

## Metodevarsel

### 1. Status og oppsummering

Trastuzumab derukstekan til behandling av inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft

#### 1.1 Oppsummering

Metoden omfatter et nytt virkestoff. 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 (2, 3).

#### 1.2 Kort om metoden

ATC-kode:  
L01X  
Virkestoffnavn:  
Trastuzumab derukstekan  
Handelsnavn:  
NA  
Legemiddelform:  
Pulver til konsentrat til  
injeksjon, oppløsning  
MT-søker/innehaver:  
Daiichi Sankyo (2)

#### 1.3 Metodetype

Legemiddel  
 Annet: *diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak*

#### 1.4 Tag (merknad)

Vaksine  
 Genterapi  
 Medisinsk stråling  
 Companion diagnostics  
 Annet:

#### 1.5 Finansieringsansvar

Spesialisthelsetjenesten  
 Folketrygd: blåresept  
 Kommune  
 Annet:

#### 1.6 Fagområde

Kreftsykdommer;  
Brystkreft

#### 1.7 Bestillingsanbefaling

**Metodevurderinger**  
 Fullstendig metodevurdering  
 Hurtig metodevurdering (CUA)  
 Forenklet vurdering  
 Avvente bestilling  
 Ingen metodevurdering  
**Kommentar:**

#### 1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativ til komparator  
 Sikkerhet relativ til komparator  
 Kostnader / Ressursbruk  
 Kostnadseffektivitet  
**Kommentar:**

Juridiske konsekvenser  
 Etske vurderinger  
 Organisatoriske konsekvenser  
 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](#).

## 2. Beskrivelse av metoden

### Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Brystkreft er den hyppigste formen for kreft hos kvinner (4). Sykdommen karakteriseres ved svært varierende forløp, fra langsomt voksende tumorer som holder seg til brystkjertelen uten å metastasere, til raskt voksende tumorer med tidlig fjerne metastasering (5).

HER2 (Human Epidermal growth factor Receptor 2) er reseptorer som uttrykkes i noen kreftceller og kan brukes som mål ved målrettet behandling. HER2-positiv brystkreft er assosiert med aggressiv sykdom, men prognosen har bedret seg etter at HER2-rettet behandling med trastuzumab ble tatt i bruk (6).

Primært inoperabel brystkreft omtales som lokalavansert brystkreft. Lokalavansert brystkreft omfatter svulster klassifisert som cT3 eller cT4 og/eller brystkreft-sykdom med lokalavansert lymfeknutemetastasering (cN2-3), men hvor det ikke er påvist fjerne metastaser (6). Metastatisk er kreft fra den opprinnelige svulsten som har spredt seg til andre deler av kroppen via blod- og/eller lymfesystem. Dersom kreftsykdommen har spredt seg til andre organer vil sykdommen være uheldelig og målet med behandlingen vil være å begrense sykdommen, lindre smerte og andre komplikasjoner, og forlenge livet (5).

I 2018 fikk 3 534 kvinner invasiv brystkreft og 369 kvinner fikk diagnosen DCIS (ductalt carsinoma in situ), forstadium til brystkreft for første gang. Brystkreft rammer først og fremst kvinner over 50 år. Risikoen stiger med alderen, men spredte tilfeller forekommer også under 30-års alder (4).

### Dagens behandling

Det foreligger en nasjonal faglig retningslinje for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft oppdatert i 2020 (6). I handlingsprogrammet angis følgende behandling for pasienter med HER2-positiv inoperabel og metastatisk brystkreft:

Pasienter med lokalavansert HER2-positiv brystkreft 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 skrumpning av store svulster før kirurgisk behandling. Pertuzumab og trastuzumab gis i totalt 12 måneder uavhengig av om operasjonen viste pCR eller ikke.

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:

Førstelinjebehandling: taksan + trastuzumab + pertuzumab

Andre-/tredjelinjebehandling: trastuzumabemtansin hver 3. uke.

Fjerdelinje (ev. tredjelinje) -behandling:

• Pegylert liposomalt doxorubicin hver 28. dag.

• Non-pegylert liposomalt doxorubicin hver 21. dag.

### Virkningsmekanisme

Trastuzumab derukstekan er et HER2-rettet antistoff-legemiddelkonjugat. Trastuzumab er et humanisert anti-HER2 IgG1. DXd er en topoisomerase I-hemmer festet til trastuzumab ved hjelp av en spaltbar kobling. Etter binding til HER2 på tumorceller gjennomgår trastuzumab derukstekan intracellulær spaltning av koblingen, utført av lysosomale enzymer. Ved frigjøring trenger DXd gjennom cellmembranet og forårsaker DNA-skade og apoptotisk celledød (7).

### Tidligere godkjent indikasjon

Ikke aktuelt.

### Mulig indikasjon

Behandling av inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft (2, 7).

### Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

- Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis)  
 Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis)

Kommentar fra FHI:

### 3. Dokumentasjonsgrunnlag

#### 3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en randomisert, aktiv komparator-kontrollert, klinisk fase III-studie:

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
<p>Pasienter <math>\geq 18</math> år som har patologisk dokumentert brystkreft som:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>er inoperabel eller metastatisk</li> <li>har bekreftet HER2-positivt uttrykk og er trastuzumabemtansin (T-DM1)-resistent eller -intolerant</li> </ol> <p>N = 253</p>	<p>Trastuzuabderukstekan 100 mg/5 mL administrert som:</p> <p>Del 1: lav, medium eller høy iv dose til (T-DM1)-resistente pasienter</p> <p>Del 2: iv dose basert på resultater fra Del 1</p> <p>Del 2b: T-DM1-intolerante pasienter får anbefalt dose</p>	-	ORR	<p><a href="#">NCT03248492</a>, <a href="#">DS8201-A-U201</a>, <a href="#">DESTINY-Breast01</a></p> <p>Fase II</p>	<p>Estimated Study Completion Date: September 2020</p>
<p>Pasienter <math>\geq 18</math> år som har patologisk dokumentert brystkreft som:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>er inoperabel eller metastatisk</li> <li>har bekreftet HER2-positivt uttrykk</li> <li>tidligere er behandlet med trastuzumab emtansin.</li> </ol> <p>N = 600</p>	Trastuzumab-derukstekan	Trastuzumab+ capecitabine eller Lapatinib+ capecitabine	PFS	<p><a href="#">NCT03523585</a>, <a href="#">DS8201-A-U301</a>, <a href="#">DESTINY-Breast02</a></p> <p>Fase III</p>	<p>Estimated Study Completion Date: September 2024</p>
<p>Pasienter <math>\geq 18</math> år som har patologisk dokumentert brystkreft som:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>er inoperabel eller metastatisk</li> <li>har bekreftet HER2-positivt uttrykk</li> <li>er tidligere behandlet med trastuzumab og taksan i avansert / metastatisk setting eller progredierte innen 6 måneder etter neoadjuvant eller adjuvant behandling, som involverte et</li> </ol>	Trastuzumab-derukstekan 100 mg/5 ml i.v.	Trastuzumab-emtansin, dosering ifølge preparatomtale	PFS	<p><a href="#">NCT03529110</a>, <a href="#">DS8201-A-U302</a>, <a href="#">DESTINY-Breast03</a></p> <p>Fase III</p>	<p>Estimated Primary Completion Date: Februar 2022</p>

regime inkludert trastuzumab og taksan.  N = 500					
<b>3.2 Metodevurderinger og –varsel</b>					
<b>Metodevurdering</b> - <i>nasjonalt/lokalt</i> -	Andre behandlingsmetoder/diagnostiske tester/fremgangsmåter som omfatter samme indikasjon er foreslått til nasjonal metodevurdering (for status se Nye metoder, med avgrensning på metastatisk brystkreft: <a href="#">ID2013_011</a> , <a href="#">ID2017_024</a> , <a href="#">ID2018_044</a> , <a href="#">ID2020_064</a> ; med avgrensning på HER2-positiv brystkreft: <a href="#">ID2013_002+ID2013_007</a> , <a href="#">ID2013_004 + ID2013_009</a> , <a href="#">ID2017_034</a> , <a href="#">ID2019_053</a> , <a href="#">ID2020_067</a> ).				
<b>Metodevurdering /</b> <b>systematiske</b> <b>oversikt</b> - <i>internasjonalt</i> -	Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (8).				
<b>Metodevarsel</b>	Det foreligger minst et relevant metodevarsel (2, 9).				

## 4. Referanser

1. European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use (CHMP). Agenda for the meeting on 14-17 September 2020. Hentet fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-14-17-september-2020\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-14-17-september-2020_en.pdf).
2. Specialist Pharmacy Service, SPS. Trastuzumab deruxtecan. [oppdatert 19. september 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/trastuzumab-deruxtecan/>.
3. US Food and Drug Administration. Drug Approval Package: ENHERTU. [Publisert 17. januar 2020]. Tilgjengelig fra: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2019/761139Orig1s000TOC.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/761139Orig1s000TOC.cfm).
4. 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>.
5. Krefllex. Brystkreft. Hentet fra: <https://krefllex.no/Brystkreft>.
6. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft - Nasjonal faglig retningslinje (IS-2945). [Oppdatert: 14. august 2020]. Hentet fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/brystkreft-handlingsprogram>.
7. US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Application number: 761139Orig1s000. Labeling. Tilgjengelig fra: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2019/761139Orig1s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/761139Orig1s000lbl.pdf).
8. Trastuzumab deruxtecan for treating HER2-positive unresectable or metastatic breast cancer after 2 or more anti-HER2 therapies (ID2697) [nettdokument]. London: National Institute for Health and Care Excellence. In development (GID-TA10582). [oppdatert 26. juni 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10582>.
9. Trastuzumab deruxtecan for HER2-positive metastatic or unresectable breast cancer. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2019. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 23835. Tilgjengelig fra: <http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2019/08/23835-DS-8201-for-Breast-cancer-V1.0-AUG2019-NON-CONF.pdf>.

## 5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
11.12.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden