

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Trastuzumabderukstekan (Enhertu) til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastatisk HER2-positiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) etter tidligere systemisk behandling

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller i EU, men er under vurdering hos Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) [11]. Metoden har MT i USA [1].

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 MT-søker/innehaver: Daiichi Sankyo Europe GmbH [2]	☒ Legemiddel ☐ Annet: 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☐ Avansert terapi (gen-/celleterapi) ☐ Medisinsk stråling ☐ Krever diagnostisk metode eller medisinsk utstyr ☐ Annet:	☒ Spesialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Kreftsykdommer; Lungekreft
1.7 Bestillingsanbefaling	1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering		
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Hurtig metodevurdering (CUA) ☒ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering ☐ Kan være egnet for FINOSE Kommentar:	☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☐ Kostnadseffektivitet Kommentar: ☐ Juridiske konsekvenser ☐ Etske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet		

Statens legemiddelverk er ansvarlig for å utarbeide metodevarsler. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. Alle metodevarsler publiseres av Folkehelseinstituttet i MedNytt, som er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres i tillegg på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Legemiddelverkets nettsider](https://legemiddelverkets.nettsider).

*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](https://legemiddelsøk.no).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Lungekreft deles hovedsakelig inn i to grupper; småcellet lungekreft (SCLC) og ikke-småcellet lungekreft (NSCLC). NSCLC er den hyppigste formen, og utgjør ca. 85 % av lungekrefttilfellene. NSCLC deles videre inn i plateepitelkarsinom, adenokarsinom og storcellet karsinom [3]. Human epidermal vekstfaktor-2 reseptor (HER2) er et protein som kan påvirke veksten av noen kreftceller. Man er HER2-positiv når kreftcellene har proteinet HER2 på overflaten. Røyking er den dominerende risikofaktoren for utvikling av lungekreft [4].

Pasienter med NSCLC testes for PD-L1 (programmed cell death ligand 1)-uttrykk. Alle pasienter utenom plateepitelkarsinomgruppen testes for EGFR (epidermal vekstfaktorreseptor)-, ALK (anaplastisk lymfom kinase)- og ROS1 (c-ros oncogene 1)-mutasjoner [5]. Det utføres per i dag ikke testing for HER-2 mutasjoner.

Lungekreft er den hyppigst forekommende kreftformen i Norge etter prostatakreft og brystkreft, og er i tillegg den kreftformen som tar flest liv [6, 5]. De fleste som blir rammet av lungekreft, er mellom 50 og 70 år [4]. I 2021 fikk 1 930 kvinner og 1 755 menn diagnosen lungekreft i Norge. Det totale antallet nye lungekrefttilfeller er økende [7]. Det er usikkert hvor mange pasienter med HER-2 positiv inoperabel eller metastatisk NSCLC er aktuelle for metoden hvert år i Norge.

Dagens behandling

Det foreligger et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft sist oppdatert i 2021 [5]. Majoriteten av pasientene med NSCLC blir diagnostisert i et sykdomsstadium der eneste alternativ er palliativ og livsforlengende behandling [4]. Behandlingsalternativer for disse pasienter består av strålebehandling og/eller medikamentell behandling (kjemoterapi, immunterapi eller målrettet behandling) [4].

Virkningsmekanisme

Enhertu inneholder trastuzumabderukstekan som er et HER2-rettet antistoff-legemiddelkonjugat; et humanisert anti-HER2 IgG1 festet til derukstekan (en topoisomerase I-hemmer (DXd)) via en spaltbar binding. Antistoff-legemiddelkonjugatet bindes til HER2 uttrykt på overflaten av visse tumorceller. Etter binding gjennomgår komplekset internalisering og intracellulær spaltning via lysosomale enzymer som er oppregulert i kreftceller. Etter frisetting forårsaker det membranpermeable DXd DNA-skade og apoptotisk celledød [8].

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 [8].

Mulig indikasjon

Enhertu som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastatisk HER2-positiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) etter tidligere systemisk behandling [11].

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 én klinisk studie.

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med HER2-«overexpressing» eller -mutert ikke resektabel eller metastatisk NSCLC (n=181)	Kohort 1 (HER2-overexpressing kreft [IHC 3+ eller IHC2+]: 6,4 mg/kg trastuzumabderukstekan Kohort 2 (HER2-overexpressing kreft [IHC 3+ eller IHC2+]: 5,4 mg/kg trastuzumabderukstekan Kohort 3 (HER2-mutert kreft): 6,4 mg/kg trastuzumabderukstekan	Ingen	Primært utfallsmål: Objektiv responsrate (ORR) Sekundære utfallsmål: Progresjonsfri overlevelse (PFS), totaloverlevelse (OS), ++	NCT03505710 DESTINY-Lung01 Fase II	Estimert avsluttet mai 2023. Det foreligger studieresultater [9].
Voksne pasienter med HER2-mutert ikke resektabel eller metastatisk NSCLC, som har sykdomsprogresjon etter tidligere systemisk behandling (n=152)	Trastuzumabderukstekan 5,4 mg/kg eller Trastuzumabderukstekan 6,4 mg/kg	Ingen	Primært utfallsmål: ORR Sekundære utfallsmål: PFS, OS, ++	NCT04644237 DESTINY-Lung02 Fase II	Estimert avsluttet september 2023.

3.2 Metodevurderinger og –varsel, nasjonalt og internasjonalt

Metodevurdering	- Samme metode er vurdert/bestilt til vurdering for andre indikasjoner: se NyeMetoder ID2021_006 , ID2022_007 , ID2022_041 og ID2022_123 .
Metodevarsel	- Det foreligger minst ett relevant metodevarsel [10].

4. Referanser

- [1] U.S. Food & Drug Administration, «FDA grants accelerated approval to fam-trastuzumab deruxtecan-nxki for HER2-mutant non-small cell lung cancer,» [Internett]. Available: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-fam-trastuzumab-deruxtecan-nxki-her2-mutant-non-small-cell-lung#:~:text=On%20August%2011%2C%202022%2C%20the,%2C%20Daiichi%20Sankyo%2C%20Inc.> [Funnet 15 02 2023].
- [2] Det Europeiske Legemiddelbyrået, «Agenda of the CHMP meeting 23-26 January 2023,» EMA/CHMP/953395/2023 Human Medicines Division, 23 01 2023. [Internett]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/chmp/chmp-agendas-minutes-highlights>.
- [3] Kreftflex, «Lungekreft,» [Internett]. Available: <https://kreftflex.no/Lunge>. [Funnet 15 02 2023].
- [4] Norsk Elektronisk Legehåndbok, «Lungekreft,» [Internett]. Available: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/lunger/tilstander-og-sykdommer/svulster/lungekreft#sammendrag>. [Funnet 15 02 2023].
- [5] Helsedirektoratet, «Lungekreft, mesoteliom og thymom - handlingsprogram,» [Internett]. Available: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lungekreft-mesoteliom-og-thymom-handlingsprogram>. [Funnet 15 02 2023].
- [6] Kreftregisteret, «Kreft i Norge,» [Internett]. Available: <https://www.kreftregisteret.no/Temasider/om-kreft/>. [Funnet 15 02 2023].
- [7] Kreftregisteret, «Lungekreft,» [Internett]. Available: <https://www.kreftregisteret.no/Temasider/kreftformer/Lungekreft/>. [Funnet 15 02 2023].
- [8] Det Europeiske Legemiddelbyrået, «Enhertu - Preparatomtale,» 11 07 2022. [Internett]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/enhertu>.
- [9] LI, Bob T., et al., «Trastuzumab deruxtecan in HER2-mutant non--small-cell lung cancer». *New England Journal of Medicine*, 2022, 386.3: 241-251.
- [10] NIHRIO, «Trastuzumab deruxtecan for HER2 mutant unresectable and/or metastatic non-squamous non-small cell lung cancer – second line,» [Internett]. Available: <https://www.io.nihr.ac.uk/techbriefings/trastuzumab-deruxtecan-for-her2-mutant-unresectable-and-or-metastatic-non-squamous-non-small-cell-lung-cancer-second-line/>. [Funnet 15 02 2023].
- [11] Innspillsskjema: Daiichi Sankyo GmbH, Innspillsskjema til metodevarsel [innsendt dato: 17.02.2023].

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
17.03.2023	Laget metodevarsel*
14.04.2023	Publisert 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.	