

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Tucatinib i kombinasjon med trastuzumab og kapecitabin til behandling av inoperabel lokalavansert eller metastatisk HER2-positiv brystkreft, inkludert pasienter med hjernemetastaser

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). Metoden har MT i USA siden april 2020 [1].

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01
Virkestoffnavn: tucatinib
Handelsnavn: NA
Legemiddelform: tablett, filmdrasjert
MT-søker/innehaver: Seattle Genetics [2]

1.3 Metodetype

- Legemiddel
- Diagnostikk
- Medisinsk utstyr
- Annet: *Genterapi/Vaksine*

1.4 Finansieringsansvar

- Spesialisthelsetjenesten
- Folketrygd: blåresept
- Kommune
- Annet:

1.5 Fagområde

Kreftsykdommer; brystkreft

1.6 Bestillingsanbefaling

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

1.7 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 metodevarslinger. Metodevarslinger som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarslinger og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](#).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Brystkreft er den hyppigste formen for kreft hos kvinner. I 2018 ble 3 568 kvinner diagnostisert med brystkreft i Norge [3]. Brystkreft rammer i hovedsak kvinner over 50 år. Sykdommen karakteriseres ved svært varierende forløp, fra langsomt voksende tumorer som holder seg til brystkjertelen uten å metastasere, til raskt voksende tumorer med tidlig fjernmetastasing. Human epidermal vekstfaktorreseptor-2 (HER2) og hormonreseptorer (HR) for østrogen og progesteron er naturlig til stede, men ved brystkreft kan antallet være økt. Alle nye tilfeller av brystkreft undersøkes derfor for økt antall av HER2 og HR på kreftcellene, og behandlingsvalg gjøres bl.a. utfra disse biomarkørene. HER2-positiv brystkreft er assosiert med aggressiv sykdom, men prognosen har bedret seg etter at HER2-rettet behandling med trastuzumab ble tatt i bruk.

I 2018 er det rapportert at 13 % av brystkrefttilfellene i Norge var HER2-positiv [3], som tilsvarer omtrent 470 pasienter hvert år i Norge. Om lag 100 pasienter har HER2-positiv, inoperabel lokalavansert eller metastatisk brystkreft og har tidligere fått behandling ifølge kliniske eksperter [5].

Dagens behandling

Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer oppdatert i mai 2020 [4]. 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. Introduksjonen av moderne systemisk behandling synes å ha økt overlevelsen hos pasienter med metastatisk sykdom. Mange pasienter kan ha nytte av flere behandlingslinjer. Hvordan behandlingsforløpet for den enkelte pasient vil bli, avhenger både av effekt av den enkelte behandling, toksisitet og pasientens allmenntilstand. Behandlingsanbefalinger for HER2-positiv pasienter:

- 1. linjebehandling: primært bør taxan + trastuzumab + pertuzumab (420 mg etter loading dose 840 mg) benyttes hver 3. uke. Alternative behandlingsregimer: paclitaxel + trastuzumab, docetaxel + trastuzumab, eller vinorelbine + trastuzumab.
- 2. linje/3. linjebehandling: primært bør det vurderes å benytte T-DM1 (3.6 mg/kg) hver 3. uke. I møte i Beslutningsforum for nye metoder 15.08.2017 ble det besluttet at Trastuzumab emtansin (Kadcyla) kan innføres til behandling for pasienter med HER2-positiv, inoperabel lokalavansert eller metastatisk brystkreft, etter førstelinjebehandling. Alternative behandlingsregimer: trastuzumab i kombinasjon med det cytostatikum som ikke ble benyttet i første linje, lapatinib + kapecitabin, trastuzumab + kapecitabin, eller trastuzumab + lapatinib
- 4. (evt. 3.) linjebehandling: PLD eller non-pegylert liposomalt doxorubicin.

Virkningsmekanisme

Oral tyrosine kinase inhibitor selective for HER2 (ERBB-2 receptor) – prevents activation of ERBB-2 signal transduction pathways, and results in the growth inhibition and death of HER2/ERBB-2-expressing tumour cells [2].

Tidligere godkjent indikasjon

NA

Mulig indikasjon

Tucatinib, i kombinasjon med trastuzumab og kapecitabin, er indisert til voksne pasienter med inoperabel lokalavansert eller metastatisk HER2-positiv brystkreft, inkludert pasienter med hjernemetastaser, som har mottatt tidligere HER2-rettet behandling

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

[Dersom metoden dreier seg om companion diagnostics, skriver FHI om testen her]

- 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 kliniske studier; både RCT (randomisert kontrollert) og åpne fase I-studier. De åpne fase I-studiene er ikke beskrevet under.

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter (≥18 år) med HER2-positiv brystkreft, tidligere behandlet med taxan + trastuzumab (N=460)	Tucatinib + T-DM1 (Kadcyla)	Placebo + T-DM1 (Kadcyla)	<u>Primært</u> : progresjonsfri overlevelse (PFS) vurdert av utprøvere <u>Sekundære</u> : totaloverlevelse (OS), totalrespons (ORR), sikkerhet, PFS vurdert av IRC, ++	NCT03975647 Dobbel-blindet fase III-studie	Rekruttering pågår. Estimert fullføringsdato er april 2024.
Voksne pasienter (≥18 år) med HER2-positiv brystkreft, tidligere behandlet med trastuzumab, pertuzumab og trastuzumabemtansin (N=612)	Tucatinib + trastuzumab + kapecitabin	Placebo + trastuzumab + kapecitabin	<u>Primært</u> : PFS vurdert av IRC <u>Sekundære</u> : OS, ORR, varighet av respons, helserelatert livskvalitet, sikkerhet, ++	NCT02614794 Dobbel-blindet/åpen fase II-studie (del 2 av studien er åpen)	Resultater foreligger

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Det foreligger 23 registreringer på legemidler for behandling av brystkreft i Nye Metoder. 5 av de gjelder HER2-positiv brystkreft, men med et annet virkestoff (se Nye Metoder ID2017_034 , ID2013_002 , ID_2013_007 , ID2015_023 , ID2017_107 , ID2013_004 , ID2013_009).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Ingen relevante systematiske oversikter eller metodevurderinger identifisert.
Metodevarsel	Det foreligger minst et relevant metodevarsel [2].

4. Referanser

- [1] Drug Approval Package: TUKYSA. FDA. [oppdatert 18 mai 2020]. Tilgjengelig fra: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/213411Orig1s000TOC.cfm
- [2] Tucatinib. Specialist Pharmacy Service. [oppdatert 20 april 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/tucatinib/>
- [3] Cancer Registry of Norway. Cancer in Norway 2018. [oppdatert i oktober 2019]. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2018/cin2018.pdf>
- [4] Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft. Helsedirektoratet. [oppdatert 22 mai 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/brystkreft-handlingsprogram>
- [5] Hurtig metodevurdering Trastuzumabemtansin (Kadcyla) til behandling av HER2-positiv, inoperabel lokalavansert eller metastatisk brystkreft. Statens legemiddelverk. [publisert 18 august 2014]. Tilgjengelig fra: https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/trastuzumabemtansine_Hurtig%20metodevurdering.pdf

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
21.08.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden