



Trastuzumab deruxtekan vid inoperabel eller metastaserad HER2-positiv bröstcancer som tidigare genomgått två eller fler anti-HER2-baserade behandlingar.

Tidig bedömningsrapport 2021-01-26

Läkemedlet	
Substans (läkemedel)	Trastuzumab deruxtekan (DS-8201a)
Nyhetsbeskrivning	Nytt antikropp-läkemedels-konjugat (antibody drug conjugate, ADC).
Klassificering	ATC-kod: L01XX Biologiskt läkemedel ☒
Företag	Läkemedelsutveckling utförd av Daiichi Sankyo Company, Limited (Daiichi Sankyo), som har exklusiva rättigheter. AstraZeneca och Daiichi Sankyo har ingått ett samarbete för gemensam global utveckling och kommersialisering för trastuzumab deruxtekan [1].
Indikation, förväntad	Vuxna med inoperabel eller metastaserad HER2-positiv bröstcancer som tidigare genomgått två eller fler anti-HER2-baserade behandlingar [2].
Verkningsmekanism	<p>DS-8201a är ett HER2-receptorblockerande ADC som består av:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Trastuzumab. En rekombinant humaniserad IgG1 monoklonal antikropp mot den humana epidermala tillväxtfaktorreceptorn 2 (HER2). Bindning av trastuzumab till HER2 hämmar proliferationen av humana tumörceller med HER2 överuttryck. - Enzymatiskt klyvbar tetrapeptidlänk. Tillåter bindning av 8 DXd-molekyler per antikropp vilket ger en ratio på 8 mellan cytotoxiskt läkemedel och antikropp. - DXd: En DNA-topoisomeras I-hämmare. DXd är ett nyttillverkat derivat av exatekan. Bindning av DS-8201a på tumörcellers HER2-receptor leder till internalisering och lysosomal intracellulär klyvning av konjugatet. Den membranpermeabla DNA-topoisomeras I-hämmaren frigörs i cellen med DNA-skada och apoptos som följd. <p>Enligt amerikanska produktresumén utgörs deruxtekan av tetrapeptidlänken och topoisomeras-hämmaren DXd [3, 4].</p>
Dosering, förväntad	<ul style="list-style-type: none"> - Dosering: 5,4 mg/kg som intravenös infusion var tredje vecka (21-dagars cykler) tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet uppstår [4]. - I DESTINY-Breast01-studien var medianlängden på behandlingen 10 månader (range 0,7–20,5) [5].
Administreringsätt	Administreras som intravenös infusion utförd av sjukvårdspersonal [4].
	Tidpunkt för ansökan EMA: 2020-07



Regulatorisk information	<p>Tidpunkt för förväntat godkännande: 2021-03 <i>Faktiskt godkännande EMA: 2021-01</i></p> <p>Accelerated assessment: <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Godkänt på andra marknader: Nej <input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Var?</p> <p>- 2019-12-20 USA. Indikation: patienter med inoperabel eller metastaserad HER2-positiv bröstcancer som tidigare erhållit två eller flera anti-HER2-behandlingar [6].</p> <p>- 2020-03-25 Japan. Indikation: inoperabel eller efter återfall av HER2-positiv bröstcancer efter tidigare kemoterapi [7].</p> <p>- 2020-09-25 Japan. Indikation: HER2-positiv metastatisk magsäckscancer [8].</p>
Berörd vårdverksamhet	Specialistläkare inom onkologi. Bröstkologiska kliniker. Sjukhus.
Försäljningsätt	Recept <input type="checkbox"/> Rekvisition <input checked="" type="checkbox"/> Smittskydd recept <input type="checkbox"/>
Resurspåverkan	
Läkemedelskostnad	<p>Exakta prisuppgifter har inte kunnat inhämtas varför följande prisuppskattningar är antaganden:</p> <p>- USA: s prognospris: 13 300 € per person och månad vilket motsvarar ca 128 740,01 SEK (växlingskurs 2020-10-19) [9, 10].</p> <p>- Om vi antar 10 månaders behandling skulle det uppgå till 133 000 € vilket motsvarar cirka 1 287 400 SEK per patient och år (2020-10-19).</p> <p>- För ett uppskattat antal patienter på 150 per år skulle samlad läkemedelskostnad ligga runt 193 110 015 SEK. Tilläggskostnader för sjukresor, sjukhusvistelser eller kostnader som följer hantering av biverkningar (exempelvis hospitalisering för behandling av interstitiell lungsjukdom) etc. är inte inräknade.</p>
Annan påverkan	Behandlingsriktlinjer kan komma att bli påverkade.
Sjukdomen	
Förekomst	<ul style="list-style-type: none"> - År 2017 diagnosticerades 1043 patienter med HER2-positiv bröstcancer i Sverige, där majoriteten behandlades med trastuzumab och cytostatika [11]. - Ungefär 30 % av patienter med HER2-positiv bröstcancer beräknas få recidiv inom tio år, vilket motsvarar cirka 300 patienter årligen [11, 12]. - 30–50 % med HER2-positiv metastaserad bröstcancer drabbas av hjärnmetastaser [13-15]. - Majoriteten av de som återfaller med metastaserad bröstcancer får första linjens behandling, ungefär 250 patienter per år [11]. - Det antas att omkring 200 patienter per år är aktuella för andra linjens behandling [11]. - Tredje linjens behandling förväntas vara aktuell för cirka 150 patienter årligen i Sverige [11].
Sjukdomens svårighetsgrad	Bröstcancer med överuttryck av HER2 är associerat med aggressivt sjukdomsförlopp. Terapeutiska framsteg de senaste decennierna med



	<p>framför allt målriktad HER2-receptorblockerande läkemedelsbehandling har lett till en förbättrad förväntad överlevnad. Emellertid är metastaserad HER2-positiv bröstcancer en fortskridande sjukdom med en uppskattad femårsöverlevnad på 36 procent. Patienter med sjukdomsprogress efter två linjers behandling mot spridd sjukdom har en kort förväntad återstående livslängd och kraftigt försämrad livskvalitet [16-20].</p>
Nuvarande behandling	<p>Behandlas barn <input type="checkbox"/> och/eller vuxna <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Behandlingsriktlinjer vid metastaserad HER2-positiv bröstcancer [19]:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Första linjens behandling: Trippelkombination trastuzumab, pertuzumab och docetaxel/paklitaxel. - Andra linjens behandling (vid sjukdomsprogression): trastuzumab-emtansin. <p>Tredje och senare linjers behandling: Ingen standardbehandling. Kombinationen trastuzumab och lapatinib alternativt trastuzumab eller lapatinib i kombination med olika cytostatika som inte givits tidigare. Att erbjuda flera linjers anti-HER2 behandling, i kombination med cytostatika, är associerat med tydliga överlevnadsvinster och det är i dagsläget oklart hur många linjers behandling som bör rekommenderas.</p>

Vetenskaplig dokumentation

	<p><i>A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study of DS-8201a, an Anti-HER2-Antibody Drug Conjugate (ADC) for HER2-Positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Subjects Previously Treated With T-DM1 (DESTINY-Breast01)</i></p> <p>NCT03248492 [5, 21, 22]</p>
Typ av studie	Fas II, öppen, okontrollerad, kohort, multicenterstudie
Status	<i>Pågående</i>
Antal patienter	<p>Antal: 184</p> <p>Andel kvinnor: 100 %.</p> <p>Ålder <65 år: 76,1 %. Medianålder: 55 (28–96) år.</p>
Patientpopulation Inklusion, urval	<ul style="list-style-type: none"> - Centralt dokumenterad HER2-positiv (IHC 3+ eller ISH+) inoperabel eller metastaserad bröstcancer med ≥ 1 mätbar lesion (RECIST v1.1). - ECOG 0 eller 1 - Uppvisande av sjukdomsprogress under/efter behandling med trastuzumab emtansin (T-DM1) eller ej tolererad behandling med T-DM1. - Left ventricular ejection fraction (LVEF) ≥ 50 % - Creatinine clearance ≥ 30 mL/min - Adekvat benmärgsfunktion <p>Total bilirubin $\leq 3 \times$ övre gränsen för normalt referensområde, ULN) och ASAT/ALAT $\leq 5 \times$ ULN</p>
Exklusion, urval	<p>Symtomatiska eller obehandlade hjärnmetastaser.</p> <p>Symtomatisk hjärtsjukdom, hjärtinfarkt inom 6 månader eller förlängd QTc.</p> <p>Tidigare eller pågående Interstitiell lungsjukdom/pneumonit.</p> <p>Kvarvarande toxicitet efter tidigare cancerbehandlingar.</p>
Interventions-behandling	<p>Dos: 5,4 mg/kg var tredje vecka (21-dagars cykler).</p> <p>Administration: intravenös injektion.</p> <p>Behandling pågick tills sjukdomsprogression, oacceptabel toxicitet eller tillbakadragande av medgivande.</p> <p>Medianlängd behandling: 10 månader (0,7–20,5)</p> <p>Medianuppföljningstid: 11,1 (0,7–19,9) månader</p>
Jämförelsearm -ar	Ingen jämförelsearm



<p>Resultat Primär utfallsvariabel</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Objective response rate (ORR): 60,9 % (95 % CI; 53,4–68,0). ORR bedömdes av en oberoende central radiologisk instans baserat på RECIST version 1.1 och definierades som bäst övergripande respons av komplett eller partiell respons. Komplet och partiell respons uppvissades av 6 % respektive 54,9 % av deltagarna. - 1,6 % (3 deltagare) uppvissade Tumörprogress - 1,1 % (2 deltagare) kunde ej bedömas
<p>Sekundär utfallsvariabel (urval)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Disease control rate (DCR): 97,3 % (95 % CI; 93,8–99,1) - Clinical benefit rate (CBR): 76,1 % (95 % CI; 69,3–82,1) - Median response duration: 14,8 månader (95 % CI; 13,8–16,9) - Median duration of progression-free survival (PFS): 16,4 månader (95 % CI; 12,7-ej uppnått). PFS för 24 studiedeltagare med behandlade och asymtomatiska hjärnmetastaser var 18,1 månader (95 % CI; 6,7–18,1). - <u>Uppskattad</u> total överlevnad (OS) efter 6 månader var 93,9 % (95 % CI; 89,3–96,6) och efter 12 månader 86,2 % (95 % CI; 79,8–90,7). Medianlängden för total överlevnad var ej uppnådd vid tiden för artikelpubliceringen.
<p>Säkerhet</p>	<ul style="list-style-type: none"> - De mest frekventa biverkningarna var illamående (77,7 %), trötthet (49,5 %), alopeci (48,4 %) och kräkningar (45,7 %). Majoriteten bedömdes vara av grad <3. Illamående respektive kräkningar av grad 3 upplevdes av 7,6 % och 4,3 % av studiedeltagarna. - Biverkningar grad ≥3: totalt 57,1 % (105 deltagare), 48,4 % (89 deltagare) bedömdes som studieläkemedelsrelaterade. Neutropeni (20,7 %), anemi (8,7 %), illamående (7,6 %), trombocytopeni, leukopeni (6,6 %), lymfopeni (6,6 %) och trötthet (6 %) var de vanligaste biverkningarna av grad 3–4. - Allvarliga biverkningar: totalt 22,8 % (42 deltagare), 12,5 % (23 deltagare) bedömdes som studieläkemedelsrelaterade. I den publicerade artikeln specificeras ej vilka som inräknas i dessa siffror. - Biverkningar av särskilt intresse: <p>Interstitiell lungsjukdom (ILD): 13,6 % (25 deltagare) utvecklade ILD. 0,5 % (1 deltagare) av grad 3 och 2,2 % (4 deltagare) avled med ILD som tillskriven orsak. Bedömningen gjordes av en internationell oberoende kommitté. I artikeln framkommer att två av de fyra dödsfallen rapporterats som läkemedelsrelaterade av de behandlande studieutredarna. Dödsorsaken för de andra två dödsfallen bedömdes vara sjukdomsprogression.</p> <p>Av de 25 deltagare som utvecklade ILD erhöill ca hälften (13 deltagare) kortikosteroider som behandling och knappt en tredjedel (7 deltagare) krävde inläggande sjukhusvård. Baserat på rapport från studieutredarna uppger artikelförfattarna att mediantiden till debut av ILD var 193 dagar (range 42 till 535).</p> <p>Av de 25 deltagarna med ILD hade 4 gått bort, 10 hade pågående ILD, 7 hade förbättrats och status för två deltagare var okänt vid data cutoff.</p> <p>Sänkt LVEF: 3 patienter (1,6 %) varav två deltagare med grad 2 och 1 deltagare med grad 3. Åtgärdades framgångsrikt efter dosavbrott.</p> <p>QT-förlängning: 9 deltagare (4,9 %) varav 2 (1,1 %) var grad 3. Ej ytterligare kommenterat i studieartikeln</p> <p>Infusionsrelaterad reaktion: 4 deltagare (2,2 %).</p>



	<ul style="list-style-type: none"> - Behandlingsavslut på grund av biverkningar: 15,2 %. Pneumonit och ILD angavs som skäl för 11 respektive 5 patienter. - 23,4 % och 35,3 % angav biverkningar som skäl för dosreduktion respektive dosavbrott. <p>Biverkningsrelaterade dödsfall: totalt 4,9 % (9 deltagare), 1,1 % (2 deltagare) rapporterades som studieläkemedelsrelaterade. Totalt rapporterades 25 dödsfall. Under pågående studiebehandling tillstötte 7 dödsfall (sekundärt till sjukdomsprogression, hemorragisk chock, pneumoni, akut organsvikt, generell avtackling) och resterande 18 under uppföljningsperioden på 47 dagar efter behandlingsavslut. Av dessa 18 utgjordes 2 av ILD som rapporterades som studieläkemedelsrelaterade. Övriga 16 dödsfall bedömdes orelaterade till studieläkemedlet.</p>
<p>Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Avsaknaden av kontrollgrupp renderar studien lågkvalitativ som läkemedelsstudie. Utan (aktiv) placebogrupp att jämföra med bör studieresultaten tolkas med stor försiktighet. - Ingen blindning. Detta medför en risk för bias, särskilt då sponsorn, Daiichi Sankyo, uppges vara involverad i studiedesign, dataanalys, tolkning och finansiering av det redaktionella stödet. - De behandlande studieutredarna avgjorde om en biverkan kunde relateras till studieläkemedlet. Då studien var helt öppen föreligger risk för partiskhet i bedömningen. Ytterligare kan avsaknaden av kontrollgrupp försvåra avgörandet om eventuellt orsakssamband mellan symptom och studieläkemedel. - OS (overall survival) som är relevant för onkologiska behandlingar utgör ej ett primärt utfallsmått i denna studie. - I diskussionen påtalar artikelförfattarna att dosen för trastuzumab deruxtekan på 5,4 mg/kg är högre än 3,6 mg/kg trastuzumab emtansin. Utöver att studien inte har en kontrollgrupp att jämföra behandlingen med utgör olika doser ytterligare en faktor som försvårar korrekt effektjämförelser med andra studier. - Studien är gjord på ett litet antal och tungt förbehandlade patienter med god performance status. Majoriteten har tolererat och responderat på trastuzumab tidigare. Denna selektion bias är till studieläkemedlets fördel. - Andelen patienter med metastaserad HER2-positiv bröstcancer som har eller kommer att utveckla metastaserna till centrala nervsystemet uppgår till 30–50 procent. Patienter med obehandlade och symptomatiska hjärnmetastaser blev dock exkluderade. Säkerheten och effekten är således inte studerad på denna stora subgrupp [14, 23, 24].



	Det föreligger behov av fler läkemedel i behandlingsarsenalen i den berörda patientgruppen. Emellertid bör slutsatser om effekt av trastuzumab deruxtekan, baserade på tillgängligt vetenskapligt underlag, dras med försiktighet i väntan på resultat från pågående RCT-studier.
Pipeline	
Andra läkemedel med indikationen	<p>Tukatinib [13, 25, 26]</p> <ul style="list-style-type: none"> - Förväntas godkännas inom kort av EMA som kombinationsbehandling med trastuzumab och kapecitabin i den berörda patientgruppen, inklusive hjärnmetastaser. - Godkänd av FDA 2020-04-17 baserat på resultat från fas II-studien HER2CLIMB (NCT02614797). <p>Neratinib [27-29]</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kombinationsbehandling med kapecitabin fick ny godkänd indikation i USA 2020-02-25 som tredje linjens behandling i den berörda patientgruppen, baserat på resultat från fas III-studien NALA (NCT01808573). <p>Trastuzumab duocarmazine (SYD985) [20, 30-32]</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fas III-studien TULIP (NCT03262935) undersöker effekt och säkerhet av SYD985 jämfört med den kliniska behandlaren val i den berörda patientgruppen. <p>Margetuximab [20, 33]</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fas III-studien SOPHIA (NCT02492711) undersöker effekt och säkerhet av margetuximab i kombination med kemoterapi jämfört med trastuzumab plus kemoterapi.
Andra indikationer för läkemedlet	<p>Information i detta avsnitt är hämtat från databaserna Citeline, AdisInsight och hemsidan clinicaltrials.gov.</p> <p>Magcancer: DESTINY-Gastric01 (NCT03329690), DESTINY-Gastric02 (NCT04014075), DESTINY-Gastric03 (NCT04379596).</p> <p>Kolorektalcancer: DESTINY-CRC01 (NCT03384940).</p> <p>Icke-småcellig lungcancer: DESTINY-Lung01 (NCT03505710), HUDSON (NCT03334617).</p> <p>Uteruscancer: STATICE (NCCH1615; UMIN000029506).</p> <p>Solida tumörer: DESTINY-PanTumor02 (NCT04482309).</p> <p>Gallgångscancer: HERB (JMA-IIA00423).</p>
Övrigt	
<p>Säkerhet: I den amerikanska produktresumén för ENHERTU finns ”boxed warning” för embryo-fetal toxicitet och ILD/pneumonit. Det sistnämnda utgör en allvarlig biverkan med risk för fatal utgång. Noggrann monitorering, omedelbar utredning och ställningstagande till behandlingsavbrott vid symptom tydande på ILD/pneumonit erfordras.</p> <p>Flera fas III RCT-studier på avancerad HER2-positiv bröstcancer pågår:</p> <ul style="list-style-type: none"> - DESTINY-Breast02 (NCT03523585). - DESTINY-Breast03 (NCT03529110). 	

Flera fas III RCT-studier på avancerad HER2-låg bröstcancer pågår:

- DESTINY-Breast04 (NCT03734029).
- DESTINY-Breast06 (NCT04494425).

En pågående fas II-studie på patienter med HER2-positiv avancerad bröstcancer med hjärnmetastaser eller leptomeningeal carcinomatosis pågår:

- The DEBBRAH Study (NCT04420598)

Författare

Pernilla Svanberg, ST-läkare Klinisk Farmakologi Lund, Region Skåne.

Arne Reimers, PhD, överläkare Klinisk Farmakologi Lund, Region Skåne.

Författarna har lämnat jävsdeklaration.

Referenser

- [1] Citeline. InformaPharmaIntelligence. trastuzumab deruxtecan [Online]. <https://citeline.informa.com>
- [2] DaiichiSankyo. *EMA Validates and Grants Accelerated Assessment for Trastuzumab Deruxtecan for the Treatment of HER2 Positive Metastatic Breast Cancer*. https://www.daiichisankyo.com/media/press_release/detail/index_3130.html
- [3] Y. Ogitani *et al.*, "DS-8201a, A Novel HER2-Targeting ADC with a Novel DNA Topoisomerase I Inhibitor, Demonstrates a Promising Antitumor Efficacy with Differentiation from T-DM1," *Clin Cancer Res*, vol. 22, no. 20, pp. 5097-5108, Oct 15 2016.
- [4] DaiichiSankyo. *ENHERTU FULL PRESCRIBING INFORMATION* https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761139s000lbl.pdf
- [5] S. Modi *et al.*, "Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer," *N Engl J Med*, vol. 382, no. 7, pp. 610-621, Feb 13 2020.
- [6] FDA. *FDA approves fam-trastuzumab deruxtecan-nxki for unresectable or metastatic HER2-positive breast cancer*. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-fam-trastuzumab-deruxtecan-nxki-unresectable-or-metastatic-her2-positive-breast-cancer>
- [7] DaiichiSankyo. *ENHERTU® Approved in Japan for Treatment of Patients with HER2 Positive Unresectable or Metastatic Breast Cancer*. https://www.daiichisankyo.com/media/press_release/detail/index_3154.html
- [8] DaiichiSankyo. *ENHERTU® Approved in Japan for the Treatment of Patients with HER2 Positive Metastatic Gastric Cancer*. https://www.daiichisankyo.com/media/press_release/detail/index_4078.html
- [9] K. Blankenship. Special reports. 1. Enhertu. <https://www.fiercepharma.com/special-report/1-enhertu>
- [10] ZorginstituutNederland. *Trastuzumab deruxtecan*. <https://www.horizonscangeneesmiddelen.nl/geneesmiddelen/trastuzumab-deruxtecan-oncologie-en-hematologie-borstkanker/versie1>
- [11] Personlig kommunikation Kenneth Villman, Överläkare Onkologi, Klinikchef Onkologiska Kliniken, Universitetssjukhuset Örebro. 2020-04-14.
- [12] D. Cameron *et al.*, "11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial," *Lancet*, vol. 389, no. 10075, pp. 1195-1205, Mar 25 2017.
- [13] R. K. Murthy *et al.*, "Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer," *N Engl J Med*, vol. 382, no. 7, pp. 597-609, Feb 13 2020.



- [14] A. M. Brufsky *et al.*, "Central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: incidence, treatment, and survival in patients from registHER," *Clin Cancer Res*, vol. 17, no. 14, pp. 4834-43, Jul 15 2011.
- [15] P. Sharma, "Major Strides in HER2 Blockade for Metastatic Breast Cancer," *N Engl J Med*, vol. 382, no. 7, pp. 669-671, Feb 13 2020.
- [16] J. S. Ross, E. A. Slodkowska, W. F. Symmans, L. Pusztai, P. M. Ravdin, and G. N. Hortobagyi, "The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine," *Oncologist*, vol. 14, no. 4, pp. 320-68, Apr 2009.
- [17] S. M. Swain *et al.*, "Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study," *Lancet Oncol*, vol. 14, no. 6, pp. 461-71, May 2013.
- [18] J. Baselga *et al.*, "Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer," *N Engl J Med*, vol. 366, no. 2, pp. 109-19, Jan 12 2012.
- [19] Regionala cancercentrum i samverkan (RCC). *Nationellt vårdprogram bröstcancer*. <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/brostcancer/vardprogram/>
- [20] J. L. G. Marti, T. Hyder, A. Nasrazadani, and A. Brufsky, "The Evolving Landscape of HER2-Directed Breast Cancer Therapy," *Current Treatment Options in Oncology*, vol. 21, no. 10, p. 82, 2020/08/07 2020.
- [21] S. Modi *et al.* *Supplementary Appendix*
https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1914510/suppl_file/nejmoa1914510_appendix.pdf
- [22] ClinicalTrials.gov. *A Study of DS-8201a in Metastatic Breast Cancer Previously Treated With Trastuzumab Emtansine (T-DM1)*.
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03248492?term=trastuzumab+deruxtecan&draw=3>
- [23] S. A. Hurvitz *et al.*, "Central Nervous System Metastasis in Patients with HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: Patient Characteristics, Treatment, and Survival from SystHERs," *Clin Cancer Res*, vol. 25, no. 8, pp. 2433-2441, Apr 15 2019.
- [24] B. C. Pestalozzi *et al.*, "CNS relapses in patients with HER2-positive early breast cancer who have and have not received adjuvant trastuzumab: a retrospective substudy of the HERA trial (BIG 1-01)," *Lancet Oncol*, vol. 14, no. 3, pp. 244-8, Mar 2013.
- [25] SeattleGeneticsInc. *Seattle Genetics Announces U.S. FDA Approval of TUKYSA™ (tucatinib) for People with Advanced Unresectable or Metastatic HER2-Positive Breast Cancer*.
<https://investor.seagen.com/press-releases/news-details/2020/Seattle-Genetics-Announces-US-FDA-Approval-of-TUKYSA-tucatinib-for-People-with-Advanced-Unresectable-or-Metastatic-HER2-Positive-Breast-Cancer/default.aspx>
- [26] Citeline.InformaPharmaIntelligence. *Irbinitinib*. <https://citeline.informa.com>
- [27] TLV. *Nerlynx (neratinib) ingår i högkostnadsskyddet*. <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/generell-subvention/arkiv/2020-02-25-nerlynx-neratinib-ingar-i-hogkostnadsskyddet.html>
- [28] FDA. *FDA approves neratinib for metastatic HER2-positive breast cancer*
<https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-neratinib-metastatic-her2-positive-breast-cancer>
- [29] R. A. Freedman *et al.*, "TBCRC 022: A Phase II Trial of Neratinib and Capecitabine for Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer and Brain Metastases," *J Clin Oncol*, vol. 37, no. 13, pp. 1081-1089, May 1 2019.
- [30] ClinicalTrials.gov. *SYD985 vs. Physician's Choice in Participants With HER2-positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer (TULIP)*.
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03262935?term=SYD985&cond=HER2-positive+Metastatic+Breast+Cancer&draw=2&rank=1>



- [31] Byondis. *Trastuzumab duocarmazine (SYD985)*. <https://www.byondis.com/what-we-do/pipeline>
- [32] Byondis. *Synthon's [vic-]trastuzumab duocarmazine (SYD985) granted FDA Fast Track designation for pre-treated HER2-positive metastatic breast cancer*. <https://www.byondis.com/who-we-are/press-releases/synthons-vic-trastuzumab-duocarmazine-granted-fda-fast-track-designation-pre-treated-her2-positive-metastatic-breast-cancer>
- [33] S. Pernas and S. M. Tolaney, "HER2-positive breast cancer: new therapeutic frontiers and overcoming resistance," (in eng), *The Adv Med Oncol*, vol. 11, p. 1758835919833519, 2019.

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.