

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2020_067

Tukatinib (Tukysa) i
kombinasjon med trastuzumab
og kapecitabin til behandling av
HER2-positiv, lokalt
fremskreden eller metastatisk
brystkreft, hos pasienter som
har fått minst to anti-HER2
behandlingsregimer tidligere

FORORD

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, nyemetoder.no.

Legemiddelverkets rolle er å vurdere enkeltstående legemidler, såkalte hurtige metodevurderinger. En hurtig metodevurdering er en kunnskapsoppsummering basert på kliniske data for effekt og sikkerhet samt kostnader knyttet til det aktuelle legemiddelet. I tillegg vurderes alvorlighetsgraden av den aktuelle sykdommen. Formålet med hurtige metodevurderinger er å utarbeide et grunnlag for å vurdere de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. For å vurdere nytte og ressursbruk beregnes merkostnaden for hvert "gode leveår" det nye legemidlet gir sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager. På fagspråket defineres dette som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY) og er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen); dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået, EMA, under markedsføringstillatelsesprosedyren.

Dokumentasjonsplikten ligger alltid hos legemiddelfirmaet som har markedsføringstillatelse for det aktuelle legemiddelet. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet og innhente tilleggsopplysninger fra firmaet, det kliniske fagmiljøet og brukere. Legemiddelfirmaet utarbeider vanligvis en helseøkonomisk modell for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. Med utgangspunkt i hva som anses å være mest sannsynlig i forhold til klinisk praksis i Norge vurderer Legemiddelverket forutsetningene som er lagt til grunn i de helseøkonomiske beregningene. Legemiddelverket kan gjøre endringer i legemiddelfirmaets forutsetninger, men utfører vanligvis ikke egne helseøkonomiske analyser.

Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene. Legemiddelverket har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen. I tillegg kan legemidler forbundet med stor usikkerhet/lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon og/eller hvor det er store budsjettkonsekvenser, gis lavere prioritet.

Noe av informasjonen i Legemiddelverkets rapporter kan være taushetsbelagt. Legemiddelverket 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 Legemiddelverkets hjemmesider (www.legemiddelverket.no).

VURDERING AV TUKYSA

Hva er Tukysa?

Legemiddelverket har vurdert behandling med Tukysa hos pasienter som har brystkreft som har spredd seg og/eller ikke kan opereres vekk, og hvor kreften sies å være HER2-positiv. Brystkreft oppstår når celler i brystet begynner å dele seg og vokse ukontrollert. Tukysa er et legemiddel spesielt rettet mot HER2, et protein i svulstvevet som styrer celledelingsaktivitet. Tukysa er en tablett som tas to ganger daglig sammen med en annen HER2-rettet behandling (trastuzumab) og cellegift (kapecitabin).

Hva er en metodevurdering? Du kan lese om Legemiddelverkets arbeid med metodevurderinger [her](#).

Hva mener vi med et *godt leveår*? Du kan lese mer om hva vi mener med et godt leveår [her](#).

Hva er brystkreft? Du kan lese om brystkreft [her](#).

Hvor alvorlig er sykdommen?

Brystkreft med spredning er en alvorlig sykdom og gjør at pasientene lever kortere og har en dårligere livskvalitet sammenlignet med resten av Norges befolkning. Pasienter med brystkreft som har spredd seg har en dårligere prognose enn brystkreftpasienter totalt sett, og kan som regel ikke kureres. HER2-positiv svulster er generelt forbundet med en mer aggressiv sykdom.

Hvem kan få behandling med Tukysa?

Voksne pasienter med HER2-positiv brystkreft som har spredd seg og/eller ikke kan opereres vekk, og som tidligere har blitt behandlet med minst to andre behandlinger spesielt rettet mot HER2. Norske klinikere Legemiddelverket har snakket med tror at rundt 65 pasienter årlig vil være aktuelle for behandling med Tukysa i Norge.

Hvilken nytte har Tukysa?

Pasientene som kan bli behandlet med Tukysa får i dag som regel trastuzumab kombinert med cellegift. Trastuzumab hemmer celledeling i celler som har mye HER2-proteiner i seg. Cellegift ødelegger kreftcellene, men også friske celler i kroppen. Tukysa kan være et tillegg til disse to legemidlene for pasientene, og kan forlenge tiden pasientene kan leve uten tilbakefall av sykdom og gi noe ekstra levetid. Pasientene bør følges opp for både tilbakefall og bivirkninger som kan oppstå, også under den nye behandlingen.

Hvordan er nytten av behandlingen undersøkt?

Nytten og risikoen av behandling med Tukysa for de aktuelle pasientene er undersøkt i en klinisk studie. I studien fikk pasientene enten Tukysa kombinert med trastuzumab og cellegift eller trastuzumab og cellegift alene. Behandling med Tukysa, trastuzumab og cellegift forlenget i gjennomsnitt tiden til tilbakefall av sykdom i med i overkant av 2 måneder, og ga en gjennomsnittlig overlevelsesgevinst på 4 måneder, sammenlignet med behandling med kun trastuzumab og cellegift. Noen pasienter opplevde bedre effekt, mens andre opplevde å få dårligere effekt enn gjennomsnittet. Legemiddelfirmaet Seagen har laget en modell for å beregne hvordan behandling med Tukysa påvirker sykdommen og livskvalitet til de aktuelle pasientene. Modellen prøver å forutsi hvilken effekt behandlingen har så lenge pasientene lever.

Legemiddelverkets vurdering av dokumentasjonen

Legemiddelverket har vurdert studien og beregningsmodellen som legemiddelfirmaet Seagen har laget. Studien viser at Tukysa øker overlevelse og fører til færre tilbakefall av brystkreften i det tidsrommet som er studert. Legemiddelverket er stort sett enige med antagelsene i beregningsmodellen Seagen har sendt inn. Den største utfordringen har vært å vurdere hvilken nytte behandling med Tukysa vil ha for norske pasienter over tid.

Legemiddelverket har fått hjelp fra kliniske eksperter til å avklare hvilke pasienter som vil være mest aktuelle for behandling med Tukysa i Norge, og sannsynlig langtidsoverlevelse.

Hva koster Tukysa?

Med offentlige priser Seagen har satt på Tukysa, koster en måneds behandling om lag 120 000 kroner (med merverdiavgift) for en pasient. Tukysa skal brukes sammen med trastuzumab og cellegift som koster rundt 37 500 kroner per pasient per måned (basert på offentlige priser og med merverdiavgift). Reelle priser er lavere enn dette på grunn av hemmelige prisrabatter. I beregningsmodellen koster behandling med Tukysa, trastuzumab og cellegift i gjennomsnitt totalt 1,2 millioner kroner per pasient, mens behandling med trastuzumab og cellegift alene koster 200 000 kroner (offentlige priser uten merverdiavgift). I tillegg kommer kostnader knyttet til oppfølging hos kreftspesialist og annen behandling i helsevesenet, men dette er nok på samme nivå som for pasienter som får trastuzumab og cellegift i dag.

Hva er forholdet mellom nytte og kostnad?

Dokumentasjonen tyder på at pasienter som behandles med Tukysa lever litt lengre og at flere pasienter får utsatt tilbakefall av brystkreften, noe som gir bedre livskvalitet. Effekten er god i studieperioden, men vi vet foreløpig lite om effekten og bivirkninger over lang tid.

For å kunne vurdere nytten og kostnaden ved bruk av kombinasjonsbehandling med Tukysa, trastuzumab og cellegift må vi beregne hvor mye større kostnaden blir i forhold til dagens behandling med trastuzumab og cellegift, og også hvor mye bedre effekt behandlingen gir. Dette presenteres som hvor mye det koster at pasientene skal vinne et «godt leveår» (på fagspråket «kvalitetsjustert leveår»). Med et godt leveår mener vi ett år helt uten sykdom. Dette er en standardisert måte å regne på og som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som blir brukt mot ulike sykdommer. Ifølge resultatene fra beregningsmodellen vil en gjennomsnittlig pasient som får behandling med Tukysa kunne regne med å få 1,9 gode leveår til sammenligning med dagens behandling på 1,2 gode leveår. Vi har beregnet at kostnaden for et «godt leveår» ved behandling med Tukysa, vil være rundt 1,6 millioner NOK. Med rabatterte priser på trastuzumab og cellegift blir kostnaden per gode leveår lavere.

Hvem avgjør om Tukysa skal tas i bruk?

Legemiddelverkets rolle i evalueringen av legemidler som finansieres av sykehusene, er å gi et estimat på forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et «godt leveår». Hvor mye det norske samfunnet er villig til å betale for et «godt leveår», er avhengig av hvor alvorlig sykdommen er. Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for helseforetakene, fatter den endelige beslutningen om innføring av nye behandlinger i norske sykehus.

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Dette er en hurtig metodevurdering av legemiddelet Tukysa (tukatinib). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Tukysa i henhold til bestilling ID2020_067: *En hurtig metodevurdering med en kostnad-nyttevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for tukatinib (Tukysa) i kombinasjon med trastuzumab og kapecitabin til behandling av voksne pasienter med HER2-positiv, lokalt fremskreden eller metastatisk brystkreft, som har fått minst 2 anti-HER2 behandlingsregimer tidligere, og godkjent preparatomtale.*

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Seagen.

Pasientgrunnlag i Norge

Aktuell pasientpopulasjon for denne metodevurderingen er pasienter med avansert HER2-positiv brystkreft, som tidligere har mottatt minst to HER2-rettede kreftbehandlinger. Kliniske eksperter anslår at ca. 65 pasienter er aktuelle for behandling med Tukysa årlig i Norge.

Alvorlighet og prognosetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at aktuell pasientpopulasjon behandlet med dagens standardbehandling har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 23 QALY.

Behandling i norsk klinisk praksis

Tukysa kan brukes etter minst to tidligere HER2-rettede behandlingsregimer. Pasienter med avansert HER2-positiv brystkreft kan ha fått slik behandling i (neo)adjuvant og/eller metastatisk setting. De fleste pasienter aktuelle for behandling med Tukysa dersom metoden innføres antas å befinne seg i tredje behandlingslinje for metastatisk brystkreft. Nasjonale behandlingsretningslinjer anbefaler ikke ett bestemt regime ved behov for en tredje HER2-rettet behandling, men lister opp ulike kombinasjoner av HER2-rettet behandling og kjemoterapi. Klinikerne Legemiddelverket har konferert med trekker frem trastuzumab og kapecitabin i kombinasjon som en av de mest brukte behandlingene i tredje linje for HER2-positiv metastatisk brystkreft.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effektdokumentasjonen er basert på data fra HER2CLIMB, en randomisert, placebokontrollert, dobbelblindet fase II-studie der Tukysa i kombinasjon med trastuzumab og kapecitabin sammenlignes med placebo i kombinasjon med trastuzumab og kapecitabin. HER2CLIMB inkluderte 612 pasienter med avansert HER2-positiv brystkreft, som tidligere hadde mottatt minst to anti-HER2 behandlingsregimer. Type tidligere behandling var som forventet i norsk klinisk praksis. Behandling med Tukysakombinasjonen forlenget mediantiden til tilbakefall av sykdom med i overkant av 2 måneder sammenlignet med placebokombinasjonen (median progresjonsfri overlevelse 7,8 måneder [95% KI: 7,5-9,6] vs. 5,6 måneder [95% KI: 4,2-7,1]), og ga en median overlevelsesgevinst på 4 måneder (median overlevelse 21,9 måneder [95% KI 18,3-21,0] vs. 17,4 måneder [95% KI: 13,6-19,9]).

Sikkerhet

De hyppigst rapporterte bivirkningene av grad 3 og 4 (≥ 5 %) hos pasienter behandlet med Tukysa er diaré, økt alanin aminotransferase (ALAT) og økt aspartat aminotransferase (ASAT). For pasienter behandlet med Tukysa i kombinasjon med trastuzumab og kapecitabin i HER2CLIMB forekom bivirkninger grad ≥ 3 hos 55 %, sammenlignet med 49 % for pasienter behandlet med placebo i kombinasjon med trastuzumab og kapecitabin. De vanligste bivirkningene grad ≥ 3 ved kombinasjonsbehandling var diare (13 % i Tukysaarmen vs. 9 % i placeboarmen), og hånd-fot syndrom (13 % i Tukysaarmen vs. 9 % i placeboarmen).

Effekt og sikkerhet er godt dokumentert.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn er de samme som i Seagen sitt basecase, bortsett fra følgende:

- Oppdatert legemiddelpakninger og legemiddelpriser til å følge refusjonspriser
- Endret fra delte hetteglass til hele hetteglass for å ta hensyn til svinn
- Endret enhetskostnaden ved livets slutfase til å korrespondere med Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase
- Fjernet indirekte kostnader knyttet til pasientenes reise og tidsbruk
- Modellering av OS er endret fra loglogistisk i begge behandlingsarmer til vektet fordeling basert på AIC-verdier (Weibull 45 % og loglogistisk 55 % i begge behandlingsarmer)

Resultatene fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig (heretter hovedanalysen) er følgende:

Tabell 1: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunnet leveår i Legemiddelverkets hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Tukysa + trastuzumab + kapecitabin	Trastuzumab + kapecitabin	Differanse
Totale kostnader	1 508 326	480 260	1 028 066
Totale QALYs	1,88	1,26	0,63
Totale leveår	2,60	1,80	0,81
Merkostnad per vunnet QALY	1 642 910		
Merkostnad per vunnet leveår	1 270 197		

Merkostnad for Tukysa gitt i kombinasjon med trastuzumab og kapecitabin sammenliknet med trastuzumab og kapecitabin gitt alene, med offentlige legemiddelpriser (maksimal AUP uten mva.), er:

Ca. 1 650 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

Ca. 1 270 000 NOK per vunnet leveår

Det foreligger konfidensielle prisrabatter for noen av legemidlene som inngår i analysen. Merkostnad for tukatinib + trastuzumab + kapecitabin sammenliknet med trastuzumab + kapecitabin ved bruk av rabatterte priser (LIS AUP uten mva.) er:

██████████ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

██████████ NOK per vunnet leveår

Seagen sin basecase-analyse avviker fra den Legemiddelverket mener er mest sannsynlig. Resultatene i denne analysen er gjengitt i tabellen under.

Tabell 2: Resultater fra Seagen sin basecase analyse. Basert på maks AUP uten mva.

	Tukysa + trastuzumab + kapecitabin	Trastuzumab + kapecitabin	Differanse
Totale kostnader	1 685 415	620 894	1 064 521
Totale QALYs	2,13	1,39	0,75
Totale leveår	2,96	1,98	0,98
Merkostnad per vunnet QALY	1 423 790		
Merkostnad per vunnet leveår	1 083 010		

Budsjettkonsekvenser

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Tukysa vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 81 millioner NOK (maks AUP med mva.) i det femte budsjettåret. Med konfidensielle prisavtaler blir budsjettberegningene ca. [REDACTED] (LIS AUP uten mva.) i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete. Analysene antar at ingen nye HER2-rettede legemidler vil komme på det norske markedet over de neste 5 årene. Budsjettvirkningen vil trolig bli lavere ved innføringen av nye HER2-rettede behandlinger. Det er en pågående metodevurdering av Enhertu (trastuzumabderukstekan) til behandling av pasienter med inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft som har fått en eller flere tidligere anti-HER2-baserte regimer (se Nye metoder ID2022_041 for mer informasjon). Dersom trastuzumabderukstekan innføres, kan dette påvirke tukatinibs plassering i behandlingsalgoritmen og følgelig budsjettvirkningene.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har vurdert behandling med Tukysa, trastuzumab og kapecitabin til voksne pasienter med avansert HER2-positiv brystkreft i tråd med godkjent indikasjon og bestilling fra Bestillerforum. I Legemiddelverkets hovedanalyse er IKER ca. 1,6 millioner NOK (maks AUP uten mva.).

HER2CLIMB-studien er velegnet som dokumentasjonsgrunnlag for en metodevurdering. Effektdataene er relativt modne og beheftet med liten usikkerhet for pasientpopulasjonen som er studert, over tidsperioden studien varte. Relativ effekt mellom behandlingene i et livstidsperspektiv er imidlertid usikker, og valg av framskrivningskurve for totaloverlevelse har stor innvirkning på resultatet i modellen.

Subgruppeanalyser indikerer at pasienter med hjernemetastase ved studiestart hadde noe bedre effekt av Tukysa enn pasienter uten hjernemetastaser. Innspill fra klinikere tyder på at det var en større andel pasienter med hjernemetastase i studien enn forventet i norsk klinisk praksis. IKER baserer seg på estimatene for relativ effekt samlet for disse to pasientgruppene. Dersom andelen med hjernemetastase er lavere i klinisk praksis enn i den kliniske studien, er relativ effekt for pasientpopulasjonen samlet trolig noe lavere enn lagt til grunn i metodevurderingen, som fører til at IKER kan være høyere enn beregnet i Legemiddelverkets hovedanalyse. På den annen side, vil behandling med Tukysa trolig være mer

kostnadseffektiv for pasienter med hjernemetastase isolert sett. Pasienter med hjernemetastaser har dårligere prognose enn de uten, og få effektive behandlingsalternativer. Legemiddelverket har ikke undersøkt kostnadseffektivitet separat for pasienter med og uten hjernemetastaser, siden dette ikke var mulig i den innsendte helseøkonomiske modellen. Dette tilfører usikkerhet i Legemiddelverkets analyse.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
VURDERING AV TUKYSA.....	3
3-SIDERS SAMMENDRAG	5
INNHALDSFORTEGNELSE	9
LOGG	11
ORDLISTE	12
1 BAKGRUNN.....	13
1.1 PROBLEMSTILLING.....	13
1.2 LOKALAVANSERT ELLER METASTATISK HER2-POSITIV BRYSTKREFT.....	13
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	14
1.4 BEHANDLING AV LOKALT FREMSKREDEN ELLER METASTATISK HER2-POSITIV BRYSTKREFT	14
1.4.1 <i>Behandling med tukatinib i kombinasjon med trastuzumab og kapecitabin</i>	14
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	15
1.4.3 <i>Komparator</i>	16
1.4.4 <i>Kombinasjonsbehandling med trastuzumab og kapecitabin</i>	17
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	18
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	18
3 PICO.....	21
3.1 PASIENTPOPULASJON	21
3.2 INTERVENSJON	24
3.3 KOMPARATOR	25
3.4 UTFALLSMÅL.....	26
3.4.1 <i>Effekt</i>	26
3.4.2 <i>Bivirkninger</i>	38
3.4.3 <i>Helsenytte/helsetap</i>	41
4 ØKONOMISK ANALYSE	46
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	46
4.1.1 <i>Analyseperspektiv</i>	47
4.1.2 <i>Kostnader</i>	47
4.2 RESULTATER.....	54
4.2.1 <i>Seagens basecase</i>	54
4.2.2 <i>Legemiddelverkets hovedanalyse</i>	54
4.2.3 <i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i>	55
4.2.4 <i>Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio</i>	58

5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	59
5.1	ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING	59
5.2	ESTIMAT AV LEGEMIDDELKOSTNAD PER PASIENT	61
5.3	BUDSJETTKONSEKVENSER LEGEMIDDELKOSTNADER FOR SPESIALISTHELSETJENESTEN	62
6	OPPSUMMERING OG DISKUSJON	63
	REFERANSER.....	66
	APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER	69
	APPENDIKS 2: STATISTISKE PLOTT.....	73
	VEDLEGG 1: KOMMENTARER FRA PRODUSENT.....	75

LOGG

Bestilling:	ID2020_067: Tukatinib (Tukysa) i kombinasjon med trastuzumab og kabecitabin til behandling av inoperabel lokalavansert eller metastatisk HER2-positiv brystkreft
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Seagen Denmark ApS
Preparat:	Tukysa
Virkestoff:	Tukatinib
Indikasjon:	Tukysa er indisert i kombinasjon med trastuzumab og kapecitabin for behandling av voksne pasienter med HER2-positiv, lokalt fremskreden eller metastatisk brystkreft, som har fått minst 2 antiHER2 behandlingsregimer tidligere.
ATC-nr:	L01EH03
Prosess	
Tidspunkt for MT for legemiddelet/indikasjonutvidelsen	21-12-2020
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	26-10-2020
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	16-04-2021
Klinikere kontaktet for første gang	31-08-2021
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	26-10-2021
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	30-09-2021 18-10-2021 08-07-2022
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	13-10-2021 19-10-2021 08-08-2022
Rapport ferdigstilt:	05-09-2022
Saksbehandlingstid:	378 dager hvorav 45 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 333 dager.
Saksutredere:	Solveig Bryn Ingrid Albert
Kliniske eksperter:	Olav Engebråten, Oslo Universitetssykehus Jürgen Geisler, Akershus universitetssykehus
<p>Kliniske eksperter 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. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>	

ORDLISTE

5-FU	5-fluorouracil
AIC	The Akaike information criterion
ALAT	Alanin aminotransferase
APT	Absolutt prognosetap
ASAT	Aspartat aminotransferase
AUP	Apotekenes utsalgpris
BIC	Bayesian Information Criteria
BICR	Blindet, uavhengig, sentral gjennomgang
BSA	Kroppsoverflate
CHMP	Den vitenskapelige komiteen for legemidler til mennesker i det europeiske legemiddelverket (EMA)
DOR	Varighet av respons
EMA	Det europeiske legemiddelverket
HER2	Human epidermal vekstfaktorreseptor-2
HR	Hormonreseptor
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
ITT-OS	Total studiepopulasjon
ITT-PFS	De første 480 pasientene randomisert til behandling i HER2CLIMB-studien
KI	Konfidensinterval
KM	Kaplan Meier
LABK	Lokalt avansert brystkreft
MBK	Metastatisk brystkreft
MT	Markedsføringstillatelse
MVA	Merverdiavgift
NICE	National Institute for Health and Care Excellence, den britiske etaten for metodevurderinger
ORR	Total responsrate
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PH	Proporsjonal hasard
QALY	Kvalitetsjustert leveår
T-DM1	Trastuzumabemtansin

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

I denne metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og ressursbruk for bruk av tukatinib (Tukysa) tabletter i kombinasjon med trastuzumab og kapecitabin til behandling av voksne pasienter med HER2-positiv, lokalt fremskreden eller metastatisk brystkreft, som har fått minst 2 HER2-rettede behandlingsregimer tidligere. Behandlingen blir vurdert mot kombinasjonsbehandlingen trastuzumab og kapecitabin, som er etablert behandling i Norge. Legemiddelverket har vurdert innsendt dokumentasjon fra Seagen, hvor tukatinib i kombinasjon med trastuzumab og kapecitabin er sammenlignet med trastuzumab og kapecitabin alene i en kostnad-per-QALY-analyse.

Forholdet mellom nytte og risiko ved bruk av tukatinib er vurdert i den vitenskapelige komiteen for legemidler til mennesker (CHMP) i det europeiske legemiddelverket (EMA) ved innvilgelse av markedsføringstillatelse (MT). Legemidlet har fått MT under forutsetning om at produsenten leverer oppdaterte effekt- og sikkerhetsdata innen utgangen av juni 2023 (1).

1.2 LOKALAVANSERT ELLER METASTATISK HER2-POSITIV BRYSTKREFT

Brystkreft er ondartet svulst som oppstår i brystet, og er den vanligste kreftformen blant kvinner i Norge. I 2020 var det 3 424 kvinner og 31 menn som fikk diagnosen for første gang (2). Brystkreft rammer i hovedsak kvinner over 50 år, og median alder ved diagnose er 62 år. Sykdommen karakteriseres ved svært varierende forløp, fra langsomt voksende tumorer som holder seg til brystkjertelen uten å metastasere, til raskt voksende tumorer med tidlig fjernmetastasering. Lokalt fremskreden/ lokalavansert brystkreft (LABK) og metastatisk brystkreft (MBK) er de mest avanserte formene for brystkreft, og tilsvarer i hovedsak kreft stadium III og IV. LABK kjennetegnes av svulster som er >5 cm i diameter, som har vokst inn i huden eller brystveggen (uavhengig av svulstens størrelse), og/eller ved at det er omfattende spredning til lymfeknutene. Ved MBK har kreften spredt seg til andre deler av kroppen, som oftest lunger, lever, hjerne og skjelett (fjernmetastasering). I 2020 hadde 12,1 % av brystkreftpasientene lokalavansert sykdom på diagnosetidspunktet, enten i form av stor svulst eller invasjon av hud eller brystvegg. Kun en liten andel har spredning til andre organer ved diagnose, og det vanligste er at metastaser oppstår utover i sykdomsforløpet. Det finnes ingen kurativ behandling ved MBK, og prognosen er dårlig for disse pasientene. 5-årsoverlevelsen er 34 % ved MBK, mens 92 % fortsatt er i live etter 5 år dersom man ser på alle diagnostiserte brystkrefttilfeller (2). Pasienter med LABK er en heterogen populasjon, med stor variasjon i prognose.

Brystkreft kan kategoriseres i forskjellige subtyper basert på uttrykk av hormonreseptorer (HR) og human epidermal vekstfaktor reseptor 2 (HER2). Disse er predikerende for prognose og styrer valg av behandling. Overuttrykk av HER2 gir økt celledeling og cellevekst, og ubehandlet er HER2-positiv svulst forbundet med en mer aggressiv sykdom, økt risiko for tilbakefall og kortere overlevelse. HER2-rettet behandling har bedret overlevelsen for pasienter med HER2-positiv metastatisk brystkreft betydelig, men sykdommen er likevel ikke kurerbar og progredierer over tid. Ifølge norske klinikere utvikler om lag 25-30 % av pasientene hjernemetastaser. For disse pasientene er det få effektive behandlingsmuligheter.

HER2-status skal undersøkes ved primær (invasiv) brystkreft og ved metastatiske lesjoner. I 2019 var 13 % av tilfellene HER2-positive, noe som tilsvarer i underkant av 500 pasienter (3). Seagen har anslått at om lag 75 pasienter er relevante for tredjelinjebehandling med tukatinib.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorlighetsgraden til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter med lokalt fremskreden eller metastatisk brystkreft. Nærmere omtale finnes i Appendix 1.

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 23 QALY, som også er det Seagen har anslått.

1.4 BEHANDLING AV LOKALT FREMSKREDEN ELLER METASTATISK HER2-POSITIV BRYSTKREFT

1.4.1 Behandling med tukatinib i kombinasjon med trastuzumab og kapecitabin

Indikasjon

Tukatinib er indisert i kombinasjon med trastuzumab og kapecitabin for behandling av voksne pasienter med HER2-positiv, lokalt fremskreden eller metastatisk brystkreft, som har fått minst 2 anti-HER2 behandlingsregimer tidligere.

Virkningsmekanisme

Tukatinib er en reversibel, potent og selektiv tyrosinkinasehemmer av HER2. Tukatinib hemmer veksten av HER2-drevne tumorer gjennom å hemme cellesignalering, celleproliferasjon og å indukere celledød, og kombinasjonen av tukatinib og trastuzumab har vist forsterket antitumoraktivitet sammenlignet med hvert av legemidlene alene.

Dosering

Den anbefalte dosen er 300 mg tukatinib (to 150 mg tabletter) tatt to ganger daglig kontinuerlig i kombinasjon med trastuzumab og kapecitabin dosert som beskrevet i Tabell 3. Det foreligger tilbud på trastuzumab, og valg av leverandør styres av dette. P.t er Trazimera (intravenøs infusjon) førstevalg (4).

Tabell 3: Anbefalt dosering i preparatomtalen

Behandling	Dose	Behandlingsdager	Doseringstidspunkt i forhold til matinntak
Tukatinib	300 mg peroralt to ganger daglig	Kontinuerlig	Med eller uten et måltid
Capecitabin	1000 mg/m ² peroralt to ganger daglig	Dag 1 til 14 hver 21 dager	Innen 30 minutter etter et måltid
Trastuzumab Intravenøs dosering			
Initiell dose	8 mg/kg intravenøst	Dag 1	Ikke relevant
Etterfølgende doser	6 mg/kg intravenøst	Hver 21 dager	
ELLER Subkutan dosering	600 mg subkutan	Hver 21 dager	

Bivirkninger

De hyppigst rapporterte bivirkningene av grad 3 og 4 (≥ 5 %) hos pasienter behandlet med tukatinib, er diaré (13 %), økt alanin aminotransferase (6 %) og økt aspartat aminotransferase (5 %). Alvorlige bivirkninger forekom hos 29 % av pasienter behandlet med tukatinib og omfattet diaré (4 %), oppkast (3 %) og kvalme (2 %).

Det henvises til preparatomtalen for Tukysa for ytterligere beskrivelse av tukatinib (5).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det foreligger Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft, sist oppdatert i 2022 (6).

Det er ulike måter å behandle brystkreft på, og alle behandlingsformer og kombinasjoner av disse vurderes i hvert enkelt tilfelle. Aktuelle behandlingsformer er kirurgi, strålebehandling og systemisk behandling med kjemoterapeutika, hormonbehandling og/ eller målrettede legemidler (for eksempel mot HER2-positiv kreft).

Svulstens størrelse, egenskaper (hormonreseptorstatus, overuttrykk av HER2 og/ eller tilstedeværelse av bestemte mutasjoner) og om kreftcellene har spredd seg til nærliggende lymfeknuter eller andre deler av kroppen er avgjørende for valg av behandling. Alder og generell allmenntilstand er også av betydning. Ved HER2-positiv kreft anbefales HER2-rettet behandling, slik som trastuzumab og pertuzumab (antistoffer som binder HER2), trastuzumabemtansin (T-DM1, et antistoff-legemiddelkonjugat) og lapatinib (en HER2-reseptorhemmer).

Tukatinib kan brukes etter minst to tidligere HER2-rettede behandlingsregimer. Pasienter med avansert brystkreft kan ha fått slik behandling i (neo)adjuvant og/eller metastatisk setting. De fleste pasienter aktuelle for behandling med tukatinib dersom metoden innføres antas imidlertid å befinne seg i tredje behandlingslinje for metastatisk brystkreft.

Anbefalt behandlingsalgoritme for HER2-positiv metastatisk brystkreft i det nasjonale handlingsprogrammet er oppsummert under:

Førstelinje:

Førstevalg: **trastuzumab + pertuzumab + taxan (docetaksel/paklitaksel)**

Alternativt: trastuzumab + taxan (paklitaksel/docetaksel) eller vinorelbin

Andrelinje og senere:

Førstevalg: **T-DM1**

Alternativt: trastuzumab + kjemoterapi som ikke ble brukt i 1. linje
lapatinib + kapecitabin
trastuzumab + kapecitabin
trastuzumab + lapatinib

Senere linjer etter at HER2-rettet behandling ikke lenger gir effekt:

Antracyclinholdig kjemoterapi (pegylert eller non-pegylert liposomalt doxorubicin). Ved grunnlag for videre kjemoterapi følges behandlingsvalg for HER2-negative pasienter som ikke har vært del av tidligere behandling for pasienten.

Klinikere Legemiddelverket har konferert med bekrefter at behandlingsanbefalingene i de nasjonale retningslinjene følges i norsk klinisk praksis, og at de fleste pasienter med HER2-positiv brystkreft blir behandlet med trastuzumab + pertuzumab + taxan i førstelinje, etterfulgt av T-DM1 ved sykdomsprogresjon/ tilbakefall. Behandlingsretningslinjene anbefaler ikke ett bestemt regime ved behov for en tredje HER2-rettet behandling, men lister opp ulike kombinasjoner av HER2-rettet behandling og kjemoterapi. Klinikerne Legemiddelverket har konferert trekker frem trastuzumab + kapecitabin som en av de mest brukte behandlingene etter T-DM1. Klinikerne angir også at systemisk behandling vanligvis ikke endres ved eventuell utvikling av hjernemetastaser, og at tidligere systemisk behandling kontinueres etter stråleterapi.

Det pågår nå også en metodevurdering av Enhertu (trastuzumabderukstekan) til behandling av pasienter med inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft som har fått en eller flere tidligere anti-HER2-baserte regimer (se Nye metoder ID2022_041 for mer informasjon). Dersom denne innføres, kan det påvirke tukatinibs plassering i behandlingsalgoritmen.

1.4.3 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er kombinasjonsbehandling med trastuzumab og kapecitabin, da dette er behandlingen en eventuell innføring av tukatinib i kombinasjon med trastuzumab og kapecitabin i hovedsak antas å erstatte. Det foreligger tilbud på trastuzumab, og valg av leverandør styres av dette. P.t er Trazimera (intravenøs infusjon) førstevalg (4).

1.4.4 Kombinasjonsbehandling med trastuzumab og kapecitabin

Indikasjon

Trastuzumab og kapecitabin har ikke godkjent indikasjon (markedsføringstillatelse, MT) og er heller ikke metodevurdert for bruk i kombinasjon ved HER2-positiv MBK eller LABK. Kombinasjonen er for øvrig godt kjent, omtalt i nasjonalt handlingsprogram ved brystkreft, og er i bruk i norsk klinisk praksis. Legemidlene har hver for seg MT for bruk som monoterapi og i ulike kombinasjoner ved bl.a. metastatisk brystkreft. Kombinasjonen har MT for bruk ved HER2-positiv metastatisk ventrikkelkreft. Fullstendig godkjent indikasjon for hvert av legemidlene kan finnes i de respektive preparatomtalene.

Virkningsmekanisme

Trastuzumab er et rekombinant humanisert IgG1 monoklonalt antistoff mot HER2. Binder til HER2 og hemmer proliferasjon av humane tumorceller med økt HER2, samt påvirker antistoffavhengig cellemediert cytotoxicitet.

Kapecitabin er et prodrug til 5-fluorouracil (5-FU). 5-FU virker som antimetabolitt i DNA-syntesen. Inkorporeringen av 5-FU interfererer med DNA-syntesen og hemmer RNA- og proteinsyntesen, noe som gir ubalansert vekst og celledød. Effekten er tydeligst på de celler som proliferer hurtigst og metaboliserer 5-FU raskest. Enzymet som gir den endelige omdannelsen til 5-FU, tymidinfosforylase, finnes vanligvis i høyere konsentrasjon i tumorvev enn i normalt vev.

Dosering

Ved bruk av trastuzumab og kapecitabin i kombinasjon for behandling av HER2-positiv brystkreft, anbefaler nasjonalt handlingsprogram følgende dosering:

Trastuzumab:

Intravenøs infusjon: 8 mg/kg loading dose, etterfulgt av 6 mg/kg hver tredje uke, eller
Subkutan administrasjon: 600 mg hver tredje uke

Kapecitabin: 1000 mg/m² peroralt, to ganger daglig på dag 1-14 i hver 21-dagers syklus

Bivirkninger

Blant de mest alvorlige og/eller vanligste bivirkningene rapportert ved bruk av trastuzumab (intravenøs og subkutan formulering), alene eller i kombinasjon med kjemoterapi, er nedsatt hjertefunksjon, infusjonsrelaterte reaksjoner, hematotoksitet (spesielt nøytropeni), infeksjoner og pulmonære hendelser.

De hyppigste rapporterte og/eller klinisk relevante behandlingsrelaterte bivirkningene ved behandling med kapecitabin, enten som monoterapi eller i kombinasjon med annen kjemoterapi, er gastrointestinale forstyrrelser (spesielt diaré, kvalme, oppkast, abdominale smerter, stomatitt), hånd-fot syndrom (palmar plantar erythrodysestesi), kronisk tretthet, asteni, anoreksi, kardiotoxicitet, forverring av nyrefunksjonen hos de med eksisterende nedsatt nyrefunksjon, og trombose/emboli.

For utfyllende informasjon om behandling med trastuzumab og kapecitabin, henvises det til de respektive preparatomtalene (7, 8).

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Seagen har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser (MEDLINE, Embase og Cochrane Library) av klinisk effekt og sikkerhet av tukatinib og relevante komparatorer ved behandling av HER2-positiv metastatisk brystkreft. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er dokumentert. Søket identifiserte syv ulike studier av pasienter tidligere behandlet med minst to HER2-rettede behandlingsregimer. HER2CLIMB, som direkte sammenligner tukatinib kombinasjonsbehandling med relevant komparator for norsk klinisk praksis, trastuzumab og kapecitabin, anses å være mest relevant for foreliggende metodevurdering.

HER2CLIMB var den pivotale studien for effekt og sikkerhet som lå til grunn ved innvilgelse av markedsføringstillatelse (MT) i Europa for tukatinib kombinasjonsbehandling. Dette var en randomisert, placebokontrollert, dobbelblindet fase II-studie av tukatinib i kombinasjon med trastuzumab og kapecitabin vs. trastuzumab og kapecitabin. Studien er oppsummert i Tabell 4.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Tabell 4: Oversikt over innsendt studie relevant for metodevurderingen

Studie	HER2CLIMB (9)
Design	Fase II Randomisert Placebokontrollert Aktiv kontrollarm Dobbel-blindet Multisenter
Populasjon	Pasienter ≥ 18 år med avansert HER2-positiv brystkreft som tidligere hadde blitt behandlet med trastuzumab, pertuzumab og T-DM1, med sykdomsprogresjon av inoperabel lokalavansert eller metastatisk brystkreft etter forrige behandling, eller som var intolerant for forrige systemiske behandling kunne bli inkludert i studien. Pasienter uten påviste hjernemetastaser, pasienter med ubehandlede hjernemetastaser uten behov for umiddelbar lokal behandling, og pasienter som tidligere hadde blitt behandlet for hjernemetastaser ble inkludert. Pasienter ble randomisert 2:1 til behandling med intervensjon/ komparator, stratifisert etter tilstedeværelse av hjernemetastaser (ja eller nei), ECOG funksjonsskår (0 eller 1) og geografisk region (USA, Canada eller resten av verden). N=612
Intervensjon	Tukatinib p.o. 300 mg to ganger daglig Trastuzumab i.v. 8 mg/kg loading dose initielt, etterfulgt av 6 mg/kg hver 21. dag (eller subkutan administrasjon; 600 mg hver 21. dag)

	Kapцитabin p.o. 1000 mg/m ² , to ganger daglig på dag 1-14 i hver 21-dagers syklus
Sammenlikning/kontrollarm	Placebo p.o tabletter (identisk i utseende som tukantinib) to ganger daglig Trastuzumab i.v. 8 mg/kg loading dose initielt, etterfulgt av 6 mg/kg hver 21. dag (eller subkutan administrasjon; 600 mg hver 21. dag) Kapцитabin p.o. 1000 mg/m ² , to ganger daglig på dag 1-14 i hver 21-dagers syklus
Primære utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse (PFS) blant de første 480 pasientene randomisert til behandling (ITT-PFS). Progresjon vurdert i hht. RECIST 1.1 ved blindet uavhengig sentral gjennomgang (BICR).
Viktige sekundære utfallsmål	For den totale studiepopulasjonen (ITT-OS): <ul style="list-style-type: none">- Totaloverlevelse (OS)- Total responsrate (ORR)- Varighet av respons (DoR)- Sikkerhet- Helserelatert livskvalitet, vurdert ved EQ-5D-5L For pasienter med hjernemetastaser ved studiestart (n=291): <ul style="list-style-type: none">- PFS vurdert ved BICR

Studier som pågår

Seagen har levert en oversikt over pågående studier for tukatinib, hvorav ingen av studiene vurderes å være direkte relevante for gjeldende metodevurdering.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

HER2CLIMB er en randomisert, placebokontrollert, dobbelblindet fase II-studie av tukatinib i kombinasjon med trastuzumab og kapecitabin vs. trastuzumab og kapecitabin. Studiens kvalitet og validitet er vurdert av den europeiske legemiddelmyndigheten EMAs vitenskapelige komite for legemidler til mennesker (CHMP) ved innvilgelse av MT (1).

Legemiddelverket vurderer at det primære endepunktet i studien, progresjonsfri overlevelse (PFS) blant de første 480 pasientene randomisert til behandling (ITT-PFS), samt det viktigste sekundære endepunktet, totaloverlevelse (OS) i total studiepopulasjon (ITT-OS) er relevante for metodevurderingen.

Legemiddelverket bemerker at eksklusjon av randomiserte pasienter fra ITT-PFS sammenlignet med den totale studiepopulasjonen bryter med ITT-prinsippet. CHMP har imidlertid vurdert en supplerende analyse av PFS i ITT-OS-populasjonen, og konkludert med at resultatene er like nok for å akseptere PFS-analysepopulasjonen.

HER2CLIMB var dobbelblindet og progresjon ble vurdert i henhold til RECIST 1.1 ved blindet uavhengig sentral gjennomgang (BICR), noe som reduserer risikoen for bias. Pasienter ble randomisert 2:1 til behandling med intervensjon/ komparator, stratifisert etter tilstedeværelse av hjernemetastaser, ECOG funksjonsskår og geografisk region. Dette bidro til at viktige prognostiske faktorer var relativt jevnt fordelt mellom studiearmene. CHMP har vurdert at det ikke var noen forskjeller i baseline- og sykdomskarakteristikker mellom behandlingsarmene som forventes å være av betydning for studieresultatene. Det var også relativt god balanse i prognostiske og effektmodifiserende faktorer mellom de to analysepopulasjonene (ITT-PFS og ITT-OS).

Legemiddelverket vurderer at innsendt klinisk dokumentasjon er av tilstrekkelig kvalitet og er hensiktsmessig for metodevurderingen, og vil i Kapittel 3 vurdere klinisk relevans av HERCLIMB2 og overførbarhet til norske forhold

3 PICO¹

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Tukatinib i kombinasjon med trastuzumab og kapecitabin er forventet brukt i henhold til godkjent indikasjon hos norske pasienter, dersom metoden innføres. Det vil si hos pasienter med lokalavansert eller metastatisk brystkreft, etter minst to tidligere HER2-rettede behandlingsregimer. I norsk klinisk praksis forventes det at aktuelle pasienter tidligere hovedsakelig vil ha blitt behandlet med trastuzumab + pertuzumab + taxan (docetaxsel/paklitaxsel) og trastuzumabemtansin (T-DM1) i (neo)adjuvant eller metastatisk setting. Det er forventet at majoriteten av aktuelle pasienter vil befinne seg i tredje behandlingslinje for metastatisk brystkreft.

Ifølge Nasjonalt kvalitetsregister for brystkreft 2020 er median alder ved diagnose 62 år (3). Dette gjelder imidlertid ikke spesifikt for pasienter som er relevante for denne metodevurderingen. HER2-positiv brystkreft rammer ofte yngre pasienter, og klinikere Legemiddelverket har konferert anslår at gjennomsnittsalderen for pasienter aktuelle for tredjelinjebehandling med et HER2-rettet regime er mellom 50 og 60 år.

Innsendt klinisk dokumentasjon

Den kliniske studien relevant for metodevurderingen er HER2CLIMB. Studien inkluderte pasienter ≥ 18 år med HER2-positiv inoperabel avansert brystkreft, tidligere behandlet med trastuzumab, pertuzumab og T-DM1. Pasientene inkludert i studien hadde i all hovedsak metastatisk brystkreft ved studiestart. Studiepopulasjonen ble begrenset til å omfatte pasienter med høy funksjonsgrad basert på ECOG-klassifikasjon (ECOG 0-1). Pasienter ble ekskludert hvis de tidligere hadde blitt behandlet med kapecitabin eller en HER2-rettet tyrosinkinasehemmer. Baseline pasientkarakteristika fra HER2CLIMB-studien er presentert i Tabell 5.

For den totale ITT-populasjonen var median alder 55 og 54 år i hhv. tukatinib- og placeboarmen. I underkant av halvparten av pasientene som ble inkludert i studien hadde hjernemetastaser, enten tidligere behandlede eller ubehandlede, bestemt med MRI av hjernen ved baseline. I overkant av 60 % av inkluderte pasienter hadde brystkreft stadium III eller lavere ved diagnose. Samtlige pasienter hadde mottatt tidligere trastuzumab-basert behandling og T-DM1, mens alle bortsett fra to pasienter også hadde fått pertuzumab-basert behandling tidligere (total ITT-populasjon). Majoriteten av pasientene hadde mottatt slik behandling i metastatisk setting. 40 % (primær ITT-populasjon) hadde blitt behandlet med trastuzumab i (neo)adjuvant setting (eventuelt også i metastatisk setting), mens 1 % hadde fått TDM-1 som (neo)adjuvant behandling (1). Median antall tidligere behandlingslinjer var 4, mens median antall tidligere behandlingslinjer i metastatisk setting var 3, både i primær ITT-populasjon og i total ITT-populasjon.

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Tabell 5: Pasientkarakteristika og -demografi i primærendepunktsanalysen og den totale populasjonen*. Hentet fra (9).

Characteristic	Primary End-Point Analysis Population (N=480)		Total Population (N=612)	
	Tucatinib Combination (N=320)	Placebo Combination (N=160)	Tucatinib Combination (N=410)	Placebo Combination (N=202)
Female sex — no. (%)	317 (99.1)	158 (98.8)	407 (99.3)	200 (99.0)
Age — no. (%)				
<65 yr	252 (78.8)	132 (82.5)	328 (80.0)	168 (83.2)
≥65 yr	68 (21.2)	28 (17.5)	82 (20.0)	34 (16.8)
Median age — yr	54.0	54.0	55.0	54.0
Race — no. (%)†				
Asian	17 (5.3)	3 (1.9)	18 (4.4)	5 (2.5)
Black	30 (9.4)	13 (8.1)	41 (10.0)	14 (6.9)
White	225 (70.3)	125 (78.1)	287 (70.0)	157 (77.7)
Unknown or other	48 (15.0)	19 (11.9)	64 (15.6)	26 (12.9)
Geographic region — no. (%)				
United States and Canada	204 (63.8)	103 (64.4)	246 (60.0)	123 (60.9)
Rest of the world	116 (36.2)	57 (35.6)	164 (40.0)	79 (39.1)
Hormone-receptor status — no. (%)				
Positive for ER or PR or both	190 (59.4)	99 (61.9)	243 (59.3)	127 (62.9)
Negative for ER and PR	126 (39.4)	61 (38.1)	161 (39.3)	75 (37.1)
Other	4 (1.2)	0	6 (1.5)	0
ECOG performance-status score — no. (%)‡				
0	159 (49.7)	76 (47.5)	204 (49.8)	94 (46.5)
1	161 (50.3)	84 (52.5)	206 (50.2)	108 (53.5)
Stage IV at initial diagnosis — no. (%)	108 (33.8)	67 (41.9)	143 (34.9)	77 (38.1)
Presence or history of brain metastases — no. (%)	148 (46.2)	71 (44.4)	198 (48.3)	93 (46.0)
Location of other metastases — no. (%)				
Lung	160 (50.0)	82 (51.2)	200 (48.8)	100 (49.5)
Liver	108 (33.8)	64 (40.0)	137 (33.4)	78 (38.6)
Bone	178 (55.6)	85 (53.1)	223 (54.4)	111 (55.0)
Previous lines of therapy, median no. (range)	4 (2–14)	4 (2–17)	4 (2–14)	4 (2–17)
Previous lines of therapy for metastatic cancer, median no. (range)	3 (1–14)	3 (1–13)	3 (1–14)	3 (1–13)
Previous therapies — no. (%)				
Trastuzumab	320 (100)	160 (100)	410 (100)	202 (100)
Pertuzumab	320 (100)	159 (99.4)	409 (99.8)	201 (99.5)
Trastuzumab emtansine	320 (100)	160 (100)	410 (100)	202 (100)
Lapatinib	22 (6.9)	10 (6.2)	24 (5.9)	10 (5.0)

* The primary end-point analysis population included the first 480 patients who were randomly assigned to the tucatinib-combination group (tucatinib plus trastuzumab and capecitabine) or to the placebo-combination group (placebo plus trastuzumab and capecitabine), and the total population included 612 patients who underwent randomization. Randomization stratification factors included geographic region (United States, Canada, or the rest of the world), presence or history of brain metastases (yes or no), and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance-status score (0 or 1). ER denotes estrogen receptor, and PR progesterone receptor. Data from the patients in the United States and Canada were combined for this analysis.

† Race was determined by the local investigator.

‡ ECOG performance-status scores range from 0 to 5, with higher scores indicating greater disability.

Innsendt helseøkonomisk modell

Pasientkarakteristika som inngår i den helseøkonomiske modellen er gjennomsnittsalder (54 år), kroppsvekt (69,5 kg) og kroppsoverflate (BSA) (1,8 m²). Modellen muliggjør ikke separate analyser for pasienter med og uten hjernemetastase, men har inkludert nyttetap og økte kostnader spesifikt for pasienter som progredierer med hjernemetastase.

Legemiddelverkets vurdering

Pasientene inkludert i den kliniske studien hadde HER2-positiv inoperabel lokalavansert eller metastatisk brystkreft, som forventet i norsk klinisk praksis. Type tidligere behandling er i tråd med hva som forventes i norsk klinisk praksis, selv om studiepopulasjonene sannsynligvis var noe mer forbehandlet enn hva som vil være tilfellet for aktuell populasjon i klinisk praksis p.t. I den kliniske studien hadde pasientene fått median 3 tidligere systemiske behandlinger i metastatisk setting. I norsk klinisk praksis vil tukatinib ved innføring være aktuelt for pasienter som har mottatt to tidligere HER2-rettede behandlingsregimer, og det forventes at majoriteten av pasientene vil befinne seg i tredje behandlingslinje for metastatisk brystkreft. Dersom Enhertu (trastuzumabderukstekan) innføres fra andre behandlingslinje metastatisk setting (pågående vurdering, se Nye metoder ID2022_041), kan dette påvirke tukatinibs plassering i behandlingsalgoritmen.

Andelen pasienter i HER2CLIMB med brystkreft stadium IV på diagnosetidspunkt var 36 %. Dette er sannsynligvis en høyere andel enn forventet i norsk klinisk praksis. Klinikerne Legemiddelverket har snakket med, gir noe sprikende estimater for hvor stor andel av norske pasienter med HER2-positiv brystkreft som har metastatisk sykdom ved initial diagnose, og angir mellom 4 - 20 %. Klinikerne mener imidlertid at prognosen sannsynligvis ikke er annerledes for pasienter med metastatisk sykdom på diagnosetidspunktet sammenlignet med den øvrige pasientpopulasjonen aktuell for behandling med tukatinib. Legemiddelverket vurderer derfor at den høye andelen pasienter med metastatisk sykdom ved diagnose sannsynligvis ikke er av betydning for overførbareheten av studieresultatene til norske pasienter.

Gitt klinikernes tilbakemelding om at gjennomsnittlig alder for pasienter aktuelle for behandling med tukatinibkombinasjonen i norsk klinisk praksis vil være mellom 50 og 60 år, mener Legemiddelverket at gjennomsnittsalderen for pasienter inkludert i den kliniske studien og lagt til grunn i den helseøkonomiske modellen (54 år) er rimelig. Også kroppsvekt og BSA antas å være representative for norske pasienter.

Legemiddelverket mener det er positivt at den kliniske studien har inkludert pasienter med aktive hjernemetastaser, da dette er en pasientgruppe som ofte utelates fra kliniske studier, og som har få effektive behandlingsmuligheter. Ifølge norske klinikere utvikler om lag 25-30 % av pasientene med HER2-positiv lokalavansert eller metastatisk sykdom hjernemetastaser. Andelen pasienter med hjernemetastaser ved studiestart (45 % i primær ITT-populasjon) synes derfor å være noe høy. Dette inkluderer imidlertid både pasienter med en sykehistorie med hjernemetastaser og pasienter med tidligere uoppdagede hjernelesjoner. I den kliniske studien ble alle pasienter undersøkt med MRI av hjernen ved studiestart, mens slik diagnostikk i Norge kun er vanlig ved symptomer forenelig med hjernelesjoner.

Legemiddelverket godtar pasientpopulasjonen i innsendt klinisk dokumentasjon og helseøkonomiske modell.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Det forventes at tukatinib vil bli brukt i samsvar med godkjent preparatomtale dersom legemidlet blir innført til bruk i norsk klinisk praksis. Den anbefalte dosen er 300 mg tukatinib (to 150 mg tabletter) tatt to ganger daglig kontinuerlig i kombinasjon med trastuzumab og kapecitabin med dosering som angitt under:

Trastuzumab intravenøs infusjon (førstevalg i gjeldende anbud); 8 mg/kg startdose, etterfulgt av 6 mg/kg hver tredje uke, eller subkutan administrasjon; 600 mg hver tredje uke.

Kapecitabin: 1000 mg/m² peroralt, to ganger daglig på dag 1-14 i hver 21-dagers syklus

Behandling med tukatinib bør fortsette inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Dosereduksjon i 1-3 trinn i intervaller à 50 mg er anbefalt hos pasienter ved mistanke om bivirkninger knyttet til tukatinib. Permanent seponering anbefales hos pasienter som ikke tåler 150 mg to ganger daglig (tilsvarende dosering ved tredje dosereduksjon) (5).

Innsendt klinisk dokumentasjon

Pasienter randomisert til tukatinib i HER2CLIMB ble behandlet med:

- Tukatinib 300 mg (2 tabletter à 150 mg) 2 ganger daglig
- Trastuzumab intravenøs infusjon 6 mg/kg hver tredje uke, etter en startdose på 8 mg/kg. Subkutan administrasjon var også tillatt.
- Kapecitabin 1000 mg/m² tabletter, 2 ganger daglig på dag 1-14 av hver 21-dagers syklus

Median behandlingsvarighet tukatinib kombinasjonsbehandling i HER2CLIMB var 7,3 måneder (range: 0,1-35,1) i ITT-PFS-populasjon (første 480 pasienter). Relativ doseintensitet for tukatinib var 88,5 % og 73,9 % for kapecitabin og trastuzumab i den kliniske studien.

Innsendt helseøkonomisk modell

I innsendt modell er tukatinib og kapecitabin tabletter og trastuzumab (intravenøs administrasjon) dosert etter preparatomtalen og HER2CLIMB. Behandlingsvarighet er modellert etter «extended mean of the treatment exposure» fra HER2CLIMB, men Seagen har også tilgjengeliggjort modellering av behandlingsvarighet med «restricted mean treatment exposure» eller via PFS-kurven, se Kapittel 3.4.1.

Seagen har gjort fratrekk i legemiddelkostnader basert på relativ doseintensitet observert i HER2CLIMB, se Kapittel 4.1.2. Andelen som mottar påfølgende behandling er lik i begge behandlingsarmene og er presentert i Kapittel 4.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket forventer at dosering i klinisk praksis vil følge godkjent preparatomtale og godtar dosering slik det er lagt inn i modellen. Trastuzumab kan administreres både subkutant og som intravenøs infusjon. Siden trastuzumab intravenøs infusjon er førstevalg i anbud, forventes det at de fleste pasienter vil bruke denne, så det godkjennes at intravenøs infusjon er lagt inn i den helseøkonomiske modellen.

Legemiddelverket godtar intervensjonen i innsendt klinisk dokumentasjon og i helseøkonomiske modell. Antakelser rundt doseintensitet og påfølgende behandling er vurdert i Kapittel 4.1.2.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

Det foreligger ikke ett etablert alternativ for behandling av HER2-positiv LABK eller MBK etter minst to tidligere HER2-rettede behandlingsregimer i norsk klinisk praksis. Handlingsprogrammet lister opp ulike kombinasjoner av HER2-rettet behandling og kjemoterapi, deriblant trastuzumab + kapecitabin. Klinikerne Legemiddelverket har konferert trekker frem trastuzumab + kapecitabin som en av de mest brukte behandlingene for pasienter som tidligere har blitt behandlet med trastuzumab + pertuzumab + taxan og T-DM1. Klinikerne angir også at systemisk behandling vanligvis ikke endres ved eventuell utvikling av hjernemetastaser, og at tidligere systemisk behandling fortsettes etter stråleterapi. En kliniker trekker frem at en litt større andel av pasienter med hjernemetastaser får kapecitabin.

Ved bruk av trastuzumab og kapecitabin i kombinasjon for behandling av HER2-positiv brystkreft, anbefaler nasjonalt handlingsprogram følgende dosering:

- Trastuzumab: Intravenøs infusjon; 8 mg/kg startdose, etterfulgt av 6 mg/kg hver tredje uke, eller subkutan administrasjon; 600 mg hver tredje uke. Trastuzumab gitt som intravenøs infusjon er førstevalg i gjeldende anbud.
- Kapecitabin: 1000 mg/m² peroralt, to ganger daglig på dag 1-14 i hver 21-dagers syklus

Innsendt klinisk dokumentasjon

Pasienter randomisert til placeboarmen i HER2CLIMB ble behandlet med:

- 2 placebotabletter 2 ganger daglig.
- Trastuzumab intravenøs infusjon 6 mg/kg hver tredje uke, med en initial startdose på 8 mg/kg. Subkutan administrasjon var også tillatt.
- Kapecitabin 1000 mg/m² tabletter, 2 ganger daglig på dag 1-14 av hver 21-dagers syklus.

Median behandlingsvarighet for placebo i kombinasjon med trastuzumab og kapecitabin i HER2CLIMB var 4,4 måneder (range: 0,1 – 24 måneder) i primær ITT-PFS-populasjonen (første 480 pasienter). Relativ doseintensitet av komparator i den kliniske studien var 79,0 %, både for trastuzumab og kapecitabin.

Cross-over fra placeboarmen til tukatinibarmen var tillatt etter primæranalysen (median oppfølgingstid 14 måneder).

Innsendt helseøkonomisk modell

I den helseøkonomiske modellen er dosering av kapecitabin tabletter og trastuzumab (intravenøs administrasjon) modellert tilsvarende som for intervensjonen, beskrevet i 3.2.

Legemiddelverkets vurdering

Siden det ikke finnes et foretrukket behandlingsalternativ for tredje linje hos pasienter med metastaserende HER2-positiv brystkreft, er det rimelig å godta kombinasjonsbehandlingen trastuzumab og kapecitabin, som er sammenligningen i HER2CLIMB.

Legemiddelverket forventer at dosering i klinisk praksis vil følge anbefalt dosering i nasjonalt handlingsprogram og godtar dosering slik det er lagt inn i modellen. Trastuzumab intravenøs infusjon er førstevalg i anbud, og det forventes derfor at de fleste pasienter vil bruke denne, som lagt til grunn i den helseøkonomiske modellen.

Legemiddelverket godtar komparator i innsendt klinisk dokumentasjon og helseøkonomiske modell. Antakelser rundt doseintensitet og påfølgende behandling er vurdert i Kapittel 4.1.2.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Innsendt dokumentasjon for effekt er hentet fra HER2CLIMB-studien, nærmere omtalt i kapittel 2. Det primære endepunktet for studien var progresjonsfri overlevelse (PFS), definert som tiden fra randomisering til dokumentert sykdomsprogresjon vurdert ved blindet uavhengig sentral gjennomgang (BICR) eller død uansett årsak, blant de første 480 pasientene randomisert til behandling (ITT-PFS). Viktige sekundære endepunkter for effekt inkluderte totaloverlevelse (OS), PFS for pasienter med hjernemetastaser ved baseline, total responsrate (ORR) og varighet av respons (DOR). Sekundære endepunkter, justert for multiplisitet, ble vurdert for den totale studiepopulasjonen (ITT-OS, n=612). Respons ble vurdert både av BICR og av utprøver. Resultater (primæranalyse, datakutt september 2019) er oppsummert i Tabell 6.

Median oppfølgingstid ved primæranalysen var 14 måneder. Median behandlingsvarighet i ITT-PFS-populasjon var da 7,3 måneder og 4,4 måneder i hhv. intervensjons- og komparatorarm. Da stod fortsatt 28,8 % og 13,4 % av pasientene på behandling med hhv. tukatinib og placebo i kombinasjon med trastuzumab og kapecitabin. Det ble vist statistisk signifikante og klinisk relevante effekter på PFS og OS for pasienter behandlet med tukatinibkombinasjonen sammenlignet med pasienter behandlet med placebokombinasjonen. Forbedring i PFS og OS ble observert både for pasienter med og uten hjernemetastaser.

Tabell 6: Effekteresultater fra HER2CLIMB (datakutt september 2019)

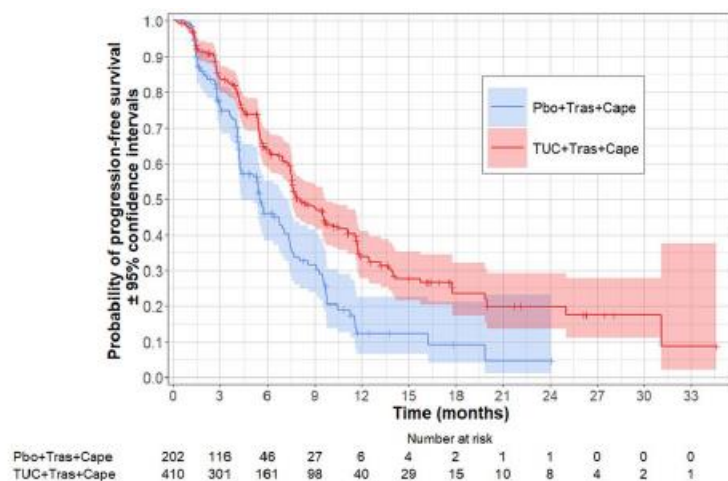
	Tukatinib + Trastuzumab + Capecitabin	Placebo + Trastuzumab + Capecitabin
PFS¹	N=320	N=160
Antall hendelser (%)	178 (56)	97 (61)
Hazard ratio (95 % KI) ²	0,54 (0,42, 0,71)	
P-verdi ³	<0,00001	
Median (måned) (95 % KI ⁴)	7,8 (7,5, 9,6)	5,6 (4,2, 7,1)
OS	N=410	N=202
Antall dødsfall, n (%)	130 (32)	85 (42)
Hazard ratio (95 % KI) ²	0,66 (0,50, 0,87)	
P-verdi ³	0,00480	
Median OS, måneder (95 % KI)	21,9 (18,3, 31,0)	17,4 (13,6, 19,9)
PFS_{BrainMets}⁴	N=198	N=93
Antall hendelser (%)	106 (53,5)	51 (54,8)
Hazard ratio (95 % KI) ²	0,48 (0,34, 0,69)	
P-verdi ³	<0,00001	
Median (måned) (95 % KI)	7,6 (6,2, 9,5)	5,4 (4,1, 5,7)
Bekreftet ORR for pasienter med målbar sykdom	N=340	N=171
ORR (95 % KI) ⁵	40,6 (35,3, 46,0)	22,8 (16,7, 29,8)
P-verdi ⁶	0,00008	
CR (%)	3 (0,9)	2 (1,2)
PR (%)	135 (39,7)	37 (21,6)
DOR		
Median DOR i måneder (95 % KI) ⁷	8,3 (6,2, 9,7)	6,3 (5,8, 8,9)

BICR = blinded independent central review (blindet, uavhengig sentral gjennomgang); KI = konfidensintervall; PFS = progression-free survival (progresjonsfri overlevelse); OS = overall survival (total overlevelse).
ORR = objektiv responsrate; CR = complete response (fullstendig respons); PR = partial response (delvis respons); DOR = duration of response (varighet av respons)

1. Primær PFS-analyse utført hos de første 480 randomiserte pasientene. PFS basert på Kaplan-Meier-analyse.
2. Hazard ratio og 95 % konfidensintervaller er basert på stratifisert Cox proporsjonal hazard regresjonsmodell kontrollert for stratifiseringsfaktorer (tilstedeværelse eller historikk av hjernemetastaser, ECOG-status (Eastern Cooperative Oncology Group) og område i verden)
3. Tosidig p-verdi basert på re-randomiseringsprosedyre kontrollert for stratifiseringsfaktorer
4. Analyser omfatter pasienter med historikk eller tilstedeværelse av parenkyme hjernemetastaser ved baseline, inkludert mål- og ikke-mål-lesjoner. Omfatter ikke pasienter som bare har durale lesjoner.
5. Tosidig 95 % nøyaktig konfidensintervall beregnet ved hjelp av Clopper-Pearson-metoden
6. Cochran-Mantel-Haenszel-test kontrollert for stratifiseringsfaktorer (tilstedeværelse eller historikk av hjernemetastaser, ECOG-status (Eastern Cooperative Oncology Group) og område i verden)
7. Beregnet ved hjelp av komplementær log-log-transformasjonsmetode

Progresjonsfri overlevelse (PFS)

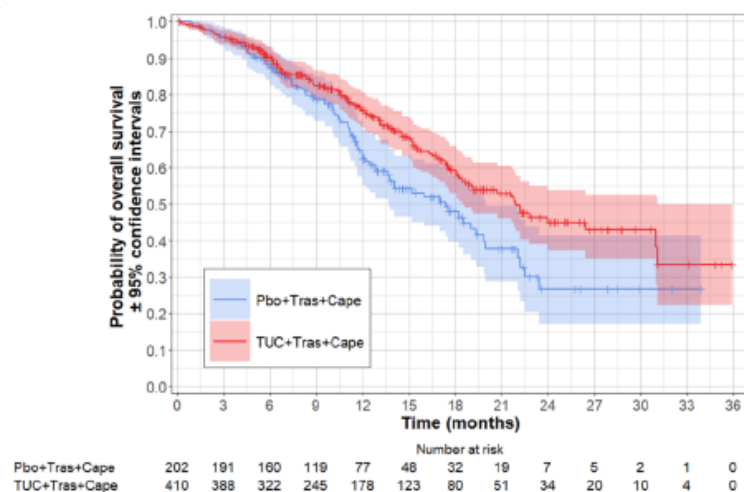
Resultatene fra HER2CLIMB viste en median PFS på 7,8 måneder (95 % KI: 7,5-9,6) i tukatinibarmen og 5,6 måneder (95 % KI: 4,2-7,1) i placeboarmen for ITT-PFS-populasjonen, hasard ratio (HR) 0,54 (95 % KI: 0,42-0,71). Kaplan Meier (KM)-kurver for PFS, med tilhørende 95 % KI, er vist i Figur 1.



Figur 1: KM-kurver for PFS vurdert ved BICR, med tilhørende 95 % KI, i ITT-PFS-populasjonen fra HER2CLIMB-studien. Cape, kapecitabin; Pbo, placebo; Tras, trastuzumab; TUC, tukatinib.

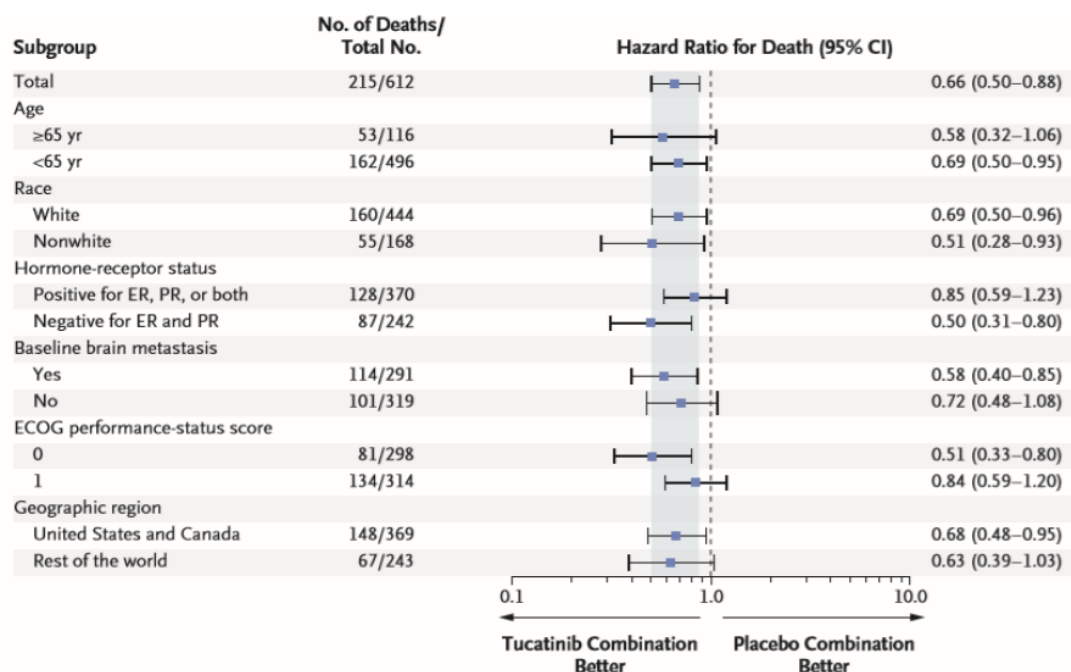
Totaloverlevelse (OS)

Resultatene fra HER2CLIMB viste en median OS på 21,9 måneder (95 % KI: 18,3-31,0) i tukatinibarmen og 17,4 måneder (95 % KI: 13,6-19,9) i placeboarmen for ITT-OS-populasjonen, HR 0,66 (95 % KI: 0,50-0,88). KM-kurver for OS, med tilhørende 95 % KI, er vist i Figur 2.



Figur 2: KM-kurver for OS, med tilhørende 95 % KI, i total ITT-populasjon fra HER2CLIMB-studien. Cape, kapecitabin; Pbo, placebo; Tras, trastuzumab; TUC, tukatinib.

Totaloverlevelse var relativt konsistent mellom prespesifiserte subgrupper (alder, rase, hormonreseptorstatus, hjernemetastaser ved studiestart, ECOG-status og geografisk region) og total ITT, se Figur 3. Konfidensintervallene er imidlertid til dels brede, og det ble ikke vist signifikante effekter på OS i alle subgrupper. Subgruppeanalysene kan bl.a. indikere en noe bedre effekt av tukatinib hos pasienter med hjernemetastaser ved studiestart enn hos pasienter uten.



BICR, blinded

independent central review; CI, confidence interval; ER, estrogen receptor; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; ITT, intent to treat; OS, overall survival; PR, progesterone receptor; yr, year

Figur 3: Totaloverlevelse vurdert av BICR i ulike subgrupper

Innsendt helseøkonomisk modell.

Effektestimater som inngår i den helseøkonomiske modellen er PFS, OS, progresjon grunnet hjernemetastase og behandlingsvarighet. KM-kurver fra HER2CLIMB (datakutt 4. september 2019) er framskrevet utover oppfølgingstiden i studien ved å tilpasse fullparametriske stratifiserte kurver med en parametrisert overlevelsesmodell. Seagen har valgt parametrisert funksjon basert på vurdering av proporsjonal hasard, intern validitet (visuell vurdering av tilpasning og «goodness of fit measures» basert på Akaike information criterion (AIC) og Bayesian information criterion (BIC)), samt ekstern validitet mtp. klinisk plausibilitet. Antagelser for proporsjonal hasard er undersøkt med log kumulativ hasardplott (Appendiks 2). Siden det er en tendens for at de to behandlingsarmene krysser hverandre, indikerer dette at hasardene ikke er proporsjonale og Seagen har derfor tilpasset parametriseringskurvene uavhengig av hverandre, dvs. stratifiserte, for både PFS og OS. Følgende funksjoner ble vurdert for framskrivning: eksponentiell, Weibull, loglogistisk, Gompertz, lognormal og generalisert gamma. I modellen kan det velges mellom en fullparametrisering av disse funksjonene.

Seagen har anvendt følgende metoder for å modellere og framskrive effektdata i sitt basecase:

- PFS tukatinib: Fullparametrisert, stratifisert lognormal
- PFS placebo: Fullparametrisert, stratifisert lognormal
- OS tukatinib: Fullparametrisert, stratifisert loglogistisk
- OS placebo: Fullparametrisert, stratifisert loglogistisk
- Progresjon grunnet hjernemetastase: Direkte KM-kurver
- Behandlingsvarighet: «Extended mean» basert på tid til diskontinuering (TTD) kurver

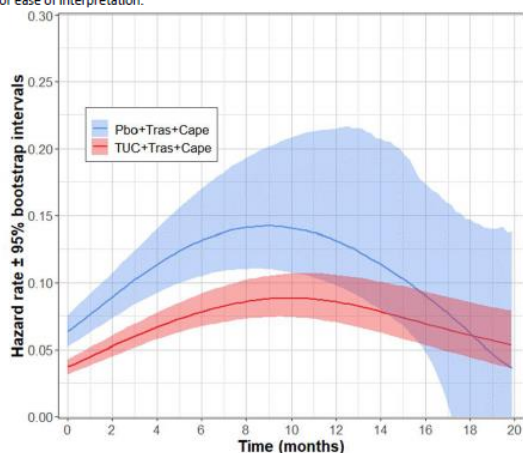
Progresjonsfri overlevelse (PFS)

Innsendte AIC og BIC-verdiene per behandlingsarm er presentert i Tabell 7. Lavere verdier for AIC og BIC representerer bedre tilpasning til observert data. Seagen argumenterer for at det er mest klinisk plausibelt at risikoen for PFS mellom de to behandlingsarmene vil konvergere siden effekten ikke vil vedvare over tid. Dette er konsistent med hasarden i HER2CLIMB, illustrert med smoothed hasard i Figur 4. En slik hasard, som først stiger og deretter synker, kan modelleres med distribusjonene generalisert gamma, loglogistisk eller lognormal. Siden lognormal har laveste verdier for matematisk tilpasning (AIC/BIC) og er klinisk plausibel, har Seagen valgt den som sitt basecase for modellering av PFS i begge behandlingsarmene.

Tabell 7: AIC/ BIC-verdier for PFS for tukatinib- og placebokombinasjonen. Lognormal (i kursiv) er Seagen sitt basecase

Distribution	AIC			BIC			Mean PFS tukatinib combination	Mean PFS TRASCAP	Difference PFS
	Tucatinib combination*	TRASCAP†	Total‡	Tucatinib combination*	TRASCAP†	Total‡			
Exponential	30.6	99.6	130.2	34.6	102.9	137.7	13.6	8.3	5.3
Weibull	16.6	77.8	94.4	24.6	84.4	109.4	11.5	6.9	4.6
Lognormal	5.6	66.5	72.1	13.7	73.1	87.1	15.5	7.7	7.7
Log-logistic	2.9	70.4	73.3	10.9	77.0	88.2	16.4	8.4	8.0
Gompertz	30.7	94.0	124.7	38.7	100.6	139.6	12.2	7.3	5.0
Generalised gamma	6.1	68.5	74.5	18.1	78.4	97.0	13.5	7.9	5.5

TRASCAP: Trastuzumab and capecitabine. *1400 was subtracted from the AIC/BIC for ease of interpretation, †600 was subtracted from the AIC/BIC for ease of interpretation, ‡2000 was subtracted from the AIC/BIC for ease of interpretation.



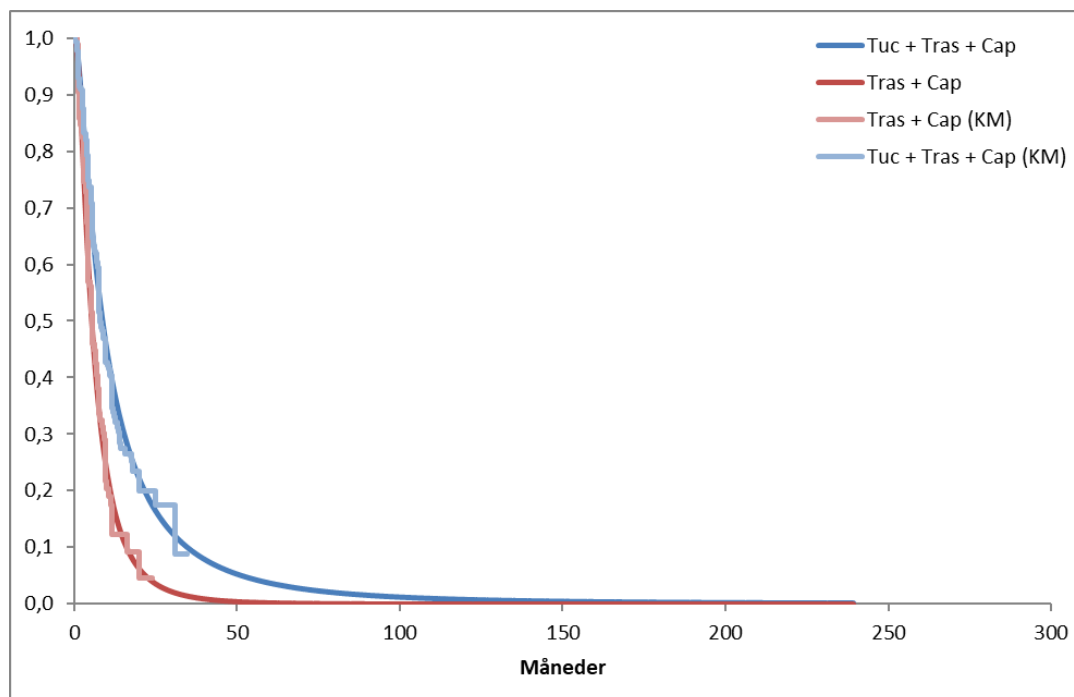
Figur 4: Smoothed hasard PFS fra HER2CLIMB

Legemiddelverkets vurdering av progresjonsfri overlevelse (PFS)

Effektdata som inngår i den helseøkonomiske modellen baserer seg på et datakutt fra 2019. Selv om dette er noe tid siden, vurderer Legemiddelverket at dette er akseptabelt gitt at dette var siste datakutt før det ble åpnet opp for cross-over fra placebokombinasjonsarmen til tukatinibkombinasjonsarmen, samtidig som dataene er relativt modne også ved det tidlige datakuttet. Henholdsvis 56 % og 61 % av pasientene (ITT-PFS) i tukatinib- og placebokombinasjonsarmen hadde opplevd progresjon eller død ved datakuttet som inngår i modellen.

Siden PFS-dataene fra HER2CLIMB er relativt modne, er det lite usikkerhet i datagrunnlaget for PFS. Intern validitet kan tillegges mer vekt ved kurvetilpasning, enn ved umodne data. Legemiddelverket mener at Seagens argumentasjoner for valg av parametrisering virker rimelig. Funksjonene lognormal, loglogistisk

og generalisert gamma er alle rimelige funksjoner basert på AIC/BIC-verdier og forventet progresjonsrisiko over tid. Valg mellom disse påvirker IKER i liten grad, og Legemiddelverket har derfor valgt å akseptere funksjonen lognormal, som er Seagen sitt basecase, uten å ha vurdert dette inngående. Figur 5 viser Kaplan-Meier kurver fra HER2CLIMB og Seagen sitt valg av parametrisering.



Figur 5: Observerte Kaplan-Meier (KM) kurver og fullparametriserte (uavhengig lognormal) kurver for PFS. Cap: capecitabin, Tras: trastuzumab, Tuc: tucatinib.

Totaloverlevelse (OS)

Seagen har undersøkt log kumulativ hasard også for OS, se Figur 14 i Appendiks 2. Siden de to armene krysser, kan dette indikere at det ikke er proporsjonale hasarder for OS. Seagen har derfor tilpasset uavhengige parametriske modeller til intervensjons- og komparatorarmen. AIC- og BIC-verdier for de ulike parametriske tilpasningene er presentert i Tabell 8.

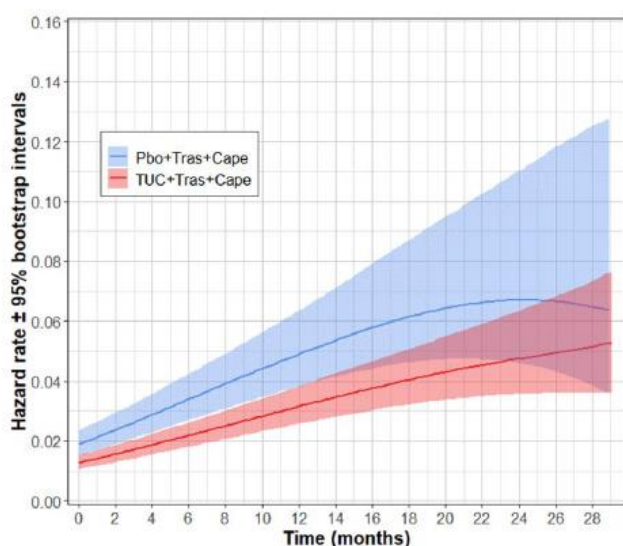
Tabell 8: AIC/ BIC-verdier ved ulike kurvetilpasning for OS for tucatinib- og placebokombinasjonen. Log-logistisk (i kursiv) er Seagen sitt basecase

Distribution	AIC			BIC			Mean OS tucatinib combination	Mean OS TRASCAP	Difference OS
	Tucatinib combination*	TRASCAP†	Total‡	Tucatinib combination*	TRASCAP†	Total‡			
Exponential	109.9	32.8	42.7	113.9	36.1	49.5	38.4	26.9	11.2
Weibull	94.9	12.4	7.0	102.6	19.1	20.5	27.1	19.1	8.0
Log-normal	107.7	14.7	22.3	115.7	21.3	35.8	55.0	27.1	28.2
Log-logistic	95.7	11.0	6.6	103.7	17.6	20.1	46.7	26.7	20.0
Gompertz	99.7	21.6	21.3	107.7	28.2	34.7	24.3	18.3	5.9
Generalised gamma	96.5	13.3	9.9	108.6	23.2	30.1	27.4	20.7	6.5

TRASCAP: Trastuzumab and capecitabine. *1100 was subtracted from the AIC/BIC for ease of interpretation, †700 was subtracted from the AIC/BIC for ease of interpretation, ‡1900 was subtracted from the AIC/BIC for ease of interpretation.

Weibull, loglogistisk og generalisert gamma er distribusjonene med best statistisk tilpasning til studiedata basert på AIC/BIC, men disse predikerer veldig ulike overlevelse over tid i modellen. Seagen argumenterer

for at Smoothed hasard plott for OS viser tilsvarende form på hasarden som PFS (se Figur 6) og at det er klinisk plausibelt at hasarden til OS følger hasarden til PFS. Selv om det er en antydning til at hasardformen for tukatinibarmen er noe ulik enn for placeboarmen, har Seagen valgt å anta at begge behandlingsarmer har den samme hasarden (og dermed den samme distribusjonen for modellering av OS) da ulik form kan forklares utfra færre dødsfall (mer umodne data) i tukatinibarmen. Seagen har valgt loglogistisk som distribusjon for modellering av OS fordi den har lave AIC-/BIC-verdier og fordi de hevder at loglogistisk gir den mest plausible framskrivningen av overlevelse, en unimodal form og konvergerende hasard over tid.



Figur 6: Smoothed hasard OS fra HER2CLIMB

Legemiddelverkets vurdering av OS

OS-data som inngår i den helseøkonomiske modellen er delvis modne, med henholdsvis 32 % og 42 % av inntrufne hendelser (død) i tukatinib- og placebokombinasjonsarmen og en median oppfølgingstid på 14 måneder (basert på datakutt i 2019). Som beskrevet ovenfor, godtar Legemiddelverket at det tidlige datakuttet ligger til grunn for framskrivning av effekt, men vi vil likevel se hen til overlevelsesdata fra det siste datakuttet (februar 2021) (10) i vår vurdering.

Legemiddelverket er enig med Seagen i at Weibull, loglogistisk og generalisert gamma kan være rimelige kurvevalg basert på AIC/BIC. Vi er imidlertid ikke enige i Seagens tolkning av hasarden til de to behandlingsarmene. Figur 6 viser tydelig at hasarden øker jevnt til og med måned 18. Selv om det er en tendens til at hasarden for tukatinibarmen synker etter dette, må dette tolkes med varsomhet siden konfidensintervallene er vide og overlappende. Distribusjoner som kan modellere en stigende hasard er Weibull, gamma og generalisert gamma. Som nevnt ovenfor, fremstår både Weibull og generalisert gamma som rimelige kurvevalg basert på AIC/BIC. Seagens innleverte modell inkluderte ikke funksjonen gamma. Legemiddelverket mener dette burde ha vært levert, men har ikke fulgt dette ytterligere opp.

Modellert hasard for generalisert gamma krysser over tid (dvs. at det over tid er større risiko for å dø i behandlingsarmen enn i komparatorarmen). Dette er ikke plausibelt, og Legemiddelverket utelukker derfor generalisert gamma som en aktuell kandidat for modellering av OS. Uten gamma, og etter

eksklusjon av generalisert gamma, står vi igjen med Weibull som distribusjonen med best intern validitet da den har god matematisk tilpasning (lave AIC/BIC-verdier og observert hasard i HER2CLIMB). Sammenlignet med Seagen sitt basecase, loglogistisk, gir Weibull relativt stor økning i IKER fordi den predikerer lavere langtidsoverlevelse og dermed lavere QALY-gevinst.

Legemiddelverket har sammenlignet overlevelse etter 2 år ved framskriving basert på Weibull og loglogistisk med rapportert overlevelse i oppdatert overlevelsesanalyse av HER2CLIMB (datakutt februar 2021) (10). Estimert OS-rate etter 2 år var 51 % i tukatinibarmen, og 40 % i placeboarmen. Både Weibull og loglogistisk predikerer overlevelse etter 2 år som samsvarer godt med det som observeres i studien for tukatinibarmen, mens overlevelse i placeboarmen synes å være noe underestimert (Tabell 9). Resultatene fra den oppdaterte analysen må ses i lys av at cross-over var tillatt etter en median oppfølgingstid på 14 måneder, noe som kan ha ført til at den relative forskjellen i overlevelse fremstår noe mindre enn hva som er reelt. Legemiddelverket mener derfor at oppdaterte overlevelsesdata er tilstrekkelig på linje med det som estimeres i den helseøkonomiske modellen ved bruk av både loglogistisk og Weibull, og ikke gir grunn til å velge den ene modellen over den andre.

Det er viktig å også se hen til klinisk plausibilitet (ekstern validitet). Tabell 9 viser estimert andel overlevende frem i tid i hver av behandlingsarmene ved de to funksjonene loglogistisk og Weibull.

Legemiddelverket har spurt kliniske eksperter hva de tror overlevelsen er over tid hos relevant pasientgruppe i dagens kliniske praksis. De angir at det er utfordrende å gi et presist anslag på hvor mange pasienter som er i live etter en gitt tid, men en kliniker trekker frem at det finnes eksempler på pasienter som lever lenge, men at ikke mange pasienter lever 10 år etter oppstart i tredje behandlingslinje. Dette taler for at Weibull predikerer en noe for konservativ overlevelse i modellen, da ingen pasienter er i live etter 10 år. På den annen side synes loglogistisk å gi en for optimistisk overlevelse, da den har en lang hale, med overlevende til og med etter 20 år i behandlingsarmen.

Basert på både intern og ekstern validitet, mener Legemiddelverket det er sannsynlig at overlevelsen vil være et sted mellom loglogistisk og Weibull, og velger derfor å vekte disse kurvene basert på de respektive AIC-verdiene som beskrevet av Jackson et al (11).

Tabell 9: Overlevelse i modellen ved de to parametriseringene loglogistisk og Weibull. Blå felter representerer Seagen sitt basecase

År	Loglogistisk			Weibull			Vektet*		
	Tukatinib	Placebo	Diff.	Tukatinib	Placebo	Diff.	Tukatinib	Placebo	Diff.
1	74 %	65 %	9 %	75 %	67 %	8 %	75 %	66 %	9 %
2	49 %	33 %	16 %	47 %	30 %	17 %	48 %	31 %	17 %
5	18 %	8 %	11 %	7 %	1 %	7 %	13 %	4 %	9 %
10	7 %	2 %	5 %	0 %	0 %	0 %	4 %	1 %	3 %
15	4 %	1 %	3 %	0 %	0 %	0 %	2 %	1 %	2 %

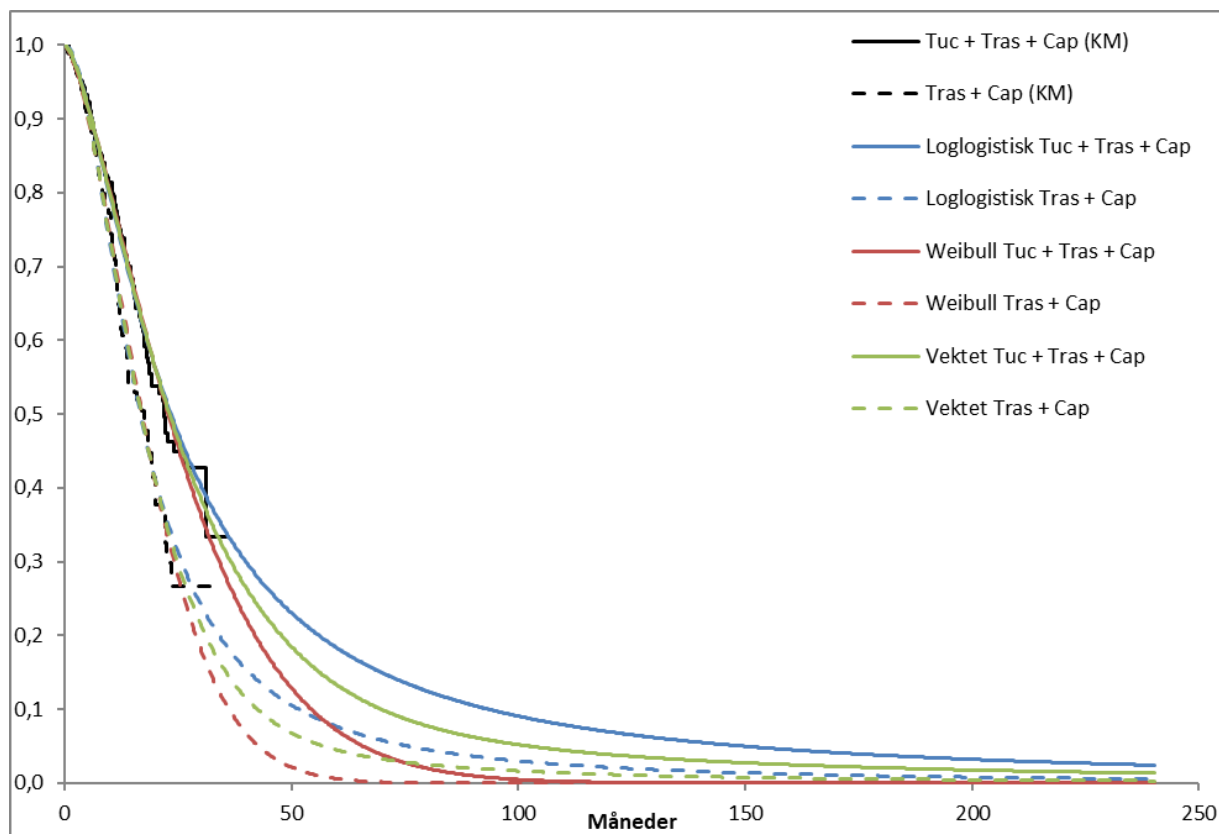
Weibull 45 % og loglogistisk 55 % i begge behandlingsarmer, basert på AIC-verdier.

Vektene for tukatinib-, placeboarmen og totalt er vist i Tabell 10. Vi har valgt å vekte basert på totale AIC-verdier, dvs. den samme vekten for begge behandlingsarmer siden vekting basert på de ulike behandlingsarmene gir kryssende hasarder over tid. KM-data og ekstrapolering basert på Weibull og loglogistisk fordeling, samt vektet fordeling (basert på AIC) for behandlingsarmene er vist i Figur 7.

Tilsvarende hasarder er i Figur 15, Appendiks 2. Merk at beregning av en vektet IKER optimalt gjøres ved å vekte kostnadene og helseeffektene for hver individuelle parametriske funksjon. Dette fordi kostnadene og helseeffektene kan være ikke-lineære funksjoner av modellparameterne. Legemiddelverket har som en forenkling i denne saken vektet de parametriske funksjonene først, for så å beregne kostnader og helseeffekter basert på en vektet overlevelseskurve fordi dette ga tilnærmet like resultater som ved vektning av kostnader og helseeffekter.

Tabell 10: Statistisk tilpasning (AIC) og vektorer for utvalgte parametriske funksjoner for OS. Blå felter representerer Legemiddelverkets valg av vektorer.

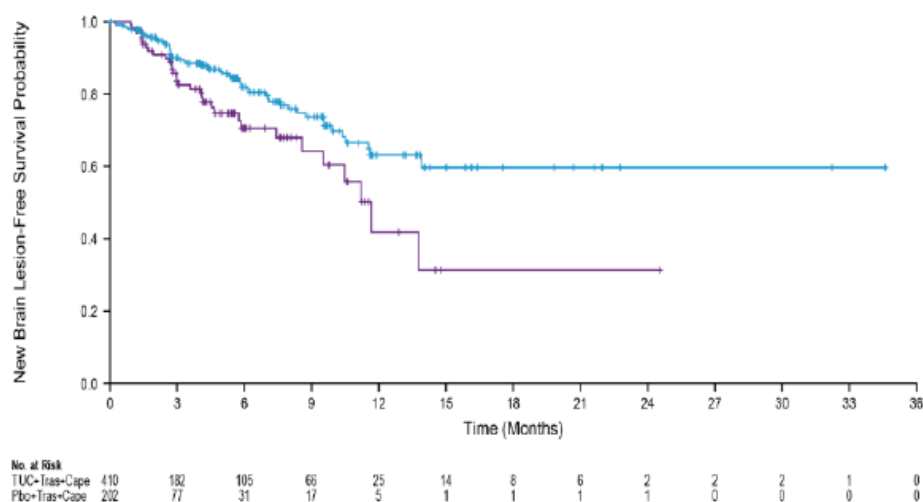
Fordeling	AIC	AIC-basert vekt
Tukatinib		
Weibull	94,9	60 %
Loglogistisk	95,7	40 %
Placebo		
Weibull	12,4	33 %
Loglogistisk	11	67 %
Totalt		
Weibull	7	45 %
Loglogistisk	6,6	55 %



Figur 7: Ekstrapolering av OS-kurver for distribusjonene loglogistisk, Weibull og vektet (basert på AIC). Loglogistisk er Seagen sitt basecase, mens de vektete kurvene er Legemiddelverkets hovedanalyse. Cap, kapecitabin; Tras, trastuzumab; Tuc, tukatinib.

Hjernemetastase

Seagen har antatt at pasienter som progredierer grunnet hjernemetastase har ulik ressursbruk og livskvalitet enn pasienter som progredierer av andre grunner, med bakgrunn i innspill innhentet av firma fra én norsk klinisk ekspert. Kaplan Meier-kurvene for tid til ny hjernelesjon eller død som anvist i Figur 8 er anvendt i modellen for å identifisere pasienter som progredierer med hjernemetastase. Fra måned 18 og måned 24 følger hhv. intervensjons- og komparatorarmen de respektive OS-kurvene for totalpopulasjonen i modellen (Figur 7).



Figur 8: Tid til ny lesjonsfri overlevelse: tid fra randomisering til ny eller progresjon av en lesjon eller død, utprøvert

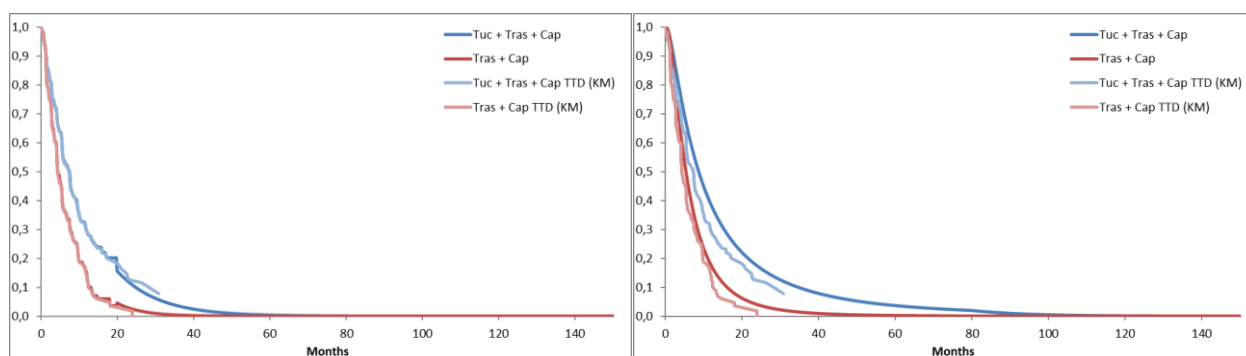
Legemiddelverkets vurdering av modellering av hjernemetastase

På forespørsel fra Legemiddelverket, har Seagen sendt inn en bedre beskrivelse for antagelser rundt modellering av hjernemetastase og hvordan dette harmonerer med klinisk praksis. De oppgir at den opprinnelige hensikten med modellen var å ha ulike helsetilstander for PFS med og uten hjernemetastaser. Basert på innspill fra kliniske eksperter Seagen har kontaktet, blir ikke pasientene differensiert etter hvorvidt de har hjernemetastaser eller ikke i klinisk praksis siden det ikke foregår rutinemessig screening etter hjernemetastaser. I innsendt analyse er det derfor kun én helsetilstand for PFS siden pasienter i norsk klinisk praksis er antatt å ha det samme forløpet før progresjon. Forskjeller i helsenytte og kostnader er inkorporert i modellen kun for pasienter som progredierer grunnet hjernemetastaser da disse pasientene er symptomatiske og mottar ulik behandling enn pasienter som progredierer av andre årsaker. Kliniske eksperter Legemiddelverket har kontaktet angir også at pasientene kun vil bli undersøkt for hjernemetastaser dersom det foreligger symptomer. Videre mener de at det er et rasjonale for at disse pasientene har redusert livskvalitet da det er større vital trussel og flere symptomer som kvalme, hodepine og anfall. Legemiddelverket synes Seagen sine argumenter for valg av modellering av pasienter som har progrediert virker rimelige og velger å beholde Seagens antagelser i sin hovedanalyse. Det er imidlertid ønskelig å påpeke at det er svært få pasienter igjen i KM-kurvene for tidspunktet differensieringen av hjernemetastase ikke lenger er modellert (hhv. 18 måneder og 24 måneder for placebo- og tukatinibarmen), som medfører noe usikkerhet knyttet til modelleringen av progresjon grunnet hjernemetastase på slutten. Legemiddelverket vil presentere et scenario der progresjon grunnet hjernemetastaser ikke er inkludert i analysen for å illustrere innvirkningen dette har på resultatet i kapittel 4.2.3.

Behandlingsvarighet

Alternativer for modellering av behandlingsvarighet i innsendt modell er extended mean, restricted mean basert på tid til diskontinuering (TTD) kurver eller ved å bruke de ekstrapolerte PFS-kurvene som beskrevet over. På forespørsel fra Legemiddelverket, har Seagen sendt inn en beskrivelse av forskjellen mellom de tre ulike metodene samt en begrunnelse for valg av modellering av behandlingsvarighet. Behandlingsvarighet som følger PFS-kurven tillater ikke seponering grunnet bivirkninger da dette

modelleringsalternativet antar at alle pasienter som ikke har progrediert eller dødd fortsatt står på behandling. Seagen hevder derfor at dette er «øvregrense» for behandlingsvarighet. Behandlingsvarighet etter restricted mean følger KM-kurvene for behandlingsvarighet i HER2CLIMB. Modellering av behandlingsvarighet med «extended mean» tar utgangspunkt i KM-data for tid til diskontinuering (TTD) og er tilpasset en eksponentiell fordeling. Seagen mener derfor at extended mean gir det beste estimatet for behandlingsvarighet. Behandlingsvarighet basert på extended mean og parametriserte PFS-kurver opp mot TTD-KM-kurver er vist i Figur 9.



Figur 9: Behandlingsvarighet i innsendt modell extended mean basert på TTD til venstre og parametriserte PFS-kurver til høyre, begge opp mot TTD-Kaplan-Meier (KM) kurver fra HER2CLIMB. Cap: kapecitabin, Tras: trastuzumab, Tuc: tukatinib.

Legemiddelverkets vurdering av behandlingsvarighet

Det hadde vært ønskelig om Seagen hadde sendt inn vurdering av ekstrapolering av TTD-kurvene tilsvarende som for OS- og PFS-data, men Legemiddelverket har ikke etterspurt dette. De har imidlertid levert inn tre ulike modelleringsalternativer, og valg mellom disse gir store utslag på IKER. Siden kurven for behandlingsvarighet for tukatinibarmen fra HER2CLIMB ikke er fullstendig, kan vi utelukke restricted mean som valg for modellering av behandlingsvarighet da dette fører til en vesentlig underestimering av legemiddelkostnader for tukatinibkombinasjonen. Bruk av PFS-kurven, vil på den annen side føre til en overestimering av kostnader siden den ligger over TTD observert i HER2CLIMB, som vist i Figur 9. Dette er som forventet da pasienter kan avslutte behandling av andre grunner enn progresjon eller død, som for eksempel bivirkninger. Blant de tre valgene for behandlingsvarighet Legemiddelverket har fått presentert, er extended mean det beste alternativet siden dette passer best med de observerte TTD studiedata, og Legemiddelverket velger derfor å beholde dette i sin hovedanalyse. Vi kan imidlertid ikke utelukke at en annen funksjon enn eksponentiell kan være et bedre alternativ for ekstrapolering av TTD-KM-data. Spesielt siden PFS er ekstrapolert med en lognormal funksjon, som gir lenger hale enn en eksponentiell funksjon. Det er mulig at halen til behandlingsvarighet reelt er noe lengre enn hva som modelleres med extended mean. Legemiddelverket vil presentere en scenarioanalyse som viser resultatet i analysen ved å bruke modellerte PFS-kurver som valg for behandlingsvarighet i Kapittel 4.2.3.

Oppsummering Legemiddelverkets vurdering

HER2CLIMB viser statistisk signifikante gevinster i både PFS og OS for pasienter behandlet med tukatinib + kapecitabin + trastuzumab sammenlignet med kapecitabin + trastuzumab alene hos pasienter med avansert brystkreft tidligere behandlet med minst to HER2-rettete terapier. Utfallsmålene som inngår i den kliniske studien og i helseøkonomisk modell anses relevante for metodevurderingen og er data er relativt modne. Legemiddelverket har valgt å bruke Seagens antagelser for modellering av PFS, progresjon grunnet hjernemetastase og behandlingsvarighet. Valg av OS har vi valgt å endre til vektete kurver basert på AIC-verdier for Weibull og loglogistisk da vi tror overlevelsen ligger et sted mellom disse to.

Oppsummert gir dette følgende funksjoner for PFS, OS og behandlingsvarighet i Legemiddelverkets hovedanalyse:

- PFS tukatinib: Fullparametrisert, stratifisert lognormal
- PFS placebo: Fullparametrisert, stratifisert lognormal
- OS tukatinib: Vektet fordeling basert på AIC: 45 % Weibull og 55 % loglogistisk
- OS placebo: Vektet fordeling basert på AIC: 45 % Weibull og 55 % loglogistisk
- Progresjon grunnet hjernemetastase: Direkte KM-kurver
- Behandlingsvarighet: «Extended mean» basert på TTD data

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Observerte bivirkninger fra HER2CLIMB for ITT-OS populasjonen er vist i Tabell 11. Analysene av sikkerhet baserer seg på bivirkninger observert hos alle pasienter som mottok én dose, uavhengig av behandlingsarm. Median behandlingseksposering for ITT-PFS populasjonen var 7,3 måneder hos pasienter som mottok tukatinibkombinasjonen og 4,4 måneder hos pasienter som mottok placebokombinasjonen. For populasjonen i sikkerhetsanalysene var median behandlingseksposering 5,8 måneder og 4,4 måneder for henholdsvis tukatinib- og placebokombinasjonsarmen. Ved datakuttet stod fortsatt 118 (28 %) pasienter på behandling med tukatinibkombinasjonen og 27 (13,4 %) pasienter på behandling med placebokombinasjonen. Dosemodifikasjoner og seponering av behandling grunnet bivirkninger var høyere i tukatinibarmen enn i placeboarmen, se Tabell 12.

De hyppigst rapporterte bivirkningene av grad 3 og 4 (≥ 5 %) hos pasienter behandlet med tukatinib, er diaré, økt alanin aminotransferase (ALAT) og økt aspartat aminotransferase (ASAT) (5). I HER2CLIMB var andelen pasienter som opplevde en eller flere bivirkninger uavhengig av årsak relativt lik mellom behandlingsarmene (99,3 % i intervensjonsarmen mot 97,0 % i komparatorarmen). En litt større andel sluttet på behandling med tukatinib enn med placebo (5,7 % vs. 3,6 %).

For pasienter behandlet med tukatinib i kombinasjon med trastuzumab og kapecitabin forekom bivirkninger grad ≥ 3 hos 55 %, sammenlignet med 49 % for pasienter behandlet med placebo i kombinasjon med trastuzumab og kapecitabin. De vanligste bivirkningene grad ≥ 3 ved kombinasjonsbehandling var diare (13 % i tukatinibarmen vs. 9 % i placeboarmen), og hånd-fot syndrom (13 % i tukatinibarmen vs. 9 % i placeboarmen), se Tabell 11.

Tabell 11: Bivirkninger som oppstod hos minst 20 % av pasientene i tucatinib-armen i HER2CLIMB.

Event	Tucatinib-Combination Group (N=404)		Placebo-Combination Group (N=197)	
	Any Grade	Grade \geq 3	Any Grade	Grade \geq 3
	<i>number of patients (percent)</i>			
Any adverse event	401 (99.3)	223 (55.2)	191 (97.0)	96 (48.7)
Diarrhea	327 (80.9)	52 (12.9)	105 (53.3)	17 (8.6)
PPE syndrome	256 (63.4)	53 (13.1)	104 (52.8)	18 (9.1)
Nausea	236 (58.4)	15 (3.7)	86 (43.7)	6 (3.0)
Fatigue	182 (45.0)	19 (4.7)	85 (43.1)	8 (4.1)
Vomiting	145 (35.9)	12 (3.0)	50 (25.4)	7 (3.6)
Stomatitis	103 (25.5)	10 (2.5)	28 (14.2)	1 (0.5)
Decreased appetite	100 (24.8)	2 (0.5)	39 (19.8)	0
Headache	87 (21.5)	2 (0.5)	40 (20.3)	3 (1.5)
Aspartate aminotransferase increased	86 (21.3)	18 (4.5)	22 (11.2)	1 (0.5)
Alanine aminotransferase increased	81 (20.0)	22 (5.4)	13 (6.6)	1 (0.5)

* Listed are adverse events that were reported in at least 20% of the patients in the tucatinib-combination group. Safety analyses included all the patients who received at least one dose of any trial drug or placebo. Data are reported according to preferred terms in the *Medical Dictionary for Regulatory Activities*, version 22.0. PPE denotes palmar–plantar erythrodysesthesia.

Tabell 12: Seponering av legemidler grunnet bivirkninger fra HER2CLIMB studien

	Tucatinib-Combination (N=404)	Placebo Combination (N=197)
Patients who discontinued any study treatment due to TEAE	45 (11.1)	19 (9.6)
Patients who discontinued tucatinib/placebo	23 (5.7)	6 (3.0)
Patients who discontinued capecitabine	41 (10.1)	18 (9.1)
Patients who discontinued trastuzumab	18 (4.5)	5 (2.5)
Patients with TEAEs resulting in tucatinib/placebo dose modification	220 (54.5)	81 (41.1)
Dose withheld	216 (53.5)	80 (40.6)
Dose reduced	84 (20.8)	21 (10.7)
Patients with TEAEs resulting in capecitabine dose modification	313 (77.5)	122 (61.9)
Dose withheld	276 (68.3)	113 (57.4)
Dose reduced	243 (60.1)	77 (39.1)
Patients with TEAEs resulting in trastuzumab dose modification ^a	104 (25.7)	38 (19.3)
Dose withheld ^b	104 (25.7)	38 (19.3)

TEAE, treatment-emergent adverse event

^a Dose reduction for trastuzumab was not allowed per protocol.^b Dose withheld for trastuzumab included interruption during infusion.

Innsendt helseøkonomisk modell

Modellen inkluderer bivirkninger av grad 3 eller høyere som oppstod hos minst 2 % av pasientene i HER2CLIMB, se Tabell 13. I modellen er det antatt at hver bivirkning varer i 21 dager, og bivirkningene fører til økte kostnader. For ytterligere informasjon, se kapittel 4.1.2. I modellen er det ikke lagt inn reduksjon i helsenytte grunnet bivirkninger.

Tabell 13: Bivirkninger fra HER2CLIMB inkludert i den helseøkonomiske modellen

Adverse Event	Tucatinib combination	TRASCAP
Hand-foot syndrome	13.1%	9.1%
Diarrhea	12.9%	8.6%
Alanine aminotransferase increase	5.4%	0.5%*
Fatigue	4.7%	4.1%
Aspartate aminotransferase increase	4.5%	0.5%*
Anemia	3.7%	2.5%
Nausea	3.7%	3.0%
Vomiting	3.0%	3.6%
Stomatitis	2.5%	0.5%
Source:	Murthy et al. (2020) [7]	Murthy et al. (2020) [7]

*Not included in the model for TRASCAP <1%

Legemiddelverkets vurdering

Sikkerhetsprofilen er på linje med andre HER2-rettede TKI-behandlinger. Selv om tukatinib er en tilleggsbehandling, ser det ikke ut til at tukatinib i kombinasjon med trastuzumab og kapecitabin medfører vesentlig flere alvorlige bivirkninger enn ved placebo i kombinasjon med trastuzumab og kapecitabin.

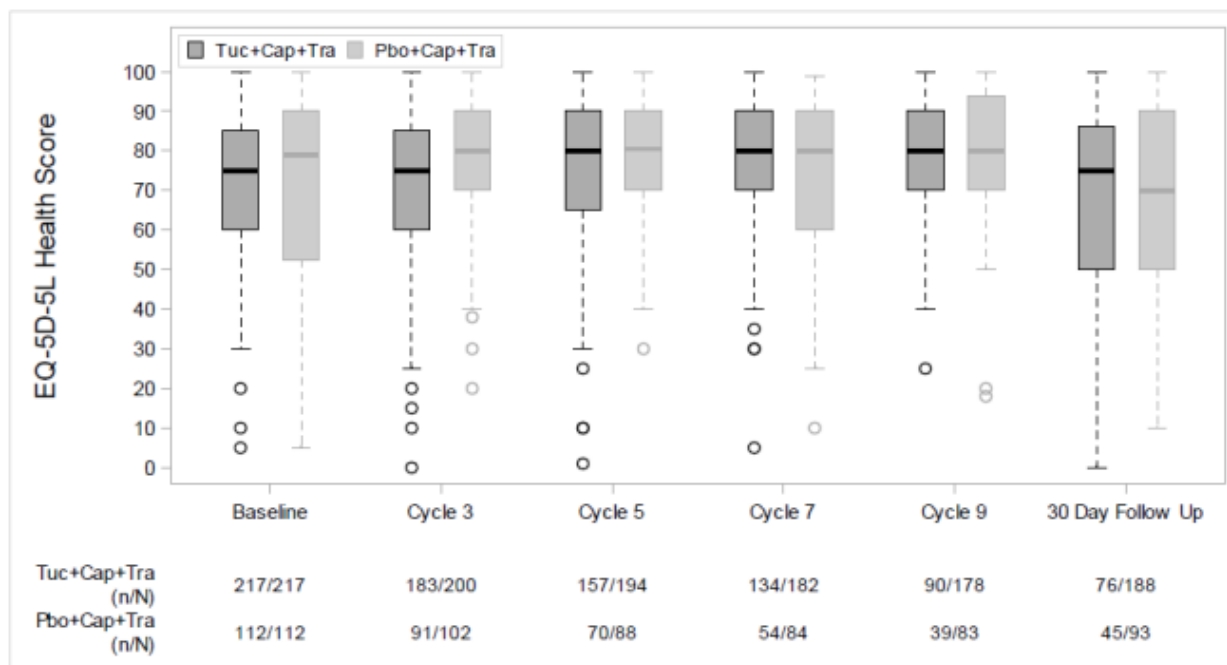
Legemiddelverket godtar modelleringen av bivirkninger.

3.4.3 Helsenytt/helsetap

Innsendt dokumentasjon

Informasjon om helserelatert livskvalitet ble innhentet fra i overkant av halvparten av pasientene i HER2CLIMB-studien og målt med EuroQoL 5 dimensjoner (EQ-5D-5L) instrumentet. Livskvalitetsdata samlet inn med EQ-5D-5L i HER2CLIMB er verdsatt med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-5L-tariffer (12), og konvertert til EQ-5D-3L etter metoden til van Hout et al (13).

EQ-5D-5L verdier for de ulike syklusene fra HER2CLIMB-studien er vist i Figur 10. CHMP har konkludert med at det ikke var noen forskjeller av betydning mellom de to behandlingsarmene når det kommer til helserelatert livskvalitet (1).



Baseline was defined as most recent non-missing assessment on or before first dose date.

n/N: n is the number of subjects who completed the survey. N is the number of subjects who completed baseline survey and are still on study. Cycles where the number of subjects in each arm remained $\geq 20\%$ of initial cohort size are presented.

The length of the box represents the interquartile range (the distance between the 25th and 75th percentiles). The horizontal line in the box interior represents the group median. The whiskers extend to the group minimum and maximum values.

Figur 10: EQ-5D-5L fra HERCLIMB-studien. Hentet fra (1).

Fordi EQ-5D-5L-data ble inkludert som et utfallsmål etter en protokollendring, foreligger det kun data på helsenytte for litt i overkant av halvparten av pasientene (331 av 612 pasienter hvorav 218 var i tukatinibarmen armen og var i 112 i placeboarmen). For å undersøke om det var forskjeller mellom pasientene det ble samlet inn livskvalitetsdata på og pasientene det ikke ble samlet inn data på, som kan ha forårsaket skjevheter, har Seagen undersøkt om det er forskjeller i kjente pasientkarakteristika mellom de ulike pasientgruppene, presentert i Tabell 14. Seagen argumenterer for at registrerte pasientkarakteristika var like mellom de ulike subgruppene.

Tabell 14: Pasientkarakteristika i hele studiepopulasjonen, subpopulasjonene med livskvalitetsdata (HRQoL) samt subpopulasjonen uten HRQoL data

		Total Study Population		HRQoL Sub population		Missing HRQoL Subpopulation	
		Tucatinib combination (n=410)	TRASCAP (n=202)	Tucatinib combination (n=218)	TRASCAP (n=113)	Tucatinib combination (n=192)	TRASCAP (n=89)
Age (years), median (range)		55.0 (22, 80)	54.0 (25, 82)	55.0 (22, 79)	54.0 (25, 76)	53.5 (32, 80)	54.0 (31, 82)
Female, n (%)		407 (99.3)	200 (99.0)	217 (99.5)	111 (98.2)	190 (99.0)	89 (100)
ECOG PS, n (%)	0	204 (49.8)	94 (46.5)	106 (48.6)	52 (46.0)	98 (51.0)	42 (47.2)
	1	206 (50.2)	108 (53.5)	112 (51.4)	61 (54.0)	94 (49.0)	47 (52.8)
Stage IV at initial diagnosis, n (%)		143 (34.9)	77 (38.1)	77 (35.3)	40 (35.4)	66 (34.4)	37 (41.6)
Histology, n (%)	ER and/or PR positive	243 (59.3)	127 (62.9)	135 (61.9)	71 (62.8)	108 (56.3)	56 (62.9)
	ER and PR negative	161 (39.3)	75 (37.1)	79 (36.2)	42 (37.2)	82 (42.7)	33 (37.1)
Prior lines of therapy, median (range)	Overall	4.0 (2, 14)	4.0 (2,17)	4.0 (2, 11)	4.0 (2, 12)	4 (2, 14)	3.0 (2, 17)
	Metastatic setting	3.0 (1, 14)	3.0 (1, 13)	3.0 (1, 11)	3.0 (1, 11)	2.5 (1, 14)	3.0 (1, 13)
Presence/history of brain metastases		198 (48.3)	93 (46.0)	107 (49.1)	57 (50.4)	91 (47.4)	36 (40.4)

Cape: capecitabin. ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group. ER: estrogen receptor. Pbo: placebo. PR: progesterone receptor. Tras: trastuzumab. Tuc: tucatinib

Seagen har også sent inn data for etterlevelse av EQ-5D ved de ulike oppfølgingscyklusene i de to ulike behandlingsarmene, presentert i Tabell 15. Som tabellen viser, går etterlevelsen ned ettersom behandlingscyklusene øker.

Tabell 15: Etterlevelse av EQ-5D ved de ulike oppfølgingsstidspunktene hos de to ulike behandlingsarmene

Timepoint	Tucatinib combination	TRASCAP
	N=198	N=93
	Completed at baseline	Completed at baseline
	213 (52.0%)	112 (55.4%)
Cycle 3	175/197 (88.8%)	89/102 (87.3%)
Cycle 5	152/191 (79.6%)	71/88 (80.7%)
Cycle 7	130/179 (72.6%)	54/84 (64.3%)
Cycle 9	86/175 (49.1%)	38/83 (45.8%)
30-day follow-up (progressed)	72/185 (38.9%)	42/93 (45.2%)

Numerator is # of patients who completed the EQ-5D survey in that cycle. Denominator is # of patients who completed the baseline survey and were still on treatment.

Innsendt helseøkonomisk modell

Seagen har tilgjengeliggjort både behandlingsuavhengige og behandlingsspesifikke nyttevekter i modellen (presentert i Tabell 16), hvorav de uavhengige nyttevektene er brukt i Seagen sitt basecase uten begrunnelse for valg. De uavhengige nyttevektene er kalkulert etter en «repeated measure» regresjonsmodell for å korrigere for verdier som er samlet inn gjentatte ganger. De behandlingsspesifikke nyttevektene er imidlertid kalkulert etter ulike behandlingssykluser, der den siste behandlingssyklusen (syklus 7+) er gjeldene fra syklus 7 og ut for den progresjonsfrie helsetilstanden. I modellen er det antatt et nyttetap for pasienter som progredierer med hjernemetastaser, også hentet fra HER2CLIMB. Etter dialog med Legemiddelverket har Seagen sendt inn en oppdatert modell med et annet nyttevektssett enn i den opprinnelige innsendelsen. Det er nyttevektene fra den oppdaterte modellen som presenteres.

Tabell 16: Nyttevekter fra HER2CLIMB tilgjengelig i oppdatert innsendt modell (uavhengige nyttevekter er Seagens basecase). Cap: capecitabin, Tras: trastuzumab, Tuc: tucatinib.

Helsetilstand	Gjennomsnitt (SD)	
<i>Uavhengige nyttevekter</i>		
Progresjonsfri	0,762	
Progrediert	0,698	
Nyttetap ved hjernemetastase	-0,151 (0,520)	
<i>Behandlingsspesifikke nyttevekter</i>	<i>Tuc + tras + cap</i>	<i>tras + cap</i>
Progresjonsfri, syklus 1 til 2	0,738 (0,202)	0,733 (0,226)
Progresjonsfri, syklus 3 til 4	0,748 (0,200)	0,770 (0,208)
Progresjonsfri, syklus 5 til 6	0,763 (0,222)	0,765 (0,210)
Progresjonsfri, syklus 7+	0,798 (0,184)	0,744 (0,248)
Progrediert	0,653 (0,336)	0,698 (0,246)

Seagen har antatt at effekten bivirkninger har på helse relatert livskvalitet er inkludert i nyttevektene fra HER2CLIMB-studien, og har derfor ikke lagt inn nyttetap knyttet til bivirkninger i modellen.

På forespørsel fra Legemiddelverket, ble nyttevektene i modellen aldersjustert iht. Legemiddelverkets Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler (14).

Legemiddelverkets vurdering

Behandlingsuavhengige nyttevekter

Legemiddelverket foretrekker at det benyttes samme livskvalitetsvekter for samme tilstand, med mindre bruk av behandlingsspesifikke vekter er godt begrunnet ut fra dokumentasjon og klinisk plausibilitet, og aksepterer derfor bruk av behandlingsuavhengige nyttevekter i Seagens basecase.

Det er en styrke at det er innhentet livskvalitetsvekter direkte fra HER2CLIMB-studien med det foretrukne instrumentet, EQ-5D, i henhold til Legemiddelverkets Retningslinjer (15). Det er en svakhet at det foreligger data på helse relatert livskvalitet for kun halvparten av pasientene i studien. Seagen har undersøkt om det er noe som har skapt skjevheter hos pasientene som har besvart spørreskjemaene versus de som ikke har besvart skjemaene, og de har angitt at det ikke er noe som tyder på at det foreligger skjevheter basert på kjente pasientkarakteristika. Seagen har imidlertid ikke sendt inn en vurdering av om det er forskjeller mellom pasientene som fullførte spørreskjemaene ved de ulike behandlingssyklusene og om det kan ha skapt en skjevhet i datasettet for syklusene med dårligere

etterlevelse (Tabell 15). Det er derfor uvisst om det er skjevheter i pasientgruppene som ligger til grunn for nyttevektene samlet inn i de senere syklusene. Legemiddelverket har etterspurt en del avklaringer rundt nyttevektene da de opprinnelige nyttevektene (ikke vist her) syntes å være noe høye. Etter å ha blitt spurt om begrunnelse på hvorfor det var forskjeller mellom nyttevektene i innsendelsen til Legemiddelverket sammenlignet med til NICE (National Institute for Health and Care Excellence, den britiske etaten for metodevurderinger) (16), sendte Seagen en oppdatert modell med de samme nyttevektene som levert til NICE uten en ytterligere forklaring på hvorfor det var forskjeller. Da de oppdaterte uavhengige nyttevektene synes å være mer klinisk plausible har Legemiddelverket valgt å godta disse, men mangelen på forklaring på hvordan Seagen har kommet frem til disse verdiene tilfører usikkerhet knyttet til nyttevektene. Nyttetekten for «progresjonsfri» er i tråd med en tidligere metodevurdering (Kadcyla 2014 (17)), for tilsvarende pasientpopulasjon, men i en tidligere behandlingslinje. Nyttetekten for «progresjon» er imidlertid en god del høyere i denne metodevurderingen (0,698) enn for Kadcyla (0,532). Vi vil derfor presentere et scenario i Kapittel 4.2.3 med nyttevekten fra Kadcyla for «progresjon» for å belyse hvordan dette påvirker resultatene i analysen.

Nyttetap knyttet til hjernemetastaser

Seagen har ettersendt en beskrivelse på hvordan de har kommet frem til nyttetapet knyttet til hjernemetastase. Det er kalkulert etter differansen på EQ-5D data mellom pasienter som progredierer med hjernemetastase (n = 20) versus de som progredierer av andre årsaker (n = 75). Seagen trakk også frem at det er klinisk plausibelt med en antagelse om ekstra nyttetap for pasientene som progredierer med hjernemetastase siden disse pasientene har en større reduksjon i livskvalitet enn pasienter som progredierer av andre årsaker. Klinikere legemiddelverket har kontaktet støtter dette. Pasientene med hjernemetastase har større vital trussel og flere symptomer som kvalme, hodepine, anfall, med mer. Legemiddelverket godtar derfor nyttetapet, men kommer til å utføre en sensitivetsanalyse i kapittel 4.2.3 for å illustrere usikkerheten knyttet til punkttestimatet som følge av små pasienter.

Nyttetap knyttet til bivirkninger:

Seagen har ikke modellert nyttetap som følge av bivirkninger, og mener effekten bivirkningene har på livskvalitet er ivaretatt av at det er brukt livskvalitetsvekter fra HER2CLIMB.

Det er likevel mulig å legge inn vekter for redusert nytte knyttet til bivirkninger. Legemiddelverket har undersøkt effekten av å legge inn nyttetap brukt i andre metodevurderinger, og ser at dette har minimal innvirkning for resultatet i modellen. Legemiddelverket godtar derfor at nyttetap knyttet til bivirkninger ikke modellers eksplisitt i analysen.

Legemiddelverket godtar de innsendte livskvalitetsdataene.

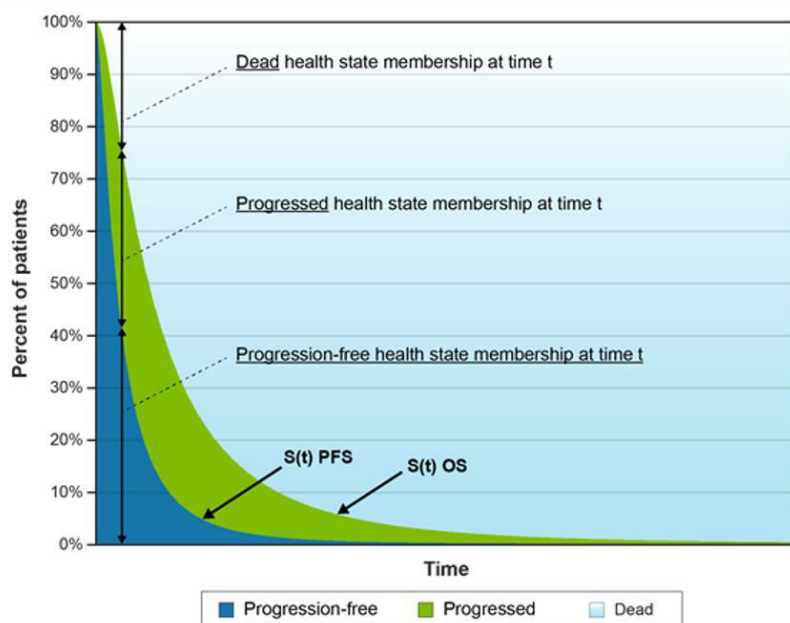
4 ØKONOMISK ANALYSE

I den økonomiske analysen sammenlignes tukatinib kombinert med trastuzumab og kapecitabin med trastuzumab og kapecitabin alene for pasienter med avansert HER2-positiv brystkreft, som har fått minst 2 anti-HER2 behandlingsregimer tidligere. Analysen er en kostnad-per-QALY-analyse (CUA).

4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

Modellbeskrivelse

Innsendt helseøkonomisk modell er en arealet-under-kurven (AUC) modell bestående av fire gjensidig ekskluderende stadier. Dette er helsetilstandene progresjonsfri overlevelse (PFS), progresjon grunnet hjernemetastase, progresjon av andre årsaker og død. Struktur på en standard AUC-modell er illustrert i Figur 11. Figuren avviker noe fra faktisk innsendte modell siden den ikke illustrerer progresjon grunnet hjernemetastase.



Figur 11: Illustrasjon av modellstruktur for den helseøkonomiske analysen innsendt av Seagen

Alle pasientene starter i stadiet PFS ved behandlingsstart og mottar enten behandling med tukatinib + trastuzumab + kapecitabin eller trastuzumab + kapecitabin. Pasientene forblir i denne tilstanden inntil sykdomsprogresjon med hjernemetastase, sykdomsprogresjon av andre årsaker eller død, basert på de respektive Kaplan-Meier kurvene fra HER2CLIMB-studien (se Kapittel 3.4.1). Ved sykdomsprogresjon kan pasientene motta senere behandlingslinjer av kreftlegemidler eller støttebehandling. Kostnader og helseeffekter (nyttevekter) tilordnes separat for hver helsetilstand og summeres per behandlingsarm ut modellens tidshorisont. Sykluslengde er 1 uke og det er ikke anvendt halvsyklus-korreksjon.

Legemiddelverkets vurdering

Den innsendte AUC-modellen er en veletablert måte å modellere sykdomsprogresjon på innen onkologi. Modellen er transparent og tillater i tilstrekkelig grad endring av input og relevante parametere. Siden sykluslengden er relativt kort, godtas det at halvsyklus-korreksjon ikke er anvendt.

Legemiddelverket godtar den innsendte modellen.

4.1.1 Analyseperspektiv

Den helseøkonomiske analysen er gjort i et utvidet helsetjenesteperspektiv. Modellen har en tidshorisont på 20 år. Både kostnader og nytte diskonteres med 4 % årlig.

Legemiddelverkets vurdering

Analyseperspektivet og diskonteringsraten følger Legemiddelverkets retningslinjer (14).

Legemiddelverket godtar analyseperspektivet.

4.1.2 Kostnader

Den helseøkonomiske modellen inkluderer direkte behandlingskostnader som legemiddelkostnader, administrasjonskostnader, kostnader ved oppfølging/monitorering, kostnader relatert til behandling av bivirkninger og kostnader i livets sluttfase.

Behandlingskostnader

Innsendt dokumentasjon

Legemiddelprisene i firmaets basecase er hentet fra Legemiddelverkets nettsider (18), og er basert på apotekets maksimale utsalgspris (maks AUP) uten merverdiavgift (mva.), se Tabell 17. Legemiddelverket har oppdatert til gjeldende refusjonspris for letrozol og endret pakningsstørrelsen samt pakningsprisen for loperamid. Disse endringene er markert med fet skrift i tabellen.

Tabell 17: Legemiddelpriser (NOK, maks AUP uten mva.) i innsendt modell gjeldene fra juni 2022.

Virkestoff	Styrke	Antall	Legemiddelform	Pakningspris (AUP uten mva.)
Tukatinib	150 mg	84	Tablett	66 801
Kapicitabin	500 mg	120	Tablett	1 755
Trastuzumab IV	150 mg	1	Pulver til konsentrat til infusjonsvæske	4 936
Trastuzumab SC*	600 mg	1	Injeksjonsvæske	14 784
Vinorelbin	30 mg	1	Kapsel	637
Eribulin	0,44 mg	2	Injeksjonsvæske	3 252
Lapatinib	250 mg	84	Tablett	10 349
Letrozol	2,5 mg	100	Tablett	880
Loperamid	2 mg	100	Tablett	83

* Det er antatt 0 % bruk av trastuzumab til subkutan administrering

Dosering av tukatinib-kombinasjonsbehandlingen og kombinasjonsbehandlingen kapecitabin + trastuzumab alene er i henhold til HER2CLIMB og preparatomtalen (5). Dvs. tukatinib 300 mg to ganger daglig peroralt, kapecitabin 1000 mg/m² peroralt to ganger daglig dag 1 til 14 hver 21 dager og trastuzumab 8 mg/kg intravenøst (IV) som initial dose og 6 mg/kg IV hver 21 dager etter det. Behandlingen forsetter inntil sykdomsprogresjon eller uakseptable bivirkninger, for mer informasjon se kapittel 3.2 og 3.3. Behandlingslengde er modellert som beskrevet i Kapittel 3.4.1. Seagen har gjort fratrukk i kostnad per behandlingssyklus basert på relativ doseintensitet fra HER2CLIMB på 88,5 % for tukatinib og 73,9 % for kapecitabin og trastuzumab i intervensjonsarmen, samt 79 % for kapecitabin og trastuzumab i komparatorarmen. For en tabellarisk oversikt over innsendt estimering av behandlingstkostnadene i modellen, se Tabell 18. Kostnadene er angitt etter 21-dagers behandlingssykluser og delt inn i uker for å samsvare med syklusvarigheten i modellen.

Tabell 18: Seagens antagelser for estimering av behandlingstkostnader per 21-dagers behandlingssyklus

Behandlingsarm	Dosering per behandlingssyklus	Relativ doseintensitet	Kostnad per behandlingssyklus
Tukatinib + kapecitabin + trastuzumab			
Tukatinib	42 doser a 300 mg	88,5 %	59 119
Kapecitabin	28 doser a 1800 mg	73,9 %	1 089
Trastuzumab IV (Syklus 1)	1 dose a 556 mg	100 %	18 295
Trastuzumab IV (Syklus 2+)	1 dose a 417 mg	73,9 %	10 140
Kapecitabin + trastuzumab			
Kapecitabin	28 doser a 1800 mg	79,0 %	1 164
Trastuzumab IV (Syklus 1)	1 dose a 556 mg	100 %	18 295
Trastuzumab IV (Syklus 2+)	1 dose a 417 mg	79,0 %	10 840

I sitt basecase har Seagen ikke tatt hensyn til svinn, hverken for legemiddelrester i hetteglass eller for tabletter. For infusjonsbehandling med trastuzumab er det inkludert administrasjonskostnader på kr 3 039 per administrasjon, hentet fra Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase i 2020 (19). Det er også lagt inn kostnader for bruk av loperamid for håndtering av diare, basert på bruken observert i HER2CLIMB.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket vet ikke hva relativ doseintensitet vil være i klinisk praksis, men det er forventet at noen pasienter vil ha behov for dosereduksjoner eller midlertidig seponering av behandling. Det vil i utgangspunktet være rimelig å godta reduksjon i legemiddelkostnader basert på RDI observert i den kliniske studien, da dette henger sammen med den observerte effekten. Legemiddelverket mener imidlertid at det også bør tas hensyn til legemiddelsvinn ved beregning av legemiddelkostnader.

I klinisk praksis blir ikke hetteglassene delt, så Legemiddelverket endrer modelleringen slik at det antas at hetteglasset blir brukt opp per administrering og svinn blir tatt hensyn til for IV-administrering. Modellen har ikke lagt til rette for at svinn tas hensyn til for pakninger av tukatinib. Det vil si at kostnadene er estimert ut ifra pris per tablett, og ikke hele pakninger. Siden en pakning er tilstrekkelig for en full 21-dagers behandlingssyklus, pakningene er priset slik at behandlingstkostnader per dosejustering blir lavere, og pasienten kan fortsette å bruke tabletter fra samme pakning selv ved dosereduksjon, mener Legemiddelverket at kostnader forbundet med legemiddelsvinn sannsynligvis ikke er betydelige som følge av dosereduksjoner. For pasienter som avslutter behandlingen midt i en 21-dagers behandlingssyklus,

ville det imidlertid ha vært ønskelig at hele pakninger ble modellert. I mangel på data for legemiddelsvinn grunnet seponering av behandling, har Legemiddelverket utført en scenarioanalyse, presentert i Kapittel 4.2.3, med 100 % RDI for å belyse hvilken effekt økt forbruk av tukatinib har på analysen. Det antas da at reduksjon av kostnader grunnet relativ doseintensitet lavere enn 100 % går opp i opp med økning i kostnader grunnet svinn. Rimeligheten av en slik antakelse er usikker. Ut over dette, mener Legemiddelverket at beregningen av legemiddelkostnadene i modellen virker rimelig. Valg av trastuzumab som intravenøs infusjon er i tråd med førstevalg i gjeldende LIS-avtale for onkologipreparater, og brukes også i Legemiddelverkets hovedanalyse.

Påfølgende behandling

Innsendt dokumentasjon

I HER2CLIMB fikk hhv. 70 % og 79 % av pasientene i tukatinib- og placebokombinasjonsarmene en eller flere påfølgende behandlinger. Mange pasienter fortsatte på trastuzumab-baserte behandlinger og nesten 20 % mottok en tyrosinkinasehemmer. Se Tabell 19 for informasjon om all påfølgende behandling fra HER2CLIMB.

Tabell 19: Påfølgende kreftbehandling i HER2CLIMB. Hentet fra (1).

	Tuc+Cap+Tra (N=410) n (%)	Pbo+Cap+Tra (N=202) n (%)	Total (N=612) n (%)
Subjects who have discontinued or never received tucatinib or placebo	292	175	467
Subjects who received one or more subsequent new anti-cancer systemic therapies ^a	202 (69.2)	139 (79.4)	341 (73.0)
Subjects who received one or more subsequent new anti-HER2 regimens ^a	164 (56.2)	119 (68.0)	283 (60.6)
Types of subsequent anti-HER2 agents received ^a			
Antibody	146 (50.0)	100 (57.1)	246 (52.7)
Trastuzumab	141 (48.3)	97 (55.4)	238 (51.0)
Pertuzumab	11 (3.8)	10 (5.7)	21 (4.5)
Margetuximab	5 (1.7)	4 (2.3)	9 (1.9)
ZW25	2 (0.7)	2 (1.1)	4 (0.9)
MCLA-128	0	1 (0.6)	1 (0.2)
Tyrosine kinase inhibitor	49 (16.8)	42 (24.0)	91 (19.5)
Lapatinib	37 (12.7)	32 (18.3)	69 (14.8)
Neratinib	11 (3.8)	11 (6.3)	22 (4.7)
Pozotinib	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Pyrotinib	1 (0.3)	0	1 (0.2)
			Page 1 of 12
	Tuc+Cap+Tra (N=410) n (%)	Pbo+Cap+Tra (N=202) n (%)	Total (N=612) n (%)
Subjects who received one or more subsequent new anti-HER2 regimens ^a (cont.)			
Antibody drug conjugate	11 (3.8)	15 (8.6)	26 (5.6)
T-DM1	5 (1.7)	5 (2.9)	10 (2.1)
DS-8201A	4 (1.4)	6 (3.4)	10 (2.1)
SYD985	3 (1.0)	3 (1.7)	6 (1.3)
DHES0815A	0	2 (1.1)	2 (0.4)
Subjects who received one or more subsequent new hormonal or CDK inhibitor therapies ^a	30 (10.3)	17 (9.7)	47 (10.1)
Subjects who received one or more subsequent new PD-1/PD-L1 inhibitor therapies ^a	10 (3.4)	3 (1.7)	13 (2.8)
Subsequent systemic anti-cancer treatments ever received, regimen name ^b			
5-Fluorouracil and Cyclophosphamide and Epirubicin	1 (0.5)	1 (0.7)	2 (0.6)
5-Fluorouracil and Cyclophosphamide and Methotrexate	1 (0.5)	0	1 (0.3)
5-Fluorouracil and Trastuzumab	0	1 (0.7)	1 (0.3)
ABBV-368	1 (0.5)	0	1 (0.3)
AZD2014 and AZD8186	1 (0.5)	0	1 (0.3)
			Page 2 of 12

Seagen har i den helseøkonomiske modellen ikke lagt til grunn påfølgende behandling som observert i HER2CLIMB, men har basert seg på antagelser fra en norsk klinisk ekspert om hvilke legemidler som mest sannsynlig vil bli gitt i påfølgende linjer i norsk klinisk praksis. For en oversikt over fordelingen av pasienter mellom disse alternativene, se Tabell 20. Kostnadene til påfølgende behandling er basert på både gjennomsnittlig behandlingsvarighet fra primærstudiene til de ulike legemidlene, og på fordelingen av pasientene på de ulike behandlingsregimene. Det er antatt at pasientene i både tukatinibarmen og placeboarmen mottar lik andel av de ulike alternativene for behandling etter progresjon.

Tabell 20: Seagens antagelser for kostnader relatert til påfølgende behandling

Behandling	Dosering per behandlingssyklus	Gjennomsnittlig varighet	Kostnad per syklus	Kostnad per måned	Andel pasienter	Kilde
Trastuzumab IV (Syklus 1)	1 dose a 556 mg	5,7	18 295	18 295	60 %	HER2CLIMB-studien (9)
Trastuzumab IV (Syklus 2+)	1 dose a 417 mg	5,7	10 140	83 771	60 %	
Lapatinib	21 doser a 1250 mg	4,4	12 936	82 497	1 %	NALA-studien (20)
Vinorelbine IV, 1st three weeks	3 doser a 108 mg	8,7	6 880	6 880	35 %	Retrospektiv studie (21)
Vinorelbine IV cycle 2+	3 doser a 144 mg	8,7	9 173	86 319	35 %	
Eribulin IV	2 doser a 2 mg	4,5	16 363	106 723	20 %	EMBRACE-studien (22)
Letrozole	21 doser a 3 mg	20	281	8 273	5 %	eLEcTRA-studien (23)

Legemiddelverkets vurdering

I HER2CLIMB fikk en større andel i placeboarmen påfølgende behandling enn i tukatinibarmen. Det var i tillegg en større andel pasienter som fikk lapatinib i HER2CLIMB enn det legges til grunn i den helseøkonomiske modellen (12,7 % i tukatinib- og 18,3 % i placeboarmen). Som hovedregel foretrekker Legemiddelverket at behandlingen som ligger til grunn for effekt fra studien samsvarer med kostnadene i modellen for å sikre intern validitet, også når det gjelder påfølgende behandling. I dette tilfellet har Seagen valgt å vektlegge ekstern validitet (klinisk praksis) i større grad. De fleste preparatene som inngår som påfølgende behandling i den helseøkonomiske modellen er nevnt i Handlingsprogrammet og er aktuelle behandlingsregimer for pasienter med HER2+ metastatisk brystkreft i norsk klinisk praksis. I fjerde og senere behandlingslinjer får imidlertid trolig en større andel kjemoterapi enn HER2-rettede terapier. Kilde for behandlingsvarigheten i behandlingsregimene er stort sett hentet fra primærstudiene som er i tidligere behandlingslinjer. Behandlingsvarigheten er trolig kortere i senere linjer. Disse to faktorene fører trolig til en overestimering av kostnadene knyttet til påfølgende behandling. Endringer av påfølgende behandling har liten innvirkning på resultatet i analysen, så Legemiddelverket velger derfor å beholde Seagens estimater, men understreker at dette ikke uten videre kan legges til grunn i fremtidige metodevurderinger.

Kostnader knyttet til helsetilstander

Innsendt dokumentasjon

Kostnader knyttet til monitorering og oppfølging av pasientene er modellert per helsetilstand, uavhengig av behandlingsarm. Seagen har estimert kostnad per helsetilstand ved å multiplisere enhetskostnader med forventet frekvens per måned, basert på innspill fra en klinisk ekspert de har kontaktet, se Tabell 21. De månedlige kostnadene per helsetilstand er delt inn i uker for å samsvare med syklusene i modellen. For livets slutfase har Seagen lagt inn en engangskostnad på kr 125 817 hentet fra en tidligere metodevurdering av trastuzumabemtansin (Kadcyla) til behandling av HER2-positiv avansert brystkreft (17).

Tabell 21: Seagens antagelser for estimering av kostnader knyttet til helsetilstander i modellen

Resource	Unit cost (kr)	Progression-Free		Progressed		Progressed with BM		Source details
		Frequency per month	Cost per month	Frequency per month	Cost per month	Frequency per month	Cost per month	
Healthcare visits								
Oncologist	1 312	33 %	437	42 %	547	50 %	656	Normal tariffen (2019 - 2020) (24) - 3ad + 4a1
Specialist nurse	499	100 %	499	100 %	499	167 %	832	Enhetskostnader 2020 (19) - Specialist nurse
Community nurse	466	0 %	0	0 %	0	333 %	1 553	Enhetskostnader 2020 (19) - Nurse,
GP	701	17 %	117	33 %	234	50 %	351	Enhetskostnader 2020 (19)- General practiotioner
Social worker	466	8 %	39	8 %	39	8 %	39	Assumed to be the same as community nurse
Radiation	41 181	0 %	0	0 %	0	8 %	3 432	Helsedirektoratet 2020 - ISF – regelverk (25)*
Monitoring								
Liver function test	174	100 %	174	100 %	174	100 %	174	Normal tariffen (2019 - 2020) (24) - 701a, 708b
ECHO scan	5 020	33 %	1 673	33 %	1 673	33 %	1 673	Volvat, Hjerterundersøkelse i Oslo. 2021.
CT scan	2 240	33 %	747	33 %	747	33 %	747	Aleris (26)
MRI	2 820	0 %	0	8 %	235	50 %	1 410	Aleris (26)
Total			3 686		4 147		10 866	

*Assumption of 50% whole brain irradiation and 50% stereotactic radiotherapy

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godtar de innsendte kostnadsestimatene knyttet til helsestadiene da de ikke er utslagsgivende for resultatet av analysen, og kostnadene er derfor ikke vurdert inngående. For kostnaden ved livets slutfase velger Legemiddelverket å endre til å korrespondere med enhetskostnadsdatabasen (19) på kr 59 001, dette har lite å si for resultatet i analysen.

Kostander for håndtering av bivirkninger

Innsendt dokumentasjon

Seagen har inkludert bivirkninger av grad 3 eller høyere som oppstod hos minst 2 % av pasientene i HER2CLIMB, se Tabell 13 i kapittel 3.4.2. Se Tabell 22 for enhetskostnader knyttet til bivirkningene. Det er antatt at hver bivirkning har en varighet på 21 dager.

Tabell 22: Enhetskostnader knyttet til håndtering av bivirkninger i modellen.

Adverse event	Unit cost (kr)	Source details
Hand-foot syndrome	2 814	Assumption: 2 specialist visits and skin treatment (2 x 3ad Konsultasjon hos spesialist + 4a1 Tillegg for fullstendig undersøkelse ved godkjent spesialist i [...] hudsykdommer + 10b Materiellgruppe 2: Materiell ved sårskift, herunder salvekompresser, bind, sterile kompresser etc.)
Diarrhoea	11 635	Outpatient treatment of gastrointestinal disorders with infusion of special drugs (806H Poliklinisk behandling av mage-tarmlidelser med infusjon av særskilte legemidler)
Alanine aminotransferase increased	1 650	Assumption: 2 Specialist visits and one blood test/analysis (2 x 3ad Konsultasjon hos spesialist + 7701a Taking av prøver til laboratorieundersøkelse på legens kontor eller innsending til medisinsk laboratorium + 706f Hematologisk analyse med celledeller)
Fatigue	1 650	Assumption: 2 Specialist visits and one blood test/analysis (2 x 3ad Konsultasjon hos spesialist + 7701a Taking av prøver til laboratorieundersøkelse på legens kontor eller innsending til medisinsk laboratorium + 706f Hematologisk analyse med celledeller)
Aspartate aminotransferase increased	1 650	Assumption: 2 Specialist visits and one blood test/analysis (2 x 3ad Konsultasjon hos spesialist + 7701a Taking av prøver til laboratorieundersøkelse på legens kontor eller innsending til medisinsk laboratorium + 706f Hematologisk analyse med celledeller)
Anaemia	6 788	Assumption: Specialist visit and blood transfusion (916O Poliklinisk konsultasjon vedr sykdommer ved bloddannelse eller i immunsystemet; 816R Transfusjon av fullblod eller røde blodlegemer)
Nausea	2 290	Outpatient care regarding pain in the abdominal region (906C Poliklinisk konsultasjon vedr smerte i mageregionen)
Neutropenia	32 020	Inpatient treatment of fever (420 Feber av ukjent årsak >17 år u/bk)
Vomiting	11 635	Assumed to be the same as Diarrhea
Hypokalemia	1 650	Assumption: 2 Specialist visits and one blood test/analysis (2 x 3ad Konsultasjon hos spesialist + 7701a Taking av prøver til laboratorieundersøkelse på legens kontor eller innsending til medisinsk laboratorium + 706f Hematologisk analyse med celledeller)
Mucosal inflammation	3 161	Outpatient care for inflammatory bowel disease for (906B Poliklinisk konsultasjon vedr inflammatorisk tarmsykdom)
Thrombocytopenia	7 011	Assumption: Specialist visit and platelet infusion (916O Poliklinisk konsultasjon vedr sykdommer ved bloddannelse eller i immunsystemet; 816P Transfusjon av andre blodkomponenter)
Stomatitis	2 153	Outpatient care regarding diseases in the oral cavity (903B Poliklinisk konsultasjon vedr sykdommer og skader i kjeve, tenner eller munnhule)

Legemiddelverkets vurdering

Kostnader ved behandling av bivirkninger har lite å si for analysen og Legemiddelverket godtar enhetskostnadene uten å ha vurdert dem inngående.

Indirekte kostnader

Innsendt dokumentasjon

Seagen har antatt at alle konsultasjoner knyttet til oppfølging og monitorering av pasientene medfører kostnader i form av reisekostnader og tid brukt på konsultasjonene, både for pasienter og pårørende. Verdien av reise og tidsbruk er på henholdsvis kr 584 (tur/retur) og kr 237 og er hentet fra Enhetskostnadsdatabasen.

Legemiddelverkets vurdering

Iht. Legemiddelverkets Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler, kan tid som innsatsfaktor inkluderes i analysen dersom intervensjonen og komparatoren

medfører ulik behandlingstid og/eller reisetid (15). I denne saken brukes infusjonsbehandling med trastuzumab, som må administreres på sykehus, i begge behandlingsarmene. Selv om det er noe ulik behandlingsvarighet mellom de to behandlingsalternativene, vil mange av pasientene også få påfølgende behandling gitt som infusjon. Legemiddelverket fjerner derfor de indirekte kostnadene i analysen. Dette er i favør tukatinib.

4.2 RESULTATER

4.2.1 Seagens basecase

Resultater fra Seagens basecase er vist i tabellen under. Analysene er med dagens makspris (maks AUP uten mva.) for alle legemidler som inngår.

Tabell 23: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i Seagens basecase*. Basert på maks AUP uten mva.

	Tukyza + trastuzumab + kapecitabin	Trastuzumab + kapecitabin	Differanse
Totale kostnader	1 685 415	620 894	1 064 521
Totale QALYs	2,13	1,39	0,75
Totale leveår	2,96	1,98	0,98
Merkostnad per vunnet QALY	1 423 790		
Merkostnad per vunnet leveår	1 083 010		

*Basert på andre innsendte modell uten konvergerende OS etter 15 år, med aldersjusterte nyttevekter og de samme nyttevektene som brukt av NICE.

4.2.2 Legemiddelverkets hovedanalyse

Basert på Legemiddelverkets vurderinger i kapitlene over har Legemiddelverket gjort en egen hovedanalyse. Forutsetningene er som i Seagen sin analyse bortsett fra følgende:

- Oppdatert legemiddelpakninger og legemiddelpriser til å følge refusjonspriser.
- Endret fra delte hetteglass til hele hetteglass for å ta hensyn til svinn.
- Endret enhetskostnaden ved livets slutfase til å korrespondere med Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase.
- Fjernet indirekte kostnader knyttet til pasientenes reise og tidsbruk.
- Modellering av OS er endret fra loglogistisk i begge behandlingsarmer til vektet fordeling basert på AIC-verdier (Weibull 45 % og loglogistisk 55 % i begge behandlingsarmer).

Endringene og innvirkningen det har på IKER vises i tabellen under.

Tabell 24: Endringer i Legemiddelverkets hovedanalyse sammenlignet med basecase analysen til Seagen.

Forutsetning	Seagen sitt basecase	Legemiddelverkets hovedanalyse	Begrunnelse	IKER maks AUP (numerisk ending)
Seagen sitt basecase				1 423 790
Oppdatert legemiddelpakninger og priser			4.1.2	1 424 760 (+ 970)
Modellering av svinn (IV administrasjon)	Ikke hensynta svinn	Hensynta svinn	4.1.2	1 440 729 (+ 15 968)
Livets slutfase	Basert på en tidligere metodevurdering	Hentet fra enhetskostnadsdatabasen	4.1.2	1 444 970 (+ 4 241)
Indirekte kostnader	Indirekte kostnader inkludert	Uten indirekte kostnader	4.1.2	1 385 032 (-59 938)
Parametrisering for modellering av OS	Loglogistisk i begge behandlingsarmer	Vektet ICER (loglogistisk og Weibull)	3.4.1	1 642 282 (+ 261 250)

Resultatene fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig når forutsetningene endres samtidig, er vist i Tabell 25. Dette øker IKER med om lag 200 000 NOK basert på maks AUP ekskl. mva. i forhold til Seagens basecase. Med gjeldene LIS-priser gir dette en merkostnad for tukatinibkombinasjonen på [REDACTED] NOK per QALY.

Tabell 25: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Tukatinib + trastuzumab + kapecitabin	Trastuzumab + kapecitabin	Differanse
Totale kostnader	1 508 326	480 260	1 028 066
Totale QALYs	1,88	1,26	0,63
Totale leveår	2,60	1,80	0,81
Merkostnad per vunnet QALY	1 642 910		
Merkostnad per vunnet leveår	1 270 197		

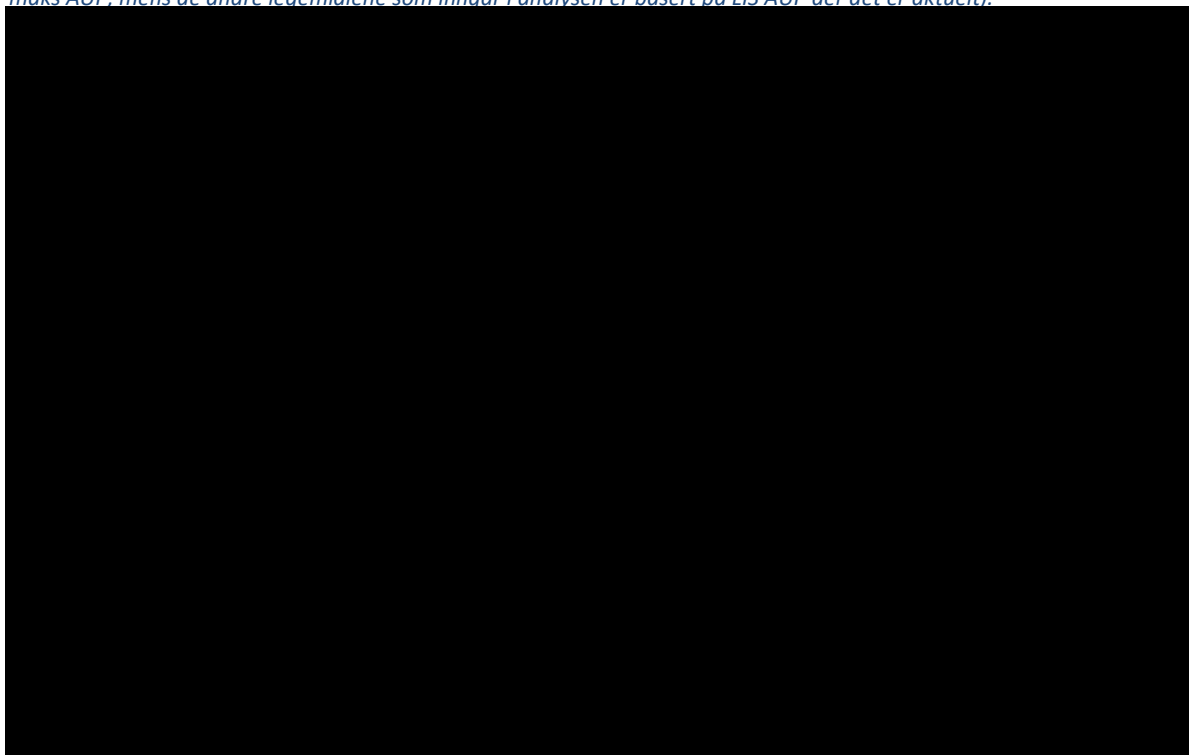
4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Sensitivitetsanalyser

Legemiddelverket har variert nyttetapet knyttet til hjernemetastase med +/- 50 %. Dette påvirker IKER i liten grad (variasjon fra ca. -/+ 30 000 NOK (maks AUP uten mva)).

Kostnad per QALY ved ulike prisnivåer er vist i figuren under.

Figur 12: IKER ved prosentvis rabatt på tukatinib fra Legemiddelverkets hovedanalyse (prosentvis rabatt på tukatinib er basert på maks AUP, mens de andre legemidlene som inngår i analysen er basert på LIS AUP der det er aktuelt).



Scenarioanalyser

Legemiddelverket har også utforsket usikkerhet knyttet til Legemiddelverkets hovedanalyse ved å utføre scenarioanalyser. Disse er presentert i Tabell 26 under.

Tabell 26: Scenarioanalyser på Legemiddelverkets hovedanalyse

	Parameter	Legemiddelverkets hovedanalyse	Scenario analyse	IKER i scenarioanalysene (Maks. AUP) (+/- absolutt endring fra hovedanalysen)	IKER i scenarioanalysene (LIS pris) (+/- absolutt endring fra hovedanalysen)
				1 646 282	
1	Progresjon grunnet hjernemetastase	Inkludere progresjon	Ikke differensiere på hvordan pasientene progredierer	1 734 202 (+87 920)	
2	Behandlingsvarighet	Extended mean basert på TTD kurver	Bruke PFS-kurvene	2 276 992 (+630 711)	
3	Nyttevekt for helsetilstanden progrediert	Fra HER2LIMB: 0,698	Fra en annen metodevurdering, Kadcylla 2014 (17): 0,532	1 766 769 (+120 487)	
4	Relativ doseintensitet tukatinib	Basert på HER2CLIMB: 88,5 %	100 %	1 835 125 (+188 843)	
5	Modellering OS	Vektet	Weibull i begge behandlingsarmer	2 137 134 (+490 852)	
6	Modellering OS	Vektet	Loglogistisk i begge behandlingsarmer	1 385 032 (-261 250)	

Beskrivelse av de ulike scenarioene er som følger:

- Progresjon grunnet hjernemetastase:** Som omtalt i kapittel 3.4.1, medfører modelleringen av hjernemetastase noe usikkerhet siden det er direkte KM-kurver som er anvendt, og det er lavt antall «number at risk». Dette scenario illustrer innvirkningen det har på IKER å ikke differensiere på progresjon grunnet hjernemetastase og progresjon av andre grunner.
- Behandlingsvarighet:** Til tross for at TTD-KM-data fra HER2CLIMB er modne, har valg av behandlingsvarighet stor innvirkning på IKER. Ved å endre modellering for behandlingsvarighet til PFS-kurvene, øker dette IKER betydelig. Legemiddelverket vurderer at dette er et lite plausibelt scenario da behandlingsvarighet som følger PFS-kurven ikke tillater seponering grunnet bivirkninger og antar at alle pasienter som ikke har progrediert eller dødd fortsatt står på behandling. Dessuten passer dette dårlig observerte TTD-KM-data.
- Nyttevekt for helsetilstanden progrediert:** Som omtalt i kapittel 3.4.3, synes nyttevekten knyttet til «progredert» basert på data fra HER2CLIMB å være høyere enn en tidligere metodevurdering (Kadcylla 2014 (17)), for tilsvarende pasientpopulasjon, men i en tidligere behandlingslinje. Dette scenariet viser hva endringer til nyttevekten som lå til grunn for progresjon har å si for IKER. Merk at denne nyttevekten er hentet fra en rapport i 2014, og mye har skjedd på behandling for denne pasientpopulasjonen siden da, så dette scenariet trenger ikke nødvendigvis å være plausibelt for klinisk praksis i dag.
- Relativ doseintensitet tukatinib:** Som omtalt i kapittel 4.1.2 er det gjort fratrekk i legemiddelkostnader basert på relativ doseintensitet observert i HER2CLIMB. Et scenario med 100 % relativ doseintensitet er vist her for å vise effekt på IKER av endringer knyttet til legemiddelbruken av tukatinib. Særlig svinn knyttet til bruken av tukatinib er ikke modellert og

dette scenarioet kan til en viss grad illustrere at IKER vil øke dersom svinn hensyntas. Det er uvisst om andelen som dosereduserer eller midlertidig seponerer behandling med tukatinib i norsk klinisk praksis vil være som observert i den kliniske studien, men det anses ikke sannsynlig at doseintensiteten vil være så høy som 100 %.

5. **Modellering av OS:** Legemiddelverket har valgt å vekte Weibull og loglogistisk siden det er vurderes som mest sannsynlig at meroverlevelsen ligger et sted mellom disse prediksjonene. Ved å endre til Weibull, distribusjonen med best tilpasning mtp. intern validitet, øker IKER betraktelig.
6. **Modellering av OS:** Dersom det er klinisk plausibelt at hasarden for OS er økende og deretter synker, vil loglogistisk være en rimelig funksjon og ICER lavere enn beregnet i Legemiddelverkets hovedanalyse.

4.2.4 Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio

I hovedanalysen er merkostnad for tukatinib + trastuzumab + kapecitabin sammenlignet med trastuzumab + kapecitabin:

Ca. 1 650 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpriser (maks AUP uten mva.).

██████████ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med konfidensielle prisavtaler (LIS AUP ekskl. mva.).

Ca. 1 270 000 NOK per vunnet leveår med dagens legemiddelpriser (maks AUP uten mva.).

██████████ NOK per vunnet leveår med konfidensielle prisavtaler (LIS AUP ekskl. mva.).

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten
- Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten
- Andre relaterte kostnader i helse- og omsorgstjenesten

Legemiddelverket velger å kun beregne legemiddelkostnadene for spesialisthelsetjenesten i denne saken fordi vi mener at andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten samt helse- og omsorgssektoren samlet antas å være av liten betydning sammenlignet med legemiddelbudsjettet. Både intervensjons- og komparatorarmen administreres på sykehuset, så eventuelle kostnadsforskjeller mellom disse behandlingene oppstår dersom det er ulik behandlingstid og -hyppighet for administrasjon. Pasientene stod noe lenger på behandling i intervensjonsarmen enn i komparatorarmen i HER2CLIMB. Mer hyppig administrering vil føre til noe økte kostnader knyttet til bruken av helsepersonell.

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring basert på antagelsen om at metoden vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene og evt. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet er beregnet.

En ser derfor på to scenarier:

- A) Metoden blir anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene – for indikasjonen denne rapporten dreier seg om
- B) Metoden blir ikke anbefalt for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene.

5.1 ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING

Relevant pasientpopulasjon for denne metoden er voksne pasienter med HER2-positiv, lokalt fremskreden eller metastatisk brystkreft, som har fått minst to anti-HER2 behandlingsregimer tidligere.

Antall pasienter som er aktuelle for behandling med metoden, er estimert av Seagen som følger:

- I henhold til Kreftregisteret, ble det i 2018 diagnostisert 3 596 pasienter med brystkreft i Norge, hvorav hadde 13 % hadde HER2-positiv brystkreft. Dette tilsvarer ca. 470 pasienter med HER2-positiv brystkreft årlig.
- En norsk klinisk ekspert Seagen har kontaktet anslår at om lag 100 pasienter får metastatisk HER2-positiv brystkreft per år og at 65 % av disse kommer til tredje behandlingslinje. Ved introduksjon av metoden, mener Seagen at dette vil øke til 75 %.
- Dette gir et estimat på at 75 pasienter er aktuelle for metoden årlig dersom den innføres.
- Seagen har ikke antatt at pasientene vil øke i årene fremover.
- Seagen har antatt at 50 % av pasientene aktuelle for metoden vil motta tukatinib år en, med en økning opp mot 70 % ved år fem. Pasienter som ikke mottar tukatinib-kombinasjonen mottar trastuzumab + kapecitabin alene.
- For scenariet der metoden ikke blir innført, har Seagen antatt at 70 pasienter er aktuelle for behandling. De har antatt et noe lavere pasientanslag siden de med hjernemetastaser vil motta annen type behandling.
- Dette gir 38 til 53 pasienter årlig for tukatinibkombinasjonen i år en til fem og 70 pasienter hvert år for trastuzumab + kapecitabin alene.

Legemiddelverkets vurdering

Anslag på aktuelle pasienter fra kliniske eksperter Legemiddelverket har kontaktet er noe sprikende. Den ene anslår ca. 30 til 50 pasienter per år, mens den andre anslår at så mange som 90 pasienter per år vil være aktuelle for metoden dersom den innføres. Vi har sett hen til innspillene fra kliniske eksperter i metodevurderingen på Enhertu til tilsvarende indikasjon, som mente at 50-60 pasienter per år var en rimelig antagelse (27). Legemiddelverket synes at Seagen sitt anslag på 75 pasienter per år er noe høyt, og justerer derfor pasientanslaget ned til 65 pasienter per år. Dette sammenfaller med klinikerne Seagen har kontaktet sitt estimat på at 65 pasienter per år vil nå tredjelinjesbehandling i dagens praksis.

Legemiddelverket mener at antagelsen om en markedsandel på 50 % til 70 % underestimerer pasienter som er aktuelle for metoden, og vil legge til grunn 100 % fra år en. Dette fordi pasienter som er vurdert å være «for syke» til å motta metoden med trippelkombinasjonen ikke er med i budsjettberegningene. I scenariet der metoden ikke innføres, legger vi til grunn samme antall pasienter som i scenariet der metoden innføres. Vi er i utgangspunktet enig i at noen pasienter trolig vil motta annen type behandling i komparatorarmen, og at denne typen behandling kunne vært inkludert i budsjettanalysene. Som en forenkling, legger vi til grunn at alle pasientene mottar behandling med trastuzumab + kapecitabin i scenariet der metoden ikke blir innført.

Antall pasienter som forventes å bli behandlet med Tukysa (tukatinib) i kombinasjon med trastuzumab og kapecitabin, samt antall pasienter som forventes å bli behandlet med konkurrerende legemidler i de første fem årene, presenteres i Tabell 27. Dette gjelder for situasjonen der Tukysa (tukatinib) besluttes å tas i bruk. Dersom legemidlet til vurdering ikke blir tatt i bruk, er antall pasienter som anslått i Tabell 28.

Tabell 27: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Tukysa og konkurrerende legemidler over den neste femårs-perioden – dersom Tukysa tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Tukysa (tukatinib) + trastuzumab + kapecitabin	65	65	65	65	65
trastuzumab + kapecitabin	0	0	0	0	0

Tabell 28: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Tukysa og konkurrerende legemidler den neste femårs-perioden – dersom Tukysa IKKE tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Tukysa (tukatinib) + trastuzumab + kapecitabin	0	0	0	0	0
trastuzumab + kapecitabin	65	65	65	65	65

5.3 BUDSJETTKONSEKVENSER LEGEMIDDELKOSTNADER FOR SPESIALISTHELSETJENESTEN

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden er presentert i Tabell 31.

Tabell 31: Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av produkt ved aktuell indikasjon.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Tukysa (tukatinib) får refusjon	62 275 720	83 063 139	89 738 722	92 540 723	92 904 133
Tukysa (tukatinib) ikke refundert	10 379 339	11 581 925	11 816 409	11 858 376	11 859 986
Budsjettvirkning av anbefaling	51 896 380	71 481 214	77 922 312	80 682 347	81 044 147

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Tukysa (tukatinib) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 81 millioner NOK (maks AUP med mva.) i det femte budsjettåret. Med konfidensielle prisavtaler blir budsjettberegningene ca. XXXXXXXXXX (LIS AUP ekskl. mva.) i det femte budsjettåret.

Budsjettberegningene er usikre og forenklete. Analysene antar at ingen nye HER2-rettede legemidler vil komme på det norske markedet over de neste 5 årene. Budsjettvirkningen vil trolig bli lavere ved innføringen av nye HER2-rettede behandlinger. Det er en pågående metodevurdering av Enhertu (trastuzumabderukstekan) til behandling av pasienter med inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft som har fått en eller flere tidligere anti-HER2-baserte regimer (se Nye metoder ID2022_041 for mer informasjon). Dersom trastuzumabderukstekan innføres, kan dette påvirke tukatinibs plassering i behandlingsalgoritmen og følgelig budsjettvirkningene.

6 OPPSUMMERING OG DISKUSJON

Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av tukatinib i henhold til bestilling ID2020_067: *En hurtig metodevurdering med en kostnad-nyttevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for tukatinib (Tukysa) i kombinasjon med trastuzumab og kapecitabin til behandling av voksne pasienter med HER2-positiv, lokalt fremskreden eller metastatisk brystkreft, som har fått minst 2 antiHER2 behandlingsregimer tidligere.* Bestillingen er i tråd med godkjent preparatomtale for Tukysa ved aktuell indikasjon. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Seagen.

Legemiddelverket har vurdert nytte:

Effektdokumentasjonen er basert på data fra HER2CLIMB, en randomisert, placebokontrollert, dobbelblindet fase II-studie av tukatinib i kombinasjon med trastuzumab og kapecitabin (tukatinibkombinasjon) vs. trastuzumab, kapecitabin og placebo (placebokombinasjon). HER2CLIMB inkluderte 612 pasienter med avansert HER2-positiv brystkreft, som tidligere hadde mottatt minst to anti-HER2 behandlingsregimer. Behandling med tukatinibkombinasjonen forlenget mediantiden til tilbakefall av sykdom med i overkant av 2 måneder sammenlignet med placebokombinasjonen (median PFS 7,8 måneder [95% KI: 7,5-9,6] vs. 5,6 måneder [95% KI: 4,2-7,1]), og ga en median overlevelsesgevinst på 4 måneder (median overlevelse 21,9 måneder [95% KI 18,3-21,0] vs. 17,4 måneder [95% KI: 13,6-19,9]).

Legemiddelverket har vurdert ressursbruk:

I Legemiddelverkets hovedanalyse er IKER ca. 1,6 millioner NOK (maks AUP uten mva.) per vunnet QALY for behandling med tukatinibkombinasjonen sammenlignet med trastuzumab og kapecitabin alene. Legemiddelutgiftene for tukatinib utgjør de største kostnadsforskjellene mellom de to behandlingalternativene (1,2 millioner NOK versus 200 000 NOK, basert på maks AUP uten mva.). Med konfidensielle legemiddelpriser blir IKER ca. [REDACTED] (LIS AUP uten mva.).

Legemiddelverket har vurdert alvorlighet:

Legemiddelverket vurderer at avansert HER2-positiv brystkreft er en alvorlig sykdom og har estimert et absolutt prognosetap på ca. 23 QALYs.

Legemiddelverket har vurdert usikkerhet:

Legemiddelverket vurderer at usikkerhetsmomentet som er av størst betydning for denne metodevurderingen er knyttet til framskrivning av overlevelse. Potensielle forskjeller i kostnadseffektivitet av tukatinib for pasienter med og uten hjernemetastaser, samt usikkerhet rundt kostnader knyttet til legemiddelsvinn vurderes også relevant å trekke frem.

Effektdataene er modne og beheftet med relativt liten usikkerhet for pasientpopulasjonen som er studert, over tidsperioden studien varte (median oppfølgingstid ved primæranalysen var 14 måneder, og det foreligger også overlevelsesdata etter en median oppfølgingstid på 22 måneder). Relativ effekt mellom behandlingene i et livstidsperspektiv er imidlertid usikker, og valg av framskrivningskurve for totaloverlevelse har stor innvirkning på resultatet i modellen. Legemiddelverket har valgt å vekte overlevelseskurvene Weibull og loglogistisk basert på AIC-verdi i begge behandlingsarmer fordi det er mest plausibelt at overlevelse over tid ligger et sted mellom det som predikeres med disse parametriseringene. Ved å kun velge funksjonene Weibull (parametriseringen med best intern validitet)

eller loglogistisk (Seagen sitt basecase) som parametriseringskurve for OS, blir IKER henholdsvis ca. 2,0 og 1,3 millioner NOK.

Subgruppeanalyser indikerer at pasienter med hjernemetastase ved studiestart hadde noe bedre effekt av tukatinibkombinasjonen enn pasienter uten hjernemetastaser (hasard ratio for OS på 0,58 [95% KI: 0,40-0,85] vs. 0,72 [95% KI: 0,48-1,08]). Innspill fra klinikere tyder på at det var en større andel pasienter med hjernemetastase i studien enn forventet i norsk klinisk praksis, men vi kan ikke vite dette med sikkerhet siden pasientene ikke systematisk blir screenet for hjernemetastase i klinisk praksis, slik det ble gjort i studien. IKER baserer seg på estimatene for relativ effekt samlet for disse to pasientgruppene (hasard ratio for OS på 0,66 [95% KI: 0,50-0,88]). Dersom andelen med hjernemetastase er lavere i klinisk praksis enn i den kliniske studien, er relativ effekt for pasientpopulasjonen samlet trolig noe lavere enn lagt til grunn i metodevurderingen, som fører til at IKER kan være høyere enn beregnet i Legemiddelverkets hovedanalyse. På den annen side, vil behandling med tukatinib trolig være mer kostnadseffektivt for pasienter med hjernemetastase isolert sett. Pasienter med hjernemetastaser har dårligere prognose enn de uten, og få effektive behandlingsalternativer. Vi har ikke undersøkt kostnadseffektivitet separat for pasienter med og uten hjernemetastaser, siden dette var ikke mulig i den innsendte helseøkonomiske modellen. Dette tilfører usikkerhet til Legemiddelverkets analyse.

Den helseøkonomiske modellen tar ikke hensyn til svinn av tukatinib, da kostnadene er estimert ut ifra pris per tablett, og ikke per hele pakninger. Siden en pakning er tilstrekkelig for en full 21-dagers behandlingssyklus, pakningene er priset slik at behandlingstkostnader per dosejustering blir lavere, og pasienten kan fortsette å bruke tabletter fra samme pakning selv ved dosereduksjon, mener Legemiddelverket at kostnader forbundet med legemiddelsvinn sannsynligvis ikke er betydelige som følge av dosereduksjoner. For pasienter som avslutter behandlingen midt i en 21-dagers behandlingssyklus, ville det imidlertid ha vært ønskelig at hele pakninger ble modellert. I mangel på data for legemiddelsvinn grunnet seponering av behandling, har Legemiddelverket i en scenarionalyse vist at IKER øker med ca. 190 000 NOK hvis det antas en relativ doseintensitet på 100% for tukatinib. Rimeligheten av en slik antakelse for å belyse svinn er svært usikker, og Legemiddelverket har derfor ikke inkludert antakelser om legemiddelsvinn grunnet seponering av behandling i sin hovedanalyse. Legemiddelverket bemerker likevel at IKER vil være høyere enn beregnet dersom svinn hensyntas i større grad.

Legemiddelverket har vurdert budsjettvirkninger:

Basert på data og antagelser har det blitt estimert at å behandle 65 pasienter med tukatinib vil ha en årlig budsjettkonsekvens på ca. 81 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret. Dersom legemiddelprisene baseres på konfidensielle prisavtaler (LIS-AUP inkl. mva.) blir budsjettkonsekvensene på omtrent [redacted] NOK. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Det pågår nå også en metodevurdering av Enhertu (trastuzumabderukstekan) til behandling av pasienter med inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft som har fått en eller flere tidligere anti-HER2-baserte regimer (se Nye metoder ID2022_041 for mer informasjon). Dersom denne innføres, kan det påvirke tukatinibs plassering i behandlingsalgoritmen. Hvis tukatinib forskyves til senere behandlingslinjer, kan antall pasienter og følgelig budsjettvirkninger bli lavere enn beregnet.

Statens legemiddelverk, xx-xx-202x

Anette Grøvan
Fung. enhetsleder

Solveig Bryn
Ingrid Albert

REFERANSER

1. European Medicines Agency. Assessment report Tukysa 10 December 2020 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tukysa-epar-public-assessment-report_en.pdf].
2. Cancer Registry of Norway. Cancer Registry of Norway. Cancer in Norway 2020 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. 2021 [Available from: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2020/cin-2020.pdf>].
3. Nasjonalt kvalitetsregister for brystkreft. Årsrapport 2020 med resultater og forbedringstiltak 2021 [Available from: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/arsrapporter/publisert-2021/arsrapport-nasjonalt-kvalitetsregister-for-brystkreft-2020.pdf>].
4. Sykehusinnkjøp. ANBEFALINGER FOR ONKOLOGISKE OG KOLONISTIMULERENDE LEGEMIDLER 01.03.2022 [Available from: <https://sykehusinnkjop.no/seksjon/avtaler-legemidler/Documents/Onkologi/Onkologiske-og-kolonistimulerende-legemidler.pdf>].
5. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Tukysa [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tukysa-epar-product-information_no.pdf].
6. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft 2022 [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/brystkreft-handlingsprogram>].
7. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Trazimera 2018 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trazimera-epar-product-information_no.pdf].
8. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Capecitabine Accord 2012 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/capecitabine-accord-epar-product-information_no.pdf].
9. Murthy RK, Loi S, Okines A, Paplomata E, Hamilton E, Hurvitz SA, et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(7):597-609.
10. Curigliano G, Mueller V, Borges V, Hamilton E, Hurvitz S, Loi S, et al. Tucatinib versus placebo added to trastuzumab and capecitabine for patients with pretreated HER2+ metastatic breast cancer with and without brain metastases (HER2CLIMB): final overall survival analysis. *Ann Oncol*. 2022;33(3):321-9.
11. Jackson CH, Thompson SG, Sharples LD. Accounting for uncertainty in health economic decision models by using model averaging. *J R Stat Soc Ser A Stat Soc*. 2009;172(2):383-404.
12. Devlin NJ, Shah KK, Feng Y, Mulhern B, van Hout B. Valuing health-related quality of life: An EQ-5D-5L value set for England. *Health Econ*. 2018;27(1):7-22.
13. van Hout B, Janssen MF, Feng YS, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. *Value Health*. 2012;15(5):708-15.
14. Statens Legemiddelverk. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler 2020 [Available from:]

<https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Dokumentasjon%20til%20metodevurdering/Retningslinjer%2020.05.2020.pdf>.

15. Statens legemiddelverk. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler 2021 [Available from:

<https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Dokumentasjon%20til%20metodevurdering/Retningslinjer%2018.10.2021.pdf>.

16. National Institute for Health and Care Excellence. TA786 Appraisal consultation committee papers 2022 [Available from:

<https://www.nice.org.uk/guidance/ta786/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-11065412557>.

17. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering: Trastuzumabemtansin (Kadcyla) til behandling av HER2-positiv, inoperabel lokalavansert eller metastatisk brystkreft 18 august 2014 [Available from:

https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/trastuzumabemtansine_Hurtig%20metodevurdering.pdf.

18. Statens legemiddelverk. Legemiddelsøk 2021 [Available from:

<https://www.legemiddelsok.no/>.

19. Statens legemiddelverk. Enhetskostnadsdatabase 2021 [Available from:

<https://legemiddelverket.no/offentlig-finansiering/dokumentasjon-for-metodevurdering/enhetskostnadsdatabase>.

20. Saura C, Oliveira M, Feng YH, Dai MS, Chen SW, Hurvitz SA, et al. Neratinib Plus Capecitabine Versus Lapatinib Plus Capecitabine in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Previously Treated With ≥ 2 HER2-Directed Regimens: Phase III NALA Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(27):3138-49.

21. Stravodimou A, Zaman K, Voutsadakis IA. Vinorelbine with or without Trastuzumab in Metastatic Breast Cancer: A Retrospective Single Institution Series. *ISRN Oncology*. 2014;2014:289836.

22. Walter A. Third-Line Eribulin Effective, Safe in Metastatic Breast Cancer 2016 [Available from: <https://www.targetedonc.com/view/thirdline-eribulin-effective-safe-in-metastatic-breast-cancer>.

23. Huober J, Fasching PA, Barsoum M, Petruzella L, Wallwiener D, Thomssen C, et al. Higher efficacy of letrozole in combination with trastuzumab compared to letrozole monotherapy as first-line treatment in patients with HER2-positive, hormone-receptor-positive metastatic breast cancer - results of the eLEcTRA trial. *Breast*. 2012;21(1):27-33.

24. Den norske legeforening. Normaltariff for avtalespesialister 2019-2020. 2019 [Available from: <https://normaltariffen.legeforeningen.no/asset/pdf/Avtalespesialister-2019-2020.pdf>.

25. Helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering (ISF) – regelverk 2020 [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/tema/finansiering/innsatsstyrt-finansiering-og-drg-systemet/innsatsstyrt-finansiering-isf#regelverk-2>.

26. Aleris. Prislister røntgentjenester 2021 [Available from: <https://www.aleris.no/mer-om-oss/priser/prislister-rontgentjenester/>.

27. Statens legemiddelverk. Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten. ID2021_006 Trastuzumabderukstekan (Enhertu) til behandling av inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft etter to eller flere tidligere anti-HER2-baserte

regimer 2021 [Available from:

https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2021_006_Trastuzumabderukstekan_Enhertu_%20inoperabel%20eller%20metastatisk%20HER2-pos%20brystkreft_subgruppe_metodevurdering_kun%20offentlig%20versjon.pdf.

28. Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.

APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut fra dagens behandling med trastuzumab + kapecitabin.

Legemiddelverkets beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen.

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen $A = 54$. Kilde for alder er median alder fra HER2CLIMB, den samme studien som ligger til grunn for estimatet på relativ effekt. Dette er noe lavere enn registerdata, men klinikere Legemiddelverket har kontaktet anslår at gjennomsnittsalderen for pasienter aktuelle for tredjelinjebehandling med et HER2-rettet regime er mellom 50 og 60 år.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette $QALY_{SA}$. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2019) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre². Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. Vi har brukt norske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Stavem et al (2018)³. Tabell 33 viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P_A . Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.
- 4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).
- 5) $APT = QALY_{SA} - P_A$

² SSB. Dødelighetstabeller, 2019 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>.

³ Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.

Tabell 32: Beregnet alvorlighetsgrad

Alder	A	54,0
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY _{SA}	24,2
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P _A	1,3
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	22,9

Legemiddelverket har beregnet alvorlighet i henhold til egne retningslinjer og punkt 1-5 ovenfor. Beregning av alvorlighetsgrad ut fra dagens behandling med trastuzumab + kapecitabin i tredje og senere linjer hos pasienter med avansert HER2-positiv brystkreft tilsier et absolutt prognosetap på ca. 23 QALYs.

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabellen under viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå⁴ og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne. Legemiddelverket har oppdatert livskvalitetsvektene⁵ for den generelle befolkningen med de nylig publiserte normtallene til Stavem et al⁶. Befolkningsutvalget er representativt for hele Norge, og data er av nyere dato enn de tidligere brukte normtallene fra Sverige⁷, men antallet respondenter er lavere. De nye livskvalitetsvektene er som tidligere verdsatt med befolkningsbaserte EQ-5D-tariffer (UK)⁸.

De norske normtallene dekker aldersgruppen fra 19 til 97. Livskvalitetsvektene (verdier i parentes) for aldersgruppene 19-50 år har vi hentet direkte fra Stavem *et al* (28), delt inn i aldersgruppene 19-30 (0,906), 31-40 (0,870), og 41-50 (0,846). Aldersgruppene 51-70⁹ (0,811) og 71-80 (0,808) er beregnet med vektet snitt¹⁰ av rådata fra Stavem et al¹¹. For aldersgruppen over 80 år bruker vi rådata fra Stavem et al, som gir en vekt på 0,730. Et brattere fall i livskvalitet etter fylte 80 år sammenlignet med fall i livskvalitet mellom 50 og 80 år har støtte i funnene i Tromsøundersøkelsen (T7, upublisert) og i helserelaterte livskvalitetsstudier fra Europa¹². Legemiddelverket antar som tidligere en noe høyere livskvalitet i aldersgruppen 0 til 19 år og bruker samme påslaget (0,02) for å beregne denne (0,926).

⁴ SSB. Dødelighetstabeller [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>].

⁵ Vi har fulgt samme strategi for beregninger og ekstrapoleringer av de norske normtallene som for de tidligere brukte svenske normtallene.

⁶ Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health and quality of life outcomes*. 2018;16(1):204.

⁷ Burstrom K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2001;10(7):621-35.

Sun S, Irestig R, Burstrom B, Beijer U, Burstrom K. Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006. *Scand J Public Health*. 2012;40(2):115-25.

⁸ Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Medical care*. 1997;35(11):1095-108.

⁹ I Stavem *et al* er livskvalitetsvektene i aldersgruppa 51-60 lavere enn for gruppa 61-70. Tilsvarende svingninger er ikke sett i andre studier, og Legemiddelverket har jevnet ut livskvalitetsvektene ved å lage et vektet snitt for hele gruppa.

¹⁰ I rådata er livskvalitetsvektene beregnet i 5-årsintervall; snittet er vektet etter andelen respondenter i hver aldersgruppe.

¹¹ Stavem- personlig kommunikasjon

¹² Janssen MF, Szende A, Cabases J, Ramos-Goni JM, Vilagut G, Konig HH. Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countries. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*. 2019;20(2):205-16.

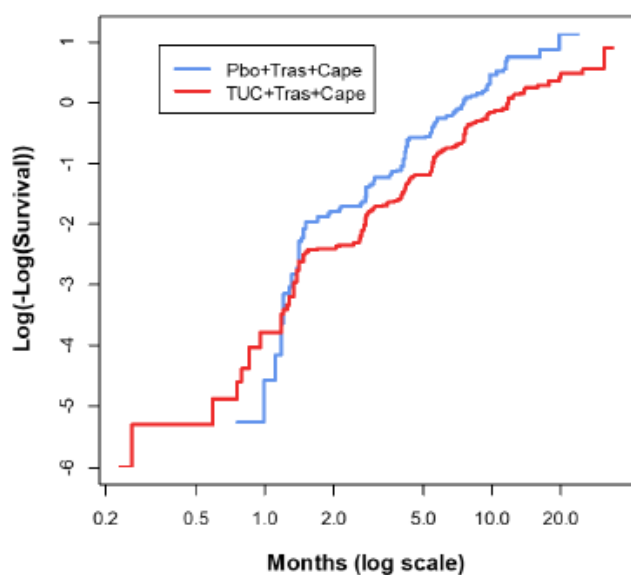
Konig HH, Heider D, Lehnert T, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC, Matschinger H, et al. Health status of the advanced elderly in six European countries: results from a representative survey using EQ-5D and SF-12. *Health and quality of life outcomes*. 2010;8:143.

Mangen MJ, Bolkenbaas M, Huijts SM, van Werkhoven CH, Bonten MJ, de Wit GA. Quality of life in community-dwelling Dutch elderly measured by EQ-5D-3L. *Health and quality of life outcomes*. 2017;15(1):3.

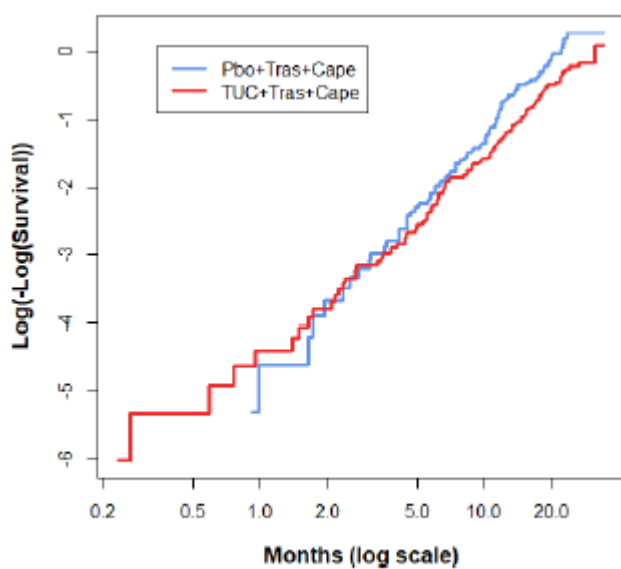
Tabell 33: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter
0	70,9	0,926	36	38,8	0,870	72	11,6	0,808
1	70,2	0,926	37	37,9	0,870	73	11,0	0,808
2	69,2	0,926	38	37,1	0,870	74	10,4	0,808
3	68,3	0,926	39	36,2	0,870	75	9,8	0,808
4	67,4	0,926	40	35,4	0,870	76	9,2	0,808
5	66,5	0,926	41	34,6	0,846	77	8,7	0,808
6	65,6	0,926	42	33,7	0,846	78	8,1	0,808
7	64,6	0,926	43	32,9	0,846	79	7,5	0,808
8	63,7	0,926	44	32,1	0,846	80	7,0	0,808
9	62,8	0,926	45	31,3	0,846	81	6,5	0,730
10	61,9	0,926	46	30,5	0,846	82	6,0	0,730
11	61,0	0,926	47	29,7	0,846	83	5,6	0,730
12	60,0	0,926	48	28,9	0,846	84	5,2	0,730
13	59,1	0,926	49	28,1	0,846	85	4,9	0,730
14	58,2	0,926	50	27,3	0,846	86	4,5	0,730
15	57,3	0,926	51	26,5	0,811	87	4,1	0,730
16	56,4	0,926	52	25,7	0,811	88	3,8	0,730
17	55,4	0,926	53	25,0	0,811	89	3,5	0,730
18	54,5	0,926	54	24,2	0,811	90	3,2	0,730
19	53,6	0,906	55	23,5	0,811	91	3,0	0,730
20	52,7	0,906	56	22,7	0,811	92	2,8	0,730
21	51,9	0,906	57	22,0	0,811	93	2,6	0,730
22	51,0	0,906	58	21,2	0,811	94	2,4	0,730
23	50,1	0,906	59	20,5	0,811	95	2,2	0,730
24	49,2	0,906	60	19,8	0,811	96	2,0	0,730
25	48,3	0,906	61	19,1	0,811	97	1,8	0,730
26	47,4	0,906	62	18,3	0,811	98	1,8	0,730
27	46,6	0,906	63	17,7	0,811	99	1,6	0,730
28	45,7	0,906	64	17,0	0,811	100	1,5	0,730
29	44,8	0,906	65	16,3	0,811	101	1,5	0,730
30	43,9	0,906	66	15,6	0,811	102	1,4	0,730
31	43,0	0,870	67	14,9	0,811	103	1,3	0,730
32	42,2	0,870	68	14,2	0,811	104	1,0	0,730
33	41,3	0,870	69	13,6	0,811	105	0,8	0,730
34	40,5	0,870	70	12,9	0,811			
35	39,6	0,870	71	12,3	0,808			

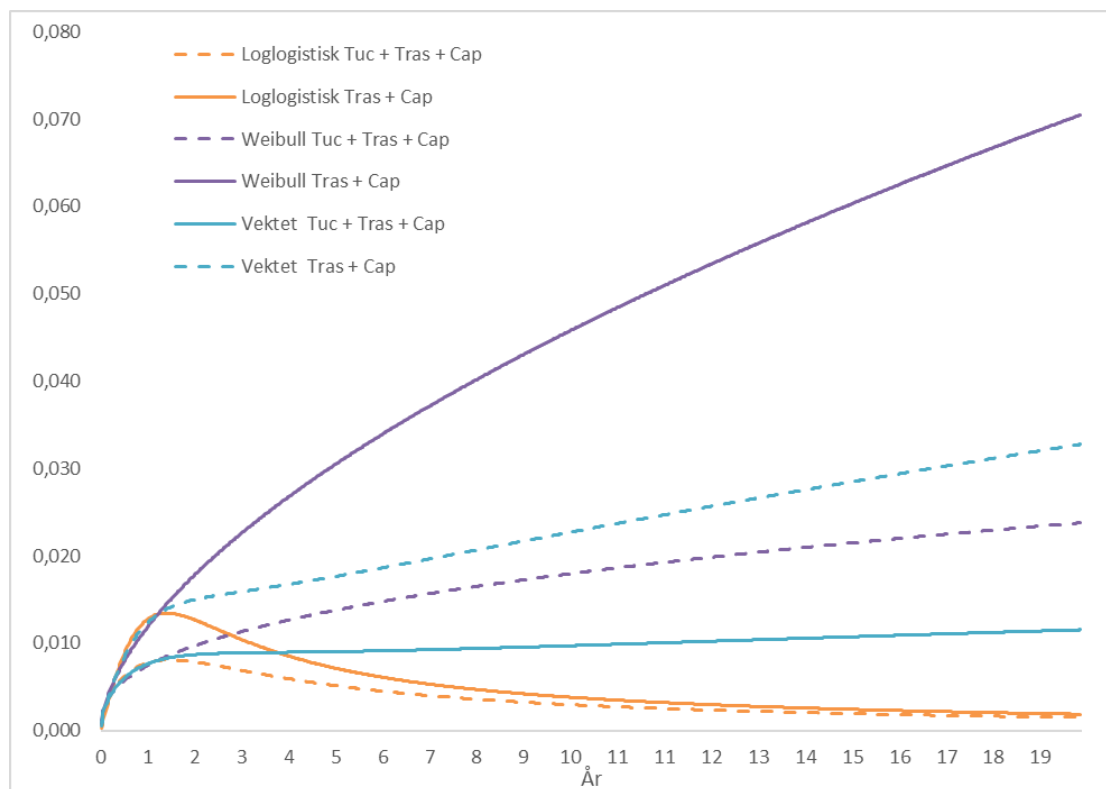
APPENDIKS 2: STATISTISKE PLOTT



Figur 13: Log kumulativ hasard plot for PFS fra HER2CLIMB. Sendt inn av Seagen



Figur 14: Log kumulativ hasard plot for OS fra HER2CLIMB. Sendt inn av Seagen



Figur 15: Modellert hasard for OS i begge behandlingsarmer for distribusjonene loglogistisk, Weibull og vektet (basert på AIC). Cap, kapecitabin; Tras, trastuzumab; Tuc, tucatinib.

VEDLEGG 1: KOMMENTARER FRA PRODUSENT

Seagen har fått mulighet til å gi innspill til rapporten i form av et 2-siders vedlegg. De har gitt tilbakemelding om at de ikke har noe å tilføye.