Direktoratet for medisinske produkter

Egnethetsvurdering	
ID-nummer	**ID2026_042**
Virkestoff (handelsnavn)	Trastuzumabderukstekan (Enhertu)
Virkningsmekanisme	Trastuzumabderukstekan (T-DXd) er et HER2-rettet antistoff-legemiddel-konjugat. Antistoffet (trastuzumab) er et humanisert anti-HER2 IgG1, festet til derukstekan (DXd), som er en topoisomerase I-hemmer, bundet via en spaltbar binding. Etter binding av antistoffdelen til HER2 uttrykt på tumorceller, gjennomgår trastuzumabderukstekan-komplekset internalisering og intracellulær spalting via lysosomale enzymer. Ved frigjøring trenger DXd gjennom cellemembranen og forårsaker DNA-skade og apoptotisk celledød. Antistoffet (trastuzumab) forårsaker antistoff-avhengig cellulær cytotoksisitet (ADCC) og hemmer fosfatidylinositol 3-kinase (PI3-K)-mediert signaloverføring.
Regulatorisk status	Anmodningen gjelder en indikasjonsutvidelse for et kjent virkestoff. Legemiddelet fikk første markedsføringstillatelse (MT) i Europa i 2021, og indikasjonsutvidelsen fikk MT i juni 2026[1].
HTAR	Er metoden omfattet av regelverket for felles europeisk utredning av relativ effekt og sikkerhet (HTAR)? ☐Ja ☒Nei
Bruksområde	Enhertu som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med inoperable eller metastaserende HER2-positive (IHC 3+) solide tumorer som tidligere har blitt behandlet og som ikke har noen tilfredsstillende behandlingsalternativer.
Forventet dosering	Til intravenøs infusjon. Den anbefalte dosen T-DXd er 5,4 mg/kg gitt én gang hver 3. uke (21-dagerssyklus) fram til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.
Forslag	**Anmodning om vurdering**
Innsendt av	AstraZeneca Norge AS og Daiichi Sankyo Europe GmbH
Bakgrunn	Legemiddelet er fra tidligere markedsført i Norge og har vært metodevurdert i forbindelse med følgende bestillinger/bruksområder: - ID2021_006/ID2022_041: Trastuzumabderukstekan (Enhertu) innføres til behandling av pasienter med inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft som har fått ett eller flere tidligere anti-HER2-baserte regimer. - ID2022_123: Trastuzumabderukstekan (Enhertu) innføres som monoterapi til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastaserende HER2-lav brystkreft som har fått tidligere kjemoterapi ved metastaserende sykdom eller fått sykdomstilbakefall under eller innen 6 måneder etter fullført adjuvant kjemoterapi. - ID2024_061: Trastuzumabderukstekan (Enhertu) innføres som monoterapi til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastaserende hormonreseptor (HR)-positiv, HER2-lav eller HER2-ultralav brystkreft som har fått minst én endokrin behandling i metastatisk setting og som ikke anses som egnet for endokrin behandling som nestelinjebehandling.

[1] Enhertu (trastuzumab deruxtecan); Enhertu | European Medicines Agency (EMA)

	- ID2023_050: Trastuzumabderukstekan (Enhertu) innføres ikke som monoterapi til behandling av voksne pasienter med avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) der tumorene har en aktivert HER2 (ERBB2)-mutasjon og som behøver systemisk behandling etter platinumbasert kjemoterapi med eller uten immunterapi. Det er ikke tilbudt en pris som står i et rimelig forhold til dokumentert klinisk nytte. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør. - ID2022_007: Trastuzumabderukstekan (Enhertu) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med avansert HER2-positivt adenokarsinom i ventrikkel eller gastroøsofageal overgang som tidligere har fått ett trastuzumab-basert regime. Metodevurderingen er ferdigstilt, men det foreligger ikke beslutning p.t. Denne anmodningen omhandler pasienter med ulike krefttyper (solide svulster) hvor svulsten har høyt uttrykk av HER2 (IHC 3+). Human epidermal vekstfaktorreseptor 2 (HER2) er en transmembran tyrosinkinase-reseptor som er involvert i stimulering av cellevekst, differensiering og overlevelse. Overuttrykk av HER2 fører til ukontrollert cellevekst, noe som ofte er forbundet med aggressiv kreftutvikling og dårligere prognose. Forekomsten av HER2-overuttrykk varierer betydelig mellom de forskjellige krefttypene. Den omsøkte indikasjonen dekker mange ulike tumortyper, med ulike behandlings-alternativer og prognoser. Det foreligger nasjonale handlingsprogram for en rekke ulike krefttyper (f.eks. lungekreft, blærekreft, galleveiskreft, gynekologisk kreft og tykktarms-/endetarmskreft). Ifølge indikasjons-ordlyden skal T-DXd (Enhertu) kun brukes hos pasienter som ikke har andre tilfredsstillende behandlingsalternativer. Dagens behandling av pasientgruppen vil derfor være støttende behandling, men en del av pasientene vil også kunne få palliativ kjemoterapi. Konkrete valg av behandling vil avhenge av pasientkarakteristika og hvilken tumortype pasienten har. Denne pasientgruppen har generelt svært dårlig prognose, og selv få måneders lengre overlevelse vil være av klinisk betydning. Studien som i all hovedsak ligger til grunn for MT er en åpen fase II-studie (DESTINY-PanTumor02[2]) (n=267). Studien inkluderte og behandler voksne pasienter med lokalavanserte, inoperable eller metastaserende HER2-uttrykkende (IHC 3+, IHC 2+) solide tumorer som har progrediert etter minst ett tidligere systemisk regime eller som ikke har noen tilfredsstillende alternative behandlingsmuligheter. Pasientene får behandling med T-DXd 5,4 mg/kg via intravenøs infusjon hver tredje uke, og behandlingen gis inntil sykdomsprogresjon, død eller uakseptabel toksisitet. Pasientene i studien har en rekke ulike tumortyper, hvorav de fleste er innen blærekreft (n=27), galleveiskreft (n=22), endometriekreft (n=16), eggstokkreft (n=15) og livmorhalskreft (n=10). Effekt ble undersøkt *post-hoc* i undergruppen av pasienter med HER2-positive (IHC 3+) solide tumorer (n=111). Det primære effekt-endepunktet var (utprøvervurdert) bekreftet objektiv responsrate (ORR) og et sekundært effektendepunkt var varighet av respons (DOR). Uavhengig sentral vurdering (ICR) basert på RECIST v1.1 ble brukt retrospektivt i studien. Effektresultatene viser en ORR på 52,3 % (95 %

[2] DESTINY-PanTumor02: NCT04482309

	KI: 42,6-61,8) for denne gruppen samlet, hvorav 10,8 % hadde komplett respons og 41,4 % hadde delvis respons. Median varighet av respons var 21 måneder (95 % KI: 10,6-25,0). Det foreligger også effektresultater fordelt på de enkelte tumortypene. Studien pågår fortsatt, men er lukket for videre inklusjon. Studien forventes avsluttet i mars 2027. Foreløpige resultater er også publisert[3]. Det foreligger også to støttende fase II-studier; DESTINY-Lung01[4] hos pasienter med tidligere behandlet, inoperabel eller metastaserende HER2-uttrykkende (IHC 3+ eller IHC 2+) eller HER2-mutert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) (n=181), samt DESTINY-CRC02[5] hos pasienter med tidligere behandlet, inoperabel eller metastaserende HER2-uttrykkende (IHC 3+ eller IHC 2+/ISH+) kolorektalkreft (CRC) (n=122). Det antas å være få pasienter i Norge aktuelle for indikasjonen, og anmodende firma har anslått at det vil kunne være 10 pasienter årlig. Innspill fra det medisinske fagmiljøet bekrefter at antall aktuelle pasienter er lavt, men anslår at det for enkelte av krefttypene kan være snakk om 5-10 pasienter årlig per tumorgruppe, mens det vil være færre for andre krefttyper. Det totale antall pasienter aktuelle for metoden årlig er derfor noe usikkert.
Vurdering fra Direktoratet for medisinske produkter	De tilgjengelige studiene (nevnt over) er enkeltarmede og ikke egnet til å belyse relativ effekt av behandlingen med T-DXd. En syntese for å etablere relativ effekt vil måtte basere seg på en uankret indirekte sammenlikning mellom disse studiene, og registerdata (det foreligger en «real world» studie; ESPERANZA[6]). En slik analyse vil imidlertid være svært følsom for antakelser og er ikke tilstrekkelig robust til å legges til grunn for en helseøkonomisk analyse.
Anbefaling fra Direktoratet for medisinske produkter (knyttet til metodevurdering)	DMP mener det er nødvendig å belyse prioriteringskriteriene ved anmodet bruk. Det foreligger data som kan være egnet for en metodevurdering uten en helseøkonomisk analyse.

Versjonslogg*

Dato	Hva
06.10.2026	Egnethetsvurdering ferdigstilt hos DMP

*Egnethetsvurderinger 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.

[3] Meric-Bernstam F, et al. Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Expressing Solid Tumors: Primary Results From the DESTINY-PanTumor02 Phase II Trial. Journal of Clinical Oncology 2023;42(1):47–58. doi: 10.1200/JCO.23.02005

[4] DESTINY-Lung01: NCT03505710

[5] DESTINY-CRC02: NCT04744831

[6] ESPERANZA: NCT06973161