



# Metodevurdering av ID2023\_050

## Metode

Metodevurdering uten helseøkonomisk analyse av legemiddelet Enhertu (trastuzumabderukstekan, forkortet T-DXd). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har kvalitativt vurdert prioriteringskriteriene nytte, alvorlighet og ressursbruk ved bruk av T-DXd ved aktuell indikasjon, samt usikkerhet i dokumentasjonsgrunnlaget. Dette er i henhold til bestilling fra Bestillerforum. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at T-DXd har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt betinget markedsføringstillatelse. DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av AstraZeneca og Daiichi Sankyo, samt konsultasjon med medisinske fagsperter om dagens behandling for pasientgruppen og pasientanslag.

Tabell 1: Oversikt over metodevurderingen

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2023_050: En forenklet metodevurdering (løp D) gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter for trastuzumabderukstekan (Enhertu) som monoterapi til behandling av voksne med avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) der tumorene har en aktivert HER2 (ERBB2)-mutasjon og som behøver systemisk behandling etter platinumbasert kjemoterapi med eller uten immunterapi. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.
Legemiddelfirma	AstraZeneca og Daiichi Sankyo
Preparat	Enhertu
Virkestoff	Trastuzumabderukstekan, forkortet T-DXd
ATC-kode	L01FD04
Aktuell indikasjon	Enhertu som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med avansert NSCLC der tumorene har en aktivert HER2 (ERBB2)-mutasjon og som behøver systemisk behandling etter platinumbasert kjemoterapi med eller uten immunterapi.  Markedsføringstillatelsen er betinget. Resultater fra en fase 3, randomisert, kontrollert studie av T-DXd i førstelinjebehandling av avansert HER2-mutert NSCLC (DESTINY-Lung04) skal rapporteres innen Q4 2025.
Øvrige indikasjoner og status i Nye metoder	HER2-positiv avansert brystkreft etter tidligere HER2-rettet behandling, ID2022_041, ID2021_006, er besluttet innført.  HER2-lav avansert brystkreft etter tidligere kjemoterapi, ID2022_123, er besluttet innført.  HER2-positiv adenokarsinom i mage eller gastroøsofagal overgang etter én tidligere HER2-basert behandling, ID2022_007, er ikke innført. Metodevurderingen er avbestilt da leverandør ikke har levert nødvendig dokumentasjon.
Virkningsmekanisme	T-DXd er et HER2-rettet antistoff-legemiddelkonjugat. Funksjonen til antistoffdelen er å binde til HER2 uttrykt på overflaten av visse tumorceller. Etter binding og internalisering spaltes komplekset, og derukstekan frisettes, noe som forårsaker DNA-skade og apoptotisk celledød.  Antistoffdelen har også vist å mediere antistoffavhengig cellulær cytotoxicitet i humane brystkreftceller som overuttrykker HER2 <i>in-vitro</i> .

Dosering	5,4 mg/kg gitt intravenøst som infusjon hver 3. uke inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja <input type="checkbox"/> Nei <input checked="" type="checkbox"/>

## Bakgrunn

### Sykdom

Lungekreft er den nest hyppigste kreftformen hos både menn og kvinner i Norge og utgjør omtrent 10 % av alle nye krefttilfeller. I 2023 ble det registrert 3 297 nye tilfeller av lungekreft i Norge. Lungekreft er også den krefttypen som tar flest liv i Norge, og selv om andelen pasienter som får kurativt rettet behandling øker, blir de fleste (ca. 60 %) diagnostisert i et sykdomsstadium der kurasjon ikke er mulig, enten pga. stadium IV eller tidligere stadier med negative prognostiske faktorer (1, 2). Sykdommen forekommer langt hyppigere blant eldre, og er sjelden før 50 år; i Norge var median alder ved diagnose 73 år for både kvinner og menn i 2023. Lungekreft er først og fremst forårsaket av røyking (2).

Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) utgjør omtrent 80–85 % av all lungekreft, og kan videre deles inn i en rekke undertyper. Adenokarsinom er den vanligste typen av NSCLC, og utgjør cirka 50–60 %, etterfulgt av plateepitelkarsinom som utgjør cirka 25–30 %, og en rekke sjeldnere typer karsinomer (2).

NSCLC (primært adenokarsinom) kan videre klassifiseres basert på kreftfremmende genforandringer (dvs. drivermutasjoner). Det finnes i dag tilgjengelig målrettet behandling for flere drivermutasjoner (EGFR, ALK, Ros1, BRAF, NTRK, RET) og identifisering av mutasjoner ved molekylærpatologisk undersøkelse (inkludert HER2-analyse) skal gjøres på alle pasienter med NSCLC utenom plateepitelkarsinom-gruppen (1).

Kvalitetsregisteret for lungekreft rapporterer at over 90 % av aktuelle pasienter ble analysert for mutasjoner i 2023 (2). Mutasjoner i HER2 (ErbB2) genet er relativt sjeldent (anslagsvis 2-4 % av alle lungesvulster), forekommer nesten utelukkende i typen adenokarsinom, og er vanligvis gjensidig ekskluderende for de andre nevnte drivermutasjonene. Pasienter med HER2-mutert NSCLC er oftere kvinner, har aldri røkt, og er yngre (median alder rundt 60 år) sammenlignet med andre lungekreftpasienter (3-6).

Hvis ovennevnte forekomster legges til grunn, tilsier det at mellom 15 og 40 pasienter kan være aktuelle for denne metoden per år i Norge. Norske medisinske fageksperter som DMP har diskutert med, mener dette er et rimelig anslag. AstraZeneca og Daiichi Sankyo angir et litt lavere anslag på 12 pasienter årlig.

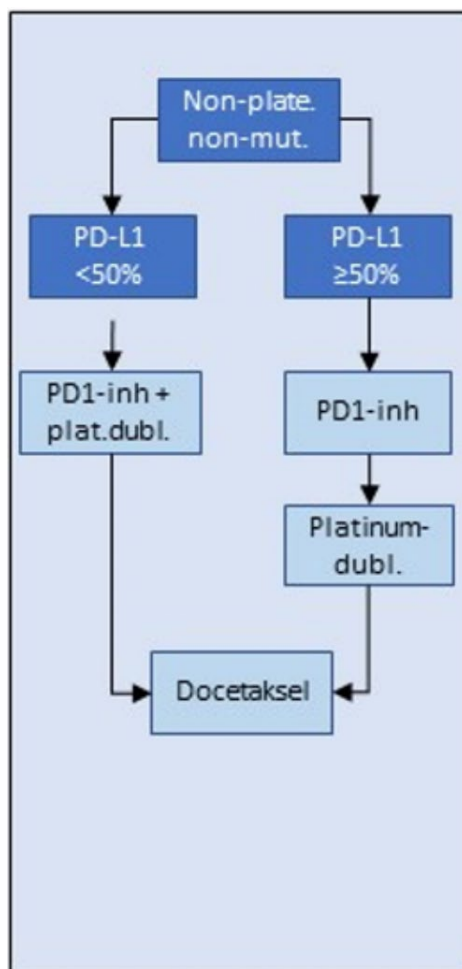
### Dagens behandling

Behandling av lungekreft er beskrevet i nasjonalt handlingsprogram, senest revidert i juni 2024 (1). For avansert NSCLC er kurativ behandling som regel ikke mulig. Strålebehandling og/eller medikamentell behandling er aktuelt for de fleste med ikke-kurerbar sykdom. Målsetningen med behandlingen er livsforlengende, symptomforebyggende og symptomlindrende. Pasienter i stadium III med dårlige prognostiske faktorer behandles på samme måte som stadium IV-sykdom.

Mutasjonsstatus og biomarkøren PD-L1 har betydning for behandlingsvalg ved avansert NSCLC, og PD-L1 analyse av svulsten bør derfor foreligge før behandlingsstart i tillegg til mutasjonsanalyse (1). For pasienter med HER2-mutert NSCLC finnes det per i dag ikke tilgjengelig målrettet behandling utenom gjennom deltakelse i kliniske studier, og disse behandles derfor i dag på samme måte som pasienter uten påviste drivermutasjoner. Pasienter med adenokarsinom uten påvist ALK-translokasjon, EGFR-mutasjon eller ROS1-fusjon skal i første linje vurderes for kombinasjonsbehandling med immunterapi gitt sammen med kjemoterapi, alternativt immunterapi som monoterapi (ved høyt PD-L1-uttrykk og hos pasienter hvor man er

usikker på toleransen ovenfor kjemoterapi) (1). Med «immunterapi» menes PD-1 eller PD-L1-rettet antistoff. Kjemoterapi gitt sammen med PD(L)-1 hemmer er som regel en platinumforbindelse i kombinasjon med pemetreksed.

Ved progresjon etter førstelinjes behandling med kjeoimmunterapi, vil aktuell behandling kunne være docetaxel. Pasienter som opplever initiell respons på immunkjemoterapi, kan rebehandles ved progresjon dersom initial respons ble oppnådd. En skematisk fremstilling over dagens behandlingsalgoritme ved ikke-plateepitel, ikke-mutert NSCLC er vist i Figur 1. Behandlingsalgoritmen presiserer også at inklusjon i kliniske studier alltid bør vurderes (ikke vist i figuren).



Figur 1. Behandlingsalgoritme for medikamentell behandling av avansert, ikke-plateepitel, ikke-mutert NSCLC (utdrag sakset fra (1))

### Plassering av T-DXd i behandlingsalgoritmen

T-DXd har godkjent indikasjon til behandling av avansert NSCLC der tumorene har en aktivert HER2 (ERBB2)-mutasjon og som behøver systemisk behandling etter platinumbasert kjemoterapi med eller uten immunterapi. I dag behandles disse pasientene med docetaxel, som vurderes å være relevant komparator.

De norske medisinske fagekspertene som DMP har konsultert, sier at det er betydelig behov for metoden. De viser til at det generelt er lave responsrater på kjemoterapi i senere behandlingslinjer ved NSCLC, og at T-DXd derfor vil foretrekkes over docetaxel, som vil forskyves til eventuelt senere behandlingslinjer. Videre

anfører de at det sannsynligvis vil være mer aktuelt å gi T-DXd etter progresjon på kjemoimmunterapi, sammenlignet med å forsøke re-behandling, slik dagens behandlingsretningslinjer foreslår.

## Klinisk dokumentasjon

EMA har vurdert at T-DXd har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og har innvilget betinget markedsføringstillatelse for behandling av voksne pasienter med avansert HER2-mutert NSCLC etter platinumbasert kjemoterapi med eller uten immunterapi.

Betinget markedsføringstillatelse er innvilget som følge av at kliniske data er ufullstendige, og innebærer krav om at resultater fra en fase 3, randomisert, kontrollert studie av T-DXd i førstelinjebehandling av avansert HER2-mutert NSCLC (DESTINY-Lung04) skal rapporteres til EMA innen Q4 2025.

Hovedstudien som ligger til grunn for EMAs godkjenning er den eksplorative fase II-studien DESTINY-Lung02. En tidligere fase I studie av T-DXd ved HER2-mutert eller -overuttrykkende solide tumorer, identifiserte to potensielle doser, 5,4 og 6,4 mg/kg (7). De to dosene ble videre studert ved NSCLC i en fase II studie, DESTINY-Lung01 (8), men 5,4 mg/kg-dosen ble kun undersøkt i pasienter med *HER2-overuttrykk* (ikke nødvendigvis HER2-mutert). Hensikten med DESTINY-Lung02 var derfor å samle mer data på 5,4 mg/kg-dosen i *HER2-mutert* NSCLC. Det er 5,4 mg/kg som er godkjent dosering, og denne rapporten fokuserer derfor på resultater fra denne studiearmen. Oversikt over studien og hovedresultater er oppsummert under.

Tabell 2: Oversikt over hovedstudien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen, oppsummert fra EMAs vurderingsrapport og (9, 10).

Oversikt over DESTINY-Lung02	
Studiedesign	Ukontrollert, global, multisenter, åpen, delvis blindet, 2-armet fase II studie av 2 forskjellige doser T-DXd. Blindingen gjaldt dosen T-DXd.
Pasientpopulasjon	Voksne pasienter med HER2-mutert metastatisk NSCLC tidligere behandlet med platinumbasert kjemoterapi med eller uten immunterapi og ECOG-status 0 eller 1 ble inkludert.  Pasienter med andre kjente drivermutasjoner i EGFR, BRAF, eller MET ekson 14, ALK/ROS/RET/NTRK fusjoner var ekskludert, i tillegg til pasienter med ustabile hjernemetastaser, og ikke-infeksiøs interstitiell lungesykdom i historikken.  N= 152 (n= 102 i 5,4 mg/kg-armen)
Intervensjoner	Pasienter ble randomisert 2:1 til enten T-DXd 5,4 mg/kg (n=102) eller T-DXd 6,4 mg/kg (n=50). Behandlingen ble gitt som I.V. infusjon én gang hver 3. uke inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.  Randomisering ble stratifisert for tidligere PD(L)-1 behandling.
Komparator	Ingen
Utfallsmål	Primært utfallsmål: Total responsrate (ORR), sentralt uavhengig vurdert.  Andre viktige utfallsmål: Responsvarighet (DoR), utprøvert ORR, PFS (både sentralt og utprøvert), sykdomskontrollrate (sentralt og utprøvert), OS.

Sikkerhet	Antall og andel uønskede hendelser under og etter behandling.
-----------	---

## Resultater

En oversikt over pasientkarakteristika i behandlingsarmen som mottok T-DXd i relevant dosering (5,4 mg/kg) sammenlignet med antatt norsk klinisk praksis, er vist i tabellen under.

Tabell 3. Oversikt over pasientkarakteristikker i studien DESTINY-Lung02 (arm randomisert til T-DXd 5,4 mg/kg), sammenlignet med norsk klinisk praksis (kilde studiedata: (11)).

Pasientkarakteristikk	DESTINY-Lung02 (n=102)	Forventet norsk klinisk praksis	Kilder og kommentarer til forventet norsk klinisk praksis
<b>Alder ved behandlingsstart</b>	59,4 år	63 – 65 år	Basert på innspill fra norske medisinske fageksperter.
<b>ECOG-status:</b>			(1). Norske medisinske fageksperter forventer at også pasienter med ECOG-status 2 vil tilbys behandling i norsk klinisk praksis.
<b>0</b>	28,4 %	34 %	
<b>1</b>	71,6 %	43 %	
<b>2</b>	0 %	23 %	
<b>Kroppsvekt</b>	63,5 kg	79,0 kg	Gjennomsnittsvekt for norsk befolkning 50-66 år (12). Samme kvinneandel som i studien (63,7 %) er lagt til grunn ved beregning av forventet kroppsvekt i norsk klinisk praksis. I følge de norske medisinske fagekspertene, er det ikke grunn til å anta vesentlig lavere vekt for relevant pasientpopulasjon sammenlignet med normalbefolkningen i Norge.
<b>Andel kvinner</b>	63,7 %	Omtrent samme	Basert på antakelser fra norske medisinske fageksperter
<b>Geografisk region</b>			I følge norske medisinske fageksperter er det ikke grunn til å anta ulik effekt av behandlingen for en ikke-asiatisk populasjon.
<b>Europa</b>	22,5 %	100 %	
<b>Asia</b>	63,7 %	0 %	
<b>Annet</b>	13,7	0 %	
<b>Andel tidligere mottatt immunterapi</b>	73,5 %	Noe høyere	I følge de norske medisinske fagekspertene, er det ikke grunn til å anta vesentlig forskjellige resultater for pasienter som har mottatt tidligere immunterapi.
<b>Andel med mer enn 2 tidligere behandlinger</b>	32,4 %	Noe lavere	I studien hadde en andel av pasientene mottatt tidligere docetaxel, mens norske medisinske fageksperter forventer at T-DXd vil tilbys <i>før</i> man eventuelt prøver docetaxel i norsk klinisk praksis.

Alle presenterte effektresultater er fra endelig datakutt, som var 25.08.2023. På dette tidspunktet var median oppfølgingstid for pasientene 15,8 måneder i armen som mottok T-DXd i dosen 5,4 mg/kg. Median behandlingstid var 7,7 måneder.

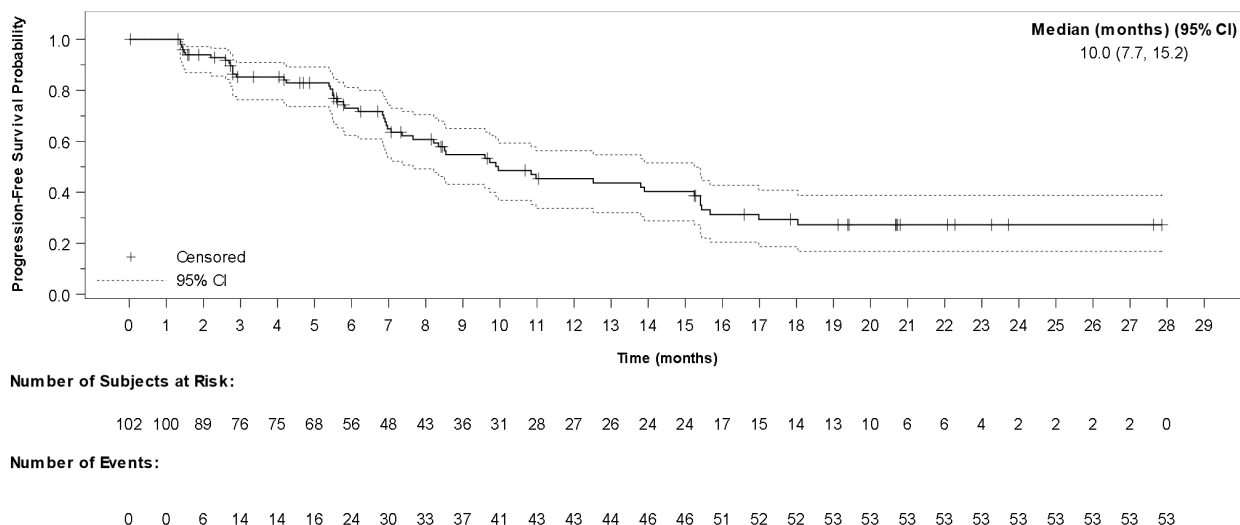
Tabell 4. Oversikt over resultater fra DESTINY-Lung02, 5,4 mg/kg dosering, ved endelig datakutt (kilde: AstraZeneca og Daiichi Sankyo).

Parameter	Trastuzumab deruxtekan 5.4 mg/kg (n = 102)
<b>Beste respons, n (%)</b>	
Komplett respons (CR)	3 (2,9 %)
Partiell respons (PR)	48 (47,1 %)
Stabil sykdom (SD)	44 (43,1 %)
Progressiv sykdom (PD)	4 (3,9 %)
Ikke evaluerbare	3 (2,9 %)
<b>Bekreftet totalrespons (ORR= CR+PR), n (%)</b>	
n (%)	51 (50,0 %)
95% KI	39,9 % - 60,1 %
<b>Responsvarighet* (DoR), måneder</b>	
Median DoR	12,6
95 % KI	6,4 - NE
<b>Progresjonsfri overlevelse (PFS), måneder</b>	
Median PFS	10,0
95 % KI	7,7 – 15,2
Andel med hendelse	53 (52 %)
<b>Totaloverlevelse (OS), måneder</b>	
Median OS	19,0
95 % KI	14,7 – NE
Andel døde	52 (51 %)

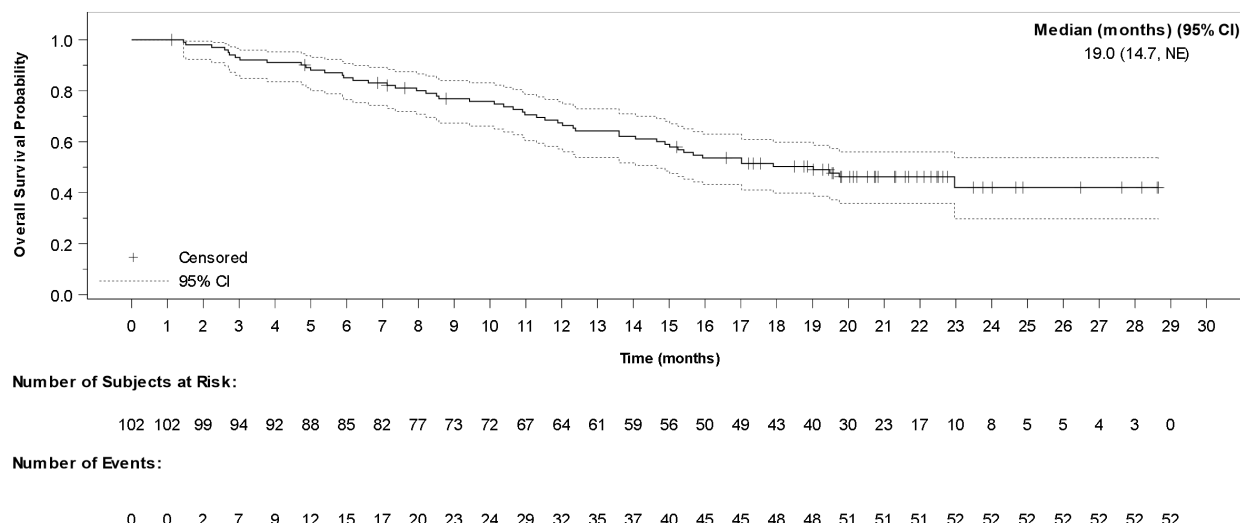
NE= ikke estimerbar

\*responsvarighet oppgis for pasienter med bekreftet (BICR) respons (enten CR eller PR).

Kaplan-Meier kurver over progresjonsfri overlevelse og total overlevelse (sentralt uavhengig vurdert) i behandlingsarmen som fikk T-DXd 5,4 mg/kg er vist i figurene under.



Figur 2. Kaplan-Meier plott over progresjonsfri overlevelse (PFS) basert på BICR i 5.4 mg/kg-kohorten i DESTINY-Lung02 (kilde: AstraZeneca og Daiichi Sankyo)



Figur 3. Kaplan-Meier plott over totaloverlevelse (OS) i 5.4 mg/kg-kohorten i DESTINY-Lung02 (kilde: AstraZeneca og Daiichi Sankyo)

Subgruppeanalyser av ORR (BICR) i 5,4 mg/kg armen viste ingen spesifikke trender. Det var sammenlignbare responsrater uavhengig av ulike alderskategorier, kjønn, røykestatus, rase, tilstedeværelse av hjernemetastaser, og type HER2 mutasjon (13).

Generelt var effektresultatene fra behandlingsarmen med 6,4 mg/kg sammenlignbare med resultatene fra 5,4 mg/kg-armen. Det var noen numeriske forskjeller i ORR og responsvarighet mellom studiearmene, men de var ikke statistisk signifikante. Studien var ikke designet for å oppdage eventuelle effektforskjeller.

**Sikkerhet**

Data fra DESTINY-Lung 02 tyder på at sikkerheten ved bruk av T-DXd ved NSCLC generelt er i tråd med sikkerhetsprofilen til T-DXd ved de andre godkjente indikasjonene, men sikkerhetsdatabasen ved HER2-mutert NSCLC er foreløpig begrenset (n = 101 for 5,4 mg/kg og n = 152 for 6,4 mg/kg). De vanligste bivirkningene ved 5,4 mg/kg var kjemoterapi-lignende (e.g. kvalme (75,0 %) oppkast (42,1 %), fatigue (57,3 %), hårtap (37,6 %), forstoppelse (35,0 %), cytopenier, nedsatt appetitt, etc. Bivirkninger knyttet til



HER2-blokkade ble også rapportert; spesielt interstitiell lungesykdom som forekom med en insidens på 12,9 % og førte til at 9,9 % av pasientene i 5,4 mg/kg-armen måtte seponere behandlingen med T-DXd.

Forekomsten og alvorlighetsgraden av bivirkninger var vesentlig høyere ved 6,4 mg/kg dosen: grad 3 eller høyere bivirkninger forekom hos 38,6 % av pasienter behandlet med 5,4 mg/kg-dosen i DESTINY-Lung02 (n=101), sammenlignet med 58,0 % med 6,4 mg/kg (9). Dette bekrefter en bedret sikkerhetsprofil ved den lavere, godkjente doseringen. For fullstendig oversikt over sikkerhetsprofilen, henvises det til vurderingsrapporten og preparatomtalen for Enhertu (11, 13).

## Kostnader

Siden dette er en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse, er det ikke regnet på kostnadseffektiviteten i form av en IKER (inkrementell kostnad-effekt ratio) ved bruk av T-DXd i relevant indikasjon. For å kontekstualisere kostnadsnivået, har DMP, i tillegg til å vise legemiddelkostnader for relevant komparator (docetaxel), valgt å se til en rekke andre behandlinger som er metodevurdert av DMP (tidligere Legemiddelverket) og besluttet i Nye Metoder til målrettet behandling ved mutert NSCLC i andre linje eller senere. En oversikt over identifiserte metoder som fyller ovennevnte kriterier, er vist i Tabell 5.

Tabell 5. Oversikt over legemidler som tidligere er metodevurdert av DMP (Legemiddelverket) til målrettet behandling ved mutert NSCLC i andre linje eller senere

Handelsnavn (virkestoff)	NyeMetoder IDnr.	Metodevurdert indikasjon	Nyligste publiserte beslutning* i Nye Metoder (Beslutningsforum)
Tagrisso (osimertinib)	<a href="#">ID2015_020</a> <a href="#">ID2018_057</a>	Til behandling av ikke-småcellet lungekreft med T790M-mutasjon	Innført.
Tafinlar (dabrafenib) og Mekinist (trametinib)	<a href="#">ID2016_083</a>	Kombinasjons-behandling til voksne pasienter med avansert ikke-småcellet lungekreft med en BRAF V600-mutasjon som har progrediert etter behandling med kjemoterapi.	Innført.
Alunbrig (brigatinib)	<a href="#">ID2017_086</a>	Behandling av ALK positive pasienter med avansert ikke småcellet lungekreft (NSCLC) tidligere behandlet med krizotinib.	Innført.
Lorviqua (lorlatinib)	<a href="#">ID2018_092</a>	Behandling av voksne pasienter med anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft der sykdommen har progrediert etter alektinib eller ceritinib som førstebehandling med ALK-tyrosinkinasehemmer eller krizotinib og minst en annen ALK-tyrosinkinasehemmer	Innført.
Retsevmo (selperkatinib)	<a href="#">ID2020_076</a>	Behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med immunterapi og/eller platinabasert kjemoterapi.	Ikke innført.
Rybrevant (amivantamab)	<a href="#">ID2021_107</a>	Behandling av voksne pasienter med metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR) ekson 20 innsetningsmutasjon, etter at platinabasert behandling har mislyktes.	Ikke innført.

\*For hele beslutningsteksten, følg hyperlenken til metodens IDnr.

Pakningspriser for T-DXd og relevant komparator, docetaxsel, samt legemidlene til sammenligning (se tabell 5), er oppsummert i tabellen under. Her oppgis priser og kostnader basert på maksimal AUP, uten moms. Det foreligger konfidensielle, rabatterte priser for et eller flere av legemidlene som inngår i

kostnadssammenstillingen. Legemiddelkostnader basert på rabatterte priser vil fremkomme av prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Tabell 6. Pakninger og priser, maksimal AUP uten moms.

Preparat	Administrasjonsform	Varenr.	Mengde per enhet (mg)	Pakningsstørrelse (antall enheter)	Pakningspris (NOK)
T-DXd (Enhertu)	Intravenøs infusjon	153855	100 mg	1 hetteglass à 8 ml	17 872,80
Docetaxel Accord	Intravenøs infusjon	571704	160 mg	1 hetteglass à 8 ml	8 330,88
Osimertinib (Tagrisso)	Tabletter	456795	80 mg	30 stk	56 345,28
Dabrafenib (Tafinlar) og trametinib (Mekinist)	Tabletter	459037	75 mg	120 stk	55 510,32
	Tabletter	178273	2 mg	30 stk	79 001,92
Brigatinib (Alunbrig)	Tabletter	170534	180 mg	28 stk	49 717,68
Lorlatinib (Lorviqua)	Tabletter	169944	100 mg	30 stk	56 129,04
Selperkatinib (Retsevmo)	Kapsler	464989	80 mg	112 stk	122 265,84
Amivantamab (Rybrevant)	Intravenøs infusjon	460779	350 mg	1 hetteglass à 7 ml	14 064,00

Forenklede beregninger av legemiddelkostnader forbundet med behandling med de ulike legemidlene tar utgangspunkt i anbefalt dosering i preparatomtalen. Eventuell doseopptrapping (aktuelt for brigatinib og amivantamab) er utelatt, og det er ikke tatt hensyn til rapportert doseintensitet og behandlingsvarighet i studiene ved beregning. Flere av legemidlene (inkludert T-DXd) doseres etter vekt. Ved beregning av legemiddelkostnader forbundet med behandling av de ulike legemidlene, er det for enkelhets skyld tatt utgangspunkt i forventet kroppsvekt ved behandling med T-DXd i norsk klinisk praksis, det vil si 79 kg.

Docetaxel doseres etter kroppsoverflate, og kostnader er beregnet med utgangspunkt i 1,71 m<sup>2</sup>. Dette baseres på normalverdier oppgitt i (14), og med antakelse om 63,7 % kvinneandel. Tabell 7 oppsummerer legemiddelkostnader for de ulike legemidlene. For fullstendig oversikt over dosering, henvises det til de respektive preparatomtalene (15-22). Administrasjonskostnader for legemidlene som administreres intravenøst på sykehus (T-DXd, docetaxel, amivantamab) er ikke medregnet.

Tabell 7. Oppsummering av forenklete legemiddelkostnader ved behandling med Enhertu, aktuell komparator (docetaxsel), samt andre metodevurderte legemidler ved målrettet behandling av mutert NSCLC i andre linje eller senere, maksimal AUP uten moms.

Preparat	Dosering*	Antall enheter per dosering	Antall enheter per dag	Pris per dag (NOK)	Pris per måned (NOK)
T-DXd (Enhertu)	5,4 mg/kg hver 3. uke.	5**	0,238	4 255,42	129 435,95
Docetaxsel Accord	75 mg/m <sup>2</sup> hver 3. uke.	1**	0,0476	396,71	12 066,55
Osimertinib (Tagrisso)	80 mg én gang daglig	1	1	1 878,18	57 127,85
Dabrafenib (Tafinlar)	150 mg to ganger daglig	2	4	4 483,74	136 380,47
Trametinib (Mekinist)	2 mg én gang daglig	1	1		
Brigatinib (Alunbrig)	180 mg én gang daglig.	1	1	1 775,63	54 008,79
Lorlatinib (Lorviqua)	100 mg én gang daglig.	1	1	1 870,97	56 908,61
Selperkaninib (Retsevmo)	160 mg to ganger daglig.	2	4	4 366,64	132 818,55
Amivantamab (Rybrevant)	1050 mg hver 2. uke.	3	0,214	3 009,70	91 544,92

\* For legemidler med opptrapping av dosen (Alunbrig og Rybrevant), er det for enkelhets skyld regnet kostnader for vedlikeholdsdosering (opptrappingsfasen er utelatt).

\*\*rundet opp til nærmeste hele enhet.

Det foreligger konfidensielle, rabatterte priser for flere av legemidlene som inngår i kostnadssammenstillingen. Rabatterte priser vil fremkomme av prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF.

## DMPs vurdering av prioriteringskriteriene og usikkerhet

### Nytte

Effekten av T-DXd for voksne pasienter med HER2-mutert avansert NSCLC etter platinumbasert kjemoterapi med eller uten immunterapi, er dokumentert gjennom den kliniske studien DESTINY-Lung02. Studien var uten komparator; de to behandlingsarmene i studien randomiserte pasienter til to ulike doser av T-DXd, 5,4 mg/kg (godkjent dosering) og 6,4 mg/kg.

De medisinske fagekspertene DMP har snakket med, mener at pasientpopulasjonen i studien i all hovedsak er representativ for forventet populasjon i norsk klinisk praksis. De forventer imidlertid at pasienter i norsk klinisk praksis vil være noe eldre, noe tyngre, med noe lavere funksjonsnivå, samt at det vil være en lavere andel asiater sammenlignet med studien, men uten at noen av disse faktorene gir grunn til å forvente vesentlig forskjellig utfall av behandlingen.

Studien viser lovende aktivitet av T-DXd for pasienter med HER2-mutert NSCLC. Ved endelig datakutt (august 2023) var hovedresultater for pasienter behandlet med 5,4 mg/kg, som vurdert av uavhengig komité:

- ORR 50,0% (95% KI: 39,9 – 60,1). De fleste responsene var partielle.
- Median varighet av respons 12,6 måneder (95% KI: 6,4-NE).
- Median PFS 10,0 måneder (95% KI: 7,7 – 15,2)
- Median OS 19,0 måneder (95% KI: 14,7 – NE)

Sikkerhetsprofilen virker å være lik som ved andre godkjente indikasjoner, inkludert forekomsten av interstitiell lungesykdom. Imidlertid vurderes ILD å være et større terapeutisk problem ved lungekreft. Det noteres at sikkerhetsdatabasen ved NSCLC foreløpig er begrenset.

T-DXd (Enhertu) er den første HER2-rettede behandlingen som har fått regulatorisk godkjenning (markedsføringstillatelse) til behandling av NSCLC. Kontekstualisering av effekt- og sikkerhetsresultater vanskeligjøres av at DESTINY-Lung02 er gjennomført uten kontrollgruppe. En retrospektiv kohortstudie av 101 pasienter med metastatisk HER2-mutert NSCLC rapporterte ORR på 44 % med konvensjonell kjemoterapi (n=93) og 51% med HER2-rettet behandling (trastuzumab, neratinib, afatinib, lapatinib, T-DM1; n=65)(23). T-DM1 har i en tidligere liten studie (n=22) vist aktivitet ved HER2-mutert sykdom i andre linje eller senere, ORR 38,1% (24). Trastuzumab + pertuzumab + docetaxel viste ORR på 29 % i en studie på 45 pasienter med tidligere behandlet HER2-mutert NSCLC (25).

Tilbakemeldingen fra medisinske fageksperter er at de oppnådde resultatene fra DESTINY-Lung02 vurderes som lovende, og fremstår som en betydelig mereffekt over dagens behandling. På bakgrunn av dette, er metoden ønskelig å ta i bruk i norsk klinisk praksis.

### Ressursbruk

Siden dette er en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse, er det ikke regnet på kostnadseffektiviteten i form av en IKER (inkrementell kostnad-effekt ratio) ved bruk av T-DXd i relevant indikasjon. For å kontekstualisere kostnadsnivået, har DMP, i tillegg til å vise legemiddelkostnader for relevant komparator (docetaxel), valgt å se til en rekke andre behandlinger som er metodevurdert av DMP (tidligere Legemiddelverket) og besluttet i Nye Metoder til målrettet behandling ved mutert NSCLC i andre linje eller senere. DMP vurderer at beregninger av legemiddelkostnader kan ta utgangspunkt i dosering som angitt i preparatomtalene. Behandlingene gis inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. I studien DESTINY-Lung02 var median behandlingsvarighet med T-DXd 7,7 måneder.

T-DXd er kun tilgjengelig i én pakningsstørrelse; ett hetteglass på 100 mg. Siden T-DXd doseres ut fra kroppsvekt vil det naturlig forekomme svinn som følge av at en pasient trolig ikke kan benytte hele innholdet i alle hetteglassene som må åpnes for å kunne gi en behandlingssyklus. DMP mener at svinn vil forekomme i norsk klinisk praksis, og antar ikke deling av hetteglass. Kroppsvekten som legges til grunn ved beregning av legemiddelkostnader har betydning for hvor mange hetteglass det skal beregnes per dosering. DMP har lagt til grunn kroppsvekt basert på en norsk normalbefolkning, 79 kg (se Tabell 3). Gjennomsnittsvekten i DESTINY-Lung02 var lavere, men lar seg ikke nødvendigvis overføre til en norsk pasientgruppe, delvis fordi det var en høy andel asiater i studien med antatt lavere snittvekt enn en norsk populasjon. Dersom 74 kg kroppsvekt (eller lavere) legges til grunn, vil antall hetteglass per dosering reduseres fra 5 til 4, og beregnede legemiddelkostnader for T-DXd vil reduseres med 20%.

DMP har sammenstilt forenklete legemiddelkostnader for behandling med T-DXd med legemiddelkostnader forbundet med behandling med dagens behandlingalternativ, som vurderes å være docetaxel (komparator). Kjemoterapi er en billig behandling med neglisjerbare kostnader i denne sammenhengen. For å kontekstualisere kostnadsnivået av T-DXd ved NSCLC, har DMP derfor valgt å vise

legemiddelkostnader for en rekke andre målrettede behandlinger av mutert NSCLC i andre linje eller senere som har vært metodevurdert av DMP. Det presiseres at legemidlene som er trukket frem ikke er komparatorer. Legemidlene har ulikt dokumentasjonsgrunnlag, kan ha ulik effekt, og de relevante pasientpopulasjonene kan ha ulik prognose, i tillegg til at den dokumenterte behandlingsvarigheten for de ulike legemidlene er ulik. Fremstillingen har ikke tatt hensyn til disse ulikhetene, men er kun ment å gi et generelt bilde av kostnadsnivået for de ulike behandlingene. Legemiddelkostnader basert på maksimal AUP uten moms varierer fra om lag 55 000 NOK til om lag 135 000 NOK per måned for de ulike behandlingene, med T-DXd i øvre prissjikt. Det foreligger konfidensielle, rabatterte priser for flere av legemidlene som inngår i kostnadssammenstillingen. Kostnader basert på rabatterte priser vil fremkomme av prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF.

### **Alvorlighet**

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har utført en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse, og har ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Avansert NSCLC vurderes å være en alvorlig sykdom. I en studie var 5-års overlevelse for nydiagnostiserte pasienter med metastatisk NSCLC behandlet med dagens 1. linjebehandling (kjemoimmunterapi) omtrent 20% (26). I følge norske medisinske fageksperter som DMP har diskutert med, er prognosen for pasienter i 2.linje og senere mer usikker, men vurderes å være ganske dårlig, med overlevelse på under ett år.

DMP (tidligere Legemiddelverket) har i tidligere metodevurderinger vurdert alvorlighetsgraden for 2. linjebehandling ved NSCLC: I en metodevurdering av PD-1 positiv sykdom (27), og en metodevurdering ved BRAF V600 mutert sykdom (28), gjengis absolutt prognosetap på henholdsvis 15 og 15,5 QALYS for aktuell pasientpopulasjon behandlet med kjemoterapi (henholdsvis docetaxel og pemetreksed). Det er usikkert om pasientpopulasjonene er helt sammenlignbare med aktuell populasjon når det gjelder forventet prognose med dagens standardbehandling, da det foreligger lite informasjon om prognose av HER2-mutert NSCLC. I begge de nevnte metodevurderingene ble det tatt utgangspunkt i en gjennomsnittsalder på 63-64 år, og dette er, ifølge de medisinske fageksperterne, tilsvarende som kan forventes i populasjonen som er aktuelle for foreliggende metode. På bakgrunn av dette mener DMP at absolutt prognosetap på rundt 15 QALYs ikke virker urimelig.

### **Usikkerhet**

Det er en svakhet at DESTINY-Lung02 er uten kontrollgruppe, da dette gjør det vanskelig å vurdere effekten av T-DXd opp mot dagens behandling. Forventet klinisk nytte i form av progresjonsfri overlevelse (PFS) og totaloverlevelse (OS) forblir usikker uten en kontrollgruppe, siden selektering av pasienter med positive prognostiske faktorer i studien kan forekomme. Det foreligger lite informasjon om prognose av HER2 mutert NSCLC sammenlignet med en uselektert populasjon, og uten kontrollgruppe fremstår studieresultatene uten relevant kontekst. Generelt har studier uten kontrollgruppe lav validitet på linje med pasientserier, med unntak av at i en enarmet studie mottar pasientene behandling på en standardisert måte og får mer systematisk oppfølging.

Den pågående randomiserte Fase III studien DESTINY-Lung04 sammenligner T-DXd med relevant komparator, kombinasjonsbehandling med platinumbasert kjemoterapi og pembrolizumab, som førstelinjebehandling hos aktuell pasientpopulasjon. Resultater fra denne studien ventes i Q4 2025 og relative effektdata herfra vil kunne danne et bedre grunnlag for å estimere kostnadseffektiviteten av T-DXd ved avansert HER2-mutert NSCLC.

For beregning av legemiddelkostnader ved behandling med Enhertu, er det tatt utgangspunkt i pasientgruppens antatte gjennomsnittsvekt i norsk klinisk praksis, og det er ikke regnet med deling av hetteglass. Begge disse faktorene er usikre og har betydning for det relative prisnivået til Enhertu, siden de fleste andre legemidlene som er med i sammenstillingen, ikke doseres etter kroppsvekt.

## Referanser

1. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom. 2024.
2. Kreftregisteret. Årsrapport 2023. Resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for lungekreft. 2024.
3. Stephens P HC, Bignell G, et al., Lung cancer: intragenic ERBB2 kinase mutations in tumours. Nature. 2004;431:525-6.
4. J. Mazières FB, T. Filleron, et.al., Lung cancer patients with HER2 mutations treated with chemotherapy and HER2-targeted drugs: results from the European EUHER2 cohort. Annals of Oncology. 2016;27:281-6.
5. Collisson EA, Campbell JD, Brooks AN, Berger AH, Lee W, Chmielecki J, et al. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. Nature. 2014;511(7511):543-50.
6. ME Arcila JC, K Nafa, S Roy-Chowdhuri, C Lau, M Zaidinski, PK Paik, MF Zakowski et al., Prevalence, Clinicopathologic Associations, and Molecular Spectrum of ERBB2 (HER2) Tyrosine Kinase Mutations in Lung Adenocarcinomas. Clinical cancer research,. 2012;18(18):4910-8.
7. Tsurutani J, Iwata H, Krop I, Jänne PA, Doi T, Takahashi S, et al. Targeting HER2 with Trastuzumab Deruxtecan: A Dose-Expansion, Phase I Study in Multiple Advanced Solid Tumors. Cancer Discov. 2020;10(5):688-701.
8. Li BT, Smit EF, Goto Y, Nakagawa K, Udagawa H, Mazières J, et al. Trastuzumab Deruxtecan in HER2-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2022;386(3):241-51.
9. Goto K, et al., Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Mutant Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Primary Results From the Randomized, Phase II DESTINY-Lung02 Trial. . Journal of Clinical Oncology. 2023;0(0): JCO.23.01361.
10. Janne PA ea. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients with HER2-mutant metastatic non-small cell lung cancer (mNSCLC): Final analysis results of DESTINY-Lung02. ASCO Poster Session. 2024;8543.
11. Direktoratet for medisinske produkter. Preparatomtale Enhertu. 2024.
12. Abel MH TT. Kartlegging av kostholdsvaner og kroppsvekt hos voksne i Norge basert på selvrapporing – Resultater fra Den nasjonale folkehelseundersøkelsen 2020. Rapport 2021. In: Folkehelseinstituttet, editor. Oslo2021.
13. European Medicines Agency. Assessment Report Enhertu. Procedure No EMEA/H/C/005124/II/0027. 2024.
14. Store norske leksikon. Kroppsoverflate 2022 [Available from: <https://sml.sn.no/kroppsoverflate>.
15. Direktoratet for medisinske produkter. Preparatomtale Enhertu [Available from: [https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/enhertu-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/enhertu-epar-product-information_no.pdf).
16. Direktoratet for medisinske produkter. Preparatomtale Docetaxel Accord [Available from: [https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/docetaxel-accord-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/docetaxel-accord-epar-product-information_no.pdf).
17. Direktoratet for medisinske produkter. Preparatomtale Tafinlar [Available from: [https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/tafinlar-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/tafinlar-epar-product-information_no.pdf).
18. Direktoratet for medisinske produkter. Preparatomtale Mekinist [Available from: [https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/mekinist-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/mekinist-epar-product-information_no.pdf).
19. Direktoratet for medisinske produkter. Preparatomtale Alunbrig [Available from: [https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/alunbrig-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/alunbrig-epar-product-information_no.pdf).
20. Direktoratet for medisinske produkter. Preparatomtale Lorviqua [Available from: [https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/lorviqua-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/lorviqua-epar-product-information_no.pdf).
21. Direktoratet for medisinske produkter. Preparatomtale Retsevmo [Available from: [https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/retsevmo-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/retsevmo-epar-product-information_no.pdf).
22. Direktoratet for medisinske produkter. Preparatomtale Rybrevant [Available from: [https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/rybrevant-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/rybrevant-epar-product-information_no.pdf).
23. J. Mazières FB, T. Filleron, et.al., Lung cancer patients with HER2 mutations treated with chemotherapy and HER2-targeted drugs: results from the European EUHER2 cohort. Annals of Oncology. 2016;27(2):281-6.
24. Iwama E, Zenke Y, Sugawara S, Daga H, Morise M, Yanagitani N, et al. Trastuzumab emtansine for patients with non-small cell lung cancer positive for human epidermal growth factor receptor 2 exon-20 insertion mutations. Eur J Cancer. 2022;162:99-106.



25. Julien Mazieres CL, Charles Ricorde, Laurent Greillier, Elodie Negre, Gérard Zalcman, Charlotte Domblides, Benjamin Besse, . Combination of Trastuzumab, Pertuzumab, and Docetaxel in Patients With Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer Harboring HER2 Mutations: Results From the IFCT-1703 R2D2 Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(7).
26. Garassino MC, Gadgeel S, Speranza G, Felip E, Esteban E, Dómine M, et al. Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Platinum in Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase 3 KEYNOTE-189 Study. *J Clin Oncol*. 2023;41(11):1992-8.
27. Legemiddelverket. Hurtig Metodevurdering - Pembrolizumab (Keytruda) for lokalavansert eller metastatisk PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft -andrelinjebehandling. 2016 [Available from: [https://www.nyemetoder.no/4a9e2e/siteassets/documents/rapporter/id2014\\_041\\_rapport-oppdateret.pdf](https://www.nyemetoder.no/4a9e2e/siteassets/documents/rapporter/id2014_041_rapport-oppdateret.pdf).
28. Legemiddelverket. Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste. Dabrafenib (Tafinlar) i kombinasjonsbehandling med trametinib (Mekinist) til voksne pasienter med ikke-småcellet lungekreft som har progrediert etter behandling med kjemoterapi. Vurdering av innsendt dokumentasjon 2018 [Available from: [https://www.nyemetoder.no/4a2cbc/siteassets/documents/rapporter/trametinib\\_dabrafenib\\_mekinist-og-tafinlar\\_hurtigmetodevurdering.pdf](https://www.nyemetoder.no/4a2cbc/siteassets/documents/rapporter/trametinib_dabrafenib_mekinist-og-tafinlar_hurtigmetodevurdering.pdf).

## Appendiks 1: Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	18-10-2023
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	22-05-2023
Dokumentasjon mottatt hos DMP	20-02-2024
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	15-04-2024
Saken tildelt saksutreder(e)	02-05-2024
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	06-06-2024
Rapport ferdigstilt	22-08-2024
Total tid hos DMP <sup>1</sup>	184 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	8
<b>Saksbehandlingstid hos DMP<sup>2</sup></b>	<b>176 dager</b>
Herunder <sup>3</sup> :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	55 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	72 dager

<sup>1</sup> Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

<sup>2</sup> Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

<sup>3</sup> Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	
Navn	Tilknytning
Maria Moksnes Bjaanæs	Helse Sør-Øst
Øystein Fløtten	Helse Vest
Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten	

DMP		
Navn	Rolle i metodevurderingen	Stillingstittel
Maria Almlöf	Utredningsleder	Seniorrådgiver
Ingrid Albert	Saksveileder/kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Elisabeth Bryn	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

## Appendiks 2: Hva er en metodevurdering?

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider ([www.nyemetoder.no](http://www.nyemetoder.no))

Før et nytt legemiddel kan tas i bruk i spesialisthelsetjenesten, må det foreligge en beslutning om innføring av Beslutningsforum. Dette er et beslutningsorgan satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene. Beslutningsforum tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken. Metodevurderingen inngår som del av beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen). Dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. DMP kan gi veiledning til legemiddelfirmaet.

Vanligvis vurderer DMP prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet *kvantitativt* i sine metodevurderinger, med utgangspunkt i en helseøkonomisk modell legemiddelfirmaet har utarbeidet for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes. I en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse søker DMP å *kvalitativt* belyse prioriteringskriteriene ved bruk av det aktuelle legemiddelet.

DMP har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Prisen for et legemiddel påvirker kostnaden for behandling, og dermed kostnaden per kvalitetsjusterte leveår. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen.

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmesider ([www.dmp.no](http://www.dmp.no)).

## VEDLEGG 1 – KOMMENTARER FRA DAIICHI-SANKYO/ASTRAZENECA til ID2023\_050

Daiichi-Sankyo/AstraZeneca (DS/AZ) takker for en rask saksbehandling med balanserte vurderinger i denne metodevurderingen. Vi er enig i Direktoratet for Medisinske Produkters (DMP) og de kliniske ekspertene sin vurdering av at Enhertu er en lovende behandling med en betydelig mereffekt for pasienter med HER2-mutert lungekreft. Dette er en liten pasientpopulasjon med dårlig prognose som har stort behov for nye behandlinger. DS/AZ mener DMP har gitt en god oppsummering av de tilgjengelige dataene for denne indikasjonen, i tråd med bestillingen. DS/AZ har noen synspunkter som vi ønsker at blir vektlagt når det skal gjøres en beslutning.

### 1. Kostnaden per pasient er estimert for høyt

Dosering for Enhertu er 5,4 mg/kg, og det er 100 mg i ett hetteglass. Dette innebærer at pasienter som veier under 74 kg trenger 4 hetteglass, mens pasienter over 74 kg trenger 5 hetteglass. DMP har i sin vurdering lagt til grunn at pasientene i gjennomsnitt veier 79 kilo basert på norske tall for normalbefolkningen mellom 50 og 66 år. En pasient på 79 kg vil ha behov for 5 hetteglass, men i en pasientgruppe med en gjennomsnittsvekt på 79 kg vil 30 %-40% av pasientene trolig ha en vekt på under 74 kg. Dette vil redusere anslaget for kostnaden med noe under 10 %.

Samtidig mener vi at vekten er noe for høy, og høyere enn i tidligere metodevurderinger til liknende pasientgrupper. Gjennomsnittsvekten blant europeiske pasienter i Destiny-Lung02 var 71 kg, noe som også er det samme som DMP la til grunn i sin metodevurdering for pembrolizumab til PD-L1-positiv lungekreft i andrelinje [1].

Enhertu er allerede innført til brystkreft, med et estimat på 320 pasienter i året. Dette gjør det mulig å organisere behandlingen slik at flere pasienter kan dele hetteglass og dermed redusere kostnadene ved bruk av Enhertu.

### 2. Sammenligning med tyrosinkinasehemmere er lite informativ

For å kontekstualisere kostnadsnivået for Enhertu, har DMP laget en sammenstilling av månedskostnader for Enhertu og andre legemidler til behandling av NSCLC i annen eller senere linjer. De fleste av disse legemidlene er tyrosinkinasehemmere rettet mot ulike mutasjoner.

Disse har en ulik virkemekanisme enn målrettet kjemoterapi, som Enhertu, noe som gjør at det er begrenset hvor relevante disse er for en vurdering av om prioriteringskriteriene er oppfylt for Enhertu ved denne indikasjonen.

Vi mener det er vel så relevant å se på ulike indikasjoner for Enhertu. Enhertu er tidligere vurdert for to ulike brystkreftindikasjoner – med full kostnadseffektanalyse. DMP anslo i disse metodevurderingene at det dreier seg om 320 pasienter i året [2, 3], sammenlignet med 15-40 pasienter for denne indikasjonen. DS/AZ mener at effekten, alvorligheten og ressursbruken vil være nokså lik for Enhertu ved lungekreft som for de allerede innførte indikasjonene for brystkreft.

### 3. Oppdaterte data vil komme for sent for disse pasientene

Som det står i rapporten er tilbakemeldingen fra medisinske fageksperter at de oppnådde resultatene fra DESTINY-Lung02 vurderes som lovende, og fremstår som en betydelig mereffekt over

dagens behandling. På bakgrunn av dette, er metoden ønskelig å ta i bruk i norsk klinisk praksis (side 13 i rapporten).

Det påpekes også at den pågående studien DESTINY-Lung04 vil kunne gi et bedre grunnlag for å etablere kostnadseffektivitet. DS/AZ er enige i dette, men studien vil være ferdig og antas levert til EMA i slutten av 2025. Siden denne studien er i en tidligere linje vil den måtte behandles som en indikasjonsutvidelse hos EMA. Med normale tidslinjer for regulatorisk behandling og metodevurdering vil denne saken trolig ikke være ferdigbehandlet før i 2027. Vi mener at denne pasientpopulasjonen ikke kan vente 3 år på en lovende behandling.

#### 4. Oppsummert

Enhertu har i DESTINY-Lung02 vist lovende effekt hos en liten pasientpopulasjon med stort behov for en ny behandlingsmulighet. DS/AZ mener derfor det er viktig at man tar en beslutning basert på den tilgjengelige informasjonen, inkludert informasjon fra tidligere metodevurderinger på Enhertu.

#### Referanser:

1. Norwegian Medicines Agency, *Hurtig Metodevurdering - Pembrolizumab (Keytruda) for lokalavansert eller metastatisk PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft -andrelinjebehandling*. 2016.
2. Norwegian Medicines Agency, *Trastuzumabderukstekan (Enhertu) til behandling av pasienter med inoperabel eller metastatiskHER2-positiv brystkreft som har fått ett eller flere tidligere anti-HER2-baserte regimer*. 2022.
3. Norwegian Medicines Agency. *Hurtig metodevurdering - Enhertu som monoterapi til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastaserende HER2-lav brystkreft som har fått tidligere kjemoterapi ved metastaserende sykdom eller fått sykdomstilbakefall under eller innen 6 måneder etter fullført adjuvant kjemoterapi*. 2023; Available from: [https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2022\\_123\\_trastuzumabderukstekan\\_Enhertu\\_HER2-lav%20brystkreft%20subgruppe%20-%20hurtig%20metodevurdering%20offentlig%20versjon.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2022_123_trastuzumabderukstekan_Enhertu_HER2-lav%20brystkreft%20subgruppe%20-%20hurtig%20metodevurdering%20offentlig%20versjon.pdf).