



Tidsskriftet

DEN NORSKE LEGEFORENING

Lungekreft behandlet med reseptortyrosinkinasehemmer i utlandet

KORT KASUISTIKK

INGER JOHANNE ZWICKY EIDE

ingei@vestreviken.no

Onkologisk seksjon

Drammen sykehus

Vestre Viken

Inger Johanne Zwicky Eide er ph.d.-stipendiat, spesialist i onkologi og overlege.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun har mottatt forelesningshonorar fra noen legemiddelfirma, men ingen med relevans for denne artikkelen.

ODD TERJE BRUSTUGUN

otr@vestreviken.no

Odd Terje Brustugun er dr.med., spesialist i onkologi og overlege ved Onkologisk seksjon, Vestre Viken, Drammen sykehus. Han er leder i Norsk lungekreftgruppe.

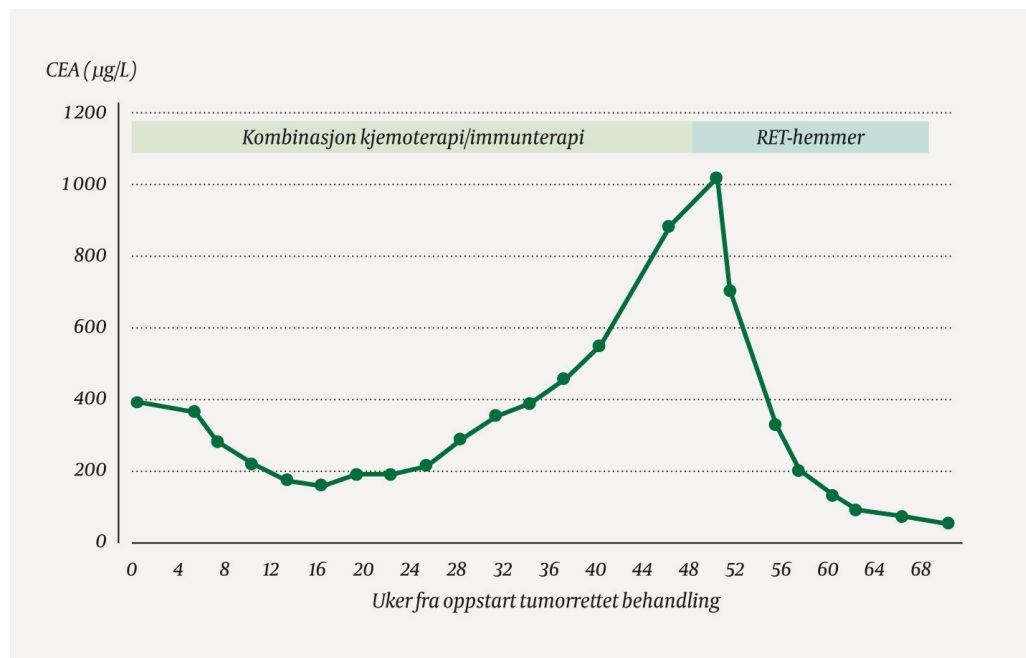
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Nestegenerasjonssekvensering benyttes i økende grad i molekylær diagnostikk av kreft. Med slik bred testing vil man kunne identifisere pasienter med forandringer hvor relevant behandling ikke alltid er enkelt tilgjengelig. Vi beskriver her en ung lungekreftpasient som fikk påvist en sjelden genforandring hvor målrettet behandling finnes, men som ikke var tilgjengelig i Norge.

En aldri-røykende, tidligere frisk mann i 40-årene ble innlagt akutt på grunn av tungpust. Han hadde i en periode på noen måneder hatt redusert form, tørrhoste og anstrengelsesdyspné. Utredning med blant annet CT toraks konkluderte med ikke-småcellet lungekreft av typen adenokarsinom og maligne celler i pleuravæske, altså stadium IV. Standard utredning for potensielle molekylærpatologiske mål for behandling ble utført. Dette innebar PCR-undersøkelse for mutasjoner i genet for epidermal vekstfaktorreseptor (*EGFR*) og immunhistokjemiske analyser for endret proteinuttrykk som

følge av fusjoner i genene for anaplastisk lymfomkinase (*ALK*) og c-ros proto-onkogen 1 (*ROS1*). Disse var alle negative, mens en markør som øker sannsynligheten for effekt av immunterapi, programmert dødsligand-1 (*PD-L1*), var positiv i under 50 % av tumorcellene.

Det ble startet behandling med en kombinasjon av kjemoterapi (karboplatin/pemetreksed) og immunterapi (pembrolizumab). Etter en initial respons med bedring av symptomer, fallende tumormarkører og radiologisk skrumpning av svulster, tilkom det i løpet av noen måneder langsom progresjon med økende nivå av karsinoembryonalt antigen (CEA), en viktig tumormarkør, (figur 1) og etter hvert også voksende svulster.



Figur 1 Forløp av tumormarkøren CEA.

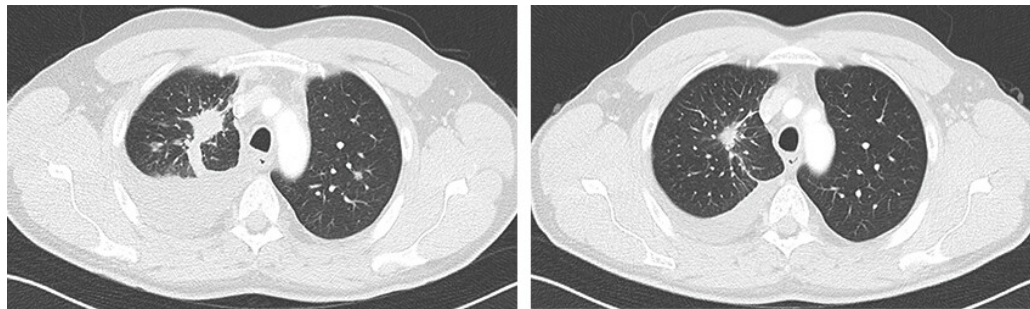
Siden pasienten var en ung aldri-røyker, anså vi at sannsynligheten for tilstedeværelse av en molekylær drivermutasjon som årsak til hans kreftsykdom var relativt høy, tross negativ initial diagnostikk. Det ble gjort to forsøk på ny biopsi for molekylærpatologisk undersøkelse. Det var i begge biopsiene for lite vev til at nestegenerasjonssekvensering kunne utføres. EGFR-analyse ble prioritert siden EGFR-mutasjon forekommer hyppigst av de etablerte målene for behandling. Denne var igjen negativ. Pasienten oppsøkte så på eget initiativ et sykehus i et annet land i Europa for en ny vurdering. Der ble det gjort bronkoskopisk biopsi i narkose og utført RNA- og DNA-basert nestegenerasjonssekvensering av tumorvevet. Denne avdekket en fusjon av *RET* (rearrangert under transfeksjon)-genet med *KIF5B*-genet, noe som kunne predikere mulig effekt av legemidler som hemmer *RET*-proteinet.

På dette tidspunktet forelå data fra fase 2-studier på to ulike selektive *RET*-hemmere: selperkatiniib og pralsetiniib (1,2). Det var ingen aktuelle kliniske studier i Norge med disse legemidlene, og de hadde ikke markedsføringstillatelse i Europa. Det ble søkt de respektive legemiddelfirmaene om tilgang til medikamentene via godkjenningssfritak. Parallelt ble det også søkt tilsvarende tilgang for pralsetiniib via sykehuset i utlandet.

Etter to uker fikk pasienten klarsignal for å få behandling med pralsetiniib derfra, hvilket inntil eventuell tilgang i Norge ville innebære månedlige turer dit. Pågående covid-19-pandemi førte til flere utfordringer både med tanke på karantenetid og reise- og behandlingsutgifter i utlandet, selv om legemiddelfirmaet ville betale for selve medikamentet. På samme tid ga firmarepresentanten for selperkatiniib i Norge beskjed om at de kunne skaffe medikamentet til oss. Imidlertid var det usikkert når medikamentet kunne være tilgjengelig grunnet uklarheter rundt avtalen de hadde med det regionale helseforetaket. På dette tidspunktet hadde pasienten vært uten kreftbehandling i omtrent en måned og hadde økende symptomer med hoste, tungpust og voksende lymfeknuter på

halsen. For å unngå ytterligere forsinket oppstart av behandling, reiste han til sykehuset i utlandet og startet peroral behandling med pralsetinib 400 mg daglig. Det var da gått under en uke fra beskjed om at slik behandling kunne startes, og knappe tre uker fra svar på nestegenrasjonssekvensering forelå.

Pasienten har senere blitt fulgt ved vår seksjon og har mottatt ny forsyning av medisiner ved regelmessige oppmøter på det utenlandske sykehuset. Han merket bedring av symptomene allerede etter få dagers behandling, og rundt seks uker senere var han helt symptomfri. CEA-nivået falt fra 1021 til 705 µg/L (0 - 5 µg/L) i løpet av et par uker, og fortsatte deretter å falle raskt (figur 1). Etter to måneders behandling viste CT toraks skrumpning av tumor og tilbakegang av pleuravæske (figur 2). Han har ikke hatt bivirkninger av behandlingen.



Figur 2 a) CT toraks tatt rett før oppstart RET-hemmer. b) CT toraks etter åtte ukers behandling viste tilbakegang av pleuravæske og skrumpning av primærsvulsten.

Diskusjon

RET-proteinet er en reseptortyrosinkinase, og mutasjoner eller fusjoner i *RET*-genet kan føre til konstitutivt uttrykk av RET-proteinet som kan lede til utvikling av kreft i en rekke organer (3). RET-fusjoner kan påvises i 1–2 % av pasienter med ikke-småcellet lungekreft. Selektive RET-tyrosinkinasehemmere er i likhet med andre nye medikamenter utviklet basert på molekylært mål heller enn tumordiagnose. To slike, selperkatinib og pralsetinib, er nå godkjent av amerikanske legemiddelmyndigheter. Selperkatinib fikk nylig godkjenning i Europa, men slik godkjenning forelå ikke da vår pasient startet behandling med RET-hemmer.

I kliniske studier med pralsetinib (1) og selperkatinib (2) ved RET-positiv lungekreft er det oppnådd responsrater på henholdsvis 57 og 64 %, og median varighet av respons opptil 20 måneder. Toleransen er gjennomgående god. Kun 2–4 % av pasientene måtte avbryte behandling på grunn av bivirkninger.

Medikamenter som har vist klinisk effekt kan via godkjenningsfritak og egne programmer for bruk utenfor godkjent indikasjon gjøres gratis tilgjengelig for alvorlig syke pasienter før markedsføringstillatelse foreligger (4,5). Etter at reglene for slik bruk ble endret fra 2018 (6), har denne muligheten i praksis vist seg å være nærmest ikke-eksisterende (7). Denne kasuistikken understreker denne utfordringen.

Seks måneder etter påvist genetisk funn har vi fortsatt ikke fått tilgang til medikamentet i Norge. Pasienten må dermed reise på hyppige turer til sykehuset i utlandet. Heldigvis har han hatt svært god respons av behandlingen og kan gjennomføre slik reising, men det er opplagt ikke en mulighet for alle aktuelle pasienter. Ekstra vanskelig er det i en pandemitid.

Pasienten har gitt samtykke til at artikkelen blir publisert. Vi takker Avdeling for bildediagnostikk, Avdeling for laboratoriemedisin og Avdeling for klinisk patologi ved Vestre Viken HF for godt samarbeid.

LITTERATUR

1. Gainor JF, Curigliano G, Kim DW et al. Registrational dataset from the phase I/II ARROW trial of pralsetinib (BLU-667) in patients (pts) with advanced RET fusion+ non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2020; 38: 9515. [CrossRef]
 2. Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW et al. Efficacy of selpercatinib in in RET fusion-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2020; 383: 813–24. [PubMed][CrossRef]
 3. Belli C, Anand S, Gainor JF et al. Progresses toward precision medicine in RET-altered solid tumors. *Clin Cancer Res* 2020; 26: 6102–11. [PubMed][CrossRef]
 4. Statens legemiddelverk. Godkjenningsfritak for legemidler til mennesker. <https://legemiddelverket.no/godkjenningsfritak/godkjenningsfritak-for-legemidler-til-mennesker> Lest 22.3.2021.
 5. Statens legemiddelverk. Søknad om compassionate use program. <https://legemiddelverket.no/godkjenning/klinisk-utproving/soknad-om-compassionate-use-program#1> Lest 22.3.2021.
 6. Nye Metoder. Retningslinje for bruk av nye legemidler før markedsføringstillatelse (MT). <https://nyemetoder.no/om-systemet/retningslinje-for-bruk-av-nye-legemidler-for-markedsforingstillatelse-mt> Lest 22.3.2021.
 7. Schjesvold F, Stensvold A, Einarsson J et al. Hvorfor nektes kreftpasienter gratis medisin? *Aftenposten* 14.7.2020. <https://www.aftenposten.no/meninger/kronikk/i/onPPyM/hvorfor-nektes-kreftpasienter-gratis-medisin-et-samlet-kreftmiljoe-i> Lest 22.3.2021.
-

Publisert: 24. august 2021. *Tidsskr Nor Legeforen*. DOI: 10.4045/tidsskr.21.0147

Mottatt 23.2.2021, første revisjon innsendt 26.3.2021, godkjent 26.4.2021.

Publisert under åpen tilgang CC BY-ND. Lastet ned fra tidsskriftet.no 28. januar 2023.