

Hälsoekonomisk bedömning av Enhertu (trastuzumab deruxtekan)

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning 100 mg

Utvärderad indikation

Enhertu som monoterapi är indicerat 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.

Datum för beslut av underlag: 2023-10-11

Klinikläkemedelsuppdraget

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) genomför hälsoekonomiska bedömningar av utvalda klinikläkemedel, läkemedel som används inom slutenvården. Inom ramen för detta arbete tar TLV fram hälsoekonomiska underlag för beslut i regionerna.

NT-rådet initierar vilka läkemedel och vilka indikationer som TLV ska utvärdera. NT-rådet ger en rekommendation baserat på bland annat TLV:s hälsoekonomiska bedömning.

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Johan Stengård (utredare), Sofie Sjöborg (hälsoekonom) och Minna Klintz Syrén (jurist)

Kliniska experter: Antonios Valachis, docent och överläkare i onkologi. Experten har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av expertens ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Företag: Daiichi-Sankyo/AstraZeneca

Diarienummer: 4102/2022

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 14, 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 regionerna 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

- I Sverige är bröstcancer den vanligaste cancersjukdomen hos kvinnor och en vanlig dödsorsak för de kvinnor som dör före 65 års ålder. Nästan alla som avlider av bröstcancer har haft metastaserad sjukdom.
- Enhertu (trastuzumab deruxtekan, T-DXd) är indicerat 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 sex månader efter avslutad adjuvant kemoterapi. TLV gör för den mycket lilla delpopulationen patienter som utvecklat recidiv under eller inom sex månader efter avslutad adjuvant kemoterapi varken bedömning av relevant jämförelsealternativ eller någon närmare bedömning av klinisk effekt och säkerhet, men antar i den hälsoekonomiska analysen samma kliniska effekt som för de patienter som tidigare fått kemoterapi för metastaserad sjukdom.
- T-DXd är ett antikropp-läkemedelskonjugat riktat mot HER2. T-DXd binder till HER2 på tumörceller varefter deruxtekan frisätts och orsakar DNA-skada och apoptos¹.
- TLV:s bedömning av relevanta jämförelsealternativ till Enhertu skiljer sig för olika subpopulationer av den aktuella patientpopulationen. De relevanta jämförelsealternativen innefattar flera olika kemoterapier och sacituzumab govitekan.
- Klinisk effekt och säkerhet för behandling med T-DXd enligt aktuell indikation har jämförts med läkarens val av ett antal cellgifter (TPC) i en randomiserad, öppen, fas III-studie. Studien har visat klinisk effektfördel för T-DXd i utfallsmåtten progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS). TLV bedömer att studiens resultat är representativa för en stor andel av den aktuella patientpopulationen. För delpopulationen där sacituzumab govitekan är relevant jämförelsealternativ görs den hälsoekonomiska analysen under antagande om jämförbar effekt.
- Företagets angivna pris för en vial Enhertu innehållande 100 mg är 16 500 kronor, vilket innebär en behandlingskostnad på [-----] kronor per patient och 21-dagars cykel.
- I TLV:s grundscenario uppgår kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) vid angivet pris till cirka 1,65 miljoner kronor för Enhertu i jämförelsen mot TPC. Resultatet är främst känsligt för antaganden om tidshorisont, total överlevnad, och behandlingsduration och osäkerheten i resultatet bedöms som hög.
- I kostnadsjämförelsen är kostnaden för Enhertu lägre än kostnaden för Trodelvy till AUP, men kostnadsjämförelsen är gjord under det mycket osäkra antagandet att effekten av Enhertu är jämförbar med den för Trodelvy.

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

¹ Programmerad celldöd

Innehållsförteckning

1	Bakgrund.....	1
2	Medicinskt underlag.....	1
2.1	Bröstcancer.....	1
2.2	Läkemedlet.....	2
2.3	Behandling av metastaserad bröstcancer	2
2.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	5
3	Hälsoekonomi	16
3.1	Effektmått	16
3.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	20
3.3	Kostnadsjämförelse mellan Enhertu och Trodelvy	25
4	Resultat	26
4.1	Resultat i analysen mellan Enhertu och TPC.....	26
4.2	TLV:s grundscenario	27
4.3	Resultat i kostnadsjämförelsen mellan Enhertu och Trodelvy.....	29
4.4	Budgetpåverkan.....	30
4.5	Samlad bedömning av resultaten	30
5	Referenser.....	31

1 Bakgrund

TLV har inom klinikläkemedelsuppdraget tidigare gjort två hälsoekonomiska bedömningar av Enhertu. I den första bedömningen utvärderades kostnadseffektiviteten för 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). I den andra bedömningen utvärderades kostnadseffektiviteten för Enhertu som monoterapi för behandling av vuxna patienter med icke-resektabel eller metastaserad HER2-positiv bröstcancer som tidigare fått en eller fler behandlingsregimer riktade mot HER2 (dnr 3986/2021).

Denna hälsoekonomiska bedömning gäller 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.

2 Medicinskt underlag

2.1 Bröstcancer

Bröstcancer är den vanligaste cancersjukdomen hos kvinnor i Sverige. År 2020 rapporterades i Sverige 10 893 bröstcancerdiagnoser och 1 395 individer avled i bröstcancer. [1] Medianåldern för bröstcancerdiagnosen är 65 år [2]. För de kvinnor som dör före 65 års ålder är bröstcancer en vanlig dödsorsak [1].

Återfall av bröstcancer är för de allra flesta individer är en obotlig sjukdom. Systemiska återfall med fjärrmetastaser anses med konventionella behandlingsmetoder i allmänhet vara en icke-kurabel sjukdom. Sedan åtskilliga år har antalet avlidna av bröstcancer i Sverige legat på 1 400 – 1 500 per år, och av dem har nästan alla haft metastaserad sjukdom. [1] Medianöverlevnaden vid metastaserad bröstcancer är cirka tre år [3].

Valet av behandling av metastaserad bröstcancer styrs bland annat av markörstatus i metastasvävnaden. Markörstatus innefattar bedömning av uttryck av hormonreceptorer, omfattande både östrogenreceptorer och progesteronreceptorer, och human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2, HER2. Analysen av markörstatus bör utföras på biopsi från metastasvävnad eftersom dess markörstatus kan skilja sig från primärtumörens markörstatus. [1] Bröstcancer är HER2-positiv om immunohistokemiskt, IHC, HER2-uttryck i biopsin antingen klassificeras som 3+ eller klassificeras som 2+ och dessutom in situ-hybridsering, ISH, av HER2 är positiv [1]. Knappt 15 procent av alla bröstcancer är HER2-positiva [4]. I nuläget klassificeras icke HER2-positiva bröstcancer som HER2-negativa [1]. Bröstcancer som är östrogenreceptorpositiva och/eller progesteronreceptorpositiva klassificeras som hormonreceptorpositiva, HR-positiva, annars klassificeras de som hormonreceptornegativa, HR-negativa.

Ungefär 60 procent av HER2-negativa metastaserade bröstcancer har ändå låga nivåer av HER2, definierat som IHC 1+ eller 2+ om dessutom ISH av HER2 är negativt. Denna grupp av ”HER2-låg” metastaserade bröstcancer är en heterogen grupp innehållandes både HR-positiva och HR-negativa bröstcancer med varierande prognos och känslighet för systemisk behandling. I nuläget behandlas dessa bröstcancer som HER2-negativa. [5]

2.2 Läkemedlet

Läkemedlet Enhertu innehåller den aktiva substansen trastuzumab deruxtekan, T-DXd, och fick ett första marknadsgodkännande i Europa den 18 januari 2021, den senaste förnyelsen erhöles 28 oktober 2022 [6]. Företagen bakom Enhertu är Daiichi Sankyo och AstraZeneca vilka i Sverige samarbetar för att gemensamt utveckla och kommersialisera Enhertu. Daiichi Sankyo är ensamt ansvarigt för tillverkning och leverans av Enhertu. Företagssamarbetet mellan Daiichi Sankyo och AstraZeneca benämns härefter företaget.

2.2.1 Indikation [6]

Enhertu som monoterapi är indicerat 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 sex månader efter avslutad adjuvant kemoterapi.

TLV:s diskussion

För de patienter enligt indikationen som utvecklat recidiv under eller inom sex månader efter avslutad adjuvant kemoterapi har företaget inte presenterat ett separat underlag för TLV:s hälsoekonomiska bedömning. Denna patientgrupp utgör en mycket liten del av den totala patientpopulationen enligt aktuell indikationen för T-DXd. De HR-positiva respektive de HR-negativa patienterna i patientgruppen utgör uppskattningsvis mindre än tre procent respektive cirka en procent av den totala populationen för T-DXd:s aktuella indikationen (baserat på uppskattningar från TLV:s kliniska expert). Eftersom EMA godkänt denna patientgrupp i indikationen antas i den hälsoekonomiska analysen att Enhertu har samma kliniska effekt som för de patienter med icke-resektabel eller metastaserad HER2-låg bröstcancer som tidigare fått kemoterapi för metastaserad sjukdom. TLV gör således för denna lilla patientgrupp varken bedömning av relevant jämförelsealternativ eller någon närmare bedömning av klinisk effekt och säkerhet. Enligt TLV:s kliniska expert finns för patientgruppen ett tydligt ”unmet need” avseende behandlingsalternativ².

2.2.2 Verkningsmekanism

T-DXd är ett antikropp-läkemedelskonjugat riktat mot HER2. T-DXd är en humaniserad IgG1-antikropp riktad mot HER2 som är fäst på deruxtekan, en topoisomeras I-hämmare, via en tetrapeptidbaserad klyvbar bindning. T-DXd är stabilt i plasma. Trastuzumabs funktion är att binda till HER2 på ytan av vissa tumörceller. Efter bindning till tumörceller internaliseras T-DXd och bindningen mellan trastuzumab och deruxtekan klyvs av intracellulära enzymer som är uppreglerade i cancerceller. När det membranpermeabla deruxtekan frisätts orsakar det DNA-skada och apoptos. [7]

2.2.3 Dosering/administrering

För bröstcancer är rekommenderad dos Enhertu 5,4 mg/kg givet som intravenös infusion en gång var tredje vecka (21-dagarscykler) fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. [6]

2.3 Behandling av metastaserad bröstcancer

I nuläget klassificeras patienter med HER2-låg metastaserad bröstcancer som HER2-negativa. Detta avsnitt handlar således om behandling av HER2-negativ metastaserad bröstcancer. Den behandling som rekommenderas för HER2-negativ bröstcancer beror även på andra egenskaper hos sjukdomen varav en viktig egenskap är om den är HR-positiv eller HR-negativ.

I första hand bör patienter med metastaserad bröstcancer behandlas inom kliniska studier och i andra hand enligt det nationella vårdprogrammet för bröstcancer [1]. Behandlingarna ska ges med bästa möjliga palliation som målsättning. Val av cytostatikabehandling vid metastaserad bröstcancer ska baseras på ålder, eventuellt tidigare given tilläggsbehandling,

² Med detta menas att för denna patientgrupp finns det få behandlingsalternativ och ett tydligt behov av nya behandlingar.

sjukdomsutbredning, samsjuklighet och tid i relation till primärt insjuknande. I första hand ges sekventiell behandling med ett cytostatikum i taget. Kombinationsbehandling kan övervägas vid akut hotande visceral metastasering. [1]

2.3.1 Något om de behandlingar för HER2-negativ metastaserad bröstcancer som rekommenderas i nationella vårdprogrammet

Endokrin behandling

Endokrin behandling ska endast användas till patienter med verifierat receptorpositiva tumörer. För patienter med verifierat östrogenreceptorpositiva tumörer är endokrin behandling förstahandsvalet (undantaget aggressiva återfall/speciellt i visceral organ "visceral kris" där rekommendationen är cytostatikabehandling). Endokrin behandling innefattar behandling med aromatashämmare, ooforektomi, tamoxifen (antiöstrogen) och fulvestrant (antiöstrogen) eventuellt i kombination med bland annat CDK 4/6-hämmare, PI3K-hämmare och mTOR-hämmare. [1]

Första linjens cytostatikabehandling

Som första linjens cytostatikabehandling rekommenderas antracyklinbaserad behandling. Kombinationer av epirubicin med cyklofosamid och 5-fluorouracil kan övervägas som alternativ till epirubicin singelbehandling. För patienter som tidigare behandlats med antracyklin i den postoperativa situationen är förstahandsvalet paklitaxel eller docetaxel. [1]

För BRCA³-muterad trippelnegativ metastaserad bröstcancer bör behandling med platinum som singelbehandling övervägas i stället för antracyklinbaserad behandling eller taxanbehandling [1]. Om kombinationsbehandling är aktuell för trippelnegativ metastaserad bröstcancer bör i första hand platinumbaserad kombination med taxaner eller gemcitabin övervägas [1].

Andra linjens cytostatikabehandling

Taxaner eller vinorelbin som singelbehandling eller i kombination, om dessa preparat inte ingått i första linjens behandling. Antracyklinbaserad behandling är också ett alternativ om det inte har givits som första linjens behandling. [1]

Tredje linjens cytostatikabehandling

Kapecitabin, eribulin eller vinorelbin. Behandlingen bör gärna ges inom ramen för studier. [1]

Angiogeneshämmande läkemedel

Det angiogeneshämmande läkemedlet bevacizumab bör endast övervägas i selekterade fall. [1]

PARP-hämmare

Hos patienter med germline⁴ BRCA-mutation rekommenderas behandling med PARP-hämmaren talazoparib för patienter som inte är lämpliga för platinumbaserad cytostatikabehandling. Patienter ska tidigare ha behandlats med antracyklin och/eller taxan, förutsatt att patienterna ansetts lämpliga för dessa behandlingar, eller lämplig endokrinbehandling om HR-positiv sjukdom innan behandling med PARP-hämmaren talazoparib initieras. [1]

Checkpointhämmare

- Vid trippelnegativ bröstcancer med CPS ≥ 10 bör man ge 1:a linjens behandling med pembrolizumab plus cytostatika (nab-paklitaxel; paklitaxel; karboplatin-gemcitabin). [1]
- Vid trippelnegativ bröstcancer med PD-L1-uttryck ≥ 1 procent på immunceller bör man ge 1:a linjens behandling med atezolizumab plus nab-paklitaxel. [1]

³ BReast CAncer gene

⁴ Nedärvd

Sacituzumab govitekan

Sacituzumab govitekan bör användas som monobehandling vid behandling av vuxna patienter med icke-resektabel eller metastaserad, trippelnegativ bröstcancer som tidigare har fått två eller flera systematiska behandlingar, varav en av dem mot avancerad sjukdom. [1]

2.3.2 Behandling av HR-positiv, HER2-negativ metastaserad bröstcancer [1]

I första hand endokrin behandling. Patienter som har ett receptornegativt återfall eller patienter som progredierat på tidigare endokrin behandling bör alltid erbjudas cytostatikabehandling om deras medicinska tillstånd tillåter det. Cytostatikabehandling bör även starkt övervägas hos receptorpositiva patienter vid kliniskt snabb progression, i synnerhet då risken för organsvikt bedöms som stor. Efter endokrin behandling ges behandling med första, andra, tredje och högre linjers cytostatika. I selekterade fall övervägs att kombinera första linjens cytostatikabehandling med angiogeneshämmande läkemedel. För patienter med BRCA-mutation finns även PARP-hämmare.

2.3.3 Behandling av HR-negativ, HER2-negativ metastaserad bröstcancer [1]

Behandling med första, andra, tredje och högre linjers cytostatika. Om CPS ≥ 10 eller PD-L1-uttryck ≥ 1 procent bör första linjens cellgiftsbehandling vara en kombination av cellgift och checkpointhämmare. I selekterade fall övervägs att kombinera första linjens cytostatikabehandling med angiogeneshämmande läkemedel. För patienter som tidigare har fått två eller flera systematiska behandlingar, varav en av dem mot avancerad sjukdom, bör sacituzumab govitekan användas som monobehandling. För patienter med BRCA-mutation finns även PARP-hämmare.

2.3.4 Jämförelsealternativ

För behandling med Enhertu, enligt aktuell indikation, uppger företaget att relevanta jämförelsealternativ är läkarens val av eribulin, gemcitabin, kapecitabin, paklitaxel och nab-paklitaxel, TPC⁵. Företaget baserar detta på nationella vårdprogrammet och svenska kliniska experter. Företaget menar att relevant jämförelsealternativ till Enhertu är andra linjens cytostatika mot metastaserad HER2-negativ bröstcancer. För en del av patienterna med HR-negativ, HER2-låg bröstcancer som tidigare fått kemoterapi för metastaserad sjukdom anser företaget att sacituzumab govitekan är relevant jämförelsealternativ i stället för TPC enligt ovan.

TLV:s diskussion

EMA⁶ skriver att företaget inte hade antracykliner som jämförelsealternativ då de vanligen ges neoadjuvant eller adjuvant vilket gör ytterligare behandling av metastaserad sjukdom med antracykliner olämpligt. EMA anser dock att då ungefär två tredjedelar av patienterna hade fått antracykliner innan T-DXd skulle antracykliner ha kunnat vara ett lämpligt jämförelsealternativ för en del av patienterna. [7]

Enligt TLV:s kliniska expert behandlas i nuläget icke-resektabel och metastaserad bröstcancer på liknande sätt hos patienter med HER2-låg bröstcancer som tidigare fått kemoterapi för metastaserad sjukdom eller utvecklat recidiv under eller inom 6 månader efter avslutad adjuvant kemoterapi.

Vinorelbin är i nationella vårdprogrammet för bröstcancer en cytostatika som kan användas. Företaget har framfört att för andra linjens cellgiftsbehandling, efter antracykliner eller taxaner, föredrar företagens kliniska experter eribulin eller kapecitabin framför vinorelbin. TLV:s kliniska expert håller med om detta och uppger att vinorelbin har en relativt begränsad

⁵ Treatment of Physician's Choice

⁶ European Medicines Agency

nytta som monoterapi vid spridd bröstcancer och att läkemedlets användning är begränsad. TLV bedömer att vinorelbin inte är ett relevant jämförelsealternativ till Enhertu.

Enligt TLV:s kliniska expert varierar användningen av PARP-hämmare i Sverige väldigt mycket. Experterna har framfört att kliniskt vill man gärna använda PARP-hämmare innan cytostatikabehandling och då hamnar Enhertu och PARP-hämmare inte i samma behandlingslinje. 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 Trodelvy (sacituzumab govitekan), dnr 3631/2021.

Gällande vuxna patienter med HR-positiv, HER2-låg, metastaserad bröstcancer som tidigare fått kemoterapi för metastaserad bröstcancer väljs enligt TLV:s kliniska expert cytostatikan eribulin i första hand, men även paklitaxel och antracykliner kan väljas. Enligt experterna har de flesta patienterna i denna patientgrupp redan behandlats med kapecitabin i tidigare behandlingslinjer. Läkemedlen i företagens jämförelsealternativ, fränsett nab-paklitaxel och gemcitabin, med tillägg av antracykliner (om ej givna tidigare eller om det har gått en lång tid från att de användes för adjuvant behandling) är väsentligen de behandlingsalternativ som finns för dessa patienter enligt experterna. För patientgruppen är, enligt experterna, antracykliners behandlingseffekt jämfört med övriga huvudsakligen aktuella cytostatika inte studerad i direkt jämförande studier, men i klinisk praxis bedöms deras effekt vara minst likvärdig.

Gällande vuxna patienter med HR-negativ, HER2-låg, metastaserad bröstcancer som tidigare fått kemoterapi mot metastaserad bröstcancer är enligt TLV:s kliniska expert behandlingsalternativen följande:

- För cirka 30 procent av dessa patienter: sacituzumab govitekan
- För övriga av dessa patienter: läkemedlen i företagens jämförelsealternativ med tillägg av antracykliner och karboplatin. För antracykliner och karboplatin är, enligt experterna, behandlingseffekten för patientgruppen jämfört med övriga huvudsakligen aktuella cytostatika inte studerad i direkt jämförande studier men i klinisk praxis bedöms deras effekt vara minst likvärdig.

Se avsnitt 2.2.1 gällande den del av populationen enligt aktuell indikation för Enhertu som inte tidigare fått kemoterapi mot metastaserad bröstcancer men som utvecklat recidiv under eller inom sex månader efter avslutad adjuvant kemoterapi.

TLV:s bedömning:

För vuxna patienter med icke-resektabel eller metastaserad HER2-låg bröstcancer som tidigare fått kemoterapi för metastaserad sjukdom bedöms relevanta jämförelsealternativ till Enhertu vara följande:

- För HR-positiva patienter: eribulin, paklitaxel, kapecitabin och antracykliner
- För HR-negativa patienter: Sacituzumab govitekan för cirka 30 procent av patienterna och för övriga eribulin, gemcitabin, kapecitabin, paklitaxel, nab-paklitaxel samt karboplatin och antracykliner.

2.4 Klinisk effekt och säkerhet

2.4.1 Studien DESTINY-Breast04 [5]

Säkerhet och effekt för T-DXd har studerats i fas III-studien DESTINY-Breast04, DBO4. Studien har uppskattat slutdatum mars 2023 [8]. Studien sponsrades av Daiichi Sankyo och AstraZeneca.

Metod [5]

DBO4 var en randomiserad, öppen, fas III-studie av behandling av patienter med HER2-låg icke-resektabel eller metastaserad bröstcancer med T-DXd. Studien planerades för 480 patienter med HR-positiv sjukdom och 60 patienter med HR-negativ sjukdom, approximerande proportionen av HR-positivitet som observerats vid HER2-låg bröstcancer. Inklusionskriterier var bland annat minst 18 års ålder, antingen icke-resektabel eller metastaserad bröstcancer som behandlats med en eller två linjers kemoterapi (varav adjuvant kemoterapi räknades som en linje om patienten utvecklat recidiv under eller inom 6 månader efter avslutad adjuvant kemoterapi), HER2-låg bröstcancer, HR-positiva patienter skulle ha fått minst en hormonbehandling men progredierat och inte vara lämpliga för ytterligare hormonbehandling, bröstcancer hade aldrig tidigare bedömts vara HER2-positiv, ingen tidigare HER2-inriktad behandling och ECOG PS⁷ 0-1.

HER2-låg definierades som immunhistokemisk, IHC, HER2-klassificering antingen 1+ eller 2+ om även in situ-hybridisering, ISH, av HER2 var negativt. IHC-klassificeringen fastställdes genom testning av tumörbiopsier med en specifik metod enligt en fastslagen algoritm. När IHC-klassificeringen var 2+ testades ISH. Dessa bedömningar gjordes på ett centralt laboratorium.

Patienterna i DBO4 randomiserades i förhållandet 2:1 till att antingen behandlas med T-DXd eller TPC, där TPC var behandlande läkares val av kapecitabin, eribulin, gemcitabin, paklitaxel och nab-paklitaxel. Randomiseringen stratifierades efter IHC/ISH (IHC 1+ eller IHC 2+ samt ISH negativ), antal tidigare linjers behandling med kemoterapi mot metastaserad bröstcancer (en eller två) och hormonreceptorstatus (HR-positiva som fått behandling med CDK 4/6 hämmare, HR-positiva som inte fått behandling med CDK 4/6 hämmare eller HR-negativa). T-DXd administrerades intravenöst var tredje vecka i dosen 5,4 milligram per kilogram kroppsvikt till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet [7]. Enligt studiens protokoll borde dosering och administrering av kapecitabin, eribulin, gemcitabin, paclitaxel och nab-paklitaxel ske enligt lokalt godkännande och/eller lokala riktlinjer, och 21-dagarscykler rekommenderades starkt.

Primärt effektmått i DBO4 var progressionsfri överlevnad, PFS, för patienter med HR-positiv sjukdom. Viktiga sekundära effektmått var PFS för alla patienter och total överlevnad, OS, för patienter med HR-positiv sjukdom och för alla patienter. PFS bedömdes av en oberoende och blindad central granskningskommitté (BICR). PFS definierades som tid från randomisering till det första av radiografisk sjukdomsprogression eller död oavsett orsak [7]. OS definierades som tid från randomisering till död oavsett orsak [7].

Resultat

Totalt screenades från december 2018 till december 2021 713 patienter med HER2-låg metastaserad bröstcancer för deltagande i DBO4. 373 patienter randomiserades till T-DXd och 184 patienter randomiserades till TPC-gruppen. Demografiska och kliniska karaktäristika vid baslinjen finns i Tabell 1. Medianuppföljningstid för överlevnad var 18,4 månader. Behandlingarna som gavs i TPC-gruppen fördelades enligt eribulin 51,1 procent, kapecitabin 20,1 procent, nab-paklitaxel 10,3 procent, gemcitabin 10,3 procent och paklitaxel 8,2 procent.

⁷ ECOG PS

Tabell 1 Baslinjekaraktäristika i DB04

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Hormone Receptor–Positive Cohort and All Patients at Baseline.*				
Characteristic	Hormone Receptor–Positive Cohort		All Patients	
	Trastuzumab Deruxtecan (N=331)	Physician's Choice of Chemotherapy (N=163)	Trastuzumab Deruxtecan (N=373)	Physician's Choice of Chemotherapy (N=184)
Median age (range) — yr	56.8 (31.5–80.2)	55.7 (28.4–80.0)	57.5 (31.5–80.2)	55.9 (28.4–80.5)
Female sex — no. (%)	329 (99.4)	163 (100)	371 (99.5)	184 (100)
Region — no. (%)				
Europe or Israel	149 (45.0)	73 (44.8)	166 (44.5)	85 (46.2)
Asia	128 (38.7)	60 (36.8)	147 (39.4)	66 (35.9)
North America	54 (16.3)	30 (18.4)	60 (16.1)	33 (17.9)
Race — no. (%)†				
White	156 (47.1)	78 (47.9)	176 (47.2)	91 (49.5)
Black	7 (2.1)	2 (1.2)	7 (1.9)	3 (1.6)
Asian	131 (39.6)	66 (40.5)	151 (40.5)	72 (39.1)
Other	37 (11.2)	16 (9.8)	39 (10.5)	17 (9.2)
Missing data	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
Ethnic group — no. (%)†				
Hispanic or Latino	14 (4.2)	5 (3.1)	14 (3.8)	7 (3.8)
Non-Hispanic or Non-Latino	267 (80.7)	137 (84.0)	308 (82.6)	153 (83.2)
Unknown	9 (2.7)	4 (2.5)	9 (2.4)	7 (3.8)
Not applicable	41 (12.4)	17 (10.4)	42 (11.3)	17 (9.2)
HER2-low status — no. (%)‡				
IHC 1+	193 (58.3)	95 (58.3)	215 (57.6)	106 (57.6)
IHC 2+ and ISH-negative	138 (41.7)	68 (41.7)	158 (42.4)	78 (42.4)
ECOG performance-status score — no. (%)§				
0	187 (56.5)	95 (58.3)	200 (53.6)	105 (57.1)
1	144 (43.5)	68 (41.7)	173 (46.4)	79 (42.9)
Hormone receptor–positive — no. (%)¶	328 (99.1)	162 (99.4)	333 (89.3)	166 (90.2)
Metastasis — no. (%)				
Brain	18 (5.4)	7 (4.3)	24 (6.4)	8 (4.3)
Liver	247 (74.6)	116 (71.2)	266 (71.3)	123 (66.8)
Lung	98 (29.6)	58 (35.6)	120 (32.2)	63 (34.2)
Previous cancer therapy — no. (%)				
Targeted therapy	259 (78.2)	132 (81.0)	279 (74.8)	140 (76.1)
CDK4/6 inhibitor	233 (70.4)	115 (70.6)	239 (64.1)	119 (64.7)
Immunotherapy	10 (3.0)	8 (4.9)	20 (5.4)	12 (6.5)
Other	128 (38.7)	70 (42.9)	140 (37.5)	76 (41.3)
Endocrine therapy	330 (99.7)	160 (98.2)	347 (93.0)	165 (89.7)
Chemotherapy	331 (100)	162 (99.4)	373 (100)	183 (99.5)
Lines of therapy for metastatic disease				
Median no. of lines (range)	3 (1–9)	3 (1–8)	3 (1–9)	3 (1–8)
No. of lines — no. of patients (%)				
1	23 (6.9)	14 (8.6)	39 (10.5)	19 (10.3)
2	85 (25.7)	41 (25.2)	100 (26.8)	53 (28.8)
≥3	223 (67.4)	108 (66.3)	234 (62.7)	112 (60.9)

* Percentages may not total 100 because of rounding. CDK4/6 denotes cyclin-dependent kinases 4 and 6.

† Race and ethnic group were reported by the patients. For available options, see the Methods section in the Supplementary Appendix.

‡ Low expression of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) was defined as a score of 1+ on immunohistochemical (IHC) analysis or as an IHC score of 2+ and negative results on in situ hybridization (ISH).

§ Performance-status scores on the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) scale range from 0 (no disability) to 5 (death).

¶ For the intention-to-treat analyses in the hormone receptor–positive cohort, hormone-receptor status is based on data collected with the use of the interactive Web-response and voice-response system at the time of randomization, which includes patients who were mis-stratified.

Datauttaget för den primära effektanalysen gjordes 11 januari 2022. Se Figur 1 för Kaplan Meier kurvor för det primära effektmåttet och viktiga sekundära effektmått.

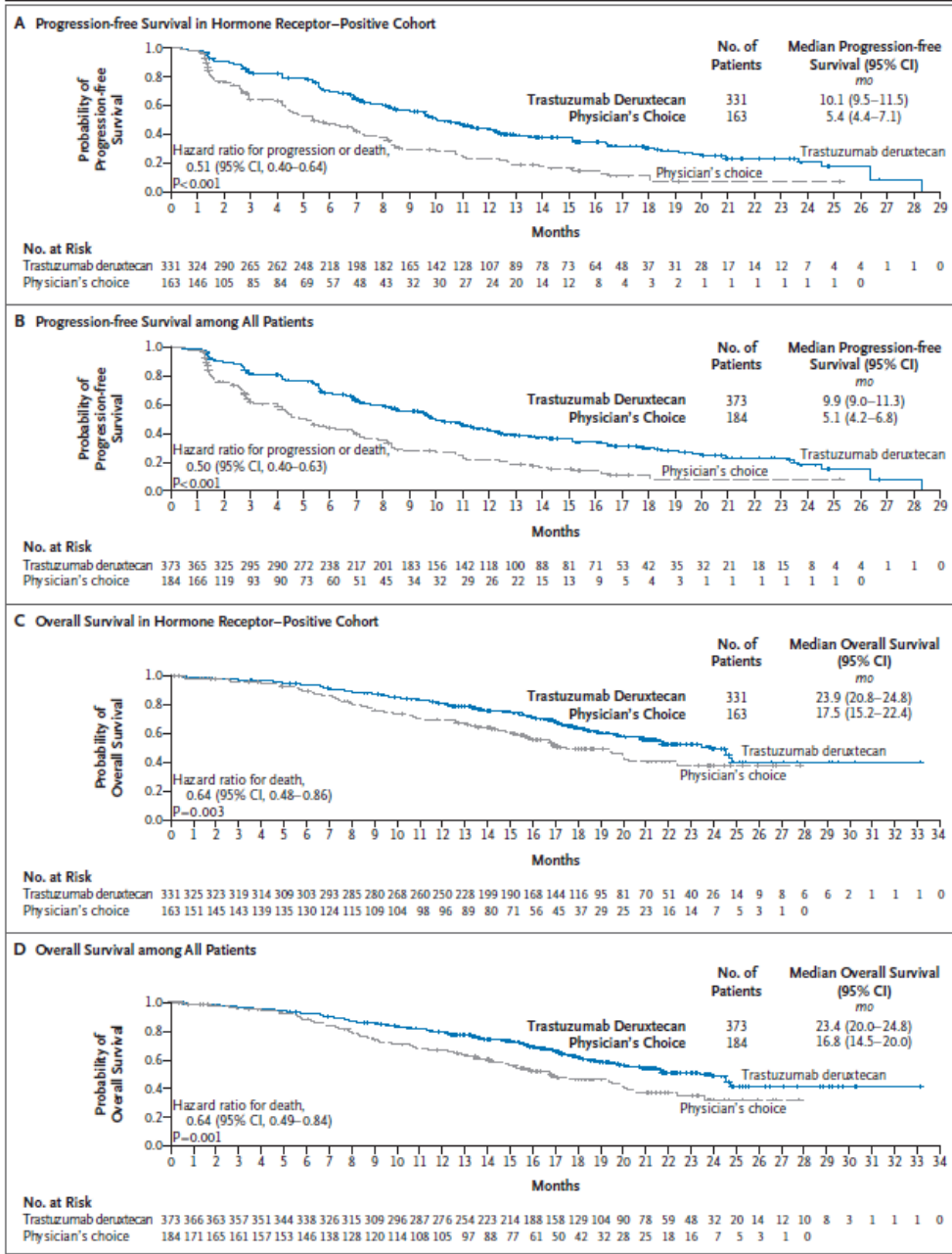
Figur 2 visar Kaplan Meierkurvor av PFS och OS för HR-negativa patienter. Se även Tabell 2 för effektmått.

För det primära effektmåttet, PFS för patienter med HR-positiv sjukdom, var medianvärdet 10,1 månader i T-DXd-armen att jämföra med 5,4 månader i TPC-armen. För alla patienter var medianen av PFS 9,9 månader i T-DXd-armen att jämföra med 5,1 månader i TPC-armen. Hasardkvoten var statistiskt signifikant mindre än 1 för båda grupperna (HR 0,51; 95% KI⁸ 0,40-0,64; P<0,001 respektive HR 0,50; 95% KI 0,40-0,63; P<0,001). Effektfördel i PFS för T-DXd jämfört med TPC uppmättes även i olika subgrupper av de HR-positiva patienterna, se Tabell 3. För patienter med HR-negativ sjukdom var medianvärdet för PFS 8,5 månader i T-DXd armen att jämföra med 2,9 månader i TPC armen, och hasardkvoten var 0,46 med 95% KI 0,24-0,89.

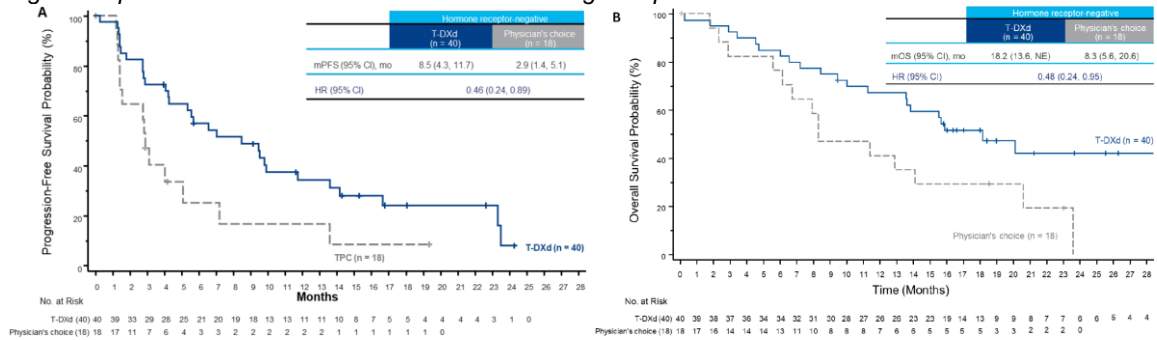
Medianvärdet för det sekundära effektmåttet OS var för HR-positiva patienter 23,9 månader i T-DXd-armen att jämföra med 17,5 månader i TPC-armen. För alla patienter var detta effektmått för respektive studiearm 23,4 månader och 16,8 månader. Hasardkvoten var statistiskt signifikant mindre än 1 för båda grupperna (HR 0,64; 95% KI 0,48-0,86; P=0,003 respektive HR 0,64; 95% KI 0,49-0,84; P=0,001). För patienter med HR-negativ sjukdom var medianvärdet för OS 18,2 månader i T-DXd armen att jämföra med 8,3 månader i TPC armen, och hasardkvoten var 0,48 med 95% KI 0,24-0,95.

⁸ Konfidensintervall

Figur 1 Kaplan Meierkurvor för PFS och OS för HR-positiva respektive alla patienter



Figur 2 Kaplan Meierkurvor för PFS och OS för HR-negativa patienter



Tabell 2 PFS, OS och behandlingsvar

Variable	Hormone Receptor-Positive Cohort		All Patients		Hormone Receptor-Negative Cohort	
	Trastuzumab Deruxtecan	Physician's Choice of Chemotherapy	Trastuzumab Deruxtecan	Physician's Choice of Chemotherapy	Trastuzumab Deruxtecan	Physician's Choice of Chemotherapy
Progression-free and overall survival						
No. of patients evaluated	331	163	373	184	40	18
Median progression-free survival (95% CI) — mo	10.1 (9.5–11.5)	5.4 (4.4–7.1)	9.9 (9.0–11.3)	5.1 (4.2–6.8)	8.5 (4.3–11.7)	2.9 (1.4–5.1)
Hazard ratio for disease progression or death (95% CI)	0.51 (0.40–0.64)		0.50 (0.40–0.63)		0.46 (0.24–0.89)	
P value	<0.001		<0.001		—	
Median overall survival (95% CI) — mo	23.9 (20.8–24.8)	17.5 (15.2–22.4)	23.4 (20.0–24.8)	16.8 (14.5–20.0)	18.2 (13.6–NE)	8.3 (5.6–20.6)
Hazard ratio for death (95% CI)	0.64 (0.48–0.86)		0.64 (0.49–0.84)		0.48 (0.24–0.95)	
P value	0.003		0.001		—	
Response to treatment						
No. of patients evaluated	333	166	373	184	40	18
Confirmed overall response						
No. with response	175	27	195	30	20	3
Percent (95% CI)	52.6 (47.0–58.0)	16.3 (11.0–22.8)	52.3 (47.1–57.4)	16.3 (11.3–22.5)	50.0 (33.8–66.2)	16.7 (3.6–41.4)
Best overall response — no. (%)						
Complete response	12 (3.6)	1 (0.6)	13 (3.5)	2 (1.1)	1 (2.5)	1 (5.6)
Partial response	164 (49.2)	26 (15.7)	183 (49.1)	28 (15.2)	19 (47.5)	2 (11.1)
Stable disease	117 (35.1)	83 (50.0)	129 (34.6)	91 (49.5)	12 (30.0)	8 (44.4)
Progressive disease	26 (7.8)	35 (21.1)	31 (8.3)	41 (22.3)	5 (12.5)	6 (33.3)
Not evaluable	14 (4.2)	21 (12.7)	17 (4.6)	22 (12.0)	3 (7.5)	1 (5.6)
Disease control — no. (%)†	293 (88.0)	110 (66.3)	325 (87.1)	121 (65.8)	32 (80.0)	11 (61.1)
Clinical benefit — no. (%)‡	237 (71.2)	57 (34.3)	262 (70.2)	62 (33.7)	25 (62.5)	5 (27.8)
Median duration of response — mo	10.7	6.8	10.7	6.8	8.6	4.9
Median time to response — mo	2.76	2.73	2.73	2.22	1.51	1.41

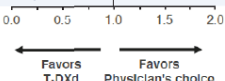
* For the primary end point (progression-free survival in the hormone receptor-positive cohort) and key secondary end points (progression-free survival among all patients and overall survival in the hormone receptor-positive cohort and among all patients), the hormone-receptor status is based on data collected with the use of the interactive Web-response and voice-response system at the time of randomization, which includes patients who were mis-stratified. For the other end points, hormone-receptor status is based on data from the electronic data capture that was corrected for mis-stratification. NE denotes not evaluable.

† Disease control was a composite of complete response, partial response, and stable disease.

‡ Clinical benefit was a composite of complete response, partial response, and more than 6 months of stable disease, according to blinded independent central review.

Tabell 3 PFS hos subgrupper av HR-positiva patienter

	No. of Events/No. of Patients		Median Progression-free Survival, months (95% CI)		Hazard Ratio for Disease Progression or Death (95% CI)
	T-DXd	Physician's choice	T-DXd	Physician's choice	
Prior CDK 4/6 Inhibitors					
Yes	149/233	74/115	10.0 (8.3–11.4)	5.4 (4.0–7.8)	0.55 (0.42–0.73)
No	60/96	35/47	11.7 (9.5–17.7)	5.9 (4.3–8.2)	0.42 (0.26–0.64)
IHC status					
IHC 1+	119/192	66/96	10.3 (8.6–12.3)	5.3 (4.1–7.8)	0.48 (0.35–0.65)
IHC 2+/3SH+	92/139	44/67	10.1 (8.2–12.2)	5.9 (4.3–7.9)	0.55 (0.38–0.80)
Prior lines of chemotherapy in the metastatic setting					
1	129/203	63/93	10.9 (8.5–12.3)	6.8 (4.5–8.2)	0.54 (0.40–0.73)
≥2	81/127	47/69	9.9 (8.3–11.7)	4.6 (2.8–6.2)	0.47 (0.33–0.66)
Age					
<65 years	170/260	79/120	9.8 (8.4–11.3)	5.4 (4.1–7.8)	0.51 (0.39–0.67)
≥65 years	41/71	31/43	12.0 (9.5–14.7)	5.8 (4.3–10.8)	0.47 (0.29–0.77)
Race					
White	100/156	43/78	10.0 (8.5–12.2)	7.1 (4.0–10.0)	0.64 (0.44–0.91)
Asian	83/131	54/66	11.0 (8.4–13.8)	4.9 (4.2–6.4)	0.40 (0.28–0.56)
Other	25/37	11/16	6.0 (5.4–10.5)	7.0 (1.4–11.0)	0.83 (0.41–1.69)
Region					
Asia	81/128	48/60	10.9 (8.4–14.7)	5.3 (4.2–6.8)	0.41 (0.28–0.56)
Europe and Israel	90/149	44/73	10.8 (8.5–13.0)	7.1 (3.0–10.7)	0.62 (0.43–0.89)
North America	40/54	18/30	8.5 (6.3–11.3)	4.5 (2.9–8.2)	0.54 (0.30–0.97)
ECOG performance status					
0	116/187	55/95	10.9 (9.5–13.0)	7.0 (4.2–8.5)	0.56 (0.40–0.77)
1	95/144	55/68	9.7 (7.3–11.5)	4.6 (2.9–6.2)	0.45 (0.32–0.64)
Visceral disease at baseline					
Yes	196/298	100/146	9.8 (8.5–11.1)	5.8 (4.4–7.1)	0.54 (0.42–0.69)
No	15/33	10/17	17.9 (10.9–26.4)	4.5 (1.6–12.4)	0.23 (0.09–0.55)



I huvudartikeln för DBO4 publicerades inte information om efterföljande behandlingar. Detta uppmärksammades varpå information om efterföljande behandlingar publicerades [9]. Se Tabell 4 för statistik om efterföljande behandlingar.

Tabell 4 Behandlingar innan och efter studieprotokollet

Table 1. Pretrial and Posttrial Therapy for Breast Cancer.*		
Therapy	Trastuzumab Deruxtecan Group (N= 373)	Physician's Choice Group (N= 184)
	number of patients (percent)	
Pretrial therapy		
Targeted therapy	279 (74.8)	140 (76.1)
CDK4/6 inhibitor	239 (64.1)	119 (64.7)
Immunotherapy	20 (5.4)	12 (6.5)
Other	140 (37.5)	76 (41.3)
Endocrine therapy†	347 (93.0)	165 (89.7)
Letrozole	222 (59.5)	113 (61.4)
Fulvestrant	217 (58.2)	110 (59.8)
Tamoxifen	190 (50.9)	93 (50.5)
Chemotherapy†	373 (100)	183 (99.5)
Anthracyclines	239 (64.1)	113 (61.4)
Paclitaxel	223 (59.8)	110 (59.8)
Cyclophosphamide	223 (59.8)	100 (54.3)
Capecitabine	191 (51.2)	95 (51.6)
Supportive therapy	85 (22.8)	39 (21.2)
Other	8 (2.1)	4 (2.2)
Posttrial therapy		
Any anticancer therapy	242 (64.9)	142 (77.2)
Type of therapy		
Systemic	239 (64.1)	139 (75.5)
Radiation	25 (6.7)	27 (14.7)
Surgery	4 (1.1)	0
Targeted therapy	96 (25.7)	68 (37.0)
CDK4/6 inhibitor	29 (7.8)	23 (12.5)
Immunotherapy	7 (1.9)	8 (4.3)
No subclass specified	68 (18.2)	48 (26.1)
Endocrine therapy†	75 (20.1)	48 (26.1)
Fulvestrant	33 (8.8)	21 (11.4)
Exemestane	24 (6.4)	16 (8.7)
Letrozole	10 (2.7)	11 (6.0)
Chemotherapy†	208 (55.8)	117 (63.6)
Paclitaxel	79 (21.2)	30 (16.3)
Eribulin	74 (19.8)	24 (13.0)
Capecitabine	53 (14.2)	26 (14.1)
Supportive therapy	5 (1.3)	7 (3.8)
Other	0	3 (1.6)

* Patients may have been treated with more than one type of anticancer therapy.

CDK4/6 denotes cyclin-dependent kinase 4 and 6.

† The most commonly used agents are listed.

Oönskade händelser

Mediantiden som patienter i T-DXd-armen behandlades var 8,2 månader och i TPC-armen 3,5 månader. I DBO4 fick 27,8 procent av patienterna i T-DXd-armen och 25,0 procent i TPC-armen allvarliga biverkningar, och 52,6 procent respektive 67,4 procent fick biverkningar av grad 3 eller högre. Förknippat med biverkningar avbröts behandlingen för en högre andel av patienterna i T-DXd-armen än i TPC-armen. Läkemedelsrelaterade biverkningar ledde till dödsfall för 1,9 procent av patienterna i T-DXd-armen men inte för några patienter i TPC-armen. Incidensen av läkemedelsrelaterad interstitiell lungsjukdom var 12,1 procent i T-DXd-armen och 0,6 procent i TPC-armen. Vänsterkammarens ejektionsfraktion försämrades tio procent eller mer för en högre andel av patienterna i T-DXd-armen än för patienterna i TPC-armen.

TLV:s diskussion

I DBO4 har effekt och säkerhet för behandling av vuxna patienter med HER2-låg, icke-resektarbar eller metastaserad bröstcancer med T-DXd jämfört med TPC (läkarens val av ett antal cytostatika) studerats. T-DXd har fått indikation för dessa patienter om de tidigare fått

kemoterapi för metastaserad sjukdom eller om de utvecklade recidiv under eller inom 6 månader efter avslutad adjuvant kemoterapi. Populationen i studien begränsades bland annat till patienter med ålder minst 18 år, antingen icke-resektbar eller metastaserad bröstcancer behandlad med en till två linjers kemoterapi (varav en linje kunde varit adjuvant behandling), HER2-låg bröstcancer och ECOG PS 0-1.

EMA bedömde att demografi och tumörkaraktäristika vid baslinjen var liknande i studiearmarna [6]. TLV:s kliniska expert har påpekat att patienterna i studien är något yngre, har bättre ECOG PS samt att relativt stor andel har asiatiskt ursprung än hur det brukar vara i svensk klinisk praxis.

HER2-låg utgör en delmängd av de bröstcancerar som i nuläget klassificeras som HER2-negativa. Klassificeringen HER2-låg används i nuläget inte i svensk bröstcancervård. TLV:s kliniska expert anser att metoden för klassificering av HER2-status i studien speglar svensk klinisk praxis och att metastaserad bröstcancer i svensk klinisk praxis kan klassificeras som HER2-låg på samma vis som i studien.

Studien har visat statistiskt signifikant effektfördel i PFS och OS för T-DXd jämfört med TPC både för HR-positiva patienter och för alla patienter. Huvuddelen av patienterna i studien hade HR-positiv sjukdom och studiens primära effektmått var PFS för HR-positiva patienter. EMA skriver att en skillnad i OS mellan behandlingsarmarna på mer än sex månader anses vara kliniskt betydelsefull [7]. EMA ansåg att kliniskt relevant och statistiskt signifikant förbättring av PFS och OS visats för T-DXd jämfört med TPC för patienter med HR-positiv sjukdom och för alla patienter [7]. Gällande PFS för patienter med HR-negativ sjukdom anser EMA att skillnaden mellan behandlingsarmarna är kliniskt relevant och att den stöder den hormonreceptoroberoende indikationen [7]. Gällande OS för patienter med HR-negativ sjukdom anser EMA att viss osäkerhet kvarstår gällande effektskillnaden mellan behandlingsarmarna på grund av relativt få patienter med HR-negativ sjukdom i studien, men givet den observerade effekten, den dåliga prognosen bland HR-negativa patienterna och T-DXd:s verkningsmekanism anser EMA att det är rimligt att anta att HR-negativa patienter har nytta av behandlingen och inkludering i indikationen stöds tillräckligt [7]. TLV:s kliniska expert bedömer också att T-DXd:s relativa effektfördel i PFS och OS är kliniskt relevant.

Avseende biverkningar anser EMA att biverkningarna av T-DXd i studien var i linje med de sedan tidigare kända, och att biverkningarna i T-DXd-armen var kliniskt signifikant skilda från de i TPC-armen. EMA anser att interstitiell lungsjukdom fortfarande är den största risken med behandling med T-DXd. [7] TLV:s kliniska expert bedömer att för T-DXd sticker risken för interstitiell lungsjukdom ut men att biverkningsprofilen för övrigt inte är alarmerande på något sätt.

För följande subgrupper till den totala patientpopulationen enligt T-DXd:s indikation har TLV bedömt om DBO4:s resultat är representativt:

- Vuxna patienter med HR-positiv, HER2-låg, metastaserad bröstcancer som tidigare fått kemoterapi för metastaserad bröstcancer: TLV:s kliniska expert bedömer att DBO4:s resultat är representativa för denna patientgrupp. Dessutom var en stor del av patienterna i DBO4 i denna patientgrupp (ungefär 90 procent). TLV bedömer att DBO4:s resultat är representativa för denna patientgrupp.
- Vuxna patienter med HR-negativ, HER2-låg, metastaserad bröstcancer som tidigare fått kemoterapi för metastaserad bröstcancer:
 - För de cirka 30 procent för vilka relevant jämförelsealternativ är sacituzumab govitekan bedömer TLV att DBO4:s resultat inte är representativt på grund av att läkemedlen i TPC-armen i DBO4 inte innefattar sacituzumab govitekan.
 - För övriga av dessa patienter bedömer TLV:s kliniska expert att DBO4:s resultat är representativa. Ungefär tio procent av patienterna i DBO4 var i denna

patientgrupp. TLV bedömer att DBo4:s resultat är representativt för dessa patienter.

[-----] EMA framför att information om BRCA saknades för mer än 60 procent av patienterna varför EMA anser att en säker slutsats inte kan dras avseende T-DXd:s verkan för patienter som vid baslinjen har BRCA1/2 mutation [7]. TLV har gjort bedömningen att PARP-hämmare totalt sett inte är ett relevant jämförelsealternativ. Dock eftersom användningen av PARP-hämmare varierar väldigt mycket och relativt få patienter hade gBRCA-mutation i DBo4 bedöms DBo4:s resultat vara något mindre representativt för patienter med gBRCA-mutation.

TLV:s kliniska expert anser att det inte är någon väsentlig skillnad mellan studiearmarna avseende behandlingar innan och efter studien. Att en del patienter efter studien behandlades med hormonell behandling och CDK 4/6-hämmare är enligt experten rimligt.

Se avsnitt 2.2.1 gällande den del av populationen enligt aktuell indikation för Enhertu som inte tidigare fått kemoterapi mot metastaserad bröstcancer men som utvecklat recidiv under eller inom sex månader efter avslutad adjuvant kemoterapi.

TLV:s bedömning: Studien DBo4 har i utfallsmåtten PFS och OS visat att behandling med T-DXd jämfört med TPC (läkarens val av ett antal cytostatika, inte innehållande sacituzumab govitekan) ger statistisk signifikant och kliniskt relevant effektfördel hos vuxna patienter med icke-resektabel eller metastaserad HER2-låg bröstcancer som tidigare fått kemoterapi för metastaserad sjukdom.

2.4.2 Naiv jämförelse och indirekta jämförelser av T-DXd och sacituzumab govitekan

För cirka 30 procent av patientgruppen vuxna patienter med icke-resektabel eller metastaserad HER2-låg och HR-negativ bröstcancer som tidigare fått kemoterapi för metastaserad bröstcancer bedömer TLV att sacituzumab govitekan, SG, är relevant jämförelsealternativ till behandling med T-DXd. Denna patientgrupp utgör cirka tre procent av den totala patientpopulationen för den aktuella indikationen för T-DXd. Företaget har för denna patientgrupp kompletterat sitt underlag med klinisk effekt och hälsoekonomi för T-DXd jämfört med SG. Företaget anser att jämförelse av kliniska data för T-DXd och SG är otillförlitlig för beslutsfattande, men skriver i sin komplettering att eftersom både en naiv jämförelse och indirekta jämförelser av T-DXd och SG tyder på jämförbar effekt så inkommer företaget med en kostnadsjämförelse baserad på läkemedlens AUP.

Eftersom det inte finns några direkt jämförande studier av T-DXd och SG har företaget undersökt om det är möjligt att indirekt jämföra T-DXd med SG för HER2-låg och HR-negativ icke resektabel eller metastaserad bröstcancer baserat på DBo4 och ASCENT-studier⁹. Företaget gjorde en systematisk litteraturgenomgång i vilken en ASCENT-publikation [10] identifierades som rapporterade överlevnadsstatistik för SG jämfört med TPC (läkarens val av ett antal cytostatika) för en HER2-låg och HR-negativ population.

Företaget beskriver att det inte är möjligt att göra en robust indirekt jämförelse av T-DXd och SG för den aktuella populationen på grund av begränsad tillgång till data från ASCENT-studien och skillnader i populationerna i DBo4 och ASCENT. I dessa studiers populationer fanns till exempel skillnader i antal tidigare linjer med kemoterapi och ECOG PS. Företaget framför även att det fanns begränsat med patienter i studierna för de aktuella indirekta jämförelserna (i DBo4 40 respektive 18 för T-DXd respektive TPC och i ASCENT-studien 63 respektive 60 för SG respektive TPC) och givet olika baslinjekaraktäristika skulle matchning av populationerna ge ännu mindre population, implicerande att indirekta jämförelser skulle bli mycket osäkra för

⁹ En global fas tre studie jämförande SG med TPC för patienter med recidiverande eller refraktär metastaserad trippelnegativ bröstcancer.

beslutsfattande. Företaget ansåg att det inte var möjligt att göra en MAIC¹⁰, men att det var tekniskt möjligt att göra nätverksmetaanalyser, som dock borde tolkas försiktigt eftersom ett antal viktiga antaganden för att göra nätverksmetaanalyser inte var uppfyllda.

Tabell 5 visar en naiv jämförelse av PFS och OS baserad på DBO4 [5] och ASCENT-publikationen [10]. Tabellen är baserad på DBO4:s och ASCENT:s populationer av HER2-låg och HR-negativ icke-resekerbar eller metastaserad bröstcancer. Företaget framför att median PFS och OS var längre för T-DXd än för SG och att median PFS och OS var jämförbara för studiernas TPC-armar. Företaget framför även att hasardkvoten för både PFS och OS var liknande i båda studierna.

Tabell 5 Naiv jämförelse av OS och PFS i DBO4 och ASCENT-studien

Study population	Comparison	Outcome	Median, months	Difference in median, months	hazard ratio (95% CI)
DESTINY-Breast04 (HER2-low/HR-negative)	T-DXd vs TPC	PFS	T-DXd: 8.5 TPC: 2.9	5.6	0.46 (0.24, 0.89)
		OS	T-DXd: 18.2 TPC: 8.3	9.9	0.48 (0.24, 0.95)
ASCENT (HER2-low/HR-negative)	SG vs TPC	PFS	SG: 6.2 TPC: 2.9	3.3	0.44 (0.27, 0.72)
		OS	SG: 14.0 TPC: 8.7	5.3	0.43 (0.28, 0.67)

Tabell 6 och

Tabell 7 visar resultatet av företagets nätverksmetaanalyser av OS respektive PFS. Punktestimaten av hasardkvoten var liknande för de tre metoderna. De 95 procentiga trovärdiga intervallen (engelska: credible intervals) var stora.

Tabell 6 Resultat av nätverksmetaanalyserna av OS

Tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

¹⁰ Matching-Adjusted Indirect Comparison

Tabell 7 Resultat av nätverksmetaanalyserna av PFS

Tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Företagets drar konklusionen att både den naiva och de indirekta jämförelserna stödjer jämförbar effekt för T-DXd och SG för den aktuella subpopulationen.

TLV:s diskussion

Det finns inte några direkt jämförande studier av T-DXd och SG för den aktuella patientpopulationen. Företaget har baserat på publikationer från DBo4 och ASCENT presenterat en naiv jämförelse av effekten av T-DXd och SG för studiernas populationer med HER2-låg och HR-negativ icke-resekerbar eller metastaserad bröstcancer. Företaget har även presenterat nätverksmetaanalyser av OS och PFS baserade på DBo4 och ASCENT. Detta är inte publicerat och har således inte passerat referentgranskning.

Företaget har påtalat ett antal skillnader i DBo4 och ASCENT vilka ger osäkerhet i både den naiva jämförelsen och i de indirekta jämförelserna. Till exempel finns det skillnader mellan studierna i antal tidigare linjer med kemoterapi och ECOG PS. Företaget har inte visat i vilken utsträckning skillnaderna påverkar jämförelserna mellan T-DXd och SG. Bakgrundskaraktäristika för populationerna för jämförelserna mellan T-DXd och SG har inte redovisats. Det var små populationer i DBo4 och ASCENT som hade HER2-låg och HR-negativ icke-resekerbar eller metastaserad bröstcancer. I nätverksmetaanalyserna låg visserligen punktestimaten av hasardkvoten för både OS och PFS relativt nära ett men de 95 procentiga trovärdiga intervallen var stora innebärande att punktestimaten var påtagligt osäkra.

TLV:s bedömning:

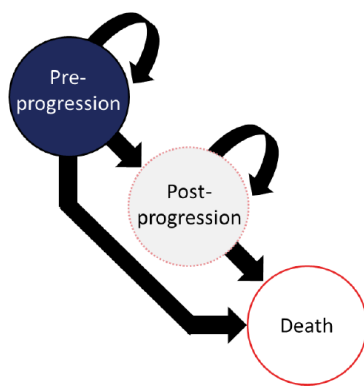
Delpopulationen för vilket SG är relevant jämförelsealternativ till T-DXd utgör endast en liten del av den totala populationen för den aktuella indikationen för T-DXd. Den naiva jämförelsen och de nätverksmetaanalyser som företaget har presenterat är behäftade med mycket stor osäkerhet. Trots osäkerheten gör TLV den hälsoekonomiska analysen av T-DXd mot SG under antagande om jämförbar effekt.

3 Hälsoekonomi

Företaget har kommit in med en kostnadsnyttoanalys i form av en partitioned survival-modell där Enhertu jämförs med en korg av läkarens val av kemoterapier (TPC, *Treatment of Physician's Choice*). På TLV:s begäran har företaget även inkommit med en jämförelse mellan Enhertu och Trodelvy som enligt företaget tyder på jämförbar effekt, varför företaget inkommit med en kostnadsjämförelse.

Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) är det huvudsakliga utfallsmåttet i jämförelsen mellan Enhertu och TPC. Modellen består av tre hälsotillstånd: progressionsfri sjukdom, progredierad sjukdom och död, se figur 3. Alla patienter startar i det progressionsfria hälsotillståndet. Överlevnad och tid på behandling är modellerat efter Kaplan-Meier (KM)-estimat från studien DESTINY-Breast04 (DBO4). Samtliga hälsotillstånd för respektive behandling är associerade med specifika kostnader och livskvalitetsvikter.

Figur 3. Företagets hälsoekonomiska modell



Patientkaraktäristikan är i enlighet med studiepopulationen i DBO4, där patienternas genomsnittsalder vid behandlingsstart var 56,5 år och genomsnittsvikten var 63,4 kilo. Kostnader och hälsoeffekter diskonteras med en årlig diskonteringsränta om tre procent och företaget antar en livstidshorisont motsvarande maximalt 30 år. Längden på en cykel i modellen motsvarar tre veckor och halvcykelkorrigering tillämpas.

TLV:s bedömning: Enligt TLV:s kliniska expert är medelåldern på den aktuella patientpopulationen mellan 60 – 65 år i svensk klinisk praxis. TLV justerar därför medelåldern till 62,5 år i den hälsoekonomiska analysen.

Enligt Statistiska centralbyrån är medelvikten för kvinnor över 18 år 68 kg [11] och TLV:s kliniska expert bedömer att den aktuella patientpopulationen i svensk klinisk praxis inte har en lägre vikt än den svenska genomsnittskvinnan. TLV använder därför vikten 68 kg i den hälsoekonomiska analysen, för att inte underskatta läkemedelskostnaden.

3.1 Effektmått

KM-data från DBO4 med datauttag 11 januari 2022 är den primära källan för modellens kliniska effekt. Den maximala uppföljningstiden för OS var 33,1 månader.

3.1.1 Klinisk effekt

Eftersom modellens tidshorisont (30 år) överskrider uppföljningstiden från den kliniska studien som ligger till grund för effektoppskattningarna har företaget med parametrisk metod extrapolerat sina data. För extrapolering av PFS tillämpar företaget fördelningen generaliserad gamma, baserat på statistisk passform samt utlåtande från företagets kliniska experter. Företaget påpekar att data var mogna, samt att den valda extrapoleringsfördelningen ger

medianestimat som är i linje med PFS-resultaten som uppmättes i DBO4. Företagets modellering av PFS visas i figur 4.

Figur 4. KM-estimat och extrapolerad PFS i företagets grundscenario

Figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

För extrapoleringen av OS väljer företaget den lognormala extrapoleringsfördelningen. Valet baseras på utlåtande från företagets kliniska experter, vilka ansåg att de extrapoleringsfördelningar som skattade femårsöverlevnaden till högre eller lägre än 10–20 procent skulle uteslutas. Vidare validerar företaget återstående möjliga extrapoleringsfördelningar med en studie innefattande poolade resultat från två fas III-studier där Eribulin studerats mot komparator¹¹, där uppföljningsdata finns för 60 månader (Twelves et. al. 2014 [13]) [13]. Företaget skapar en valideringskurva genom att beräkna ett viktat medelvärde av Twelves-studiens Eribulin- och komparatorarm¹². Företaget använder sedan valideringskurvas överlevnadsfrekvens per tidpunkt på den andel patienter som hade överlevt till månad [----] i DBO4-studien till att förlänga DBO4-studiens KM-kurvor fram till månad 60.

Företaget menar att överlevnaden i TPC-armen bör vara högre än överlevnaden i Twelves studie. Företagets motivering till detta är att läkemedel och annan teknik för behandling av mBC har utvecklats de senaste tio åren och att data från Norge (i brist på svenska registerdata) påvisar detta då femårsöverlevnaden för mBC var 24,5 procent när studierna som ligger till grund för Twelves resultat startade, men att femårsöverlevnaden var 36,6 procent¹³ 2021. Vidare framhåller företaget att det var en högre andel patienter med en sämre prognos (trippelnegativ bröstcancer) i Twelves studie än i DBO4 och att DBO4 bättre representerar en HER-låg population. Ytterligare en indikation om att patienterna i Twelves studie hade sämre prognos, framhåller företaget, är att medianvärdet för progressionsfri överlevnad i DBO4-studiens TPC-arm var något högre än i Twelves-studiens båda armar (5,1 månader jämfört med 4 respektive 3,4 månader). Baserat på ovan beskrivna motivering identifierade företaget att den lognormala extrapoleringsfördelningen var den enda extrapoleringsfördelning som resulterade i en överlevnad som var högre än estimaten i TPC-armens förlängda KM-kurva, varför den valdes att modellera TPC-armens överlevnad.

Företaget menar att Enhertu-armen inte bör extrapoleras med en fördelning som har en brantare lutning, det vill säga högre mortalitetsrisk, än TPC-armen. Företaget menar även att överlevnadsestimaten för Enhertu-armen över tid bör vara högre än Enhertu-armens förlängda

¹¹ I en av de poolade studierna utgjordes komparatören av kapecitabin. I andra studien utgjordes komparatören av kemoterapi, hormonell behandling eller biologisk terapi som är godkänd för behandling av cancer, palliativ behandling eller strålbehandling {, #1051} [12] "ClinicalTrials. (5 september 2023). "E7389 Versus Treatment of Physician's Choice in Patients With Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer". Available: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00388726>."

¹² Företaget skapar en valideringskurva genom att vikta KM-dataresultaten i Twelvesstudien så att valideringskurvan till 51% baseras på Eribulin-armens KM-resultat och till 49% av komparatorarmens KM-resultat.

¹³ Table 8.2, *Cancer in Norway 2021*. https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2021/cin_report.pdf

KM-kurva, då överlevnadsfrekvensen per tidpunkt som används till förlängningen av KM-kurvan baseras på resultat för Eribulin och komparator, men den kliniska effekten av Enhertu är bättre än kemoterapi. Endast den lognormala extrapoleringsfördelningen återstår då som alternativ till modelleringen av Enhertu-armen. Företagets modellering av OS visas i figur 5.

Figur 5. KM-estimat, förlängda KM-kurvor och extrapolerad OS i företagets grundscenario

Figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

TLV:s diskussion

Valet av extrapoleringsfördelning för OS har en stor påverkan på resultatet. Företagets valda extrapoleringsfördelning för Enhertu-armen modellerar den näst högsta medianöverlevnaden, [----] månader, och följer inte den KM-data som finns under DBO4:s studietid likaväl som andra extrapoleringsfördelningar. Lognormal extrapoleringsfördelning ger även Enhertu-armen en lägre mortalitetsrisk över hela tidshorisonten.

TLV:s kliniska expert bedömer att studien som ligger till grund för företagets validering är lämplig för att validera extrapoleringen av TPC-armens OS-kurva med. Enligt TLV:s kliniska expert skulle överlevnaden kunna vara något högre nu då patienter var mer tungbehandlade förut jämfört med de som ingick i DBO4, men den skulle även kunna vara något sämre då patienterna i Twelves studie var i ett bättre skick än de patienter som nu kommer att behandlas i svensk klinisk praxis. Från månad 44 är det få patienter i risk i Twelves-studien, som de förlängda KM-kurvorna bygger på, vilket innebär att resultat från denna tidpunkt är förknippade med osäkerhet. Företagets valda extrapoleringsfördelning fäster stor vikt vid att inte underskrida överlevnadsresultaten i slutet av den förlängda KM-kurvan där resultaten är osäkra. TLV bedömer det lämpligt att extrapolera båda armarna med den log-logistiska extrapoleringsfördelningen. Detta med anledning av att den följer KM-data under DBO4:s studietid väl, medför en något högre överlevnad än resultaten i Twelves-studien liksom leder till att effektfördelen för Enhertu över tid minskar, då det inte finns stöd för att effekten varar över tidshorisonten. TLV:s modellering av OS presenteras i figur 6. Då den relativa effekten och överlevnaden över tid är osäker visas alternativa justeringar av OS i TLV:s känslighetsanalyser.

Figur 6. KM-estimat, förlängda KM-kurvor och extrapolerad OS i TLV:s grundscenario

Figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

TLV justerar inte PFS-kurvorna då data var mogna och justeringar har liten inverkan på resultatet, men två andra fördelningar med god statistisk passform visas i känslighetsanalyser.

TLV:s bedömning: I TLV:s grundscenario extrapoleras OS-kurvorna med log-logistisk extrapoleringsfördelning i båda armarna, då fördelningen bättre följer DBO4:s studiedata och minskar Enhertus osäkra effektfördel över tid.

3.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

I DBO4 samlades information om patienternas livskvalitet in med EQ-5D-5L-formulär. EQ-5D-5L-resultaten omvandlades till EQ-5D-3L med en mappningsfunktion utvecklad av NICE¹⁴.

Progressionsstatus var en signifikant parameter för nyttoviktsresultaten. Företaget menar dessutom att det är rimligt att anta en högre livskvalitet hos patienter behandlade med Enhertu, då Enhertu har en lägre biverkningsfrekvens än TPC samt en större andel patienter som svarar på behandling. Därför tillämpar företaget behandlingsspecifika nyttovikter i modelleringen. Nyttovikterna som företaget tillämpar i sitt grundscenario presenteras i tabell 9. Värdena i tabellen är endast utgångsvärden, då företaget åldersjusterar sina nyttovikter med Burström et. al. [14]. Företaget beaktar inte livskvalitetsförluster till följd av biverkningar med motiveringen att biverkningar påverkar hur patienter fyller i frågeformuläret som uppmätte livskvaliteten. Livskvalitetsförlusterna av biverkningar antas således redan vara inkluderade i nyttovikterna.

Tabell 9. Nyttovikter i företagets grundscenario

Hälsostadie	Nyttovikt	Källa
Progressionsfri sjukdom, Enhertu	[-----]	DESTINY-Breast04
Progressionsfri sjukdom, TPC	[-----]	DESTINY-Breast04
Progredierad sjukdom, Enhertu	[-----]	DESTINY-Breast04
Progredierad sjukdom, TPC	[-----]	DESTINY-Breast04

TLV:s diskussion

Nyttovikterna har relativt stor påverkan på resultatet. TLV ser det som positivt att hälsorelaterad livskvalitet uppmättes i studien, då det minskar osäkerheten förknippad med estimaten av hälsorelaterad livskvalitet. Dock innebär den öppna studiedesignen risk för bias. I EPAR

¹⁴ The National Institute for Health and Care Excellence, *NICE health technology evaluations: the manual*. Mappningsfunktion av Hernández Alava, baserat på dataset 'EEPRU'.

fastslår EMA att den öppna studiedesignen utesluter säkra slutsatser kring de resultat för hälsorelaterad livskvalitet som uppmättes i DBo4 [15].

[-----]
[-----]
[-----]. TLV:s kliniska expert anser att man kan förvänta sig en skillnad i mående mellan Enhertu och TPC till fördel för Enhertu, samt att patientpopulationen [-----]. Resultaten avseende hälsorelaterad livskvalitet som uppmättes i DBo4 är inte rapporterat i någon publicerad studie.

Valet av nyttovikter är förknippat med osäkerhet. För det progredierade hälsotillståndet, där aktuella behandlingar inte skiljer sig mellan behandlingsarmarna, bedömer TLV att det är lämpligt att tillämpa den tillståndsspecifika nyttovikt på [-----] som uppmättes i DBo4-studien. Trots att det föreligger osäkerhet förknippad med de behandlingsspecifika nyttovikterna som uppmättes i DBo4 tillämpar TLV dessa för det progressionsfria hälsotillståndet, då resultatet endast påverkas marginellt. Då det föreligger osäkerhet om livskvalitetsvinsten [-----]
-----¹⁵-----

[-----]. Nyttovikterna blir då cirka [-----] i Enhertu-armen och cirka [-----] i TPC-armen i det progressionsfria hälsotillståndet, och cirka [-----] i det progredierade hälsotillståndet. Nyttoförluster till följd av biverkningar beaktas inte när behandlingsspecifika livskvalitetsvikter används. I TLV:s känslighetsanalyser undersöks den tillståndsspecifika nyttovikt som uppmättes i DBo4-studien för det progressionsfria hälsotillståndet ([-----]-----¹⁶). I känslighetsanalyserna undersöker TLV även resultatet vid en minskning av de tillståndsspecifika nyttovikterna med 3 procentenheter, [-----]
-----].

TLV:s bedömning: Resultaten för hälsorelaterad livskvalitet är förknippade med osäkerhet. I TLV:s grundscenario tillämpas en tillståndsspecifik nyttovikt i det progredierade hälsotillståndet. I det progressionsfria hälsotillståndet tillämpas företagets antagande med behandlingsspecifika nyttovikter då det endast har en marginell inverkan på resultatet.

3.2 Kostnader och resursutnyttjande

Det är främst läkemedelskostnaderna för behandling med Enhertu som påverkar den totala kostnadsskillnaden i analysen.

3.2.1 Kostnader för läkemedlet

Företagets angivna pris för en vial med Enhertu är 16 500 kronor. Enhertu har avtalat pris som omfattas av sekretess och skiljer sig från det angivna priset. Detta innebär att de reella kostnaderna för läkemedlet är lägre än vad som redovisas i tabellen nedan. Med anledning av detta presenterar TLV kostnader per QALY vid olika prisnivåer för läkemedlet (se avsnitt 4.2.2).

Dosering av Enhertu doseras utifrån patientens vikt och läkemedlen i TPC-armen doseras enligt kroppsyta. Företaget har beräknat behandlingskosten genom att utgå från en patient som väger 63,4 kilo i enlighet med genomsnittspatienten i DBo4. Företaget hänvisar till utlåttande från sina kliniska experter och antar 50 procent vialdelning i sitt grundscenario. Den relativa dosintensiteten baseras på den genomsnittliga uppmätta användningen i DBo4. I tabell 10 visas läkemedelskostnader per patient och 21-dagarscykel i företagets grundscenario.

¹⁵ [-----]
[-----].

¹⁶ [-----]
[-----].

Tabell 10. Läkemedelskostnad per patient och cykel i företagets grundscenario (inkl. 50% vialdelning)

Behandling	Andel patienter i TPC	Antal doser per 21-dagarscykel	Dosering	Relativ dosintensitet	Kostnad per patient och cykel
Enhertu	n/a	1	5,4 mg/kg	[---]	[-----] kr
TPC					
Eribulin	51%	2	1,23 mg/m ²	94%	17 489 kr
Gemcitabin	10%	2	1250 mg/m ²	81%	2 464 kr
Kapicitabin	10%	28	1250 mg/m ²	77%	475 kr
Paklitaxel	8%	1	175 mg/m ²	104%	467 kr
Nab-Paklitaxel	10%	1	260 mg/m ²	90%	14 922 kr

TLV:s diskussion

Enligt TLV:s kliniska expert skiljer sig vissa av läkemedlen samt andelarna patienter som får respektive läkemedel i svensk klinisk praxis relativt DBO4:s kontrollarm. TLV:s kliniska expert anger även att de HR-positiva respektive de HR-negativa patienterna behandlas i olika utsträckning med de olika läkemedlen i TPC-korgen. TPC-korgen viktas därför så att den totala andelen patienter som antas behandlas med respektive läkemedel utgörs till cirka 89 procent av i den utsträckning HR-positiva patienter behandlas med läkemedlen, och till cirka 11 procent av i den utsträckning HR-negativa patienter behandlas med läkemedlen¹⁷. Denna justering görs för att motsvara kostnadsbilden i svensk klinisk praxis, men har dock en liten påverkan på resultatet.

Kostnader för läkemedlen i TPC-armen justeras även i tillämpliga fall till upphandlade priser eller ett genomsnittspris under de tre senaste månaderna av periodens vara.

TLV anser att andelen av läkemedlet som kan delas mellan patienter är förknippat med osäkerhet, varför ingen vialdelning antas i TLV:s grundscenario för att inte underskatta läkemedelskostnader. TLV redovisar känslighetsanalyser där antagandena om vialdelning, vikt och dosintensitet varierar.

TLV:s bedömning: I TLV:s grundscenario justeras andelen patienter som behandlas med respektive läkemedel i kontrollarmen enligt utlåtande från TLV:s kliniska expert. TPC-korgen viktas även för att spegla den utsträckning HR-positiva respektive HR-negativa patienter uppskattas behandlas med respektive läkemedel, i enlighet med TLV:s kliniska experts utlåtande om andelarna. I TLV:s grundscenario antas ingen vialdelning.

Behandlingsduration

Behandlingsduration i båda behandlingsarmarna baseras på TTD-kurvor (eng. *time to treatment discontinuation*). Företaget framhåller att avseende AIC-värdet¹⁸ har fördelningen generaliserad gamma bäst statistisk passform för Enhertu-armen. Då behandling med både Enhertu liksom TPC ska fortgå till progression eller oacceptabel toxicitet menar företaget att det är lämpligt att tillämpa samma extrapoleringsfördelning som för PFS, och extrapolerar

¹⁷ Den viktade andelarna av läkemedlen i TPC-korgen som tillämpas i TLV:s grundscenario är 57 procent Eribulin, 11 procent kapicitabin, 5 procent gemcitabin, 10 procent paklitaxel, 5 procent nab-paklitaxel, 10 procent antracykliner och 2 procent karboplatin.

¹⁸ Aikake information criterion, som tillsammans med Bayesian information criterion avgör statistisk passform.

båda TTD-kurvorna med fördelningen generaliserad gamma. Företagets modellering presenteras tillsammans med TLV:s justering nedan i figur 7.

TLV:s diskussion

Antagandet kring vilken andel av de progressionsfria patienterna som över tid avbryter behandling med Enhertu har stor påverkan på resultatet. 16,2 procent av patienterna som erhöll Enhertu i DBO4 avbröt behandling på grund av toxicitet, medan motsvarande andel i TPC-armen var 8,1 procent. Företagets valda fördelning innebär att andelen av de progressionsfria patienterna som avslutar behandling ökar över tid tills inga av de patienter som modelleras som progressionsfria står kvar på behandling i Enhertu-armen.

Sett till både AIC- och BIC-värden har den log-logistiska fördelningen bäst statistisk passform till KM-data för båda behandlingsarmarna. KM-data för behandlingsduration var mogna. Fördelningen generaliserad gamma har visuellt bra passform vid beaktande av KM-data efter år två. Det är dock få patienter kvar i Enhertu-armens TTD-data strax innan år två, och vid den tidpunkten ser både fördelningarna generaliserad gamma och log-logistisk ut att passa data visuellt, om man inte beaktar den osäkrare KM-data efter år två. Med fördelningen generaliserad gamma antas, som tidigare nämnts, andelen progressionsfria patienterna som avslutar behandling öka fram till att inga progressionsfria patienter står kvar på behandling. Fördelningen log-logistisk modellerar istället att det är en minskande andel av de progressionsfria patienterna som avbryter behandling, så att efter några år står alla progressionsfria patienter på behandling. TLV:s kliniska expert anser att det är något vanligare att progressionsfria patienter avbryter behandling på grund av biverkningar/toxicitet i början av behandlingen än mot slutet av den, och att det inte är rimligt att anta att en relativt stor andel av de progressionsfria patienterna inte står kvar på behandling.

TLV anser att valet av lämplig extrapoleringsfördelning för TTD-kurvan är förknippad med osäkerhet, och väljer därför att modellera TTD-kurvorna genom att tillämpa ett medelvärde av fördelningarna log-logistisk och generaliserad gamma. Då andelen progressionsfria patienter som avslutar behandling är förknippad med osäkerhet undersöker TLV resultatet med fördelningarna generaliserad gamma och log-logistisk i känslighetsanalyser.

Figur 7. KM-estimat och extrapolerade TTD-kurvor i TLV:s grundscenario

Figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets val av extrapoleringsfördelning för Enhertu-armens TTD-kurva är förknippad med osäkerhet, och i TLV:s grundscenario extrapoleras TTD-kurvorna med ett medelvärde av extrapoleringsfördelningarna generaliserad gamma och log-logistisk.

3.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Både Enhertu och majoriteten av läkemedlen i TPC-armen administreras genom intravenös infusion. Företaget har utgått från administreringskostnaden för intravenös dosering i Södra sjukvårdsregionens prislista 2021 (5 878 kronor) men subtraherat overheadkostnader för läkemedel som ingår i administreringskostnaden (2 945 kronor) efter kontakt med regionen. Företaget antar vidare att overheadkostnaden står för hälften av kostnadsökningen för intravenös infusion i år 2023:s prislista (6 448 kronor). Företagets modell antar därmed en administreringskostnad om 3 217 kronor.

Företagets modell inkluderar kostnader för rutin- och sjukhusvård, se tabell 11. Företagets val av vårdbesök samt andel patienter som nyttjar dessa baseras på tidigare utvärderingar av TLV (3986/2021 och 476/2021) samt utlåtanden från företagets kliniska expert. Företaget antar att progressionsfria och progredierade patienter nyttjar samma vårdresurser i lika stor utsträckning. Kostnaderna för respektive vårdbesök är hämtade från Södra sjukvårdsregionens prislista från 2023.

Tabell 11. Enhetskostnader för rutin- och sjukhusvård

Besök	Antal besök per vecka och patient	Enhetskostnad
Onkolog/specialist	0,10	2 667 kr
Blodprov	0,34	221 kr
Ekokardiografi	0,01	3 324 kr
Datortomografi	0,10	2 391 kr

TLV:s diskussion

Då Södra sjukvårdsregionen fakturerar en administreringskostnad som inkluderar overheadkostnader för läkemedel bedömer TLV att overhead-kostnader bör beaktas i den hälsoekonomiska analysen, i enlighet med TLV:s bedömning i TLV:s tidigare utvärdering av Enhertu (dnr 3986/2021). Vidare anser TLV, i enlighet med den tidigare utvärdering av Enhertu, att den rutin- och sjukhusvård företaget inkluderat i analysen kan antas vara rimlig, även om nya behandlingar kan öka frekvensen på uppföljning. TLV visar därför en ökning av frekvensen för rutin- och sjukhusvård i en känslighetsanalys, vilket endast har en mindre inverkan på resultatet.

TLV:s bedömning: I TLV:s grundscenario tillämpas en administreringskostnad om 6 448 kronor, med hänvisning till Södra sjukvårdsregionens prislista från 2023.

3.2.3 Efterföljande behandling

Företagets modell inkluderar kostnader för efterföljande behandling i enlighet med DB04. I företagets modell antas [---] procent av patienterna i Enhertu-armen och [---] procent av patienterna i TPC-armen få efterföljande behandling. TLV:s kliniska expert anser inte att det finns anledning att tro att en lägre andel patienter skulle få efterföljande behandling i Enhertu-armen. Vidare anser TLV:s kliniska expert att det är andra andelar av läkemedlen som inkluderas som är aktuella i svensk klinisk kontext, vilket TLV justerar i enlighet med expertutlåtandet.

Tabell 12. Kostnader för efterföljande behandling

Efterföljande behandling	Initial behandling (andel patienter %)	
	Enhertu	TPC
Kapcitabin	50%	30%
Eribulin	30%	40%
Paklitaxel	10%	20%
TOTAL KOSTNAD PER CYKEL	7 256 kr	9 733 kr

TLV:s bedömning: TLV justerar andelen patienter som får efterföljande behandling till lika andel oavsett behandlingsarm, samt andelen patienter som får respektive läkemedel som efterföljande behandling, enligt utlåtande från TLV:s kliniska expert.

3.2.4 Övriga direkta kostnader

Företaget inkluderar kostnader för vård av biverkningar av grad tre eller högre som rapporteras av minst två procent av patienterna. Resultatet påverkas marginellt av justeringar i kostnader för biverkningar varpå TLV inte presenterar information gällande dessa.

Företaget antar även en engångskostnad om 101 000 kronor för vård i livets slutskede oavsett behandling. Kostnaden är hämtad från tidigare TLV- utvärderingar av bland annat Enhertu (3986/2021).

3.3 Kostnadsjämförelse mellan Enhertu och Trodelvy

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys i form av en kostnadsjämförelse mellan Enhertu och Trodelvy där endast läkemedelskostnader och administreringskostnader inkluderas. Företaget menar att säkra slutsatser om klinisk effekt inte kan dras, men att företagets indirekta jämförelser tyder på jämförbar effekt, se mer avsnitt 2.4.2. Företaget framhåller även att databegränsningar förhindrar att flera kostnader förknippade med behandlingarna inkluderas i analysen. Företaget påpekar även att en begränsning med deras analys är att den inte inkluderar en jämförelse av läkemedlens biverkningsprofiler.

3.3.1 Dosering och kostnader för läkemedlen per behandlingscykel

Enhertu liksom Trodelvy har avtalat pris som omfattas av sekretess och skiljer sig från AUP. Detta innebär att de reella kostnaderna för läkemedlen är lägre än vad som redovisas i tabellen. Med anledning av detta presenterar TLV kostnaderna vid olika nivåer av avtalat pris för läkemedlen (avsnitt 4.3). I beräkningen av läkemedelskostnaden per cykel inkluderar företaget samma relativa dosintensitet som i DBo4 för Enhertu om [--] procent, liksom den relativa dosintensitet som uppmättes för Trodelvy i ASCENT-studien om [--] procent. Avseende administreringskostnaden så för företaget samma resonemang som är beskrivet i avsnitt 3.2.2. I tabell 13 framgår rekommenderad dosering och behandlingskostnader per 21-dagarscykel i företagets kostnadsjämförelse.

Tabell 13. Företagets kostnadsjämförelse, inkl. RDI, SEK

Produkt	Kostnad per vial (AUP)	Antal doser per cykel i SPC ^{19 20}	Antal vialer för rekommenderad dos i SPC	Läkemedelskostnad per cykel inkl. RDI	Administreringskostnad per cykel	Total kostnad per cykel
Enhertu	17 029 kr	1	4	[-----] kr	3 217 kr	[-----] kr
Trodelvy	9 950 kr	2	4	[-----] kr	6 434 kr	[-----] kr

TLV:s bedömning: TLV justerar kostnaden för Trodelvy enligt apotekets AUP, 10 137 kronor²¹. TLV justerar även administreringskostnaden enligt Södra sjukvårdsregionens prislista 2023.

¹⁹ <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20210305000023#dosage>

²⁰ <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20200526000070#dosage>

²¹ <https://www.apoteket.se/produkt/trodelvy-pulver-till-koncentrat-till-infusionsvatska-losning-200-mg-1-styck-injektions-flaska-1560095/>

4 Resultat

I företagets grundscenario är kostnaden per vunnet QALY med Enhertu cirka 1,03 miljoner kronor jämfört med TPC. I TLV:s grundscenario är kostnaden per vunnet QALY med Enhertu cirka 1,65 miljoner kronor jämfört med TPC.

I kostnadsjämförelsen är kostnaden för Enhertu lägre än kostnaden för Trodelvy till AUP.

4.1 Resultat i analysen mellan Enhertu och TPC

4.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

- Tidshorisont på 30 år.
- PFS- och TTD-kurvorna extrapoleras med fördelningen generaliserad gamma.
- OS-kurvorna har extrapolerats med fördelningen lognormal.
- Behandlingsspecifika nyttovikter tillämpas.
- Patienterna antas i genomsnitt väga 63,4 kilo.
- 50 procent vialdelning tillämpas.
- 3 217 kronor tillämpas som administreringskostnad för intravenösa läkemedel.
- Läkemedelsanvändningen i kontrollarmen samt i efterföljande behandling är i enlighet med DBo4.

4.1.2 Resultat i företagets grundscenario

Företagets resultat uppvisar en kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår på cirka 1,03 miljoner kronor vid behandling med Enhertu med jämförelsealternativet TPC. Resultaten återfinns i tabell 14. Skillnader i kostnader är 821 573 kronor och antalet vunna QALYs är 0,8.

Tabell 14. Resultat i företagets grundscenario

	Enhertu	TPC	Skillnad
Läkemedelskostnader	895 658 kr	80 256 kr	815 402 kr
Övriga kostnader	378 633 kr	372 461 kr	6 171 kr
Kostnader totalt	1 274 291 kr	452 717 kr	821 573 kr
Progressionsfria levnadsår (odiskonterade)	1,36	0,7	0,66
Totala levnadsår (odiskonterade)	3,83	2,76	1,07
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	2,75	1,95	0,8
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY)			1 029 674 kr

4.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företagets känslighetsanalyser presenteras i tabell 15.

Tabell 15. Företagets känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser	Kostnad/QALY	
Företagets grundscenario	1 029 674 kr	
Diskonteringsränta 3%	0%	877 735 kr
	5%	1 130 713 kr

ITT-populationen alla HER2-låga patienter	Subgrupp HR-positiva	1 059 532 kr
	Subgrupp HR-negativa	934 579 kr
Lognormal extrapolering av OS	Log-logistisk	990 624 kr
Scenario: PFS extrapolerad med generaliserad gamma, TTD extrapolerad med generaliserad gamma	PFS: Log-logistisk TTD: Gamma	1 174 606 kr

4.2 TLV:s grundscenario

4.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario:

- OS-kurvorna extrapoleras med log-logistisk extrapoleringsfördelning.
- TTD-kurvorna extrapoleras med ett medelvärde av extrapoleringsfördelningarna generaliserad gamma och log-logistisk.
- Tillståndsspecifik nytto-vikt tillämpas för det progredierade hälsotillståndet.
- Patienternas genomsnittsvikt justeras till 68 kilo.
- Ingen vialdelning tillämpas.
- Administreringskostnaden för intravenösa läkemedel uppgår till 6 448 kronor.
- Läkemedelsanvändningen i kontrollarmen samt i efterföljande behandling är justerade i enlighet med utlåtande från TLV:s kliniska expert.

4.2.2 Resultat i TLV:s grundscenario

TLV:s resultat uppvisar en kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår på cirka 1,65 miljoner kronor vid behandling med Enhertu när jämförelsealternativet utgörs av TPC. Resultaten återfinns i tabell 16. Skillnader i kostnader uppgår till 971 385 kronor och antalet vunna QALYs är 0,59.

Tabell 16. Resultat i TLV:s grundscenario

	Enhertu	TPC	Skillnad
Läkemedelskostnader	1 047 653 kr	86 422 kr	961 232 kr
Övriga kostnader	500 549 kr	490 396 kr	10 154 kr
Kostnader totalt	1 548 203 kr	576 818 kr	971 385 kr
Progressionsfria levnadsår (odiskonterade)	1,36	0,7	0,66
Totala levnadsår (odiskonterade)	3,22	2,36	0,86
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	2,21	1,62	0,59
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY)			1 654 714 kr

4.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

TLV har genomfört känslighetsanalyser för variabler förknippade med osäkerhet, vilka framgår i tabell 17. Några faktorer som har märkbar inverkan på resultatet är:

- Tidshorisont
- Behandlingsduration
- Extrapoleringsfördelning för OS

Känslighetsanalysen för OS med extrapoleringsfördelningen gamma kan beaktas som konservativ. Fördelningen har god statistisk passform men leder till OS-estimat som är lägre än vad TLV:s kliniska expert bedömde som rimligt för TPC-armen, på så sätt att OS-estimatet blir lägre än OS-resultaten i Twelves-studien. Fördelningen gamma estimerar en femårsöverlevnad på cirka 3 procent för TPC-armen och cirka 10 procent för Enhertu-armen. TLV:s valda extrapolering innebär en femårsöverlevnad på cirka 10 procent i TPC-armen och på cirka 16 procent i Enhertu-armen.

I TLV:s känslighetsanalyser varierar kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår mellan 1,48 och 1,95 miljoner kronor vid jämförelse med TPC.

Tabell 17. TLV:s känslighetsanalyser

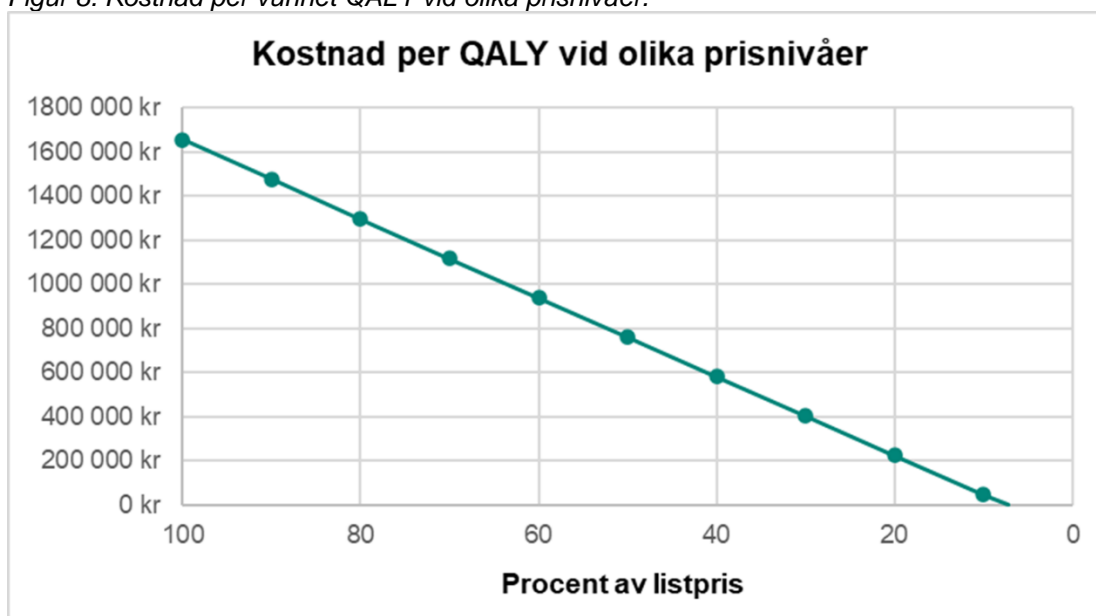
	Grundscenario	Känslighetsanalys	Skillnad i total kostnad (SEK)	Skillnad i QALY	ICER (SEK)
Grundscenario			971 385 kr	0,59	1 654 714 kr
Generella antaganden					
Tidshorisont	30 år	10 år	952 151 kr	0,51	1 849 043 kr
		20 år	968 885 kr	0,58	1 682 027 kr
Diskonteringsränta	3%	0%	1 014 505 kr	0,69	1 478 485 kr
		5%	947 164 kr	0,54	1 769 458 kr
Genomsnittlig ålder vid behandlingsstart	62,5 år	60	972 234 kr	0,59	1 635 592 kr
		65 år	970 370 kr	0,58	1 677 785 kr
Genomsnittlig kroppsvikt vid behandlingsstart	68 kg	65 kg (-3 kg)	971 385 kr	0,59	1 654 714 kr
		71 kg (+3 kg)	971 385 kr	0,59	1 654 714 kr
Vialdelning	0%	50%	937 416 kr	0,59	1 596 849 kr
Relativ dosintensitet TPC-armen	77–104%	100%	965 048 kr	0,59	1 643 918 kr
Relativ dosintensitet Enhertu-armen	[---]	[---]	926 804 kr	0,59	1 578 772 kr
		[---]	1 015 966 kr	0,59	1 730 656 kr
Extrapoleringar OS, relativ effekt					
OS extrapolering, relativ effekt	Log-logistisk fördelning	Log-logistisk fördelning + HR=1 år 5,5 (dubbletering av studietiden)	968 456 kr	0,57	1 690 076 kr
		Log-logistisk fördelning + HR=1 år 4,5 (ca 5% progressionsfria)	966 267 kr	0,56	1 717 761 kr
		Gamma	975 089 kr	0,50	1 951 846 kr
Behandlingslängd					
Behandlingslängd	Medelvärde av fördelningarna log-logistisk och generaliserad gamma	Log-logistisk	1 057 061 kr	0,59	1 800 659 kr
		Generaliserad gamma	885 709 kr	0,59	1 508 768 kr
Kostnader					
Kostnader för vård- och resursutnyttjande per cykel (PFS)	1 845,54 kr	+50%	991 071 kr	0,59	1 688 248 kr
Hälsorelaterad livskvalitet					
Nyttovikter		PFS: Tillståndsspecifik DB04 Inkl. nyttoförluster av	971 385 kr	0,58	1 685 544 kr

	PFS: Behandlingspecifika	biverkningar och [-----]			
	PD: Tillståndspecifik	-----]			
		3% minskning av tillståndspecifika nyttovikterna inkl. nyttoförluster av biverkningar och [-----]	971 385 kr	0,56	1 736 855 kr
		-----]			

4.2.4 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

I figur 8 presenteras kostnaden per vunnet QALY från TLV:s grundscenario vid olika prisnivåer av Enhertu. Varje steg neråt med 10 procent minskar kostnaden per QALY för Enhertu med 178 463 kronor. Vid en prisnivå på cirka 7,3 procent av listpriset är Enhertu dominant över TPC.

Figur 8. Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer.



4.2.5 Osäkerhet i resultaten

TLV bedömer osäkerheten i resultaten som hög. Tidshorisonten, nyttovikterna och valet av extrapoleringsfördelning för OS, har en stor påverkan på resultatet då QALY-vinsten som genereras efter studietiden är förknippad med osäkerhet. Även andelen progressionsfria patienter som kommer att stå på behandling med Enhertu över tid har stor påverkan på resultatet.

4.3 Resultat i kostnadsjämförelsen mellan Enhertu och Trodelvy

Resultatet i företagets kostnadsjämförelse presenteras i tabell 18.

Tabell 18. Resultat i företagets kostnadsjämförelse, odiskonterat, AUP, SEK.

	Enhertu	Trodelvy	Skillnad (ökning/minskning)
Läkemedelskostnader	[-----]	[-----]	-10 960
Administreringskostnader	3 217	6 434	-3 217
Totala behandlingskostnad per cykel	[-----]	[-----]	-14 177

Utifrån företagets kostnadsjämförelse justeras priset för Trodelvy, som hämtas från apoteket.se, och administreringskostnaden justeras till Södra sjukvårdsregionens prislista 2023. Dessa justeringar har marginell påverkan på resultatet. Baserat på AUP är behandlingskostnaden per cykel fortsatt lägre med Enhertu än med Trodelvy, se figur 9.

I figur 9 presenteras även behandlingskostnad per cykel vid olika nivåer av avtalat pris i förhållande till AUP. Behandlingskostnaden består av läkemedels- och administreringskostnader inklusive relativ dosintensitet från studierna DBo4 och ASCENT. Även om läkemedlen skulle tillhandahållas helt utan kostnad kvarstår 6 448 respektive 12 896 kronor vilket beror på att administreringskostnader finns kvar även när läkemedlet i sig inte kostar något. Detta gäller under antagandet att effekten av Enhertu är jämförbar med den för Trodelvy, se avsnitt 2.4.2.

Figur 9. Behandlingskostnad per cykel vid olika nivåer av avtalat pris i förhållande till AUP, SEK

Figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

4.4 Budgetpåverkan

Företaget uppskattar att om fem år kommer [---] patienter vara aktuella för behandling. Förväntad omsättning förväntas bli [---] miljoner kronor under antagande om [--] procents marknadsandel.

4.5 Samlad bedömning av resultaten

I jämförelsen mellan Enhertu och TPC bedömer TLV osäkerheten i den hälsoekonomiska analysen som hög. Detta beror främst på osäkerheter förknippade med tidshorisonten, nyttovikterna och Enhertus behandlingseffekt på total överlevnad över tid, då QALY-vinst för Enhertu genereras efter studietiden. Även behandlingens längden i förhållande till den progressionsfria överlevnaden är förenad med osäkerhet.

I TLV:s grundscenario uppgår kostnaden till cirka 1,65 miljoner kronor per QALY vid angivet pris. I TLV:s känslighetsanalyser varierar kostnaden per vunnet QALY från 1,48 till 1,95 miljoner kronor.

5 Referenser

- [1] "Bröstcancer. Nationellt vårdprogram. Version: 4.3. Fastställt av Regionala cancercentrum i samverkan 2023-03-28. Available: <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/bröstcancer/vardprogram/>."
- [2] "Internetmedicin, Henrik Lindman. (2022, 2023-04-13). bröstcancer, utredning. Available: <https://www.internetmedicin.se/behandlingsoversikter/onkologi/bröstcancer-utredning/>."
- [3] "Internetmedicin, Henrik Lindman. (2022, 2023-04-13). bröstcancer, recidiv- och palliativ behandling. Available: <https://www.internetmedicin.se/behandlingsoversikter/onkologi/bröstcancer-recidiv-och-palliativ-behandling/>."
- [4] "Altena R, Tzortzakakis A, Sörensen J, Frejd F Y, Bergh J, Axelsson R, "HER2-låg bröstcancer ny entitet – ökar behandlingsmöjligheterna", *Läkartidningen*, volym 119, 2022."
- [5] S. Modi *et al.*, "Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer," *N Engl J Med*, vol. 387, no. 1, pp. 9-20, Jul 7 2022, doi: 10.1056/NEJMoa2203690.
- [6] ""EMA, "Enhertu, EPAR - Produktinformation", 2022. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enhertu-epar-product-information_sv.pdf."
- [7] "EMA, "Assessment report Enhertu Procedure No. EMEA/H/C/005124/II/0022", EMA/CHMP/14752/2023, Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/enhertu-h-c-005124-ii-0022-epar-assessment-report-variation_en.pdf."
- [8] "ClinicalTrials. (12 april 2023). "Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a) Versus Investigator's Choice for HER2-low Breast Cancer That Has Spread or Cannot be Surgically Removed [DESTINY-Breast04]". Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03734029>."
- [9] S. Modi, D. Gambhire, and D. Cameron, "Trastuzumab Deruxtecan in HER2-Low Breast Cancer. Reply," *N Engl J Med*, vol. 387, no. 12, pp. 1145-1146, Sep 22 2022, doi: 10.1056/NEJMc2210368.
- [10] "Hurvitz, S.A., et al., 168P Sacituzumab govitecan (SG) efficacy in patients with metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC) by HER2 immunohistochemistry (IHC) status: Findings from the phase III ASCENT study. *Annals of Oncology*, 2022. 33: p. S200-S201. Available: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(22\)00566-X/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(22)00566-X/fulltext)."
- [11] "Varannan svensk har övervikt eller fetma. SCB. 2018-10-09. Available: <https://www.scb.se/hitta-statistik/artiklar/2018/varannan-svensk-har-overvikt-eller-fetma/>."
- [12] "ClinicalTrials. (5 september 2023). "E7389 Versus Treatment of Physician's Choice in Patients With Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer". Available: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00388726>."
- [13] C. Twelves *et al.*, "Efficacy of eribulin in women with metastatic breast cancer: a pooled analysis of two phase 3 studies," *Breast Cancer Res Treat*, vol. 148, no. 3, pp. 553-61, Dec 2014, doi: 10.1007/s10549-014-3144-y.
- [14] K. Burstrom, M. Johannesson, and F. Diderichsen, "Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D," *Qual Life Res*, vol. 10, no. 7, pp. 621-35, 2001, doi: 10.1023/a:1013171831202.
- [15] "EMA, "Assessment report Enhertu Procedure No. EMEA/H/C/005124/II/0022", EMA/CHMP/14752/2023, Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/enhertu-h-c-005124-ii-0022-epar-assessment-report-variation_en.pdf."