

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Trastuzumabderukstekan (Enhertu) til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk HER2-positiv adenokarsinom som har mottatt én tidligere anti-HER2-basert behandling

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) (1).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01XC41
Virkestoffnavn:
trastuzumabderukstekan
Handelsnavn: Enhertu
Legemiddelform:
Pulver til konsentrat til
infusjonsvæske, oppløsning
MT-søker/innehaver:
Daiichi Sankyo (1)

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

Kreft; Mage- og tarmkreft
Kreft; Spiserørskreft

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
 Juridiske konsekvenser
 Etske vurderinger
 Organisatoriske konsekvenser
 Annet

Kommentar:

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 metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se Om MedNytt.

*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no.

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

95 % av maligne svulster i magesekken er adenokarsinomer, mens resten fordeles mellom lymfomer, neuroendokrine svulster (NET og NEC), gastrointestinal stromal tumor (GIST) og andre sjeldne former.

Det oppdages omtrent 400 nye tilfeller med kreft i magesekken i Norge årlig (2018), og frekvensen er fortsatt avtagende. For om lag 20 år siden var det 1100 nye tilfeller årlig. Gjennomsnittlig alder ved diagnose er 75 år, og 60 % er menn. Overlevelse ved kreft i magesekken har for hele pasientgruppen økt fra 17 % i perioden 1976-1980 til 27 % i perioden 2013-2017 for menn og fra 15 % til 26 % for kvinner.

Overlevelse er sterkt relatert til sykdomsstadium med 60 % fem-års overlevelse for lokalisert sykdom for menn (58 % for kvinner), mens kun 3 % av pasienter (både menn og kvinner) med fjernspredning er i live etter 5 år (2).

Dagens behandling

Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer for magekreft oppdatert september 2021 (2) og nasjonale behandlingsretningslinjer for spiserørskreft oppdatert februar 2020 (3). Behandlingen av kreft i den gastroøsofageale overgang avhenger av lokasjonen og følger behandlingslinjer for magekreft eller spiserørskreft ut ifra lokasjon.

Kreft i magesekken med fjernmetastaser og/eller ikke-resektabel svulst er vanligvis ikke mulig å helbrede, og intensjonen for all behandling blir derfor palliativ. Hensikten med systemisk behandling er å stabilisere sykdommen, lindre plager, forlenge symptomfattig periode og helst også øke levetiden. Behandling av metastaserende sykdom består av kirurgi, strålebehandling og kjemoterapi (2).

Anbefalinger ved medikamentell behandling av avansert eller metastatisk magekreft:

Første linje:

FOLFOX, CapOx, annet platinum/5-FU, alternativt FLOT regimet. Ved HER-2 positiv sykdom (IHC 2+ og FISH+, eller IHC3+) anbefales trastuzumab i kombinasjon med platinum / fluoropyrimidin doblet kjemoterapi. Ved PD-L1 CPS \geq 5 kan kombinasjonen av kjemoterapi og PD-1 hemmer vurderes. For de med PD-L1 CPS \geq 5 og begrenset metastatisk sykdom kan også PD-1 hemmer i monoterapi vurderes

Andre og ytterligere linjer behandling: Taksaner (paclitaxel eller docetaxel) hvis ikke brukt før eller irinotecan basert (FOLFIRI, FLIRI eller irinotekan monoterapi)

Tredjelinje/fjerde linje kjemoterapi med trifluridin / tipiracil kan vurderes for pasienter med ECOG 0–1.

Anbefalinger for behandling av metastaserende spiserørskreft:

Førstelinjens behandling:

Det finnes ikke ett regime som er å foretrekke framfor de andre. Som hovedregel bør et tostoffs regime med et fluoropyrimidin i kombinasjon med oxaliplatin, irinotecan eller et taxan vurderes. Aktuelle regimer er CapOx, FOLFOX eller FLOX. FOLFIRI kan også være aktuelt ved adenokarsinom. Trippelregimer kan vurderes til yngre pasienter i god allmentilstand (PS 0–1). Aktuelle regimer er modifisert DCF eller FLOT. Ved HER2-positiv adenokarsinom (IHC 2+ og ISH+, eller IHC 3+) anbefales trastuzumab i kombinasjon med cisplatin og kapecitabin/5FU.

På individuelt grunnlag er det akseptabelt å erstatte Cisplatin med Oxaliplatin.

Andrelinjebehandling: Vurderes hos pasienter i god allmentilstand (ECOG 0–1). Irinotecan- eller taxanbaserte regimer kan vurderes (evidensgrad A).

Tredjelinjebehandling: Hvis tredjelinjens behandling skal gis, bør dette gjøres innenfor en protokoll.

Rutinemessig behandling utenfor protokoll anbefales ikke.

Virkningsmekanisme

Trastuzumab derukstekan (Dxd) 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.

Tidligere godkjent indikasjon

Enhertu som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastaserende HER2-positiv brystkreft som har fått to eller flere tidligere anti-HER2-baserte regimer.(4)

Mulig indikasjon

Trastuzumabderukstekan (Enhertu) til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk HER2-positiv adenokarsinom som har mottatt én tidligere anti-HER2-basert behandling (1)

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)
- Det er på nåværende tidspunkt **uavklart** om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en klinisk studie.

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter som er 20 år eller eldre som har patologisk dokumentert lokalavansert eller metastatisk adenokarsinom i mage eller gastroøsofageale overgang med progresjon etter minst 2 linjer med behandling (n=233)	Trastuzumab-derukstekan 6,4mg/kg hver tredje uke på dag 1 av første sykklus.	Physician's Choice (SoC) Enten Irinotekan eller Paclitaxel	Objective response rate (ORR) definert som andel med beste respons eller delvis respons	DESTINY-Gastric01 NCT03329690 , Fase II	Resultater er publisert, Shitara et al 2020
Pasienter som er 18 år eller eldre som har patologisk dokumentert HER2-positiv mage og gastroøsofagealovergangskreft som er inoperabel eller metastatisk og som har progressert under eller etter behandling med trastuzumab. (n=79)	Trastuzumab-derukstekan	Ingen	ORR	DESTINY-Gastric02 NCT04014075 Fase II	Januar 2022
Pasienter som er 18 år og eldre med patologisk dokumentert mage og gastroøsofagealovergangskreft av typen adenokarsinom som tidligere har blitt behandlet i metastatisk setting (n=490)	Trastuzumabderukstekan 6,4 mg/kg intravenøst en gang hver tredje uke på dag 1 av 21-dagersyklusen.	Ramucirumab + paclitaxel	OS	DESTINY-Gastric04 NCT04704934 Fase III	15. november 2024
Pasienter som er 18 år eller eldre med patologisk dokumentert adenokarsinom i mage eller gastroøsofageal overgang med progresjon etter minst 2 tidligere behandlinger med platinum og fluorpyrimidin. (n=75)	Trastuzumabderukstekan	ingen	ORR	NCT04989816 Fase II	31. desember 2023

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Fremgangsmåten, men med en annen indikasjon er foreslått til nasjonal vurdering (for status se NyeMetoder ID2021_006) - Andre behandlingsmetoder/diagnostiske tester/fremgangsmåter som omfatter samme indikasjon er foreslått til nasjonal metodevurdering (for status se Nye metoder ID2017_106 og ID2019_013)
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (5, 6)
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (7)

4. Referanser

1. Committee for medicinal products for human use (CHMP) Draft agenda for the meeting on 08-11 November 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-8-11-november-2021-meeting_en.pdf
2. Kreft i magesekken – handlingsprogram - Helsedirektoratet [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/kreft-i-magesekken-handlingsprogram>].
3. Spiserørskreft – handlingsprogram - Helsedirektoratet [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/spiserørskreft-handlingsprogram>].
4. Chmp. Enhertu, INN-trastuzumab deruxtecan [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enhertu-epar-product-information_no.pdf].
5. Epistemontos. Trastuzumab Deruxtecan: Changing the Destiny of HER2 Expressing Solid Tumors [Available from: <https://www.epistemontos.org/en/documents/2a137a3d28df546518c61d27224f7c457d0f7e8>].
6. NICE. Project information | Trastuzumab deruxtecan for treating HER2-positive unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer after 2 or more therapies [ID3933] | Guidance | NICE [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10815>].
7. NIHR. Trastuzumab deruxtecan for HER2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma – third-line | Innovation Observatory [Available from: <https://www.io.nihr.ac.uk/report/trastuzumab-deruxtecan-for-her2-positive-gastric-or-gastroesophageal-junction-adenocarcinoma-third-line/>].

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
10.12.2021	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no. Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.