



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/433561/2023
EMA/H/C/005124

Enhertu (*trastuzumab deruxtecan*)

Een overzicht van Enhertu en waarom het is geregistreerd in de EU

Wat is Enhertu en wanneer wordt het voorgeschreven?

Enhertu is een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen met:

- HER2-positieve borstkanker die is gemetastaseerd (naar andere delen van het lichaam is uitgezaaid) of die niet operatief kan worden verwijderd. "HER2-positief" houdt in dat de kankercellen op hun oppervlak grote hoeveelheden van het eiwit HER2 aanmaken, waardoor de tumorcellen sneller gaan groeien. Enhertu wordt gebruikt als monotherapie bij patiënten die één of meer op HER2 gerichte behandelingen hebben ondergaan;
- HER2-arme borstkanker die niet operatief kan worden verwijderd of is gemetastaseerd. "HER2-arm" betekent dat de kankercellen weliswaar HER2 op hun oppervlak produceren, maar minder dan HER2-positieve kankercellen. Enhertu wordt gebruikt bij patiënten die eerder een behandeling hebben gekregen nadat de ziekte zich had verspreid of bij wie de ziekte tijdens de behandeling of binnen zes maanden behandeling na operatie is teruggekeerd. Het middel wordt bij deze patiënten als monotherapie gebruikt;
- gevorderde niet-kleincellige longkanker (NSCLC) waarbij de kankercellen een mutatie (verandering) in het gen voor het HER2-eiwit, "activerende HER2-mutatie" genoemd, vertonen. Het middel wordt als monotherapie gebruikt bij patiënten die eerder zijn behandeld met op platina gebaseerde chemotherapie met of zonder immunotherapie (behandeling die het vermogen van het immuunsysteem om de kanker te bestrijden versterkt);
- HER2-positieve gevorderde maagkanker of kanker van de gastro-oesofageale overgang (de overgang van de maag naar de slokdarm). Enhertu wordt gebruikt als monotherapie bij patiënten die eerder zijn behandeld met trastuzumab, een ander op HER2 gericht geneesmiddel.

Enhertu bevat de werkzame stof trastuzumab deruxtecan.

Hoe wordt Enhertu gebruikt?

Enhertu is uitsluitend op doktersvoorschrift verkrijgbaar. Het geneesmiddel moet worden voorgeschreven door een arts en worden toegediend onder toezicht van een professionele zorgverlener die ervaring heeft met het toedienen van geneesmiddelen tegen kanker.

Official address Domenico Scarlattilaan 6 • 1083 HS Amsterdam • The Netherlands

Address for visits and deliveries Refer to www.ema.europa.eu/how-to-find-us

Send us a question Go to www.ema.europa.eu/contact **Telephone** +31 (0)88 781 6000

An agency of the European Union



Enhertu wordt om de drie weken gedurende negentig minuten via infusie (indruppeling) in een ader toegediend. Patiënten die de eerste infusie van negentig minuten verdragen, kunnen daaropvolgend infusies van dertig minuten krijgen. De behandeling kan worden voortgezet zolang deze werkzaam blijft. De dosis is afhankelijk van het lichaamsgewicht van de patiënt en de vorm van kanker die wordt behandeld.

Omdat de infusie allergische reacties kan veroorzaken, moet de patiënt tijdens en na de infusie worden gecontroleerd op symptomen als koorts en koude rillingen. Indien zich bijwerkingen voordoen, kan de arts de dosis verlagen of de behandeling tijdelijk of blijvend stopzetten.

Raadpleeg de bijsluiter of neem contact op met uw arts of apotheker voor meer informatie over het gebruik van Enhertu.

Hoe werkt Enhertu?

De werkzame stof in Enhertu, trastuzumab deruxtecan, bestaat uit twee werkzame bestanddelen die met elkaar in verband staan:

- trastuzumab is een monoklonaal antilichaam (een soort eiwit) dat zodanig is ontworpen dat het zich aan HER2 hecht. Door zich aan HER2 te hechten, activeert trastuzumab cellen van het immuunsysteem, die vervolgens de kankercellen doden. Trastuzumab voorkomt ook dat HER2 de groei van kankercellen bevordert. HER2 wordt in hoge concentraties geproduceerd bij ongeveer één op de vijf gevallen van maagkanker en een kwart van de gevallen van borstkanker, en in lagere concentraties bij ongeveer de helft van de overige gevallen van borstkanker. Bij longkanker met een activerende HER2-mutatie is HER2 overactief.
- Deruxtecan is een toxische stof die cellen doodt wanneer deze proberen zich te delen en te groeien. De stof wordt actief zodra de trastuzumab-component zich aan HER2 heeft gehecht en de kanker cel binnengaat. Deruxtecan blokkeert topo-isomerase I, een enzym dat betrokken is bij het kopiëren van cel-DNA, dat nodig is om nieuwe cellen aan te maken. Door topo-isomerase I te blokkeren, wordt voorkomen dat kankercellen zich vermenigvuldigen, waardoor ze uiteindelijk afsterven.

Welke voordelen bleek Enhertu tijdens de studies te hebben?

Borstkanker

Uit een lopende hoofdstudie bleek dat Enhertu werkzaam was bij het doen slinken van de tumor bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker of borstkanker die niet operatief kon worden verwijderd. Alle patiënten hadden twee of meer op HER2 gerichte behandelingen ondergaan. De tumor slonk bij ongeveer 61 % van de 184 patiënten die werden behandeld met de aanbevolen dosis Enhertu.

In een aanvullende studie werden 524 patiënten onderzocht die in het verleden al met een op HER2 gericht middel (trastuzumab) in combinatie met een taxaan waren behandeld voor HER2-positieve borstkanker die was uitgezaaid of niet operatief kon worden verwijderd. Uit deze studie bleek dat patiënten die met Enhertu werden behandeld ten minste 18,5 maanden leefden zonder dat hun ziekte verergerde, tegenover ten minste 5,6 maanden bij patiënten die met trastuzumab emtansine werden behandeld.

Uit een andere hoofdstudie bleek dat Enhertu de tijd verlengde dat patiënten met HER2-arme borstkanker leefden zonder dat hun ziekte verergerde. De studie betrof 557 patiënten met uitgezaaide borstkanker of borstkanker die niet operatief kon worden verwijderd, die eerder met een ander geneesmiddel tegen kanker waren behandeld. Uit de studie bleek dat patiënten die Enhertu kregen

gemiddeld 9,9 maanden leefden zonder dat hun ziekte verergerde, tegenover 5,1 maanden voor patiënten die een ander door de arts gekozen geneesmiddel tegen kanker kregen.

Niet-kleincellige longkanker (NSCLC)

In een lopende studie werd gekeken naar de behandeling met Enhertu bij 152 patiënten met NSCLC bij wie de kanker een activerende HER2-mutatie vertoonde en was verspreid en was teruggekomen of verergerd na ten minste één eerdere behandeling met onder andere op platina gebaseerde chemotherapie. Uit de resultaten bleek dat het totale responspercentage (het aandeel patiënten bij wie geen tekenen van kanker werden vastgesteld of bij wie de tumor kromp) 49 % (50 van de 102) was bij patiënten die met de beoogde dosis Enhertu werden behandeld, en dat de respons gemiddeld 16,8 maanden aanhield. In deze studie werd Enhertu niet vergeleken met een ander geneesmiddel of een placebo (schijnbehandeling).

Maagkanker en kanker van de gastro-oesofageale overgang

De voordelen van Enhertu bij de behandeling van maagkanker en kanker van de gastro-oesofageale overgang werden onderzocht in één hoofdstudie onder 79 patiënten bij wie de kanker was verergerd na een op HER2 gerichte behandeling met trastuzumab. In deze studie werd Enhertu niet met andere geneesmiddelen of een placebo vergeleken. Bij 42 % van de patiënten (33 van de 79) reageerde de kanker op de behandeling: er werd een verkleining van de omvang van de kanker waargenomen, die gemiddeld acht maanden duurde.

Welke risico's houdt het gebruik van Enhertu in?

Zie de bijsluiter voor het volledige overzicht van de bijwerkingen van en beperkende voorwaarden voor het gebruik van Enhertu.

De meest voorkomende bijwerkingen van Enhertu (die bij meer dan 1 op de 5 personen kunnen optreden) zijn misselijkheid, vermoeidheid, braken, alopecia (haaruitval), obstipatie, verminderde eetlust, anemie (laag aantal rode bloedcellen), neutropenie (laag aantal neutrofielen, een type witte bloedcellen dat infecties bestrijdt), diarree, spier- en botpijn, verhoogde concentraties van bepaalde leverenzymen (transaminasen), trombocytopenie (laag aantal bloedplaatjes, wat kan leiden tot bloedingen en blauwe plekken) en leukopenie (laag aantal witte bloedcellen).

De meest voorkomende ernstige bijwerkingen zijn neutropenie, anemie, misselijkheid, vermoeidheid, leukopenie, lymfopenie (laag aantal lymfocyten, een type witte bloedcellen), braken, trombocytopenie, hypokaliëmie (lage bloedkaliumspiegel die zwakte, spierkrampen, tintelingen en hartritmestoornissen kan veroorzaken), diarree, longontsteking, neutropenie met koorts, verminderde eetlust, verhoogde concentratie van bepaalde leverenzymen, verhoogde concentratie van het enzym alkalische fosfatase in het bloed, dyspneu (moeite met ademen), gewichtsverlies, verminderde ejection fractie (een graadmeter voor hoe goed het hart bloed rondpompt), verhoogde bloedconcentratie bilirubine (een merkstof voor leverschade) en interstitiële longziekte (stoornissen die littekenvorming in de longen veroorzaken).

De frequentie en ernst van de bijwerkingen die bij gebruik van Enhertu kunnen optreden, hangen af van de vorm van kanker die wordt behandeld.

Waarom is Enhertu geregistreerd in de EU?

Enhertu was werkzaam bij de behandeling van HER2-positieve borstkanker bij patiënten die een of meer op HER2 gerichte behandelingen hadden gekregen. Daarnaast was het werkzaam bij de

behandeling van HER2-arme borstkanker bij patiënten die eerder een ander geneesmiddel tegen kanker hadden gekregen. De bijwerkingen van Enhertu worden beheersbaar geacht en zijn vergelijkbaar met die van andere geneesmiddelen die trastuzumab bevatten, hoewel het risico op longziekten bij gebruik van Enhertu hoger kan zijn. Deze bijwerkingen, waaronder de bijwerkingen op de longen, zijn over het algemeen omkeerbaar en kunnen worden beheerst door de dosis te wijzigen en de patiënt nauwlettend te controleren.

De behandeling met Enhertu bleek ook voordelen te hebben voor een groep patiënten met maagkanker en kanker van de gastro-oesofageale overgang die eerder waren behandeld met trastuzumab en weinig behandelingsopties hadden. Het middel werd daarom geacht te voorzien in een onvervulde medische behoefte bij deze patiënten, hoewel de hoofdstudie wegens het ontbreken van een vergelijkingsgroep slechts een beperkte beoordeling van de voordelen en risico's ervan mogelijk maakt.

Enhertu was ook werkzaam bij de behandeling van patiënten met gevorderde NSCLC met HER2-mutaties die eerder een op platina gebaseerde therapie met of zonder immunotherapie hadden gekregen. Deze patiënten hebben weinig beschikbare behandelingsopties en Enhertu werd geacht in deze onvervulde medische behoefte te voorzien. In de hoofdstudie werd Enhertu niet vergeleken met een ander geneesmiddel tegen kanker of placebo en het bedrijf werd verzocht uitgebreidere gegevens in te dienen.

Aan Enhertu is 'voorwaardelijke registratie' verleend. Dit betekent dat het Europees Geneesmiddelenbureau heeft geconcludeerd dat de voordelen van Enhertu groter zijn dan de risico's, maar dat het bedrijf aanvullend bewijs moet overleggen na toelating.

Voorwaardelijke registratie wordt verleend op basis van minder volledige gegevens dan gewoonlijk. Voorwaardelijke registratie wordt verleend voor geneesmiddelen die voldoen aan een onvervulde medische behoefte om ernstige ziekten te behandelen en wanneer de voordelen van het in een vroeger stadium verkrijgbaar zijn groter zijn dan de risico's in verband met het gebruik van de geneesmiddelen in afwachting van verder bewijs. Het Geneesmiddelenbureau zal jaarlijks eventuele nieuw beschikbare informatie beoordelen totdat de gegevens zijn vervolledigd, en dit overzicht zo nodig laten bijwerken.

Welke informatie wordt nog verwacht voor Enhertu?

Aangezien aan Enhertu voorwaardelijke registratie is verleend, zal het bedrijf dat Enhertu in de handel brengt resultaten verstrekken van een studie ter beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van Enhertu bij patiënten met maagkanker of kanker van de gastro-oesofageale overgang die gemetastaseerd is of niet operatief kan worden verwijderd en die is verergerd na behandeling met een regime op basis van trastuzumab. In deze studie wordt Enhertu vergeleken met ramucirumab, toegediend in combinatie met paclitaxel. Het bedrijf zal tevens resultaten verstrekken van een studie ter beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van Enhertu bij patiënten met NSCLC bij wie de kanker een HER2-mutatie vertoont en gevorderd of gemetastaseerd is of niet operatief kan worden verwijderd. In de studie wordt Enhertu vergeleken met pembrolizumab, toegediend in combinatie met chemotherapie met pemetrexed-platinum.

Welke maatregelen worden er genomen om een veilig en doeltreffend gebruik van Enhertu te waarborgen?

Het bedrijf dat Enhertu in de handel brengt, zal voorlichtingsmateriaal verstrekken voor professionele zorgverleners om hen ervan op de hoogte te stellen dat Enhertu longziekten kan veroorzaken en hen te wijzen op de symptomen die ze in de gaten moeten houden. Vanwege een mogelijk risico op verwarring tussen Enhertu en andere trastuzumab bevattende geneesmiddelen, waaronder Kadcyla,

vanwege hun gelijkklinkende werkzame stoffen (trastuzumab deruxtecan, trastuzumab emtansine en trastuzumab) zal het voorlichtingsmateriaal bovendien informatie bevatten om professionele zorgverleners te waarschuwen deze geneesmiddelen niet door elkaar te gebruiken en hun uit te leggen hoe medicatiefouten kunnen worden voorkomen.

Er zal ook een waarschuwingskaart met deze informatie worden verstrekt aan patiënten die Enhertu krijgen voorgeschreven.

Aanbevelingen en voorzorgsmaatregelen die professionele zorgverleners en patiënten in acht moeten nemen voor een veilig en doeltreffend gebruik van Enhertu, zijn ook opgenomen in de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter.

Zoals voor alle geneesmiddelen worden gegevens over het gebruik van Enhertu continu gevolgd. Bijwerkingen waargenomen voor Enhertu worden nauwkeurig geëvalueerd en indien nodig worden maatregelen getroffen om patiënten te beschermen.

Overige informatie over Enhertu

Op 18 januari 2021 is een in de hele EU geldige voorwaardelijke vergunning voor het in de handel brengen van Enhertu verleend.

Meer informatie over Enhertu is te vinden op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/enhertu.

Dit overzicht is voor het laatst bijgewerkt in 10-2023.