

Hälsoekonomisk bedömning
Klinikläkemedel

Enhertu (trastuzumab deruxtekan)

Utvärderad indikation

Enhertu som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med icke-resektabel eller metastaserad hormonreceptor (HR)-positiv, HER2-låg eller HER2-ultralåg bröstcancer som har fått minst en endokrin behandling för metastaserad sjukdom och som inte anses vara lämpliga för endokrin behandling som nästa behandlingslinje.

GRUNDLÄGGANDE UPPGIFTER	
Företag	Daiichi-Sankyo och AstraZeneca
Produkt	Enhertu (trastuzumab deruxtekan), pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning 100 mg, ATC-kod L01FD04
Utvärderad patientgrupp	Vuxna patienter med icke-resektabel eller metastaserad hormonreceptor (HR)-positiv, HER2-låg eller HER2-ultralåg bröstcancer. I Sverige diagnosticeras cirka 10 000 nya fall av bröstcancer årligen, antal nya patienter med metastaserad bröstcancer beräknas till cirka 1 500 per år.
Företagets prognostiserade försäljning	Företaget uppskattar att cirka [-----] kan bli aktuella för behandling med Enhertu under det första året, vilket motsvarar en marknadsandel om [---] procent. Detta innebär cirka [-----] jämfört med nuläget i gruppen med HER2-ultralåg sjukdom, givet att en stor andel av patienterna med HER2-låg sjukdom förväntas övergå från den redan rekommenderade DB04-indikationen. Företaget har inte uppskattat någon kalkylerad omsättning.
Datum för beslut om expediering av underlag	2026-02-20

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Nina Eissler (medicinsk utredare), Chantelle Murley (hälsoekonom) och Wilmer Larsson (hälsoekonom)

Klinisk expert: Fredrika Killander, överläkare, Skånes Universitetssjukhus Malmö. Hon har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av underlaget i materialet. TLV är inte bundet av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm

Besöksadress: Fleminggatan 14, Stockholm

Telefon: 08 568 420 50

www.tlv.se

TLV:S CENTRALA UTGÅNGSPUNKTER OCH BEDÖMNINGAR	
Relevant jämförelsealternativ	TLV bedömer, i enlighet med företaget, att en korg av kemoterapier bestående av kapecitabin, paklitaxel, och nab-paklitaxel utgör det relevanta jämförelsealternativet till behandling med Enhertu. TLV:s bedömning grundar sig på rekommendationerna i det nationella vårdprogrammet för bröstcancer samt på utlåtande från TLV:s kliniska expert.
Relativ effekt och säkerhet	Klinisk effekt och säkerhet för Enhertu har jämförts med behandlarens val av kemoterapi (ICC) i en randomiserad, öppen, fas III-studie, DESTINY-Breast06. Studien har visat statistiskt signifikant bättre PFS och numeriskt bättre OS för Enhertu jämfört med jämförelsealternativet.
Beskrivning av hälsoekonomisk analys	Kostnadsnyttoanalys i form av en Partitioned Survival Modell (PSM) som består av tre hälsotillstånd: Progressionsfri sjukdom, progredierad sjukdom och död.
Modellering av klinisk effekt	De viktigaste effektmåtten är PFS och OS. Modellens tidshorisont är längre än underliggande KM-data från DESTINY-Breast06 och därför extrapoleras dessa med parametriska fördelningar
Hälsorelaterad livskvalitet	I DESTINY-Breast06 inhämtades data över hälsorelaterad livskvalitet med EQ-5D-5L. Företaget använder behandlingsspecifika nyttovikter för progressionsfria patienter och tillståndsspecifika vikter för progredierade patienter. TLV tillämpar samma antaganden i sin analys.
Viktigaste kostnaderna	Läkemedelskostnaden för Enhertu utgör den största kostnadsposten. I Enhertu-armen uppstår dessa kostnader före sjukdomsprogression, medan patienter i ICC-armen i hög grad får Enhertu som efterföljande behandling. Även kostnaderna för Trodelvy, som används som efterföljande behandling i båda armarna, har stor påverkan på de totala kostnaderna.
Osäkerheter i hälsoekonomiska analysen	Den största osäkerheten i modellen är storleken på den relativa effekten i svensk praxis. Genom att justera upp överlevnaden i jämförelsearmen har TLV minskat denna osäkerhet i den hälsoekonomiska utvärderingen. Det råder även osäkerhet kring i vilken omfattning både Enhertu och Trodelvy ges som efterföljande behandling i Sverige, hur lång behandlingstiden är och skillnaden i livskvalitet mellan behandlingsalternativen efter progression. Dessa faktorer är centrala för resultatet och bidrar därför till osäkerhet i den hälsoekonomiska analysen. TLV:s samlade bedömning visar medelhög osäkerhet i precisionen av skattad ICER.
Resultat av TLV:s hälsoekonomiska analyser	Kostnaden per vunnet QALY uppgår till 1 070 000 kronor i TLV:s grundscenariobaserat på offentliga priser. Det finns dock avtalade priser för Enhertu och Trodelvy som innebär av den faktiska behandlingens kostnad blir en annan.

Innehåll

Bakgrund	0
TLV:s antaganden och bedömningar	1
Relevant jämförelsealternativ till Enhertu är en korg av kemoterapier.....	1
TLV bedömer baserat på EMA:s utvärdering att Enhertu har bättre effekt än behandlarens val av kemoterapi	2
Modelleringen av OS i ICC-armen bedömer TLV som underskattad	3
Livskvalitetsvikterna bedömer TLV som osäkra	5
Läkemedelskostnaden för Enhertu är den viktigaste i analysen	6
Resultat av TLV:s hälsoekonomiska analys	7
Referenser	10
Bilagor	12
Bilaga 1 - Företagets resultat.....	12

Bakgrund

Denna hälsoekonomiska bedömning gäller Enhertu som monoterapi för behandling av vuxna patienter med icke-resektabel eller metastaserad hormonreceptor (HR)-positiv, HER2-låg eller HER2-ultralåg bröstcancer som har fått minst en endokrin behandling för metastaserad sjukdom och som inte anses vara lämpliga för endokrin behandling som nästa behandlingslinje.

TLV har tidigare gjort tre hälsoekonomiska bedömningar av Enhertu:

- Enhertu som monoterapi vid behandling av vuxna patienter med icke-resektabel eller metastaserad HER2-positiv bröstcancer som tidigare fått två eller flera behandlingsregimer riktade mot HER2 (dnr 476/2021).
- Enhertu som monoterapi för behandling av vuxna patienter med icke-resektabel eller metastaserad HER2-positiv bröstcancer som tidigare fått en eller flera behandlingsregimer riktade mot HER2 (dnr 3986/2021).
- Enhertu som monoterapi för behandling av vuxna patienter med icke-resektabel eller metastaserad HER2-låg bröstcancer som tidigare fått kemoterapi för metastaserad sjukdom eller utvecklat recidiv under eller inom 6 månader efter avslutad adjuvant kemoterapi (dnr 4102/2022).

För patienter med HER2-låg bröstcancer rekommenderas Enhertu för närvarande efter genomförd endokrin behandling och minst en tidigare linje av kemoterapi, alternativt vid tidigt återfall [1]. Aktuell utvärderad indikation innebär en utvidgning av den nuvarande användningen för denna patientpopulation. Den omfattar dels en utökad patientpopulation genom att inkludera även patienter med HER2-ultralåg bröstcancer, dels en tidigareläggning av behandlingslinjen för patienter med HER2-låg uttryck.

Läkemedlet Enhertu innehåller den aktiva substansen trastuzumab deruxtekan (T-DXd). T-DXd är ett antikropp-läkemedelskonjugat bestående av den monoklonala antikroppen trastuzumab som riktar sig mot HER2 och toxinet deruxtekan som är en topoisomeras-I hämmare. Rekommenderad dosering av Enhertu är 5,4 mg/kg kroppsvikt givet som intravenös infusion var tredje vecka fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Enhertu fick ett första marknadsgodkännande i Europa den 18 januari 2021, den senaste förnyelsen erhöles 31 mars 2025 [2]. Företagen bakom Enhertu är Daiichi Sankyo och AstraZeneca vilka i Sverige samarbetar för att gemensamt utveckla och kommersialisera Enhertu. Den studie som ligger till grund för den aktuella indikationen är DESTINY-Breast06 (DBO6), vilken sponsrades av företaget AstraZeneca.

Med anledning av att TLV tidigare har utvärderat Enhertu vid flertalet tillfällen och att det är en etablerad behandling i Sverige så har TLV tagit fram ett förenklat underlag för den aktuella hälsoekonomiska bedömningen. Företaget har som stöd för denna utvärdering skickat in kliniskt och hälsoekonomiskt underlag för att visa att Enhertu har bättre effekt och ett högre pris än det relevanta jämförelsealternativet. I den hälsoekonomiska analysen jämförs behandling med Enhertu med behandlarens val av kemoterapi från DBO6. Kostnaden per vunnet QALY uppgår till cirka 832 000 kronor i företagets grundscenario (Bilaga 1). Med utgångspunkt i detta har TLV justerat vissa antaganden.

TLV:s antaganden och bedömningar

Relevant jämförelsealternativ till Enhertu är en korg av kemoterapier

Enligt gällande behandlingsrekommendationer klassificeras bröstcancer med lågt eller ultralågt HER2-uttryck som HER2-negativ. Patienter med tumörer som uppvisar lågt HER2-uttryck rekommenderas behandling med Enhertu i senare behandlingslinjer, medan patienter med HER2-ultralåg bröstcancer för närvarande inte bedöms vara aktuella för behandling med Enhertu. För patienter med HR+/HER2-negativ metastaserad bröstcancer (MBC) som inte anses vara lämpliga för endokrin behandling (ET) som nästa behandlingslinje rekommenderas följande behandling enligt det nationella vårdprogrammet för bröstcancer (2025-11-11, version 5.4) [1]:

Behandlingslinje	Rekommenderad behandling
Första linje	Talazoparib: förstahandsval för patienter med påvisad germline ¹ -BRCA ² -mutation (före cytostatika)
	Cytostatika som singelbehandling eller sekventiellt (standard), kombinationscytostatika endast i undantagsfall: <ul style="list-style-type: none">- Antracykliner: doxorubicin, liposomalt doxorubicin- Taxaner: paklitaxel, nab-paklitaxel- Kapecitabin
Behandling i senare linjer	Trastuzumab deruxtekan (T-DXd) vid HER2-låg sjukdom efter cytostatika eller vid tidigt återfall
	Cytostatika (om ej tidigare givits eller om sjukdom ej progredierat): antracykliner, taxaner, kapecitabin, eribulin; alternativt: vinorelbin + gemcitabin
	Sacituzumabgovitekan efter endokrin behandling och minst två systemiska behandlingar

Enligt det nationella vårdprogrammet för bröstcancer rekommenderas behandling med taxaner (paklitaxel, nab-paklitaxel), kapecitabin eller antracykliner vid cellgiftsbehandling för den aktuella patientgruppen.

Företaget anger att det relevanta jämförelsealternativet till Enhertu är behandlaren val av kemoterapi (ICC³), vilket kan vara kapecitabin, paklitaxel eller nab-paklitaxel. Företaget motiveerar sitt val av jämförelsealternativ med rådande behandlingsrekommendationer i Sverige, samt utlåtanden från svenska kliniska experter. Det är samma korg av kemoterapier som utgjorde jämförelsearmen i den kliniska studien DBO6, som ligger till grund för indikationens marknadsgodkännande. I företagets underlag har därför Enhertu i monoterapi jämförts med en korg av kemoterapier bestående av kapecitabin, paklitaxel, och nab-paklitaxel.

Europeiska läkemedelsmyndigheten, EMA, påpekar att företaget inte använde antracykliner som jämförelsealternativ, eftersom dessa vanligen ges redan i neoadjuvant eller adjuvant behandlingsskede, vilket gör ytterligare behandling av metastaserad sjukdom med antracykliner olämplig. EMA anser dock att eftersom endast cirka hälften av patienterna hade fått antracykliner före T-DXd, skulle antracykliner kunna ha varit ett relevant jämförelsealternativ för en stor andel av patienterna [2]. TLV anser, i enlighet med EMA och baserat på utlåtande från TLV:s kliniska expert, att antracykliner – framför allt epirubicin – är ett relevant behandlingsalternativ för vissa patienter. Avsaknaden av jämförelse med antracykliner medför en viss osäkerhet kring effektjämförelsen mellan behandling med Enhertu och antracykliner. TLV uppskattar dock att den hälsoekonomiska modellen inte påverkas i någon större utsträckning och accepterar därför att antracykliner utelämnas som jämförelsealternativ.

Vidare rekommenderas behandling med PARP-hämmaren talazoparib som förstahandsval för patienter med germline-BRCA-mutation före insättning av cytostatikabehandling. Enligt

¹ Germline: nedärvd

² BRCA: BReast Cancer gene, förkortning används för två gener, BRCA1 och BRCA2.

³ ICC: Investigators choice of chemotherapy

företaget förekommer dessa mutationer endast hos en liten andel av patienterna inom den avsedda indikationen [3, 4, 5], och rutinmässig testning för *BRCA*-mutationer genomförs inte. TLV:s kliniska expert bekräftar dessa antaganden. Företaget anser att PARP-hämmaren talazoparib inte är ett relevant jämförelsealternativ till Enhertu och de enskilda patienter som är aktuella för behandling med Talazoparib kan erbjudas Enhertu som efterföljande behandling enligt företaget. På grund av att endast ett fåtal patienter får PARP-hämmare i situationer i vilka Enhertu kan bli en alternativ behandling bedömer TLV, i enlighet med TLV:s kliniska expert, att PARP-hämmare inte är ett relevant jämförelsealternativ till Enhertu. Att inte ha PARP-hämmare som relevant jämförelsealternativ är även i enlighet med TLV:s tidigare bedömning i utredningen av Enhertu för HER2-låg bröstcancer, dnr 4102/2022.

TLV:s bedömning: TLV bedömer, i enlighet med företaget, att en korg av kemoterapier bestående av kapecitabin, paklitaxel, och nab-paklitaxel utgör ett relevant jämförelsealternativ till behandling med Enhertu i den avsedda indikationen. TLV:s bedömning grundar sig på rekommendationerna i det nationella vårdprogrammet för bröstcancer samt på utlåtandet från TLV:s kliniska expert.

TLV bedömer baserat på EMA:s utvärdering att Enhertu har bättre effekt än behandlarens val av kemoterapi

Klinisk effekt i analysen baseras på data från DBO6-studien. DBO6 är en randomiserad, öppen fas III-studie som utvärderar behandling av patienter med HR-positiv, HER2-låg eller ultralåg MBC. Den internationella multicenterstudien inkluderade även patienter i Sverige. Det primära syftet med DBO6 var att utvärdera effekt och säkerhet för T-DXd jämfört med behandlarens val av kemoterapi. Studieupplägg, metod och resultat har publicerats [6, 2]. Därför redovisas här endast den information som är mest relevant för TLV:s hälsoekonomiska analys.

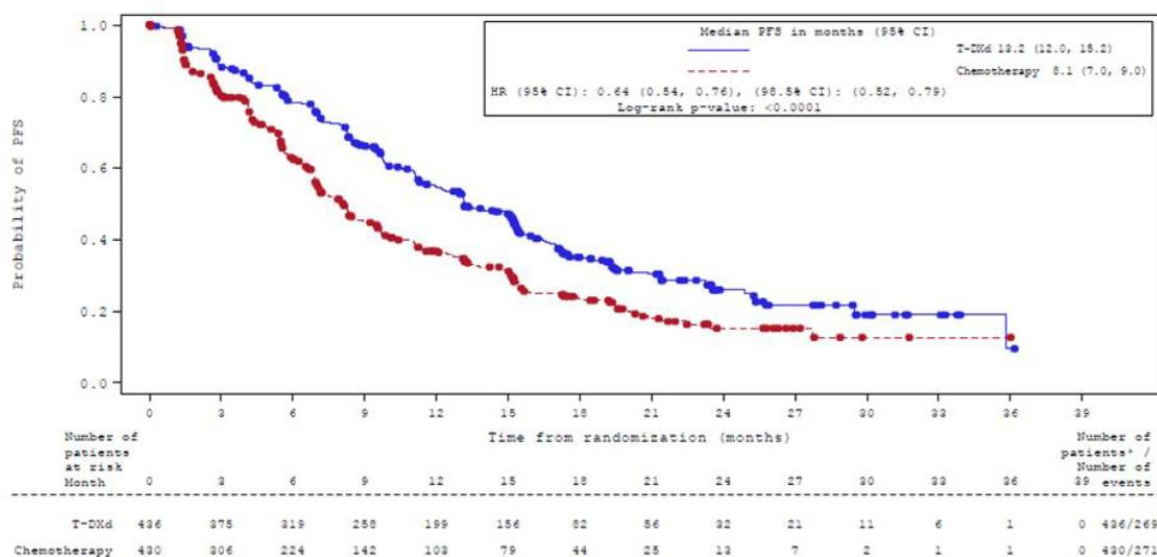
Relevanta effektmått är progressionsfri överlevnad (PFS) för alla patienter (ITT), såväl som total överlevnad (OS) för alla patienter. PFS bedömdes av en oberoende, blindad central granskningskommitté (BICR) och definierades som tid från randomisering till det första av radiografisk sjukdomsprogression eller död oavsett orsak. OS definierades som tid från randomisering till död oavsett orsak [6]. Resultaten från DBO6 sammanfattas i Tabell 1 och Kaplan Meier-kurvor visas i Figur 1.

Tabell 1. Sammanfattning av den kliniska studien DESTINY-Breast06 (DBO6).

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall (ITT population)
DESTINY-Breast06 NCT04494425	1: 1 randomiserad, öppen, fas-III T-DXd 5,4 mg/kg q3w Data brytpunkter: IA1: mars 2024 IA2: mars 2025	Behandlarens val av kemoterapi (ICC): kapecitabin, paklitaxel, eller nab-paklitaxel	Patienter med hormonreceptor positiv, HER2-låg eller ultralåg, avancerad eller metastaserad bröstcancer. N=866 T-DXd: n= 436 ICC: n= 430	PFS (IA1): Statistiskt signifikant bättre effekt av T-DXd vs ICC: HR 0,64 (95% KI 0,54 – 0,76; p <0,0001); mPFS 13,2 vs. 8,1 månader [----- ----- ----- ----- -----]

HR: hasardkvot; IA: interim analys; mPFS: median progressionsfri överlevnad; mOS: median total överlevnad; q3w: var tredje vecka.

Figur 1. Kaplan-Meier kurvor för PFS (IA1) och OS (IA2) från DB06 studien.



Uppgifterna i figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

TLV:s bedömning: TLV bedömer, baserat på EMA:s utvärdering, att Enhertu har en effekt fördel jämfört med relevant jämförelsealternativ hos patienter med icke-resektabel eller metastaserad hormonreceptor (HR)-positiv, HER2-låg eller HER2-ultralåg bröstcancer som har fått minst en endokrin behandling för metastaserad sjukdom och som inte anses vara lämpliga för endokrin behandling som nästa behandlingslinje. TLV bedömer att osäkerheten avseende den relativa effekten är låg eftersom resultaten baseras på en direkt jämförande fas-III studie.

Modelleringen av OS i ICC-armen bedömer TLV som underskattad

Företaget har extrapolerat observerade KM-data för PFS och OS från studien i den hälsoekonomiska analysen eftersom tidshorisonten är längre än vad det finns studiedata för. Log-logistiskfördelning används för att extrapolera PFS och OS i båda armarna. Modellerad median PFS är [-----] i Enhertu-armen och [-----] i ICC-armen. Motsvarande för median OS är [----] respektive [-----].

TLV anser att företagets extrapoleringar av PFS och OS är rimliga i förhållande till studiedata. Den visuella och statistiska passformen till KM-data är god och leder till en överlevnad i ICC-armen som är i linje med historiska data från andra kliniska studier [7, 8, 9].

Det råder däremot en stor osäkerhet kring överförbarheten av utfallen från DBO6 till svenska förhållanden eftersom nuvarande behandlingspraxis i Sverige har utvecklats snabbt och delvis skiljer sig från den i DBO6. Företaget har framfört att en större andel patienter får efterföljande behandling med Enhertu och Trodelvy i Sverige jämfört med vad som gavs i studien.

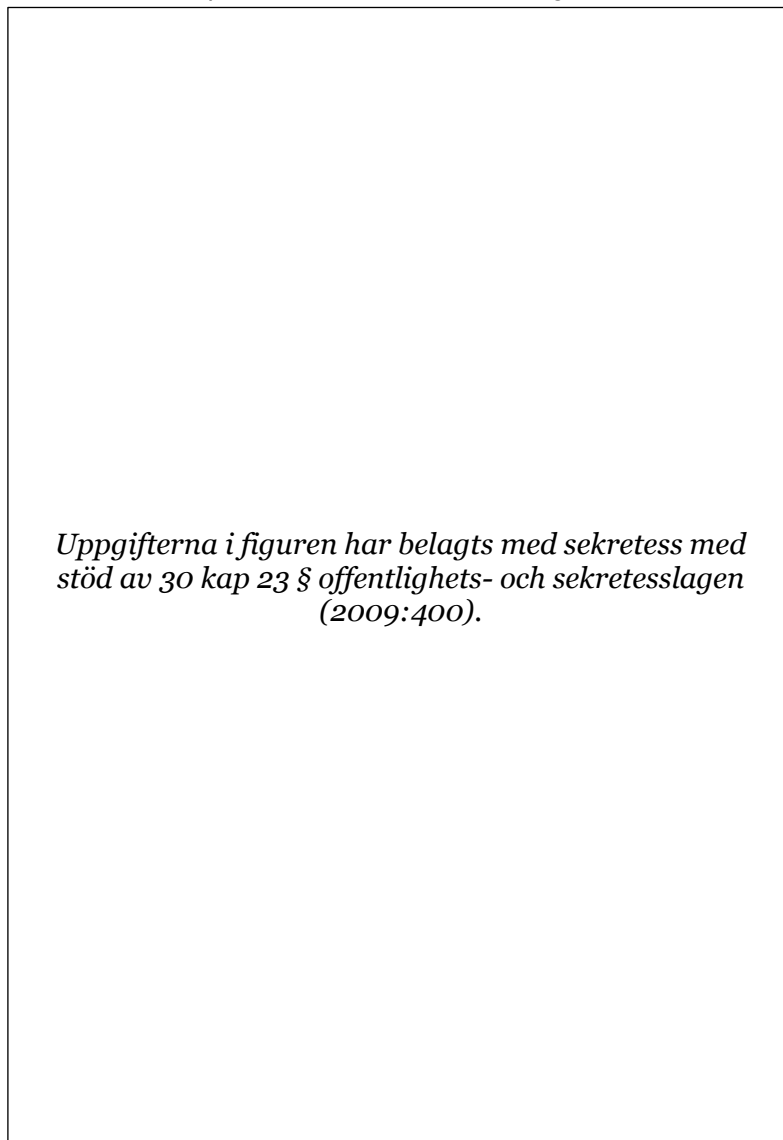
Företaget antar att cirka [---] procent av patienterna i båda armarna får efterföljande behandling, i linje med DBO6-studien. De utgår från att [---] procent av patienterna i ICC-armen (som motsvarar alla med HER2-låg bröstcancer) behandlas med Enhertu, och att [---] procent även får Trodelvy. För Enhertu-armen antas [---] procent av dem som får efterföljande behandling få Trodelvy. Detta står i kontrast till DBO6, [-----] fick Trodelvy och [-----] procent i ICC-armen fick Enhertu. Företaget har samtidigt minskat vikten av övriga efterföljande behandlingar som faktiskt gavs i studien med [--] procent för att ta hänsyn till en större användning av Enhertu och Trodelvy. De menar att trots skillnaderna i efterföljande behandling mellan DBO6 och Sverige så kan studiedata för effekten tillämpas rakt av. Kostnaderna är således det enda som påverkas av att andra andelar tillämpas.

TLV delar företagets uppfattning att både Enhertu och Trodelvy används i högre utsträckning i Sverige än vad som framgår av DBO6-studien. Den exakta utsträckningen är däremot mer osäker. Företaget tar inte hänsyn till att vissa patienter med HER2-låg bröstcancer som får efterföljande behandling inte bedöms vara lämpliga för Enhertu. Det är därför sannolikt att skattningen av andelen som får Enhertu i modellen är en viss överskattning. TLV har dock inte några andra uppgifter som kan styrka en lägre andel, och TLV:s expert verifierar även att nästan alla får Enhertu som efterföljande behandling. Företagets antaganden om efterföljande behandling tillämpas därför även av TLV.

Både Enhertu och Trodelvy har visat en överlevnadsvinst i senare linjer [10, 11, 12, 13]. Patientpopulationerna överlappar till stor del mellan DBO6 och övriga studier, även om vissa osäkerheter finns. Den låga användningen av Enhertu och Trodelvy i DBO6-studien medför därför troligtvis att totalöverlevnaden i ICC-armen i DBO6 underskattas i relation till klinisk praxis. Det är dock osäkert hur stor denna underskattning är.

Företagets modell visar redan att dödsriskerna i de två behandlingsarmarna närmar sig varandra över tid. Modellen baseras dock på studiedata med begränsad överförbarhet till svensk praxis och därför anser TLV att det är motiverat att ytterligare reducera skillnaden mellan armarna. För att bättre spegla svensk klinisk praxis har TLV justerat upp OS i ICC-armen. Justeringen innebär ett antagande om att risken för att avlida i ICC-armen motsvarar den i Enhertu-armen efter 30 månader. Detta bedöms motiverat då en betydande andel av patienterna i Enhertu-armen vid denna tidpunkt sannolikt har avslutat behandling med Enhertu och övergått till exempelvis kemoterapi, medan en stor andel av patienterna i jämförelsearmen har avslutat kemoterapi och därefter erhållit efterföljande behandling med Enhertu. TLV:s extrapoleringar av PFS och OS redovisas i Figur 2.

Figur 2. KM-estimat och extrapolerad PFS och OS i TLV:s grundscenario



ICC: läkarens val av kemoterapi; KM: Kaplan-Meier; PFS: progressionsfri överlevnad; OS: total överlevnad

TLV:s bedömning: TLV bedömer att resultaten från DBO6 har begränsad överförbarhet till svensk klinisk praxis, eftersom det föreligger betydande skillnader i efterföljande behandling mellan studien och vad som ges i Sverige. Mot denna bakgrund justerar TLV upp den totala överlevnaden i ICC-armen i den hälsoekonomiska analysen.

Livskvalitetsvikterna bedömer TLV som osäkra

Livskvalitet mättes inom ramen för DBO6 i form av EQ-5D-formulär som har omvandlats till nyttovikter via den brittiska tariffen. Behandlingsspecifika nyttovikter tillämpas före sjukdomsprogression i TLV:s analys, i likhet med företagets, och dessa uppgår till [----] i Enhertu-armen [----] i ICC-armen, och en tillståndsspecifik nyttoavvikelse på [----] i båda armarna efter sjukdomsprogression.

Livskvalitetsvikterna är baserade på DBO6, vilket TLV ser som bra. Det kvarstår dock vissa osäkerheter på grund av bortfall av data över tid, risk för bias från den öppna studiedesignen samt att skattningarna ligger nära livskvaliteten i normalbefolkningen (0,82 enligt Burström [14]).

Med anledning av att andelen som får efterföljande behandling med Enhertu och Trodelvy är högre i Sverige jämfört med DBO6 introduceras ytterligare osäkerhet i hur relevanta nyttovikterna efter sjukdomsprogression är. Det är exempelvis möjligt att nyttovikten i ICC-armen är underskattad till följd av underbehandlingen med Enhertu i studien. Detta stärks av vår tidigare utvärdering av Enhertu i en senare linje (DBO4), där TLV antog att Enhertu medför en högre livskvalitet än kemoterapi (dnr 4102/2022). En förmildrande omständighet är dock att samma tillståndsspecifika nyttovikt tillämpas i båda armarna efter sjukdomsprogression.

TLV:s bedömning: Det finns flera osäkerheter kopplade till nyttovikterna, men TLV bedömer att det är svårt att avgöra om, och i vilken omfattning, dessa bör justeras. Mot bakgrund av detta utgår TLV från samma nyttovikter som företaget i sin analys. Känslighetsanalyserna visar dock att ICER påverkas mycket vid olika antaganden om nyttovikter. Nyttovikterna ses därför som en stor osäkerhet i den hälsoekonomiska analysen.

Läkemedelskostnaden för Enhertu är den viktigaste i analysen

Läkemedelskostnaden för Enhertu är den största kostnadsdrivaren i analysen. Läkemedlet ges i båda behandlingsarmarna: till alla patienter i Enhertu-armen och i stor utsträckning som efterföljande behandling till patienter i ICC-armen.

För Enhertu baseras doseringen på patientens kroppsvikt, medan läkemedlen i kontrollarmen doseras utifrån kroppsyta. Företaget utgår i sina doseringsantaganden från data i studien DBO6. Baserat på tidigare utvärderingar av Enhertu (dnr 3986/2021 och 4102/2022) samt uppgifter från Statistiska centralbyrån [15], bedömer TLV att det är motiverat att justera patienternas genomsnittliga vikt från [---] kg till 68 kg och kroppsytan från [----] m² till 1,757 m² för att bättre spegla den svenska patientpopulationen.

Företaget antar att hälften av alla vialer kan delas. TLV:s kliniska expert förklarar att vialdelning är möjlig, framför allt vid större sjukhus som behandlar många patienter. På grund av osäkerhet kring omfattningen inkluderar TLV inte vialdelning i analysen. Resultatet påverkas inte i stor utsträckning av TLV:s justering.

Gammafördelning används för att extrapolera tid på behandling (TTD) från DBO6. Företagets extrapolering ger en TTD-kurva som konsekvent ligger under PFS-kurvan, vilket överensstämmer med studiedata och bedöms därför rimligt av TLV.

Som tidigare beskrivet finns det en viss osäkerhet kring hur stor andel av patienterna som får Trodelvy respektive Enhertu som efterföljande behandling. TLV gör dock inga justeringar av dessa antaganden i sitt grundscenario. Behandlingslängden för Enhertu och Trodelvy i senare linjer baseras på publicerade data och tidigare TLV-utvärderingar, vilket TLV ser som en rimlig utgångspunkt även om det också är förenat med osäkerhet. Känslighetsanalyserna fokuseras i hög grad på antaganden om efterföljande behandling, där både andelar och behandlingstid varierar.

De flesta behandlingarna ges intravenöst, och administreringskostnader ingår därför i analysen. Företaget baserar sina antaganden på *Mikrokostnadsmetoden* som presenterades av Institutet för Hälso- och Sjukvårdsekonomi (IHE) [16]. Poängen är att fånga de variabla kostnaderna förknippade med att administrera Enhertu och andra intravenösa behandlingar. Kostnaden för administrering av Enhertu antas av företaget vara 264 kronor vid första tillfället och 296 kronor vid efterföljande administreringar. TLV justerar kostnaden för samtliga intravenösa infusioner till 7 287 kr utifrån Södra Sjukvårdsregionens prislista (SSPL) från 2025 [17] för att harmonisera med andra utvärderingar.

Företaget vill framhålla att det finns betydande osäkerheter kopplade till användningen av SSPL i hälsoekonomiska analyser, vilket också betonas i IHE rapporten. De menar att prislistorna används för att säkerställa att regionernas samlade vårdkostnader täcks, och kostnaderna speglar därmed fördelade driftkostnader snarare än faktiska marginalkostnader för specifika åtgärder såsom intravenös läkemedelstillförsel.

SSPL utgör en etablerad och transparent kostnadsbas som tillämpas brett och som ger en enhetlig utgångspunkt för hälsoekonomiska analyser. Att prislistorna bygger på fördelade driftkostnader innebär inte att de saknar relevans för kostnadsberäkningar, utan speglar i stället den resursåtgång som vården faktiskt behöver finansiera på systemnivå.

Kostnadsuppskattningar som baseras på alternativa källor, såsom exempelvis IHE-rapporten, varierar ofta betydligt i metodik, omfattning och kvalitet. Det är således svårt för TLV att värdera och validera dessa skattningar. Detta riskerar att leda till bristande jämförbarhet mellan utvärderingar och svårigheter att säkerställa likvärdig behandling. Mot denna bakgrund anser TLV att SSPL, trots sina begränsningar, i nuläget utgör den mest robusta och standardiserade kostnadsbasen för hälsoekonomiska utvärderingar.

Baserat på IHE-rapporten argumenterar företaget att SSPL leder till en dubbelräkning av läkemedelskostnader eftersom administreringskostnaden innehåller en förhållandevis stor post för läkemedelskostnader. Detta anser TLV vara en mindre osäkerhet eftersom kostnaden för dyrare läkemedel (1 200 kronor eller mer) inte räknas med. Det handlar således främst om premedicinering eller annan stödjande behandling.

Företaget har kommit in med uppgifter som gör att TLV kan utföra ett antal känslighetsanalyser kring administreringskostnaden. Kostnaden per vunnet QALY påverkas dock inte i stor utsträckning då båda armarna innehåller läkemedel som ges intravenöst.

TLV:s bedömning: Läkemedelskostnaderna för Enhertu bedömer TLV som underskattade och justerar upp från [-----] till [-----] kronor per 28-dagarscykel. Det bedöms samtidigt rimligt att en större andel patienter i Sverige får Enhertu och Trodelvy i senare linjer än vad som observerades i DBO6, även om det introducerar en stor osäkerhet i analysen. Kostnaden för intravenös administrering hämtar TLV från SSPL 2025, i enlighet med TLV:s praxis. Företagets övriga antaganden, som inte beskrivs närmare, bedömer TLV som rimliga.

Resultat av TLV:s hälsoekonomiska analys

I TLV:s analys uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 1 070 000 kronor (se Tabell 2). Läkemedelskostnaderna för Enhertu är drivande i analysen. Patienterna som får ICC får dock Enhertu som efterföljande behandling i stor utsträckning vilket minskar skillnaden i totala kostnader mellan armarna. Behandling med Enhertu före progression innebär ett långsammare sjukdomsförlopp än jämförelsealternativet vilket leder till en QALY-vinst på 0,36. Merparten av QALY-vinsten kommer i det progressionsfria tillståndet.

Tabell 2. Resultat i TLV:s grundscenario, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Enhertu	Kemoterapi (ICC)	Skillnad
Läkemedelskostnad*	1 604 098 kr	1 349 516 kr	254 582 kr
Övriga sjukvårdskostnader	366 236 kr	241 311 kr	124 925 kr
Kostnader, totalt	1 970 334 kr	1 590 827 kr	379 507 kr
Levnadsår (odiskonterade)	4,09	3,65	0,44
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	2,70	2,35	0,36
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			1 069 022 kr

*Läkemedelskostnaderna inkluderar läkemedelskostnader för läkemedel samt efterföljande behandling.

Både Enhertu och Trodelvy har avtalade priser som påverkar utfallet. Läkemedelskostnaderna för Enhertu är större i Enhertu-armen än i ICC-armen eftersom det är färre som får Enhertu i ICC-armen, och det ges under en kortare tid. Kostnaden per vunnet QALY sjunker därför när hänsyn tas till det avtalade priset för Enhertu. För Trodelvy blir det dock tvärtom eftersom fler i ICC-armen får Trodelvy som efterföljande behandling, och återbäringen får därför motsatt effekt jämfört med Enhertu. Kostnadseffektivitetsberäkningen baseras dock inte på de sekretessbelagda avtalsenliga priserna för Enhertu och Trodelvy, utan på de högre offentliga priserna. Den faktiska kostnadsskillnaden avviker därmed från den som redovisas i TLV:s analyser.

Känslighetsanalyserna ger en ICER mellan 520 000 och 3 340 000 kronor (se Tabell 3). De yttersta värdena i spannet bygger på scenarier som bedöms vara förhållandevis osannolika, vilket innebär att de främst bör ses som illustrativa ytterfall. Den största osäkerheten i analysen handlar om hur många som får Enhertu och Trodelvy som efterföljande behandling i svensk klinisk praxis och hur detta påverkar överförbarheten av studieresultaten från DBO6. Givet att TLV tar bort en del av Enhertu-armens OS-fördel i sin analys minskar denna osäkerhet delvis. Det finns dock alltjämt en stor osäkerhet kring den exakta omfattningen på underskattningen av OS i ICC-armen. Det finns även flertalet osäkra parametrar med stor påverkan på ICER, till exempel andelen som får Enhertu och Trodelvy som efterföljande behandling och tiden på behandling för dessa. TLV:s samlade bedömning visar medelhög osäkerhet i precisionen av skattad ICER.

Tabell 3. TLV:s känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser (Grundantagande inom parentes)		Kostnader (+/-)	QALYs (+/-)	Kostnad/QALY
Grundscenariot		379 507 kr	0,36	1 069 022 kr
Extrapolering av OS (Log-logistisk och HR = 1 efter 30 månader)	Log-logistisk utan HR = 1	382 882 kr	0,44	870 691 kr
	Log-logistisk med HR = 1 vid 24 månader	377 956 kr	0,32	1 194 287 kr
Extrapolering av TTD (Gamma)	TTD = PFS	1 183 969 kr	0,36	3 335 085 kr
Nyttovikter (Behandlingsspecifika nyttovikter i PF-stadiet och tillståndsspecifik i PD-stadiet)	Tillståndsspecifika nyttovikter i PF och PD-stadiet	379 507 kr	0,28	1 337 493 kr
	PD-vikten ökas med 5% i ICC-armen. Detta ger en högre tillståndsspecifik nytto- vikt i PD-stadiet.	379 507 kr	0,28	1 332 029 kr
Jämförelsearm (60% Kapecitabin, 16% Paclitaxel, 24% Nab- Paclitaxel)	100% Kapecitabin	462 153 kr	0,36	1 301 824 kr
	100% Nab-Paclitaxel	184 565 kr	0,36	519 896 kr
Kostnad för intravenös administrering (Baserad på SSPL: 7 287 kronor per tillfälle)	Läkemedelskomponenten tas bort från SSPL: 3 544 kronor per tillfälle	378 713 kr	0,36	1 066 786 kr
	Mikrokostnadsmetoden ba- serad på IHE-rapporten	377 605 kr	0,36	1 063 664 kr
Patienter som får En- hertu och Trodelvy som efterföljande behandling (Enhertu: [---] Trodelvy ICC: [---] Enhertu och [---] Trodelvy. Behandlings- längden med Enhertu an- tas vara [---] cykler och för Trodelvy antas mot- svarande vara [---] cykler.	5% färre får Trodelvy och Enhertu	427 687 kr	0,36	1 204 738 kr
	[---] ([---] av [---]) får Enhertu i ICC-armen	495 920 kr	0,36	1 396 942 kr
	Baserat på DBO6: [---] Tro- delvy i båda armarna och [---]] Enhertu i ICC-armen (utan HR = 1)	1 082 607 kr	0,44	2 461 897 kr
	Behandlingslängden för alla efterföljande behandlingar minskas med 10%.	476 089 kr	0,36	1 341 080 kr
Tidshorisont	20 år	379 856 kr	0,35	1 097 822 kr

(30 år)	10 år	382 422 kr	0,31	1 226 305 kr
Diskonteringsränta (3%)	5%	369 455 kr	0,33	1 134 568 kr
	0%	395 378 kr	0,41	956 708 kr

DB06= DESTINY-Breast06; HR: hasardkvot; ICC: kemoterapier som väljs av behandlande läkare; kr: kronor; PD: progredierade sjukdom; PF: progressionsfri; PFS: Progressionsfria överlevnad; OS: totala överlevnad; QALY: Kvalitetsjusterat levnadsår; RDI: relativ dosintensitet; SSPL: Södra sjukvårdsregionens prislista; TTD: behandlingstid.

Referenser

- [1] "Regionala Cancercentrum i Samverkan, "Nationellt Vårdprogram Bröstcancer", 2025-11-11 Version 5.4.
- [2] "Enhertu: EPAR - Assessment report MEA/H/C/005124/II/0048," EMA, 27 February 2025.
- [3] A. Öfverholm, T. Törngren, A. Rosén och andra, "Extended genetic analysis and tumor characteristics in over 4600 women with suspected hereditary breast and ovarian cancer," *BMC Cancer*, vol. 23, p. 738, 2023.
- [4] C. Winter, M. P. Nilsson, E. Olsson och andra, "Targeted sequencing of BRCA1 and BRCA2 across a large unselected breast cancer cohort suggests that one-third of mutations are somatic," *Ann Oncol*, vol. 8, pp. 1532-8, 2016.
- [5] H. Høberg-Vetti, C. Bjorvatn, B. E. Fiane och andra, "BRCA1/2 testing in newly diagnosed breast and ovarian cancer patients without prior genetic counselling: the DNA-BONus study," *EJHG Open*, vol. 24, pp. 881-888, 2016.
- [6] Bardia, A.; Hu, X.; Dent, R.; et al. Trastuzumab Deruxtecan after Endocrine Therapy in Metastatic Breast Cancer., *NEJM*, vol. 391, pp. 2110-22, 2024.
- [7] T. Takashima, H. Mukai, F. Hara och andra, "Taxanes versus S-1 as the first-line chemotherapy for metastatic breast cancer (SELECT BC): an open-label, non-inferiority, randomised phase 3 trial," *The Lancet Oncology*, vol. 17, nr 1, pp. 90-98, 2016.
- [8] C. Zielinski, I. Lang , M. Inbar och andra, "Bevacizumab plus paclitaxel versus bevacizumab plus capecitabine as first-line treatment for HER2-negative metastatic breast cancer (TURANDOT): primary endpoint results of a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial.," *The Lancet Oncology*, vol. 17, nr 9, pp. 1230-9, 2016.
- [9] S. Cinieri, A. Chan, K. Altundag och andra, "Final Results of the Randomized Phase II NorCap-CA223 Trial Comparing First-Line All-Oral Versus Taxane-Based Chemotherapy for HER2-Negative Metastatic Breast Cancer," *Clin Breast Cancer*, vol. 17, nr 2, pp. 91-99, 2017.
- [10] S. Modi, W. Jacot, J. Yamashita och andra, "Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer," *N Engl J Med*, vol. 387, nr 1, pp. 9-20, 2022.
- [11] S. Modi, W. Jacot, H. Iwata och andra, "Trastuzumab deruxtecan in HER2-low metastatic breast cancer: long-term survival analysis of the randomized, phase 3 DESTINY-Breast04 trial," *Nat Med*, vol. 31, p. 4205-4213, 2025.
- [12] H. S. Rugo, A. Bardia, F. Marmé och andra, "Overall survival with sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer (TROPiCS-02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial," *Lancet*, vol. 402, nr 10411, pp. 1423 - 1433, 2023.
- [13] B. Xu , S. Wang, M. Yan och andra, "Sacituzumab govitecan in HR+HER2- metastatic breast cancer: the randomized phase 3 EVER-132-002 trial," *Nat Med*, vol. 30, p. 3709-3716, 2024.
- [14] K. Burström, M. Johannesson och F. Diderichsen, "Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D," *Quality of Life Research*, vol. 10, pp. 621-635, 2001.
- [15] Statistikmyndigheten SCB, "scb.se Varannan svensk har övervikt eller fetma," 09 10 2018. [Online]. Available: <https://www.scb.se/hitta-statistik/artiklar/2018/varannan-svensk-har-overvikt-eller-fetma>. [Använd 2025].
- [16] B. Manxhuka, M. Värendh och J. Hjelmgren, "Examining Publicly Available Price Lists - The Case of Hospital Drug Administration Costs in Sweden," IHE- The Swedish Institute for Health Economics, Lund, Sweden, 2025.

- [17] Södra sjukvårdsregionen, "sodrasjukvardsregionen.se," 2025. [Online]. Available: <https://sodrasjukvardsregionen.se/verksamhet/regionala-priser-och-ersattningar/>. [Använd 2025].
- [18] A. Valachis, P. Carlqvist, Y. Ma, M. Szlicz, J. Freilich, S. Vertuani, B. Holm och H. Lindman, "Overall survival of patients with metastatic breast cancer in Sweden: a nationwide study," *British Joournal of Cancer*, vol. 127, pp. 720-725, 2022.
- [19] P. Tarantino, G. Viale, M. F. Press och et al., "ESMO expert consensus statements (ECS) on the definition, diagnosis, and management of HER2-low breast cancer," *Annals of Oncology*, 2023.
- [20] Socialstyrelsen, "Statistikdatabas för läkemedel," 2025. [Online]. Available: https://sdb.socialstyrelsen.se/if_can/val_eng.aspx.
- [21] G. Viale, R. Salgado, A. Bardia och andra, "HER2-low and HER2-ultralow status determination in tumors of patients with hormone receptor-positive metastatic breast cancer in DESTINY-Breast06," i *ESMO*, Barcelona, 2025.

Bilagor

Bilaga 1 - Företagets resultat

Tabell 1 Resultat i företagets grundscenario, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Enhertu	Kemoterapi (ICC)	Skillnad
Läkemedelskostnad*	1 429 713 kr	1 084 727 kr	344 987 kr
Övriga sjukvårdskostnader	225 770 kr	205 026 kr	20 744 kr
Kostnader, totalt	1 655 483 kr	1 289 753 kr	365 730 kr
Levnadsår (odiskonterade)	4,09	3,49	0,60
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	2,70	2,26	0,44
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			831 687 kr

*Läkemedelskostnaderna inkluderar läkemedelskostnader för läkemedel samt efterföljande behandling.