



Enhertu (trastuzumab deruxtekan) vid icke-resektabel eller metastaserad bröstcancer i tredje linjen

NT-rådets yttrande till regionerna 2021-12-07

Rekommendation och sammanvägd bedömning

NT-rådets rekommendation till regionerna är:

- att Enhertu som monoterapi kan användas för behandling av vuxna patienter med inoperabel eller metastaserad HER2-positiv bröstcancer som tidigare har fått två eller flera behandlingsregimer riktade mot HER2.

Tillståndets svårighetsgrad är hög.

Åtgärdens effektstorlek är måttlig.

Tillståndet är mindre vanligt.

Osäkerheten i den vetenskapliga dokumentationen är mycket hög.

Osäkerheten i den hälsoekonomiska värderingen är hög.

TLV värderar kostnaden per vunnet QALY för Enhertu jämfört med trastuzumab i kombination med kemoterapi till cirka 1 050 000 kronor.

I samband med nationell samverkan för Enhertu har nationella förhandlingar genomförts med företaget vilket har resulterat i avtal som innebär återbäring av en del av kostnaden för Enhertu till regionerna.

En sammanvägd bedömning av ovanstående faktorer gör att Enhertu kan betraktas som kostnadseffektivt.

Det finns tre nivåer för NT-rådets rekommendationer till regionerna: att läkemedlet bör användas, kan användas eller att läkemedlet inte ska användas. Rekommendationen i det här fallet är att Enhertu kan användas eftersom det har måttlig, men kliniskt relevant effekt vid ett tillstånd med hög svårighetsgrad samtidigt som osäkerheten i det vetenskapliga underlaget är mycket hög.



Om läkemedlet

Enhertu är ett antikropp-läkemedelskonjugat (ADC), där en humaniserad antikropp (trastuzumab) riktad mot HER2-receptorn har bundits samman med en cytotoxisk substans (ett exatekanderivat och en topoisomeras I-hämmare). Antikroppsdelens funktion är att binda till HER2 som uttrycks på ytan av vissa tumörceller. Efter bindningen internaliseras trastuzumab deruxtekan-komplexet. Antikropp-läkemedelskonjugat klyvs därefter intracellulärt av lysosomala enzymer som ofta är uppreglerade i cancerceller. När deruxtekan (DXd) frisätts inuti tumörcellen orsakar det DNA-skada och celledöd genom att hämma topoisomeras I. Deruxtekan kan även påverka intilliggande tumörceller då den är cellmembran permeabel.

Enhertu som monoterapi är 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. Det ges som intravenös infusion.

Läkemedlet fick villkorat godkännande för försäljning 2021-01-18.

NT-rådets bedömning gällande läkemedlet

Den sammanvägda bedömningen gällande läkemedlet baseras på en värdering utifrån den etiska plattformen för prioriteringar och dess tre principer: människovärdesprincipen, behovs-solidaritetsprincipen och kostnadseffektivitetsprincipen. Plattformen har operationaliserats i fyra relevanta dimensioner: Tillståndets svårighetsgrad, Åtgärdens effektstorlek, Tillståndets sällsynthet och Åtgärdens kostnadseffektivitet.

Tillståndets svårighetsgrad

Tillståndets svårighetsgrad är hög (på en skala av låg, måttlig, hög och mycket hög).

Bröstcancer med överuttryck av HER2 är associerat med aggressivt sjukdomsförlopp. Patienter med sjukdomsprogress efter två linjers behandling mot spridd sjukdom har en kort förväntad återstående livslängd och kraftigt försämrad livskvalitet. Medianöverlevnaden för patienter med metastaserad bröstcancer är idag cirka tre år och frekvensen för fem-års-överlevnad är cirka 25 procent. För den aktuella patientgruppen med tredje linjens behandling, har en studie visat på median total överlevnad på omkring 17 månader och hög frekvens av hjärnmetastasering.

Åtgärdens effektstorlek

Effekten av behandling med läkemedlet bedöms som måttlig (på en skala av liten, måttlig, stor och mycket stor).

Effekten och säkerheten för Enhertu studerades i DESTINY-Breast01, en öppen, multicenter, fas II-studie med en behandlingsarm med Enhertu som gavs som intravenös infusion var 3:e vecka. 184 patienter med HER2-positiv, icke-resektabel och/eller metastaserad bröstcancer som tidigare hade fått två eller fler regimer riktade mot HER2 ingick i studien.

Primärt effektmått var bekräftad objektiv responsfrekvens (ORR) i intent-to-treat-populationen (ITT), bedömt genom oberoende central granskning. Efter en uppföljningstid på i median 20,5 månader, var ORR 61,5 % (95 % KI 54,0–68,59). 6,5 % av ITT-populationen uppvisade komplett respons och 54,9 % partiell respons. 35,9 % hade stabil sjukdom, 1,6 % hade progredierande sjukdom och 1,1 %

var inte bedömningsbara. Median responsduration var 20,8 månader (95 % KI 15,0 – ej estimerbar). Median progressionsfri överlevnad (PFS) var 19,4 månader (95 % KI 14,1–ej estimerbar) vid en mognadsgrad på 38 %. Estimerade andelen patienter som var vid liv vid 12 och 18 månader var 85 % (95 % KI 79–90 procent) respektive 74 % (95 % KI 67–80 %). Preliminär median totalöverlevnad (OS) var 24,6 månader (95 % KI 14,1–ej estimerbar).

Osäkerhet i den vetenskapliga dokumentationen

Osäkerheten är mycket hög (på en skala av låg, måttlig, hög och mycket hög).

Osäkerheten beror främst på att DESTINY-Breast01 är en enarmad studie samt att den långsiktiga effektfördelen för Enhertu är okänd.

Det primära utfallsmåttet i studien var ORR, medan OS och PFS var sekundära utfallsmått. Data för OS-analysen var omogna med endast 35 % mognad (patienter med händelser, juni 2020). EMA, NICE och även TLV:s kliniska expert anser att de observerade resultaten tyder på en kliniskt meningsfull effekt. TLV bedömer att Enhertu har en kliniskt relevant effekt på tumörsvarsfrekvensen hos patientpopulationen som ingick i studien och konstaterar att behandlingen resulterade i en förhållandevis lång responsduration. Bedömningen stöds av en uppdaterad analys från 2021 som visade 52 % mognad vad gäller OS-data. Studien saknar kontrollgrupp vilket gör att bedömning av den exakta storleken på effektfördelen för progressionsfri överlevnad och total överlevnad är behäftad med stora osäkerheter.

Förekomst av tillståndet

Tillståndet är mindre vanligt (på en skala av mycket sällsynt, sällsynt, mindre vanligt, och vanligt).

Mer än var tionde kvinna i Sverige drabbas av bröstcancer under sitt liv. Primär metastasering (fjärrmetastasering) ses vid ca 25 % av fallen med spridd bröstcancer redan vid primärdiagnosen för bröstcancer och innebär oftast att man avstår från operation av primärtumören. Cirka 15 % av brösttumörerna har en genamplifikation av genen HER2, vilket obehandlat leder till en ökad aggressivitet hos tumören med snabb tillväxt, högre risk för återfall och ökad dödlighet. HER2-positiva tumörer associeras med en yngre patientpopulation. Upp till hälften av patienterna med HER2-positiv bröstcancer utvecklar ofta hjärnmetastaser. År 2020 diagnostiserades 991 patienter med HER2-positiv bröstcancer i Sverige. 30-50 % med HER2-positiv metastaserad bröstcancer drabbas av hjärnmetastaser. Tredje linjens behandling förväntas vara aktuell för cirka 150 patienter årligen i Sverige.

Åtgärdens kostnadseffektivitet

I samband med nationell samverkan för Enhertu har nationella förhandlingar genomförts med företaget vilket har resulterat i avtal som innebär återbäring av en del av kostnaden för Enhertu till regionerna.

Läkemedelskostnaden per patient för Enhertu i TLV:s underlag är cirka 1 437 000 kronor (exklusive avtalad rabatt) och den totala behandlingens kostnaden cirka 1 787 000 kr.

I TLV:s grundscenario uppgår kostnaden till cirka 1 050 000 kronor per vunnet QALY (exklusive rabatt). Kostnaden per vunnet QALY varierar mellan cirka 870 000 och 1,7 miljoner kronor i känslighetsanalyser för Enhertu jämfört med trastuzumab i kombination med kemoterapi.



Osäkerhet i den hälsoekonomiska bedömningen

Osäkerheten är hög (på en skala av låg, måttlig, hög och mycket hög).

Osäkerheten beror främst på att den långsiktiga effektfördelen för Enhertu är okänd då data extrapoleras med effektfördel under 30 år trots att studiedata endast sträcker sig cirka 30 månader samt att alla estimat bygger på indirekta jämförelser med historiska publicerade studier respektive registerdata. Dessutom finns osäkerhet vad gäller relativa effektfördelen för Enhertu i jämförelse med trastuzumab i kombination med kemoterapi. Denna osäkerhet reduceras dock med uppdaterade resultat från DESTINY-Breast01-studien samt den höga tumörsvärsfrekvensen och den förhållandevis långa responsdurationen hos svarande patienter.

Referenser

[TLV:s hälsoekonomiska värdering](#)

[EPAR \(produktresumé\)](#)

[Assessment report \(effekt och säkerhet\)](#)

[Pivotal studie](#)

[HER2CLIMB-studie](#)

Närvarande vid beslut

Gerd Lärfars, ordförande NT-rådet; Anders Bergström, Norra sjukvårdsregionen; Åsa Derolf, Sjukvårdsregion Stockholm/Gotland; Maria Palmetun Ekbäck, Sjukvårdsregion Mellansverige; Maria Landgren, Södra sjukvårdsregionen; Anna Lindhé, Västra sjukvårdsregionen; Mårten Lindström, Sydöstra sjukvårdsregionen

Ingen ledamot deklarerade någon intressekonflikt för det aktuella ärendet.