

Underlag för beslut i landstingen

Perjeta (pertuzumab)

Koncentrat till infusionsvätska

Utvärderad indikation

Neoadjuvant behandling av bröstcancer

Perjeta är indicerat för användning i kombination med trastuzumab och kemoterapi vid neoadjuvant behandling av vuxna patienter med HER2-positiv, lokalt avancerad, inflammatorisk bröstcancer eller bröstcancer i tidigt stadium med hög risk för återfall

Expediering av underlag: 2015-12-07

Klinikläkemedelsprojektet

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har fått i uppdrag av regeringen att i form av en försöksverksamhet genomföra hälsoekonomiska bedömningar av utvalda läkemedel som används inom slutenvården. Inom ramen för uppdraget fattar TLV inte några beslut, utan tar fram hälsoekonomiska underlag för beslut i landstingen.

NT-rådet (Nya terapier) initierar vilka läkemedel som ska bedömas i klinikläkemedelsuppdraget och ger rekommendationer till landstingen baserat på TLV:s underlag.

Uppdraget ingår som en del av den nationella läkemedelstrategin för att utveckla en långsiktigt hållbar prissättnings-, prioriterings- och finansieringsmodell för samtliga läkemedel.

Under utredningens gång har TLV inhämtat synpunkter från Läkemedelsverket, SBU och Socialstyrelsen. Eventuella synpunkter från myndigheterna har arbetats in i texten i kunskapsunderlaget.

TLV:s underlag är framtaget i enlighet med TLV:s allmänna råd och andra hälsoekonomiskt etablerade metoder.



Sofia Wallström
Generaldirektör

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Anna Strömgren och Laila Straubergs (medicinska utredare), Stefan Odeberg (hälsoekonom)

Klinisk expert: Zakaria Einbeigi, med.dr, onkolog, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg. Han 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.

Företag: Roche AB

Diarienummer: 2338/2015

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm

Besöksadress: Fleminggatan 7, 4 trappor, Stockholm

Telefon: 08 568 420 50

www.tlv.se

TLV:s bedömning och sammanfattning

- Perjeta (pertuzumab) godkändes 2013 för behandling av metastaserad bröstcancer. I juli 2015 utökades Perjetas indikation till att även omfatta neoadjuvant behandling vilken utvärderas i detta underlag:
Perjeta är indicerat för användning i kombination med trastuzumab och kemoterapi vid neoadjuvant behandling av vuxna patienter med HER2-positiv, lokalt avancerad, inflammatorisk bröstcancer eller bröstcancer i tidigt stadium med hög risk för återfall
- TLV bedömer svårighetsgraden för ometastaserad HER2-positiv, lokalt avancerad, inflammatorisk bröstcancer eller bröstcancer i tidigt stadium med hög risk för återfall som hög vid dagens behandling (trastuzumab + docetaxel).
- Perjeta är en antikropp som blockerar sammansättning av HER2 med andra HER-receptorer av samma typ. Detta kan resultera i både stoppad celltillväxt och celledöd.
- Företaget anser att relevant jämförelsealternativ är behandling med trastuzumab + docetaxel. TLV håller med företaget om valet av jämförelsealternativ.
- En statistiskt signifikant förbättring av pCR-frekvens observerades hos patienter som fick Perjeta i kombination med trastuzumab och docetaxel jämfört med patienter som fick enbart trastuzumab och docetaxel (45,8 % jämfört med 29,0 %, p-värde = 0,0141). Skillnaden i pCR-frekvens kan sannolikt tolkas som en kliniskt meningsfull skillnad i långtidsutfall och stöds av positiva trender i EFS¹ (HR: 0,69, 95% KI 0,34, 1,40) och DFS² (HR: 0,60, 95% KI 0,28, 1,27), som dock inte kunnat visa på statistisk signifikans.
- Eftersom Perjeta används i kombination med trastuzumab och kemoterapi är det svårt att säkerställa orsakssambandet mellan en biverkning och ett särskilt läkemedel. EMA skriver att det inte finns något som visar att tillägg av Perjeta skulle ge någon oväntad förvärring av biverkningar vid neoadjuvant behandling. Biverkningsprofilen bedöms vara accepterbar för Perjeta.
- Priset för Perjeta som används i den hälsoekonomiska modellen är 27 520 kronor per förpackning (420 mg). Totalt blir merkostnaden per patient 138 000 kronor jämfört med enbart trastuzumab och docetaxel.
- Den centrala variabeln i modellen är en förlängd EFS till följd av tillägg av Perjeta.
- Enligt företaget är kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår drygt 200 000 kronor vid det tidigare nämnda priset. Denna uppgift är omgärdad av stor osäkerhet främst med tanke på det långa tidsperspektivet. TLV bedömer ändå att det är en rimlig skattning av kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår utifrån företagets hälsoekonomiska modell.

Slutsatserna i underlaget kan komma att ändras om förutsättningarna som ligger till grund för den utvärderingen förändras på ett avgörande sätt.

¹ EFS: Event free survival= tid från randomisering till sjukdomsprogression eller död oavsett orsak

²DFS: Disease free survival= tid från sjukdomsfritt tillstånd, det vill säga operationsdatum, till progression eller död

Innehållsförteckning

1	Medicinskt underlag.....	1
	Bröstcancer	1
	1.1 Läkemedlet.....	1
	1.2 Behandling och svårighetsgrad.....	2
	1.3 Klinisk effekt och säkerhet.....	3
2	Hälsoekonomi	11
	2.1 Effektmått	11
	2.2 Kostnader och resursutnyttjande.....	13
3	Resultat	15
	3.2 Budgetpåverkan.....	17
	Subvention och prisnivåer i andra länder.....	17
	3.3 Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	17
4	Den etiska plattformen.....	17
5	Referenser.....	18
	Bilaga.....	19

1 Medicinskt underlag

Delar av texten i det medicinska underlaget inklusive beskrivningen av studierna är hämtad i sin helhet (oredigerad) från referenseran respektive företagets produktresumé.

Bröstcancer

Totalt ställs omkring drygt 61 000 cancerdiagnoser varje år i Sverige. Av dessa är över 9 000 bröstcancerdiagnoser. Cirka 30 procent av all cancer hos kvinnor är bröstcancer, som därmed är kvinnans vanligaste cancersjukdom.

Bröstcancer drabbar framför allt medelålders och äldre kvinnor. Medianåldern för insjuknande är 64 år. Färre än fem procent är under 40 år. Män kan också få bröstcancer även om det är ovanligt. Omkring 50 män i Sverige får varje år denna diagnos. Behandling och prognos är desamma som vid bröstcancer hos kvinnor [1].

Ungefär 15% till 20% av alla bröstcancerpatienter har ett överuttryck av den humana epidermala tillväxtfaktorreceptorn 2 (HER2). Detta leder till en ökad aggressivitet hos tumören, högre risk för återfall och ökad dödlighet.

Bröstcancer behandlas främst med kirurgi. Hos nydiagnosticerade patienter kan så kallad *neoadjuvant* behandling ges före kirurgi. Denna typ av behandling underlättar totalt borttagande av tumören under kirurgi och minskar risken för totalt borttagande av bröstet [2].

I Sverige är ungefär [---] patienter aktuella för neoadjuvant behandling med varje år enligt företaget. Utifrån den kunskap TLV:s expert bidragit med gör TLV en liknande liknande uppskattning.

1.1 Läkemedlet

Perjeta godkändes 2013 för behandling av metastaserad bröstcancer. I juli 2015 utökades Perjetas indikation till att även omfatta neoadjuvant behandling.

1.1.1 Indikation

Perjeta är indicerat för användning i kombination med trastuzumab och kemoterapi vid neoadjuvant behandling av vuxna patienter med HER2-positiv, lokalt avancerad, inflammatorisk bröstcancer eller bröstcancer i tidigt stadium med hög risk för återfall.

1.1.2 Verkningsmekanism

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

1.1.3 Dosering/administrering

Neoadjuvant behandling av bröstcancer:

Perjeta ska administreras i 3 till 6 cykler i kombination med neoadjuvant trastuzumab och kemoterapi som en del av en behandlingsregim för tidig bröstcancer. Patienter ska behandlas med adjuvant trastuzumab efter kirurgi för att fullgöra 1 års behandling.

Behandlingen inleds med en laddningsdos (840 mg) som ges som en intravenös infusion under 60 minuter. Därefter ges Perjeta (420 mg, 30-60 minuter) som underhållsbehandling

var tredje vecka. En observationsperiod på 30 till 60 minuter rekommenderas efter varje Perjeta-infusion.

Dosering trastuzumab:

Efter en första laddningsdos (8 mg/kg) ges trastuzumab som underhållsbehandling var tredje vecka (6 mg/kg).

Dosering docetaxel:

Rekommenderad docetaxeldos är 75 mg/m² var tredje vecka. Dosen kan höjas till 100 mg/m² om den initiala dosen tolererats väl.

Läkemedlen ska ges efter varandra. Perjeta och trastuzumab kan ges i valfri ordning. Docetaxel ska ges efter Perjeta och trastuzumab.

1.2 Behandling och svårighetsgrad

1.2.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Regionalt cancercentrum publicerade i november 2014 ett vårdprogram[3] för behandling av bröstcancer.

Nedan anges för detta underlag relevanta delar av de aktuella rekommendationerna för neoadjuvant behandling av lokalt avancerad och operabel bröstcancer. Utifrån evidensstyrkan har behandlings- och åtgärdsrekommendationer angetts för respektive åtgärd med gradering A-D³.

Relevanta rekommendationer för neoadjuvant behandling av lokalt avancerad och operabel bröstcancer

- Patienter med lokalt avancerad sjukdom bör alltid, om det allmänna hälsotillståndet tillåter, erbjudas neoadjuvant cytostatikabehandling (A).
- Även patienter som har operabla tumörer kan erbjudas neoadjuvant (preoperativ) cytostatikabehandling (A).
- Vid HER2-positiv tumör rekommenderas behandling med trastuzumab (A) som vid lokalt avancerad sjukdom kan ges tillsammans med taxan⁴- eller antracyklinbaserad⁵ cytostatikabehandling (C). En alternativ strategi är att ge 3 cykler med antracyklinbaserad behandling följda av taxanbaserad behandling som då kan kombineras med trastuzumab (A).
- Vid HER2-positiv sjukdom ger dubbel HER2-blockad en kliniskt meningsfullt ökad frekvens av pCR, i allmänhet utan fler allvarliga biverkningar (pertuzumab) medan lapatinib tydligt ökar frekvensen av biverkningar (B).

TLV:s förståelse är att man använder någon av taxanerna, antingen paklitaxel eller docetaxel, i kombination med trastuzumab och pertuzumab, 4 behandlingar. Därefter EC⁶/FEC⁷, 3 behandlingar. Dessa behandlingar ges normalt neoadjuvant. Efter operation fortsätter man med bara trastuzumab, totalt 18 behandlingar inklusive den neoadjuvanta behandlingen. Om tumören är receptorpositiv, får patienten dessutom endokrin behandling.

³ Behandlingsrekommendation A: Konsistenta data utifrån flera randomiserade studier eller metaanalyser.

Behandlingsrekommendation B: I allmänhet konsistenta data från en randomiserad studie med "låg power", en icke-randomiserad studie, en fall-kontrollstudie eller fallrapporter.

Behandlingsrekommendation C: Inkonsistenta data från en randomiserad studie med "låg power", en icke-randomiserad studie, en fall-kontrollstudie eller fallrapporter.

Behandlingsrekommendation D: Inga systematiska data.

⁴ Taxan: docetaxel eller paklitaxel

⁵ Antracykliner: exempelvis epirubicin, doxorubicin, daunorubicin

⁶ EC: epirubicin, cyklofosamid

⁷ FEC: 5-fluorouracil, epirubicin, cyklofosamid

1.2.2 Jämförelsealternativ

Företaget har kommit in med jämförelser av Perjeta + trastuzumab + docetaxel mot endast trastuzumab + docetaxel.

I Vårdprogrammet för Bröstcancer från 2014 nämns behandling med trastuzumab plus taxaner, men inte vilken taxan som rekommenderas. Enligt en expert TLV har talat med används i praktiken antingen docetaxel eller paklitaxel.

Som neoadjuvant behandlingsalternativ i Vårdprogrammet anges både pertuzumab och lapatinib som alternativ vid dubbel HER2-blockad. Användning av lapatinib i detta syfte avråds dock i Vårdprogrammet och i Socialstyrelsens riktlinjer. Även TLV:s expert menar att lapatinib inte används vid neoadjuvant behandling.

TLV:s bedömning: TLV håller med företaget om val av jämförelsealternativ, eftersom det finns stöd för valet av jämförelsealternativ i Vårdprogram och från TLV:s expert. Att använda paklitaxel istället för docetaxel har ingen betydelse för kostnadsjämförelsen, eftersom docetaxel eller paklitaxel används i lika hög utsträckning i båda behandlingsarmarna. Någon skillnad i nettokostnaden blir det därmed inte. TLV har inget underlag för att dra någon slutsats om effekten blir bättre eller sämre med paklitaxel jämfört med docetaxel.

1.2.3 Svårighetsgrad för tillståndet

Enligt Årsrapporten från det nationella bröstcancerregistret, 2014 är den relativa⁸ 5-årsöverlevnaden för patienter med HER2-positiv bröstcancer utan spridning till lymfkörtlar generellt 97 procent (95% KI: 95,1, 98,5) och vid spridning till lymfkörtlar 81,6 procent (95% KI: 78,6, 84,4) [4].

TLV har inte hittat några motsvarande siffror för gruppen ”HER2-positiv, lokalt avancerad, inflammatorisk bröstcancer eller bröstcancer i tidigt stadium med hög risk för återfall”.

Socialstyrelsens bedömning av svårighetsgraden hos patienter med HER2-positiv bröstcancer är: *Tillståndet har mycket stor svårighetsgrad* [5].

TLV:s bedömning: Vid bedömning av svårighetsgrad utgår TLV från att patienten står på dagens bästa terapi. Därmed bedömer TLV svårighetsgraden för den patientgrupp som ingår i studierna med *ometastaserad* HER2-positiv, lokalt avancerad, inflammatorisk bröstcancer eller bröstcancer i tidigt stadium på gruppnivå som hög, eftersom risken för återfall i denna grupp är högre än hos övriga bröstcancerpatienter.

1.3 Klinisk effekt och säkerhet

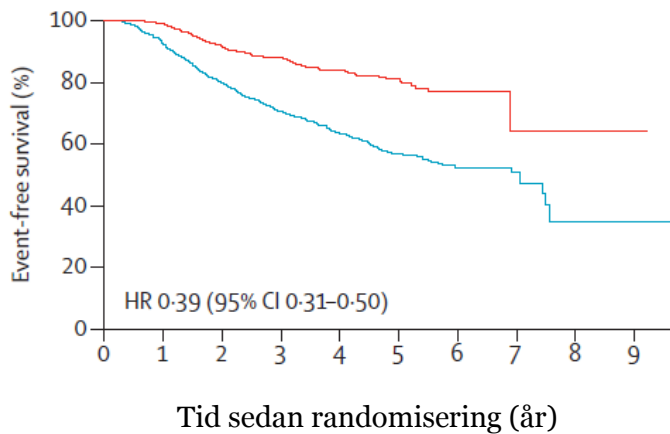
Vid neoadjuvant behandling används patologisk fullständig respons (pCR) som en surrogatmarkör för att förutspå långtidseffektmaßt. För att klargöra om en patient har pCR utförs olika analyser av den vävnad som opererats bort. Vid pCR saknas tumörceller vid en mikroskopisk undersökning efter primär systemisk terapi och kirurgi [2].

Cortazar et al[6] har genomfört en metaanalys, finansierad av FDA, av 12 000 patienter för att utreda vilket samband pCR har med långtidseffektmaßten OS och EFS. Där anges att man generellt inte kan validera pCR som ett surrogatmaßt för EFS och OS vid alla typer av tumörer, men att det hos HER2-positiva bröstcancerpatienter finns ett samband mellan PCR och EFS: HR: 0,39, 95% (KI 0,31–0,50); samt OS: HR: 0,34, (KI 0,24–0,47).

⁸ Relativ överlevnad: Kvoten mellan den observerade överlevnaden bland cancerpatienter och den förväntade överlevnaden hos en jämförbar grupp i den allmänna befolkningen.

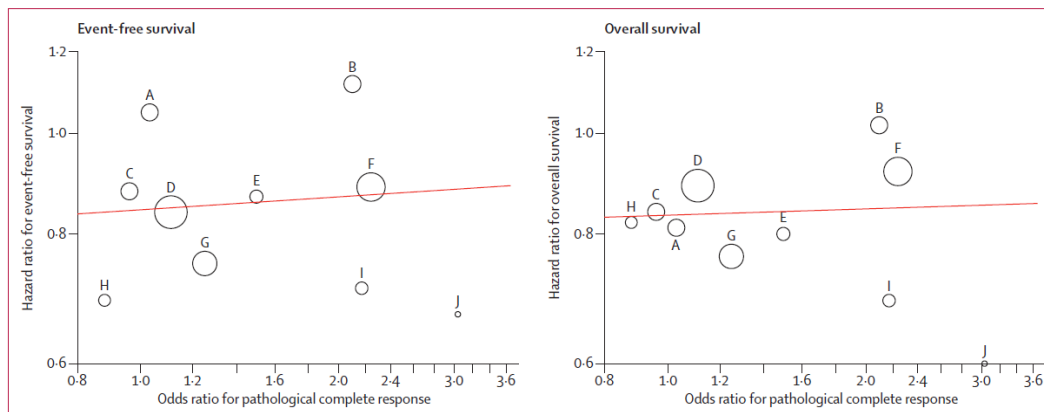
I figur 1 nedan, redovisas sambandet mellan tillstånden pCR och EFS hos patienter med HER2-positiv bröstcancer. Den röda linjen visar patienter som har uppnått pCR medan den blå linjen visar dem som inte har uppnått pCR.

Figur 1 Samband mellan pCR och EFS hos patienter med HER2-positiv bröstcancer[6]



Detta samband saknas då man tittar på studienivå. Några av orsakerna skulle kunna vara små heterogena studiepopulationer där inte alla har erhållit trastuzumab, se figur 2 nedan:

Figur 2 Samband mellan pCR och EFS i studier med patienter med HER2-positiv bröstcancer [6]



EMA hänvisar till slutsatsen i Cortazar-artikeln angående samband mellan pCR och långtids-effektmåten hos patienter med HER2-positiv bröstcancer. EMA drar slutsatsen att utifrån resultaten i de kliniska prövningarna NEOSPHERE och TRYPHAENA, och utifrån resultaten i studien CLEOPATRA[7] (där patienterna hade metastatisk sjukdom, både adjuvant och neoadjuvant behandling förekom), finns en stor sannolikhet att tillägg av Perjeta är associerad med förlängd EFS och OS.

1.3.1 Kliniska studier

Indikationen vid neoadjuvant behandling av bröstcancer baseras på en visad förbättring i andelen patienter som uppnår pCR och tender till förbättring av sjukdomsfri överlevnad. Godkännandet av den nya indikationen vid neoadjuvant behandling baserar sig främst på två fas II-studier benämnda NEOSPHERE och TRYPHAENA.

Metod

NEOSPHERE (WO20697)

NEOSPHERE var en multicenter, multinationell, öppen, randomiserad och kontrollerad studie. 417 vuxna kvinnor som nyligen diagnostiserats med en tidig, inflammatorisk eller lokalt avancerad HER2-positiv bröstcancer⁹ randomiserades till att få en av följande neoadjuvanta behandlingar i 4 cykler före kirurgi:

- Trastuzumab i kombination med docetaxel (Grupp TD) n=107
- Perjeta i kombination med trastuzumab och docetaxel (Grupp PTD) n= 107
- Perjeta i kombination med trastuzumab (Grupp PT) n= 107
- Perjeta i kombination med docetaxel (Grupp PD) n= 96

Doser: se Bilaga.

Patienterna skulle vara 18 år eller äldre och inte tidigare ha fått behandling med trastuzumab, kemoterapi eller strålbehandling. Patienterna skulle även ha en funktionsstatus (ECOG¹⁰) 0-1 och en normal vänsterkammarmfunktion, det vill säga en ejektionsfraktion (LVEF¹¹) på 55% eller mer.

Patienter med bland annat metastaser, bröstcancer i båda brösten (bilateral cancer) och nedsatt leverfunktion inkluderades inte.

Efter kirurgi fick alla patienter 3 cykler av cytostatikakombinationen FEC var tredje vecka och trastuzumab var tredje vecka för att fullfölja ett års behandling. Patienter som endast fick Perjeta plus trastuzumab före kirurgi fick senare både FEC och docetaxel efter kirurgi.

Grupperna delades in (stratifierades) efter typ av bröstcancer (operabel, lokalt avancerad eller inflammatorisk) och hormonreceptorstatus: ER¹²- eller PgR¹³-positivitet.

Det primära effektmåttet i studien var andel patienter som uppnått pCR (mätt enligt definitionen för bpCR¹⁴) i bröstet som utvärderades då patienterna hade fått fyra behandlingscyklar och kirurgi eller hade avslutat studien, det som inträffade först.

Sekundära effektmått var bland andra klinisk responsfrekvens som mättes antingen med mammografi eller en klinisk undersökning, DFS, EFS, frekvens av bröstsparande kirurgi (endast T2-3-tumörer), tpCR¹⁵, och GBG pCR¹⁶[2].

En översikt över patientkaraktäristika i studien visas nedan i Tabell 1[8].

Tabell 1. Översikt av patientkaraktäristika från registreringsstudien NEOSPHERE[8]

	TD (n = 107)	PTD (n = 107)
Ålder (median)	50	50
ER positiva %	47	47
ECOG PS 0 (%)	94	90
ECOG PS 1 (%)	6	10
Lokalt avancerad cancer (%)	34	30
Inflammatorisk cancer (%)	7	10
Operabel tumör	60	61

⁹ T2-4d, primär tumör > 2 cm i diameter

¹⁰ ECOG (The Eastern Cooperative Oncology Group) performance status (funktionsstatus) är en skala som mäter prestationsförmågan mellan 0 (fullt aktiv och kapabel att utföra alla sysslor som utfördes innan sjukdomen) och 5 (död)

¹¹ LVEF= Left ventricular ejection fraction

¹² ER-positiv: Östrogenreceptorpositiv bröstcancer, progredierar inte lika snabbt som ER-negativ bröstcancer (ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2), 2014).

¹³ Progesteronreceptor

¹⁴ **bpCR:** Borttagande av all invasiv tumör från bröstet (in situ sjukdom kan finnas kvar) ingen hänsyn har tagits till nodal status (ypTo/is)

¹⁵ **tpCR:** Borttagande av all invasiv tumör från bröstet (in situ sjukdom kan finnas kvar) och nodnegativ vid definitiv kirurgi (ypTo/is ypNo)

¹⁶ **GBG pCR:** Borttagande av all invasiv och icke-invasiv tumör från bröstet (in situ sjukdom får inte finnas kvar) och nodnegativ vid definitiv kirurgi (ypTo ypNo)

Resultat NEOSPHERE[2]

En statistiskt signifikant förbättring av pCR-frekvens observerades hos patienter som fick Perjeta i kombination med trastuzumab och docetaxel jämfört med patienter som fick trastuzumab och docetaxel (45,8 % jämfört med 29,0 %, p-värde = 0,0141). Ett samstämmigt resultatmönster observerades oavsett pCR-definition.

Skillnaden i pCR-frekvens kan sannolikt tolkas som en kliniskt meningsfull skillnad i långtidsutfall och stöds av positiva trender i EFS (HR: 0,69, 95% KI 0,34, 1,40) och DFS (HR: 0,60, 95% KI 0,28, 1,27), som inte kunnat visa på statistisk signifikans.

pCR-frekvenser och graden av behandlingsnytta med Perjeta (Perjeta plus trastuzumab och docetaxel jämfört med patienter som fick trastuzumab och docetaxel) var lägre i undergruppen av patienter med hormonreceptorpositiva tumörer (skillnad på 6 % i pCR i bröstet) än för patienter med hormonreceptornegativa tumörer (skillnad på 26,4 % i pCR i bröstet).

pCR-frekvenser var liknande hos patienter med operabel kontra lokalt avancerad sjukdom. För få patienter med inflammatorisk bröstcancer inkluderades i studien för att dra några definitiva slutsatser men pCR-frekvensen var högre hos patienter som fick Perjeta i kombination med trastuzumab och docetaxel [6].

Klinisk responsfrekvens: Andel patienter som uppnått komplett svar (complete respons: CR) eller delvist svar (partial respons: PR) var 88,1% i PTD-armen versus 79,8% i TD-armen.

Andelen patienter som fick bröstsparande kirurgi vid planerat bröstborttagande (mastektomi) var 22,6% i TD-armen och 23,21% i PTD-armen. Studien var inte designad för att visa en skillnad i bröstsparande kirurgi och skälen för varför bröstsparande kirurgi eller bröstborttagande valdes samlades inte in. Därmed kan man inte dra några slutsatser om resultat i bröstsparande kirurgi.

Nedan i Tabell 2 presenteras resultaten från gruppen TD och PTD i NEOSPHERE-studien.

Tabell 2 Sammanfattning över resultat i NEOSPHERE[2]

	Trastuzumab + docetaxel (TD) n=107	Perjeta + Trastuzumab + docetaxel (PTD) n=107
bpCR-frekvens i bröstet n (%) (95 % KI)	31 (29,0 %) (20,6; 38,5)	49 (45,8 %) (36,1; 55,7)
pCR-frekvenser relativt TD-gruppen (95 % KI) p-värde		+16,8 % (3,5; 30,1) 0,0141
tpCR-frekvens i bröstet och lymfkörtel n (%) (95 % KI)	23 (21,5 %) (14,1; 30,5)	42 (39,3 %) (30,3; 49,2)
GBG pCR n (%) (95 % KI)	13 (12,1 %) [6,6; 19,9]	35 (32,7 %) [24,0; 42,5]

I Tabell 3 presenteras resultaten för EFS och DFS från NEOSPHERE-studien. Hasardkvoter under 1 tyder på en längre recidivfri eller sjukdomsfri överlevnad för kombinationen med Perjeta. Uppgifterna är dock inte statistiskt signifikanta.

Tabell 3 Sammanfattning över resultat i EFS och DFS i NEOSPHERE[2]

	Hasardkvot (HR)	95% konfidensintervall
EFS (Grupp PTD versus grupp TD)	0,69	0,34, 1,4
DFS (Grupp PTD versus grupp TD)	0,60	0,28, 1,27
DFS (pCR versus icke pCR oavsett behandlingsarm)	0,68	0,36, 1,26

TRYPHAENA (B022280)

TRYPHAENA var en öppen, randomiserad, multicenter, "säkerhetsstudie" som i första hand utvärderade säkerhet och i andra hand effekt. Alla behandlingsgrupper fick Perjeta. I TRYPHAENA undersöktes påverkan på hjärtat vid behandling med Perjeta plus trastuzumab med eller utan antracykliner[9].

223 vuxna kvinnor som nyligen diagnosticerats med en tidig, inflammatorisk eller lokalt avancerad HER2-positiv bröstcancer randomiserades till att få en av följande neoadjuvanta behandlingar:

- Grupp A: 3 cykler med FEC följt av 3 cykler med docetaxel, alla givna samtidigt som Perjeta och trastuzumab (FEC+P+T ×3→D+P+T ×3); n= 73
- Grupp B: 3 cykler med enbart FEC följt av 3 cykler med docetaxel, med samtidig administrering av trastuzumab och Perjeta (FEC ×3→D+T+P ×3) n=75
- Grupp C: 6 cykler med TCH¹⁷ i kombination med Perjeta (TCH+P ×6) n=77

Doser: se Bilaga.

Patienterna skulle vara 18 år eller äldre och ha en tumörstorlek > 2 cm. Patienterna skulle även ha en funktionsstatus (ECOG) 0-1 och en normal vänsterkammarfunktion, det vill säga en ejektionsfraktion (LVEF) på 55% eller mer.

Patienter med metastaser, bröstcancer i båda brösten (bilateral), som tidigare hade fått cancerterapi eller hade en nedsatt leverfunktion inkluderades inte.

Grupperna delades in (stratifierades) via ett centralt randomiseringscenter efter typ av bröstcancer (operabel, lokalt avancerad eller inflammatorisk) och hormonreceptorstatus: ER- positivitet.

Det primära effektmåttet i studien var: Incidens av symtomatiska hjärthändelser enligt prövaren, såsom grad 3, 4 eller 5 symtomatisk nedsatt systolisk vänsterkammarfunktion (LVSD¹⁸) eller kliniskt signifikant nedgång i LVEF ≥10% från baslinjen till ett värde på <50%.

Sekundära effektmått var andel patienter med patologisk komplett respons (mätt som bpCR), i bröstet efter sex behandlingscykler och kirurgi eller vid avslutande av studien i förtid. Klinisk responsfrekvens¹⁹, tid till klinisk respons, frekvens av bröstsparande kirurgi, DFS, EFS och OS.

¹⁷ TCH: docetaxel, carboplatin, trastuzumab

¹⁸ LVSD = Left ventricular systolic dysfunction

¹⁹ Klinisk responsfrekvens: Andel patienter som uppnått komplett svar (complete respons: CR) eller delvist svar (partial respons: PR) före kirurgi

En översikt över patientkaraktistika i studien visas nedan i Tabell 4[2].

Tabell 4. Översikt av patientkaraktistika från registreringsstudien TRYPHAENA[2]

	(FEC+P+T x3)→ (D+P+T x3) (n = 73)	(FEC x3)→ (D+T+ P x3) (n = 75)	(TCH+P x6) (n = 77)
Ålder (median)	49,4	50,5	50,5
ER positiva %	50,7	58,7	48,1
ECOG PS 0 (%)	91,5	88,0	88,2
ECOG PS 1 (%)	8,5	12,0	11,8
Lokalt avancerad cancer (%)	20,5	22,7	31,2
Inflammatorisk cancer (%)	6,8	5,3	5,2
Operabel tumör	69,3	72,6	63,6

Majoriteten av patienterna var yngre än 65 år.

Resultat TRYPHAENA

TRYPHAENA är en säkerhetsstudie utan kontrollarm. Det finns begränsningar i att jämföra resultaten med andra publicerade liknande studier. Det enda man kan konstatera är att pCR är högre än i andra studier.

Efter behandling fick noll patienter i grupp A, 2 i grupp B och 1 patient i grupp C symtomatiska LVSD.

Jämfört med publicerade data för liknande behandlingar utan Perjeta observerades höga pCR-frekvenser i alla 3 behandlingsarmar (se Tabell 4). Oavsett vilken pCR-definition som användes observerades liknande resultat. pCR-frekvenser var lägre i undergruppen av patienter med hormonreceptor-positiva tumörer (intervall från 46,2 % till 50,0 %) än hos patienter med hormonreceptor-negativa tumörer (intervall från 65,0 % till 83,8 %).

pCR-frekvenser var liknande hos patienter med operabel och lokalt avancerad sjukdom. Det förekom för få patienter med inflammatorisk bröstcancer för att dra några definitiva slutsatser. Se resultat nedan i tabell 5:

Tabell 5 Sammanfattning över resultat i TRYPHAENA

	(FEC+P+T x3)→ (D+P+T x3) (n = 73)	(FEC x3)→ (D+T+ P x3) (n = 75)	(TCH+P x6) (n = 77)
bpCR-frekvens i bröstet n (%) (95 % KI)	45 (61,6 %) (49,5; 72,8)	43 (57,3 %) (45,4; 68,7)	51 (66,2 %) (54,6; 76,6)
tpCR-frekvens i bröstet och lymfkörtel n (%) (95 % KI)	41 (56,2 %) (44,1; 67,8)	41 (54,7 %) (42,7; 66,2)	49 (63,6 %) (51,9; 74,3)
GBG pCR n (%) (95 % KI)	37 (50,7 %) (38,7; 62,6)	34 (45,3 %) (33,8; 57,3)	40 (51,9 %) (40,3; 63,5)

Tid till klinisk respons var kortast i grupp A: 3,6 veckor, grupp c: 4,9 veckor och grupp B: 6,9 veckor. Tiden varierade mellan 1 till 18-20 veckor utspritt i alla grupper. Se resultat nedan i figur 1:

Resultat för DFS, PFS och OS var inte mogna vid analystillfället.

Studien var inte designad för att visa en skillnad i bröstsparande kirurgi och skälen för varför bröstsparande kirurgi eller bröstborttagande valdes samlades inte in. Därmed kan man inte dra några slutsatser om resultat i bröstsparande kirurgi.

Oönskade händelser i de kliniska studierna

NEOSPHERE:

Vid jämförelse av TD och PTD var den enda större skillnaden i biverkningar mag-tarmbiverkningar: 61,7% versus 79,4%. Användning av Perjeta ledde till en högre risk att få diarré, som bedöms gå att hantera kliniskt. Generellt fanns inga oacceptabla biverkningar vid tillägg av Perjeta [2].

De vanligaste biverkningarna ($\geq 50\%$) som observerades med Perjeta i kombination med trastuzumab och docetaxel var alopeci och neutropeni. Den vanligaste grad 3-4 biverkningen ($\geq 10\%$) enligt NCI-CTCAE v. 3.20 var neutropeni.

Incidensen av vänsterkammardysfunktion (under den totala behandlingsperioden) var högre i gruppen behandlad med Perjeta, trastuzumab och docetaxel (7,5 %) jämfört med gruppen som behandlades med trastuzumab och docetaxel (1,9 %) [10].

TRYPHAENA:

Det primära effektmåttet i studien var inträffande av hjärthändelser. Det var endast ett fåtal händelser rapporterade med symtomatisk vänsterkammarsvikt (LVSD). Det fanns inga tecken på skillnader mellan behandlingsarmarna. Långtidsdata angående hjärtsäkerhet saknas. Företaget ska skicka in långtidsdata avseende effekt och hjärtsäkerhet till EMA från studien BERENICE i maj 2017 [2].

Biverkningar i gruppen (FEC+P+T $\times 3 \rightarrow$ D+P+T $\times 3$):

De vanligaste biverkningarna ($\geq 50\%$) var neutropeni, diarré och illamående. De vanligaste grad 3-4 biverkningarna ($\geq 10\%$) enligt NCI-CTCAE v.3 var neutropeni, febril neutropeni och leukopeni.

Biverkningar i gruppen (FEC $\times 3 \rightarrow$ D+T+P $\times 3$):

De vanligaste biverkningarna ($\geq 50\%$) var diarré, illamående och alopeci. De vanligaste grad 3-4 biverkningarna ($\geq 10\%$) enligt NCI-CTCAE v.3 var neutropeni och leukopeni.

Biverkningar i gruppen (TCH+P $\times 6$):

De vanligaste biverkningarna ($\geq 50\%$) var diarré och alopeci. De vanligaste grad 3-4 biverkningarna ($\geq 10\%$) enligt NCI-CTCAE v.3 var neutropeni, febril neutropeni, anemi, leukopeni och diarré.

Säkerheten av Perjeta administrerat i mer än 6 cykler vid neoadjuvant behandling har inte fastställts [10].

TLV:s bedömning:

Tillägg av Perjeta till trastuzumab och docetaxel har visat sig ge en statistiskt signifikant förbättring av pCR-frekvens (45,8 % jämfört med 29,0 %, p-värde = 0,0141). Skillnaden i pCR-frekvens kan sannolikt tolkas som en kliniskt meningsfull skillnad i långtidsutfall och stöds av positiva trender i EFS och DFS som dock inte kunnat visa på statistisk signifikans. Det fanns inte tillräcklig statistisk styrka (power) i NEOPHERE-studien för att visa på en skillnad i långtidsutfall. Detta bidrar till en osäkerhet i dessa resultat.

TLV gör antagandet att en ökad pCR-frekvens sannolikt kan tolkas som en kliniskt meningsfull skillnad i långtidsutfall hos dessa patienter eftersom det finns stöd för detta resonemang i EMA:s utredningsprotokoll [2] för Perjeta och i metaanalysen av Cortazar [6]. Detta anta-

²⁰ NCI-CTCAE=National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0

gande finns det även stöd för i Socialstyrelsens riktlinjer[5] och i Vårdprogrammet för Bröstcancer 2014 [3].

Patienterna i studierna bedömdes av EMA att återspegla patientgruppen som är aktuell för behandling med Perjeta.

Eftersom Perjeta används i kombination med trastuzumab och kemoterapi är det svårt att säkerställa orsakssambandet mellan en biverkning och ett särskilt läkemedel. EMA skriver att sammanfattningsvis finns inget som visar att tillägg av Perjeta skulle ge någon oväntad förvärring av biverkningar vid neoadjuvant behandling. Biverkningsprofilen bedöms vara accepterbar för Perjeta EMA drar slutsatsen att inte Perjeta bidrar till mer oönskade hjärt-händelser.

2 Hälsoekonomi

Företaget har analyserat kostnadseffektiviteten i behandling av Perjeta neoadjuvant tillsammans med trastuzumab och docetaxel. Jämförelsealternativet är enbart trastuzumab och docetaxel.

Den hälsoekonomiska modellen består av tillstånden enligt figur 3 nedan.

Figur 3 Tillstånd i den hälsoekonomiska modellen

Bild borttagen eftersom företaget inte eftergivit den sekretess som gäller enligt 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400) och bilagan till offentlighets- och sekretessförordningen (2009:641), punkt 16.

Patienter inleder behandling i det recidivfria tillståndet (EFS) vid åldern 50 år. Med tiden finns det i modellen en risk för patienterna att antingen få lokalrecidiv eller metastatisk sjukdom. För patienter som får lokalrecidiv gör företaget antagandet att patienterna opereras och därefter behandlas med trastuzumab i ett år för att sedan bli symptomfria (remission). Vid EFS och remission finns varje period en sannolikhet att drabbas av metastaser. Progression vid metastaserad sjukdom är definierad enligt kriterierna RECIST version 1.

TLV:s bedömning: Åldern 50 år vid behandling utgår från medianåldern i NEOSPHERE och TRYPHAENA. Medianåldern för diagnos av bröstcancer är 64 år. Åldern för diagnos av HER2-positiv bröstcancer är ofta lägre än för övrig bröstcancer.

2.1 Effektmått

2.1.1 Klinisk effekt

Det grundläggande medicinska effektmåttet i den hälsoekonomiska modellen är EFS. I grundscenariot använder företaget EFS-data från NEOSPHERE. Det är enbart EFS som skiljer sig mellan behandlingssätten. Efter år fem antas den medicinska effekten vara likvärdig mellan alternativen. Tidsperspektivet i modellen är livslångt. Effektskillnaden under de första fem åren innebär att fler patienter som enbart har fått neoadjuvant behandling med trastuzumab och docetaxel har en långsiktigt högre mortalitetsrisk genom att de i högre utsträckning fick återfall under de första fem åren.

Figur 4 EFS i den hälsoekonomiska modellen med Perjeta+trastuzumab+docetaxel (PTD) eller enbart trastuzumab+docetaxel (TD)

Bild borttagen eftersom företaget inte eftergivit den sekretess som gäller enligt 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400) och bilagan till offentlighets- och sekretessförordningen (2009:641), punkt 16.

I känslighetsanalysen används bpCR som ett surrogatmått för EFS. Två alternativa sätt används för att härleda EFS från bpCR. Det ena sättet görs genom FDA:s metaanalys[6], det andra görs via en analys av sambandet mellan bpCR och EFS i NEOSPHERE.

Ett recidiv definieras i modellen som en lokoregionalt återfall eller uppkomst av metastaser. Uppdelningen görs efter hur EFS fördelade sig på de två i NEOSPHERE.

Företaget antar att de som får ett lokoregionalt återfall behandlas i ett år med trastuzumab för att sedan uppnå remission. Risken för en andra malignitet efter remission estimeras utifrån den genomsnittliga tiden till detta i en kanadensisk kohortstudie[11].

Sannolikheten för progression på den behandling som patienten får om sjukdomen har metastaserat bygger på data från den studie där Perjeta+trastuzumab+docetaxel jämfördes med enbart trastuzumab+docetaxel[12] vid metastaserad sjukdom. Sannolikheten att progrediera är ett medelvärde av progressionssannolikheterna för de två behandlingsarmarna. Sannolikheten att avlida vid progredierad, metastaserad sjukdom är ett genomsnitt av mortalitetsrisken i de båda behandlingsarmarna i den nyss nämnda studien.

TLV:s bedömning: Skillnaden mellan behandlingsgrupperna vad gäller EFS var inte statistiskt signifikant i NEOSPHERE. Så var dock fallet med surrogatmålet bpCR. I publikationen av FDA:s metaanalys framhåller författarna att de, trots ett visat samband mellan bPCR och EFS på individnivå, inte kunde validera bPCR som ett surrogatmål för EFS. Enligt EMA är dock skillnaden i pCR i NEOSPHERE tillräckligt stor för att innebära en långsiktig kliniskt relevant fördel i sjuklighet och mortalitet[2]. Även enligt Socialstyrelsens vetenskapliga underlag till de nationella riktlinjerna ger pCR viktig information om långtidsprognosen[3].

2.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Varken i NEOSPHERE eller i TRYPHAENA ingick något livskvalitetsmått. De olika tillstånden i modellen har därför tilldelats livskvalitetsvikter utifrån en tidigare publicerad svensk studie utförd i ett annat sammanhang[13]. Med EQ-5D som metod undersöker de den hälsorelaterade livskvaliteten bland 361 patienter med bröstcancer vid Karolinska universitetssjukhuset år 2005.

Tabell 6 Nyttovikter i den hälsoekonomiska modellen

Beskrivna tillstånd i nyttoviktsstudien	Nyttovikt
Första året efter primär bröstcancer	0,696
Första året efter återfall	0,779
Andra året eller därefter	0,779
Metastaserande sjukdom	0,685

Förlust av hälsorelaterad livskvalitet till följd av biverkningar ingår inte i modellen. Företaget bedömer att det skulle ha liten inverkan på resultaten.

TLV:s bedömning: Eftersom Perjeta är en tilläggsbehandling finns det risk att hälsan blir lidande till följd av biverkningar. Detta har inte inkluderats i modellen. Den ytterligare negativa biverkan av tillägg av Perjeta torde dock ha ringa påverkan.

Studien som nyttovikterna baseras på är relativt gammal. Andra behandlingsprinciper idag kan tala för att den hälsorelaterade livskvaliteten i det inledande skedet är högre idag jämfört med då. I nyttoviktsstudien har författarna också använt sig av metoden TTO²¹. Det ger överlag betydligt högre nyttovikter.

Den hälsorelaterade livskvaliteten vid metastaserande sjukdom om 0,685 under både icke-progression och progression kan låta högt. I en ofta använd studie vid kostnad/effektanalyser är livskvaliteten betydligt lägre vid progression[14]

Av ovanstående skäl är det relevant att göra känslighetsanalys kring nyttovikterna.

²¹ TTO: Time Trade-Off

2.2 Kostnader och resursutnyttjande

2.2.1 Kostnader för läkemedlet

Det officiella priset för Perjeta är 27 520 kronor per injektionsflaska. I denna utvärdering används nedanstående pris på Perjeta och läkemedlen som administreras tillsammans med Perjeta.

Tabell 7: Neoadjuvanta doser och kostnader i den hälsoekonomiska modellen

	Storlek (mg)	Pris (kr)	Dos, första 21-dagarsperiod	Dos, andra-fjärde 21-dagarsperiod	Kostnad, första 21-dagarsperiod, (kr)	Kostnad per cykel, andra till fjärde 21-dagarsperiod (kr)
Perjeta	420	27 520	840 mg	420 mg	55 040	27 520
Trastuzumab	150	5 887,5	8 mg/kg	6 mg/kg	23 026	17 269
Docetaxel	80	126	75 mg/m ²	100/75 mg/m ²	204	272

Doserna är de som användes i NEOSPHERE. Perjeta ges tre gånger utöver laddningsdosen. Kostnaden för Perjeta blir därmed 138 000 kronor per patient.

Vidare anges nedan den behandling som antas utföras adjuvant. Behandlingstiderna vid återfall är inte beroende av om Perjeta gavs neoadjuvant eller inte.

Tabell 8 Antaganden om adjuvant behandling uppdelat på tillstånd

Tillstånd	Läkemedel	Antal 21-dagarsperioder
Lokoregionalt återfall	Trastuzumab	17
Metastaserad, icke progrediera	Perjeta+trastuzumab	39,3
	Trastuzumab	26,3
Metastaserad, progredierad	Trastuzumab emtansin	20,7
	Lapatinib+kapecitabin	11,3
	Trastuzumab+Kapecitabin	15,6

TLV:s bedömning: Enligt produktresumén ska Perjeta administreras neoadjuvant vid 3-6 tillfällen. Utifrån den kunskap TLV:s expert bidragit med är TLV:S förståelse att det dock enbart är få patienter som får Perjeta mer än fyra gånger inför operation. Risken för att antalet doser är underskattat är liten.

2.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Administreringen av läkemedlen för Perjeta+trastuzumab+docetaxel antas kosta 3 999 kronor och inte innebära en merkostnad jämfört med enbart trastuzumab+docetaxel. Däremot antas att det tar 15 minuter längre att förbereda trippelkombinationen jämfört med dubbelkombinationen.

TLV:s bedömning: Perjeta administreras under 30-60 min före eller efter trastuzumab och docetaxel. Därför finns det anledning att inkludera en högre administreringskostnad för Perjeta+trastuzumab+docetaxel än för enbart trastuzumab+docetaxel. Hur hög den är kan vara svårt att uppskatta. Som en uppskattning är administreringskostnaden för alternativ som inte innehåller Perjeta reducerade med 25 procent jämfört med företagets grundscenario. Det innebär en extra administreringskostnad om 1 000 kronor för Perjeta.

2.2.3 Indirekta kostnader

Indirekta kostnader ingår inte i företagets grundscenario. De går att inkludera men har liten betydelse.

3 Resultat

Företagets grundscenario leder till en merkostnad vid behandling med Perjeta tillsammans med trastuzumab och docetaxel jämfört med enbart trastuzumab och docetaxel. Även en fördel i kvalitetsjusterade levnadsår till följd av längre liv och bättre hälsa ingår i företagets grundscenario. Tabell 9 visar företagets grundscenario och tabell 10 visar känslighetsanalyser baserade på företagets modell

Tabell 9 Modellresultat i ett livstidsperspektiv om behandling av neoadjuvant behandling startar vid 50 års ålder. Genomsnitt. Diskonterade värden om inte annat nämns.

	Perjeta + trastuzumab + docetaxel	Trastuzumab + docetaxel	Skillnad
Läkemedelskostnad, Perjeta	136 941	0	+ 136 941
Övriga sjukvårdskostnader (inklusive trastuzumab och docetaxel)	781 675	855 220	- 73 545
Kostnader, totalt	918 617	855 220	+ 63 397
Progressionsfri överlevnad år, odiskonterat	30,15	29,13	+ 1,02
Levnadsår, odiskonterat	31,66	30,95	+ 0,71
Kvalitetsjusterade levnadsår	15,57	15,26	+ 0,3
Kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår			208 517

3.1.1 TLV:s känslighetsanalyser i företagens modell

Tabell 10 TLV:s känslighetsanalyser i företagens modell

Känslighetsanalyser		Kostnad/QALY (företagens grundscenari = 208 157)
Extra administrat- ionskostnad för Perjeta jämfört med trastuzumab+ Docetaxel (i stället för 0 kr)	1 000 kronor	221 870
Genomsnittsålder vid behandlings- start (i stället för 50 år)	60 år	293 952
Antal doser (i stället för 4)	6	387 656
Hälsorelaterad livskvalitet (i stället för EQ-5D)	TTO	191 482
Hälsorelaterad livskvalitet efter progression på adjuvant behand- ling (i stället för 0,685)	0,5	194 103
Tidsperspektiv (i stället för livstid)	30	266 722
	15	784 774

TLV:s bedömning:

Att det tillkommer en extra kostnad för vården att administrera Perjeta står helt klart. Hur hög den är i förhållande till enbart trastuzumab och docetaxel är svårt att uppskatta, eftersom de administreras vid samma tillfälle.

Ett scenario att utgå från är att den extra administreringskostnaden är 1 000 kronor.

Däremot finns det inte anledning att ändra i företagens grundscenari vad gäller antalet doser. Enligt TLV:s expert är fyra administreringstillfällen det mest sannolika.

Valet av nyttovikter påverkar endast modellens resultat i liten utsträckning. Det finns inte anledning att analysera det vidare.

Mortalitetsfördelen för tillägg av Perjeta finns det inte direkt stöd för i en klinisk studie. Den är en följd av ett hälsoekonomiskt modellresonemang. Tillägg av Perjeta ger färre återfall och därmed färre fall av metastaserande sjukdom. Detta ger en lägre dödlighet. Det finns ingen validering av modellens mortalitetsfördelar. Ett sätt att undersöka effekten av att minska de långsiktiga fördelarna av Perjeta är att korta ner modellens tidsperspektiv. Det är dock liktydigt med att utgå från att alla patienter avlider vid tidsperspektivets slut och ska därför undvikas som ett grundscenari. Även vid ett så kort tidsperspektiv som 15 år, vilket innebär att samtliga patienter som får neoadjuvant behandling vid 50 års ålder inte lever längre än till 65 års ålder, är kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår i modellen inte påfallande hög.

Under förutsättning att pCR är ett tillförlitligt surrogatmått för långsiktiga utfall ELLER de långsiktiga, men icke statistiskt signifikanta, utfallsmåtten i NEOSPHERE kan accepteras, så talar företagets hälsoekonomiska modell för att neoadjuvant behandling med Perjeta är kostnadseffektivt. TLV kan inte invända mot företagets slutsats att den neoadjuvanta behandlingen är kostnadseffektiv. Däremot har TLV tidigare kunnat konstatera att kostnaden för det kliniska mervärde som erhålls med Perjeta i det metastaserade skedet av sjukdomen är mycket högt.

3.1.2 Osäkerhet i resultaten

Det långa tidsperspektivet i den hälsoekonomiska modellen bidrar till en osäkerhet. Den långsiktiga fördelen i överlevnad vid tillägg av Perjeta går inte att validera. Ytterligare en osäkerhetsfaktor är att EFS inte uppvisade någon statistisk signifikans i NEOSPHERE samt frågetecken kring pCR som ett surrogatmått för långsiktiga effekter.

Det finns två faktorer som talar för att osäkerheten är låg. För det första är NEOSPHERE en mycket lång klinisk studie. För det andra är inte den hälsoekonomiska modellen känslig för variationer i centrala variabler.

TLV bedömer sammanlagt att osäkerheten är hög.

3.2 Budgetpåverkan

TLV:s bedömning: Företaget uppskattar att antalet patienter kommer att uppgå till [---] per år. TLV:s anlitate expert har angett en något lägre siffra. Med en behandlingskostnad för 4 cykler om 138 000 kronor per patient leder det till en årlig läkemedelskostnad om [---] kronor. Till detta kommer en administreringskostnad som är relativt liten jämfört med läkemedelskostnaden. TLV kan inte se att försäljningssiffran för neoadjuvant behandling är underskattad.

Subvention och prisnivåer i andra länder

3.3 Utvärdering från myndigheter i andra länder

Pan-Canadian Oncology Drug Riew (pCORD) har utvärderat Perjeta i neoadjuvant behandling. Deras expertkommitté kunde inte konkludera att fördelarna överstiger nackdelarna av neoadjuvant behandling med Perjeta. Rekommendationen byggde på att de inte ansåg att pCR hade validerats som ett surrogatmått för EFS eller total överlevnad.

4 Den etiska plattformen

TLV:s bedömningar utgår från en etisk plattform med tre grundläggande principer: *människovärdesprincipen* - att vården ska respektera alla människors lika värde, *behovs- och solidaritetsprincipen* - att de som har de största medicinska behoven ska ha mer av vårdens resurser än andra patientgrupper samt *kostnadseffektivitetsprincipen* - att kostnaderna för att använda ett läkemedel ska vara rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter.

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 Referenser

- [1] A. N. Cancerfonden, Leg läkare och medicinjournalist, 14 mars 2014. (2014). *Cancerfonden*. Available: <https://www.cancerfonden.se/om-cancer/brostcancer>
- [2] EMA. (2015). *EPAR Perjeta*. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002547/WC500191986.pdf
- [3] RCC. (2014). *Vårdprogram Bröstcancer*. Available: [http://www.swebcg.se/Files/Docs/NatVP_Brostcancer_2014-11-11_final\[1\].pdf](http://www.swebcg.se/Files/Docs/NatVP_Brostcancer_2014-11-11_final[1].pdf)
- [4] R. Styrgruppen för Nationella Bröstcancerregistret. (2014). *Arsrapport från nationella bröstcancerregistret*. Available: https://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/brost/kvalitetsregister/nationell_rapport_2014-web.pdf
- [5] Socialstyrelsen. (2014). *Nationella riktlinjer för bröst-, prostata-, tjocktarms- och ändtarmscancervård 2014*. Available: <http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/19383/2014-4-2.pdf>
- [6] P. Cortazar, L. Zhang, M. Untch, K. Mehta, J. P. Costantino, N. Wolmark, *et al.*, "Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis," *Lancet*, vol. 384, pp. 164-72, Jul 12 2014.
- [7] S. M. Swain, J. Baselga, S. B. Kim, J. Ro, V. Semiglazov, M. Campone, *et al.*, "Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer," *N Engl J Med*, vol. 372, pp. 724-34, Feb 19 2015.
- [8] L. Gianni, T. Pienkowski, Y. H. Im, L. Roman, L. M. Tseng, M. C. Liu, *et al.*, "Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial," *Lancet Oncol*, vol. 13, pp. 25-32, Jan 2012.
- [9] A. Schneeweiss, S. Chia, T. Hickish, V. Harvey, A. Eniu, R. Hegg, *et al.*, "Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA)," *Ann Oncol*, vol. 24, pp. 2278-84, Sep 2013.
- [10] EMA. (2015). *Produktresumé Perjeta*. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/sv_SE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002547/WC500140980.pdf
- [11] S. N. Hamilton, S. Tyldesley, D. Li, R. Olson, and M. McBride, "Second malignancies after adjuvant radiation therapy for early stage breast cancer: is there increased risk with addition of regional radiation to local radiation?," *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 91, pp. 977-85, Apr 1 2015.
- [12] J. Baselga, J. Cortes, S. B. Kim, S. A. Im, R. Hegg, Y. H. Im, *et al.*, "Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer," *N Engl J Med*, vol. 366, pp. 109-19, Jan 12 2012.
- [13] M. Lidgren, N. Wilking, B. Jonsson, and C. Rehnberg, "Health related quality of life in different states of breast cancer," *Qual Life Res*, vol. 16, pp. 1073-81, Aug 2007.
- [14] A. Lloyd, B. Nafees, J. Narewska, S. Dewilde, and J. Watkins, "Health state utilities for metastatic breast cancer," *Br J Cancer*, vol. 95, pp. 683-90, Sep 18 2006.

Bilaga

Doser i den kliniska prövningen NEOSPHERE:

Perjeta gavs intravenöst med en startdos på 840 mg, följt av 420 mg var tredje vecka. Trastuzumab gavs intravenöst med en startdos på 8 mg/kg, följt av 6 mg/kg var tredje vecka. Docetaxel gavs intravenöst med en startdos på 75 mg/m², följt av 75 mg/m² eller 100 mg/m² (om dosen tolererades) var tredje vecka. Efter kirurgi fick alla patienter 3 cykler av 5-fluorouracil (600 mg/m²), epirubicin (90 mg/m²) och cyklofosamid (600 mg/m²) (FEC) givet intravenöst var tredje vecka och trastuzumab administrerat intravenöst var tredje vecka för att fullfölja ett års behandling. Patienter som endast fick Perjeta plus trastuzumab före kirurgi fick senare både FEC och docetaxel efter kirurgi.

Doser i den kliniska prövningen TRYPHAENA:

Perjeta gavs intravenöst med en startdos på 840 mg, följt av 420 mg var tredje vecka. Trastuzumab gavs intravenöst med en startdos på 8 mg/kg, följt av 6 mg/kg var tredje vecka. FEC (5-fluorouracil [500 mg/m²], epirubicin [100 mg/m²] och cyklofosamid [600 mg/m²]) gavs intravenöst var tredje vecka under 3 cykler. Docetaxel gavs som intravenös infusion med en startdos på 75 mg/m² var tredje vecka med möjlighet till dosökning till 100 mg/m² enligt provarens beslut om startdosen tolererades väl. I gruppen som behandlades med Perjeta i kombination med TCH gavs dock docetaxel intravenöst vid 75 mg/m² (ingen dosökning var tillåten) och karboplatin (AUC 6) gavs intravenöst var tredje vecka. Efter kirurgi fick alla patienter trastuzumab för att fullgöra ett års behandling [10].