

## Metodevarsel for legemiddel

### 1. Status og oppsummering

Trastuzumabderukstekan (Enhertu) til behandling av pasienter med inoperabel eller metastatisk HER2-lav (IHC 1+ eller IHC2+/ISH-) brystkreft som tidligere har mottatt systemisk behandling i metastatisk setting eller fått tilbakefall under eller innen seks måneder etter behandling med adjuvant kjemoterapi

#### 1.1 Oppsummering\*

Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har MT i USA, og er under vurdering hos Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) (1, 2).

1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: L01FD04  Virkestoffnavn: trastuzumabderukstekan  Handelsnavn: Enhertu  Legemiddelform: Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, hetteglass  MT-søker/innehaver: Daiichi/Sankyo Europe GmbH (1)	<input checked="" type="checkbox"/> Legemiddel <input type="checkbox"/> Annet  <b>1.4 Tag (merknad)</b> <input type="checkbox"/> Vaksine <input type="checkbox"/> Avansert terapi (gen-/celleterapi) <input type="checkbox"/> Medisinsk stråling <input checked="" type="checkbox"/> Krever tilhørende diagnostikk eller medisinsk utstyr <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 checked="" type="checkbox"/> Hurtig metodevurdering (CUA) <input type="checkbox"/> Forenklet vurdering <input type="checkbox"/> Avvente bestilling <input type="checkbox"/> Ingen metodevurdering <input checked="" type="checkbox"/> Kan være egnet for FINOSE <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 checked="" type="checkbox"/> Kostnadseffektivitet  <input type="checkbox"/> Juridiske konsekvenser <input type="checkbox"/> Etske 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 metodevarsler. Metodevarsler 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 metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](http://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](http://Legemiddelsøk.no).

## 2. Beskrivelse av metoden

### Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Brystkreft er den hyppigste kreftformen hos kvinner i Norge, hvor den utgjør 20 % av tilfellene. Det ble diagnostisert 3 991 nye tilfeller av brystkreft blant kvinner i Norge i 2021, og 32 hos menn. Rundt 600 pasienter døde av brystkreft i Norge i 2021. Median alder ved diagnose er 62 år. Forekomsten av brystkreft er økende, men samtidig overlever stadig flere av de som rammes, blant annet på grunn av mammografiscreening og bedre behandlingsmuligheter (3). Når kreftsvulsten er spesielt stor, har vokst seg inn omkringliggende vev, eller har spredd seg til andre steder i kroppen, pleier man å si at kreften er inoperabel eller metastatisk. Kun en liten andel har spredning til andre organer ved diagnose, og det vanligste er at metastaser oppstår utover i sykdomsforløpet. Det finnes ingen kurativ behandling ved metastatisk brystkreft, og prognosen er dårlig for disse pasientene.

Brystkreft kan kategoriseres i forskjellige subtyper basert på uttrykk av hormonreseptorer (HR) og human epidermal vekstfaktor reseptor 2 (HER2). Disse er predikerende for prognose og styrer valg av behandling. HER2-status skal undersøkes ved primær (invasiv) brystkreft og ved metastatiske lesjoner. Ca. 50 % av alle primære brystkreftsvulster uttrykker lave nivåer av HER2 (definert som IHC 1+ eller 2+ uten HER2 genamplifikasjon målt ved ISH). I en studie viste 35 % av metastatiske brystkreftsvulster uttrykk av lave HER2-nivåer (4). Det er usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for metoden.

### Dagens behandling

Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer for brystkreft, oppdatert i 2022 (5). Avansert (metastaserende) brystkreft behandles individuelt. 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. Behandlingsforløpet for den enkelte pasient avhenger av effekt av den enkelte behandling, toksisitet og almenntilstand. I dag klassifiseres HER2-lav brystkreft som HER2-negativ, og behandles som det. For pasienter med endokrint følsom sykdom, innebærer det cytostatikabehandling etter at endokrine regimer ikke lenger har effekt. Antrasyklinholdig og taksanholdig kjemoterapi er aktuelle alternativer som cytostatisk behandling av metastatisk/avansert brystkreft. Faktorer som reseptoruttrykk, BRCA-status og respons på adjuvant behandling er relevante for behandlingsvalg. PD-1-hemmere, PARP-hemmere, eribulin, vinorelbin og capecitabin er andre legemidler som benyttes i behandlingen.

### Virkningsmekanisme

Trastuzumabderukstekan er et HER2-rettet antistoff-legemiddelkonjugat. Trastuzumab er et humanisert anti-HER2 IgG1. Derukstekan (DXd) er en topoisomerase I-hemmer som er festet til trastuzumab ved hjelp av en spaltbar kobling. Etter binding til HER2 på tumorceller gjennomgår trastuzumabderukstekan intracellulær spaltning av koblingen, utført av lysosomale enzymer. Ved frigjøring trenger DXd gjennom cellmembranen og forårsaker DNA-skade og apoptotisk celledød. Antistoffkomponenten (trastuzumab) kan forårsake antistoff-avhengig celledød (ADCC) og hindre fosfatidylinositol 3-kinase (PI3-K)-mediert signalering (6).

### Tidligere godkjent indikasjon

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

### Mulig indikasjon

Enhertu er indisert til behandling av pasienter med inoperabel eller metastatisk HER2-lav (IHC 1+ eller IHC2+/ISH-) brystkreft som tidligere har mottatt systemisk behandling i metastatisk setting eller fått tilbakefall under eller innen seks måneder etter behandling med adjuvant kjemoterapi. Pasienter med hormonreseptor-positiv (HR+) brystkreft må i tillegg ha mottatt eller ikke være aktuelle for endokrin 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
- Det er **ikke vurdert** 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 med metastatisk brystkreft som uttrykker lave nivåer av HER2 og som tidligere har mottatt en eller to tidligere behandlinger med kjemoterapi  N = 557	Trastuzumab-deruxtekan i.v. 5,4 mg/kg hver 3. uke til progresjon eller uakseptabel toksisitet  n = 373	Utprøvers valg av kjemoterapi: eribulin, capecitabin, nab-paklitaxel, gemcitabin eller paklitaxel  n = 184	<u>Primære</u> Progresjonsfri overlevelse (PFS) i HR+ kohort (uavhengig vurdert)  <u>Sekundære</u> PFS i hele populasjonen (uavhengig vurdert) Totaloverlevelse (OS) i HR+ kohort OS i hele populasjonen	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03734029">NCT03734029</a> DESTINY-Breast04	Estimeres avsluttet januar 2023. <a href="#">Resultater foreligger.</a>

### 3.2 Metodevurderinger og –varsel, nasjonalt og internasjonalt

<b>Metodevurdering</b>	- Samme metode er vurdert eller bestilt til vurdering for andre indikasjoner: se NyeMetoder <a href="#">ID2021_006</a> (metastatisk HER2-positiv brystkreft i tredje linje eller senere), <a href="#">ID2022_041</a> (metastatisk HER2-positiv brystkreft i andre linje eller senere), <a href="#">ID2022_007</a> (metastatisk HER2-positiv adenokarsinom i mage/gastrosofagal overgang i andre linje)
<b>Metodevarsel</b>	- Det foreligger minst ett relevant metodevarsel (7).

## 4. Referanser

- Committee for medicinal products for human use (CHMP) Draft agenda for the meeting on 20-23 June 2022. EMA/CHMP/298604/2022. Tilgjengelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-20-23-june-2022-meeting\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-20-23-june-2022-meeting_en.pdf)
- Enhertu FDA Approval history. Tilgjengelig fra: <https://www.drugs.com/history/enhertu.html>
- Cancer Registry of Norway. Cancer in Norway 2021 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Cancer Registry of Norway, 2022.
- Gampenrieder et al. Landscape of HER2-low metastatic breast cancer (MBC): results from the Austrian AGMT\_MBC-Registry. Breast Cancer Res 2021; 23:112
- Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft - Nasjonal faglig retningslinje. [Sist oppdatert mars 2022]. Hentet fra: [Brystkreft – handlingsprogram - Helsedirektoratet](#)
- Preparatomtale Enhertu. Statens Legemiddelverk. Tilgjengelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/productinformation/enhertu-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/productinformation/enhertu-epar-product-information_no.pdf)
- NIHR| Innovation Observatory. Trastuzumab deruxtecan for unresectable or metastatic HER2-low (HR+/-) breast cancer – after chemotherapy. Tilgjengelig fra: <https://www.io.nihr.ac.uk/techbriefings/trastuzumab-deruxtecan-for-unresectable-or-metastatic-her2-low-hr-breast-cancer-after-chemotherapy/>

## 5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
16.09.2022	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.