

NT- rådet

Hälso- och sjukvårdsdirektörs-
nätverket

NT-rådets yttrande till landstingen gällande pertuzumab (Perjeta) för neoadjuvant behandling av bröstcancer

NT-rådet rekommenderar landstingen

- att använda Perjeta neoadjuvant vid lokalt avancerad HER2-positiv bröstcancer men avstå från att generellt använda Perjeta neoadjuvant vid mindre stadier av bröstcancer, utanför kliniska prövningar.

Rekommendationen gäller till dess att nya data kan föranleda ett nytt ställningstagande.

Bakgrund

Perjeta (pertuzumab) 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.

NT-rådet har uppdragit åt TLV att i sitt klinikläkemedelsuppdrag göra en [bedömning av kostnadseffektiviteten](#)¹ för behandling med Perjeta. Nationella arbetsgruppen för cancerläkemedel (NAC-gruppen) har på NT-rådets begäran också gjort en klinisk bedömning av Perjeta vid den aktuella indikationen².

NT-rådets bedömning gällande Perjeta

Tillståndets svårighetsgrad:

Tillståndets svårighetsgrad bedöms som stor (på en skala av mycket stor, stor, måttlig och liten).

Kommentar: Risken för återfall hos den aktuella patientgruppen är stor, men flertalet patienter är botbara med kirurgi/strålbehandling. Neoadjuvant behandling har visat goda resultat i vissa sjukdomsstadier.

Åtgärdens effektstorlek:

Mot bakgrund av nuvarande dokumentation går det inte att göra någon bedömning av behandlingens effektstorlek.

Kommentar:

En öppen fas 2-studie med totalt 417 patienter i fyra behandlingsarmar (214 patienter i aktuella behandlingsarmar) ligger till grund för godkännandet av indikationen (Gianni et al,

Neosphere³) Effekten av behandling med Perjeta har demonstrerats genom prognosfaktorn patologisk komplett remission (pCR); en statistiskt signifikant förbättring av pCR-frekvens observerades hos patienter som fick pertuzumab 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). Studien visade en svag trend, utan statistisk signifikans, på recidivfri överlevnad (EFS). Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) hänvisade vid sitt godkännande till en metaanalys av [Cortazar et al⁴](#). TLV baserar sin hälsoekonomiska värdering på EFS data men hänvisar också till sambandet mellan pCR långtidseffekter från metaanalysen. NT-rådet anser dock att kopplingen mellan pCR och Event free survival (EFS) är osäker då det är oklart ifall skillnader i pCR också innebär en längre EFS eller om pCR enbart är att betrakta som en prognosfaktor som selekterar patienter med en bättre prognos och därmed längre EFS. NT-rådet konstaterar i likhet med andra bedömare⁵, att pCR därför inte går att använda som en surrogatmarkör för överlevnad, vilket också framhålls i metaanalysen. Det är därför ytterligt svårt att utifrån tillgängliga kliniska effektdata bestämma storleken på patientnyttan.

Tilllägg av pertuzumab till trastuzumab och docetaxel innebar generellt ingen skillnad i biverkningsmönster, med undantag av något högre frekvens mag- tarmbiverkningar.

Tillståndets sällsynthet

Tillståndet är mindre vanligt (på en skala av mycket sällsynt, sällsynt, mindre vanligt, och vanligt). Omkring 100 patienter per år bedöms vara aktuella för behandling med pertuzumab vid den aktuella indikationen.

Åtgärdens kostnadseffektivitet

Med TLV:s antaganden är kostnaden per vunnet QALY för Perjeta neo-adjutant vid bröstcancer i kombination med trastuzumab och docetaxel omkring 200 000 kronor vid en jämförelse med enbart trastuzumab och docetaxel.

Tillförlitligheten i det den hälsoekonomiska bedömningen

Tillförlitligheten i kostnadseffektivitetsbedömningen av Perjeta är liten (på en skala av liten-måttlig-stor-mycket stor).

Kommentar:

TLVs hälsoekonomiska modell bygger på extrapolering av icke-signifikanta trender i relativt omogna överlevnadsdata. Den hälsoekonomiska modellen har ett mycket långt tidsperspektiv som bidrar till osäkerheten. TLV sammanfattar att det råder hög osäkerhet i resultaten.

Sammanvägd bedömning

Den sammanvägda bedömningen gällande Perjeta baseras på en värdering utifrån den etiska plattformen för prioriteringar och dess tre principer: människovärdesprincipen, behovs-solidaritetsprincipen och kostnadseffektivitetsprincipen. Plattformen har operationaliserats i fyra relevanta dimensioner: Tillståndets svårighetsgrad, Åtgärdens effektstorlek, Tillståndets sällsynthet, och Tillförlitligheten i det vetenskapliga underlaget. Dessa fyra ligger till grund för värdering av betalningsvilja och behandlingens kostnadseffektivitet.

Tillståndets svårighetsgrad anses stor.

Storleken på åtgärdens effekt på tillståndet kan för närvarande inte bedömas.

Tillståndet är mindre vanligt.

Tillförlitligheten i underlaget för den hälsoekonomiska värderingen är lågt. NT-rådet gör bedömningen att den mycket stora osäkerheten i det kliniska underlaget i dokumentationen gällande effekten av behandlingen inte gör det möjligt att ta ställning till om behandlingen är kostnadseffektiv.

På grundval av dessa överväganden rekommenderar NT-rådet därför landstingen att använda Perjeta neoadjuvant vid lokalt avancerad HER2-positiv bröstcancer men avstå från att generellt använda Perjeta neoadjuvant vid mindre stadier av bröstcancer, utanför kliniska prövningar. Rekommendationen gäller till dess att nya data kan föranleda ett nytt ställningstagande.

För NT-rådet,
Stefan Back, ordförande

Referenser:

1. <http://www.tlv.se/lakemedel/Kliniklakemedelsuppdraget/avslutade-halsoekonomiska-bedomningar/Halsoekonomisk-bedomning-av-Perjeta1/>
2. Kommentar från NAC-gruppen, se bilaga nedan
3. Gianni et al, Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere). Lancet Oncol, vol 13, pp.25-32 jan 2012
4. Cortazar et al 2014, Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis
[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(13\)62422-8/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(13)62422-8/abstract)
5. Overview of comments received on “Guideline on the role of the pathological Complete Response (pCR) as an endpoint in neoadjuvant breast cancer studies” (EMA/CHMP/151853/2014)
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000406.jsp&mid=WC0b01ac0580034cf3

Om NT-rådets beslut

<http://www.janusinfo.se/Nationellt-inforande-av-nya-lakemedel/Nationellt-inforande-av-nya-lakemedel/NT-radets-rekommendationer-grunder-till-beslut/>

Närvarande vid beslut: Lars Löf, Uppsala/Örebro sjukvårdsregion; Eva Andersén Karlsson, sjukvårdsregion Stockholm/Gotland; Anna Lindhé, Västra Götalandsregionen; Mårten Lindström, Sydöstra sjukvårdsregionen; Anders Bergström, Norra sjukvårdsregionen; Stefan Back, ordförande NT-rådet

Jäv: Ingen ledamot deklarerade någon intressekonflikt för det aktuella ärendet

BILAGA

Perjeta neoadjuvant vid bröstcancer

Diskussion i NAC-gruppen inför NT rådets rekommendation till landstingen.

Perjeta har en etablerad plats vid metastaserad HER2-positiv bröstcancer. Dess plats i den neoadjuvant (före kirurgi) och adjuvanta situationen är fortfarande omtvistad. EMA har godkänt indikationen neoadjuvant terapi i kombination med Herceptin och kemoterapi vid HER2-positiv, lokalt avancerad, inflammatorisk bröstcancer eller bröstcancer i tidigt stadium med hög risk för återfall.

EMA´s godkännande baseras på att patologisk komplett respons (pCR) vid operation är av värde för överlevnad och att den lindriga toxiciteten gör att man accepterat ett tidigt godkännande. Resultat som visar en positiv överlevnad vid pCR finns. Perjeta ger ett ökat antal pCR i två fas II prövningar som legat till grund för registreringen. Dock har man inte visat någon vinst i form av Event free survival (EFS) eller Overall survival (OS). Den övergripande frågan är hur valid pCR är som surrogatmarkör för de kliniskt relevanta endpoints. Man kan tänka sig att de identifierar individer med mer responsiv tumörsjukdom. Tyvärr är de studier som presenterats för små för att kunna avgöra om Perjeta som tillägg i den neoadjuvanta situationen verkligen har klinisk nytta. Det går varken att avgöra om effekten finns över huvud taget eller om den är betydande. Det senare är mindre troligt men kan inte uteslutas. Effekten kan helt enkelt inte kvantifieras på de data som finns.

Flera aktörer (ESMO, Cherny et al 2015), anser att pCR inte är en etablerad markör för OS eller EFS. Även om pCR är av betydelse för den enskilda patienten är det inte en användbar surrogatmarkör för överlevnad i kliniska studier (Cortazar et al 2014, Berruti et al 2014). Likaså har den Kanadensiska myndigheten Pan Canadian Oncology Drug Review kommit till konklusionen att man på grund av stora osäkerheter inte kan avgöra om Perjeta i tillägg till Herceptin och kemoterapi är kostnadseffektiv.

När det rör sig om få patienter med lokalt avancerad bröstcancer eller inflammatorisk HER2 positiv bröstcancer är hypotesen om nytta större då prognosen är dålig och vissa av dessa patienter kan antas redan vara generaliserade även om de kliniska bevisen inte finns. Perjetas roll i den palliativa situationen är odiskutabel. Budgetpåverkan kan antas bli låg. Ökningen av toxicitet är låg till måttlig och många kliniker har redan infört denna behandling i klinisk rutin vid lokalt avancerade HER2 positiva bröstcancrar.

NAC anser att man kan rekommendera användningen av neoadjuvant Perjeta vid lokalt avancerade stadium III. Vad gäller mindre avancerade tumörer anser NAC att

man bör avvakta med behandling tills data från adjuvant studie kommer, vilka förväntas finnas tillgängliga under hösten/tidig vinter 2016.

För NAC gruppen.

den 16 februari 2016

Freddi Lewin