



## Enhertu (trastuzumab deruxtekan) vid HER2-positiv bröstcancer

NT-rådets yttrande till regionerna 2023-01-20

### Rekommendation och sammanvägd bedömning

#### NT-rådets rekommendation till regionerna är:

- att Enhertu som monoterapi bör användas för behandling av vuxna patienter med icke-resektabel eller metastaserad HER2-positiv bröstcancer som tidigare har fått en eller fler behandlingsregimer riktade mot HER2.

Det här yttrandet är NT-rådets samlade rekommendation avseende läkemedelsbehandling med Enhertu av icke-resektabel eller metastaserad HER2-positiv bröstcancer. Yttrandet ersätter tidigare rekommendation för Enhertu från 2021-12-07 som gällde patienter som fått minst två HER2-riktade behandlingar inkluderande trastuzumab emtansin (Kadcyla).

Tillståndets svårighetsgrad är hög.

Tillståndet är mindre vanligt.

Osäkerheten i den vetenskapliga dokumentationen är låg.

Osäkerheten i den hälsoekonomiska värderingen är måttlig.

I TLV:s hälsoekonomiska värdering har Enhertu jämförts med Kadcyla. TLV värderar kostnaden per vunnet QALY för Enhertu jämfört med Kadcyla till cirka 900 000 kronor.

NT-rådets ställningstagande i denna rekommendation bygger på patientnyttan för den aktuella patientgruppen med målsättning att förlänga tiden till progression vid ett fortskridande sjukdomstillstånd. Resultatet i studien visade statistiskt signifikant förbättrad progressionsfri överlevnad (PFS) hos patienter som behandlats med Enhertu jämfört med Kadcyla.

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 bör användas eftersom det har måttlig, men kliniskt relevant effekt vid ett tillstånd med hög svårighetsgrad.



## Om läkemedlet

Enhertu (trastuzumab deruxtekan) 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. Antikropläkemedelskonjugatet klyvs därefter intracellulärt av lysosomala enzymer som ofta är uppreglerade i cancerceller. När deruxtekan frisätts inuti tumörcellen orsakar det DNA-skada och celledöd genom att hämma topoisomeras I. Deruxtekan kan även påverka intilliggande tumörceller då den är permeabel genom cellmembran.

Indikation som omfattas av denna rekommendation: Enhertu som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med icke-resektabel eller metastaserad HER2-positiv bröstcancer som tidigare har fått en eller fler behandlingsregimer riktade mot HER2.

Effekten och säkerheten för Enhertu har utvärderats i en randomiserad, öppen, fas III-studie, DESTINY-Breast03. I studien deltog 524 patienter med dokumenterad icke-resektabel eller metastaserad HER2-positiv bröstcancer som tidigare hade fått minst en HER2-riktad behandling. Patienterna randomiserades till att behandlas med trastuzumab deruxtekan (n=261) eller med trastuzumab emtansin (Kadcyla) (n = 263).

Primärt effektmått var bekräftad progressionsfri överlevnad (PFS) i intent-to-treat-populationen (ITT), bedömt genom oberoende central granskning (BICR). Det huvudsakliga sekundära effektmåttet var total överlevnad (OS). En interimanalys genomfördes på ITT-populationen med en medianuppföljningstid på 16,2 månader för trastuzumab deruxtekan och 15,3 månader för trastuzumab emtansin. Studieresultaten visade effektfördel för trastuzumab deruxtekan jämfört med trastuzumab emtansin. Median progressionsfri överlevnad bedömd av BICR var inte uppnådd för trastuzumab deruxtekan (95% KI 18,5-ej uppnådd) och var 6,8 månader (95% KI 5,6–8,2) för trastuzumab emtansin; HR 0,28 (95% KI 0,22–0,37;  $p < 0,001$ ). Median OS uppnåddes inte i någon av behandlingsgrupperna; HR 0,55 (95% KI 0,36–0,87;  $p = 0,007$ ).

Indikationen blev godkänd av den europeiska läkemedelsmyndigheten i juli 2022. Enhertu är ett rekvisitionsläkemedel.

## 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. Vid bedömningen har tillståndets svårighetsgrad, tillståndets sällsynthet och åtgärdens kostnadseffektivitet vägts in. Även osäkerheten i den hälsoekonomiska bedömningen påverkar vilken kostnad som bedöms acceptabel.

### Tillståndets svårighetsgrad

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

Bröstcancer med överuttryck av HER2 är associerad med aggressivt sjukdomsförlopp. Metastaserad HER2-positiv bröstcancer är en icke-kurabel sjukdom som ständigt är framskridande. Patienter med sjukdomsprogress mot spridd sjukdom har en kort förväntad återstående livslängd och kraftigt

försämrad livskvalitet. Upp till hälften av patienterna med HER2-positiv bröstcancer utvecklar hjärnmetastaser.

### **Förekomst av tillståndet**

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

Bröstcancer är den vanligaste cancersjukdomen hos kvinnor i Sverige. Ca 15 % av brösttumörerna har en genamplifikation av HER2-genen, 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. År 2021 diagnostiserades 1 056 patienter med HER2-positiv bröstcancer i Sverige. Omkring 150 patienter uppskattas kunna vara aktuella för behandling per år.

### **Åtgärdens kostnadseffektivitet**

Läkemedelskostnaden per patient och doseringstillfälle för Enhertu i TLV:s underlag är cirka 66 000 kr (exklusive avtalad rabatt). Till det tillkommer en administreringskostnad per infusionstillfälle.

I TLV:s grundscenario uppgår kostnaden till cirka 900 000 kronor per vunnet QALY (exklusive rabatt). Kostnaden per vunnet QALY varierar mellan cirka 700 000 och 1,1 miljoner kronor i känslighetsanalyser för Enhertu jämfört med Kadcykla.

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. Liknande avtal finns även för Kadcykla. Sammantaget innebär detta att kostnaden per vunnet QALY blir lägre än de värden som TLV redovisar.

### **Osäkerhet i underlaget**

#### **Osäkerhet i den vetenskapliga dokumentationen**

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

Osäkerheten i den vetenskapliga dokumentationen bedöms låg då DESTINY-Breast03 bygger på en randomiserad kontrollerad studie samt att evidensen för en klinisk relevant behandlingseffekt i den aktuella patientpopulationen är god och att risken med Enhertu övervägs av den positiva effekten.

Det primära utfallsmåttet i studien var PFS vid BICR, medan OS var sekundärt utfallsmått. Trots att data för PFS-analysen var partiellt mogna vid tiden för godkännandet ansåg EMA att det primära effektmåttet var uppnådd och visade en statistiskt signifikant skillnad mellan behandlingsgrupperna. Även data för OS visade på en statistiskt säkerställd skillnad även om data var omogna vid tiden för godkännandet.

#### **Osäkerhet i den hälsoekonomiska bedömningen**

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

NT-rådet bedömer att det råder osäkerhet vad gäller Enhertus långvariga behandlingseffekt på progressionsfri och total överlevnad. Detta beror på att uppföljningstiden i studien är kort. Även behandlingens längd i förhållande till den progressionsfria överlevnaden är förenad med osäkerheter.



## Tidpunkt för revision av yttrandet

NT-rådet rekommenderade 2021-12-07 att Enhertu kan användas i tredje linjen vid icke-resektabel eller metastaserad HER2-positiv bröstcancer. I juli 2022 fick Enhertu godkännande av EMA även för behandling i andra linjen. Den här rekommendationen från januari 2023 ersätter NT-rådets tidigare rekommendation och omfattar både andra och senare linjers behandling.

## Referenser

[TLV:s hälsoekonomiska värdering](#)

[EPAR](#)

[Assessment report](#)

[DESTINY-Breast03](#)

## 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.