

Perjeta (pertuzumab) för adjuvant behandling av HER-2-positiv tidig bröstcancer

NT-rådets yttrande till landstingen 2019-01-04

Rekommendation och sammanvägd bedömning

NT-rådets rekommendation till landstingen är:

- att inte använda Perjeta som adjuvant behandling vid HER-2-positiv tidig bröstcancer.

Tillståndets svårighetsgrad anses måttlig.

Åtgärdens effektstorlek är liten för patientgruppen som helhet.

Tillståndet är vanligt.

Tillförlitligheten i den vetenskapliga dokumentationen är måttlig.

Tillförlitligheten i den hälsoekonomiska värderingen är låg.

I TLV:s hälsoekonomiska värdering har HER2-positiv tidig bröstcancer med hög risk för återfall (lymfkörtelpositiv eller hormonreceptornegativ sjukdom) utvärderats. Osäkerheterna bedöms vara mycket höga och grundar sig främst i antaganden om hur Perjetas effektfördel för invasiv sjukdomsfri överlevnad (iDFS) kvarstår över tid. Dessa osäkerheter är av en sådan storlek att NT-rådet anser att evidensvärdet i beslutsunderlaget är otillräckligt för att ligga till grund för att uttala sig om eventuella effektfördelar över tid. Dessutom saknas överlevnadsdata. Behandling med Perjeta hade tydligast effekt hos subgruppen lymfkörtelpositiva patienter. TLV värderar kostnaden per QALY för Perjeta i kombination med trastuzumab och cytostatika för patienter med lymfkörtelpositiv eller hormonreceptornegativ sjukdom till 900 000 respektive 1 300 000 kronor.

NT-rådet har rådgjort med NAC som bedömer att det kliniska värdet (mätt som invasiv sjukdomsfri överlevnad) med tillägg av pertuzumab till dagens adjuvanta standardbehandling är begränsat. Med dagens standardbehandling där den stora majoriteten av patienter blir botade utan tillägg av Perjeta (5-årsöverlevnad ca 85 %) bedöms tillståndet ha en lägre svårighetsgrad än metastaserad bröstcancer där merparten dör av sin cancersjukdom. Vidare kan man anta att en del av återfallen kan vara åtgärdbara med kurativ intention, eftersom ca 20 % av återfallen var antingen lokoregionala eller kontralateral bröstcancer i studien.

En sammanvägd bedömning av ovanstående faktorer gör att Perjeta inte rekommenderas för användning då kostnaden trots erbjuden rabatt inte bedöms som rimlig i relation till nyttan för den aktuella patientgruppen.

Om läkemedlet

Perjeta är en antikropp som blockerar sammansättning av HER2 med andra HER-receptorer av samma typ såsom EGFR, HER3 och HER4. Resultatet blir att signalering inuti cancercellen hämmas via två huvudsakliga signalvägar, mitogenaktiverat protein (MAP) kinas och fosfoinositid 3-kinas (PI3K). Hämning av dessa signalvägar kan resultera i hämrad celltillväxt och celledöd.

Perjeta godkändes för behandling av metastaserad HER2-positiv bröstcancer redan 2013. Indikationen utökades till neoadjuvant behandling juli 2015. Sedan mars 2016 rekommenderar NT-rådet landstingen att använda Perjeta neoadjuvant vid lokalt avancerad HER2-positiv bröstcancer men avstå från att generellt använda Perjeta neoadjuvant vid mindre stadier av bröstcancer, utanför kliniska prövningar.

Den aktuella indikationen för adjuvant behandling godkändes av EMA 2018-05-31.

Som adjuvant behandling är Perjeta indicerat i kombination med anti-HER2-antikroppen trastuzumab i totalt ett år (18 cykler eller fram till progredierad sjukdom alternativt ohanterlig toxicitet), som en del av en komplett behandlingsregim för tidig bröstcancer och oavsett tidpunkt för kirurgi. Behandlingen ska inkludera standard antracyclin- och/eller taxan-baserad kemoterapi.

Perjeta är ett rekvisitionsläkemedel och ges som intravenös infusion.

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 tillförlitligheten till det vetenskapliga underlaget.

Tillståndets svårighetsgrad

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

Motivering: Dagens standardbehandling med adjuvant trastuzumab och cytostatika leder till att en majoritet av patienterna aldrig återfaller i sin sjukdom. Trots kurativt syftande behandling finns det dock en risk att drabbas av återfall en lång tidsperiod efter behandling. Återfall i form av fjärrmetastaser innebär i sin tur ett tillstånd som är fortskridande och saknar bot. En mindre andel av återfallen är dock lokala och blir sannolikt föremål för kurativt syftande åtgärd. Risk för återfall bedöms som ett mindre allvarligt tillstånd än generaliserad cancersjukdom i synnerhet om risken är relativt liten.

Åtgärdens effektstorlek

Effekten av behandling med Perjeta bedöms som liten på gruppnivå, och stor för de 2-3 % av patienterna som annars skulle återfallit i sjukdom (på en skala av liten, måttlig, stor och mycket stor).

Motivering: Pertuzumabs effekt och säkerhet har studerats i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, multicenterfas III-studie (APHINITY) på 4 804 patienter med histologiskt bekräftad HER2-positiv tidig invasiv bröstcancer som hade fått sin primärtumör avlägsnad med kirurgi före randomisering. Resultatet visar att tillägg med Perjeta till dagens adjuvanta behandling ger en liten men statistiskt signifikant effektfördel avseende invasiv sjukdomsfri överlevnad (iDFS)

hos patienter med tidig HER2-positiv bröstcancer med hög risk för återfall (lymfkörtelpositiv eller hormonreceptornegativ sjukdom). I studien anges ingen markör för att identifiera vilka patienter som kan ha nytta av behandlingen. I APHINITY-studien var biverkningar statistiskt signifikant vanligare i Perjetagruppen. En allvarlig biverkning som har rapporterats hos patienter som behandlats med Perjeta i kombination med trastuzumab och kemoterapi är hjärtsvikt. Vid adjuvant behandling där Perjeta kan förhindra återfall för 2-3 % av patienterna utsätts alla patienter under lång tid för risk för biverkningar.

Tillförlitlighet i den vetenskapliga dokumentationen

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

Motivering: EMA har godkänt indikationen för adjuvant behandling med Perjeta baserat på en statistiskt säkerställd skillnad i det primära effektmåttet iDFS i ITT populationen. TLV bedömer att det finns osäkerheter kring hur länge den marginella effektfördelen för iDFS som ges av Perjeta kvarstår över tid och om detta kommer att översättas i förbättrad OS.

Förekomst av tillståndet

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

Totalt uppskattas cirka 500 högriskpatienter kunna vara aktuella för adjuvant behandling.

Åtgärdens kostnadseffektivitet

TLV:s bedömning är att adjuvant behandling med Perjeta hos den utvärderade populationen (lymfkörtelpositiva eller hormonreceptornegativa patienter) innebär en kostnad per vunnet QALY på cirka 1 100 000 kronor medan kostnaden per QALY för den lymfkörtelpositiva gruppen är 900 000 kr och för enbart hormonreceptornegativa patienter 1 300 000 kr.

Tillförlitlighet i den hälsoekonomiska bedömningen

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

Motivering: Osäkerheten huruvida effektfördelen för iDFS som ges av Perjeta kvarstår över tid bedöms vara mycket hög. NT-rådet ställer sig tveksamt till evidensvärdet av en extrapolering av överlevnad över så lång tid som 50 år baserat på korta studiedata som mätt en proxyvariabel vars koppling till långtidsöverlevnad också är osäker. NT-rådet menar att evidensläget är otillräckligt för att ligga till grund för att bedöma överlevnadsvinster över en lång tidsperiod. Robustare data avseende överlevnad krävs för att en långtidsmodellering ska kunna bedömas som trovärdig.

Att 20 % av återfallen är lokala ökar också osäkerheten om storleken på den nytta som ligger till grund för den hälsoekonomiska värderingen.

Referenser

[TLV:s hälsoekonomiska värdering
EPAR \(produktresumé\)](#)

Länkar till mer information:

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

Närvarande vid beslut

Gerd Lärfars ordförande NT-rådet; Mårten Lindström, Sydöstra sjukvårdsregionen; Mikael Köhler, Uppsala/Örebro sjukvårdsregion; Anna Lindhé, Västra sjukvårdsregionen; Anders Bergström, Norra sjukvårdsregionen; Maria Landgren, Södra sjukvårdsregionen

Ingen ledamot deklarerade någon intressekonflikt för det aktuella ärendet.