

Trastuzumab – vurdering av byttbarhet

Preparat (referansese og biotilsvarende)	Referanse Herceptin (Roche)	Biotilsvarende Kanjinti (Amgen)	Biotilsvarende Ontruzant (Samsung Bioepis)	Biotilsvarende Trazimera (Pfizer)	Biotilsvarende Zercepac (Accord)	Biotilsvarende Herzuma (Celltrion Healthcare)
Virkestoff/styrke	Trastuzumab - Humanisert IgG1 monoklonalt antistoff produsert av mammalsk (kinesisk hamster ovarie) celle-suspensjonskultur og rensed ved affinitet og ionutvekslingskromatografi, inkludert spesifikk viral inaktivering og renseprosedyrer.					
ATC-kode	L01FD01					
Søkergrunnlag	Artikkel 10.4 – biotilsvarende søknad					
Kvalitativ sammensetning (fra SPC)	Ett hetteglass inneholder 150 mg trastuzumab Hjelpestoffer: L-histidinhydroklorid monohydrat L-histidin α,α-trehalose dihydrat polysorbat 20	Ett hetteglass inneholder 150 mg trastuzumab Hjelpestoffer: Histidin Histidinmonohydroklorid Trehalosedihydrat Polysorbat 20	Ett hetteglass inneholder 150 mg trastuzumab Hjelpestoffer: L-histidinhydroklorid, monohydrat L-histidin α,α-trehalose dihydrat Polysorbat 20	Ett hetteglass inneholder 150 mg trastuzumab Hjelpestoffer: L-histidinhydrokloridmonohydrat L-histidin sukrose polysorbat 20 (E 432)	Ett hetteglass inneholder 150 mg trastuzumab Hjelpestoffer: L-histidinhydroklorid-monohydrat L-histidin α,α-trehalose dihydrat polysorbat 20	Ett hetteglass inneholder 150 mg trastuzumab Hjelpestoffer: L-histidinhydroklorid L-histidin α,α-trehalose dihydrat polysorbat 20
Indikasjon	<p>Metastatisk brystkreft Herceptin er indisert til 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.</p> <p>Brystkreft i tidlig stadium Herceptin er indisert til behandling av voksne pasienter med HER2-positiv brystkreft i tidlig stadium: - etter kirurgi, kjemoterapi (neoadjuvant eller adjuvant) og stråleterapi (hvis aktuelt) (se pkt. 5.1). - etter adjuvant kjemoterapi med doksorubicin og cyklofosamid, i kombinasjon med paklitaksel eller docetaksel. - i kombinasjon med adjuvant kjemoterapi som består av docetaksel og karboplatin. - i kombinasjon med neoadjuvant kjemoterapi etterfulgt av adjuvant Herceptin-behandling, for lokalavansert (inkludert inflammatorisk) sykdom eller tumor > 2 cm i diameter (se pkt. 4.4 og 5.1). Herceptin skal kun brukes hos pasienter med metastatisk eller tidlig brystkreft der tumor enten har HER2-overuttrykk eller HER2-genamplifisering, bestemt med en nøyaktig og validert målemetode (se pkt. 4.4 og 5.1).</p> <p>Metastatisk ventrikkelkreft Herceptin i kombinasjon med kapecitabin eller 5-fluorouracil og cisplatin er indisert til behandling av voksne pasienter med HER2-positiv metastatisk adenokarsinom i ventrikkelen eller den gastroøsofageale overgangen, som tidligere ikke har fått behandling for sin metastatiske sykdom. Herceptin skal kun brukes hos pasienter med metastatisk ventrikkelkreft der tumor har HER2-overuttrykk, definert som IHC2+ og med et bekreftende SISH eller FISH-resultat, eller med et IHC 3+ resultat. Nøyaktige og validerte analysemetoder skal benyttes (se pkt. 4.4 og 5.1).</p>					
Farmakologiske egenskaper (hentet fra SPC)	<p>Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer</p> <p>Farmakodynamiske egenskaper: Trastuzumab bindes med høy affinitet og spesifisitet til sub-domenet IV, en juxta-membran region av HER2 sitt ekstracellulære domene. Binding av trastuzumab til HER2 hemmer ligand-uavhengig HER2 signalisering og hindrer den proteolytiske spaltningen av det ekstracellulære domene, en aktiveringsmekanisme for HER2. Som et resultat har trastuzumab, både i <i>in vitro</i>-forsøk, og i dyreforsøk, vist å hemme</p>					

proliferasjonen av humane tumorceller med økt forekomst av HER2. Dessuten er trastuzumab en potent påvirker av antistoff-avhengig cellemediert cytotoxicitet (ADCC). *In vitro* er trastuzumab-mediert ADCC påvist i høyere grad for kreftceller med økt forekomst av HER2 enn for kreftceller uten økt forekomst av HER2.

Farmakokinetiske egenskaper:

Farmakokinetikken til trastuzumab ved en dose på 600 mg administrert subkutan hver tredje uke ble sammenlignet med intravenøs administrering (8 mg/kg startdose, 6 mg/kg vedlikehold hver tredje uke) i fase III studien BO22227. De farmakokinetiske resultatene for det ko-primære endepunktet, C_{trough} pre dose syklus 8, var ikke dårligere for Herceptin subkutan sammenlignet med intravenøs dose Herceptin justert for kroppsvekt.

Gjennomsnittsverdien for C_{trough} ved neoadjuvant behandlingsfase, ved tidspunkt for pre dose syklus 8, var høyere i Herceptin subkutan arm (78,7 mikrogram/ml) enn Herceptin intravenøs arm (57,8 mikrogram/ml) i studien. Under adjuvant fase av behandlingen, ved tidspunkt for pre-dose syklus 8 var gjennomsnittlige verdier for C_{trough} på henholdsvis 90,4 mikrog/ml og 62,1 mikrog/ml. Basert på data fra studie BO22227, ble likevekt med intravenøs formulering nådd i syklus 8. Med Herceptin subkutan formulering var konsentrasjonen omtrent ved likevekt etter syklus 7 (predose syklus 8) med liten økning i konsentrasjonen (< 15 %) opp til syklus 13. Gjennomsnittlig C_{trough} ved subkutan pre- dose syklus 18 var 90,7 mikrog/ml og er liknende det for syklus 13, som tyder på ingen ytterligere økning etter syklus 13.

Opptak på byttelisten i henhold til retningslinjene

Legemidlene er godkjent i EU som biotilsvarende produkter til Herceptin iht. vedtak fra EMA er biotilsvarende legemidler som er godkjent i EU byttbare med referanseproduktet og med tilsvarende biotilsvarende produkter:

[statement-scientific-rationale-supporting-interchangeability-biosimilar-medicines - EMA review following PROM endorsement \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2018/W0181800101)

Byttegruppen anbefaler opptak på byttelisten. Saken sendes på høring jf. retningslinjer for opptak på byttelisten.