anbefales EC90 x 4 etterfulgt av 12 ukers behandling med taksan i kombinasjon med trastuzumab hver 3. uke etterfulgt av videre behandling med trastuzumab hver 3. uke til totalt 17 kurer. Hos lymfeknutenegative pasienter med tumorstørrelse ≤2 cm anbefales å utelate antracyklinholdig kjemoterapi. Pasienter med lymfeknutepositiv sykdom bør få pertuzumab i tillegg til trastuzumab.

Målet med systemisk behandling av metastatisk/avansert brystkreftsykdom er å hindre sykdomsprogresjon og å lindre symptomer med så liten toksisitet som mulig samt om mulig å forlenge overlevelsen.

Anbefalte regimer for pasienter med HER2-positiv metastatisk brystkreft er følgende:

Førstelinjehandling: taksan + trastuzumab + pertuzumab

Andre-/tredjelinjehandling: trastuzumabemtansin hver 3. uke.

Fjerdelinje (ev. tredjelinje) -behandling:

• Pegylert liposomalt doxorubicin (PLD) (490) hver 28. dag.

• Non-pegylert liposomalt doxorubicin (491–493) hver 21. dag.

### Virkningsmekanisme

Pertuzumab binder til subdomenet II og trastuzumab binder til subdomenet IV av HER2 (Human Epidermal growth factor Receptor 2) og hindrer dermed dimerisering av HER2 med andre HER-reseptorer. Viktige signalveier hemmes hvilket resulterer i henholdsvis cellevekststopp via hemming av HER2-medierte celleproliferasjonen og apoptose via antistoffmediert cellulær cytotoxicitet (ADCC) (3).

### Tidligere godkjent indikasjon

Perjeta (pertuzumab) og Herceptin (trastuzumab) er indisert til behandling av brystkreft. For fullstendig omtale av godkjente indikasjoner se hhv. preparatomtalen for Perjeta (9) og preparatomtalen for Herceptin (10).

<p><b>Mulig indikasjon</b></p>	<p><u>Tidlig brystkreft</u> Til bruk i kombinasjon med kjemoterapi ved</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• neoadjuvant behandling av voksne pasienter med HER2-positiv, lokalavansert, inflammatorisk eller tidlig stadium av brystkreft med høy risiko for tilbakefall</li> <li>• adjuvant behandling av voksne pasienter med HER2-positiv tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall</li> </ul> <p><u>Metastatisk brystkreft</u> Til bruk i kombinasjon med docetaxel hos voksne pasienter med HER2-positiv metastatisk eller lokalt tilbakevendende inoperabel brystkreft, som tidligere ikke har fått HER2-rettet behandling eller kjemoterapi for metastatisk sykdom.</p>
<p><b>Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics</b> [Dersom metoden dreier seg om companion diagnostics, skriver FHI om testen her]</p>	<p><input type="checkbox"/> Metoden <b>vil medføre</b> bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) <input checked="" type="checkbox"/> Metoden <b>vil ikke medføre</b> bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis)</p> <p>Kommentar fra FHI:</p>

### 3. Dokumentasjonsgrunnlag

#### 3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en randomisert, åpen klinisk studie:

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
<p>Pasienter med operabel eller lokalavansert/inflammatorisk HER2-positiv brystkreft (stadium II til IIIC) med primærtumor &gt; 2 cm eller lymfeknutepositive, N = 500</p>	<p>FDC med Pertuzumab og Trastuzumab sc + kjemoterapi</p>	<p>Pertuzumab iv + Trastuzumab iv + kjemoterapi</p>	<p>Ctrough (serum konsentrasjon) av pertuzumab resp. trastuzumab under syklus 7 (predose syklus 8); tpCR (Prosent av pasientene med total patologisk komplett respons); IDFS (invasive disease free survival)</p>	<p><a href="#">FeDeriCa NCT03493854</a>, Fase III</p>	<p>Data på Ctrough og tpCR foreligger. Resultat av iDFS-analysen er ikke ferdig.</p>

#### 3.2 Metodevurderinger og -varsel

<p><b>Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -</b></p>	<p>- Metoden er foreslått til nasjonal vurdering (for status se NyeMetoder; med avgrensning på tidlig HER2-positiv brystkreft: <a href="#">ID2013_002 + ID2013_007</a>; <a href="#">ID2015_023</a> og <a href="#">ID2017_107</a>; med avgrensning på kun Herceptin: <a href="#">ID2013_021</a>).</p> <p>- Utstyret/fremgangsmåten, men med en annen indikasjon/andre indikasjoner er foreslått til nasjonal vurdering (for status se NyeMetoder, med avgrensning på kun Herceptin: <a href="#">ID2013_017</a>).</p> <p>- Andre behandlingsmetoder/diagnostiske tester/fremgangsmåter som omfatter samme indikasjon er foreslått til nasjonal metodevurdering (for status se Nye metoder <a href="#">ID2013_004 + ID2013_009</a> og <a href="#">ID2019_053</a>).</p>
<p><b>Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -</b></p>	<p>Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (11).</p>
<p><b>Metodevarsel</b></p>	<p>Det foreligger minst et relevant metodevarsel (1, 12).</p>

### 4. Referanser

1. Specialist Pharmacy Service, NHS. Pertuzumab + trastuzumab. [Oppdatert 1. juli 2020]. Hentet fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/pertuzumab-trastuzumab/>.

2. Committee for medicinal products for human use (CHMP) - Agenda for the meeting on 25-28 May 2020. EMA. Hentet fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-25-28-may-2020-meeting\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-25-28-may-2020-meeting_en.pdf).
3. FDA. Prescribing information: Phesgo. Hentet fra: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/761170s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761170s000lbl.pdf).
4. FDA. BLA (Biologics License Application) 761170 Approval: Phesgo. [Publisert 29. juni 2020]. Hentet fra: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/applletter/2020/761170Orig1s000ltr.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2020/761170Orig1s000ltr.pdf)
5. Krefregisteret. Årsrapport for brystkreft 2018. [Publisert: 27.09.2019]. Hentet fra : <https://www.krefregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/arsrapporter/publisert-2019/arsrapport-2018-brystkreft.pdf>.
6. Oncolex. Brystkreft. Hentet fra: <http://oncolex.no/Bryst>.
7. early-stage breast cancer. National Cancer Institute (NCI), the U.S. government's principal agency for cancer research. Hentet fra: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/early-stage-breast-cancer>.
8. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft - Nasjonal faglig retningslinje IS-2926. [Oppdatert: 15. mai 2020]. Hentet fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/brystkreft-handlingsprogram>.
9. Statens legemiddelverk. Preparatomtale: Perjeta. Hentet fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/perjeta-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/perjeta-epar-product-information_no.pdf).
10. Statens legemiddelverk. Preparatomtale: Herceptin. Hentet fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/herceptin-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/herceptin-epar-product-information_no.pdf).
11. Pertuzumab in combination with trastuzumab and chemotherapy for the adjuvant treatment of adult patients with human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive early breast cancer (eBC) at high risk of recurrence [nettdokument]. Glasgow: Scottish Medicines Consortium; [u.a.]. [oppdatert ; lest 12. juni 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pertuzumab-perjeta-resub-smc2284/>.
12. Pertuzumab and trastuzumab (fixed-dose combination) in addition to chemotherapy for breast cancer. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2019. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 24201. Hentet fra: <http://www.io.nihr.ac.uk/report/pertuzumab-and-trastuzumab-fixed-dose-combination-in-addition-to-chemotherapy-for-breast-cancer/>.

## 5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
21.08.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden