

Trastuzumab deruxtekan (Enhertu) som andra linjens behandling av icke-resektabel (inoperabel) eller metastaserande HER2-låg bröstcancer

Tidig bedömningsrapport 2022-11-11

Läkemedlet	
Substans (läkemedel)	Trastuzumab deruxtekan (Enhertu)
Nyhetsbeskrivning	Ny indikation
Klassificering	ATC-kod: L01FD04 Biologiskt läkemedel <input checked="" type="checkbox"/> ATMP <input type="checkbox"/> Vaccin <input type="checkbox"/>
Företag	Daiichi Sankyo [1]
Indikation, förväntad	Andra linjens behandling av icke-resektabel (inoperabel) eller metastaserande HER2-låg bröstcancer [1]
Verkningsmekanism	Trastuzumab deruxtekan är ett konjugat av en antikropp och ett läkemedel (antibody drug conjugate; ADC). Den humaniserade antikroppen trastuzumab, som är riktad mot HER2-receptorn har kopplats ihop med deruxtekan, en cytotoxisk topoisomeras I-hämmare [2].
Dosering, förväntad	5,4 mg/kg kroppsvikt var 3:e vecka
Administreringsätt	Intravenös infusion (30–90 minuter)
Regulatorisk information	Tidpunkt för ansökan EMA: 2022-06-20 Tidpunkt för förväntat godkännande: 2022 Q4 PRIME: <input type="checkbox"/> Särmläkemedelsstatus EU: <input type="checkbox"/> Accelerated assessment: <input type="checkbox"/> Godkänt på andra marknader: Nej <input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> USA[3] Sedan 2021-01 godkänd av EMA på annan indikation [4]
Berörd vårdverksamhet	Inom specialiserad cancervård av kvinnor med bröstcancer, onkologi eller kirurgi
Försäljningssätt	Recept <input type="checkbox"/> Rekvisition <input checked="" type="checkbox"/> Smittskydd recept <input type="checkbox"/>
Resurspåverkan	
Läkemedelskostnad	Baserat på AUP angivet av Apoteket AB kan listpriset antas vara 16 650 kr för 100 mg Enhertu [5]. För en kvinna med en vikt mellan 55 och 74 kg går det åt fyra förpackningar (66 600 kr) var 3:e vecka. Under ett år kan det bli 18 behandlingar till en kostnad av cirka 1 199 000 kr. I den hälsoekonomiska kalkylen från TLV på den tidigare indikationen låg kostnaden för Enhertu på en liknande nivå [2].
Behov av specifik diagnostika	Ja <input type="checkbox"/> Nej <input checked="" type="checkbox"/>
Annan påverkan	Det kan bli aktuellt att revidera vårdprogrammet för denna typ av bröstcancer.



Sjukdomen	
Förekomst	<p>I Sverige rapporterades 10 893 bröstcancerdiagnoser år 2019 [6]. Enligt det nationella kvalitetsregistret NKBC [7] hade 15,6 procent spridning till lymfkörtlar och 2,8 procent med fjärrmetastaser vid diagnos (under 2019). Detta register redovisar vilka kirurgiska ingrepp som gjordes, men antalet eller andelen med inoperabel cancer framgår inte.</p> <p>Andelen HER2-negativ bröstcancer ligger mellan 75 och 85 procent [8]. Enligt uppgift från onkolog och docent Theodoros Foukakis [9] utgör HER2-låg (low)-populationen cirka 50 procent av alla kvinnor som registreras som HER2-negativa. Det saknas specifika data för Sverige eftersom registreringen i kvalitetsregistret klassificerar HER2 0 och HER2 1+ som en grupp [9]. Detta innebär att cirka 40 procent av alla kvinnor med bröstcancer borde kunna klassificeras som HER2-låg.</p> <p>Enligt ett pressmeddelande från FDA i samband med godkännandet av Enhertu vid den aktuella indikationen [3] är andelen HER2-negativ bröstcancer 80-85 procent och av dessa kan cirka 60 procent klassificeras som HER2-låg.</p> <p>Utifrån dessa uppgifter uppskattas populationen med HER2-låg bröstcancer i Sverige, ligga omkring 800–1000 kvinnor per år. Om cirka 20 procent har metastaserande bröstcancer skulle cirka 200 patienter kunna bli aktuella för behandling med trastuzumab deruxtekan.</p>
Sjukdomens svårighetsgrad	<p>Sjukdomens svårighetsgrad är hög då det handlar om metastatisk sjukdom som är resistent mot endokrin terapi (eller trippelnegativ) [9].</p>
Nuvarande behandling	<p>Behandlas barn <input type="checkbox"/> och/eller vuxna <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Idag behandlas dessa patienter med kemoterapi, men responsfrekvensen är låg [9].</p> <p>Som andra och senare linjers cytostatikabehandling till patienter som tidigare behandlats med antracyclin är vanligen en taxan förstahandsvalet [6].</p> <p>Behandlingsriktlinjer: https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/brost/vardprogram/nationellt-vardprogram-brostdcancer.pdf</p>

Vetenskaplig dokumentation

	DESTINY-Breast04 [10, 11]	
Typ av studie	Fas III, öppen randomiserad	
Status	Avslutad	
Antal patienter	557 (medianålder 57 år)	
Patientpopulation Inklusion, urval	<ul style="list-style-type: none"> • HER2-low (IHC 2 +/ISH - eller IHC 1+ • Inoperabel eller metastaserande bröstcancer • Erhållit behandling med första eller andra linjens cytostatika efter metastasering • Adekvat hjärt, njur och leverfunktion • Adekvat benmärgsfunktion och koagulation 	
Exklusion, urval	<ul style="list-style-type: none"> • Olämplig för alla behandlingsalternativ • högt uttryck av HER2 i något skede • Spinal stenosis eller CNS-metastaser • Interstitiell lungsjukdom 	
Interventionsbehandling	Trastuzumab deruxtekan 5,4 mg/kg kroppsvikt intravenöst var 3:e vecka	
Jämförelsearm	Kemoterapi enligt den behandlandes läkares val av capecitabin, eribulin, gemcitabin, paklitaxel eller nab-paklitaxel enligt riktlinjer	
Resultat Primär utfallsvariabel	Progressfri överlevnad (PFS) enligt oberoende granskare (BICR), (n=373/n=184) Median (95 % KI) Trastuzumab deruxtekan 9,9 månader (9,0 – 11,3) Kemoterapi 5,1 månader (4,2 – 6,8)	
	<u>Hormonreceptor-positiv kohort (n=331 / n=163)</u> Trastuzumab deruxtekan 10,1 månader (9,5 – 11,5) Kemoterapi 5,4 månader (4,4 – 7,1)	<u>Hormonreceptor-negativ kohort (n=40 / n=18)</u> Trastuzumab deruxtekan 8,5 månader (4,3 – 11,7) Kemoterapi 2,9 månader (1,4 – 5,1) Skillnaden som hazardkvot (HR) är ej statistiskt signifikant
Sekundär utfallsvariabel (urval)	Total överlevnad (OS) (n=373/n=184) Median (95 % KI) Trastuzumab deruxtekan 23,4 månader (20,0 – 24,8) Kemoterapi 16,8 månader (14,5 – 20,0)	

	<u>OS Hormonreceptor-positiv kohort (n=331/n=163)</u>	<u>OS Hormonreceptor-negativ kohort (n=40/n=18)</u>
	Trastuzumab deruxtekan 23,9 månader (20,8 – 24,8)	Trastuzumab deruxtekan 18,2 månader (13,6 – NE)
	Kemoterapi 17,5 månader (15,2 – 22,4)	Kemoterapi 8,3 månader (5,6 – 20,6)
	Skillnaden som HR är ej statistiskt signifikant	
	Objektiv responskvot (ORR)	
	<u>Trastuzumab deruxtekan</u>	<u>Kemoterapi</u>
	Komplett respons 3,5 %	Komplett respons 1,1 %
	Partiell respons 49,1 %	Partiell respons 15,2 %
	Stabil sjukdom 34,6 %	Stabil sjukdom 49,5 %
	Progressiv sjukdom 8,3 %	Progressiv sjukdom 22,3 %
	Median responsduration (DoR)	
	Trastuzumab deruxtekan 10,7 månader	Kemoterapi 6,8 månader
Säkerhet	Allvarliga behandlingsrelaterade biverkningar (Serious TEAEs)	
	Trastuzumab deruxtekan 27,8 %	Kemoterapi 25,0 %
	Biverkningar med dödlig utgång	
	Trastuzumab deruxtekan 3,8 %	Kemoterapi 2,9 %
	Biverkningar som medför studieavbrott	
	Trastuzumab deruxtekan 16,2 %	Kemoterapi 8,1 %
	Biverkningar grad 3 eller högre	
	Trastuzumab deruxtekan	Kemoterapi
	Neutropeni 13,7 %	Neutropeni 40,7 %
	Anemi 8,1 %	Anemi 4,7 %
	Fatigue 7,5 %	Fatigue 4,7 %

BICR: Blinded independent central review, DoR: Duration of response, KI: konfidensintervall, ORR: Objektiv response rate, OS: Overall survival, PFS: progress free survival, TEAE: treatment-emergent adverse event



<p>Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen</p>	<p>Huruvida de olika behandlingsalternativen med cytostatika enligt läkares bedömning hade samma effekt som trastuzumab deruxtekan kan inte utläsas från DESTINY-Breast04-studien.</p> <p>Antalet patienter i subgruppen HER2-negativ är lågt och skillnaderna i behandlingsutfall som HR är inte statistiskt signifikanta.</p>
<p>Pipeline</p>	
<p>Andra läkemedel med aktuell indikation</p>	<p>Enligt en översiktsartikel befinner sig ytterligare ett antikropps-konjugat (ADC) i pipeline för behandling av "HER2-låg" bröstcancer (HER2 IHC score of 1+, eller 2+ utan genamplifikation) [12]: Trastuzumab-duokarmazin (SYD-985) har studerats på den aktuella indikationen i en fas I-studie [13].</p>
<p>Andra indikationer för läkemedlet</p>	<p>Enligt databasen AdisInsight 2022-06-29 har trastuzumab deruxtekan sär-läkemedelsstatus för behandling av ventrikelcancer och befinner sig i preregistreringsstadiet inom EMA för behandling av HER2-positiva adenokarcinom i övergången mellan esofagus och ventrikel eller ventrikeln, baserat på studierna DESTINY-Gastric01 och DESTINY-Gastric02.</p> <p>Trastuzumab deruxtekan befinner sig i preregistreringsstadiet i USA för behandling av icke-småcellig lungcancer och inom utvecklingsfas II för behandling av adenokarcinom, gallvägscancer, solida tumörer och livmodercancer. Avseende urogenital cancer befinner sig preparatet i utvecklingsfas I/II.</p>
<p>Övrigt</p>	
<p>Godkänd indikation inom EU sedan januari 2021: Monoterapi avsett för behandling av vuxna patienter med icke-resektabel eller metastaserad HER2-positiv bröstcancer som tidigare har fått två eller fler behandlingsregimer riktade mot HER2 [4], och sedan juli 2022: Monoterapi avsett för behandling av vuxna patienter med icke-resektabel eller metastaserad HER2-positiv bröstcancer som tidigare har fått en behandlingsregim riktade mot HER2 (www.fass.se).</p> <p>Under 2020 påbörjades en randomiserad fas III-studie DESTINY-Breast06 som ska utvärdera effekt, säkerhet och tolerabilitet av trastuzumab deruxtekan jämfört med studieläkarens val (investigator's choice) av kemoterapi hos patienter med HER2-låg eller hormonreceptorpositiv bröstcancer som progredierade under endokrin terapi i metastaserande skede (D9670C00001; NCT04494425). Studien avser att inkludera uppskattningsvis 850 patienter. Dessutom pågår en studie som jämför behandlingsutfallet även avseende biomarkörer, i tre kohorter med avancerad bröstcancer och högt, lågt eller inget uttryck av HER2 (NCT04132960).</p>	
<p>Författare</p>	
<p>Författaren har lämnat jävsdeklaration.</p> <p>Carl-Olav Stiller Docent, överläkare Klinisk farmakologi Karolinska Universitetssjukhuset Stockholm</p>	



Referenser

1. Daachi-Sankyo. *Press release June 27, 2022: Trastuzumab Deruxtecan Recommended for Approval in the EU by CHMP for Patients with HER2 Positive Metastatic Breast Cancer Treated with a Prior Anti-HER2-Based Regimen*. [cited 2022-07-01]; Available from: https://www.daiichisankyo.com/files/news/pressrelease/pdf/202206/20220627_E2.pdf.
2. TLV. *Hälsoekonomisk bedömning av Enhertu (Trastuzumab deruxtecan) Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning 100 mg*. 2021 [cited 2022-07-07]; Available from: https://www.tlv.se/download/18.3cd351b817c5992244e3fc95/1633944143904/bes211011_enhertu.pdf.
3. FDA. *Press release Aug 5: FDA Approves First Targeted Therapy for HER2-Low Breast Cancer*. 2022 [cited 2022-08-08]; Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-targeted-therapy-her2-low-breast-cancer>.
4. EMA. *Enhertu, EPAR*. 2021 [cited 2022-07-07]; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/enhertu#authorisation-details-section>.
5. apoteket.se. *Enhertu, pulv till konc till inf-vätska, lösning 100 mg, 1 styck (Jämförpris: 17 028,50 kr / styck)*. 2022 [cited 2022-07-07]; Available from: <https://www.apoteket.se/produkt/enhertu-pulver-till-koncentrat-till-infusionsvatska-losning-100-mg-1-styck-injektionsflaska-1512998/>.
6. Regionala cancercentrum i samverkan. *Bröstcancer Nationellt vårdprogram 2022-06-30 Version: 4.1*. 2022 [cited 2022-07-07]; Available from: <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/brost/vardprogram/nationellt-vardprogram-brostcancer.pdf>.
7. Nationellt kvalitetsregister för bröstcancer (NKBC). [cited 2022-08-08]; Available from: <https://statistik.incanet.se/brostcancer/>
8. Rydén, L., et al., *Reproducibility of human epidermal growth factor receptor 2 analysis in primary breast cancer: a national survey performed at pathology departments in Sweden*. *Acta Oncol*, 2009. **48**(6): p. 860-6.
9. Foukakis, T., *Docent, Överläkare, Institutionen för Onkologi-Patologi, Karolinska Institutet, Bröstcentrum, Tema Cancer, Karolinska Universitetssjukhuset, Personligt meddelande 2021-07-26*.
10. Clinicaltrials.gov. *NCT03734029 Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a) Versus Investigator's Choice for HER2-low Breast Cancer That Has Spread or Cannot be Surgically Removed [DESTINY-Breast04], Jan 26 2022* [cited 2022-07-01]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03734029?term=Trastuzumab&cond=Destiny-Breast&draw=2&rank=9>.
11. Modi, S., et al., *Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer*. *N Engl J Med*, 2022. **387**(1): p. 9-20.
12. Zhang, H., et al., *HER2-low breast cancers: Current insights and future directions*. *Seminars in Diagnostic Pathology*, 2022 <https://doi.org/10.1053/j.semdp.2022.07.003>.
13. Banerji, U., et al., *Trastuzumab duocarmazine in locally advanced and metastatic solid tumours and HER2-expressing breast cancer: a phase 1 dose-escalation and dose-expansion study*. *The Lancet Oncology*, 2019. **20**(8): p. 1124-1135.



Om rapporten

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för regionernas förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i denna rapport är preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av de 4 regionerna (VGR, RÖ, RS, Region Stockholm) på uppdrag av Sveriges kommuner och regioner (SKR). Bedömningsrapporten är främst avsedd för läkemedelsstrategiskt arbete i SKR och regionerna men även TLV har tillgång till rapporterna. I de fall rapporten berör ett cancerläkemedel förmedlas den också vidare till NAC och RCC:s vårdprogramsgrupp.

Rapporten skickas efter färdigställande till berört läkemedelsföretag för kännedom. Kontaktperson är koordinator Johanna Glad (johanna.glad@skane.se), Region Skåne.