TANDVÅRDS- OCH LÄKEMEDELSFÖRMÅNSVERKET

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan
Nämnden för läkemedelsförmåner

Tukysa (tukatinib)

Utvärderad indikation

Tukysa, i kombination med trastuzumab och kapecitabin, är avsett för behandling av vuxna patienter med human epidermal tillväxtfaktorreceptor (HER)-2-positiv, lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer som har fått minst 2 tidigare anti-HER2-riktade behandlingsregimer.

Förslag till beslut

Bifall

Diarienummer: 3694/2021
Datum för nämndmöte: 2022-04-21/22
Punkt enligt föredragningslista: 11

Översikt

Produkten	
Varumärke	Tukysa
Aktiv substans	Tukatinib
ATC-kod	L01EH03
Beredningsform	Filmdragerad tablett
Företag	Seagen B.V.
Typ av ansökan	Nyansökan
Sista beslutsdag	2022-05-24
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer
Sjukdomens svårighetsgrad	Mycket hög
Relevant jämförelsealternativ	Enbart trastuzumab i kombination med kemoterapi
Antal patienter i Sverige	[----------] [----------]
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[----------] vid fullskalig försäljning, [----------].

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Tukysa	50 mg	88 tabletter	22 207,39	22 697,79
Tukysa	150 mg	84 tabletter	63 593,88	64 640,13

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Sofi Eriksson (medicinsk utredare), Hannah Almqvist (hälsoekonom) och Minna Klintz Syréhn (jurist).

Detta underlag för beslut är framtaget av arbetsgruppen inom ramen för TLV:s arbete. Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutsfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Kliniska experter: Zakaria Einbeigi, Med Dr, docent och överläkare vid Södra Älvsborgs sjukhus. Expert har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Diarienummer: 3694/2021

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

Ansökt/fastställt AIP eller AUP	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt. Begreppet listpris används inte.
Kostnaden för läkemedlet efter återbäring	Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet. Begreppen nettokostnad, behandlingskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte.
Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
Behandlingskostnad	Används detta begrepp bör det framgå vad som ingår i begreppet, exv. läkemedelskostnad + administreringskostnad. Begreppet används inte om TLV endast talar om läkemedelskostnaden.

Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

Apotekens försäljningspris	Begreppet används när TLV talar om receptfria läkemedel samt receptbelagda läkemedel som inte ingår i förmånen och som då inte har ett av TLV fastställt pris. Begreppen listpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

Klinikläkemedel och medicinteknik

Avtalat pris	Begreppet används när landstingen har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt). Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
Företagets pris	Begreppet används för de produkter som inte har upphandlats eller då det avtalade priset är sekretessbelagt. Begreppen företagets listpris/grundpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

TLV:s bedömning och sammanfattning

Förslag till beslut: Bifall

- Bröstcancer, motsvarar ungefär 30 procent av samtliga cancerfall hos kvinnor. 13 procent av alla nyupptäckta bröstcancerfall som anmäldes till nationella kvalitetsregistret för bröstcancer 2020 rapporterades överuttrycka tillväxtfaktorreceptor human epidermal tillväxtfaktorreceptor (HER)-2.
- Tukysa, i kombination med trastuzumab och kapecitabin, är avsett för behandling av vuxna patienter med HER-2-positiv, lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer som har fått minst två tidigare anti-HER2-riktade behandlingsregimer.
- Tillståndets svårighetsgrad bedömer TLV som mycket hög eftersom tidigare behandlad spridd eller inoperabel bröstcancer för de flesta är en obotlig sjukdom som leder till förtida död.
- Tukysa innehåller den aktiva substansen tukatinib, en HER2/3-proteintyrosinkinashämmare, som blockerar tillväxtstimulerande signaler inuti cellen.
- TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till Tukysa i kombination med trastuzumab och kapecitabin är trastuzumab i kombination med kemoterapi. Kemoterapi utgörs av vinorelbin eller kapecitabin.
- Effekt och säkerhet av Tukysa, som tillägg till trastuzumab och kapecitabin, har utvärderats i en placebokontrollerad randomiserad studie (RCT) innefattande patienter med lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer. Närmare hälften av patienterna i studien hade hjärnmetastaserad sjukdom. Tillägg av tukatinib visar en effektfördel i progressionsfri överlevnad (PFS) och totala överlevnaden (OS). PFS var för tukatinib-kombination i median 7,8 månader och för placebo-kombination 5,6 månader. OS för patienter behandlade med tukatinib-kombination var i median 24,7 månader och för placebo-kombination 19,2 månader. TLV bedömer att evidensen för en kliniskt relevant behandlingseffekt i den aktuella patientgruppen är god då resultateten bygger på en RCT med en av TLVs relevanta jämförelsealternativ som komparator.
- Läkemedelskostnaden för Tukysa uppgår till cirka 83 000 kronor per patient och månad vid ansökt AUP.
- TLV bedömer osäkerheten i företagets hälsoekonomiska analys som hög. Detta beror främst på osäkerheter gällande relativ effekt och Tukysas långvariga behandlingseffekt.
- Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, regionerna och företaget. Inom ramen för dessa överläggningar har företaget och regionerna kommit överens om att teckna en sidoöverenskommelse. Sidoöverenskommelsen innebär att kostnaderna för användning minskar. Underlag till sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.
- I TLV:s grundscenario uppgår kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår till 995 000 kronor när hänsyn är tagen till kostnadsreduktionen till följd av sidoöverenskommelsen.
- Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Tukysa ska ingå i läkemedelsförmånerna.

Innehållsförteckning

1 Medicinskt underlag 1

1.1 Bröstcancer 1
1.2 Läkemedlet 1
1.3 Behandling och svårighetsgrad 2
1.4 Klinisk effekt och säkerhet 5

2 Hälsoekonomi 15

2.1 Effektmått 15
2.2 Kostnader och resursutnyttjande 19

3 Resultat 24

3.1 Företagets grundscenario 24
3.2 TLV:s grundscenario 25
3.3 Budgetpåverkan 27
3.4 Samlad bedömning av resultaten 28

4 Subvention och prisnivåer i andra länder 28

4.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder 28
4.2 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder 28

5 Regler och praxis 29

5.1 Den etiska plattformen 29
5.2 Författningstext m.m. 29

6 Sammanvägning 29

7 Referenser 31

Bilagor 32

Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. 32

1 Medicinskt underlag

1.1 Bröstcancer

Bröstcancer är den vanligaste cancersjukdomen bland kvinnor och motsvarar ungefär 30 procent av samtliga cancerfall hos kvinnor [1]. Antalet nydiagnostiserade bröstcancerfall i kvalitetsregistret för bröstcancer (NKBC) år 2020 uppgick till 8443, varav 7 403 av typen invasiv bröstcancer där cancerceller vuxit in i närliggande vävnader [2]. Observerad 5-årsöverlevnad i Sverige vid invasiv bröstcancer för diagnosåren 2008–2015 var 83 procent och ålder vid diagnos var i median 65 år.

Metastaserad eller tidigare behandlad lokalt avancerad bröstcancer är en allvarlig sjukdom som för de flesta är obotlig [1, 3]. Hos några sitter cancern i det tidigare operationsområdet men det är vanligare med fjärrmetastaser. 5-årsöverlevnaden vid avancerad/spridd bröstcancer ligger runt 25 procent [4]. De senaste åren har antalet avlidna med bröstcancer som underliggande dödsorsak varit 1400–1500 individer per år i Sverige, och av dem har nästan alla haft en metastaserad sjukdom.

Inför val av läkemedelsbehandling behöver tumörens uttryck av behandlingsprediktiva och prognostiska biomarkörer fastställas [1, 5]. Bland annat undersöks tumörens uttryck av östrogenreceptor (ER), progesteronreceptor (PgR) och human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2 (HER2). Målet med ER- och HER2-bestämning är att förutsäga kliniskt svar vid hormonell (endokrin) respektive HER2-riktad behandling, medan målet med PgR-bestämning är prognostiskt. HER2-positiva tumörer utgjorde 13 procent av alla nyupptäckta bröstcancerfall anmälda år 2020 [2].

Patienter med HER2-positiva tumörer har ofta flera kopior av HER2-genen (HER2/neu, ERBB2 gen) vilket leder till en kraftig ökning av antalet HER2-receptorer som uttrycks på yta av tumörcellen [1]. Högt uttryck av HER2 främjar tillväxt av tumörceller.

Förekomsten av hjärnmetastaser vid bröstcancer har ökat de senaste åren, vilket delvis förklaras med att överlevnaden har blivit bättre för patienter med HER2-positiv metastaserad sjukdom [6, 7]. Hjärnmetastaser utvecklas hos 40–50 procent av patienterna med metastaserad HER2-positiv bröstcancer [1, 3]. Patienter med enstaka CNS-metastaser av HER2-positiv sjukdom kan vid nyttjande av anti-HER2-behandling få långa överlevnadsperioder. Generellt sett har dock patienter som utvecklar CNS-metastaser en dålig prognos.

1.2 Läkemedlet

Tukysa innehåller den aktiva substansen tukatinib. Baserat på den europeiska läkemedelsmyndighetens nytta/riskbedömning av Tukysa utfärdades ett marknadsgodkännande i hela EU den 11 februari 2021.

1.2.1 Indikation

Tukysa, i kombination med trastuzumab och kapecitabin, är avsett för behandling av vuxna patienter med human epidermal tillväxtfaktorreceptor (HER)-2-positiv, lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer som har fått minst 2 tidigare anti-HER2-riktade behandlingsregimer.

1.2.2 Verkningsmekanism

Tukatinib är en reversibel tyrosinkinashämmare (TKI)[8, 9]. Tukatinib hämmar fosforyleringen av tyrosinkinasdomänen av HER2 och HER3 receptorer. Behandling med Tukatinib orsakar därmed hämning av cellsignaleringsvägar som stimulerar celltillväxt (proliferation), vilket gör att tumörceller så småningom dör.

1.2.3 Dosering/administrering

Rekommenderad dos av Tukysa är 300 mg (2 filmdragerade tabletter á 150 mg, som intas oralt), två gånger dagligen. Behandling med Tukysa, som tillägg till trastuzumab och kapecitabin, ska fortsätta fram till sjukdomsprogress eller oacceptabel toxicitet.

Behandling med kapecitabin (1000 mg/m^2, som intas oralt) sker på dag 1–14 under en 21 dagar lång behandlingscykel. Trastuzumab administreras, intravenöst eller subkutant, till patienten under dag 1 var 21:a dag. Vid intravenös administrering av trastuzumab är initial dos 8 mg/kg. Vid efterföljande administreringstillfällen är dosen 6 mg/kg. Vid subkutan administrering av trastuzumab ges en dos på 600 mg var 21:a dag.

1.3 Behandling och svårighetsgrad

1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Delar av nedanstående sammanfattning är hämtad från det nationella vårdprogrammet för bröstcancer version 3.4 [1].

I första hand bör patienter med metastaserad bröstcancer behandlas inom kliniska studier och i andra hand enligt nationellt vårdprogram. Enligt övergripande behandlingsrekommendationer för patienter med HER2-positiv metastaserad bröstcancer ska HER2-blockerande läkemedel ingå i behandlingen. Sammanvägda data visar att flera linjers HER2-blockad, kombinerat med olika cytostatika, ger tydliga överlevnadsvinster. Hur många linjers behandling som bör erbjudas är i dagsläget inte känt. Behandling ges så länge nyttan överväger i relation till eventuella biverkningar.

Rekommenderad behandling av HER2-positiv metastaserad bröstcancer

1:a linjen behandling:

- Patienter bör få trippelkombinationen pertuzumab, trastuzumab[1] och taxan-baserade cytostatika (docetaxel, paklitaxel). Trippelkombinationen pertuzumab, trastuzumab och docetaxel/paklitaxel bedöms vara den effektivaste behandlingen vid första linjens behandling av HER2-positiv metastaserad bröstcancer. När cytostatikabehandling avslutats bör endokrin terapi övervägas som underhållsbehandling för ER-positiva tumörer. Behandling med pertuzumab och trastuzumab fortsätter tills sjukdomsprogression eller oacceptabla biverkningar.

- Trastuzumab-emtansin[2] som första linjens behandling kan övervägas om patienten har svårt att tolerera trippelkombinationen pertuzumab, trastuzumab och taxan-baserade cytostatika, eftersom biverkningarna är mindre. Ett alternativ är också att kombinera pertuzumab och trastuzumab med vinorelbin som har en mer gynnsam biverkningsprofil än taxaner.

- För HER2-positiva och ER-positiva tumörer kan man också överväga trastuzumab, med eller utan pertuzumab, kombinerat med endokrin behandling för patienter som har svårt att tolerera cytostatikabehandling. För ER-positiv och HER2-positiv bröstcancer ger tillägg av HER2-receptorblockad till endokrin behandling (i form av kombinationerna trastuzumab–anastrozol, lapatinib–letrozol), förlängd progressionsfri överlevnad, men effekten tycks vara sämre än vid trastuzumab–cytostatika. Tillägg av pertuzumab i en kombination av trastuzumab och aromatashämmare ger en längre progressionsfri överlevnad men inte längre totalöverlevnad.

[1] Pertuzumab och trastuzumab är två olika monoklonala antikroppar som binder till HER2-receptorn och blockerar den för tillväxtstimulerande signaler.
[2] Trastuzumab-emtansin är ett antikropps-läkemedelskonjugat mellan trastuzumab och en cytotoxisk substans.

2:a linjens behandling:

- Patienter som sviktat på anti-HER2-baserad behandling i första linjen bör erbjudas trastuzumab-emtansin.

3:e och senare linjes behandling:

- Trastuzumab-emtansin bör erbjudas om det inte har givits tidigare.

- Trastuzumab i kombination med olika cytostatika som inte har erbjudits tidigare. Läkemedel med god dokumentation vid behandling av metastaserad bröstcancer är antracykliner (epirubicin, doxorubicin), taxaner, kapecitabin[3], vinorelbin, eribulin och gemcitabin tillsammans med paklitaxel eller platinumsalter

- Lapatinib har mer biverkningar och sämre effekt än trastuzumab och bör därför vara ett tredjehandsval. Kombinationen trastuzumab och lapatinib kan övervägas i tredje eller senare linjers behandling. För patienter som sviktat på flera linjers behandling som innehåller trastuzumab ger kombinationen trastuzumab – lapatinib en tydlig överlevnadsvinst jämfört med enbart lapatinib.

- Kombinationen lapatinib och kapecitabin kan övervägas i tredje eller senare linjers behandling.

Behandlingsprinciper vid hjärnmetastaserad HER2-positiv bröstcancer:

- Vid en eller upp till fyra hjärnmetastaser bör kirurgisk behandling övervägas, med eller utan postoperativ stereotaktisk strålbehandling. Alternativt, stereotaktisk strålbehandling, beroende på symtom, lokalisation, storleken på metastaser och resektabilitetsbedömning.

- Vid extensiv hjärnmetastasering kan helhjärnsbestrålning övervägas.

- Om patienten står på systemisk onkologisk behandling och den extrakraniella metastaseringen inte har progredierat vid diagnos av hjärnmetastaser, behöver man inte byta den systemiska behandlingen. Om det finns progression på extrakraniella metastaser samtidigt med hjärnmetastaseringen, bör systemiska behandlingen bytas. Patienter bör erbjuda anti-HER2-behandling enligt samma principer som beskrivits ovan.

Rådet för nya terapier (NT-rådet) har den 7 december 2021 utfärdat en rekommendation om att trastuzumab deruxtekan (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 [10].

Riktlinjer från European Society for Medical Oncology (ESMO), från oktober 2021, innefattar rekommendationer för Enhertu och Tukysa i tredje linjen. Behandlingsriktlinjer från ESMO diskuterar Tukysa, som tillägg till trastuzumab och kapecitabin, särskilt för subgrupp av patienter med hjärnmetastaser [3].

[3] Kapecitabin är en prodrog till 5-flurouracil. Svenskt vårdprogram rekommenderar DPD (dihydropyrimidindehydrogenas) test inför start av behandling med kapecitabin.

1.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget uppger att trastuzumab i kombination med kapecitabin är det mest relevanta jämförelsealternativet till Tukysa. Samtidigt framhåller företaget att internationella behandlingsriktlinjer och rekommendationer i svenskt vårdprogram inte är entydiga gällande behandling av metastaserad HER2-positiv bröstcancer vid senare (>2) behandlingslinje. Valet av jämförelsealternativ motiveras med hänvisning till en registerstudie från Danish breast cancer group (DBCG) åren 2014–2019 [11]. Registerstudien rapporterar att kombinationen trastuzumab + kapecitabin är ett relativt vanligt behandlingsalternativ i tredje linjen vid metastaserad HER2-positiv bröstcancer. Företaget har även bifogat expertutlåtanden från tre läkare verksamma i Norden där det framgår att trastuzumab i kombination med kemoterapi bedöms vara det mest relevanta jämförelsealternativet till Tukysa. Val av behandling är avhängigt tidigare erhållen behandling samt patientens hälsostatus och eventuella preferenser. I de fall kemoterapi ska undvikas lyfts behandlingsalternativet lapatinib fram. Företagets experter uppger att lapatinib används i en mycket begränsad omfattning.

TLV:s diskussion

Det finns flera behandlingar som rekommenderas av vårdprogrammet i tredje behandlingslinjen och som potentiellt kan betraktas som relevanta jämförelsealternativ till kombinationsbehandling innefattande Tukysa. Följande behandlingskombinationer listas i vårdprogrammet i tredje linjen: Trastuzumab-emtansin, trastuzumab i kombination med kemoterapi och lapatinib i kombination med antingen kapecitabin eller trastuzumab. Nyligen utfärdade också NT-rådet en rekommendation om användning av trastuzumab deruxtekan i tredje linjen [10].

Enligt såväl TLV:s som företagets kliniska experter är trastuzumab i kombination med kemoterapi den vanligaste behandlingen för patientpopulation aktuell för Tukysa. Enligt data från DBCG är behandling med trastuzumab tillsammans med kapecitabin eller vinorelbin de behandlingskombinationer som är vanligast förekommande i tredje behandlingslinjen. TLV:s expert anser att kapecitabin och vinorelbin har likvärdig effekt.

Endast ett fåtal patienter i Sverige (cirka 5 procent) uppskattas erhålla en behandlingskombination innefattande lapatinib. Den låga användningen beror på att lapatinib generellt sett orsakar mer besvärande biverkningar och har sämre effekt än trastuzumab [1, 12]. Sedan 2015 ingår lapatinib (Tyverb) i högkostnadsskyddet med begränsning. Tyverb subventioneras i kombination med trastuzumab för patienter med hormonreceptornegativ metastaserad sjukdom som har progredierat på tidigare behandling med trastuzumab i kombination med kemoterapi (TLV:s ärende dnr 3235/2014).

Inom ramen för klinikläkemedelsuppdraget har TLV gjort en hälsoekonomisk bedömning av Trastuzumab deruxtekan (dnr 476/2021). Företaget som tillhandahåller trastuzumab deruxtekan har ett avtal med regionerna som innebär en lägre kostnad än företagets offentliga pris. Till följd av sekretess har TLV inte tillgång till det avtalade priset. Det går därför inte att bedöma om kostnaden för Tukysa är rimlig när Trastuzumab deruxtekan används som relevant jämförelsealternativ.

Trastuzumab-emtansin bedöms inte vara ett relevant jämförelsealternativ till kombinationsbehandling innefattande Tukysa utifrån antagandet att alla patienter som är lämpade för trippelkombinationsbehandling redan kommer att ha behandlats med trastuzumab-emtansin i första eller andra behandlingslinjen. Vidare har företaget som tillhandahåller trastuzumab-emtansin också avtal med regionerna som innebär en lägre faktisk kostnad än företagets pris.

TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till trippelkombination med Tukysa är trastuzumab i kombination med kemoterapi. Kemoterapi utgörs av vinorelbin eller kapecitabin. Bedömningen baseras på nationella vårdprogrammet och utlåtande från TLV:s kliniska expert. Enligt TLV:s kliniska expert är vinorelbin och kapecitabin de kemoterapierna som

används främst. Både vinorelin och kapecitabin finns tillgängliga som generika och omfattas av läkemedelsförmånen. Trastuzumab kan administreras både subkutant och intravenöst, men intravenös administrering uppges dominera (>90 procent). För trastuzumab finns ett flertal biosimilarer[4] på marknaden.

TLV:s bedömning:
TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till Tukysa i kombination med trastuzumab och kapecitabin är trastuzumab i kombination med kemoterapi. Kemoterapi utgörs av vinorelbin eller kapecitabin.

1.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

Tukysa är indicerat för avancerad bröstcancer vid sjukdomsprogress efter två tidigare HER2-riktade behandlingar. Metastaserad eller lokalt avancerad tidigare behandlad bröstcancer är en allvarlig sjukdom som i allmänhet saknar bot och leder till förtida död. Trots att HER2-riktade behandlingar har förbättrat utfallet för sjukdomen så är lokalt avancerad eller metastaserad HER2-positiv bröstcancer fortfarande en obotlig sjukdom. Baserat på real-world data från Frankrike åren 2008–2017 var överlevnaden i median 50,1 månader[5] för patienter med HER2-positiv sjukdom och 41,5 månader för subgrupp av patienter med återfall av HER2-positiv sjukdom [6]. Rapporterad medianöverlevnaden för subgrupper[6] av HER2-positiv patienter som diagnostiserats med hjärnmetastaser varierar mellan 13 och 19 månader [7].

Patienter med avancerad bröstcancer och som progredierat efter två linjers behandling har kraftigt försämrad livskvalitet då sjukdomen bland annat medför oro för det livshotande tillståndet, smärta och obehag, samt biverkningar i samband med behandling. Patienter har i allmänhet en kort förväntad återstående livslängd.

TLV:s bedömning: TLV bedömer tillståndets svårighetsgrad som mycket hög. Sjukdomsprogress efter två linjers behandling av spridd eller inoperabel lokaliserad bröstcancer innebär en allvarlig sjukdom som i allmänhet saknar bot och medför en kort förväntad återstående livslängd.

1.4 Klinisk effekt och säkerhet

Det kliniska underlaget består av en fas II-studie (HER2CLIMB, ONT-380-206, NCT02614794).

1.4.1 Kliniska studier

Marknadsgodkännande för Tukysa, med aktiv substans tukatinib, baseras i huvudsak på fas-II studien HER2CLIMB summerad i tabell 1. I EMA:s sammanvägda bedömning har även vissa studieresultat från tre fas-I studier (ONT-380-005, ONT-380-004 och ARRAY-380-101) vägts in.

[4] Biosimilarare (liknande biologiskt läkemedel) liknar i hög grad ett annat biologiskt läkemedel ("referensläkemedel") som redan är godkänt i EU. Herceptin (trastuzumab) är i det här fallet referensläkemedlet.
[5] År för diagnos var en stark oberoende prediktator för OS hos patienter med HER2-positiv tumör. Införandet av nya behandlingsalternativ har förbättrat överlevnaden vid HER-2 positiv bröstcancer.
[6] Subgrupper som avses är ER-positiv /HER-2 positiv respektive ER-negativ/HER-2 positiv.

Tabell 1 Sammanfattning av studie som ligger till grund för marknadsgodkännande. Brytpunkt för datainsamling var september 2019.

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
HER2CLIMB [13-15]	Placebokontrollerad randomiserad dubbelblindad fas II-studie	Palcebo- trastuzumab-kapecitabin vs. Tukatinib- trastuzumab-kapecitabin	Patienter med HER2-positiv lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer n = 612.	PFS (median): Tukatinib-kombination: 7,8 mån (95% KI: 7,5, 9,6 mån) Placebo-kombination: 5,6 mån (95% KI: 4,2, 57,1 mån) OS (median): Tukatinib-kombination: 21,9 mån (95% KI: 18,3, 31,0 mån) placebo-kombination: 17,4 mån (95% KI: 13,6, 19,9 mån)

Metod

HER2CLIMB är en randomiserad (2:1) och dubbelblindad studie omfattande patienter minst 18 år fyllda, med lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer, för studieöversikt se figur 1. Patienter har rekryterats ifrån 155 kliniker i USA, Kanada, Europa, Australien och Israel. Tukatinib, 300 mg två gånger per dag, testades som tillägg till trastuzumab och kapecitabin efter progress på tidigare behandling som innefattat trastuzumab, pertuzumab och trastuzumab-emtansin. Initial dos av trastuzumab var 8 mg/kg (administrerades intravenöst) och därefter 6 mg/kg, dag 1 varje 21 dagars cykel (administrerades intravenöst/subkutant). Behandling med kapecitabin (1000 mg/m^{2,} per oralt), skedde på dag 1–14 varje 21 dagars cykel. Dosreducering av tukatinib[7]/placebo och kapecitabin tilläts. Studiens primära utfallsmått var progressionsfri överlevnad (PFS), utvärderat av en oberoende och blindad central granskningskommitté[8] (BICR), enligt responskriterierna för utvärdering av solida tumörer [Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST], version 1.1), för de första 480 patienterna som randomiserats till studien. 320 patienter hade behandlats med tukatinib-kombination och 160 patienter hade erhållit placebo-kombination. Total överlevnad (OS) hos ITT[9] och PFS för patientgrupp med hjärnmetastaser enligt (RECIST) v1.1 per BICR var sekundära utfallsmått. Ytterligare sekundära utfallsmått var bland annat PFS hos ITT och bekräftat behandlingssvar (ORR), per RECIST 1.1, baserat på prövarens bedömning.

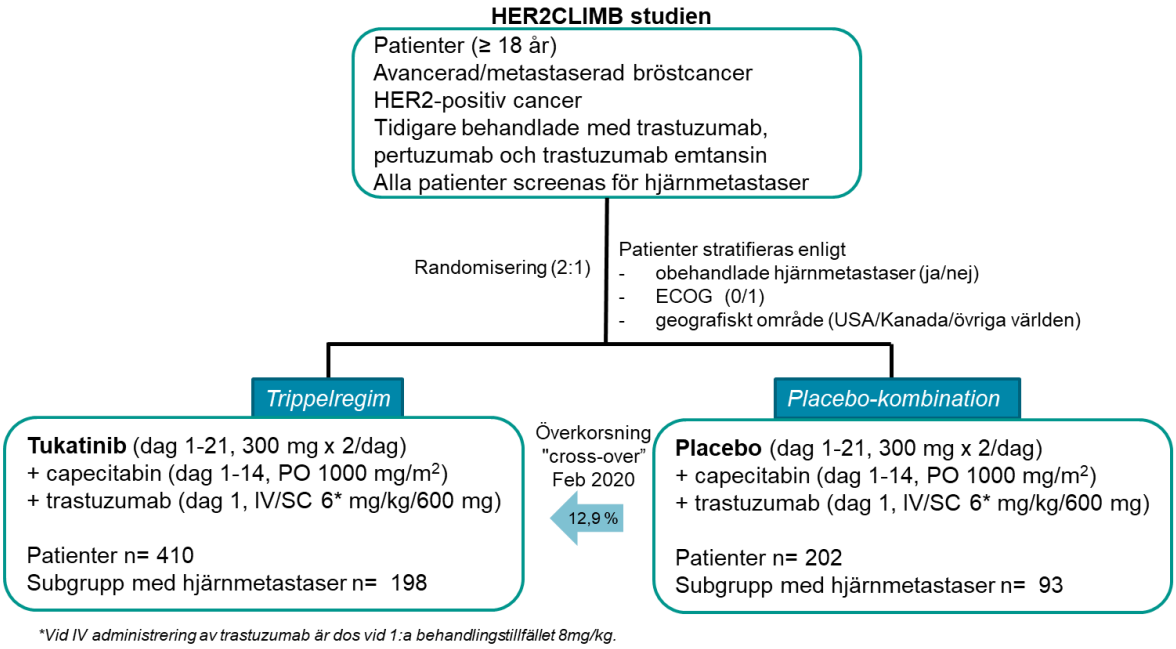
I studien inkluderades patienter med HER2-positiv bröstcancer, bekräftad enligt immunohistokemisk metod eller via fluorescence in situ hybridisering (FISH). Patienterna hade sjukdomsprogress vid senast erhållna systemiska behandling eller hade avbrutit föregående behandling pga biverkningar. Innan randomisering genomgick alla studiedeltagare en magnetkameraundersökning (MRI) av hjärnan. Stratifiering av patienter baserades på förekomst av hjärnmetastaser (ja/nej) och funktionsstatus (0/1) enligt skalan Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG[10]). Patienter inkluderade i studien hade mätbar eller icke-mätbar sjukdom enligt utvärderingskriterierna för solida tumörer (RECIST) v1.1.

Patienter med hjärnmetastaser fick inkluderas i studien såvida de inte var i behov av omedelbar lokal behandling i form av stereotaktisk strålbehandling eller helhjärnsbestrålning. I de fall en patient uppvisat obehandlade hjärnlesioner större än 2 cm behövde en study monitor konsulteras inför beslut om eventuell inklusion i studien. Patienter vars hjärnmetastaser identifierats i samband med studien kunde enrolleras efter avslutad lokal behandling. Övriga inklusionskriterier var bland annat adekvat lever- och njurfunktion, adekvata hematologiska parametrar och en förväntad livslängd på minst 6 månader (enligt prövarens bedömning).

[7] Dosminskningar gjordes i stegen 50, 100 eller 150 mg/dos.
[8] En oberoende och blindad central granskningskommitté (blinded independent central review, BICR) har utvärderat behandlingsrespons.
[9] Intention-to-treat, analys innefattar patientgrupp enligt ursprunglig randomisering
[10] ECOG performance score är en bedömning av patientens allmäntillstånd på en skala 0–5. ECOG score 0 innebär att patienten klarar normal aktivitet utan restriktioner. ECOG score 1 betyder att patienten inte klarar fysiskt ansträngande arbete men är helt uppegående.

Exkluderade från studien var patienter tidigare behandlade med annan tyrosinkinashämmare (TKI) riktad mot HER2. Undantaget var patienter som behandlats med lapatinib och avslutat behandlingen minst 12 månader före behandlingsstart i aktuell studie. Exkluderade från studien var även patienter med känd eller misstänkt leptomeningeal sjukdom och patienter som tidigare erhållit behandling med kapecitabin eller fluorouracil för metastaserad sjukdom. Undantaget var patienter som erhållit (neo)adjuvant[11] behandling med kapecitabin där behandlingen avslutats mints tolv månader före behandlingsstart.

Effekt av behandling utvärderades genom spiraltomografi, positronemissionstomografi (PET)/ datortomografi (CT) och/eller MRI. Uppföljning i studien skedde var 6:e vecka de första 24 veckorna. Därefter skedde uppföljning var 9:e vecka fram till dess att sjukdomsprogression dokumenterats.



Figur 1. Studieöversikt HER2CLIMB [13, 15]. Totalt omfattade studien 612 patienter. Patienter rekryterades till studien från februari 2016 till maj 2019. Patienter hade tidigare erhållit HER2-riktad behandling (trastuzumab, pertuzumab och trastuzumab emtansin), och närmare hälften hade vid enrollering hjärnmetastaser eller hade hjärnmetastaser i tidigare sjukdomshistorik. Patientgruppen inkluderar behandlade, stabila och aktiva (progressiva och/eller obehandlade) hjärnmetastaser. Patienter behandlad med tukatinib-kombination bestod av 407 kvinnor och 3 män. Patientgrupp behandlad med placebo-kombination bestod av 200 kvinnor och 2 män. Analys av data vid databrytpunkt september 2019 visade att studieresultat uppnått statistisk signifikans för fördefinierade primära och sekundära effektmått. Efter att effektmått uppfyllts valde sponsor att avblinda studien för att ge patienter i placebogruppen möjlighet att pröva tilläggsbehandling med Tukatinib. Första överkorsning/"cross-over" skedde i februari 2020. I februari 2021 hade totalt 26 patienter (12,9 procent) i placeboarmen korsat över. Uppföljningstid för hela patientpopulationen var vid brytpunkt för datainsamling september 2019 i median 14 månader. Vid den senare databrytpunkten, februari 2021, var median uppföljningstiden för total överlevnad 29,6 månader.

Resultat

Baslinjekarakteristika

Behandlingsgrupperna var i regel väl matchade med avseende på demografi, behandlingslinje och andra prognostiska faktorer. Majoriteten av patienterna i studien var kvinnor yngre än 65 år (≥80 procent), se figur 2. Andel patienter i studien vars tumörsjukdom bedömts som

[11] Neoadjuvant syftar till preliminär cancerbehandling (t.ex. kemoterapi, hormonbehandling) som föregår en andra nödvändig behandlingsform. Adjuvant behandling syftar till läkemedel som ges i syfte att förstärka eller stimulera annan form av behandling, t.ex. operation.

negativa för hormonreceptorer (ER/PgR) var strax under 40 procent. Skelettet var vanligaste lokal för metastaser (55 procent). Andel patienter med hjärnmetastaser var vid baslinje 48 procent. Strax över hälften av patienterna hade en ECOG-funktionsstatus på 1 vid baslinje. Antal tidigare erhållna behandlingar var i median fyra, majoriteten avsåg behandling av metastaserad sjukdom. En liten andel patienter (ungefär 6 procent) i studien hade tidigare behandlats med lapatinib.

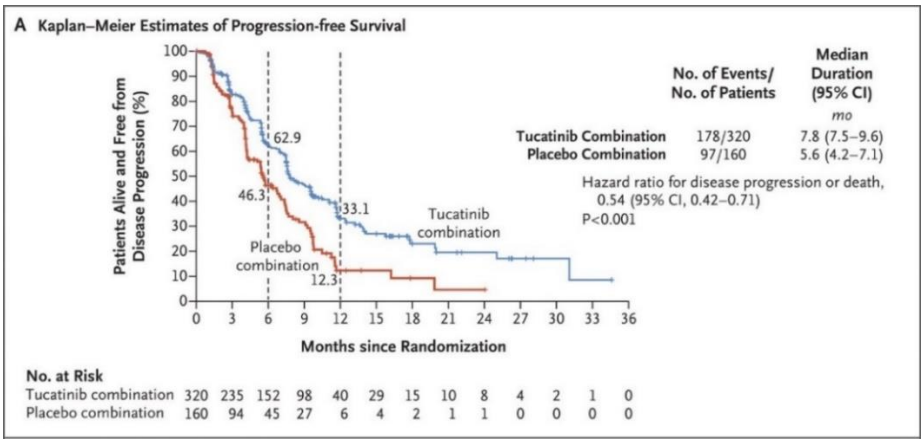
Table 1. Patient Demographic and Disease Characteristics in the Primary End-Point Analysis Population and the Total Population.*

Characteristic	Primary End-Point Analysis Population (N=480)		Total Population (N=612)	
	Tucatinib Combination (N=320)	Placebo Combination (N=160)	Tucatinib Combination (N=410)	Placebo Combination (N=202)
Female sex — no. (%)	317 (99.1)	158 (98.8)	407 (99.3)	200 (99.0)
Age — no. (%)				
<65 yr	252 (78.8)	132 (82.5)	328 (80.0)	168 (83.2)
≥65 yr	68 (21.2)	28 (17.5)	82 (20.0)	34 (16.8)
Median age — yr	54.0	54.0	55.0	54.0
Race — no. (%)†				
Asian	17 (5.3)	3 (1.9)	18 (4.4)	5 (2.5)
Black	30 (9.4)	13 (8.1)	41 (10.0)	14 (6.9)
White	225 (70.3)	125 (78.1)	287 (70.0)	157 (77.7)
Unknown or other	48 (15.0)	19 (11.9)	64 (15.6)	26 (12.9)
Geographic region — no. (%)				
United States and Canada	204 (63.8)	103 (64.4)	246 (60.0)	123 (60.9)
Rest of the world	116 (36.2)	57 (35.6)	164 (40.0)	79 (39.1)
Hormone-receptor status — no. (%)				
Positive for ER or PR or both	190 (59.4)	99 (61.9)	243 (59.3)	127 (62.9)
Negative for ER and PR	126 (39.4)	61 (38.1)	161 (39.3)	75 (37.1)
Other	4 (1.2)	0	6 (1.5)	0
ECOG performance-status score — no. (%)‡				
0	159 (49.7)	76 (47.5)	204 (49.8)	94 (46.5)
1	161 (50.3)	84 (52.5)	206 (50.2)	108 (53.5)
Stage IV at initial diagnosis — no. (%)	108 (33.8)	67 (41.9)	143 (34.9)	77 (38.1)
Presence or history of brain metastases — no. (%)	148 (46.2)	71 (44.4)	198 (48.3)	93 (46.0)
Location of other metastases — no. (%)				
Lung	160 (50.0)	82 (51.2)	200 (48.8)	100 (49.5)
Liver	108 (33.8)	64 (40.0)	137 (33.4)	78 (38.6)
Bone	178 (55.6)	85 (53.1)	223 (54.4)	111 (55.0)
Previous lines of therapy, median no. (range)	4 (2–14)	4 (2–17)	4 (2–14)	4 (2–17)
Previous lines of therapy for metastatic cancer, median no. (range)	3 (1–14)	3 (1–13)	3 (1–14)	3 (1–13)
Previous therapies — no. (%)				
Trastuzumab	320 (100)	160 (100)	410 (100)	202 (100)
Pertuzumab	320 (100)	159 (99.4)	409 (99.8)	201 (99.5)
Trastuzumab emtansine	320 (100)	160 (100)	410 (100)	202 (100)
Lapatinib	22 (6.9)	10 (6.2)	24 (5.9)	10 (5.0)

* The primary end-point analysis population included the first 480 patients who were randomly assigned to the tucatinib-combination group (tucatinib plus trastuzumab and capecitabine) or to the placebo-combination group (placebo plus trastuzumab and capecitabine), and the total population included 612 patients who underwent randomization. Randomization stratification factors included geographic region (United States, Canada, or the rest of the world), presence or history of brain metastases (yes or no), and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance-status score (0 or 1). ER denotes estrogen receptor, and PR progesterone receptor. Data from the patients in the United States and Canada were combined for this analysis.
† Race was determined by the local investigator.
‡ ECOG performance-status scores range from 0 to 5, with higher scores indicating greater disability.

Figur 2. Baslinjekarakteristika för HER2CLIMB studiepopulation [13].

Progressionsfri överlevnad (PFS)
PFS definierades som tid från randomisering till tidpunkt för första dokumenterade sjukdomshändelse, progression eller död. I jämförelse med placebo-kombination observerades en förbättring av PFS på 2 månader för patienter som behandlats med tukatinib-kombination, se figur 3 och tabell 2. Hasardkvot (HR), sannolikheten för att en viss händelse skall inträffa vid en viss tidpunkt, var 0,54 (95% KI: 0,42 - 0,71) och visade statistisk signifikans (p <0,001). Vid subgruppsanalyser av PFS tycks alla punktestimat vara till numerisk fördel för tukatinib [13]. Sekundärt effektmått i studien var PFS för patientgrupp med hjärnmetastaser[12] (n= 291). Närmare 60 procent av patienterna med hjärnmetastaser hade obehandlade lesioner alternativt, hade hjärnmetastaser som progredierat på tidigare behandling. Andel patienter med aktiva respektive stabila hjärnmetastaser var jämnt fördelade mellan behandlingsgrupperna. För patienter med hjärnmetastaser vid baslinjen observerades en förbättring av PFS på 2,2 månader vid behandling med tukatinib-kombination i jämförelse med placebo-kombination, se figur 4 och tabell 2. HR var 0,48 (95% KI: 0,34 - 0,69) och visade statistisk signifikans (p <0,001). MRI data analyserades för progression per BICR. Tid från diagnos av metastaserad sjukdom till utveckling av hjärnmetastaser var i median 13 månader (intervall:<0,1–100,7 mån) för patientgrupp behandlade med tukatinib-kombination respektive 9,8 månader (intervall:<0,1–172,7 mån) för placebo-kombination.

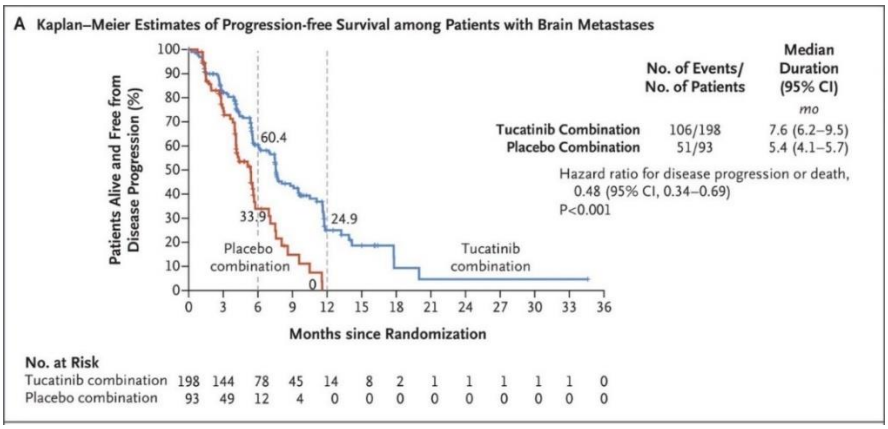


Figur 3. Kaplan-Meierestimat för progressionsfri överlevnad (PFS) över tid i månader.
PFS för de första 480 patienterna (A) randomiserade till studien [13]. Under graf redovisas antal individer fortfarande i riskzon. Vid brytpunkt för datainsamling, september 2019, hade händelser (PFS eller död) rapporterats för 178 patienter (56 procent) behandlade med tukatinib-kombination. För placebo-kombination hade händelser rapporterats för 97 patienter (61 procent). Majoriteten av patienter avbröt behandlingen på grund av progression [9]. Förkortningen CI står för konfidensintervall.

Tabell 2 Sammanställning av effektmått baserat på databrytpunkt sep 2019/februari 2021 [9, 13, 15].

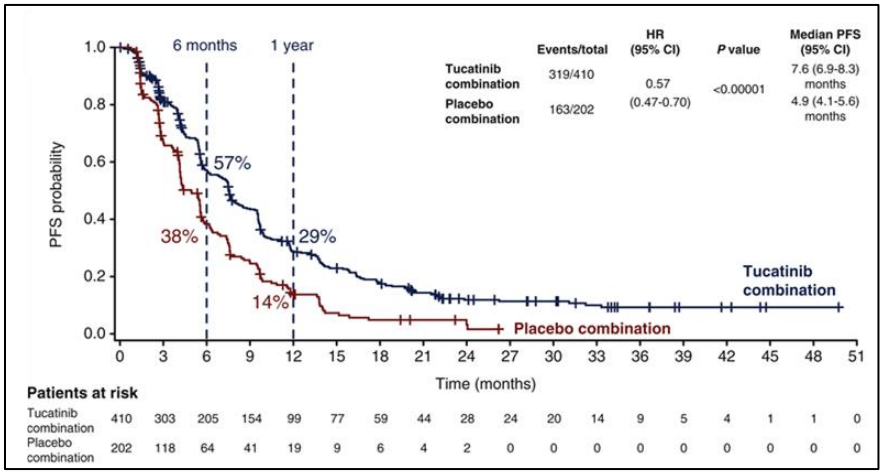
Variabel /utfallsmått	Tukatinib-kombination	Placebo-kombination
Primärt effektmått		
PFS mån (median) *per BICR* 95% KI n=480	7,8 (7,5, 9,6)	5,6 (4,2, 7,1)
Sekundära effektmått		
PFS mån (median) *per investigator assessment* 95% KI n= 612	7,6 (6,9, 8,3)	4,3 (4,1, 5,6)
OS mån (median) 95% KI n = 612	21,9 (18,3, 31)	17,4 (13,6, 19,9)
ORR % 95% KI	34,6 (30,0, 39,5)	19,3 (14,1, 25,4)

[12] Subgrupp av patienter med hjärnmetastaser består av patienter med hjärnmetastaser eller oklara lesioner i hjärnan vid baslinje samt patienter med tidigare historik av hjärnmetastaser.



Figur 4. Kaplan-Meierestimat för PFS över tid i månader för patienter med hjärnmetastaser
PFS för subgrupp av patienter med hjärnmetastaser (n= 291)[13]. Under grafer redovisas antal individer fortfarande i riskzon. Analyserad population består av patienter med hjärnmetastaser eller oklara lesioner i hjärnan detekterbara vid baslinje, samt patienter med tidigare historik av hjärnmetastaser. Vid brytpunkt för datainsamling, september 2019, hade händelser (PFS eller död) rapporterats för 106 patienter (54 procent) behandlade med tukatinib-kombination och för 51 patienter (55 procent) behandlade med placebo-kombination. Uppskattad andel progressionsfria patienter efter ett år var 25 procent för tukatinib-kombination och 0 procent för placebo-kombination. Förkortningen CI står för konfidensintervall.

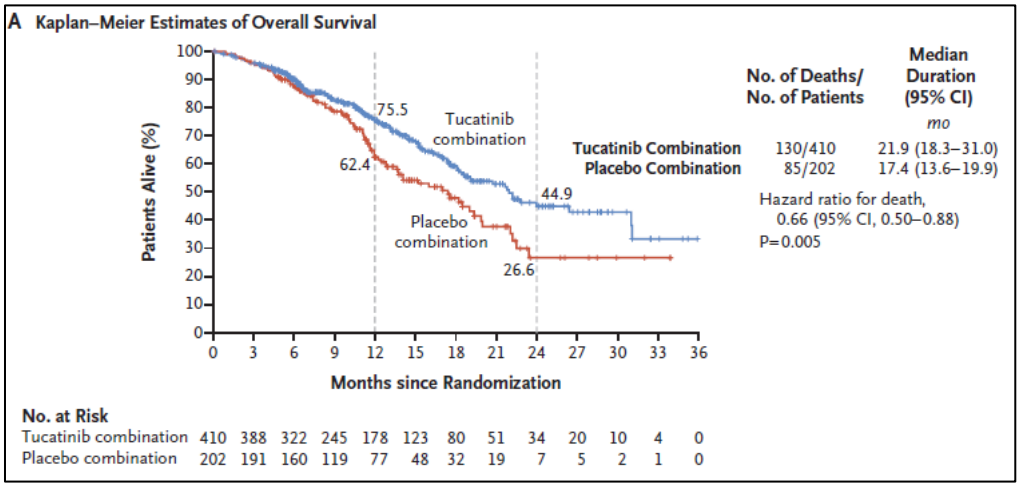
Analys av PFS för hela studiepopulationen (ITT) redovisas för databrytpunkten i februari 2021 och baseras på bedömning gjord av prövaren (investigator assessment), redovisas i figur 5 och i tabell 2. Majoriteten (77 procent) av patienter som uppvisat progression vid behandling med tukatinib-kombination erhöll efterföljande behandling, såsom annan anti-HER2 riktad behandling (86 procent), hormonbehandling/cyklinberoende kinas (CDK) 4/6 hämmare (17 procent) eller PD-L1-hämmare[13] (8 procent) [15]. 82 procent av patienterna i placebo-arm erhöll annan anticancerbehandling post-progression. Patienter som erhållit tukatinib-kombination hade i median fullföljt 10 behandlingscykler (intervall:1, 74). För placebokombination var antal behandlingscykler i median 6 (intervall:1, 39).



Figur 5. Kaplan-Meierestimat för PFS över tid i månader per investigator assessment.
PFS per RECIST 1.1 för hela studiepopulationen (n=612) baserat på prövarens bedömning/investigator assessment [15]. Databrytpunkt var februari 2021. Behandlingsduration för tukatinib-kombination var i median 7,4 mån (intervall:<0,1, 52 mån) och för placebokombination 4,4 mån (intervall:<0,1, 26,9 mån). Vid databrytpunkten erhöll 35 patienter fortfarande behandling med tukatinib-kombination. Utav de patienter som korsat över från placeboarmen till tukatinibarmen var det fortfarande 9 av 26 som fortfarande erhöll behandling med tukatinib.

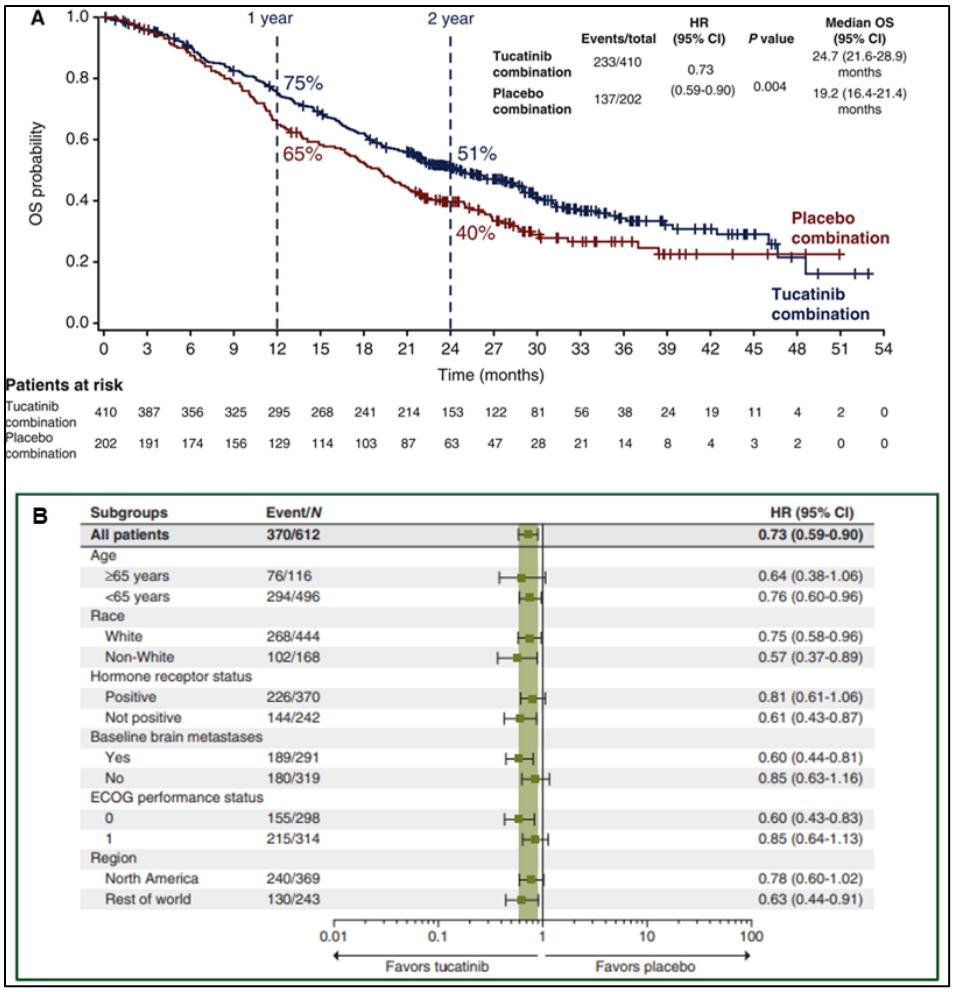
[13] Programmed death (ligand)-1-hämmare

Total överlevnad (OS)
Total överlevnad var ett sekundärt effektmått i studien och utvärderades för alla patienter som randomiserats till studien (n=612). OS definierades som tid från randomisering fram till död, oavsett orsak, och baserades på 215 händelser vid databrytpunkt september 2019. OS för patienter behandlade med tukatinib-kombination var i median 21,9 månader och för placebokombination 17,4 månader, HR var 0,66 (95% KI: 0,50 - 0,88, p= 0,005), se figur 6 [13].



Figur 6. Kaplan-Meierestimat för total överlevnad (OS) över tid i månader.
Brytpunkt för datainsamling var september 2019 [13]. Uppföljningstid för OS var i median 14 månader. Under grafer (A) redovisas antal individer i riskzon. Förkortningen CI står för konfidensintervall.

Vid databrytpunkten från 2021 observerades ytterligare förbättring av OS. Patienter som behandlats med tukatinib-kombination uppvisade en förbättring av OS på 5,5 månader jämfört med placebo-kombination, se figur 7 och tabell 2. Analyser som tar hänsyn till ”cross-over” överensstämmer med resultatet från ITT OS analys. Vid en explorativ analys av subgrupp med hjärnmetastaser var OS i median 21,6 månader vid behandling med tukatinib-kombination och 12,5 månader för placebo-kombination, HR var 0,60 (95% KI: 0,44 - 0,81) [15].



Figur 7. Kaplan-Meierestimat för total överlevnad (OS) över tid i månader.
Brytpunkt för datainsamling var februari 2021 då final analys av OS var planerad efter att 361 events observerats i ITT OS population [15, 16]. För att upptäcka en hasardkvot på 0,70, med en power på 80 procent, behövdes total 361 events (log-rank test α=0,02). Under grafer (A) redovisas antal individer fortfarande i riskzon. Hasardkvot vid subgruppsanalys av OS visas i (B). Uppföljningstid för OS var i median 29,6 månader. Analyser som tar hänsyn till ”cross-over” uppges inte påverka resultatet nämnvärt. Estimerade HR efter justering för ”cross-over” låg mellan 0,71 och 0,72. Förkortningen CI står för konfidensintervall.

Behandlingsduration, tumörrespons och responsduration
Patienter behandlades med tukatinib-kombination i median 7,3 månader (intervall: <0,1–35,1 mån). Vid placebo-kombination erhöll patienter behandling i median 4,4 månader (intervall: <0,1–24 mån).

Bekräftat behandlingssvar (ORR) omfattar andelen patienter med fullständig tillbakagång av tumören (komplett respons) och andelen patienter med ett partiellt tumörsvar (partiell respons) enligt RECIST 1.1. baserat på prövarens bedömning. ORR för tukatinib-kombination var 34,6 procent och 19,3 procent för placebo-kombination, se även tabell 2 [9]. Responsduration för studiepopulation med mätbar sjukdom som erhållit tukatinib-kombination var i median 8,3 månader (95 procent KI: 6,2, 9,7) och för placebo-kombination 6,3 månader (95 procent KI: 5,8, 8,9). ORR och responsduration baseras på databrytpunkt september 2019.

För patienter med aktiva hjärnmetastaser och med mätbar sjukdom vid baslinje (n= 75) var ORR 47,3 procent (95 procent KI: 33,7, 61,2) för patientgrupp behandlad med tukatinib-kombination vs. 20 procent (95 procent KI: 5,7, 43,7) för placebo-kombination, p= 0,03 [14]. Responsduration för patienter med mätbara hjärnmetastaser och som behandlats med tukatinib-kombination var i median 6,8 månader (95 procent KI:5.5, 16,4). Motsvarande

siffra för patienter behandlade med placebo-kombination var 3 månader (95 procent KI:3,0, 10,3).

Hälsorelaterad livskvalitet till följd av behandling
Då formulär för utvärdering av livskvalitet var ett senare tillägg till studieprotokoll finns inte hälsorelaterad livskvalitet (HRQoL) data från baslinje för hela studiepopulationen. Inga skillnader i HRQoL, uppmätt med EQ-5D-5L, observerades för ITT-OS population mellan tukatinib-kombinationen (n=217) och placebo-kombinationen (n=112).

Biverkningar

Övergripande säkerhetsprofil för tukatinib baseras på data från 601 patienter som erhållit minst en dos av någon an de behandlingar som ingick i trippelkombinationen [13]. Av dessa patienter var det 404 som erhöll minst en dos av tukatinib, varav närmare 30 procent hade behandlats med tukatinib-kombination i ≥12 månader. Relativ dosintensitet av tukatinib var i median 94 procent [9]. Studien omfattade endast ett fåtal patienter över 75 år.

För nästan alla (≥97 procent) studiedeltagare, oavsett behandlingsgrupp, rapporterades minst en troligen behandlingsrelaterad biverkan. Utsättning av något av läkemedlen på grund av biverkningar skedde hos 12,9 procent av patienter behandlade med tukatinib-kombination och hos 11,7 procent av de som erhöll placebo-kombination. Enligt European public assessment report (EPAR) från EMA, härrör observerad biverkningar främst från tukatinib och kapecitabin, och det är sedan tidigare känt att behandling med kapecitabin exempelvis kan orsaka olika gastrointestinala biverkningar samt hand- och fotsyndrom [9]. Utsättning av tukatinib/placebo på grund av biverkningar skedde hos 5,9 respektive 4,1 procent av patienterna [13]. Den vanligaste biverkan som ledde till utsättning var diarré och förhöjt alaninaminotransferas (ALAT). Biverkningar som ledde till dosminskning av tukatinib förekom hos 23 procent av patienterna [17]. Vanligt förekommande biverkningar som rapporterades hos ≥20 procent av patienterna behandlade med tukatinib var: illamående, diarré, kräkningar, trötthet/utmattning, hand- och fotsyndrom, anemi, förhöjt ALAT och aspartataminotransferas (ASAT) och blodbilirubin.

Andelen patienter med illamående, diarré, kräkningar och hand- och fotsyndrom rapporterades vara högre hos den patientgrupp som behandlats med tukatinib-kombination jämfört placebo-kombination. Den högre andelen biverkningar kan eventuellt delvis förklaras av en längre exponeringstid för kapecitabin. Biverkningar av grad 3 eller högre observerades hos närmare 60 procent av patienter behandlade med tukatinib-kombination [9, 15]. Andel biverkningar av grad ≥3 för patienter som erhållit placebo-kombination var några procentenheter lägre. Biverkningar av grad 3 eller högre som förekom hos ≥5 procent av patienterna i endera gruppen var: allvarlig diarré, trötthet/utmattning, hand- och fotsyndrom, samt förhöjt ALAT och ASAT. Biverkningar bedömdes vara orsak till dödsfall hos cirka 2 procent av patienterna, oavsett behandlingskombination.

TLV:s diskussion

Effekt och säkerhet av tukatinib baseras på en randomiserad kontrollerad fas-II studie, HER2CLIMB, där kontrollarmen utgörs av ett relevant jämförelsealternativ. Således baseras relativ effekt av behandling med tukatinib som tillägg till trastuzumab och kapecitabin på resultat från en direkt jämförande studie. Effekten av tukatinib har studerats i en patientpopulation som huvudsakligen var tyrosinkinashämmare (TKI) naiv.

TLV:s bedömning av effekt och säkerhet baseras i huvudsak på EMA:s utvärdering. Enligt EMA:s bedömningsrapport är observerad effektfördel i PFS och OS vid tillägg av tukatinib kliniskt relevant för denna tungt förbehandlade patientpopulation, särskilt med tanke på att närmare hälften av patienterna har en dålig prognos på grund av hjärnmetastaser vid baslinjen. Företaget förväntas komplettera med finala PFS och OS data.

EMA bedömer att rapporterade biverkningarna med tukatinib hanterbara och i linje med tidigare erfarenheter från HER2-riktade TKI:er. Behandlingen tycks ha få EGFR[14]-relaterade biverkningar. Biverkningar yttrar sig främst i form av gastrointestinal toxicitet från tukatinib och/eller kapecitabin.

Eftersom tukatinib är en TKI och tillhör samma läkemedelskategori ansågs det i EMA:s utvärdering vara rimligt att exkludera patienter som tidigare behandlats med andra TKI:s i HER2CLIMB. Effekten av tukatinib hos de patienter som tidigare behandlats med neratinib, som omfattas av subvention vid adjuvant behandling av tidig bröstcancer som är hormonreceptorpositiv och HER2-positiv, har således inte studerats.

TLV:s bedömning:
Behandling med tukatinib, som tillägg till trastuzumab och kapecitabin, förlänger tiden till progression (PFS) och ger längre total överlevnad (OS) jämfört med enbart trastuzumab-kapecitabin. Tukatinib har också visat effekt hos patienter med hjärnmetastaserad bröstcancer. TLV bedömer att evidensen för en kliniskt relevant behandlingseffekt på PFS och OS är god då resultateten bygger på en randomiserad kontrollerad studie med en av TLVs relevanta jämförelsealternativ som komparator.

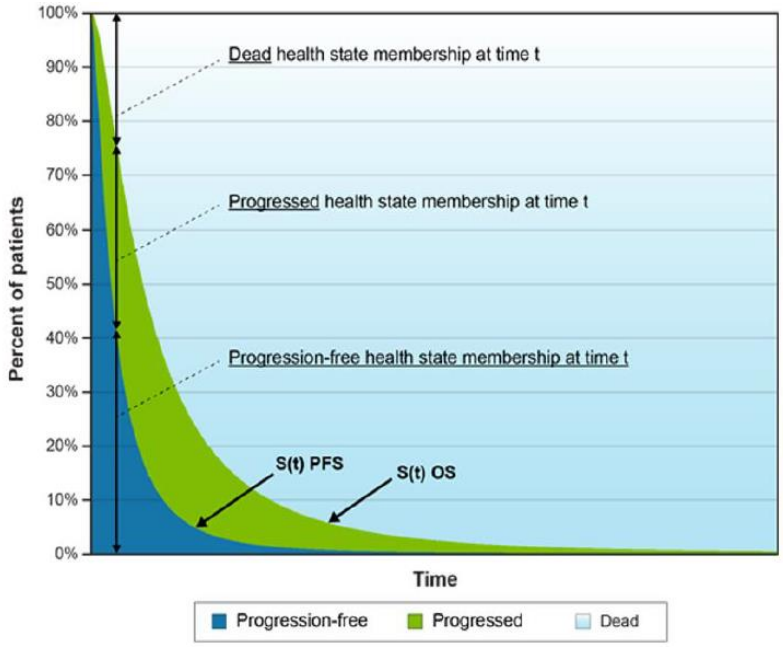
[14] Epidermal tillväxtfaktorreceptor/Epidermal Growth Factor receptor (EGFR).

2 Hälsoekonomi

Företaget har genomfört en kostnadsnyttoanalys med hjälp av en partitioned survival-modell, se figur 8. I modellen jämförs Tukysa i kombination med trastuzumab och kapecitabin med endast trastuzumab och kapecitabin.

Modellen består av fyra hälsotillstånd: progressionsfri, progredierad på grund av hjärnmetastaser, progredierad av annan anledning och död. Samtliga hälsotillstånd är associerade med specifika kostnader och livskvalitetsvikter. Alla patienter startar i det progressionsfria hälsotillståndet. Överlevnad (progressionsfri och total) samt tid på behandling är modellerade efter Kaplan-Meier (KM)-estimat från HER2CLIMB-studien.

Genomsnittsåldern för patienter vid behandlingsstart är 54 år i enlighet med medelåldern för påbörjad behandling i HER2CLIMB. Kostnader och hälsoeffekter diskonteras med en årlig diskonteringsränta om tre procent. Företaget antar en livstidshorisont motsvarande 20 år i sina beräkningar. Längden på en cykel i modellen motsvarar en vecka.



Figur 8. Företagets hälsoekonomiska modell

TLV:s bedömning: TLV bedömer det lämpligt att använda kapecitabin i den hälsoekonomiska analysen, då denna behandling har en lägre månadskostnad per patient än vinorelbin.

2.1 Effektmått

Kliniska data från HER2CLIMB som används i den hälsoekonomiska modellen baseras på datauttaget med brytdatumet den 4 september 2019, vilket resulterar i en maximal uppföljningstid om cirka 33 månader. Data från en senare brytpunkt (8 februari 2021) finns att tillgå. Företaget har valt att inte inkludera dessa i sin analys.

2.1.1 Klinisk effekt

De viktigaste effektmåtten i företagets hälsoekonomiska modell är PFS och OS. Eftersom modellens tidshorisont (20 år) överskrider uppföljningstiden från studien som ligger till grund för effektuppskattningarna har företaget extrapolerat sina data. Företaget tillämpar en one-piece-metod, vilket betyder att extrapolerade data används redan från inledande modellcykel. Val av extrapoleringsfördelning baseras på statistisk passform till KM-estimaten utifrån AIC- och BIC-värden, visuell inspektion samt vilka fördelningar som genererar kliniskt rimliga

överlevnadskurvor. Avseende klinisk rimlighet nämner företaget att hasarderna i behandlingsarmarna, det vill säga den momentana risken för att progrediera eller avlida, bör vara avtagande och så småningom konvergera när effekten av respektive behandling avtar. Utifrån kriterierna företaget satt upp väljer de att extrapolera PFS och OS med en log-normal respektive log-logistisk fördelning, se figur 9 och 10.

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

Figur 9. KM-estimat och extrapolerad PFS i företagets grundscenario

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

Figur 10. KM-estimat och extrapolerad OS i företagets grundscenario

Tid till hjärnmetastaser

I en post-hoc-analys har tiden till uppkomst av nya hjärnmetastaser samt progression av redan befintlig hjärnmetastas hos ITT-populationen i HER2CLIMB-studien analyserats [14]. Företaget använder KM-estimaten i sin hälsoekonomiska analys för att identifiera andelen patienter som progredierar med hjärnmetastaser. Företaget presenterar dock ingen subgruppsanalys för patienter med hjärnmetastaser.

TLV:s diskussion

Extrapolering av OS

Den log-logistiska fördelningen skattar en ettårsöverlevnad i kontrollarmen som stämmer väl överens med den OS som uppmätts i HER2CLIMB vid brytpunkten 8 februari 2021 [15]. Vid senare tidpunkter tenderar dock företagets modellering att underskatta överlevnaden i kontrollarmen, se tabell 3 nedan.

Företaget har valt att inte inkomma med underlag som stödjer att deras val av extrapoleringsfördelning uppvisar bäst statistisk passform till KM-estimaten från den senaste brytpunkten.

I TLV:s grundscenario extrapoleras OS med en exponentialfördelning som modellerar en överlevnad i kontrollarmen som stämmer bättre överens med uppdaterade studiedata från HER2CLIMB-studien, se tabell 3.

Tabell 3. OS i kontrollarmen

Tid	Företagets grundscenario (log-logistisk fördelning)	TLV:s grundscenario (exponentialfördelning)	KM-estimat från HER2CLIMB (brytpunkt 4 september 2019)	KM-estimat från HER2CLIMB (brytpunkt 8 februari 2021)
1 år	[--]%	64%	62%	65%
2 år	[--]%	41%	27%	40%
3 år	[--]%	26%	-	28%
4 år	[--]%	17%	-	24%

Extrapolering av PFS
Valet av extrapoleringsfördelning för PFS har en begränsad påverkan på kostnaden per vunnen QALY. Utifrån visuell inspektion stämmer företagets modellerade PFS väl överens med den PFS som observerats i HER2CLIMB, uppmätt vid den senaste brytpunkten (se avsnitt 1.4.1). TLV har inga invändningar mot företagets antaganden.

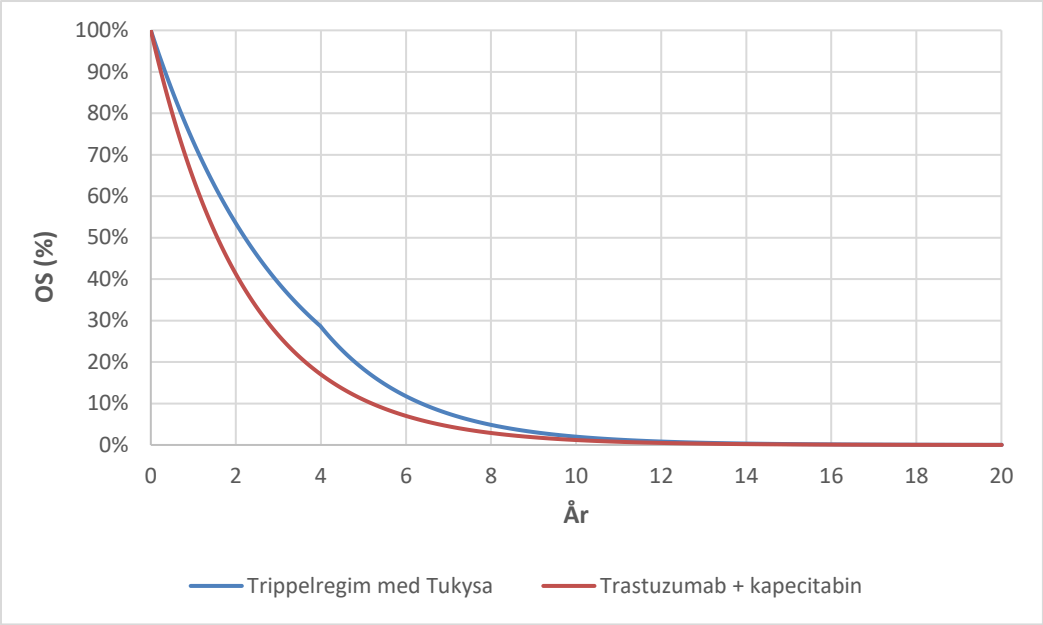
Relativ effekt
Företaget modellerar en effektfördel för Tukysa-armen under hela modellens tidshorisont. Detta innebär att enstaka patienter i Tukysa-armen antas vara vid liv efter 20 år medan samtliga patienter i kontrollarmen beräknas ha avlidit efter cirka 12 år. TLV bedömer att detta antagande inte är motiverat utifrån underlaget som företaget inkommit med, då uppföljningstiden i HER2CLIMB-studien är begränsad till cirka fyra år.

Enligt TLV:s kliniska expert har prognosen för patienter med HER2-positiv metastaserad bröstcancer förbättrats under de senaste åren. Trots att tiden till progression förkortas för varje behandlingslinje är det möjligt för vissa patienter aktuella för behandling med Tukysa att uppnå långtidsöverlevnad. Sannolikheten för detta är störst hos patienter som uppnår komplett remission. TLV:s kliniska expert framhäver dock att alla skattningar av förväntad långtidsöverlevnad hos HER2-positiva patienter i tredje behandlingslinjen är förenade med stora osäkerheter. Detta beror på att tillgången till kliniska data över långtidsöverlevnad fortfarande är mycket begränsad.

[----------]. Detta medför att TLV inte finner det rimligt att modellera en lägre mortalitetsrisk för patienter i Tukysa-armen [----------].

I TLV:s grundscenario justeras hasardkvoten till 1 efter fyra år, vilket innebär samma mortalitetsrisk för patienter i båda armarna efter fyra år. Samtliga patienter i båda armarna antas ha avlidit efter cirka 10 år, se figur 11.

Justeringen resulterar i att skillnaden i progredierad överlevnad mellan behandlingsarmarna minskar, vilket förefaller vara rimligt då TLV:s kliniska expert menar att det inte finns något som talar för att patienter som får kombinationsbehandling med tyrokinashämmare skulle svara annorlunda på behandling vid återfall.



Figur 11. Extrapolerad OS i TLV:s grundscenario

TLV:s bedömning: I TLV:s grundscenario extrapoleras PFS och OS med en log-normal fördelning respektive exponentialfördelning. Efter fyra år antas mortalitetsrisken i båda armarna vara densamma. TLV redovisar även känslighetsanalyser där extrapoleringsfördelning och tidpunkten för samma mortalitetsrisk i båda armarna justeras.

2.1.2 Hälsorelated livskvalitet

Inom ramen för HER2CLIMB-studien har information om patienternas livskvalitet samlats in med hjälp av EQ-5D-5L. Livskvalitet mättes vid fyra behandlingscykler samt en gång i det progredierade tillståndet. Företaget har konverterat data till EQ-5D-3L och omvandlat denna till index-värden med hjälp av den brittiska tariffen. Dessa används sedan för att skatta nyttovikter med hjälp av följande linjära funktion:

$$Nyttovikt = 0{,}798 - 0{,}0648 * utan\ behandling$$

”Utan behandling” är en dummy-variabel som antar värdet 1 för en patient som befinner sig i det progredierade tillståndet och värdet 0 för en patient som är progressionsfri. Företaget menar att det är fördelaktigt att skatta nyttovikter med hjälp av den linjära funktionen ovan då den tar hänsyn till korrelationen som uppstår på grund av upprepade mätningar på samma patient. Nyttovikterna som företaget tillämpar i sitt grundscenario presenteras i tabell 4.

Tabell 4. Nyttovikter i företagets grundscenario

Tillstånd	Nyttovikt
Progressionsfri	0,798
Progredierad sjukdom	0,734

Ett avdrag om 0,151 görs från nyttovikterna då en patient progredierar på grund av hjärnmetastaser.

Biverkningar

Företaget beaktar inte livskvalitetsförluster till följd av biverkningar då de menar att dessa bör påverka hur patienter fyller i frågeformulär, exempelvis EQ-5D-5L. Livskvalitetsförlusterna antas således redan vara inkluderade i nyttovikterna.

TLV:s diskussion

TLV bedömer det fördelaktigt att den hälsoekonomiska analysen utgår från nyttovikter baserade på data från samma kliniska studie som använts för att skatta Tukysas behandlingseffekt (HER2CLIMB). Nyttovikten i det progredierade tillståndet är dock högre än vad TLV antagit i det progressionsfria tillståndet i utredningen av Enhertu (dnr 476/2021), där utvärderad indikation var patienter med icke-respektabel eller metastaserad HER2-positiv bröstcancer i tredje linjen. Nyttovikterna är även högre än vad TLV antagit i utredningen av Kadcyla (dnr 611/2019), där utvärderad indikation var patienter med HER2-positiv bröstcancer i andra linjen. Detta indikerar enligt TLV att nyttovikterna i företagets grundscenario möjligen är överskattade, men det är osäkert i vilken utsträckning.

Skattad livskvalitet hos normalbefolkningen i motsvarande ålder som genomsnittspatienten i företagets modell uppgår till cirka 0,84 [18]. Enligt TLV:s kliniska expert mår patienter med HER2-positiv, lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer i tredje linjen sannolikt sämre än normalbefolkningen även då de är progressionsfria. Detta kan främst förklaras av biverkningar orsakade av aggressiv kemoterapi. Patienter som har progredierat mår, enligt TLV:s kliniska expert, sannolikt ännu sämre som en följd av sjukdomssymptom och psykiskt lidande.

I företagets modell är det möjligt att använda behandlings- och cykelspecifika nyttovikter som baseras på uppmätt livskvalitet i HER2CLIMB-studien. Då dessa appliceras antas patienter i kontrollarmen ha en högre livskvalitet än patienter i Tukysa-armen i cykel tre till sex samt i det progredierade tillståndet, varför kostnaden per vunnen QALY ökar. Ingen statistiskt signifikant skillnad i uppmätt livskvalitet avseende ångest, rörlighet, smärta, egenvård och vardaglig aktivitet kunde dock observeras mellan behandlingsarmarna i HER2CLIMB-studien.

TLV:s bedömning: TLV bedömer det lämpligt att utgå från de tillståndsspecifika nyttovikterna som företaget tillämpar i sitt grundscenario. TLV justerar ner företagets nyttovikter i en känslighetsanalys. TLV redovisar även känslighetsanalyser med cykel- och behandlingsspecifika samt åldersjusterade nyttovikter.

2.2 Kostnader och resursutnyttjande

2.2.1 Kostnader för läkemedlet

I tabell 5 presenteras de läkemedel och förpackningar som är inkluderade i företagets hälsoekonomiska analys.

Tabell 5. Läkemedelspriser

Läkemedel	Beredningsform	Styrka	Förpacknings-Storlek	Pris
Tukysa	Tablett	150 mg	84 tabletter	64 640,13 kr
Trastuzumab (IV)	Koncentrat till infusionsvätska	150 mg	1 injektionsflaska	561,12 kr
Kapecitabin	Tablett	500 mg	120 tabletter	43,20 kr

Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, regionerna och företaget. Inom ramen för dessa överläggningar har företaget och regionerna kommit överens om att teckna en sidoöverenskommelse. Sidoöverenskommelsen omfattar all försäljning av Tukysa inom läkemedelsförmånerna från den 1 maj 2022. Genom sidoöverenskommelsen åtar sig företaget att betala en del av kostnaden för användningen av Tukysa till regionerna. Sidoöverenskommelsen innebär således att kostnaderna för användning av Tukysa minskar.

Trastuzumab biosimilarer har introducerats på marknaden. Företaget har därför i sitt grundscenario antagit att kostnaden för trastuzumab motsvarar 10 procent av kostnaden som utgör

det avtalade priset för Herceptin i region Stockholm. Antagandet om en rabatt om 90 procent baserar företaget på NICE:s utredning av pertuzumab [19].

Företaget antar att patienter delar förpackningar. Detta minskar mängden läkemedel som kasseras. Doseringen i företagets analys baseras på den genomsnittliga uppmätta användningen i HER2CLIMB (datauttag 8 februari 2021).

I tabell 6 återfinns läkemedelskostnad per patient och månad i företagets grundscenario.

Tabell 6. Läkemedelskostnad per patient och månad

Behandling	Cykel	Dosering	Relativ dosintensitet	Kostnad per patient och månad
Trippelregim				
Tukysa	Alla cykler	300 mg 2 gånger dagligen	88,5%	82 915,40 kr
Trastuzumab (IV)	1	8 mg/kg dag 1	100%	2 351,08 kr
	2+	6 mg/kg var tredje cykel	100%	1 799,82 kr
Kapecitabin	Alla cykler	1000 mg/m^2 två gånger om dagen i två cykler. Sedan en cykel utan.	100%	46,80 kr
Trastuzumab + kapecitabin				
Trastuzumab (IV)	1	8 mg/kg dag 1	100%	2 351,08 kr
	2+	6 mg/kg var tredje cykel	100%	1 799,82 kr
Kapecitabin	Alla cykler	1000 mg/m^2 två gånger om dagen i två cykler. Sedan en cykel utan.	100%	48,34 kr

TLV:s diskussion

TLV antar att patienter inte delar förpackningar. Detta ökar mängden läkemedel som kasseras och resulterar i att läkemedelskostnaden per patient ökar. Således ökar de totala läkemedelskostnaderna i båda behandlingsarmarna något.

TLV bedömer att priset på trastuzumab bör vara beräknat utifrån ett viktat genomsnittspris baserat på faktisk försäljning samt avtalade priser i Sveriges regioner. TLV har tagit fram försäljningsdata från februari 2022 samt avtalade priser för fem regioner.[15] Försäljning är baserad på total försäljning av trastuzumab oavsett indikation. Det viktade genomsnittliga priset för trastuzumab som används i TLV:s grundscenario blir därmed 816 kronor per förpackning. Det genomsnittliga priset skiljer sig från priset som företaget utgår från, men eftersom priset är så pass lågt i relation till läkemedelskostnaden för Tukysa påverkas inte resultatet nämnvärt.

Kapecitabin ingår i periodens vara-systemet. TLV utgår från ett genomsnittligt försäljningspris för den produkt som är periodens vara i utbytesgruppen med lägst enhetskostnad de tre senaste månaderna (januari-december-november[16]). Det genomsnittliga priset för de tre senaste månaderna är 631 kronor. Det genomsnittliga periodens vara-priset skiljer sig från priset som företaget utgår från, men eftersom priset är så pass lågt i relation till läkemedelskostnaden för Tukysa påverkas inte resultatet nämnvärt.

Behandlingsduration

Behandlingsduration i företagets analys baseras på TTD-kurvor. TTD är en förkortning för *time to treatment discontinuation,* vilket betyder tid till avslut av behandling. TTD-kurvorna

[15] Region Stockholm/Gotland, Region Skåne, Region Kronoberg, Region Örebro län och Region Västerbotten
[16] TLV utgår från den första publicerade listan av periodens vara. Det innebär att TLV inte tar inte hänsyn till eventuella ändringar av periodens vara under de aktuella månaderna.

är baserade på TTD-data från HER2CLIMB och antas ligga under eller vara lika med PFS, då behandling med Tukysa endast ska fortsätta fram till sjukdomsprogress eller oacceptabel toxicitet.

Företaget tillämpar en two-piece-metod och utgår från KM-estimaten fram till månad 20 då [----------] i Tukysa- respektive kontrollarmen står kvar på behandling. Därefter modelleras resterande TTD med en exponentialfördelning, se figur 12. Den konstanta hasarden i respektive arm motsvarar genomsnittet av de hasarder som observerats under de 20 första månaderna i HER2CLIMB. Detta bedöms av företaget vara ett lämpligt tillvägagångssätt då TTD-data från studien anses vara mogna.

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

Figur 12. KM-estimat och extrapolerad TTD i företagets grundscenario

TLV:s diskussion

Från tidpunkten då företagets extrapolering tar vid (20 månader) observeras ett större, konstant avstånd mellan PFS- och TTD-kurvan i Tukysa-armen än i kontrollarmen. Behandling med både Tukysa och kapecitabin kan orsaka gastrointestinala biverkningar. Studieresultat från HER2CLIMB (datauttag 8 februari 2021) visar att trippregim med Tukysa orsakade biverkningar hos en något större andel patienter jämfört med placebokombinationen. En förhållandevis låg andel av patienterna i båda armarna avbröt dock behandling på grund av oacceptabel toxicitet (12,9 respektive 11,7 procent). De vanligaste orsakerna till avbruten behandling på grund av toxicitet i Tukysa-armen var biverkningar i mag- och tarmkanalen samt förhöjt ALAT. Mediantiden till debut för dessa biverkningar var 12 respektive 37 dagar [17].

Med anledning av detta bör TTD- och PFS-kurvorna i båda armarna ligga längre ifrån varandra under modellens tidigare cykler då patienter avbryter behandling på grund av toxicitet, men borde sedan rimligtvis konvergera då avbruten behandling i stället främst beror på progression. Detta talar mot det större avståndet mellan TTD- och PFS-kurvorna i Tukysa-armen.

TLV har bett företaget redovisa hur valet av extrapoleringsfördelning påverkar modelleringen av TTD. Företaget har valt att i stället inkomma med en modellkomplettering där HR_{TTD}, det vill säga den relativa risken för att avbryta behandling, kan justeras.[17] På detta sätt illustrerar företaget hur resultatet påverkas av olika antaganden om behandlingslängd i Tukysa-armen.

TLV:s bedömning: TLV bedömer det fördelaktigt att behandlingsduration modelleras efter TTD-estimat som är näst intill fullständiga. Företagets antagande om ett större, konstant avstånd mellan TTD- och PFS-kurvan i Tukysa-armen är dock förenat med vissa osäkerheter. TLV:s grundscenario utgår därför från ett mer konservativt antagande där den relativa risken

[17] HR=1 utgör företagets grundscenario.

för att avbryta behandling ökas med 20 procent (HR_{TTD} uppgår till 1,2). Justeringen resulterar i att avståndet mellan TTD- och PFS-kurvan i Tukysa-armen minskar något. TLV redovisar även känslighetsanalyser där behandlingsduration modelleras efter PFS samt där HR_{TTD} varieras.

Vårdkostnader och resursutnyttjande

Företagets modell inkluderar kostnader för rutin- och sjukhusvård, se tabell 7. Företagets val av vårdbesök samt andel patienter som nyttjar dessa baseras på utlåtanden från företagets kliniska expert. Kostnaderna för respektive vårdbesök är hämtade från Södra-, Sydöstra- och Västra sjukvårdsregionens prislistor från 2021 samt Socialstyrelsens viktlistor för NordDRG från 2021.

Tabell 7. Enhetskostnader för rutin- och sjukhusvård

Besök	Enhetskostnad
Onkolog	3147 kr
Specialistsjuksköterska	1463 kr
Sjuksköterska	1463 kr
Test av leverfunktion	393 kr
Ekokardiografi	2924 kr
Magnetkameraundersökning (hjärna)	3547 kr
Strålbehandling (hjärna)	12 257 kr

De totala kostnaderna för vårdbesök i respektive sjukdomsstadium, per patient och månad presenteras i tabell 8. Majoriteten av kostnaderna utgörs av indirekta kostnader.

Tabell 8. Vårdkostnader per patient och månad

Sjukdomsstadium	Direkta kostnader	Indirekta kostnader
Progressionsfri	3617,67 kr	28 000 kr
Progredierad utan hjärnmetastaser	4663,78 kr	49 000 kr
Progredierad med hjärnmetastaser	13 864,46 kr	56 000 kr

TLV:s bedömning: Justeringar av företagets antaganden om vårdkostnader har en begränsad påverkan på resultatet då indirekta kostnader exkluderas. TLV har därför inte bedömt huruvida de är rimliga eller inte.

Efterföljande behandling

Företaget inkluderar kostnader för efterföljande behandling. Då HER2CLIMB är en internationell studie där många patienter erhöll efterföljande behandlingar som inte används i Sverige har företaget tagit hjälp av sin kliniska expert för att bedöma vilka behandlingar som är aktuella i fjärde linjen. I företagets modell antas 50 procent av patienterna som fått behandling i tredje linjen få behandling i fjärde linjen. Företaget antar att samma efterföljande behandling ges i båda behandlingsarmarna.

I tabell 9 nedan presenteras de efterföljande behandlingar som inkluderas i företagets analys. I tabellen inkluderas även information om andel patienter som får respektive behandling samt kostnader för dessa.

Tabell 9. Efterföljande behandling

Efterföljande behandling	Andel patienter	Kostnad per patient
Trastuzumab, cykel 1	50%	2 351,08 kr

Trastuzumab, cykel 2+	50%	13 069,61 kr
Lapatinib (+trastuzumab)	7,5%	161 171,74 kr
Vinorelbin (+trastuzumab), cykel 1	12,5%	8 336,30 kr
Vinorelbin (+trastuzumab), cykel 2+	12,5%	122 337,54 kr
Eribulin	12,5%	214 852,44 kr

TLV:s diskussion

Vinorelbin ingår i periodens vara-systemet. TLV utgår från ett genomsnittligt försäljningspris för den produkt som är periodens vara i utbytesgruppen med lägst enhetskostnad de tre senaste månaderna (januari-december-november[18]). De genomsnittliga priserna för de tre senaste månaderna är 644 kronor (30 mg) och 1734 kronor (80 mg). Det genomsnittliga periodens vara-priset skiljer sig från priset som företaget utgår från, men eftersom priset är så pass lågt i relation till läkemedelskostnaden för Tukysa påverkas inte resultatet nämnvärt.

Företagets antagande om andelen patienter som erhåller behandling i fjärde linjen stämmer väl överens med TLV:s antaganden i utredningen av Enhertu (dnr 476/2021). I företagets grundscenario antas patienter i Tukysa-armen ha en längre progredierad överlevnad än patienter i kontrollarmen, samtidigt som de antas ha något lägre kostnader för efterföljande behandling. Detta indikerar att kostnaderna för efterföljande behandling i Tukysa-armen möjligen är underskattade.

TLV:s bedömning: TLV presenterar känslighetsanalyser där kostnader för efterföljande behandling justeras.

Administreringskostnader

Företagets modell antar en administreringskostnad om 3 110 kronor för intravenös dosering med hänvisning till Region Örebro läns prislista för 2021. I företagets grundscenario antas samtlig administrering av trastuzumab ske intravenöst. Administreringskostnaden för oral samt subkutan dosering av läkemedel antas vara 0 kronor.

TLV:s bedömning: TLV utgår från en administreringskostnad om 5 878 kronor per intravenös dosering, med hänvisning till Södra sjukvårdsregionens prislista för 2021.

2.2.2 Övriga direkta kostnader

Företaget inkluderar kostnader som uppkommer till följd av biverkningar. Resultatet påverkas marginellt av justeringar i dessa kostnader varför TLV inte har bedömt huruvida de är rimliga eller inte.

Företaget antar en engångskostnad om 90 000 kronor för vård i livets slutskede oavsett behandling och hänvisar till TLV:s utredning av Kadcyla (dnr 611/2019).

2.2.3 Indirekta kostnader

Indirekta kostnader inkluderas i företagets grundscenario. Företaget antar att 50 och 12,5 procent av de progressionsfria respektive progredierade patienterna är arbetsföra. Detta antagande baseras på utlåtanden från företagets kliniska expert. Produktivitetsvinsten beräknas med hjälp av genomsnittslönen hos befolkningen i Sverige. Denna och antalet arbetstimmar per person och år har företaget hämtat från SCB [20] och OECD [21].

TLV:s bedömning: TLV redovisar företagets resultat med och utan indirekta kostnader. Indirekta kostnader exkluderas i TLV:s grundscenario, med hänvisning till TLV:s etiska plattform.

[18] TLV utgår från den första publicerade listan av periodens vara. Det innebär att TLV inte tar inte hänsyn till eventuella ändringar av periodens vara under de aktuella månaderna.

3 Resultat

Enligt resultatet från företagets grundscenario, som presenteras i avsnitt 3.1.2, uppgår kostnaden per vunnen QALY till cirka 1 miljon kronor för Tukysa i kombination med trastuzumab och kapecitabin jämfört med endast trastuzumab och kapecitabin. När indirekta kostnader exkluderas uppgår kostnaden per vunnen QALY till cirka 1,1 miljoner kronor. Företaget har även inkommit med känslighetsanalyser vilka sammanfattas i avsnitt 3.1.3.

I TLV:s grundscenario uppgår kostnaden per vunnen QALY till cirka 1 miljon kronor, se avsnitt 3.2.2. Utöver grundscenariot presenterar TLV även känslighetsanalyser, vilka redovisas i avsnitt 3.2.3.

3.1 Företagets grundscenario

3.1.1 Viktiga antaganden i företagets grundscenario

- PFS och OS extrapoleras med en log-normalfördelning respektive log-logistisk fördelning.
- Modellerad effektfördel för Tukysa, med avseende på mortalitetsrisk, under hela modellens tidshorisont.
- Företaget tillämpar en two-piece-metod och modellerar TTD efter näst intill fullständiga KM-estimat under 20 månader. Därefter modelleras resterande TTD med en exponentialfördelning.
- Indirekta kostnader inkluderas.

3.1.2 Resultat i företagets grundscenario

Tabell 10. Resultat i företagets grundscenario inkl. indirekta kostnader, exkl. sidoöverenskommelse

	Trippelregim	Trastuzumab + kapecitabin	Skillnad
Läkemedelskostnader	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Administreringskostnader	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Övriga sjukvårdskostnader	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Totala kostnader	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Progressionsfria levnadsår (odiskonterade)	[--]	[--]	[--]
Progredierade levnadsår utan hjärnmetastaser (odiskonterade)	[--]	[--]	[--]
Progredierade levnadsår med hjärnmetastaser (odiskonterade)	[--]	[--]	[--]
Levnadsår (odiskonterade)	[--]	[--]	[--]
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	[--]	[--]	[--]
Kostnad per vunnet levnadsår	[--] **kr**		
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	**1 012 841 kr**		

Tabell 11. Resultat i företagets grundscenario exkl. indirekta kostnader, exkl. sidoöverenskommelse

	Trippelregim	Trastuzumab + kapecitabin	Skillnad
Läkemedelskostnader	[--] kr	[--] kr	[--] kr

Administreringskostnader	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Övriga sjukvårdskostnader	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Totala kostnader	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Progressionsfria levnadsår (odiskonterade)	[--]	[--]	[--]
Progredierade levnadsår utan hjärnmetastaser (odiskonterade)	[--]	[--]	[--]
Progredierade levnadsår med hjärnmetastaser (odiskonterade)	[--]	[--]	[--]
Levnadsår (odiskonterade)	[--]	[--]	[--]
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	[--]	[--]	[--]
Kostnad per vunnet levnadsår	[--] **kr**		
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	**1 139 945 kr**		

3.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företaget har genomfört ett antal känslighetsanalyser som visar att [----------] har störst inverkan på resultatet. Företagets känslighetsanalyser presenteras i tabell 12.

Tabell 12. Företagets känslighetsanalyser inkl. indirekta kostnader, exkl. sidoöverenskommelse

Parameter	Grundscenario	Känslighetsanalys	Kostnad per QALY
Grundscenario			**1 012 841 kr**
Tidshorisont	20 år	1 år	[--] kr
		2 år	[--] kr
		5 år	[--] kr
		10 år	[--] kr
		15 år	[--] kr
Diskonteringsränta	Kostnader 3% resp. hälsoeffekter 3%	5% resp. 5%	[--] kr
		3% resp. 0%	[--] kr
Extrapolering för PFS	Log-normal	Exponential	[--] kr
		Log-logistisk	[--] kr
		Generaliserad gamma	[--] kr
Extrapolering för OS	Log-logistisk	Exponential	[--] kr
		Weibull	[--] kr
		Log-normal	[--] kr
Behandlingsduration	TTD	PFS	[--] kr
Progression pga hjärn-metastaser	Inkluderas	Exkluderas	[--] kr
Avdrag från nyttovikter pga hjärnmetastaser	-0,151	Inget avdrag	[--] kr
Indirekta kostnader	Inkluderas	Exkluderas	[--] kr
Behandlingsspecifika nyttovikter	Nej	Ja	[--] kr

3.2 TLV:s grundscenario

3.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario

- PFS och OS extrapoleras med en log-normal respektive exponentialfördelning.
- Mortalitetsrisken i båda behandlingsarmarna antas vara densamma efter fyra år ($HR_{OS} = 1$).
- Den relativa risken för att avbryta behandling antas vara 20 procent högre än i företagets grundscenario ($HR_{TTD} = 1{,}2$).
- Indirekta kostnader exkluderas.

3.2.2 Resultat i TLV:s grundscenario

Tabell 13. TLV:s grundscenario, exkl. sidoöverenskommelse

	Trippelregim	Trastuzumab + kapecitabin	Skillnad
Läkemedelskostnader	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Administreringskostnader	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Övriga sjukvårdskostnader	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Totala kostnader	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Progressionsfria levnadsår (odiskonterade)	1,30	0,66	0,64
Progredierade levnadsår utan hjärnmetastaser (odiskonterade)	1,56	1,32	0,24
Progredierade levnadsår med hjärnmetastaser (odiskonterade)	0,07	0,29	-0,22
Levnadsår (odiskonterade)	2,93	2,27	0,67
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	2,10	1,58	0,51
Kostnad per vunnet levnadsår	[--] **kr**		
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	[--] **kr**		

Tabell 14. TLV:s grundscenario, inkl. sidoöverenskommelse

	Trippelregim	Trastuzumab + kapecitabin	Skillnad
Läkemedelskostnader	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Administreringskostnader	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Övriga sjukvårdskostnader	[--]kr	[--] kr	[--] kr
Totala kostnader	[--] kr	[--] kr	511 729 kr
Progressionsfria levnadsår (odiskonterade)	1,30	0,66	0,64
Progredierade levnadsår utan hjärnmetastaser (odiskonterade)	1,56	1,32	0,24
Progredierade levnadsår med hjärnmetastaser (odiskonterade)	0,07	0,29	-0,22
Levnadsår (odiskonterade)	2,93	2,27	0,67
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	2,10	1,58	0,51
Kostnad per vunnet levnadsår	**844 804 kr**		

Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	**994 220 kr**

3.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

TLV har genomfört känslighetsanalyser för variabler med viss eller stor osäkerhet, se tabell 14.

I TLV:s känslighetsanalyser varierar kostnaden per vunnen QALY mellan cirka 800 000 och 1,2 miljoner kronor. De flesta känslighetsanalyser TLV genomfört visar att resultatet är stabilt och att kostnaden för behandling med Tukysa är rimlig i förhållande till nyttan.

Tabell 14. TLV:s känslighetsanalyser, inkl. sidoöverenskommelse

Parameter	Grundscenario	Känslighetsanalys	Kostnad/QALY
Grundscenario			**994 220 kr**
Extrapolering av OS	Exponential	Log-logistisk	806 641 kr
Extrapolering av PFS	Log-normal	Exponential	1 024 455 kr
Relativ mortalitetsrisk	HR=1 efter 4 år	HR=1 efter 4,5 år	953 500 kr
		HR=1 efter 5 år	921 848 kr
Nyttovikter	Företagets grundscenario	-5%	1 043 642 kr
		Åldersjusterade	1 000 515 kr
		Behandlings- och cykelspecifika	1 236 723 kr
Behandlingsduration	HR=1,2	Företagets grundscenario	894 891 kr
		HR=1,1	942 279 kr
		HR=1,3	1 044 729 kr
Kostnader för efterföljande behandling i Tukysa-armen	Företagets grundscenario	+10%	1 012 777 kr
		+20%	1 031 333 kr
Relativ dosintensitet	Företagets grundscenario	100%	1 106 284 kr
		90%	1 005 987 kr
		80%	905 926 kr
Diskonteringsränta	3%	0%	937 143 kr
		5%	1 031 423 kr
Tidshorisont	20 år	10 år	1 013 604 kr
		15 år	997 240 kr

3.2.4 Osäkerheten i resultaten

Osäkerheten i resultaten bedöms som hög. Detta beror främst på osäkerheter gällande Tukysas långvariga behandlingseffekt.

3.3 Budgetpåverkan

Företaget antar att cirka [--] patienter per år kan komma att vara aktuella för behandling med Tukysa vid metastaserad HER2-positiv bröstcancer i tredje linjen eller senare. Förutsatt att [--] procent av de aktuella patienterna får behandling uppskattar företaget försäljningen till cirka [----------] kronor år 2022. Vidare antar företaget att [--] procent av de aktuella patienterna får behandling med Tukysa år 2026, vilket skulle resultera i en försäljning på cirka [----------] kronor. Företagets beräkningar bygger på att inget annat läkemedel med samma indikation introduceras på marknaden.

TLV:s diskussion

NT-rådet har nyligen utfärdat en positiv rekommendation om Enhertu (se avsnitt 1.3.1). Denna information fanns inte tillgänglig när företaget gjorde beräkningar om produktens budgetpåverkan.

3.4 Samlad bedömning av resultaten

TLV har utrett Tukysa i kombination med trastuzumab och kapecitabin för vuxna patienter med human epidermal tillväxtfaktorreceptor (HER)-2-positiv, lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer som har fått minst 2 tidigare anti-HER2-riktade behandlingsregimer. Relevant jämförelsealternativ utgörs av behandling med trastuzumab i kombination med kemoterapi, företrädelsevis kapecitabin eller vinorelbin.

TLV bedömer osäkerheten i företagets hälsoekonomiska analys som hög. Detta beror främst på osäkerheter gällande relativ effekt och Tukysas långvariga behandlingseffekt.

Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, regionerna och företaget. Inom ramen för dessa överläggningar har företaget och regionerna kommit överens om att teckna en sidoöverenskommelse. Sidoöverenskommelsen innebär att kostnaderna för användning minskar. Underlag till sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.

I TLV:s grundscenario uppgår kostnaden till cirka 1 miljon kronor per vunnen QALY. I TLV:s känslighetsanalyser varierar kostnaden per vunnen QALY mellan cirka 800 000 och 1,2 miljoner kronor. De flesta känslighetsanalyser TLV genomfört visar att resultatet är stabilt och att kostnaden för behandling med Tukysa är rimlig i förhållande till nyttan.

Med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen bedömer TLV att kostnaden per vunnen QALY för Tukysa inte överstiger den kostnad som TLV bedömer som rimlig för behandling av tillstånd med mycket hög svårighetsgrad.

4 Subvention och prisnivåer i andra länder

4.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

CADTH, HTA-myndigheten i Kanada, har beslutat att rekommendera Tukysa om särskilda villkor uppfylls. Detta innebär bland annat att patienternas sjukdom måste uppfylla särskilda kriterier och att företaget sänker listpriset [22]. SMC, den skotska HTA-myndigheten, har beslutat att läkemedlet ska rekommenderas för användning förutsatt att företaget tillhandahåller produkt enligt sekretessbelagt avtal som innefattar en rabatt på listpriset [23].

Det pågår en utvärdering av Tukysa hos National Institute for Health and Care Excellence (NICE) i England. Utvärderingen beräknas publiceras i april 2022 [24]. Det pågår även en utvärdering av Tukysa hos danska Medicinrådet [25].

4.2 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder

Av TLV:s instruktion (2007:1206) framgår att myndigheten ska jämföra prisnivån i Sverige med prisnivån i andra länder för relevanta produkter på läkemedelsområdet. Detta är en del av TLV:s bakgrundsanalyser och avser den internationella marknaden för aktuell produkt.

Information om eller jämförelser med andra länders priser är inte ett beslutskriterium för TLV utan syftar till att fördjupa förståelsen för marknaden och stödja arbetet med att säkerställa fortsatt god tillgång till läkemedel inom förmånerna. Inom ramen för bakgrundsanalysen är information om bl. a. pris, försäljningsvolymer och subventionsstatus i andra jämförbara länder värdefull.

Vi har bett företaget att lämna tillgänglig information om senast aktuella priser, godkända indikationer, försäljningsvolymer, samt subventionsstatus för deras produkt i jämförbara länder.

Nedan följer de uppgifter företaget lämnat in.

Information sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

5 Regler och praxis

5.1 Den etiska plattformen

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

5.2 Författningstext m.m.

Grunder för den etiska plattformen framgår av 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Denna paragraf och andra aktuella bestämmelser framgår av bilaga 1.

6 Sammanvägning

Tukysa, i kombination med trastuzumab och kapecitabin, är avsett för behandling av vuxna patienter med HER-2-positiv, lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer som har fått minst 2 tidigare anti-HER2-riktade behandlingsregimer. Aktiv substans i Tukysa är tukatinib, en proteintyrosinkinashämmare av HER2/3. Baserat på den europeiska läkemedelsmyndighetens nytta/riskbedömning av Tukysa utfärdades ett marknadsgodkännande i hela EU den 11 februari 2021.

Bröstcancer, motsvarar ungefär 30 procent av samtliga cancerfall hos kvinnor. 13 procent av alla nyupptäckta bröstcancerfall som anmäldes till nationella kvalitetsregistret för bröstcancer 2020 rapporterades överuttrycka HER-2. Metastaserad eller tidigare behandlad lokalt avancerad bröstcancer är en allvarlig sjukdom som för de flesta är obotlig och leder till förtida död.

Särskilt dålig prognos ses hos patienter som utvecklar hjärnmetastaser. TLV bedömer därför det aktuella tillståndets svårighetsgrad som mycket hög.

TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till Tukysa i kombination med trastuzumab och kapecitabin är trastuzumab i kombination med kemoterapi. Kemoterapi utgörs av vinorelbin eller kapecitabin. Bedömningen baseras på nationella vårdprogrammet och utlåtande från TLV:s kliniska expert.

Effekt och säkerhet av Tukysa, som tillägg till trastuzumab och kapecitabin, har utvärderats i en placebokontrollerad randomiserad fas-II studie innefattande patienter med lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer (n=612). Närmare hälften av patienterna i studien hade hjärnmetastaserad sjukdom eller tidigare sjukdomshistorik med hjärnmetastaser. Behandling med tukatinib, som tillägg till trastuzumab och kapecitabin, förlänger tiden till progression och ger längre total överlevnad (OS) jämfört med enbart trastuzumab-kapecitabin. Primärt effektmått var progressionsfri överelevnad (PFS) för de första 480 patienterna randomiserade till studien och var för tukatinib-kombination i median 7,8 månader och för placebo-kombination 5,6 månader. Hasardkvot var 0,54 (95% KI: 0,42 - 0,71, p <0,001). För patienter med hjärnmetastaser vid baslinjen observerades en förbättring av PFS på 2,2 månader vid behandling med tukatinib-kombination i jämförelse med placebo-kombination, HR var 0,48 (95% KI: 0,34 - 0,69, p <0,001). För patienter behandlade med tukatinib-kombination var OS i median 24,7 månader och för placebo-kombination 19,2 månader (databrytpunkt från 2021). HR var 0,73 (95% KI: 0,59 - 0,90, p= 0,004). TLV bedömer att evidensen för en kliniskt relevant behandlingseffekt på PFS och OS är god då resultateten bygger på en randomiserad kontrollerad studie med en av TLVs relevanta jämförelsealternativ som komparator.

Läkemedelskostnaden för Tukysa uppgår till cirka 83 000 kronor per patient och månad vid ansökt AUP. Sidoöverenskommelsen som har tillförts detta ärende innebär att kostnaderna för användning minskar.

Företagets hälsoekonomiska underlag består av en hälsoekonomisk modell där Tukysa i kombination med trastuzumab och kapecitabin jämförs med endast trastuzumab och kapecitabin. Företaget uppskattar kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår vid denna jämförelse till cirka 1 miljon kronor. Skillnaden i totala kostnader uppgår till cirka [--] kronor medan antalet vunna kvalitetsjusterade levnadsår uppgår till [--].

TLV har justerat företagets antaganden gällande extrapolerad överlevnad och behandlingslängd. Efter TLV:s justeringar visar den hälsoekonomiska analysen, med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen, på en kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår om cirka 1 miljon kronor vid jämförelse mot trastuzumab och kapecitabin. Skillnaden i totala kostnaden uppgår till cirka 500 000 kronor medan antal vunna kvalitetsjusterade levnadsår uppgår till 0,51. De flesta känslighetsanalyser TLV genomfört visar att resultatet är stabilt och att kostnaden för behandling med Tukysa är rimlig i förhållande till nyttan.

Med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen bedömer TLV att kostnaden per vunnen QALY för Tukysa inte överstiger den kostnad som TLV bedömer som rimlig för behandling av tillstånd med mycket hög svårighetsgrad.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Tukysa ska ingå i läkemedelsförmånerna.

7 Referenser

[1] "Regionala cancercentrum i samverkan, Nationellt vårdprogram bröstcancer 2020-10-22, version 3.4."

[2] Regionalt cancercentrum, Stockholm-Gotland , Nationellt kvalitetsregister för bröstcancer NKBC, interaktiv rapport [Online] Available: https://statistik.incanet.se/brostcancer/

[3] A. Gennari *et al.*, "ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer," *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology,* vol. 32, no. 12, pp. 1475-1495, Dec 2021, doi: 10.1016/j.annonc.2021.09.019.

[4] F. Cardoso *et al.*, "5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5)(†)," (in eng), *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology,* Sep 23 2020, doi: 10.1016/j.annonc.2020.09.010.

[5] "Regionala Cancercentrum i Samverkan, Kvalitetsbilaga för bröstpatologi (KVAST-bilaga): Tillhörande Nationellt vårdprogram för bröstcancer, 2020 jul 28.."

[6] T. Grinda *et al.*, "Evolution of overall survival and receipt of new therapies by subtype among 20 446 metastatic breast cancer patients in the 2008-2017 ESME cohort," *ESMO Open,* vol. 6, no. 3, p. 100114, Jun 2021, doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100114.

[7] C. Bailleux, L. Eberst, and T. Bachelot, "Treatment strategies for breast cancer brain metastases," *Br J Cancer,* vol. 124, no. 1, pp. 142-155, Jan 2021, doi: 10.1038/s41416-020-01175-y.

[8] EMA, "Tukysa: EPAR - Product information," 2022.

[9] EMA, "Tukysa: EPAR - Public assesment report " 2022.

[10] "Enhertu (trastuzumab deruxtekan) vid icke-resektabel eller metastaserad bröstcancer i tredje linjen NT-rådets yttrande till regionerna 2021-12-07."

[11] A. Due; *et al.*, "289P A retrospective population-based observational study in metastatic HER2-positive breast cancer patients in Denmark previously treated with T-DM1," 2021.

[12] K. A. Gelmon *et al.*, "Lapatinib or Trastuzumab Plus Taxane Therapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Advanced Breast Cancer: Final Results of NCIC CTG MA.31," *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology,* vol. 33, no. 14, pp. 1574-83, May 10 2015, doi: 10.1200/JCO.2014.56.9590.

[13] R. K. Murthy *et al.*, "Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer," *The New England journal of medicine,* vol. 382, no. 7, pp. 597-609, Feb 13 2020, doi: 10.1056/NEJMoa1914609.

[14] N. U. Lin *et al.*, "Intracranial Efficacy and Survival With Tucatinib Plus Trastuzumab and Capecitabine for Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer With Brain Metastases in the HER2CLIMB Trial," *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology,* vol. 38, no. 23, pp. 2610-2619, Aug 10 2020, doi: 10.1200/JCO.20.00775.

[15] G. Curigliano *et al.*, "Tucatinib versus placebo added to trastuzumab and capecitabine for patients with pretreated HER2+ metastatic breast cancer with and without brain metastases (HER2CLIMB): final overall survival analysis," *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology,* vol. 33, no. 3, pp. 321-329, Mar 2022, doi: 10.1016/j.annonc.2021.12.005.

[16] S. Genetics, "Statistical Analysis Plan ONT-380-206, V1.0; 07 AUG2019," 2019. [Online]. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02614794.

[17] FASS, "TUKYSA- FASS Vårdpersonal," 2022.

[18] R. Ara and J. E. Brazier, "Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice," *Value Health,* vol. 13, no. 5, pp. 509-18, Aug 2010, doi: 10.1111/j.1524-4733.2010.00700.x.

[19] NICE, "Pertuzumab for adjuvant treatment of HER2-positive early stage breast cancer [TA569]," 2019.
[20] S. S. Sweden. Finding statistics from Statistics Sweden and 27 other authorities. [Online] Available: https://www.scb.se/en/finding-statistics/
[21] OECD, "OECD.Stat." [Online]. Available: https://stats.oecd.org/.
[22] CADTH, "Reimbursement Recommendation Tucatinib (Tukysa), project number: PC0243-000," 2021.
[23] SMC, "tucatinib 50mg and 150mg film-coated tablets (Tukysa®) Seagen Inc, SMC2398.," 2021. [Online]. Available: https://www.scottishmedicines.org.uk/.
[24] NICE, "Tucatinib with trastuzumab and capecitabine for treating HER2-positive unresectable locally advanced or metastatic breast cancer after 2 or more anti-HER2 therapies [ID3828]," 2022.
[25] Medicinrådet, "TUCATINIB (TUKYSA) I KOMB. MED TRASTUZUMAB OG CAPECITABIN - METASTATISK HER2-POSITIV BRYSTKRÆFT," 24 mars 2022. [Online]. Available: https://medicinraadet.dk/.

Bilagor

Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.

8 § första stycket
Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna enligt denna lag. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

10 § Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket får på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

11 § Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller en annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde (förmånsbegränsning). Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

15 § Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

1. kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.