

# Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2021\_006

Trastuzumabderukstekan (Enhertu)  
til behandling av inoperabel eller  
metastatisk HER2-positiv brystkreft  
etter to eller flere tidligere anti-HER2-  
baserte regimer

Vurdering av innsendt dokumentasjon

14-10-2021

Statens legemiddelverk

## FORORD

---

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, [nyemetoder.no](http://nyemetoder.no).

Legemiddelverkets rolle er å vurdere enkeltstående legemidler, såkalte hurtige metodevurderinger. En hurtig metodevurdering er en kunnskapsoppsummering basert på kliniske data for effekt og sikkerhet samt kostnader knyttet til det aktuelle legemidlet. I tillegg vurderes alvorlighetsgraden av den aktuelle sykdommen. Formålet med hurtige metodevurderinger er å utarbeide et grunnlag for å vurdere de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. For å vurdere nytte og ressursbruk beregnes merkostnaden for hvert "gode leveår" det nye legemidlet gir sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager. På fagspråket defineres dette som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY) og er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen); dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået, EMA, under markedsføringstillatelsesprosedyren.

Dokumentasjonsplikten ligger alltid hos legemiddelfirmaet som har markedsføringstillatelse for det aktuelle legemidlet. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet og innhente tilleggsopplysninger fra firmaet, det kliniske fagmiljøet og brukere. Legemiddelfirmaet utarbeider vanligvis en helseøkonomisk modell for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemidlet. I enkelte saker er det bestilt en forenklet metodevurdering, for eksempel begrenset til oppsummering av effekt og sikkerhet, eller en etablering av relativ effekt. Rapporten fra Legemiddelverket vil i slike tilfeller suppleres med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon LIS, der dette er nødvendig.

Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene. Legemiddelverket har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen. I tillegg kan legemidler forbundet med stor usikkerhet/lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon og/eller hvor det er store budsjettkonsekvenser, gis lavere prioritet.

Noe av informasjonen i Legemiddelverkets rapporter kan være taushetsbelagt. Legemiddelverket vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på Legemiddelverkets hjemmesider ([www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no)).

## OPPSUMMERING

---

### Formål

Forenklet metodevurdering av legemidlet Enhertu (trastuzumabderukstekan). Legemiddelverket har oppsummert effekt og sikkerhet ved bruk av Enhertu i henhold til bestilling ID2021\_006 «trastuzumabderukstekan til behandling av pasienter med inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft som har fått to eller flere tidligere anti-HER2-baserte regimer» og godkjent preparatomtale.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Astra Zeneca. Dokumentasjon på effekt og sikkerhet, indirekte sammenligninger av relativ effekt samt budsjettkonsekvenser er sendt inn. I henhold til bestillingen er kun en oppsummering av effekt og sikkerhet gjort i denne metodevurderingen.

### Bakgrunn

Metodevurderingen omhandler Enhertu til behandling av inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft. Trastuzumabderukstekan er et HER2-rettet antistoff-legemiddelkonjugat til intravenøs infusjon. Den generelle kliniske effekten av Enhertu ved behandling av HER2-positiv brystkreft er dokumentert gjennom utstedelsen av markedsføringstillatelsen. Markedsføringstillatelsen til Enhertu er betinget og krever innsendelse av ytterligere effekt- og sikkerhetsdata fra en pågående fase III-studie innen mars 2022.

### Om sykdom/tilstand

Brystkreft er den hyppigste kreftformen hos kvinner i Norge. Metastatisk sykdom med spredning til andre organer innebærer uhelbredelig sykdom med 5-årsoverlevelse på 34 %. Det rapporteres at 13 % av alle brystkrefttilfeller er positive for HER2 i Norge (1). HER2-positivitet er assosiert med mer aggressiv brystkreftsykdom og yngre pasienter. Flere HER2-rettede behandlinger har bedret overlevelsen for pasienter med HER2-positiv brystkreft de siste årene (2).

### Pasientgrunnlag

Legemiddelverket anslår basert på klinikerinnspill at 50-60 pasienter med HER2-positiv brystkreft er aktuelle for behandling med trastuzumabderukstekan i 3. behandlingslinje eller senere hvert år i Norge.

### Behandling av HER2+ metastatisk brystkreft i norsk klinisk praksis

Nasjonalt handlingsprogram for brystkreft anbefaler i dag at HER2-positive pasienter med metastatisk brystkreft behandles med taksan + trastuzumab + pertuzumab i 1. linje, og deretter trastuzumabemtasin i 2. linje (3). I 3. linje oppgis ulike behandlingsalternativer, men de fleste pasientene får kjemoterapi (annen type kjemoterapi enn gitt tidligere) + trastuzumab.

### Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering, og ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad. I to tidligere metodevurderinger av legemidler til behandling av tilsvarende pasientpopulasjoner har Legemiddelverket beregnet et absolutt prognosetap på henholdsvis ca. 19 og 21

kvalitetsjusterte leveår. HER2-positiv metastatisk brystkreft er en svært alvorlig sykdom som medfører mange tapte leveår og redusert livskvalitet.

### **Effektdokumentasjon**

Den viktigste effektdokumentasjonen er basert på den åpne enarmete fase II-studien DESTINY-Breast01. Studien besto av to deler, en farmakokinetikk/dosefinnende del, og en effekt/sikkerhetsdel og inkluderte voksne pasienter med HER2-positiv inoperabel eller metastatisk brystkreft som var resistente eller refraktære for trastuzumabemtasin. Studiens primære endepunkt var objektiv responsrate (ORR). Resultater basert på 184 pasienter som fikk den anbefalte dosen på 5,4 mg/kg viste en ORR på 61,4 % (95% konfidensintervall (KI) 54,0 % - 68,5 %) ved oppdatert datakutt 20. juni 2020. Siste tilgjengelige resultater for progresjonsfri overlevelse (PFS) og totaloverlevelse (OS), fra mars 2021, viser en median PFS på 19,4 måneder (95 % KI 14,1 - 25,0 måneder), og median OS på 29,1 måneder (95 % KI 24,6 – 36,1 måneder).

### **Budsjettkonsekvenser**

I henhold til den aktuelle bestillingen har Legemiddelverket ikke beregnet budsjettkonsekvenser i denne metodevurderingen. Det vil utarbeides et prisnotat av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

### **Legemiddelverkets vurdering**

Den foreliggende kliniske studien DESTINY-Breast01 viser god effekt av trastuzumabderukstekan ved HER2+ metastatisk brystkreft. Studien er av god kvalitet og pasientpopulasjonen er i stor grad representativ for norske pasienter. Norske klinikere beskriver behandlingen som et viktig tilskudd til behandlingen av disse pasientene. Det er imidlertid knyttet betydelig usikkerhet til effektstørrelsen av trastuzumabderukstekan sammenlignet med dagens behandling av den aktuelle pasientpopulasjonen, da dokumentasjonsgrunnlaget er basert på data fra en åpen studie uten kontrollarm med relativt få pasienter.

Enhertu har fått betinget markedsføringstillatelse, som forplikter MT-innehaver til å levere data fra en pågående fase III-studie hvor trastuzumabderukstekan sammenlignes direkte mot dagens 3. linjebehandling i den aktuelle pasientpopulasjonen. Studiepopulasjon og komparator i denne studien synes å være relevant for norsk klinisk praksis, og kan potensielt danne grunnlag for en fremtidig kostnøytteanalyse, dersom det vurderes at det er behov for dette.

## INNHALDSFORTEGNELSE

---

FORORD.....	2
OPPSUMMERING .....	3
INNHALDSFORTEGNELSE .....	5
LOGG .....	6
ORDLISTE.....	7
<b>1 BAKGRUNN.....</b>	<b>8</b>
1.1 PROBLEMSTILLING.....	8
1.2 INOPERABEL ELLER METASTATISK HER+ BRYSTKREFT .....	8
1.2.1 <i>Pasientgrunnlag</i> .....	9
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	9
1.4 BEHANDLING AV INOPERABEL ELLER METASTATISK HER+ BRYSTKREFT I 3. LINJE ELLER SENERE .....	10
1.4.1 <i>Behandling med trastuzumabderukstekan</i> .....	10
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i> .....	11
1.4.3 <i>Plassering av trastuzumabderukstekan i behandlingstilbudet</i> .....	11
1.4.4 <i>Komparator</i> .....	12
1.4.5 <i>Behandling med trastuzumab</i> .....	12
1.4.6 <i>Behandling med vinorelbin</i> .....	13
1.4.7 <i>Behandling med kapecitabin</i> .....	14
<b>2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON .....</b>	<b>15</b>
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER .....	15
2.1.1 <i>Effektresultater</i> .....	19
2.1.2 <i>Sikkerhet</i> .....	22
2.1.3 <i>Vurdering av overførbarhet til norsk klinisk praksis</i> .....	23
2.2 DOKUMENTASJON AV EFFEKT FOR KOMPARATOR .....	24
2.3 ANDRE RELEVANTE STUDIER AV TRASTUZUMABDERUKSTEKAN VED BRYSTKREFT SOM PÅGÅR .....	25
<b>3 OPPSUMMERING OG DISKUSJON .....</b>	<b>26</b>
REFERANSER.....	28
VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	29

## LOGG

<b>Bestilling:</b>	ID2021_006
<b>Bestillingsordlyd:</b>	En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt og sikkerhet (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for trastuzumabderukstekan til behandling av pasienter med inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft som har fått to eller flere tidligere anti-HER2-baserte regimer. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.
<b>Forslagstiller:</b>	Statens legemiddelverk
<b>Legemiddelfirma:</b>	Astra Zeneca
<b>Preparat:</b>	Enhertu
<b>Virkestoff:</b>	trastuzumabderukstekan
<b>Indikasjon:</b>	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.
<b>ATC-nr:</b>	L01XC41
<b>Prosess</b>	
Tidspunkt for MT for legemidlet	18-01-2021
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	18-12-2020
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	26-03-2021
Klinikere kontaktet for første gang	18-08-2021
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	11-05-2021
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	Ikke aktuelt
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	Ikke aktuelt
Rapport ferdigstilt:	14-10-2021
Saksbehandlingstid:	202 dager hvorav 0 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 202 dager.
Saksutredere:	Ane Funderud
Kliniske eksperter:	Jürgen Geisler, Akershus universitetssykehus Bjørn Naume, Oslo universitetssykehus
Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

## ORDLISTE

---

APT	absolutt prognosetap
AUP	apotekenes utsalgpris
CBR	clinical benefit rate, klinisk nytterate
CR	complete response, komplett respons
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events
DCR	disease control rate, sykdomskontrollrate
DOR	duration of response, varighet av respons
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
HER2	human epidermal vekstfaktor-reseptor 2
ILD	interstitial lung disease, interstitiell lungesykdom
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
LVEF	left ventricular ejection fraction, venstre ventrikkel ejectionsfraksjon
MAIC	matching-adjusted indirect comparison
MT	markedsføringstillatelse
ORR	objektiv responsrate
OS	overall survival, totaloverlevelse
PFS	progression free survival, progresjonsfri overlevelse
PR	partial response, delvis respons
QALY	kvalitetsjustert leveår
SD	stable disease, stabil sykdom
TEAE	treatment-emergent adverse event, bivirkning som krever behandling

# 1 BAKGRUNN

---

## 1.1 PROBLEMSTILLING

Forenklet metodevurdering av legemidlet trastuzumabderukstekan (Enhertu). Legemiddelverket har oppsummert effekt og sikkerhet ved bruk av Enhertu i henhold til bestilling ID2021\_006 og godkjent preparatomtale. Bestillingen er i tråd med godkjent preparatomtale for trastuzumabderukstekan til behandling av pasienter med inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft som har fått to eller flere tidligere anti-HER2-baserte regimer. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Astra Zeneca på vegne av MT-innehaver Daichii-Sankyo. En beskrivelse av sykdommen, dokumentasjon på effekt og sikkerhet samt oversikt over legemiddelkostnader er innsendt.

Enhertu er et antistoff-legemiddelkonjugat til intravenøs injeksjon som fikk betinget markedsføringstillatelse (MT) i EU/EØS 18. januar 2021 for den aktuelle indikasjonen. Betingelsene for MTen medfører at MT-innehaver innen mars 2022 må levere bekreftende effekt- og sikkerhetsdokumentasjon fra den pågående åpne, randomiserte, kontrollerte fase III-studien DESTINY-Breast02. Studien sammenligner trastuzumabderukstekan med dagens standardbehandling, hos personer med HER2-positiv, inoperabel og/eller metastaserende brystkreft forbehandlet med tidligere standardbehandling med HER2-regimer (4).

## 1.2 INOPERABEL ELLER METASTATISK HER+ BRYSTKREFT

Brystkreft er den hyppigste kreftformen hos kvinner i Norge, hvor den utgjør 20 % av tilfellene. Det ble diagnostisert 3726 nye tilfeller av brystkreft i Norge i 2019, hvorav 27 menn. Rundt 650 pasienter døde av brystkreft i Norge i 2019. Median alder ved diagnose er 62 år (5). Forekomsten av brystkreft er økende, men samtidig overlever stadig flere av de som rammes, blant annet på grunn av mammografiscreening og bedre behandlingsmuligheter (6).

Brystkreft kan ha et svært varierende sykdomsforløp, fra langsomt voksende svulster lokalt i brystkjertelvev som ikke metastaserer, til raskt voksende tumorer som tidlig sprer seg til andre organer. Ved metastatisk sykdom er 5-årsoverlevelsen 34 %, mens 92 % er fortsatt i live etter 5 år dersom man ser på alle diagnostiserte brystkrefttilfeller (5).

Human vekstfaktorreseptor 2 (HER2) er en naturlig forekommende vekstfaktorreseptor som er oppregulert i noen brystkreftsvulster. Det rapporteres at 13 % av alle brystkrefttilfeller er positive for HER2 (oppregulert antall HER2-reseptorer) i Norge (1). HER2-positivitet er assosiert med mer aggressiv brystkreftsykdom og yngre pasienter.



HER2-rettet behandling har bedret overlevelsen for pasienter med HER2+ metastatisk brystkreft betydelig, men sykdommen er likevel ikke kurerbar og progredierer over tid. Halvparten av pasientene utvikler hjernemetastaser, som innebærer få effektive behandlingsmuligheter.

### 1.2.1 Pasientgrunnlag

Astra Zeneca anslår at 470 pasienter diagnostiseres med HER2+ brystkreft årlig, basert på at 13 % av de 3700 pasientene som årlig diagnostiseres med brystkreft tester positivt for HER2 ifølge Nasjonalt kvalitetsregister for brystkreft (1). De antar videre at 26 % av disse pasientene vil få metastaser i løpet av sykdommen, dvs. 120 pasienter. De anslår basert på «real world evidence» (RWE) at 87 % av disse (ca. 100 pasienter) progredierer til 2. linjebehandling og at 80 % (ca. 80 pasienter) av disse igjen er aktuelle for behandling i 3. linje. Det antas at 63 % av disse pasientene er aktuelle for behandling med trastuzumabderukstekan siden ikke alle pasientene vil være i god nok form til å motta behandlingen. Det betyr at om lag 50 pasienter er aktuelle for behandling med trastuzumabderukstekan hvert år i Norge. Norske klinikere Legemiddelverket har konferert med bekrefter at 50-60 pasienter per år er en rimelig antakelse.

Ifølge norske klinikere er det også mulig at en del pasienter som allerede er under behandling i diverse senere linjer i dag (f.eks. 3. til 5. linje) kan være kandidater for Enhertu og kan øke pasientantallet noe i begynnelsen etter innføring.

Det pågår for tiden en metodevurdering av tukatinib (Tukysa) til behandling av inoperabel lokalavansert eller metastatisk HER2+ brystkreft inkludert pasienter med hjernemetastaser. En eventuell innføring av tukatinib kan påvirke pasientgrunnlaget for trastuzumabderukstekan som følge av overlappende pasientpopulasjon. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med antar at både tukatinib og trastuzumabderukstekan vil være aktuelle å bruke hos denne pasientgruppen basert på dagens datagrunnlag. Tukatinib har effektdata fra en fase III-studie og viser god effekt ved hjernemetastaser, og kan forskyve noe av bruken av trastuzumabderukstekan til 4. linje.

## 1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

HER2+ metastatisk brystkreft er en sykdom som medfører vesentlig reduksjon i forventet levetid. Etersom dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere effekt og sikkerhet av det aktuelle legemidlet, uten noen analyse av kostnadseffektivitet, har Legemiddelverket ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

I to tidligere metodevurderinger av legemidler til behandling av tilsvarende pasientpopulasjon som i denne metodevurderingen, har Legemiddelverket beregnet et absolutt prognosetap på ca. 19 og 21 QALYs, for henholdsvis 1. linjebehandling (Perjeta, 2014) og 2. linjebehandling (Kadcyla, 2014).

## 1.4 BEHANDLING AV INOPERABEL ELLER METASTATISK HER+ BRYSTKREFT I 3. LINJE ELLER SENERE

### 1.4.1 Behandling med trastuzumabderukstekan

- **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.

- **Virkningsmekanisme**

Trastuzumabderukstekan er et antistoff-legemiddelkonjugat. Antistoffet trastuzumab gjenkjenner HER2 på overflaten av kreftcellene, og er bundet til topoisomerase I-hemmeren derukstekan via en spaltbar binding. Etter binding gjennomgår trastuzumabderukstekankomplekset internalisering og intracellulær spaltning via lysosomale enzymer som er oppregulert i kreftceller. Derukstekan forårsaker DNA-skade og apoptotisk celledød. Derukstekan er membranpermeabelt og kan også virke på omkringliggende celler. Binding av antistoff til HER2 kan også gi antistoffavhengig cellulær cytotoxicitet (ADCC).

- **Dosering**

Anbefalt dose er 5,4 mg/kg kroppsvekt, gitt som en intravenøs infusjon hver 3. uke frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Behandling av bivirkninger kan kreve midlertidig avbrudd, dosereduksjon til 4,4 mg/kg eller 3,2 mg/kg eller seponering av behandling i henhold til retningslinjer i preparatomtalen til Enhertu. Dosen skal ikke økes igjen etter en dosereduksjon.

- **Bivirkninger**

De vanligste bivirkningene i de kliniske studiene som lå til grunn for MT var i følge preparatomtalen kvalme, fatigue, oppkast, alopeci, forstoppelse, redusert appetitt, anemi, nøyttropeni, diaré, trombocytopeni, hoste, leukopeni og hodepine.

De vanligste bivirkningene av grad  $\geq 3$  var nøyttropeni, anemi, kvalme, fatigue, leukopeni, lymfopeni, oppkast, trombocytopeni, hypokalemi, interstitiell lungesykdom (ILD), diaré, febril nøyttropeni, dyspné, abdominalsmerter, redusert appetitt, og økt alaninaminotransferase. Hos 2,6 % av pasientene medførte ILD dødsfall.

For utfyllende informasjon om trastuzumabderukstekan, se preparatomtalen til Enhertu (4).

### 1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det finnes nasjonale retningslinjer for behandling av brystkreft, som sist ble oppdatert i mars 2021 (Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft (3)).

Målet ved systemisk behandling av metastatisk brystkreft er å hindre sykdomsprogresjon, redusere sykdomsutbredelsen, lindre symptomer og forlenge overlevelse. HER2-reseptorstatus er avgjørende for behandlingsvalg og bestemmes hos alle brystkreftpasienter. Ved metastatisk HER2-positiv brystkreft anbefales HER2-rettet behandling sammen med kjemoterapi. HER2-rettet behandling som brukes i dag er trastuzumab og pertuzumab (antistoffer som binder HER2), trastuzumabemtansin som er et antistoff- legemiddelkonjugat og lapatinib, en HER2-reseptorhemmer.

Anbefalt behandlingsalgoritme for HER2+ metastatisk brystkreft i det nasjonale handlingsprogrammet er oppsummert under:

#### Førstelinde

Førstevalg: trastuzumab + pertuzumab + docetaxel/paklitaxel

Alternativt: trastuzumab + paklitaxel/docetaxel/vinorelbin

#### Andrelinje/senere

Førstevalg: trastuzumabemtansin

Alternativt: trastuzumab + kjemoterapi som ikke ble brukt i 1. linje

lapatinib + kapecitabin

trastuzumab + kapecitabin

trastuzumab + lapatinib

#### Tredjelinje/senere/manglende effekt av HER2-rettet behandling

Pegylert liposomalt doksorubicin

Non-pegylert liposomalt doksorubicin

### 1.4.3 Plassering av trastuzumabderukstekan i behandlingstilbudet

Trastuzumabderukstekan er indisert til behandling etter to eller flere tidligere anti-HER2-baserte regimer. Ifølge klinikere er trastuzumab + pertuzumab + taksan mest utbredt som 1. linjebehandling og trastuzumabemtansin som 2. linjebehandling, i tråd med handlingsprogrammet. I 3. linje gis ifølge klinikere oftest trastuzumab + vinorelbin eller trastuzumab + kapecitabin.

Basert på foreliggende studieresultater, anser klinikerne trastuzumabderukstekan som et viktig tilskudd til behandlingen av pasienter med HER2+ metastatisk brystkreft, som vil gi mulighet for lenger sykdomskontroll. Det er en klar fordel med spesifikk HER2-rettet behandling slik at man kan utsette

overgang til kjemoterapi som doksorubicin. Ut ifra det som per i dag er publisert og fagfellevurdert, bekrefter klinikerne at trastuzumabderukstekan vil gis i 3. linje, men at en del pasienter også vil kunne få det etter 3. linjebehandling med trastuzumab + kjemoterapi.

#### 1.4.4 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er trastuzumab + kjemoterapi (vinorelbin eller kapecitabin) basert på at det er det som brukes mest i 3. linje i dag, og dermed i størst grad erstattes.

#### 1.4.5 Behandling med trastuzumab

- *Indikasjon*

Behandling av voksne pasienter med HER2-positiv metastatisk brystkreft:

- som monoterapi i behandling av pasienter som har fått minst to kjemoterapiregimer mot metastasert sykdom. Tidligere kjemoterapi må ha omfattet minst et antracyklinderivat og et taksan, med mindre slik behandling er uegnet. Hormonreseptorpositive pasienter må også ha vist negativ respons på hormonterapi, med mindre slik behandling er uegnet.
- i kombinasjon med paklitaksel til behandling av pasienter som ikke har fått kjemoterapi mot metastatisk sykdom og når antracyklinbehandling er uegnet.
- i kombinasjon med docetaksel til behandling av pasienter som ikke har fått kjemoterapi mot metastatisk sykdom.
- i kombinasjon med en aromatasehemmer for behandling av postmenopausale pasienter med hormonreseptorpositiv metastatisk brystkreft som tidligere ikke er behandlet med trastuzumab.

Trastuzumab er også indisert til behandling av brystkreft i tidlig stadium og metastatisk ventrikkelkreft, som ikke er relevant for denne metodevurderingen.

- *Virkningsmekanisme*

IgG1-antistoff som binder reseptoren HER2 på overflaten av kreftceller og hemmer aktivering og celledeling av kreftceller med økt forekomst av HER2. Fører også til antistoffavhengig cellemediert cytotoxicitet (ADCC).

- *Dosering*

Intravenøs infusjon:

- Dosering hver 3. uke: 8 mg/kg kroppsvekt som startdose og deretter 6 mg/kg som vedlikeholdsdose hver 3. uke
- Dosering ukentlig: 4 mg/kg kroppsvekt som startdose og 2 mg/kg som vedlikeholdsdose hver 3. uke

Subkutan formulering:

- 600 mg subkutant hver 3. uke uavhengig av kroppsvekt
- *Bivirkninger*  
De mest alvorlige og/eller vanlige bivirkningene rapportert ved bruk av trastuzumab (intravenøs og subkutan formulering) er blant annet nedsatt hjertefunksjon, infusjonsrelaterte reaksjoner, hematotoksisitet (spesielt nøytropeni), infeksjoner og pulmonære hendelser.

Se preparatomtalen til Herceptin for mer informasjon (7).

#### 1.4.6 Behandling med vinorelbin

- *Indikasjon*  
Metastaserende brystkreft når behandling med antrasyklin har sviktet eller ikke er egnet. Vinorelbin er også indisert til lungekreft, som ikke er relevant for denne metodevurderingen.
- *Virkningsmekanisme*  
Vinorelbin forhindrer polymerisering av tubulin. Vinorelbin blokkerer mitose i fase G2-M og forårsaker celledød i interfase eller i neste mitose.
- *Dosering*  
Ved kombinasjonsbehandling anbefales 25-30 mg/m<sup>2</sup> hver 1. og 5. dag hver 3. uke, eller 1. og 8. dag hver 3. uke.
- *Bivirkninger*  
De mest vanlige rapporterte bivirkningene er benmargsdepresjon med nøytropeni, anemi, neurologiske sykdommer, gastrointestinal toksisitet med kvalme, oppkast, stomatitt og forstoppelse, forbigående økninger i leverfunksjonstester, alopesi og lokal flebitt.

Se preparatomtalen til Navelbine for mer informasjon (8).

### 1.4.7 Behandling med kapecitabin

- *Indikasjon*

Kapecitabin er indisert

- i kombinasjon med docetaxel, til behandling av pasienter med lokalavansert eller metastaserende brystkreft når behandling med cytotoxisk kjemoterapi har feilet. Tidligere behandling skal ha inkludert et antracyklin.
  - som monoterapi til behandling av pasienter med lokalavansert eller metastatisk brystkreft hvor kjemoterapi med taksaner og antracykliner har sviktet eller ikke er indisert
- Kapecitabin er også indisert til kolonkreft og ventrikkelkreft, som ikke er relevant for denne metodevurderingen.

- *Virkningsmekanisme*

Vinorelbin forhindrer polymerisering av tubulin. Vinorelbin blokkerer mitose i fase G2-M og forårsaker celledød i interfase eller i neste mitose.

- *Dosering*

I kombinasjon med docetaxel: 1250 mg/m<sup>2</sup> to ganger daglig i 14 dager fulgt av en 7 dagers hvileperiode. Se preparatomtalen for doseberegninger.

- *Bivirkninger*

De hyppigste rapporterte og/eller klinisk relevante behandlingsrelaterte bivirkningene var gastrointestinale forstyrrelser (spesielt diaré, kvalme, oppkast, abdominale smerter, stomatitt), hånd-fotsyndrom, kronisk tretthet, asteni, anoreksi, kardiotoxisitet, forverring av nyrefunksjonen hos de med eksisterende nedsatt nyrefunksjon, og trombose/emboli.

Se preparatomtalen til Capecitabin Accord for mer informasjon (9).

## 2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

---

Studien som i hovedsak danner dokumentasjonsgrunnlaget for denne metodevurderingen er fase II-studien DESTINY-Breast01, som også er hovedstudien som ligger til grunn for MTen til trastuzumabderukstekan (Enhertu) (10). Astra Zeneca har også sendt inn data fra fase I-studien DS8201-A-J101.

Astra Zeneca har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser for å finne dokumentasjon på relativ effekt mot dagens standardbehandling. Det foreligger ikke studier som sammenligner effekten av trastuzumabderukstekan med dagens behandling. Astra Zeneca har sendt inn naive indirekte sammenligninger og i tillegg MAICs (matching-adjusted indirect comparisons) mot dagens standardbehandling. Basert på bestillingsteksten for denne metodevurderingen vil kun effekt og sikkerhet basert på studien DESTINY-Breast01 og DS8201-A-J101 oppsummeres i denne metodevurderingen. De indirekte sammenligningene er ikke vurdert, men effektresultater for komparator, trastuzumab + kjemoterapi vil oppsummeres kort i kapittel 2.2.

### 2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDTE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevant for metodevurderingen:

Tabell 1: Oversikt over relevante innsendte studier for trastuzumabderukstekan

<b>Studie</b>	DS8201-A-J101; <a href="#">NCT02564900*</a> , (11)	DESTINY-Breast01; DS8201-A-U201; <a href="#">NCT03248492*</a> , (10)
<b>Design</b>	Multisenter, åpen, fase I-studie med to deler  <b>Del 1 – Doseeskalering</b> 0.8 mg/kg, 1.6 mg/kg, 3.2 mg/kg, 5.4 mg/kg, 6.4 mg/kg, 8.0 mg/kg n = 27  <b>Del 2 – Doseekspansjon</b> 5.4 mg/kg, 6.4 mg/kg n = 262	Multisenter, åpen, fase II-studie med to deler  <b>Del 1 – Farmakokinetikk og dosefinnende fase</b> Farmakokinetikkfase 65 pasienter randomisert 1:1:1 til 5,4, 6,4 eller 7,4 mg/kg trastuzumabderukstekan hver 3. uke. Dosefinnende fase 54 pasienter ble randomisert 1:1 til 5,4 eller 6,4 mg/kg trastuzumabderukstekan hver 3. uke.  <b>Del 2 – Evaluering av effekt og sikkerhet ved 5,4 mg/kg</b> Del 2a - 130 pasienter med progresjon etter trastuzumabemtasin Del 2b - 4 pasienter uten resistens/refraktær sykdom
<b>Populasjon</b>	Voksne pasienter med brystkreft, magekreft eller gastroøsofagal kreft n = 292 (inkludert 118 med HER2+ brystkreft hvorav 51 som fikk 5.4 mg/kg og 67 som fikk 6.4 mg/kg)	Voksne pasienter med HER2+ inoperabel eller metastatisk brystkreft som var resistente eller refraktære for trastuzumabemtasin n = 184 (pasienter som fikk anbefalt dose på 5,4 mg/kg)
<b>Intervensjon</b>	Trastuzumabderukstekan 5,4, 6,4 eller 7,4 mg/kg (kun 5,4 mg/kg i del 2) som ble gitt intravenøst hver 3. uke inntil behandlingen ikke lenger ga klinisk nytte, eller inntil uakseptabel toksisitet	Trastuzumabderukstekan 5,4, 6,4 eller 7,4 mg/kg (kun 5,4 mg/kg i del 2) som ble gitt intravenøst hver 3. uke inntil behandlingen ikke lenger ga klinisk nytte, eller inntil uakseptabel toksisitet
<b>Komparator</b>	Ingen	Ingen
<b>Primære endepunkter</b>	Objektiv responsrate (ORR), definert som komplett respons (CR) eller delvis respons (PR), basert på uavhengig evaluering ved bruk av RECIST 1.1.	Objektiv responsrate (ORR), definert som komplett respons (CR) eller delvis respons (PR), basert på uavhengig evaluering ved bruk av RECIST 1.1.
<b>Sekundære endepunkter</b>	DCR (disease control rate), andel pasienter som fikk CR, PR eller SD CBR (clinical benefit rate), andel pasienter med CR, PR eller > 6 mnd SD DoR (duration of response), varighet av respons	DoR (duration of response), varighet av respons DCR (disease control rate), andel pasienter som fikk CR, PR eller SD CBR (clinical benefit rate), andel pasienter med CR, PR eller > 6 mnd SD PFS (progression free survival), progresjonsfri overlevelse OS (overall survival), totaloverlevelse

\*ClinicalTrials.gov-nummer; CR: komplett respons; PR: partiell respons; SD: stabil sykdom; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours;



### DS8201-A-J101

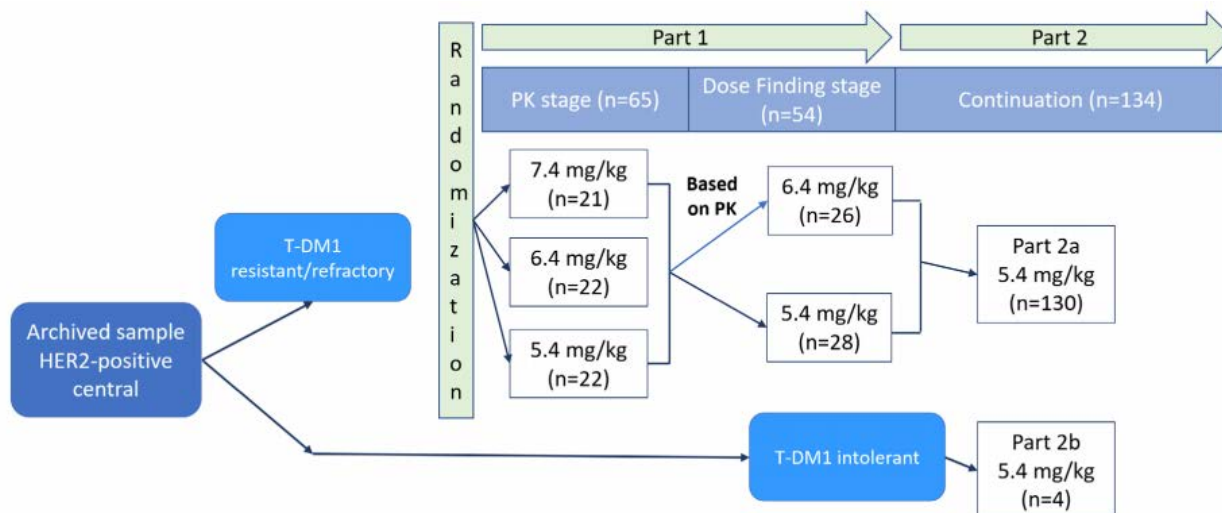
DS8201-A-J101-studien var en multisenter, åpen, enarmet, «first in human» fase I-studie som besto av en doseeskaleringsdel og en doseeksponeringsdel. Doseeskaleringsdelen inkluderte pasienter med metastatisk brystkreft, metastatisk magekreft eller gastroøsofagalt adenokarsinom, uavhengig av HER2-uttrykk. Doser fra 0,8 til 8,0 mg/kg ble testet, og dosene 5,4 og 6,4 mg/kg ble valgt til videre testing i doseeksponeringsdelen. Denne besto av 5 kohorter, hvorav kohort 5a inkluderte pasienter med HER2+ metastatisk brystkreft, og er relevant for denne metodevurderingen. Av totalt 292 pasienter som var inkludert i studien var det 118 pasienter med HER2+ metastatisk brystkreft som fikk enten 5,4 eller 6,4 mg/kg (2, 11).

### DESTINY-Breast01

DESTINY-Breast01 var en multisenter, åpen, énarmet fase II-studie som var designet for å bekrefte anbefalt dose av trastuzumabderukstekan og undersøke effekt og sikkerhet hos pasienter med inoperabel og/eller metastatisk HER2-positiv brystkreft. Studien ekskluderte pasienter som hadde hatt interstitiell lungesykdom (ILD), hadde ubehandlede eller symptomatiske hjernemetastaser eller klinisk signifikant hjertesykdom. Totalt 253 pasienter ble inkludert ved 72 ulike studiesteder i USA, Japan, Frankrike, Spania, Sør-Korea, Belgia, Storbritannia og Italia. Trastuzumabderukstekan ble gitt som en intravenøs infusjon hver 3. uke.

Studien besto av to deler som henholdsvis identifiserte anbefalt dose (del 1) og undersøkte sikkerhet og effekt (del 2). Del 1 av studien besto videre av først en farmakokinetikkdel, hvor pasientene ble randomisert 1:1:1 til å få 5,4 mg/kg, 6,4 mg/kg eller 7,4 mg/kg trastuzumabderukstekan, og deretter en dosefinnende del, hvor nye pasienter ble randomisert 1:1 til å få én av to doser bestemt utfra farmakokinetikkdelen (5,4 og 6,4 mg/kg). Utfra del 1 ble 5,4 mg/kg identifisert som anbefalt dose for del 2 av studien.

Pasienter som ble behandlet med 5,4 mg/kg i del 1 ble inkludert i del 2. Del 2a besto av pasienter som hadde fått progresjon etter behandling med trastuzumabemtasin, og del 2b besto av pasienter som hadde avsluttet behandling av andre årsaker, for eksempel toksisitet. I alt 184 pasienter fra del 1 og del 2 mottok dosen 5,4 mg/kg og utgjorde grunnlag for effektberegninger for den aktuelle indikasjonen. Se figur 1 for studiedesign og antall pasienter i de ulike delene av studien.



Figur 1 Studiedesign av DESTINY-Breast01 med antall inkluderte pasienter (Figur 24 fra EPAR (2))  
T-DM1, trastuzumabemtasin; PK, farmakokinetikk; RP2D, anbefalt fase II-dose

Tabell 2 viser pasientkarakteristika for studiepasientene. Median alder var 55 år. Personer av kaukasisk avstamning utgjorde 55 % av pasientene, mens asiater utgjorde 38 %. EGOC-status var likt fordelt mellom 0 og 1. Halvparten var hormonreseptorpositive. Pasientene hadde mottatt median seks tidligere behandlinger mot brystkreft. Alle var tidligere behandlet med trastuzumab og trastuzumabemtasin og 66 % hadde fått pertuzumab. Halvparten av pasientene hadde fått anti-HER2 rettet behandling som adjuvant behandling og alle hadde fått det som behandling av metastatisk sykdom.

Tabell 2 Demografiske og kliniske karakteristika hos pasienter i DESTINY-Breast01-studien (tabell 1 fra Modi et al 2020 (10))

Characteristic	Patients (N= 184)
<b>Age</b>	
Median (range) — yr	55.0 (28.0–96.0)
≥65 yr — no. (%)	44 (23.9)
Female sex — no. (%)	184 (100)
<b>Race — no. (%)†</b>	
Asian	70 (38.0)
White	101 (54.9)
Other	9 (4.9)
Missing data	4 (2.2)
<b>Region — no. (%)</b>	
Europe	68 (37.0)
Asia	63 (34.2)
North America	53 (28.8)
<b>ECOG performance-status score — no. (%)‡</b>	
0	102 (55.4)
1	81 (44.0)
2	1 (0.5)
<b>Hormone-receptor status — no. (%)</b>	
Positive	97 (52.7)
Negative	83 (45.1)
Unknown	4 (2.2)
<b>HER2 expression — no. (%)§</b>	
IHC 3+	154 (83.7)
IHC 1+ or 2+, ISH-positive	28 (15.2)
Missing data	2 (1.1)
Median sum of diameters of target lesions (range) — cm	5.5 (1.2–24.5)
Median no. of previous cancer regimens (range)	6 (2–27)
<b>Previous systemic cancer therapy — no. (%)</b>	
Trastuzumab	184 (100)
Trastuzumab emtansine¶	184 (100)
Pertuzumab	121 (65.8)
Other anti-HER2 therapy	100 (54.3)
Hormone therapy	90 (48.9)
Other systemic therapy	183 (99.5)
<b>Best response to trastuzumab emtansine therapy — no. (%)</b>	
Complete or partial response or stable disease	79 (42.9)
Progressive disease	66 (35.9)
Could not be evaluated	39 (21.2)

\* Percentages may not total 100 because of rounding.

† Race was reported by the patients.

‡ Performance-status scores on the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) scale range from 0 (no disability) to 5 (death).

§ HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) expression was centrally confirmed by analysis of the most recent archival tissue, according to the guidelines of the American Society of Clinical Oncology–College of American Pathologists.<sup>22</sup> According to these guidelines, HER2 positivity was defined as a HER2 immunohistochemical (IHC) analysis score of 1+ (IHC negative) or 2+ (IHC borderline) and positive results on in situ hybridization (ISH) or a score of 3+ (IHC positive). Data for patients with an IHC score indicated as 1+ or 2+ include data for patients for whom the result was equivocal or could not be evaluated. Data regarding HER2 status were missing for a patient who had an IHC 2+ result with equivocal results on ISH and for another patient who had conflicting IHC results during evaluations in 2017 and 2018.

¶ A total of 56 patients (30.4%) received trastuzumab deruxtecan immediately after initial therapy with trastuzumab emtansine.

### 2.1.1 Effekresultater

Det primære endepunktet i begge studiene av trastuzumabderukstekan var total responsrate (ORR), definert som andel pasienter som oppnådde komplett eller delvis respons i henhold til RECIST v1.1-kriteriene.

Resultater fra fase I-studien DS82041A-J101 viste en ORR på 51,0 % (95 % KI 36,6, 65,2) basert på pasienter med HER2+ brystkreft som hadde fått 5,4 mg/kg (n = 51). Effekten vedvarte ved senere datakutt.

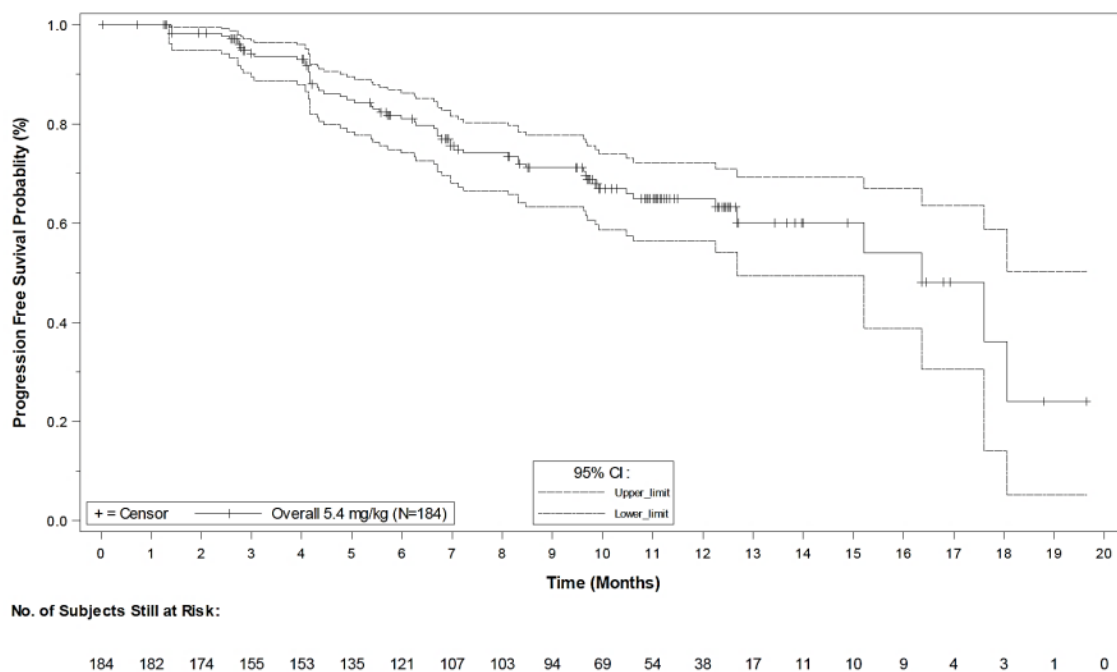
Effektresultater fra DESTINY-Breast01 er basert på de 184 pasientene som fikk den anbefalte dosen på 5,4 mg/kg kroppsvekt. Ved studiens opprinnelige datakutt, med en median oppfølgingstid på 7,2 måneder, var ORR 60,3 % (95% KI: 52,9 % - 67,5 %), se tabell 3. Senere datakutt viste konsistent effekt. Ved median 12,2 måneders oppfølgingstid var ORR 60,9 %. Pasienter med ORR besto da av 6,0 % som hadde komplett respons og 54,9 % som hadde delvis respons, mens av øvrige pasienter hadde 36,4 % stabil sykdom, 1,6 % progressiv sykdom og hos 1,1 % var ikke respons mulig å avgjøre. ORR vedvarte også etter en median oppfølgingstid på 20,5 måneder hvor den var 61,4 %.

*Tabell 3 Effektresultater fra DESTINY-Breast01 ((2), data fra siste kutt fra Astra Zeneca)*

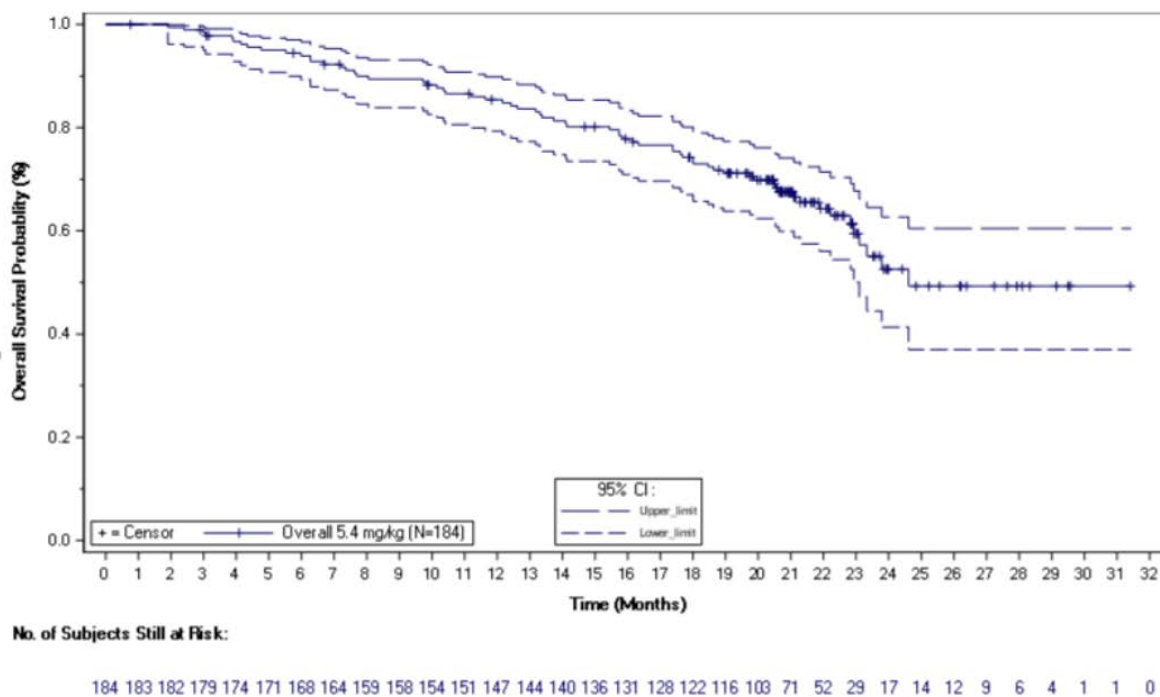
Datakutt	21. mars 2019 (oppr. datakutt)	1. august 2019	8. juni 2020	26. mars 2021
Median oppfølgingstid	7,2 mnd	12,2 mnd	20,5 mnd	
ORR (95 % KI)	60,3 % (52,9 – 67,5)	60,9 % (53,4 – 68,0)	61,4 % (54,0 - 68,5)	NA
median DOR (95 % KI)	NE	14,8 mnd (13,8 -16,9)	20,8 mnd (15,0 – NE)	NA
median CBR (95 % KI)	70,7 % (63,5 - 77,1)	NA	NA	NA
median PFS (95 % KI)	NE	16,4 mnd (12,7 - NE)	19,4 mnd (14,1 – NE)	19,4 mnd (14,1 – 25,0)
median OS (95 % KI)	NE	NA	24,6 mnd (23,1 – NE)	29,1 mnd (24,6 – 36,1)

ORR, objektiv responsrate (CR+PR); DOR, varighet av respons; PFS, progresjonsfri overlevelse; OS, totaloverlevelse; CBR (CR + PR + > 6 mnd SD), clinical benefit rate, NE, ikke evaluerbar, NA, ikke tilgjengelig.

PFS og OS var sekundære endepunkter i studien og var henholdsvis 19,4 og 29,1 måneder ved nyeste datakutt (26. mars 2021). Kaplan-Meier plot av PFS og OS er vist i figur 2 og 3.



Figur 2 Kaplan-Meier plot av PFS (progresjonsfri overlevelse) fra datakutt 1. august 2019 (2)



Figur 3 Kaplan-Meier plot av OS (totaloverlevelse) fra datakutt 8. juni 2020 (2)

EMA vurderte ORR og varigheten av effekten som i høy grad klinisk relevant. EMA trakk også fram at en klinisk nytterate (CBR) på 70 % i stor grad er klinisk relevant. CBR er definert som andel pasienter med komplett eller delvis respons eller over seks måneder med stabil sykdom. Seks måneder med stabil sykdom kan være av stor betydning hos denne pasientgruppen.

Primærendepunktet ORR ble vurdert av en uavhengig og blindet komité, som er spesielt viktig i en åpen enarmet studie. Prespesifiserte subgruppeanalyser viste konsistent ORR på tvers av demografi og prognostiske faktorer inkludert alder, rase, land, EGOC-status, sykdomsbyrde, hormonreseptorstatus og hjernemetastaser. Pasienter med aktive hjernemetastater var ikke inkludert i studien, men 24 pasienter med stabile hjernemetastaser var inkludert. ORR viste ikke klinisk relevante forskjeller mellom pasienter med og uten hjernemetastaser, men det er ikke mulig å trekke konklusjoner på bakgrunn av dette lave antallet.

### 2.1.2 Sikkerhet

I DS8201-A-J101-studien opplevde alle pasientene minst én bivirkning som krevde behandling (TEAE, treatment-emergent adverse event). De vanligste bivirkningene av grad 3 eller høyere var anemi (17 %), redusert antall nøytrofile (14 %), hvite blodceller (9 %) og blodplater (8 %). Det ble rapportert om 20 tilfeller av interstitiell lungesykdom (ILD), pneumonitt eller pneumoni (11).

DESTINY-Breast01 viste en sikkerhetsprofil som var i samsvar med DS8201-A-J101-studien. Av de 184 pasientene i DESTINY-Breast01-studien opplevde 61,4 % bivirkninger av grad 3 eller høyere. Hos henholdsvis 41 % og 24 % av pasientene førte bivirkninger til doseavbrudd og dosereduksjon, og hos 19 % til seponering av behandlingen. De vanligste bivirkningene var kvalme (78 %), fatigue (50 %), hårtap (48 %) og oppkast (47 %) (10, 12). Tabell 4 viser frekvensen av bivirkninger som krevde behandling og forekom hos 15 % eller mer av pasientene.

Tabell 4 TEAE (treatment-emergent adverse events) som forekom hos  $\geq 15\%$  av pasientene i DESTINY-Breast01-studien (12)

TEAE	Alle grader (n, %)	Grad 3 (n, %)	Grad 4 (n, %)
Alle	183 (99,5)	97 (52,7)	7 (3,8)
Kvalme	143 (77,7)	14 (7,6)	0
Fatigue	92 (50,0)	13 (7,1)	0
Hårtap	89 (48,4)	1 (0,5)	0
Oppkast	87 (47,3)	8 (4,3)	0
Forstoppelse	65 (35,3)	0	0
Nedsatt appetitt	59 (32,1)	3 (1,6)	0
Diaré	57 (31,0)	5 (2,7)	0
Anemi	55 (29,9)	15 (8,2)	1 (0,5)
Hoste	41 (22,3)	0	0
Redusert antall nøytrofile	41 (22,3)	24 (13,0)	0
Hodepine	38 (20,7)	0	0
Redusert antall hvite blodceller	35 (19,0)	11 (6,0)	1 (0,5)
Økt aspartataminotransfease	31 (16,8)	3 (1,6)	0
Dyspné	30 (16,3)	3 (1,6)	0
Dyspepsi	29 (15,8)	0	0
Redusert antall blodplater	29 (15,8)	6 (3,3)	1 (0,5)
Stomatitt	28 (15,2)	3 (1,6)	0

Interstitiell lungesykdom (ILD) var en forventet bivirkning på bakgrunn av en klasseeffekt. ILD ble rapportert hos 14 % av pasientene i studien. De fleste tilfellene var av grad 1 og 2, men alvorlige tilfeller forekom også, inkludert 5 dødsfall. Preparatomtalen til Enhertu anbefaler tett oppfølging av tegn og symptomer på ILD. En kliniker Legemiddelverket har vært i kontakt med trakk også fram viktigheten av gode oppfølgingsrutiner av ILD. Hjertebivirkninger, inkludert reduksjon i venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (LVEF) ble også observert i studien. Preparatomtalen beskriver at hjerteundersøkelse skal foretas før oppstart av behandling og regelmessig under behandlingen for å vurdere LVEF. På bakgrunn av rapporterte tilfeller av nøytropeni anbefaler også preparatomtalen komplett blodtelling før oppstart av behandlingen og før hver dose.

EMA konkluderte med at bivirkningsprofilen til trastuzumabderukstekan er akseptabel, men at langtidseffekter er usikre. Det er behov for mer kunnskap om eventuelle risikofaktorer for ILD. Årsakssammenheng med behandlingen er spesielt usikre siden dokumentasjonen er basert på en enarmet studie. Mer dokumentasjon på sikkerhet er del av forpliktelsene i forbindelse med den betingede markedsføringstillatelsen.

### 2.1.3 Vurdering av overførbarhet til norsk klinisk praksis

Alle pasientene i DESTINY-Breast01 hadde tidligere fått trastuzumab og trastuzumabemtasin og 66 % hadde fått pertuzumab, som samsvarer med behandlingshistorien til norske pasienter. Ved en eventuell innføring i Norge forventes de fleste pasientene å få trastuzumabderukstekan i 3. linje etter å ha fått

trastuzumab og pertuzumab i 1. linje og trastuzumabemtasin i 2. linje, i tråd med godkjent indikasjon og det norske handlingsprogrammet, noe som bekreftes av klinikere. De norske pasientene forventes imidlertid å ha mottatt færre tidligere behandlinger mot brystkreft enn studiepasientene som i median hadde mottatt seks tidligere behandlinger.

Ifølge klinikere er de norske pasientene også litt eldre enn 55 år som var median alder hos studiepasientene, men variasjonen i alder i studien (28 til 96 år) er innenfor det som forventes å være tilfelle i Norge. De er også generelt i litt dårligere form enn studiepasientene hvorav alle hadde ECOG-status 0 eller 1 unntatt én pasient. Når det gjelder genetisk opprinnelse var flere av studiepasientene asiater (38 %) enn i norsk klinisk praksis, mens 55 % av studiepasientene var av kaukasiske avstamning.

De ovennevnte forskjellene mellom studiepopulasjonen og pasientene i norsk klinisk praksis forventes ikke å ha betydelig påvirkning på effekten av behandling med trastuzumabderukstekan.

Subgruppeanalyser fra studien viste også generelt konsistente resultater for alder, rase, region, EGO-status 0 vs 1, sykdomsbyrde og tidspunkt for behandling med trastuzumabemtasin.

Legemiddelverket vurderer at resultatene fra studien i stor grad er overførbare til norsk klinisk praksis.

## 2.2 DOKUMENTASJON AV EFFEKT FOR KOMPARATOR

Det foreligger ikke studier som direkte sammenligner effekten av trastuzumabderukstekan med dagens standardbehandling i norsk klinisk praksis. De nyeste studiene som dokumenterer effekt av trastuzumab + kjemoterapi til behandling av HER2+ metastatisk brystkreft i 3. linje eller senere er oppsummert i tabell 5. I studiene er trastuzumab + kjemoterapi komparatorbehandling ved utprøving av henholdsvis tukatinib og margetuksimab.

*Tabell 5 Oppsummering av studier som dokumenterer effekt av trastuzumab i kombinasjon med kjemoterapi*

Studie	HER2CLIMB (13)	SOPHIA (14)
Design	Randomisert, dobbeltblindet fase II-studie	Randomisert, åpen fase III-studie
Populasjon	Pasienter $\geq 18$ år med HER2+ metastatisk brystkreft tidligere behandlet med trastuzumab, pertuzumab og trastuzumabemtasin Median antall tidligere mottatte behandlinger: 4 n = 612	Pasienter med avansert HER2+ metastatisk brystkreft som hadde mottatt minst 2 tidligere behandlinger n = 536
Intervensjon	Tukatinib + trastuzumab + kapecitabin	Margetuksimab + kjemoterapi (kapecitabin, eribulin, gemcitabine eller vinorelbin)
Komparator	Placebo + trastuzumab + kapecitabin	Trastuzumab + kjemoterapi (kapecitabin, eribulin, gemcitabin eller vinorelbin)

Effektresultatene for trastuzumab + kjemoterapi fra disse studiene er oppsummert i tabell 6.



Tabell 6 Oppsummering av resultater for trastuzumab i kombinasjon med kjemoterapi

	Studie	ORR	DoR	PFS median (95 % KI)	OS median (95 % KI)
Placebo + trastuzumab + kjemoterapi (kapecitabin) +	HERCLIMB	22,8 % (16,7, 29,8)	Ikke rapportert	5,6 mnd (4,2, 7,1)	17,4 mnd (13,6, 19,9)
Trastuzumab + kjemoterapi (kapecitabin, eribulin, gemcitabin eller vinorelbin)	SOPHIA	13,7 % (9,8, 18,4)	7,0 mnd (5,6, 8,2)	4,4 mnd (4,1, 5,5)	19,8 mnd (17,5, 22,3)

## 2.3 ANDRE RELEVANTE STUDIER AV TRASTUZUMABDERUKSTEKAN VED BRYSTKREFT SOM PÅGÅR

**DESTINY-Breast02** ([NCT03523358](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03523358)): Fase III-studie som undersøker trastuzumabderukstekan mot utprøvers valg av standard behandling (trastuzumab + kapecitabin/lapatinib) ved HER+ inoperabel eller metastatisk brystkreft tidligere behandlet med trastuzumabemtasin. Interrimresultater fra denne studien skal leveres som del av betingelsene for den betingede MTen. Studien forventes avsluttet i 2024.

**DESTINY-Breast03** ([NCT03529110](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03529110)): Fase III-studie som undersøker trastuzumabderukstekan som 2. linjebehandling sammenlignet med trastuzumabemtasin hos pasienter tidligere behandlet med trastuzumab i kombinasjon med taksan. Studien forventes avsluttet i februar 2022.

**DESTINY-Breast04** ([NCT03734029](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03734029)): Fase III-studie som undersøker trastuzumabderukstekan mot utprøvers valg av standard behandling ved inoperabel eller metastatisk brystkreft med lavt uttrykt HER2.

**DESTINY-Breast12** ([NCT04739761](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04739761)): Fase IIIb/IV-studie som undersøker trastuzumabderukstekan ved avansert eller metastatisk HER2+ brystkreft som inkluderer pasienter med hjernemetastaser.

### 3 OPPSUMMERING OG DISKUSJON

---

HER2-positiv inoperabel eller metastatisk brystkreft er en alvorlig sykdom med stor sykdomsbyrde og betydelig reduksjon i forventet levetid. Målrettet HER2-behandling har økt overlevelsen for disse pasientene de siste årene, og er i dag standard behandling i 1. og 2. linje. I 3. behandlingslinje er det ikke noen klar standardbehandling i dag, men ifølge klinikere får de fleste en kombinasjon av trastuzumab og kjemoterapi.

Det forventes at trastuzumabderukstekan ved eventuell innføring vil gis som monoterapi til pasienter med HER-positiv brystkreft i 3. linje eller senere i tråd med godkjent indikasjon. Om lag 50-60 pasienter antas å være aktuelle for denne behandlingen hvert år i Norge. Klinikere beskriver behandlingen som et viktig alternativ for denne pasientgruppen.

Foreliggende effektdokumentasjon for trastuzumabderukstekan viser god effekt hos en pasientpopulasjon som er vanskelig å behandle. Det primære endepunktet i DESTINY-Breast01-studien, ORR, viste komplett eller delvis respons hos 61,4 % av pasientene, og varigheten av responsen var 20,8 måneder ved median 20,5 måneders oppfølgingstid. Både størrelsen og varigheten av effekten vurderes av EMA som i høy grad klinisk relevant. PFS og OS var sekundære endepunkter og viste median PFS på 19 måneder og median OS på 29 måneder.

De vanligste rapporterte bivirkningene i DESTINY-Breast01-studien var kvalme, fatigue, hårtap, oppkast, forstoppelse og nedsatt appetitt (forekom hos mer enn 30 % av pasientene). Bivirkninger av særlig interesse var ILD, nøytropeni og hjertebivirkninger (LVEF og QT-forlengelse). ILD medførte også dødsfall i studien, og tett oppfølging av tegn og symptomer på ILD anbefales.

Legemiddelverket vurderer at resultatene fra foreliggende dokumentasjonen i stor grad er overførbare til norsk klinisk praksis, men vil påpeke at det er knyttet betydelig usikkerhet til størrelsen av effekten sammenlignet med dagens behandling ettersom det viktigste dokumentasjonsgrunnlaget er basert på en åpen studie uten kontrollgruppe med kun 184 pasienter.

Det foreligger ikke studier som direkte sammenligner effekten av trastuzumabderukstekan med dagens standardbehandling i norsk klinisk praksis. Resultater fra to nyere studier viser en PFS på hhv 5,6 og 4,4 måneder og OS på henholdsvis 17 og 20 måneder ved bruk av trastuzumab + kjemoterapi. Behandlingen er representativ for dagens 3. linjebehandling i Norge, men Legemiddelverket har i henhold til bestillingen for denne metodevurderingen ikke vurdert i hvilken grad disse studiene er sammenlignbare med DESTINY-Breast01-studien.

Trastuzumabderukstekan har foreløpig kun fått en betinget MT, som forplikter MT-innehaver til innsendelse av interimresultater på effekt og sikkerhet fra en pågående randomisert, kontrollert fase III-studie, DESTINY-Breast02, innen mars 2022. I denne studien blir effekten av trastuzumabderukstekan direkte sammenlignet med dagens standardbehandling (utprøvers valg av trastuzumab + kapecitabin eller

lapatinib + kapecitabin) hos pasienter med HER2-positiv, inoperabel og/eller metastaserende brystkreft forbehandlet med tidligere standardbehandling med HER2-regimer inkludert trastuzumabemtansin (dagens standardbehandling i 2. behandlingslinje). Studiepopulasjon og komparator i denne studien synes å være relevant for norsk klinisk praksis, og kan potensielt danne grunnlag for en fremtidig kost-nytteanalyse, dersom det vurderes at det er behov for dette.

Statens legemiddelverk, 14-10-2021

Elisabeth Bryn  
enhetsleder

Ane Funderud  
saksbehandler

## REFERANSER

---

1. Årsrapport 2019 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for brystkreft. Oslo 2020.
2. European Medicines Agency. Enhertu: EPAR - Public assessment report. Contract No.: EMEA/H/C/005124/0000.
3. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft. 03/2021.
4. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Enhertu. [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enhertu-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enhertu-epar-product-information_no.pdf).
5. Cancer Registry of Norway. Cancer in Norway 2019 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Cancer Registry of Norway, 2020.
6. Temaside brystkreft. Krefregisteret. [Available from: <https://www.krefregisteret.no/Temasider/kreftformer/Brystkreft/>.
7. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Herceptin. [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/herceptin-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/herceptin-epar-product-information_no.pdf).
8. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Navelbine. [Available from: <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/02-1154.pdf>.
9. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Capecitabine Accord. [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/capecitabine-accord-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/capecitabine-accord-epar-product-information_no.pdf).
10. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim SB, Tamura K, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(7):610-21.
11. Tamura K, Tsurutani J, Takahashi S, Iwata H, Krop IE, Redfern C, et al. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in patients with advanced HER2-positive breast cancer previously treated with trastuzumab emtansine: a dose-expansion, phase 1 study. *Lancet Oncol*. 2019;20(6):816-26.
12. Astra Zeneca. Sikkerhetsdata fra datakutt i juni 2020.
13. Murthy RK, Loi S, Okines A, Paplomata E, Hamilton E, Hurvitz SA, et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(7):597-609.
14. Rugo HS, Im SA, Cardoso F, Cortes J, Curigliano G, Musolino A, et al. Efficacy of Margetuximab vs Trastuzumab in Patients With Pretreated ERBB2-Positive Advanced Breast Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2021;7(4):573-84.

# VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)



## VEDLEGG 1

### **AstraZeneca (AZ) og Daiichi Sankyo (DS) kommentar til hurtig metodevurdering av trastuzumabderukstekan (Enhertu) til behandling av inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft etter to eller flere tidligere anti-HER2-baserte regimer**

AstraZeneca og Daiichi Sankyo (vi) takker Legemiddelverket for en god og konstruktiv prosess i vurderingen av trastuzumabderukstekan (T-DXd, Enhertu). Vi setter pris på analysene som er gjort for å sette den kliniske effekten inn i et norsk behandlingsperspektiv. Vi er positive til Legemiddelverkets konklusjon om at den forelagte effektdokumentasjon for trastuzumabderukstekan viser god effekt hos en pasientpopulasjon som er vanskelig å behandle. Klinikere beskriver dessuten behandlingen som et viktig alternativ for denne pasientgruppen. Det er videre, for både norske brystkreftpasienter og klinikere, positivt at vi nå nærmer oss en beslutning om trastuzumabderukstekan godkjennes for sykehusfinansiering.

Vi er enige i beskrivelsen av sykdomsområdet, det udekkede behovet og generaliserbarheten til T-DXd-studiene. Videre blir resultatene av studiene nøyaktig rapportert og presentert.

Vi mener likevel det er et behov for å belyse aspekter vedrørende usikkerhetsdiskusjonen som fremgår av Legemiddelverket sine analyser, og som vi ber fagdirektørene og Beslutingsforum ta med i sin vurdering:

Siden Legemiddelverket uttaler at DESTINY-Breast01study er en studie av høy kvalitet og at resultatene er generaliserbare for norske pasienter, mener vi derfor at usikkerheten er overdrevet gitt at man får:<sup>1</sup>

- 10 måneder lengre median totaloverlevelse (OS) enn i gjeldende klinisk praksis (29,1 mot 17-20 måneder)
- 3 ganger lengre median progresjonsfri overlevelse (PFS) enn i gjeldende klinisk praksis (19,4 mot 4-6 måneder)
- Dobling av responsraten kontra gjeldende klinisk praksis (61,4% vs 10-30%)
- Resultatene er i samsvar med real-world evidence,<sup>2</sup> og behandlingseffekten forblir den samme etter kovariatjusteringer

Usikkerheten reduseres ytterligere av de siste resultatene fra DESTINY-Breast03 studien som ble presenter på *Presidential Symposium* på ESMO-konferansen 18. september 2021. I DESTINY-Breast03 bekreftes behandlingseffekten fra DESTINY-Breast01 i en randomisert fase III-setting. Enhertu har her vist seg å være bedre enn T-DM1 i en head-to-head-studie av forhåndsbehandlede (2L+) pasienter.<sup>3</sup>

Vi ber om at beslutning fattes for trastuzumabderukstekan raskest mulig for trengende pasienter med inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft etter to eller flere tidligere anti-HER2-baserte regimer.

<sup>1</sup> Legemiddelverket. Hurtig metodevurdering av trastuzumabderukstekan (Enhertu) til behandling av inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft etter to eller flere tidligere anti-HER2-baserte regimer. ID2021\_006. 2021

<sup>2</sup> Due, A. et al., A retrospective population based observational study in metastatic HER2 positive breast cancer patients in Denmark previously treated with T-DM1. 289P. ESMO 2021 Congress. 2021

<sup>3</sup> Cortes, J. et al., Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) vs Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in Patients With HER2+ Metastatic Breast Cancer: Results of the Randomized, Phase 3 Study DESTINY Breast03. ESMO 2021 Congress. 2021