

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2022_041 Trastuzumabderukstekan (Enhertu) til
behandling av pasienter med inoperabel eller metastatisk
HER2-positiv brystkreft som har fått ett eller flere tidligere
anti-HER2-baserte regimer

Vurdering av innsendt dokumentasjon

23.09.2022

Statens legemiddelverk

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).

Enkel oppsummering

Hva er Enhertu (trastuzumabderukstekan)?

Enhertu er et legemiddel til behandling av pasienter som har HER2-positiv brystkreft. At kreften er HER2-positiv betyr at kreftcellene produserer store mengder av proteinet HER2. HER2 sitter på overflaten av kreftcellene og gjør at kreftcellene vokser raskere. Enhertu er en målrettet behandling som leverer cellegift direkte til celler med HER2 på overflaten. Behandling med Enhertu foregår ved intravenøs infusjon (drypp i en blodåre) på sykehus hver tredje uke.

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

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

Hva er brystkreft? Du kan lese om brystkreft på [helsenorge.no](https://www.helsenorge.no).

Hvor alvorlig er sykdommen?

Det er alvorlig å få brystkreft som sprer seg til andre deler av kroppen eller ikke kan opereres vekk. Pasientene lever kortere og har en dårligere livskvalitet sammenlignet med resten av Norges befolkning. Pasienter med brystkreft som har spredt seg har også en dårligere prognose enn brystkreftpasienter totalt sett, og sykdommen kan som regel ikke kureres. HER2-positiv svulster er generelt forbundet med en mer aggressiv sykdom og litt yngre pasienter. I dag kan man imidlertid forvente å leve omtrent like lenge med HER2-positiv brystkreft som ved HER2-negativ sykdom. Dette er fordi flere HER2-rettete behandlinger har bedret overlevelsen for HER2-positiv pasienter de siste årene.

Hvor mange pasienter i Norge kan få behandling med Enhertu dersom bruken vurdert i denne metodevurderingen godkjennes?

Denne metodevurderingen gjelder voksne pasienter:

- Med HER2-positiv brystkreft som har spredd seg til andre deler av kroppen og/eller ikke kan opereres vekk, og
- Som har forsøkt én eller flere andre behandlinger spesielt rettet mot HER2-positiv brystkreft

Dette utgjør rundt 70 pasienter i året i Norge.

Hvilken nytte har Enhertu?

Enhertu binder seg til HER2 på kreftceller og frigir en cellegift som forårsaker celledød. Dette kan bremse vekst av brystkreften. I dag benyttes et annet legemiddel med lignende virkemekanisme (Kadcyla). Dette legemidlet er sammenligningsgrunlaget når vi vurderer nytten av Enhertu.

En klinisk studie har undersøkt nytten av og risikoen ved behandling med Enhertu. Studien er ikke ferdig ennå, og pasientene har foreløpig blitt fulgt opp i overkant av ett år. Resultatene så langt viser at pasientene som fikk behandling med Enhertu levde lengre uten tilbakefall av sykdom enn pasientene som fikk Kadcyla. Siden studien ikke har pågått så lenge, har vi ikke endelige effekttall for gruppen som fikk Enhertu. I «typiske» tilfeller (median) levde pasientene som fikk behandling med Enhertu i minst 18,5 måneder uten tilbakefall, mot 6,8 måneder for de som fikk Kadcyla. Overlevelsestid uten tilbakefall sier ikke nødvendigvis noe om hvor lenge pasienten totalt sett lever. Vi kan foreløpig ikke si sikkert om

pasienter totalt sett lever lenger med Enhertu enn med Kadcyła, men det er sannsynlig. Bivirkningene av Enhertu ser ut til å være litt verre enn bivirkninger av Kadcyła. Hovedsakelig gjelder det risiko for å påvirke blodceller, utvikle lungesykdom, kvalme og diare, samt hårtap.

Hvordan er nytten av behandlingen undersøkt?

Den kliniske studien er gjennomført på 500 personer i pasientgruppen spesifisert ovenfor. Pasientene ble tilfeldig trukket ut til å få behandling enten med Enhertu eller Kadcyła, som er dagens standardbehandling i Norge. Studien sammenligner hvor lang tid pasientene i de to gruppene lever uten tilbakefall av kreften, hvor lenge pasientene overlever totalt sett, og hvilke bivirkninger de opplever.

Legemiddelfirmaet Daiichi-Sankyo/AstraZeneca har laget en modell for å beregne hvordan behandling med Enhertu påvirker sykdommen og livskvaliteten til pasientene omfattet av denne metodevurderingen. Modellen prøver å forutsi hva slags effekt behandlingen har så lenge pasientene lever, basert på det vi så langt vet om behandling med Enhertu fra den kliniske studien.

Legemiddelverkets vurdering av dokumentasjonen

Den kliniske studien er av god kvalitet, og egnet for metodevurderingen. Legemiddelverket mener likevel det er noen utfordringer ved å vurdere hvilken nytte behandling med Enhertu vil ha for norske pasienter over tid. Dette er fordi oppfølgingstiden i studien er kort, og det er vanskelig å forutsi hvilken effekt Enhertu kan ha på lang sikt når det gjelder å hindre tilbakefall og/eller død. Legemiddelverket har fått hjelp fra brystkreftspesialister i Norge til å vurdere hva som kan være sannsynlige effekter på lang sikt.

Hva koster Enhertu?

Anbefalt dose er 5,4 mg Enhertu per kilogram kroppsvekt, hver 3. uke. Daiichi-Sankyo/AstraZeneca har satt prisen på Enhertu slik at det koster om lag 120 000 kroner (maksimal pris med merverdiavgift) for en måneds legemiddelbehandling med Enhertu ved anbefalt dose. I tillegg kommer kostnader knyttet til intravenøs infusjon, oppfølging hos spesialist og annen støttebehandling, slik som behandling av eventuelle bivirkninger. Trolig vil kostnadene til slik støttebehandling bli litt høyere for pasienter som får Enhertu.

Hva er forholdet mellom nytte og kostnad?

Dokumentasjonen tyder på at pasienter som behandles med Enhertu lever lenger uten tilbakefall, men opplever noe mer bivirkninger enn pasienter som behandles med Kadcyła. Foreløpig vet vi lite om hvor mye lenger de som har sykdommen kan forvente å overleve hvis de behandles med Enhertu. Det må vi ta hensyn til når vi vurderer forholdet mellom nytte og kostnad.

Legemiddelprisen per pasient er om lag 120 000 kroner (maksimal pris med merverdiavgift) per måned. Det tilsvarer rundt 1 440 000 kroner hvert år. Pasientene får behandlingen så lenge den virker, altså frem til progresjon (forverring) av kreftsykdommen. For å kunne vurdere nytte og kostnad må vi beregne kostnad og effekt ved behandling med Enhertu og sammenlikne dette med kostnad og effekt av dagens standardbehandling. Dette presenteres som hvor mye det koster at pasientene skal vinne et «godt leveår»¹ ved behandling med Enhertu sammenlignet med den behandlingen som gis til pasientene med dagens praksis. I gjennomsnitt kan en pasient som får behandling med Enhertu regne med å få 1,36 ekstra «gode leveår». Det er alltid færre «gode leveår» enn antall år pasienten faktisk lever siden de som har en sykdom sjelden vil ha perfekt livskvalitet. Vi har beregnet at kostnaden for å vinne et «godt leveår» ved behandling med Enhertu, vil være rundt 1,2 millioner eller 1,6 millioner kroner (maksimalpris uten merverdiavgift) avhengig av type etterfølgende behandling (se kapittel 4.3 for mer informasjon om etterfølgende behandling).

Hvem avgjør om Enhertu skal tas i bruk?

Legemiddelverkets rolle i evalueringen av sykehusmedisiner er å gi et estimat på forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et «godt leveår» ved behandling med Enhertu. Hvor mye det norske samfunnet er villig til å betale for «et godt leveår», kommer an på hvor alvorlig sykdommen er. Beslutningsforum avgjør om norske sykehus skal ta i bruk Enhertu. Beslutningsforum består av direktørene i de regionale helseforetakene.

Beslutningsforum har tidligere besluttet å ikke innføre Enhertu til behandling av HER2-positiv brystkreft som har spredd seg til andre deler av kroppen og/eller ikke kan opereres vekk etter to eller flere tidligere HER2-rettede behandlinger. Den tidligere beslutningen var begrunnet i at tilgjengelig dokumentasjon ikke gjorde det mulig å vurdere effekten av Enhertu i forhold til dagens behandlingsalternativer, samt høy legemiddelpris. Denne metodevurdering baserer seg på en klinisk studie av høy kvalitet som direkte sammenligner Enhertu med dagens behandlingsalternativ, Kadcyla.

¹ På fagspråket heter det «kvalitetsjustert leveår». Med dette mener vi ett år helt uten sykdom (eller ett år med perfekt livskvalitet). Dette er en standardisert måte å regne på som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike legemidler som blir brukt mot ulike sykdommer. Selv med god behandling vil ikke en person bli helt frisk/kurert etter å ha fått HER2-positiv brystkreft som har spredd seg til andre deler av kroppen og/eller ikke kan opereres vekk. En person med denne sykdommen vil derfor kunne oppleve lavere livskvalitet enn en person helt uten sykdom, og vil få færre «gode leveår» enn en helt frisk person.

Sammendrag

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Enhertu (trastuzumabderukstekan, T-DXd). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Enhertu i henhold til bestilling: «ID2022_041 Trastuzumabderukstekan (Enhertu) til behandling av pasienter med inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft som har fått ett eller flere tidligere anti-HER2-baserte regimer», og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Daichii-Sankyo/AstraZeneca.

Pasientgrunnlag i Norge

I 2020 ble omtrent 460 pasienter diagnostisert med HER2-positiv brystkreft i Norge. 5 % av disse pasientene har metastatisk sykdom ved diagnostetidspunktet. I tillegg utvikler ca. 20 % metastatisk sykdom etter hvert. Om lag 70 pasienter vil være aktuelle for behandling med T-DXd hvert år i Norge.

Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket har vurdert at inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft er alvorlig. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft behandlet med dagens standardbehandling, har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 21 QALYs.

Behandling i norsk klinisk praksis

Ved HER2-positiv brystkreft anbefales HER2-rettet behandling. I norsk klinisk praksis behandles de fleste aktuelle pasienter med trastuzumabemtamsin T-DM1 i andrelinje ved metastatisk HER2-positiv brystkreft.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effekten av T-DXd ved inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft er dokumentert gjennom DESTINY-Breast03. Studien var av god kvalitet, og sammenlignet T-DXd direkte med dagens standardbehandling, T-DM1, i pasientpopulasjonen relevant for denne metodevurderingen. Studien viste at T-DXd har god effekt på progresjonsfri overlevelse (PFS) sammenlignet med T-DM1. Det ble observert en statistisk og klinisk signifikant forbedring i PFS fra 6,8 måneder (95% KI 5,6; 8,2) med T-DM1, til median ikke nådd (18,5; NE) med T-DXd, etter en median oppfølgingstid på 15,9 måneder. Data for totaloverlevelse (OS) er umodne, men resultatene så langt sannsynliggjør at pasienter i gjennomsnitt lever lenger med T-DXd enn med T-DM1.

Sikkerhet

De hyppigst rapporterte (>5%) bivirkningene av grad 3 eller høyere hos pasienter behandlet med T-DXd i DESTINY-Breast03 studien, var nøytropeni, anemi, leukopeni, trombocytopeni, kvalme og fatigued. Det var mer høygradig toksisitet med T-DXd enn med T-DM1.

Effekt og sikkerhet er godt dokumentert.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. Legemiddelverket har valgt å presentere to SLV-analyser (se kapittel 4.3 for begrunnelse):

- Én analyse hvor etterfølgende behandling baseres på den etterfølgende behandlingen som ble gitt i studien (dette scenarioet vektlegger intern validitet over ekstern validitet), og
- Én analyse hvor etterfølgende behandling baseres på forventet etterfølgende behandling i norsk klinisk praksis (dette scenarioet vektlegger ekstern validitet over intern validitet).

Felles for de to analyser med ulik etterfølgende behandling er at Legemiddelverket har gjort noen endringer i forutsetninger i Daiichi Sankyo/AstraZenecas basecase-analyse:

- Gjennomsnittlig kroppsvekt endres fra 62,4 kg til 71,6 kg.
- Framskrivning av PFS er endret fra Weibull til lognormal funksjon for begge armer.
- Framskrivning av TTD er endret fra Weibull til lognormal funksjon for begge armer.
- Vi bruker en livskvalitetsvekt på 0,812 for begge armer i helsetilstanden PFS (på og av behandling).
- Tidshorisonten er endret fra 40 til 20 år.
- Vi antar ingen deling av hetteglass.
- Vi implementerer halvsykluskorrigering.
- Enhetskostnaden ved livets slutfase er endret fra 57 844 til 59 001 NOK.

Resultater fra Legemiddelverkets analyser er vist i tabellen under. Analysene er med dagens maksimalpris (maksimal AUP uten mva.) for alle legemidlene.

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

Legemiddelverkets analyse 1 - etterfølgende behandling baseres på studiedata			
	Trastuzumabderukstekan (T-DXd)	Trastuzumabemtansin (T-DM1)	Differanse
Totale kostnader	3 300 547	1 729 857	1 570 689
Totale QALYs	4,42	3,06	1,36
Totale leveår	5,59	3,93	1,65
Merkostnad per vunnet QALY			1 150 954
Merkostnad per vunnet leveår			950 319
Legemiddelverkets analyse 2 - etterfølgende behandling baseres på forventet norsk klinisk praksis			
	Trastuzumabderukstekan (T-DXd)	Trastuzumabemtansin (T-DM1)	Differanse
Totale kostnader	3 070 175	870 108	2 200 067
Totale QALYs	4,42	3,06	1,36
Totale leveår	5,59	3,93	1,65
Merkostnad per vunnet QALY			1 612 143
Merkostnad per vunnet leveår			1 331 114

I Legemiddelverkets analyser er merkostnad for behandling med trastuzumabderukstekan (T-DXd) sammenlignet med trastuzumabemtansin (T-DM1) ved å bruke maksimalpriser (maksimal AUP uten mva.):

- 1 151 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) når etterfølgende behandling baseres på studiedata fra DESTINY-Breast03
- 1 612 000 NOK per vunnet QALY når etterfølgende behandling baseres på forventet norsk klinisk praksis

Dersom legemiddelpriser for komparator og andre legemidler som inngår i analysen (utenom T-DXd) baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP uten mva.) er merkostnad for behandling med T-DXd sammenlignet med T-DM1:

- ████████ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) når etterfølgende behandling baseres på studiedata fra DESTINY-Breast03

- ██████ NOK per vunnet QALY når etterfølgende behandling baseres på forventet norsk klinisk praksis

Daichii-Sankyo/AstraZenecas basecase-analyse avviker fra den Legemiddelverket mener er mest sannsynlig. Resultatene i denne analysen er gjengitt i tabellen under.

Tabell 2: Resultater fra Daichii-Sankyo/AstraZenecas basecase-analyse. Med maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall

	Trastuzumabderukstekan (T-DXd)	Trastuzumabemtansin (T-DM1)	Differanse
Totale kostnader	2 067 615	1 274 688	792 927
Totale QALYs	4,47	3,06	1,42
Totale leveår	5,71	3,96	1,76
Merkostnad per vunnet QALY			560 368
Merkostnad per vunnet leveår			451 681

Budsjettkonsekvenser

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser fra Legemiddelverkets hovedanalyser har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Enhertu (trastuzumabderukstekan) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 152 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret (basert på maksimal AUP). Dersom legemiddelpriser for komparator og andre legemidler som inngår i analysen (utenom T-DXd) baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP inkl. mva.) blir budsjettkonsekvensene i år fem på ca. ██████ millioner NOK. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har vurdert behandling med Enhertu av inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft, i tråd med godkjent indikasjon og bestilling fra Bestillerforum. I Legemiddelverkets hovedanalyser er IKER ca. 1,2 millioner NOK (maksimal AUP uten mva.) når etterfølgende behandling baseres på studiedata fra DESTINY-Breast03, og 1,6 millioner NOK når etterfølgende behandling baseres på forventet norsk klinisk praksis.

Den kliniske studien som ligger til grunn for metodevurderingen er av god kvalitet, og viser at Enhertu betydelig forlenger median tid til sykdomsprogresjon sammenlignet med dagens standardbehandling. Oppfølgingstiden er imidlertid kort, og relativ effekt mellom behandlingene i et livtidsperspektiv er usikker. Valg av framskrivningskurve for progresjonsfri overlevelse (PFS) og totaloverlevelse (OS) har stor innvirkning på resultatet i den helseøkonomiske modellen. Legemiddelverket mener det er sannsynlig at Enhertu har bedre effekt på PFS enn det som modelleres av Daiichi Sankyo/AstraZeneca. Dette basert på klinikerinnspill samt validering mot studiedata for andre behandlinger ved HER2-positiv metastatisk brystkreft som har vist effekter på PFS i lignende størrelsesorden som Enhertu. Siden Enhertu er et svært kostbart legemiddel, fører det til en økning i IKER sammenlignet med firmaets analyse når

Legemiddelverket legger til grunn at pasienter lever lenger uten sykdomsprogresjon og dermed mottar dyr behandling lengre.

Det er også knyttet usikkerhet til framskrivning av totaloverlevelse og valg av påfølgende behandling i den helseøkonomiske analysen:

- Et alternativ plausibelt scenario for framskrivning av totaloverlevelse øker IKER betydelig.
- Påfølgende behandling kan endre seg, avhengig av beslutning for bl.a. tukatinib (se Nye metoder ID2020_067) og eventuell tilgjengelighet av T-DXd i tredjelinje. IKER er sensitiv for endringer i påfølgende behandling, spesielt dersom det legges til grunn at pasienter som i dag får T-DM1 vil få mer kostbar behandling i påfølgende linjer enn pasienter behandlet med T-DXd.

Den kliniske studien som ligger til grunn for metodevurderingen viser tilsvarende effekt av Enhertu i andrelinje metastatisk setting og i senere linjer. Legemiddelverket vurderer dette som positivt, da Enhertu i henhold til godkjent indikasjon også vil kunne være aktuell for pasienter som befinner seg i senere behandlingslinjer.

Innholdsfortegnelse

STATENS LEGEMIDDELVERK.....	1
FORORD.....	2
ENKEL OPPSUMMERING.....	3
SAMMENDRAG	6
INNHOLDSFORTEGNELSE	11
LOGG.....	13
ORDLISTE	15
1. BAKGRUNN	16
1.1. Problemstilling	16
1.2. Inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft	16
1.3. Alvorlighetsgrad og prognosetap.....	17
1.4. Behandling av inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft	17
1.4.1. Behandling med trastuzumabderukstekan (T-DXd).....	17
1.4.2. Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis	18
1.4.3. Komparator	20
1.4.4. Behandling med trastuzumabemtansin (T-DM1)	20
2. DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	21
2.1. Oversikt over relevante, innsendte studier.....	21
Studier som pågår	22
Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon.....	23
3. PICO.....	24
3.1. Pasientpopulasjon	24
3.2. Intervensjon	27
3.3. Komparator	28

3.4. Utfallsmål	29
3.4.1. Effekt.....	29
3.4.2. Bivirkninger	43
3.4.3. Helsenyttel/helsetap	46
4. ØKONOMISK ANALYSE	48
4.1. Modell, metode og forutsetninger	48
4.2. Analyseperspektiv	49
4.3. Kostnader (input data)	49
4.4. Resultater	56
4.4.1. Firmaets basecase-analyse	56
4.4.2. Legemiddelverkets analyser	56
4.4.3. Sensitivitets- og scenarioanalyser.....	60
4.4.4. Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio.....	62
5. BUDSJETTKONSEKVENSER	63
6. OPPSUMMERING	64
REFERANSER	67
APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER	69
APPENDIKS 2: BUDSJETTBEREGNINGER	73
Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling	73
Estimat av kostnader per pasient	74
Budsjettvirkning	76
APPENDIKS 3: KURVER OG PLOTT FRAMSKREVNE DATA	77
VEDLEGG 1: BRUKERINNSPILL	80
VEDLEGG 2: KOMMENTARER FRA PRODUSENT	84
VEDLEGG 3: OPPDATERING ETTER FERDIGSTILLELSE AV RAPPORT LEGEMIDDELVERKETS BETRAKTNINGER I ETTERKANT AV TILBAKEMELDING FRA FIRMAENE OG SOM FØLGER AV NYE, RELEVANTE BESLUTNINGER I NYE METODER	87

Logg

Bestilling:	ID2022_041: En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for trastuzumabderukstekan (Enhertu) til behandling av pasienter med inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft som har fått en eller flere tidligere anti-HER2-baserte regimer. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Daichii-Sankyo/AstraZeneca
Preparat:	Enhertu
Virkestoff:	Trastuzumabderkukstekan
Indikasjon:	Trastuzumabderkukstekan som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft som tidligere har mottatt ett eller flere anti-HER2 rettede regimer.
ATC-nr:	L01XC41

Prosess

Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	11-07-2022
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	23-02-2022
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	08-04-2022
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon fra firma	17-06-2022
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	22-06-2022
Klinikere kontaktet for første gang	15-08-2022, 07-09-2022
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket	17-06-2022

Brukermedvirkning	Brystkreftforeningen har innhentet brukerinnspill som inngår som del av metodevurderingen. Innspillet ble mottatt hos Legemiddelverket 13-09-2022.
Pasientforening kontaktet for første gang	30-06-2022
Møte avholdt mellom Legemiddelverket og pasientforening	04-07-2022
Rapport ferdigstilt:	23-09-2022
Mottatt firmainnspill til rapport	30-09-2022
Rapport oppdatert med firmainnspill (Vedlegg 2) og Legemiddelverkets betraktninger i etterkant av tilbakemelding fra firmaene og som følger av nye, relevante beslutninger i Nye metoder (Vedlegg 3)	05-10-2022
Saksbehandlingstid:	168 dager hvorav 5 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 163 dager.
Saksutredere:	Kristie van Lieshout Maria Almløf Ingrid Albert
Kliniske eksperter:	Bjørn Naume Bård Mannsåker
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.	

Ordliste

ADCC	Antistoffavhengig cellemediert cytotoksisitet
AIC	Akaike informasjonskriterium
APT	Absolut prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
BIC	Bayesiansk informasjonskriterium
BICR	Blindet uavhengig sentralisert vurdering
CNS	Sentralnervesystemet
CUA	Kostnad-per-QALY analyse
DoR	Responsvarighet
DRG	Diagnoserelaterte grupper
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europeiske legemiddelmyndigheter
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EORTC QLQ-BR45	EORTC Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer
EORTC QLQ-C30	EORTC Core Quality of Life Questionnaire
EQ-5D-5L	EuroQol 5-Dimensions, 5 levels
ESMO	«European Society for Medical Oncology»
FAS	«Full Analysis Set»
GEE	«Generalized estimating equation»
HER2	Human epidermal vekstfaktor reseptor 2
HR	Hormonreseptorer
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
ILD	Interstitiell lungesykdom
KI	Konfidensintervall
KM	Kaplan-Meier
LVEF	Venstre ventrikkels ejsjonsfraksjon
MT	Markedsføringstillatelse
Mva.	Merverdiavgift
NE	Kan ikke anslås
NOK	Norske kroner
ORR	Objektiv responsrate
OS	Totaloverlevelse
PD	Progresjon
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PH	Proporsjonal hasard
QALY	Kvalitetsjustert leveår
QIC	«Quasi-likelihood Information Criterion»
T	Trastuzumab
TDD	Tid til definitiv forverring
T-DM1	Trastuzumabemtansin
T-DXd	Trastuzumabderukstekan
TTD	Behandlingsvarighet

1. Bakgrunn

1.1. Problemstilling

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og ressursbruk. Relevant indikasjon gjelder trastuzumabderukstekan (T-DXd) som monoterapi til pasienter med inoperabel eller metastaserende HER2-positiv brystkreft som har fått ett eller flere tidligere anti-HER2-baserte regimer.

Daichii-Sankyo/AstraZeneca har levert en kostnad-per-QALY analyse (CUA) for å belyse kostnadseffektiviteten av T-DXd sammenlignet med trastuzumabemtansin (T-DM1).

Beslutningsforum for nye metoder har tidligere besluttet å ikke innføre T-DXd til behandling av inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft etter to eller flere tidligere anti-HER2-baserte regimer (22.11.2021), se [ID2021_006](#). Dokumentasjonsgrunnlaget ved forrige vurdering var basert på data fra en åpen studie uten kontrollarm og med relativt få pasienter, og den tidligere beslutningen var begrunnet i at tilgjengelig dokumentasjon ikke gjorde det mulig å vurdere relativ effekt i forhold til dagens behandlingsalternativer, i kombinasjon med høy pris.

Foreliggende metodevurdering baserer seg på komparative studiedata av høy kvalitet, og tar utgangspunkt i den kliniske studien DESTINY-Breast03. Dette var en åpen, randomisert, kontrollert fase III-studie som sammenlignet effekt og sikkerhet av T-DXd med en aktiv og relevant komparator (T-DM1) hos pasienter med inoperabel og/eller metastatisk HER2-positiv brystkreft som tidligere hadde mottatt behandling med trastuzumab og et taksan. Foreløpige resultater viser at T-DXd har god effekt på progresjonsfri overlevelse sammenlignet med T-DM1.

1.2. Inoperabel 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 (1). Brystkreft rammer i hovedsak kvinner over 50 år, og median alder ved diagnose er 62 år (2). 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. Lokalavansert brystkreft og metastatisk brystkreft er de mest avanserte formene for brystkreft, og tilsvarer i hovedsak kreft stadium III og IV. Ved metastatisk kreft har kreften spredt seg til andre deler av kroppen, som oftest lunger, lever, hjerne og skjelett. 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 metastatisk brystkreft, og prognosen er dårlig for disse pasientene. 5-årsoverlevelsen er 34 % ved metastatisk brystkreft, mens 92 % fortsatt er i live etter 5 år dersom man ser på alle diagnostiserte brystkrefttilfeller (1).

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 celledvekst, 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.

I 2020 ble 457 pasienter diagnostisert med HER2-positiv brystkreft i Norge (3). Daichii-Sankyo/AstraZeneca har estimert at av disse er 87 pasienter aktuelle for andrelinjebehandling for metastatisk kreft årlig, og anslår at om lag 70 pasienter årlig vil behandles med T-DXd dersom metoden innføres.

1.3. Alvorlighetsgrad og prognosetap

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 inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft. Nærmere omtale finnes i Appendix 1: Alvorlighetsberegninger.

Legemiddelverkets beregning av alvorlighetsgrad ut fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 21 QALYs, som er det samme som Daichii-Sankyo/AstraZeneca har estimert.

1.4. Behandling av inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft

1.4.1. Behandling med trastuzumabderukstekan (T-DXd)

Indikasjon

Indikasjonen relevant for metodevurderingen er behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft som har mottatt ett eller flere tidligere anti-HER-2 baserte regimer.

Dette er en utvidelse fra tidligere indikasjon som monoterapi til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastaserende HER2-positiv brystkreft som har fått to eller flere tidligere anti-HER2-baserte regimer.

Virkningsmekanisme

T-DXd er et antistoff-legemiddelkonjugat som målrettet leverer cellegift til celler som uttrykker HER2. Trastuzumab (T) binder til HER-2 reseptorer på kreftceller, og frisetter mikrotubulihemmeren derukstekan (DXd) etter reseptormediert internalisering, som fører til celledød. Binding til HER-2 hindrer i tillegg HER-2 mediert signalisering via fosfatidylinositol-3-kinase signaleringsvei, og fører til antistoffavhengig cellemediert cytotoxicitet.

Dosering

Den anbefalte dosen er 5,4 mg/kg gitt som en intravenøs infusjon én gang hver 3. uke (21-dagerssyklus) frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Preparatomtalen gir anbefalinger for dosejusteringer og doseavbrudd ved bivirkninger.

Bivirkninger

De vanligste bivirkningene rapportert i kliniske studier var kvalme, fatigue, oppkast, alopesi, forstoppelse, redusert appetitt, anemi, nøytropeni, diaré, trombocytopeni, hoste, leukopeni og hodepine.

Se preparatomtalen til Enhertu for utfyllende informasjon om T-DXd (4).

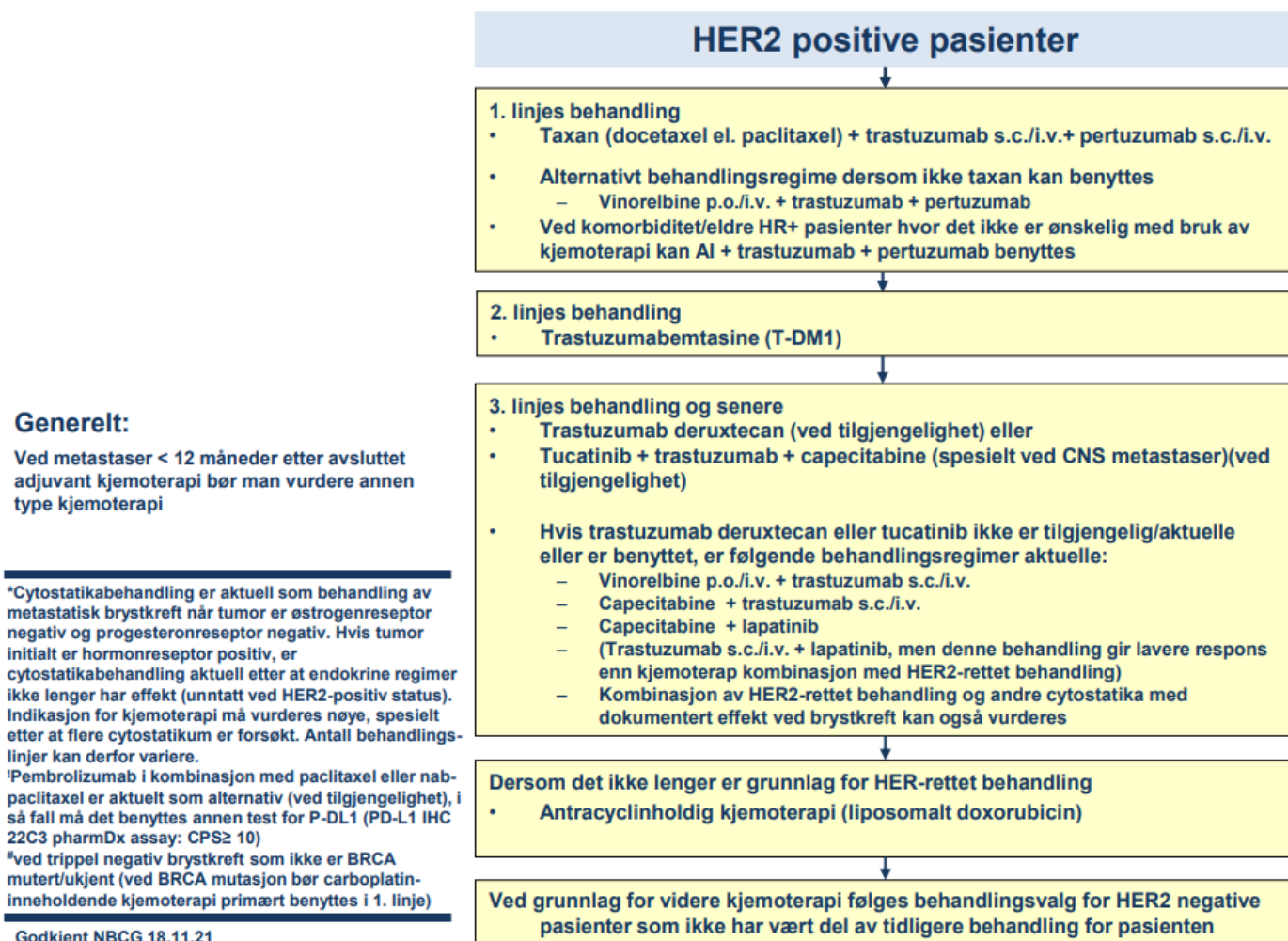
1.4.2. Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det foreligger et Nasjonalt handlingsprogram for behandling av brystkreft, sist oppdatert i 2022 (5). 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 kjemoterapi sammen med HER2-rettet behandling.

I denne metodevurderingen vurderes bruk av T-DXd etter minst ett tidligere HER2-rettet behandlingsregime. Pasienter med avansert brystkreft kan ha fått slik behandling i (neo)adjuvant og/eller metastatisk setting. De kliniske ekspertene Legemiddelverket har konferert med, angir at de fleste pasienter aktuelle for behandling med T-DXd dersom metoden innføres vil befinne seg i andre behandlingslinje for metastatisk brystkreft.

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

NBCGs retningslinjer for **CYTOSTATISK BEHANDLING AV METASTATISK/AVANSERT BRYSTKREFT***

Figur 1: Behandlingsalgoritme ved HER2-positiv metastatisk/avansert brystkreft. Kilde: (5).

Plassering av T-DXd i behandlingsalgoritmen

Denne metodevurderingen gjelder T-DXd for behandling av inoperabel eller metastatisk brystkreft hos pasienter som tidligere har mottatt minst en HER2-rettet behandling. I norsk klinisk praksis i dag, blir de fleste av de aktuelle pasientene behandlet med trastuzumab + pertuzumab + taksan i førstelinje metastatisk setting, og deretter med T-DM1. En eventuell innføring av T-DXd fra andrelinje forventes å i hovedsak fortrenge T-DM1. Dette støttes av tilbakemeldinger Legemiddelverket har fått fra norske klinikere.

Handlingsprogrammet, og derunder kapitlet om behandling ved HER2-positiv metastatisk brystkreft, er under revisjon. En av de kliniske ekspertene Legemiddelverket har konferert med, angir at T-DXd vil anbefales fra andrelinje (dersom tilgjengelig). Fra tredje linje vil tucatinib (hvis tilgjengelig) i kombinasjon med trastuzumab og capecitabin eller eventuelt T-DM1 være anbefalt.

1.4.3. Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er T-DM1.

1.4.4. Behandling med trastuzumabemtansin (T-DM1)

Indikasjon

T-DM1 er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med HER2-positiv, inoperabel, lokalavansert eller metastatisk brystkreft som tidligere har fått behandling med trastuzumab og et taksan, alene eller i kombinasjon. Pasienter bør enten ha mottatt tidligere behandling for lokalavansert eller metastatisk sykdom, eller utviklet tilbakefall av sykdommen under eller innen seks måneder etter adjuvant behandling. Det er denne indikasjonen som er relevant for metodevurderingen.

T-DM1 er også indisert ved tidlig brystkreft som monoterapi til adjuvant behandling av voksne pasienter med HER2-positiv brystkreft med invasiv restsykdom i brystet og/eller lymfeknuter, etter neoadjuvant taksanbasert og HER2-rettet behandling.

Virkningsmekanisme

T-DM1 er et antistoff-legemiddelkonjugat som binder til HER-2 reseptorer på kreftceller, og frisetter mikrotubulihemmeren DM1 etter reseptormediert internalisering, som fører til apoptose. Binding til HER-2 hindrer i tillegg HER-2 mediert signalisering via fosfatidylinositol-3-kinase signaleringsvei, og fører til antistoffavhengig cellemediert cytotoxicitet.

Dosering

Den anbefalte dosen av T-DM1 er 3,6 mg/kg kroppsvekt administrert som en intravenøs infusjon hver 3. uke (21-dagers syklus) inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet (ved metastatisk brystkreft). Preparatomtalen gir anbefalinger for dosejusteringer og doseavbrudd ved bivirkninger.

Bivirkninger

De vanligste bivirkningene rapportert i kliniske studier var kvalme, fatigue, muskel- og skjelettsmerter, blødning, hodepine, økte transaminaser, trombocytopeni og perifer nevropati.

Det henvises til preparatomtalen for Kadcyła for ytterligere beskrivelse av T-DM1 (6).

2. Dokumentasjon for å vise relativ effekt

Trastuzumabderukstekan (T-DXd) fikk markedsføringstillatelse (MT) i Norge 11. juli 2022 for indikasjonen denne metodevurderingen gjelder. Søknaden om MT var basert på resultatene fra hovedstudien DESTINY-Breast03. Dette var en åpen, randomisert, kontrollert fase III-studie som sammenlignet effekt og sikkerhet av T-DXd med trastuzumabemtansin (T-DM1) hos pasienter med inoperabel og/eller metastatisk HER2-positiv brystkreft som tidligere hadde mottatt behandling med trastuzumab og et taksan.

Daiichi Sankyo/AstraZeneca har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser.

Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er dokumentert. Av studiene som ble funnet, er det DESTINY-Breast03 som er mest relevant for denne metodevurderingen.

2.1. Oversikt over relevante, innsendte studier

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen.

Tabell 3: Oversikt over relevant, innsendt studie

Studie	DESTINY-Breast03 (NCT03529110)
Design	Åpen, randomisert (1:1), fase III, multisenter Stratifisert etter hormonreseptor status (positiv eller negativ), tidligere behandling med pertuzumab (ja eller nei), og visceral sykdom i sykehistorien (ja eller nei).
Populasjon	Pasienter med inoperabel og/eller metastatisk HER2-positiv brystkreft som tidligere har fått trastuzumab og et taksan. Pasienter ble ekskludert fra studien hvis de tidligere hadde mottatt et anti-HER antistoff-legemiddelkonjugat, om de hadde pneumonitt, signifikant hjertesykdom, aktive CNS-metastaser eller ryggmargskompresjon. N = 524
Intervensjon	T-DXd 5,4 mg/kg kroppsvekt administrert som en intravenøs infusjon hver tredje uke inntil sykdomsprogresjon. N=257
Komparator	T-DM1 3,6 mg/kg kroppsvekt administrert som en intravenøs infusjon hver tredje uke inntil sykdomsprogresjon. N = 261
Primært utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse (PFS), basert på blindet uavhengig sentralisert vurdering (BICR), ved bruk av RECIST v 1.1
Noen sekundære utfallsmål	Totaloverlevelse (OS), PFS, utprøvert basert på RECIST v1.1, Objektiv responsrate (ORR), BICR og utprøvert basert på RECIST v1.1, Responsvarighet (DoR), BICR og utprøvert, EQ-5D-5L (eksplorativt endepunkt)
Datakutt	21-05-2021 (interimanalyse). Median oppfølgingstid 15,9 måneder (range 0-37,2).

Studier som pågår

Daiichi Sankyo/AstraZeneca har levert en oversikt over andre pågående studier med T-DXd, hvorav ingen vurderes av Legemiddelverket å være direkte relevante for foreliggende metodevurdering. Legemiddelverket anfører likevel at det pågår studier av T-DXd både på andre sykdomsområder og i andre brystkreftpopulasjoner, blant annet til behandling av pasienter med inoperabel eller metastatisk HER2-lav brystkreft (se Nye metoder ID2022_123).

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

DESTINY-Breast03 er en åpen, randomisert, placebokontrollert fase III-studie av T-DXd vs. T-DM1. Studiens kvalitet og generaliserbarhet er vurdert av den europeiske legemiddelmyndigheten EMA ved innvilgelse av MT (7).

Legemiddelverket vurderer at det primære endepunktet i studien, progresjonsfri overlevelse (PFS), samt det sekundære endepunktet totaloverlevelse (OS) er relevante for metodevurderingen. Brukerinnspill (se vedlegg 1) bekrefter at endepunktene også anses som relevante for pasienter aktuelle for denne metodevurderingen. Det bemerkes at resultatene baseres på en interimanalyse, noe som kan føre til overestimering av behandlingseffekt.

DESTINY-Breast03 var åpen, men progresjon ble vurdert ved blindet uavhengig sentral gjennomgang (BICR), noe som reduserer risikoen for bias. Stratifisert randomisering bidro til at viktige prognostiske faktorer var relativt jevnt fordelt mellom studiearmene. Pasienter ble randomisert 1:1 til behandling med intervensjon/ komparator, stratifisert etter hormonreseptor status (positiv eller negativ), tidligere behandling med pertuzumab (ja eller nei), og visceral sykdom i sykehistorien (ja eller nei). Legemiddelverket har vurdert at det ikke var noen forskjeller i baseline- og sykdomskarakteristikker mellom behandlingsarmene som forventes å være av betydning for estimater av relativ effekt.

Legemiddelverket vurderer at innsendt klinisk dokumentasjon er av tilstrekkelig kvalitet og er hensiktsmessig for metodevurderingen, og vil i kapittel 3 vurdere klinisk relevans av DESTINY-Breast03 og overførbarhet til norske forhold.

3. PICO²

3.1. Pasientpopulasjon

Norsk klinisk praksis

Trastuzumabderukstekan (T-DXd) er forventet brukt i henhold til godkjent indikasjon dersom metoden innføres. Det vil si hos pasienter med lokalavansert eller metastatisk brystkreft som tidligere har mottatt ett eller flere anti-HER-2 baserte regimer. Tidligere HER2-rettet behandling kan ha blitt gitt i (neo-)adjuvant eller metastatisk setting, men det forventes at de fleste pasienter aktuelle for behandling vil befinne seg i andrelinje for metastatisk brystkreft. Majoriteten av disse pasientene vil ha blitt behandlet med trastuzumab + pertuzumab + taxan (docetaxel/paklitaxel) i førstelinje metastatisk setting.

Ifølge Nasjonalt kvalitetsregister for brystkreft 2020 er medianalder 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.

Innsendt klinisk dokumentasjon

DESTINY-Breast03 er den kliniske studien som er relevant for denne metodevurderingen. Baseline pasientkarakteristika fra studien er presentert i Tabell 4.

Studien inkluderte pasienter ≥ 18 år med HER2-positiv inoperabel eller metastatisk brystkreft som tidligere var behandlet med trastuzumab og et taksan. Pasientene kunne enten ha mottatt slik behandling i avansert/metastatisk setting, eller (neo-)adjuvant med progresjon innen 6-12 måneder etter avsluttet behandling. De fleste pasientene (ca. 90 %) hadde mottatt tidligere systemisk behandling i metastatisk setting, og ca. halvparten hadde mottatt to eller flere behandlingslinjer. 60 % av pasientene hadde tidligere blitt behandlet med pertuzumab.

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 et HER2-rettet antistoff-legemiddelkonjugat (for eksempel T-DM1) i metastatisk setting. Tidligere (neo-)adjuvant behandling med sistnevnte var tillatt dersom progresjon skjedde mer enn 12 måneder etter avsluttet behandling. Pasienter med aktive CNS-metastaser eller ryggmargskompresjon ble også ekskludert fra å delta.

For total ITT-populasjon var medianalder 54 år i begge behandlingsarmer. Asiater utgjorde majoriteten av studiepopulasjonen (ca. 60 %), mens ca. 20 % var europeere.

² Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Tabell 4: Baseline pasientkarakteristika i DESTINY-Breast03. Kilde: (8).

Characteristic	Trastuzumab Deruxtecan (N = 261)	Trastuzumab Emtansine (N = 263)
Median age (range) — yr	54.3 (27.9–83.1)	54.2 (20.2–83.0)
Geographic region — no. (%)		
Asia	149 (57.1)	160 (60.8)
North America	17 (6.5)	17 (6.5)
Europe	54 (20.7)	50 (19.0)
Rest of world	41 (15.7)	36 (13.7)
Race — no. (%) [†]		
White	71 (27.2)	72 (27.4)
Black	10 (3.8)	9 (3.4)
Asian	152 (58.2)	162 (61.6)
Multiple	2 (0.8)	0
Other	26 (10.0)	20 (7.6)
Hispanic or Latinx ethnic group — no. (%) [†]		
Yes	29 (11.1)	29 (11.0)
No	203 (77.8)	209 (79.5)
Unknown	5 (1.9)	6 (2.3)
Data not collected	24 (9.2)	19 (7.2)
HER2 status — no. (%) [‡]		
3+	234 (89.7)	232 (88.2)
2+ with HER2 ISH-positive	25 (9.6)	30 (11.4)
1+	1 (0.4)	0
ECOG performance-status score — no. (%) [§]		
0	154 (59.0)	175 (66.5)
1	106 (40.6)	87 (33.1)
Hormone-receptor status — no. (%)		
Positive	131 (50.2)	134 (51.0)
Negative	130 (49.8)	129 (49.0)
Stable brain metastases — no. (%) [¶]	62 (23.8)	52 (19.8)
Visceral disease — no. (%)	184 (70.5)	185 (70.3)
Previous treatment for metastatic breast cancer — no. (%)	240 (92.0)	234 (89.0)
Lines of previous therapy in the context of metastatic disease		
Median number of lines (range)	1 (0–16)	2 (0–14)
Number of lines — no. (%)		
0	2 (0.8)	3 (1.1)
1	130 (49.8)	123 (46.8)
2	56 (21.5)	65 (24.7)
3	35 (13.4)	35 (13.3)
4	15 (5.7)	19 (7.2)
≥5	23 (8.8)	18 (6.8)
Previous cancer therapy — no. (%) ^{**}		
Trastuzumab	260 (99.6)	262 (99.6)
Pertuzumab	162 (62.1)	158 (60.1)

Characteristic	Trastuzumab Deruxtecan (N=261)	Trastuzumab Emtansine (N=263)
Taxane	260 (99.6)	262 (99.6)
Other anti-HER2 antibody	42 (16.1)	38 (14.4)
Anti-HER2 tyrosine kinase inhibitor	42 (16.1)	36 (13.7)
Other anti-HER2 antibody or antibody–drug conjugate	2 (0.8)	3 (1.1)
Hormone therapy	109 (41.8)	112 (42.6)
Other systemic therapy	260 (99.6)	262 (99.6)

* Percentages may not total 100 because of rounding.

† Race and ethnic group were reported by the patient. Available options for race included American Indian or Alaskan Native, Asian, Black or African American, Native Hawaiian or Other Pacific Islander, White, or Other.

‡ Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) status was evaluated by immunohistochemical analysis at a central laboratory. HER2 ISH-positive refers to positive results on in situ hybridization. HER2 status was not able to be evaluated for 1 patient in each treatment group.

§ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status is scored on a 5-point scale, with higher scores indicating greater disability. The ECOG performance-status score was missing for 1 patient in each treatment group.

¶ Stable brain metastases were defined by a reported history of central nervous system metastases.

|| Patients who had had rapid progression (i.e., progression that had occurred within 6 months after receipt of neoadjuvant or adjuvant therapy or within 12 months after receipt of a neoadjuvant or adjuvant pertuzumab-containing regimen) were considered to have had one line of previous therapy. Lines of previous therapy did not include endocrine therapy.

** All the patients received at least one previous cancer therapy. One patient who had previously received treatment with trastuzumab emtansine was enrolled in error in the trastuzumab deruxtecan group.

Innsendt helseøkonomisk modell

Populasjonen i den helseøkonomiske modellen er basert på populasjonen i DESTINY-Breast03. Variablene som brukes direkte i modellen er vist i tabellen under.

Tabell 5: Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen

	Inputvariabel	Kilde
Startalder (år)	54,4	Gjennomsnittsalder i DESTINY-Breast03
Andel kvinner (%)	100	Fordeling som i DESTINY-Breast03
Kroppsvekt (kg)	62,4	Gjennomsnittsvikt i DESTINY-Breast03

Kroppsvikt i modellen benyttes til å beregne legemiddelkostnader. Startalder i modellen er knyttet til aldersjustering av nyttevektene til pasientene i modellen, med gradvis reduserte nyttevekter jo eldre pasientene i modellen blir (se kapittel 3.4.4). Kjønnfordeling er relevant for beregning av bakgrunns mortalitet.

Legemiddelverkets vurdering

Dersom metoden innføres, forventes det at de fleste pasienter aktuelle for behandling vil befinne seg i andrelinje for metastatisk brystkreft, og at pasientene i hovedsak vil ha blitt behandlet med trastuzumab, pertuzumab og et taksan i førstelinje. Den lave andelen (ca. 60 %) tidligere behandlet med pertuzumab i DESTINY-Breast03 synes derfor ikke å være fullt ut representativt for pasientene aktuell for behandling i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket vurderer imidlertid at denne forskjellen ikke vil være av betydning for den helseøkonomiske vurderingen, da subgruppeanalyser tilsier tilsvarende effekt av T-DXd uavhengig

av om pasientene tidligere har fått pertuzumab (se Figur 3, avsnitt 3.4.1). Studiepopulasjonen var også mer forbehandlet enn hva som forventes i norsk klinisk praksis, da om lag halvparten av pasientene hadde mottatt minst to tidligere behandlinger for metastatisk brystkreft. Effekten ser imidlertid ikke ut til å påvirkes av antall tidligere behandlingslinjer (se Figur 3, avsnitt 3.4.1). EMA har vurdert at studieresultatene er overførbare til forventet pasientpopulasjon i klinisk praksis (7).

Pasientene i DESTINY-Breast03 er i hovedsak representative for aktuelle norske pasienter når det gjelder demografi og sykdomskarakteristika. Det er imidlertid inkludert en større andel pasienter med asiatiske opprinnelse i studien (ca. 60%) enn hva som er tilfelle i en norsk populasjon. Subgruppeanalyser gir et noe dårligere punkttestimat for PFS i den hvite studiepopulasjonen sammenlignet med den asiatiske, men konfidensintervallet er bredt for den hvite populasjonen grunnet få pasienter og hendelser, og overlappende med konfidensintervallet for den asiatiske studiepopulasjonen (se Figur 4, avsnitt 3.4.1). EMA har vurdert at studiepopulasjonen er akseptabel for tolkning av studiedata i en europeisk kontekst (7). Legemiddelverket antar at den store andelen asiatiske pasienter i den kliniske studien er av mindre betydning for relevansen av resultatene for norske pasienter.

Median alder til pasientene i DESTINY-Breast03 var 54 år (intervall: 20 til 83 år). En klinisk ekspert Legemiddelverket har vært i kontakt med anslår at gjennomsnittsalderen for norske pasienter aktuelle for andrelinjebehandling med et HER2-rettet regime kan være litt høyere enn 54 år. I en annen metodevurdering har klinikere anslått at gjennomsnittsalderen for pasienter aktuelle for tredjelinjebehandling med et HER2-rettet regime er mellom 50 og 60 år (9). Legemiddelverket vurderer at gjennomsnittsalderen i den kliniske studien er tilstrekkelig lik forventet alder i norsk klinisk praksis.

I den helseøkonomiske modellen er det lagt til grunn at pasientene i gjennomsnitt veier 62,4 kg, basert på observert vekt i DESTINY-Breast03. Etersom studien inkluderte en stor andel asiatiske pasienter, som har en lavere gjennomsnittsvikt enn norske kvinner, er det grunn til å anta at modellen opererer med en lavere vekt enn hva man kan forvente for norske forhold. Dette er av betydning for analysen fordi både intervensjons- og komparatorbehandlingen doseres utfra kroppsvikt. En klinisk ekspert Legemiddelverket har konferert med mener det ikke er noen grunn til å tro at kvinner med inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft har en lavere (eller høyere) kroppsvikt i den første delen av behandlingsløpet ved metastaser enn friske norske kvinner. Gjennomsnittlig vekt for norske kvinner over 18 år var 71,6 kg i 2021, mens den var noe høyere (73,3 kg) blant kvinner i alderen 50-66 år (10). Legemiddelverket velger å oppjustere gjennomsnittlig kroppsvikt fra 62,4 kg til 71,6 kg i den helseøkonomiske analysen.

Legemiddelverket godtar i hovedsak pasientpopulasjonen i innsendt klinisk dokumentasjon og helseøkonomisk modell, men endrer gjennomsnittlig kroppsvikt i den helseøkonomiske modellen til 71,6 kg for å bedre samsvare med forventet vekt blant norske kvinner.

3.2. Intervensjon

Norsk klinisk praksis

Det antas at T-DXd vil doseres i henhold til anbefalingene i preparatomtalen, se kapittel 1.4.1.

Innsendt klinisk dokumentasjon

I DESTINY-Breast03 ble T-DXd dosert i tråd med anbefalingene i preparatomtalen. Ved datakutt 21-05-2021, var det 132 pasienter (51,4 %) som fortsatt fikk behandling med T-DXd, mens 125 pasienter (48,6 %) hadde avsluttet behandlingen. De viktigste grunnene til at behandlingen ble avsluttet, var sykdomsprogresjon (25,7 %) og bivirkninger (13,6 %). Median behandlingsvarighet var 14,3 måneder (range 0,7 – 29,8 måneder).

Innsendt helseøkonomisk modell

Dosering av T-DXd i modellen er i tråd med anbefalingene i preparatomtalen og DESTINY-Breast03 studien (5,4 mg/kg kroppsvekt hver tredje uke). Behandlingsvarighet (TTD) og relativ doseintensitet er basert på det som ble observert blant populasjonen i intervensjonsarmen i DESTINY-Breast03. TTD modelleres uavhengig av PFS, og det er benyttet ekstrapolering for å modellere hele modellens tidshorisont, se 3.4.1 for Legemiddelverkets vurdering av ekstrapolering av TTD. Doseintensiteten var på [REDACTED] %.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er fornuftig å legge behandlingsvarighet og dosering fra DESTINY-Breast03 til grunn i modellen.

Legemiddelverket godtar intervensjonen i den kliniske studien og helseøkonomiske modell.

3.3. Komparator

Norsk klinisk praksis

Dagens standardbehandling for pasienter med HER-2 positiv inoperabel eller metastatisk brystkreft i andre linje, er T-DM1 (3,6 mg/kg) hver 3. uke.

Innsendt klinisk dokumentasjon

T-DM1 ble brukt som komparator i DESTINY-Breast03. Dosering og behandlingsvarighet for komparator var i henhold til preparatomtalen for Kadcyła (6).

Innsendt helseøkonomisk modell

Dosering av T-DM1 i modellen er i tråd med anbefalingene i preparatomtalen og DESTINY-Breast03 studien (3,6 mg/kg kroppsvekt hver tredje uke). TTD tilsvarer det som ble observert blant populasjonen i komparatorarmen i DESTINY-Breast03. Det er benyttet ekstrapolering for å modellere hele modellens tidshorisont (se kapittel 3.4.1 for mer informasjon og kurvevalg). Relativ doseintensiteten tilsvarer det som ble observert i DESTINY-Breast03 ([REDACTED] %).

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godtar valg av komparator i innsendt analyse.

3.4. Utfallsmål

3.4.1. Effekt

Innsendt dokumentasjon for effekt er hentet fra DESTINY-Breast03, nærmere beskrevet i kapittel 2. Resultatene er basert på en planlagt interimanalyse etter at ca. 234 PFS hendelser var inntruffet. Det primære endepunktet var progresjonsfri overlevelse (PFS), definert som tid fra randomisering til første dokumenterte tumorprogresjon vurdert ved uavhengig sentral gjennomgang (BICR), eller død uansett årsak. Viktige sekundære endepunkter inkluderte totaloverlevelse (OS), utprøvert PFS, BICR og utprøvert objektiv responsrate (ORR).

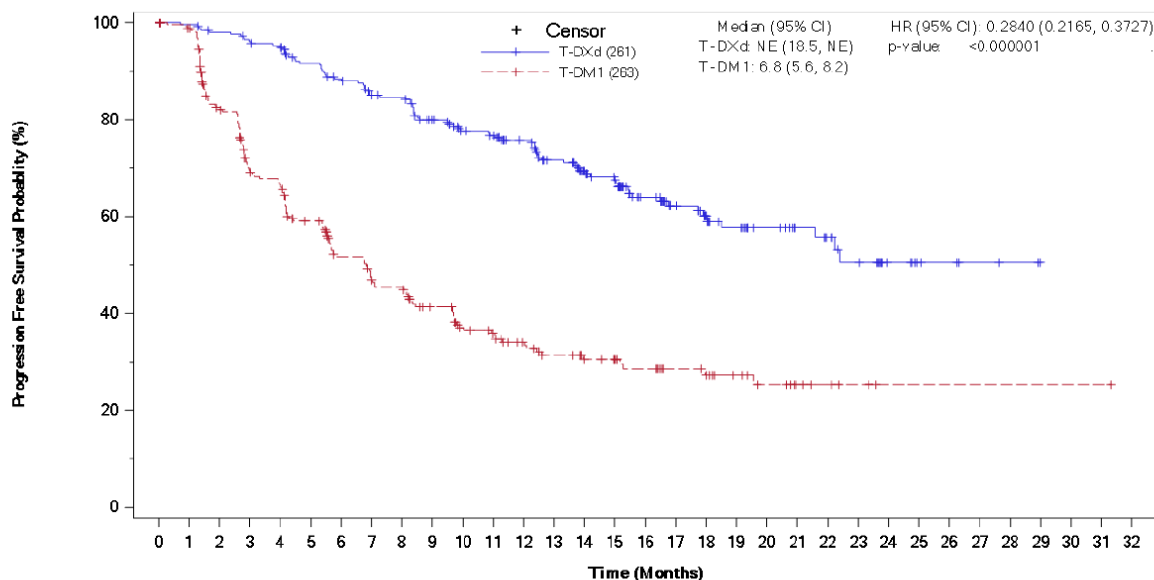
Ved tidspunkt for datakutt for interimanalysen, var median oppfølgingstid i studien 15,9 måneder (datakutt 21. mai 2021). 524 pasienter hadde da blitt randomisert. En oversikt over effektresultater fra interimanalysen er vist i Tabell 6.

Tabell 6: Oversikt over effektresultater i DESTINY-Breast03. Kilde: (7)

Results and Analysis			
Analysis description	Primary Analysis		
Analysis population and time point description	Intent to treat: Primary analysis		
Descriptive statistics and estimate variability	Treatment group	T-DXd (N=261)	T-DM1 (N=263)
	Patients with events	87 (33.3%)	158 (60.1%)
	PFS by BICR (Months)	NE	6.8
	95% CI	18.5; NE	5.6; 8.2
	OS (Months)	NE	NE
	95% CI	NE; NE	NE; NE
	PFS by INV (Months)	25.1	7.2
	95% CI	22.1; NE	6.8; 8.3
	Confirmed ORR	208 (79.7%)	90 (34.2%)
95% CI	74.3; 84.4	28.5; 40.3	
Effect estimate per comparison	Primary endpoint: PFS by BICR	Comparison groups	T-DXd vs T-DM1
		Hazard ratio	0.28
		95%CI	0.22; 0.37
		P-value	<0.000001*
	Secondary endpoint: OS	Comparison groups	T-DXd vs T-DM1
		Hazard ratio	0.55
		95%CI	0.36; 0.86
		P-value	NA
	Secondary endpoint: PFS by INV	Comparison groups	T-DXd vs T-DM1
		Hazard ratio	0.26
		95%CI	0.20; 0.35
		P-value	<0.000001**
	Secondary endpoint: Confirmed ORR	Comparison groups	T-DXd vs T-DM1
Stratified P-value		<0.0001	
Notes	* The actual P-value is 7.8×10^{-22} ** The actual P-value is 6.5×10^{-24}		

Progresjonsfri overlevelse, PFS

Resultater fra analysen viste en statistisk og klinisk signifikant forbedring i PFS fra median 6,8 måneder (95% KI 5,6; 8,2) med T-DM1, til median ikke nådd (18,5; NE) med T-DXd. Hasardratioen var 0,28 (95% KI: 0,22 - 0,37; $p < 0,00001$), i favør av T-DXd. Kaplan-Meier (KM)-kurven for PFS er vist i Figur 2. Selv om median PFS ikke er nådd for T-DXd, viser figuren tidlig og vedvarende separasjon av kurvene i perioden frem til tidspunkt for datakutt.



Subjects still at Risk:

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32		
T-DXd (261)	261	256	250	244	240	224	214	202	200	183	168	164	150	132	112	105	79	64	53	45	36	29	25	19	10	6	5	3	2	0					
T-DM1 (263)	263	252	200	163	155	132	108	96	93	78	65	60	51	43	37	34	29	23	21	16	12	8	6	4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	

CI = confidence interval; HR = hazard ratio; NE = not estimable; T-DM1 = trastuzumab emtansine; T-DXd = trastuzumab deruxtecan

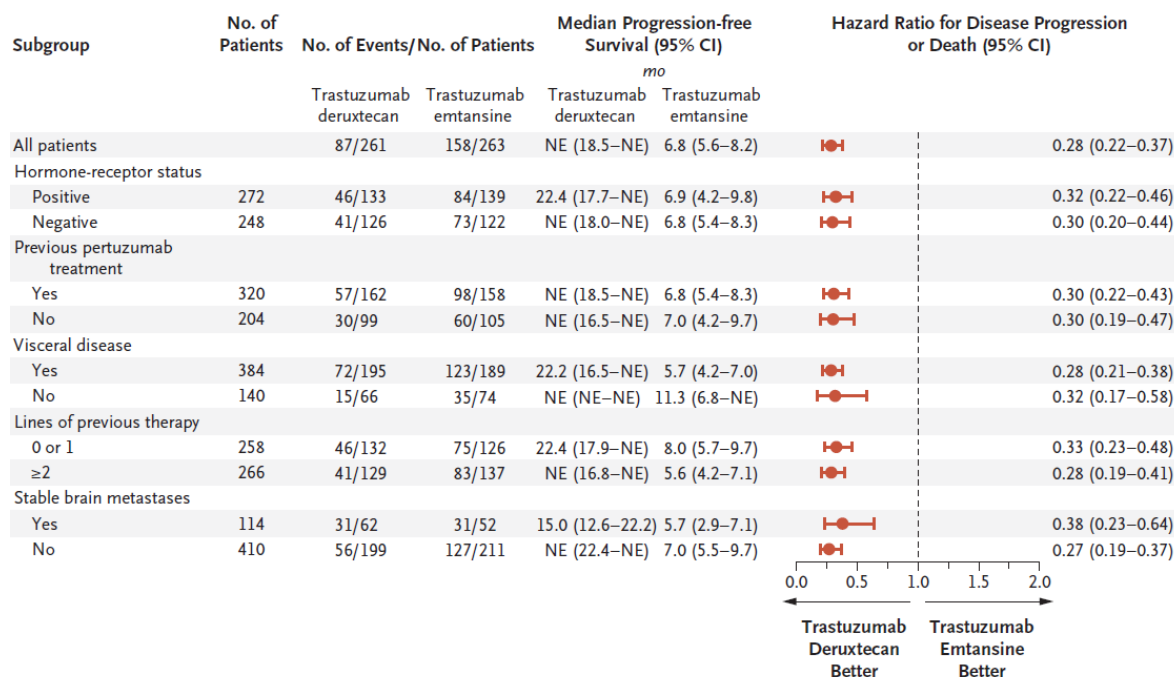
Stratified Cox proportional hazards model for hazard ratio and stratified log-rank test for the P -value.

The actual P -value is 7.8×10^{-22} .

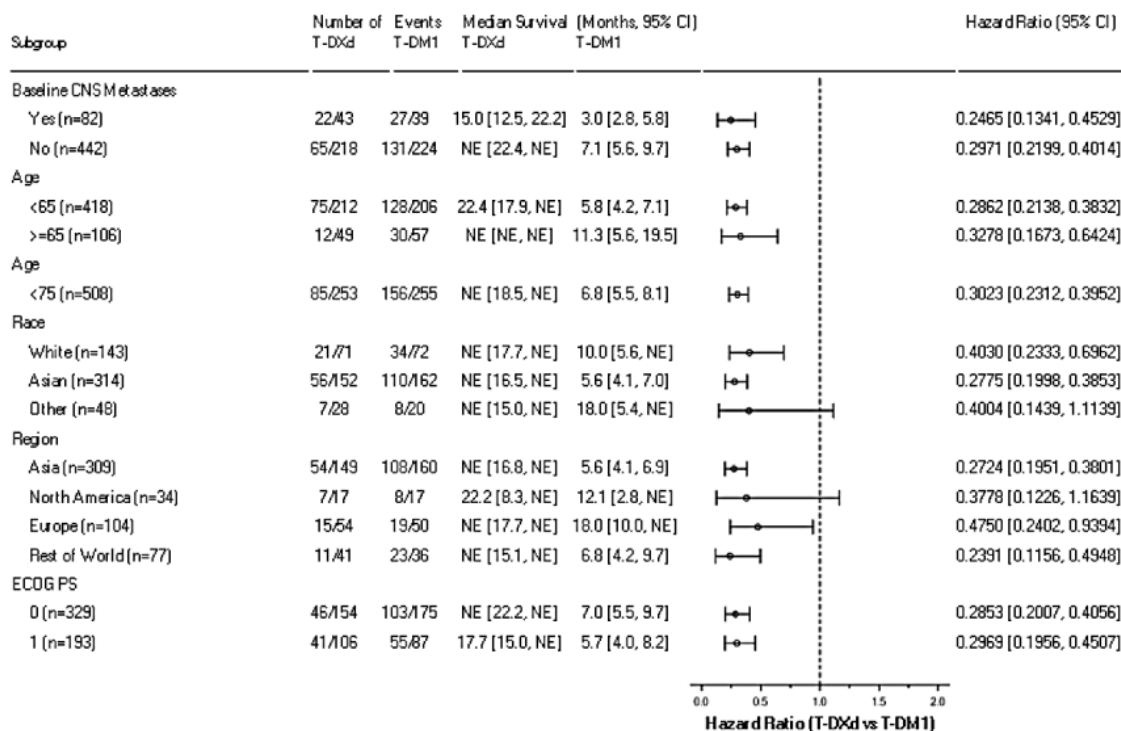
Data cut-off date: 21 May 2021

Figur 2: Kaplan-Meier kurve for PFS i DESTINY-Breast03 vurdert ved BICR. Kilde: (7)

Resultatene for primærendepunktet (PFS ved BICR) var konsistente for prespesifiserte subgrupper som inkluderte blant annet tidligere behandling med pertuzumab, hormonreseptorstatus, stabile hjernemetastaser, visceral sykdom, antall tidligere behandlingslinjer og geografisk område, se Figur 3 og Figur 4.



Figur 3: PFS i prespesifiserte subgrupper. Kilde: (8)

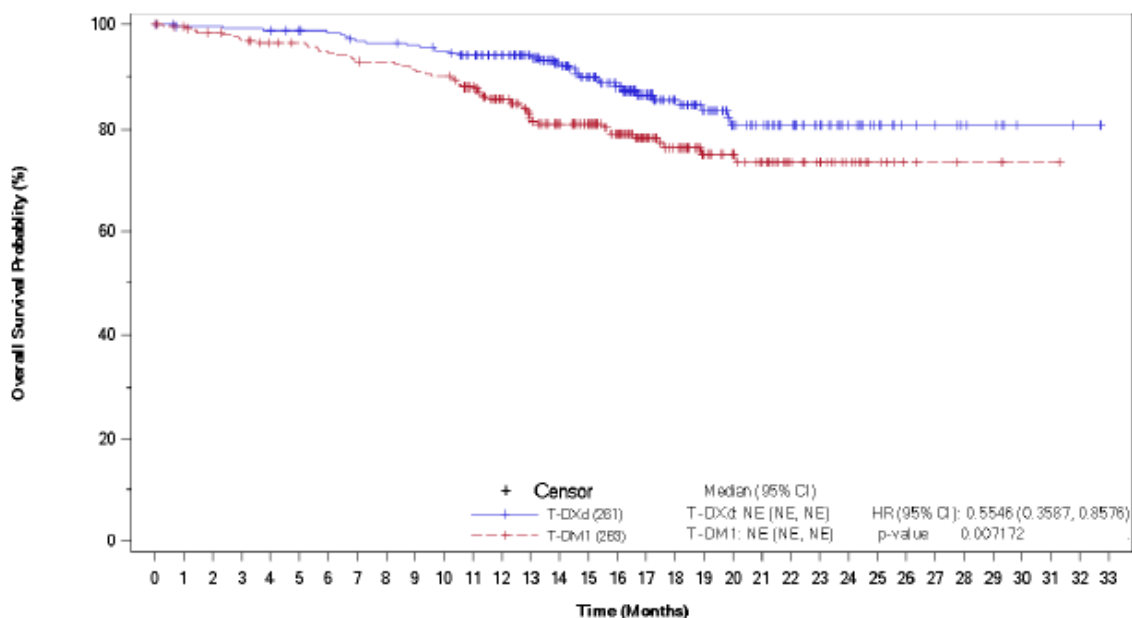


CI = confidence interval; CNS = central nervous system; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; NE = not estimable; T-DM1 (trastuzumab emtansine); T-DXd (trastuzumab deruxtecan)

Figur 4: PFS i prespesifiserte subgrupper. Kilde: (7)

Totaloverlevelse, OS

OS-data var ikke modne ved tidspunkt for interimsanalysen, med 12,2 % dødsfall i T-DXd-armen, og 20,2 % dødsfall i T-DM1-armen. Median OS var med andre ord ikke nådd i noen av behandlingsarmene etter 15,9 måneders oppfølging. Hazard ratio for OS var 0,55 (95% KI: 0,36-0,86) i favør T-DXd. Statistisk signifikant effekt på OS var ikke nådd ved datakuttet, men visuell separasjon av kurvene er tydelig, og EMA har vurdert at det er usannsynlig at T-DXd vil ha en dårligere effekt på OS sammenlignet med T-DM1 (7). KM-kurven for OS er vist i Figur 5.



Subjects still at Risk:

Time (Months)	T-DXd (261)	T-DM1 (263)
0	261	263
1	256	258
2	256	253
3	255	248
4	254	243
5	251	241
6	249	236
7	244	232
8	243	231
9	241	227
10	237	224
11	230	210
12	218	188
13	202	165
14	180	151
15	158	140
16	133	120
17	108	01
18	86	75
19	71	58
20	56	52
21	50	44
22	42	32
23	33	27
24	24	18
25	18	11
26	11	5
27	10	4
28	7	3
29	6	3
30	2	1
31	2	1
32	1	0
33	0	0

CI = confidence interval; HR = hazard ratio; NE = not estimable; T-DM1 = trastuzumab emtansine; T-DXd = trastuzumab deruxtecan

Stratified Cox proportional hazards model for hazard ratio and stratified log-rank test for P-value.

Data cut-off: 21 May 2021

Figur 5: Kaplan-Meier kurve for OS i DESTINY-Breast03. Kilde: (7)

Andre sekundære endepunkter

Tumorrespons (ORR) forekom hos 79,7 % (95% KI 74,3; 84,4) av pasientene behandlet med T-DXd, sammenlignet med 34,2 % (95% KI 28,5; 40,3) av pasientene behandlet med T-DM1. Totalt opplevde 42 pasienter (16,1 %) komplett respons med T-DXd, mot 23 (8,7 %) med T-DM1. Progressiv sykdom var beste respons hos 3 pasienter (1,1 %) med T-DXd, og hos 46 pasienter (17,5 %) med T-DM1 (7).

Innsendt helseøkonomisk modell

Inputdataene i Daiichi Sankyo/AstraZeneca sitt basecase er hentet fra DESTINY-Breast03 og innspill fra kliniske eksperter som firmaet har kontaktet. Modellen er basert på data fra studiens første datakutt (21-

05-2021) med en median oppfølgingstid på 15,9 måneder (range 0-37,2). I de følgende avsnittene beskrives hvilke effektdatainput som brukes av Daiichi Sankyo/AstraZeneca i modellen, samt hvordan og med hvilke antagelser de er anvendt. Statistiske plott og tabeller er vist i Appendiks 3. Forløpsdata for ITT-populasjonen ble ekstrapolert med parametriske forløpsdatakurver over modellens tidshorisont. Daiichi Sankyo/AstraZeneca har valgt parametrisk funksjon utfra vurdering av proporsjonal hasard, intern validitet (visuell vurdering av tilpasning, AIC, BIC) og ekstern validitet (klinisk og biologisk plausibilitet i ekstrapolering). Følgende funksjoner ble vurdert: eksponentiell, Weibull, loglogistisk, lognormal, generalisert gamma og Gompertz. Daiichi Sankyo/AstraZeneca har valgt følgende i sin analyse:

Tabell 7: Kurvevalg for ekstrapolering i Daiichi Sankyo/AstraZenecas basecase-analyse

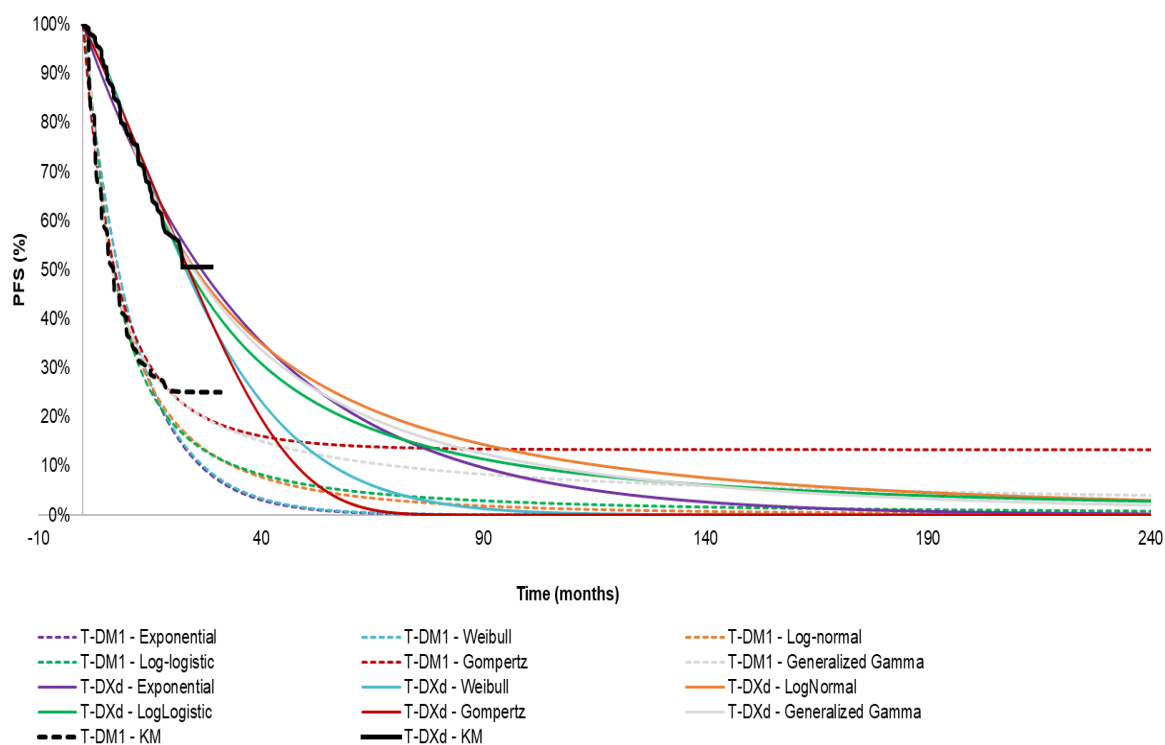
Kurve	Funksjon
PFS	Weibull (individuell)
OS	Generalisert gamma (proporsjonal hasard)
TTD	Weibull (individuell)

Legemiddelverkets vurdering følger etter hvert avsnitt, med en samlet oppsummering til slutt.

Progresjonsfri overlevelse:

KM-data for PFS fra DESTINY-Breast03 ble brukt i modellering av overgang fra PFS til progrediert sykdom (PD). Dataene ble undersøkt med hensyn på om antagelsen om proporsjonal hasard (PH) var oppfylt basert på både logkumulativ hasardsplott og plott med test av Schoenfeld-residualer. Individuell tilpasning til de parametriske kurvene ble valgt fordi antagelsen om PH ikke var oppfylt. Logkumulativ hasardsplott og plott med test av Schoenfeld-residualer vises i Appendiks 3: Kurver og plott framskrevne data.

Statistisk tilpasning ble vurdert utfra AIC- og BIC-verdier for de ulike kurvene (se Appendiks 3) og visuell tilpasning utfra plott av KM-data i samme figur som de parametriske kurvene. Funksjonene generalisert gamma og Gompertz resulterte i en urealistisk funksjon som ikke går mot null for komparatorarmen, se Figur 6. Daiichi Sankyo/AstraZeneca oppgir at klinikerne de hadde kontaktet vurderte at eksponentiell, lognormal og loglogistisk funksjon ikke var plausible med hensyn på langtidsestimater, og de mente at disse funksjonene sannsynligvis overvurderte effekten på PFS i intervensjonsarmen, se Tabell 8. Weibull ble valgt av Daiichi Sankyo/AstraZeneca som basecase for PFS da denne ble vurdert best utfra vurdering av ekstern validitet og fordi Weibull hadde god statistisk og visuell tilpasning til T-DXd-dataene. Daiichi Sankyo/AstraZeneca mener framskrivning av PFS med Weibull gir klinisk plausible, men konservative estimater.



Figur 6: Ekstrapolering av PFS fra DESTINY-Breast03 (Weibull er Daiichi Sankyo/AstraZeneca sin basecase-analyse). Kilde: (innsendt dokumentasjon)

Tabell 8: Forskjeller i PFS-estimerer mellom parametriseringskurvene og vurdering av langtidsestimater av norske kliniske eksperter som Daiichi Sankyo/AstraZeneca har konsultert. Kilde: (innsendt dokumentasjon)

Model	T-DM1		T-DXd		Plausibility according to Norwegian medical experts
	5-year PFS (%)	Mean	5-year PFS (%)	Mean	
Exponential	0.5%	11.6	21.0%	38.6	Overestimating
Weibull	0.6%	11.8	8.0%	27.9	Conservative but most realistic
Log-normal	4.0%	14.9	23.5%	49.7	Overestimating
Log-logistic	4.9%	17.3	19.3%	45.8	Overestimating
Gompertz	14.1%	72.5	2.4%	25.5	Unrealistic
Generalised Gamma	11.2%	34.2	21.7%	45.0	Unrealistic

Key: T-DM1, trastuzumab emtansine; T-DXd, trastuzumab deruxetecan

Legemiddelverkets vurdering – progresjonsfri overlevelse:

Legemiddelverket mener at studiedataene er delvis modne. Legemiddelverket støtter Daiichi Sankyo/AstraZenecas valg med hensyn til individuell parametrisering, basert på plottene som ikke støtter proporsjonal hasard (Appendiks 3). Legemiddelverket utelukker, i likhet med Daiichi Sankyo/AstraZeneca,

framskrivning av PFS basert på Gompertz og generalisert gamma på grunn av urealistiske langtidsestimater for komparatorarmen. Vi ønsker imidlertid å påpeke at Daiichi Sankyo/AstraZeneca har valgt en funksjon (Weibull) som resulterer i svært konservative PFS-estimater i begge behandlingsarmer.

Legemiddelverket har sett til andre publiserte studier i ulike brystkreftpopulasjoner for validering av framskrivning av PFS, se Tabell 9. Legemiddelverket har ikke gjort en inngående vurdering av sammenlignbarheten mellom studiene, og fremhever at naive sammenligninger må gjøres med varsomhet.

Tabell 9: Validering av framskrivning av PFS og OS mot eksterne kilder (modifisert fra firmaets innsendelse)

Kilde	Beskrivelse	PFS			OS		
		1 år	3 år	5 år	1 år	3 år	5 år
Validering av komparatorarm (T-DM1)							
T-DM1 i DESTINY-Breast03	T-DM1 vs. T-DXd hos pasienter med inoperabel og/eller metastatisk HER2-positiv brystkreft tidligere behandlet med trastuzumab og et taksan. 60 % tidligere behandlet med pertuzumab. Ca. 50 % hadde mottatt minst to tidligere behandlingslinjer i metastatisk setting. Fase III, åpen, randomisert, n = 524	36 %			86 %		
T-DM1 i modell, firma	Firmaets basecase Weibull for PFS Generalisert gamma for OS	36 %	5 % 2-års PFS: 13 %	1 %	86 %	55 %	10 %
T-DM1 i EMILIA	T-DM1 vs. kapecitabin + lapatinib hos pasienter med HER2-positiv inoperabel, lokalavansert eller metastatisk brystkreft tidligere behandlet med trastuzumab og et taksan. Studien ble gjennomført før pertuzumab var SoC i førstelinje. Majoriteten av pasientene (ca 60 %) hadde mottatt 0 eller 1 behandlingslinjer i metastatisk setting. Fase III, åpen, randomisert, n=991	39 %	N/A 2-års PFS: 21 %		86 %	43 %	
Validering av intervensjonsarm (T-DXd)							
T-DXd i DESTINY-Breast03	T-DM1 vs. T-DXd hos pasienter med inoperabel og/eller metastatisk HER2-positiv brystkreft tidligere behandlet med trastuzumab og et taksan. 60 % tidligere behandlet med pertuzumab. Ca. 50 % hadde mottatt minst to	76 %			92 %		

	tidligere behandlingslinjer i metastatisk setting. Fase III, åpen, randomisert, n = 524						
T-DXd i modell, firma	Firmaets basecase Weibull for PFS Generalisert gamma for OS	75 %	28 % 2-års PFS: 48 %	8 %	92 %	71 %	24 %
Pertuzumab, trastuzumab og taksan i CLEOPATRA	Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel vs. placebo + trastuzumab + docetaxel hos pasienter med HER2-positiv metastatisk brystkreft som ikke tidligere hadde mottatt behandling i metastatisk setting. Fase III, dobbelblindet, randomisert, n=808	67 %	30 %	20 %	94 %	69 %	29 %
Pertuzumab, trastuzumab og taksan i PERUSE	Pertuzumab i kombinasjon med trastuzumab og et taksan hos pasienter med inoperabel lokalavansert eller metastatisk brystkreft, som ikke hadde mottatt tidligere systemisk behandling i metastatisk setting Fase IIIb, enarmet studie, n=1436	67 %	35 %	30 %	93 %	72 %	

I EMILIA-studien som ble igangsatt i 2009, var 2-års PFS 21 % i T-DM1-armen (11). EMILIA ble gjennomført før tillegg av pertuzumab var standard i førstelinje, og pasientene inkludert i studien er derfor ikke fullt ut representativ for pasientpopulasjonen denne metodevurderingen omhandler. EMA angir i sin vurderingsrapport at senere studier av T-DM1 (bl.a. KATE2-studien: fase II, dobbelblindet, placebokontrollert, randomisert, n=202 (12)) indikerer at T-DM1s effekt på PFS er noe dårligere når behandlingen gis etter progresjon på et behandlingsregime som inkluderer pertuzumab. I KATE2-studien var median PFS for pasienter behandlet med T-DM1 6,8 måneder (95% KI: 4,0-11,1), som er på høyde med median PFS observert for T-DM1 i DESTINY-Breast03, mens median PFS i EMILIA var 9,6 måneder (HR=0,65 (95% KI: 0,55-0,77)). Dette kan indikere at langtids-PFS bør være noe lavere for T-DM1 i norsk klinisk praksis enn observert i EMILIA. Legemiddelverket mener likevel at estimert 2- og 5-års PFS på henholdsvis 13 % og 0,6 % i komparatorarmen (ved bruk av Weibull) synes urealistisk lavt sett opp mot resultatene fra EMILIA. Blant kurvevalgene som ikke alt er ekskludert grunnet urealistiske langtidsestimater, gir Weibull (firmaets basecase) det laveste PFS-estimatet etter 2 år for komparatorarmen, se Tabell 10.

Tabell 10: 2-års PFS for T-DM1 basert på forskjellige kilder og funksjoner

Kilde / funksjon	2-års PFS
T-DM1 KM-data DESTINY-Breast03*	25 %
T-DM1 KM-data EMILIA	21 %
T-DM1 i modellen (Weibull)	13 %
T-DM1 i modellen (lognormal)	16 %
T-DM1 i modellen (loglogistisk)	15 %

*Usikkert estimat ved avlesing av PFS-KM-kurven da få pasienter har vært under oppfølging i 2 år.

Når det gjelder tid for tilbakefall av sykdom for pasienter behandlet med T-DXd, er dette vanskeligere å anslå fordi erfaringen med legemidlet er begrenset. PFS data fra DESTINY-Breast03 er fortsatt umodne for T-DXd-armen, men de foreløpige resultatene er i en annen størrelsesorden enn hva som har blitt observert for nye behandlinger i samme pasientpopulasjon og behandlingslinje tidligere. Sammenlignet med andre legemidler for behandling av metastatisk HER2-positiv brystkreft, er effekten observert for T-DXd sammenliknbar med den som er observert for pertuzumab i kombinasjon med trastuzumab og taksan i CLEOPATRA og PERUSE i førstelinje. Rapportert 1-års PFS var høyere for T-DXd (76 %) enn for pertuzumab-kombinasjonen i CLEOPATRA (67 %) og PERUSE (67 %), mens 5-års PFS for T-DXd basert på framskrivning med Weibull er mye lavere enn observert 5-års PFS for pertuzumab-kombinasjonen (8 % mot om lag 20 % og 30 %) (13, 14). Legemiddelverket påpeker at pasientene i CLEOPATRA og PERUSE befant seg i en tidligere behandlingslinje enn forventet for T-DXd, og anerkjenner at naive sammenligninger av effekter mellom ulike studier må gjøres med varsomhet. Likevel mener Legemiddelverket at et estimat på 5-års PFS på kun 8 % for T-DXd (Weibull) virker for konservativt, og finner det sannsynlig at effekten kan forventes å være noe bedre enn Daiichi Sankyo/AstraZeneca har lagt til grunn. Dette støttes av de kliniske ekspertene Legemiddelverket har konsultert.

Som for komparatorarmen, gir Weibull (firmaets basecase) også det laveste PFS-estimatet etter 2 år for intervensjonsarmen. IKER er i samme størrelsesorden ved valg av eksponentiell, lognormal, loglogistisk og generalisert gamma funksjon i begge behandlingsarmer, men avtar med nesten 290 000 NOK når PFS parametriseres med Weibull-funksjon. Legemiddelverket velger å parametrisere PFS med lognormal-funksjoner i begge armer, basert på:

- AIC/BIC (intern validitet); lognormal er best tilpasset for intervensjon og har nest beste AIC/BIC-tilpasning for komparator.
- Av de parametriske funksjonene som vurderes som relevante alternativer, gir lognormal-funksjon estimater for T-DM1 som er mest i samsvar med EMILIA (ekstern validitet).
- T-DXd har vist en tydelig effekt på PFS sammenliknet med T-DM1 hvor PFS-gevinsten understøttes av gode responsrater med lang varighet av respons (DoR). Kliniske eksperter har gitt innspill på at de har store forventninger til effekten som kan oppnås ved behandling med T-DXd.
- Legemiddelverket mener at lognormal-funksjon resulterer i estimater som er bedre tilpasset de faktiske PFS-dataene fra studien. En sammenlikning med PFS-resultater oppnådd i andre kliniske

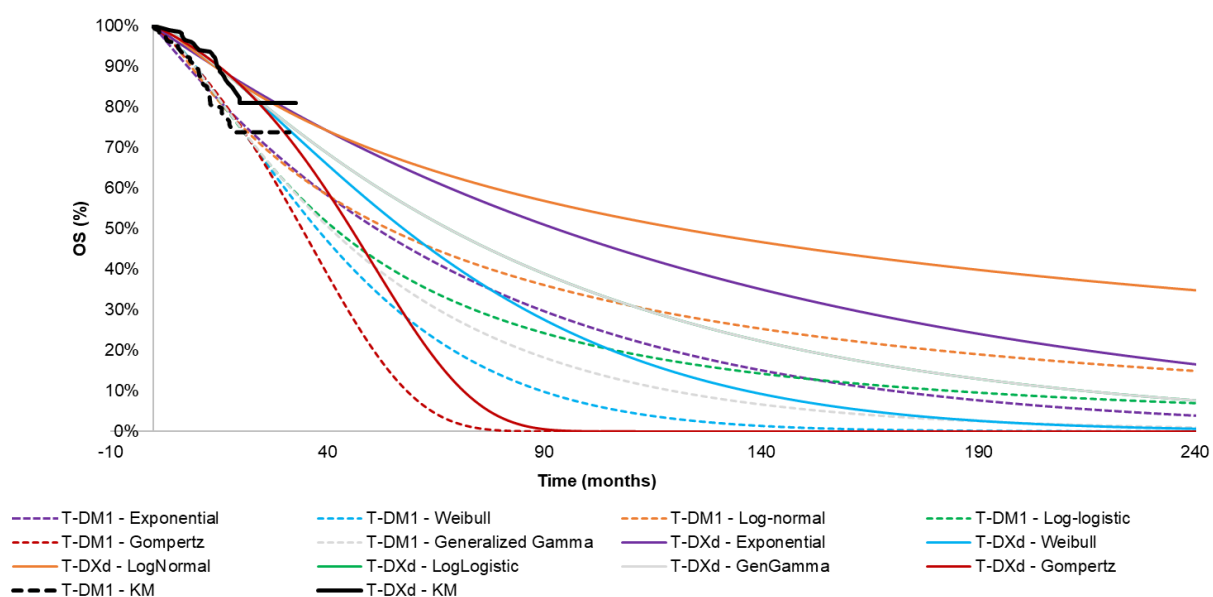
studier med HER-2 rettede regimer støtter også at Weibull gir for konservative estimater og at valg av lognormal funksjon gir mer plausible langtidsestimater for PFS.

Legemiddelverket velger å endre framskrivning av PFS fra Weibull til lognormal-funksjon i begge armer. Vi mener det er sannsynlig at T-DXd har bedre effekt enn det som modelleres i Daiichi Sankyo/AstraZenecas basecase, og det er derfor riktig å benytte en annen framskrivning. IKER i firmaets basecase-analyse (basert på framskrivning med Weibull) øker med ca. 300 000 NOK når PFS (og TTD) framskrives med lognormal-funksjon. Endringen har stor innvirkning på modellresultatet fordi pasientene i intervensjonsarmen vil holde seg lenger progresjonsfrie, noe som både medfører større helsegevinst (QALY) og lengre behandlingstid med T-DXd (med dertil økte behandlingstkostnader) enn i firmaets basecase-analyse hvor pasientene raskere opplever sykdomsprogresjon.

Totaloverlevelse:

KM-data for OS fra DESTINY-Breast03 ble brukt i modelleringen. Basert på logkumulativ hasardsplott og plott med test av Schoenfeld-residualer konkluderer Daiichi Sankyo/AstraZeneca med at antagelsen om PH er oppfylt. Daiichi Sankyo/AstraZeneca tilpasset derfor framskrivningskurvene avhengig av hverandre, med behandling som kovariat. Logkumulativ hasardsplott og plott med test av Schoenfeld-residualer vises i Appendiks 3: Kurver og plott framskrevne data.

Daiichi Sankyo/AstraZeneca beskriver at basert på AIC/BIC, er loglogistisk, Weibull og generalisert gamma funksjon best tilpasset (statistisk tilpasning), se Appendiks 3: Kurver og plott framskrevne data. Visuell tilpasning utfra plott av KM-data i samme figur som de parametriske kurvene ble vurdert. De fleste funksjonene passet like godt med KM-data fra DESTINY-Breast03 på begynnelsen av studieperioden, men tilpasning var ikke like god etter hvert (se Figur 7).



Figur 7: Ekstrapolering av OS fra DESTINY-Breast03 (generalisert gamma er Daiichi Sankyo/AstraZeneca sin basecase-analyse).
Kilde: (innsendt dokumentasjon)

Ekstrapoleringene ble presentert for norske kliniske eksperter Daiichi Sankyo/AstraZeneca har kontaktet. Ifølge firmaet var det vanskelig for de kliniske ekspertene å vurdere om ekstrapoleringene for T-DXd var klinisk plausible gitt estimert PFS i DESTINY-Breast03 og fordi ingen langtidsdata for T-DXd er tilgjengelig. For komparatorarmen ble Gompertz-funksjon ansett å være for pessimistisk i forhold til hva som er forventet i klinisk praksis. Lognormal-funksjon ble også utelukket da den forventer å overestimere overlevelse (se Tabell 11).

Tabell 11: Forskjeller i OS-estimerer mellom parametriseringskurvene og vurdering av langtidsestimater av norske kliniske eksperter som Daiichi Sankyo/AstraZeneca har konsultert. Kilde: (innsendt dokumentasjon)

Model	T-DM1			T-DXd		Plausibility according to Norwegian medical experts
	10-year OS (%)	Mean	Better than T-DM1 arm in EMILIA	10-year OS (%)	Mean	
Exponential	19.7%	74.0	Yes	39%	126.1	Overestimating
Weibull	3.1%	44.8	No	14%	67.9	Plausible
Log-normal	28.9%	111.6	Yes	43%	160.2	Unrealistic
Log-logistic	17.3%	77.3	Yes	29%	110.6	Overestimating
Gompertz	0.0%	34.3	No	0%	44.4	Unrealistic
Generalized Gamma	9.9%	55.3	Yes	24%	86.1	Plausible

Key: T-DM1, trastuzumab emtansine; T-DXd, trastuzumab deruxtecan

Daiichi Sankyo/AstraZeneca beskriver at det ikke finnes annen behandling med tilsvarende resultater på PFS (i sammenlignbar pasientpopulasjon) som det intervensjonsarmen i DESTINY-Breast03 viser, noe som gjør det vanskelig å validere langtidsoverlevelse i intervensjonsarmen ved å sammenligne med andre publiserte studier. Daiichi Sankyo/AstraZeneca mener at PFS-resultatene fra intervensjonsarmen i CLEOPATRA-studien (pertuzumab + trastuzumab + docetaxel, førstelinje metastatisk brystkreft) samsvarer best (14). Videre argumenterer de for at langsiktig OS bør være dårligere i DESTINY-Breast03 enn i CLEOPATRA fordi pasientene i DESTINY-Breast03 har mottatt flere tidligere behandlingslinjer. Dette er tilfellet når intervensjonsarmen parametriseres med funksjonen generalisert gamma.

Langtidsoverlevelse i komparatorarmen har også blitt sammenlignet med overlevelse i andre studier. Ifølge Daiichi Sankyo/AstraZeneca bør OS i komparatorarmen i DESTINY-Breast03 være bedre enn OS i intervensjonsarmen i EMILIA-studien (trastuzumabemtansin). Dette på grunn av forbedringer sett i behandlingen av metastatisk brystkreft i løpet av de siste ti årene. Ifølge data fra kreftregisteret har fem års overlevelse ved metastatisk brystkreft økt fra 24 % da EMILIA ble igangsatt til omtrent 34 % da DESTINY-Breast03 ble startet (1). Generalisert gamma funksjonen var den eneste funksjonen som oppfylte dette kriteriet og som ble ansett som klinisk plausibel (5-års overlevelse for TDM-1 estimert med generalisert gamma = 33,7 % vs. rapportert i EMILIA: ≈ 26 %) (15).

Legemiddelverkets vurdering – totaloverlevelse:

Legemiddelverket er ikke overbevist om at antagelsen om proporsjonal hasard er oppfylt basert på logkumulativ hasardsplott og plott med test av Schoenfeld-residualer, og mener det er en svakhet ved modellen at det ikke er mulig med individuell parametrisering som for PFS og TTD. En samlet vurdering av AIC/BIC, visuell tilpasning til KM-data og klinisk og biologisk plausibilitet til den ekstrapolerte delen av funksjonene, gir støtte til framskrivning ved bruk av generalisert gamma funksjon. Se Tabell 9 for en oversikt av publiserte studier i ulike brystkreftpopulasjoner og resultater for PFS og OS. Legemiddelverket

har fått innspill fra en klinisk ekspert på hvordan 5-års-overlevelse med dagens behandling ved HER2-positiv inoperabel/metastatisk sykdom er sammenlignet med overlevelse i en populasjon som omfatter alle typer inoperabel/metastatisk brystkreft. Ifølge klinikeren forventes overlevelsen ved HER2-positiv inoperabel/metastatisk sykdom å være litt høyere enn i hele populasjonen. Blant de parametriske funksjonene som vurderes som relevante alternativer (se tabellen under) er generalisert gamma den funksjonen som resulterte i et 5-års overlevelsesestimat for T-DM1 som samsvarer best med dette klinikerinnspillet. Legemiddelverket aksepterer derfor Daiichi Sankyo/AstraZenecas valg av parametriseringsfunksjon for OS.

Tabell 12: 5-års OS for T-DM1 basert på data fra Kreftregisteret og for forskjellige funksjoner

Kilde / funksjon	5-års OS
Data fra Kreftregisteret for en populasjon som omfatter alle typer inoperabel/metastatisk brystkreft	34 %
T-DM1 i modellen (Weibull)	27 %
T-DM1 i modellen (generalisert gamma)	34 %

OS-dataene fra DESTINY-Breast03 er umodne og dette gjør at det er stor usikkerhet knyttet til valg av framskrivingsfunksjon. Legemiddelverket har derfor i en scenarioanalyse valgt å framskrive OS med Weibull-funksjon. Weibull har like god statistisk og visuell tilpasning som generalisert gamma-funksjonen, men gir noe mer konservative estimater. Når OS parametriseres med generalisert gamma, vil gevinsten/mereffekten av T-DXd holde seg over 20 år, mens Weibull-funksjon fører til at mereffekten av T-DXd sammenlignet med T-DM1 avtar mye raskere, se Figur 7.

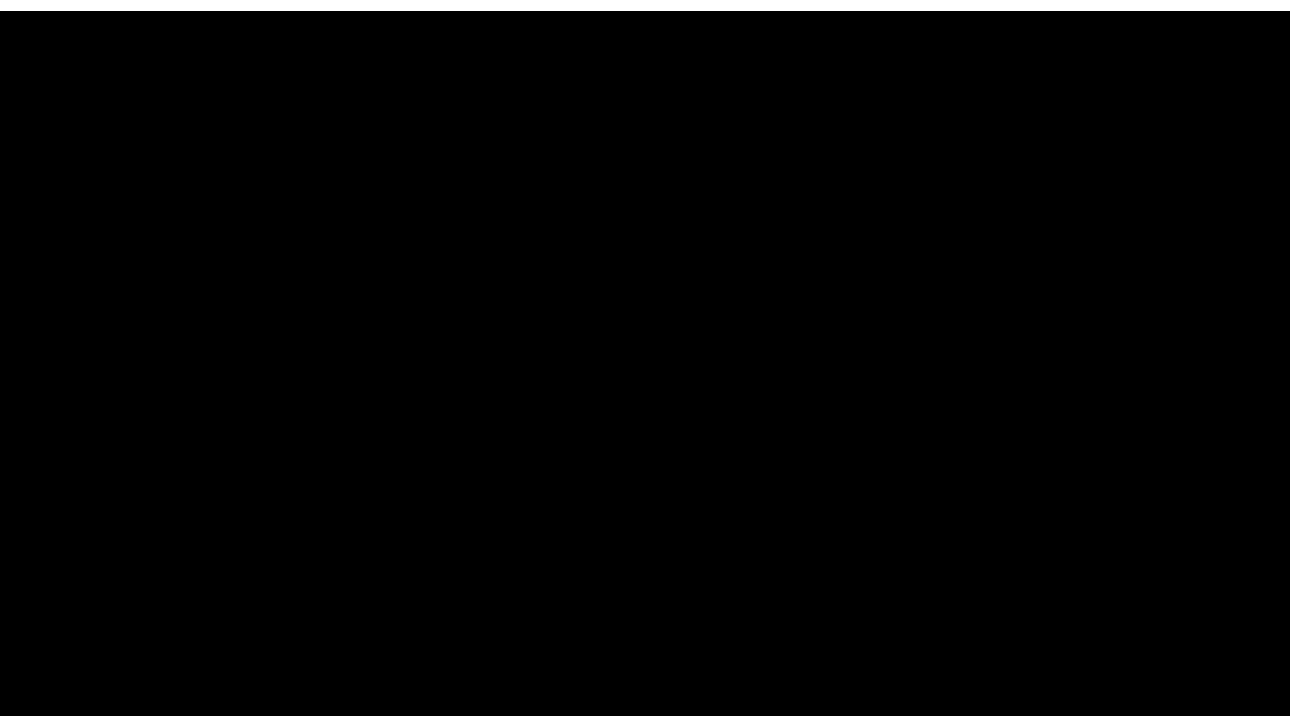
Legemiddelverket ønsker å påpeke at overlevelse hos pasienter behandlet med T-DXd eller T-DM1 også påvirkes av hvilken behandling pasientene mottar i senere behandlingslinjer, ved sykdomsprogresjon. Effektestimatene på OS fra den kliniske studien bør ses i sammenheng med hvilken type påfølgende behandling pasientene i studien fikk, samtidig som forventet langtidsoverlevelse i norsk klinisk praksis vil påvirkes av hvilke typer påfølgende behandlinger som er tilgjengelig/brukes i Norge. Se Kapittel 4.3 for Legemiddelverkets vurdering av påfølgende behandling gitt i den kliniske studien opp mot hva som forventes i norsk klinisk praksis.

Legemiddelverket aksepterer Daiichi Sankyo/AstraZenecas valg av parametriseringsfunksjon, generalisert gamma. Effekten av å bruke Weibull-funksjon er illustrert i en scenarioanalyse (se kapittel 4.2.3).

Behandlingsvarighet (TTD):

Log-kumulativ hasardplott og Schoenfeld residualplott antyder at PH-antagelsen ikke er oppfylt (Therneau-Gramsbsch test $p < 0,001$), og Daiichi Sankyo/AstraZeneca har derfor tilpasset parametriseringskurvene uavhengig av hverandre. Logkumulativ hasardplott og plott med test av Schoenfeld-residualer vises i Appendiks 3: Kurver og plott framskrevne data. Basert på AIC er lognormal-funksjonen best tilpasset for både T-DXd og T-DM1 (se Appendiks 3: Kurver og plott framskrevne data). I

den helseøkonomiske modellen er det valgt en Weibull-funksjon for begge behandlingsarmene. Ifølge Daiichi Sankyo/AstraZeneca bør TTD følge samme parametriske funksjon som PFS (Weibull i firmaets basecase), og TTD bør være lik eller lavere enn PFS gitt at de fleste pasienter seponerer behandling på grunn av sykdomsprogresjon. Daiichi Sankyo/AstraZeneca mener også at Weibull gir estimater som er i tråd med forventningene til norske kliniske eksperter som ifølge firmaet forventer å ikke behandle pasienter i mer enn noen år, uavhengig av progresjonsstatus.



Figur 8: Ekstrapolering av TTD fra DESTINY-Breast03 (Weibull er Daiichi Sankyo/AstraZeneca sin basecase-analyse). Kilde: (innsendt dokumentasjon)

Legemiddelverkets vurdering – behandlingsvarighet:

Daiichi Sankyo/AstraZeneca argumenterer for at Weibull gir den mest plausible kurveframskrivningen av TTD, både fordi de mener det er logisk at TTD følger samme funksjon som PFS (som i firmaets basecase parametriseres med en Weibull-funksjon), og fordi de mener et raskt fall/kort hale i TTD er forventet i klinisk praksis da de mener pasienter ikke vil stå på behandling over mange år, uavhengig av progresjonsstatus. Legemiddelverket anerkjenner at det er usikkert hvor lenge pasienter som opplever å være progresjonsfrie over lang tid vil stå på behandling. En klinisk ekspert Legemiddelverket har konsultert angir at dagens behandlingsalternativer i utgangspunktet benyttes til progresjon og på ubestemt tid, så fremt det ikke er problemer med tolerabilitet, da en foreløpig ikke oppfatter at kurasjon er mulig ved metastatisk sykdom. Dette kan imidlertid stille seg annerledes for pasienter uten påvisbar sykdom over lang tid, men det finnes per i dag ingen retningslinjer, i Norge eller internasjonalt, for når man eventuelt skal stoppe slik behandling. Legemiddelverket mener derfor at dette ikke er et argument for å unngå en parametriseringsfunksjon for TTD som gir en lengre hale.

Lognormal funksjon fører til minst forskjell mellom PFS (lognormal) og TTD, og er best tilpasset for både intervensjon og komparator basert på AIC/BIC (intern validitet).

Legemiddelverket velger å endre framskrivning av TTD fra Weibull til lognormal funksjon i begge armer, i tråd med Legemiddelverkets valg for framskrivning av PFS.

Oppsummering av Legemiddelverkets vurderinger

Legemiddelverket beholder Daiichi Sankyo/AstraZenecas framskrivning av OS, generalisert gamma for begge armer. Vi har gjort følgende endringer i tråd med vurderingene over:

- Framskrivning av PFS er endret fra Weibull til lognormal funksjon for begge armer.
- Framskrivning av TTD er endret fra Weibull til lognormal funksjon for begge armer.

3.4.2. Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Sikkerhetsdata baserer seg på rapporterte hendelser for pasienter som mottok minst én dose studielegemiddel i DESTINY-Breast03. Median eksponeringsvarighet ved datakutt var 14 måneder for pasienter som mottok T-DXd og 7 måneder for pasienter som mottok T-DM1. Ved datakutt sto 51 % av pasientene i T-DXd-armen fortsatt på behandling, og 18 % i T-DM1-armen.

Nesten alle pasienter opplevde minst én bivirkning i studien. En høyere andel pasienter avsluttet behandling med T-DXd (14 %) grunnet bivirkninger enn med T-DM1 (7 %). Det var også en høyere andel pasienter med midlertidig avbrudd og/eller dosereduksjon av T-DXd grunnet bivirkninger (henholdsvis 44% og 21%) sammenlignet med T-DM1 (henholdsvis 23% og 13%).

De hyppigst rapporterte (>5 %) bivirkningene av grad 3 eller høyere hos pasienter behandlet med T-DXd i studien, var nøytropeni, anemi, leukopeni, trombocytopeni, kvalme og fatigue. Det var mer høygradig toksisitet med T-DXd enn med T-DM1. En oversikt over de vanligste bivirkningene i DESTINY-Breast03 er vist i Tabell 13.

Interstitiell lungesykdom (ILD) er en potensielt alvorlig bivirkning som har relativt høy forekomst med T-DXd. ILD ble rapportert hos 10,5 % av pasientene i studien sammenlignet med 1,9 % med T-DM1. De fleste hendelsene var av lavere grad, men førte ofte til at behandlingen ble avsluttet. Oppfølging av tegn og symptomer på ILD anbefales i preparatomtalen til Enhertu. Hjerdebivirkninger, inkludert reduksjon i venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (LVEF) ble også observert i studien. Preparatomtalen beskriver at hjerτεundersøkelse skal foretas før oppstart av behandling og regelmessig under behandlingen for å vurdere LVEF.

EMA konkluderte med at bivirkningsprofilen til T-DXd er klinisk signifikant forskjellig fra T-DM1, og at tolerabiliteten virker å være lavere. Bivirkningsprofilen er likevel akseptabel og håndterbar. ILD er den største risikoen med T-DXd, men er adekvat beskrevet i produktomtalen.

Tabell 13: Bivirkninger i DESTINY-Breast03. Kilde: (8)

Event	Trastuzumab Deruxtecan (N=257)		Trastuzumab Emtansine (N=261)	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
<i>number of patients (percent)</i>				
Most common drug-related adverse events				
Blood and lymphatic system disorders				
Neutropenia*	110 (42.8)	49 (19.1)	29 (11.1)	8 (3.1)
Anemia†	78 (30.4)	15 (5.8)	37 (14.2)	11 (4.2)
Leukopenia‡	77 (30.0)	17 (6.6)	20 (7.7)	1 (0.4)
Thrombocytopenia§	64 (24.9)	18 (7.0)	135 (51.7)	65 (24.9)
Gastrointestinal disorders				
Nausea	187 (72.8)	17 (6.6)	72 (27.6)	1 (0.4)
Vomiting	113 (44.0)	4 (1.6)	15 (5.7)	1 (0.4)
Diarrhea	61 (23.7)	1 (0.4)	10 (3.8)	1 (0.4)
Constipation	58 (22.6)	0	25 (9.6)	0
General disorders				
Fatigue¶	115 (44.7)	13 (5.1)	77 (29.5)	2 (0.8)
Investigations				
Aspartate aminotransferase increased	60 (23.3)	2 (0.8)	97 (37.2)	13 (5.0)
Alanine aminotransferase increased	50 (19.5)	4 (1.6)	71 (27.2)	12 (4.6)
Metabolism and nutrition disorders				
Decreased appetite	67 (26.1)	3 (1.2)	33 (12.6)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders				
Alopecia	93 (36.2)	1 (0.4)	6 (2.3)	0
Adjudicated drug-related interstitial lung disease or pneumonitis**	27 (10.5)	2 (0.8)	5 (1.9)	0

* This category includes the preferred terms neutrophil count decreased and neutropenia.

† This category includes the preferred terms hemoglobin decreased, red-cell count decreased, anemia, and hematocrit decreased.

‡ This category includes the preferred terms white-cell count decreased and leukopenia.

§ This category includes the preferred terms platelet count decreased and thrombocytopenia.

¶ This category includes the preferred terms fatigue, asthenia, and malaise.

|| Alopecia of grade 1 occurred in 26.5% of the patients treated with trastuzumab deruxtecan and in 2.3% of the patients treated with trastuzumab emtansine; alopecia of grade 2 occurred in 9.3% of the patients treated with trastuzumab deruxtecan. One case of alopecia in the trastuzumab deruxtecan group was categorized as grade 3 by the investigator despite the fact that alopecia of grade 3 is not included in the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 5.0; the outcome of this event was reported by the investigator as resolved.

** Among the 27 patients in the trastuzumab deruxtecan group who had adjudicated drug-related interstitial lung disease or pneumonitis, 7 (2.7%) had grade 1 events, 18 (7.0%) had grade 2 events, and 2 (0.8%) had grade 3 events. Among the 5 patients in the trastuzumab emtansine group, 4 (1.5%) had grade 1 events and 1 (0.4%) had a grade 2 event.

Innsendt helseøkonomisk modell

I den helseøkonomiske modellen inngår behandlingsrelaterte grad ≥ 3 bivirkninger som ble rapportert hos pasientene i DESTINY-Breast03. Hvordan bivirkningene forholder seg til behandlingsregime gjengis i Tabell 14.

Tabell 14: Behandlingsrelaterte grad ≥ 3 bivirkninger i DESTINY-Breast03 studien som inngår i analysen

Grad ≥ 3 bivirkning	Andel T-DXd (%)	Andel T-DM1 (%)
Nøytropeni	19,10 %	3,10 %
Anemi	5,80 %	4,20 %
Leukopeni	6,60 %	0,40 %
Trombocytopeni	7,00 %	24,90 %
Kvalme	6,60 %	0,40 %
Fatigue	5,10 %	0,80 %
Økt aspartataminotransferase (AST)	0,80 %	5,00 %
Interstitiell lungesykdom	0,80 %	0,00 %

Kostnader for behandling av bivirkninger er inkludert i modellen (se kapittel 4.1.2 for mer informasjon). Det er ikke modellert tap av helserelatert livskvalitet som følge av bivirkninger, men det er mulig å legge inn nyttetap knyttet til alvorlige bivirkninger i den helseøkonomiske modellen. Se kapittel 3.4.3 for Legemiddelverkets vurdering av dette.

Legemiddelverkets vurdering

Sikkerhetsprofilen ved behandling med T-DXd er godt beskrevet i innsendt klinisk dokumentasjon, og Legemiddelverket vurderer det som rimelig at behandlingsrelaterte bivirkninger grad ≥ 3 er inkludert i den helseøkonomiske modellen med tilhørende kostnader. Legemiddelverket bemerker at også bivirkninger av lavere alvorlighetsgrad forekom hyppigere blant pasienter behandlet med T-DXd enn pasienter behandlet med T-DM1, og at flere av disse bivirkningene kan antas å være av betydning for pasientene.

Bivirkninger som kvalme, oppkast, diaré, forstoppelse, utmattelse og alopesi (håravfall) er eksempler på bivirkninger som rammet pasienter i T-DXd-armen hyppigere enn pasienter i T-DM1-armen, og som kan tenkes å påvirke livskvaliteten til pasientene negativt, også ved lavere alvorlighetsgrad av bivirkningene. I den helseøkonomiske modellen er det bare bivirkninger av grad ≥ 3 som er inkludert, noe som er vanlig praksis i helseøkonomiske analyser. Det ville vært tidskrevende å legge inn bivirkninger av lavere alvorlighetsgrad. I brukerinnspill fra pasienter som har blitt behandlet med T-DXd (se vedlegg 1) angis det at flere opplever at en del av disse bivirkningene blir merkbart bedre etter kort tid på behandling. Legemiddelverket antar at eventuelle forskjeller i bivirkningsprofil av betydning for livskvalitet burde vært synlig i livskvalitetsdata rapportert fra den kliniske studien. Det ble ikke funnet store forskjeller i helserelatert livskvalitet mellom pasienter behandlet med T-DXd og pasienter behandlet med T-DM1 i den relevante kliniske studien (se avsnitt 3.4.3).

Legemiddelverket godtar bivirkninger inkludert i den helseøkonomiske modellen.

3.4.3. Helsenytt/helsetap

Innsendt dokumentasjon

I DESTINY-Breast03 studien ble pasientrapportert helserelatert livskvalitet (HRQoL) målt med EuroQol 5-Dimensions (EQ-5D-5L, generisk instrument). EQ-5D-5L var et prespesifisert eksplorativt utfallsmål. Pasientene besvarte dette spørreskjemaet på dag 1 av behandlingssyklus 1, 2 og 3, og deretter hver andre syklus mens behandlingen pågikk. Etter behandlingsslutt besvarte pasientene dette skjemaet på dag 40 etter siste studielegemiddeladministrasjon eller før oppstart av ny behandling, avhengig av hva som kom først, og deretter ved den første langtids-/overlevelsesoppfølgingsvurdering tre måneder senere. Svarprosenten var gjennomgående høy i begge behandlingsarmene (> 83 % mellom behandlingssyklus 3 – 33). I DESTINY-Breast03 ble HRQoL også målt med EORTC QLQ-BR45 (sykdomsspesifikk instrument) og EORTC QLQ-C30 (generisk instrument).

Innsendt helseøkonomisk modell

I modellen fra Daiichi Sankyo/AstraZeneca er det brukt nyttevekter for helsetilstandene *PFS – på behandling*, *PFS – av behandling* og *Progresjon (PD)* fra pasienter som besvarte EQ-5D-5L i DESTINY-Breast03. Resultater fra 5L versjonen har blitt konvertert til 3L etter metoden til van Hout et al. (16). «Generalized estimating equation» (GEE) regresjoner ble anvendt, og svarene er konvertert til nyttevekter ved hjelp av den befolkningsbaserte britiske tariffen fra Dolan et al. (17). I modellen er det lagt til grunn følgende nyttevekter i de ulike helsetilstandene:

Tabell 15: Nyttevekter i Daiichi Sankyo/AstraZenecas basecase-analyse

PFS – på behandling		PFS – av behandling	PD
T-DXd	T-DM1		

Nyttevektene er aldersjustert. Justeringen er gjort med multiplikativ metode ved hjelp av aldersspesifikke livskvalitetsvekter basert på Stavem et al. (18).

På grunn av fare for dobbelttelling har Daiichi Sankyo/AstraZeneca ikke lagt inn nyttetapsverdier knyttet til bivirkninger i modellen. De mener at nyttevektene fra DESTINY-Breast03 forventes å ha fanget opp nyttetap på grunn av bivirkninger.

Legemiddelverkets vurdering

Det er en styrke at livskvalitetsdata i modellen er hentet direkte fra DESTINY-Breast03, den samme kliniske studien som ligger til grunn for dokumentasjonen av relativ effekt. Bruk av EQ-5D-3L med britiske tariffen og justering for alder er også i tråd med Legemiddelverkets retningslinjer (19). 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. På etterspørsel fra Legemiddelverket har Daiichi Sankyo/AstraZeneca levert en begrunnelse på hvorfor de har valgt behandlingsspesifikke nyttevekter. Daiichi Sankyo/AstraZeneca henviser til HRQoL-data fra DESTINY-Breast03, og begrunner med at resultatene for tid til definitiv forverring (TDD) for alle prespesifiserte HRQoL-utfallsmål indikerer at T-DXd forsinker forverringen i livskvalitet sammenlignet med T-DM1 (hasardrater for TDD var numerisk bedre for T-DXd enn for T-DM1, HR range; 0,69 – 0,90). Daiichi

Sankyo/AstraZeneca viser også til en studie fra Lloyd et al. (20) og beskriver at respons på behandling (og ikke bare sykdomsprogresjon) er en viktig parameter for å predikere nytte. Den store forskjellen i respons mellom armene i DESTINY-Breast03 kan forklare forskjellen i nytte mellom armene. Daiichi Sankyo/AstraZeneca trekker også fram forskjeller i bivirkningsprofil som støtte til bruk av behandlingsspesifikke nyttevekter.

Legemiddelverket mener at Daiichi Sankyo/AstraZenecas begrunnelse for behandlingsspesifikke nyttevekter ikke er tilstrekkelig. Legemiddelverket har vurdert resultatene for de forskjellige HRQoL-utfallsmålene og er ikke overbevist om at det er en forskjell i livskvalitet mellom armene. Resultatene fra EORTC QLQ-C30-målingene viste ingen endringer som var av klinisk betydning (≥ 10 poeng endring fra baseline) i skår for global helsestatus fram til syklus 33 (etter syklus 33 er antall observasjoner for lav og medfører usikkerhet), og viste heller ingen forskjell i livskvalitet mellom armene (21). At DESTINY-Breast03 studien ikke var blindet, slik at både helsepersonell og pasientene visste hvilken behandling pasienten fikk, gjør også at man bør være tilbakeholden med å tolke forskjeller i nyttevektene mellom armene som utelukkende relatert til behandlingseffekt. Med et åpent studiedesign er det ikke mulig å kvantifisere hvor stor andel av forskjellen i behandlingseffekt som skyldes at pasienter i intervensjonsarmen kan ha hatt store forventninger til at den nye behandlingen er bedre enn komparatorbehandlingen og hvor stor andel av forskjellen skyldes faktiske forskjeller i behandlingseffekt.

Daiichi Sankyo/AstraZeneca har i innsendt dokumentasjon presentert samlede nyttevekter for PFS og PD (dvs. en gjennomsnittsvekt på [REDACTED] og [REDACTED] for begge armene i henholdsvis PFS og PD) i tillegg til de behandlingsspesifikke nyttevektene som presentert i Tabell 15. Basert på QIC (Quasi-likelihood Information Criterion) foretrekkes modellen uten behandlingsarm som kovariat.

Daiichi Sankyo/AstraZeneca har ikke modellert nyttetap som følge av bivirkninger. Det er likevel mulig å legge inn nyttetap knyttet til bivirkninger i den helseøkonomiske modellen. Legemiddelverket har undersøkt effekten av å legge inn nyttetap, og ser at dette har minimal innvirkning på IKER. Legemiddelverket godtar derfor at nyttetap knyttet til bivirkninger utelukkes fra modellen. Vi har ikke vurdert nyttetapsvektene knyttet til bivirkninger.

Legemiddelverket er uenig i Daiichi Sankyo/AstraZenecas bruk av behandlingsspesifikke nyttevekter i helsestadiet PFS. Legemiddelverket har brukt en gjennomsnittsvekt på [REDACTED] for begge armene i helsetilstanden PFS (på og av behandling) i sin hovedanalyse. Endringen hadde svært lite å si for modellresultatet.

4. Økonomisk analyse

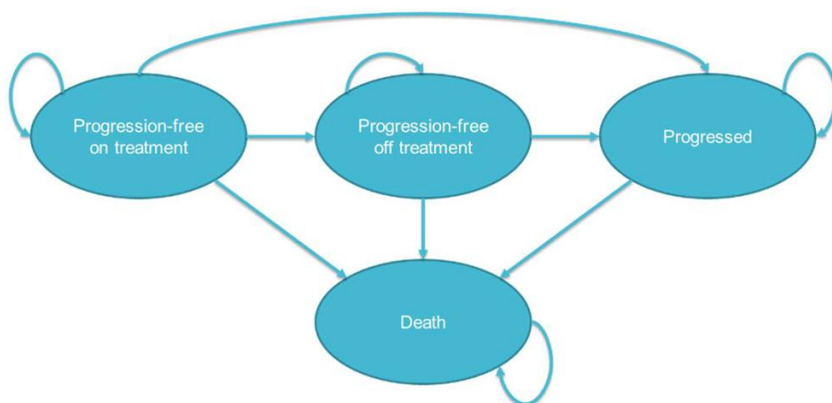
I den innsendte helseøkonomiske analysen blir trastuzumabderukstekan (T-DXd) sammenlignet med trastuzumabemtansin (T-DM1). Analysen er en kostnad-per-QALY analyse (CUA).

4.1. Modell, metode og forutsetninger

Modellbeskrivelse

Den innsendte helseøkonomiske modellen er en modell av typen «partitioned survival model». Modellen har en sykluslengde på 7 dager (1 uke). Modellen (se Figur 9) består av fire gjensidig ekskluderende helsetilstander som representerer ulike sykdomsstadier ved inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft:

- *Progresjonsfri overlevelse (PFS) – på behandling*: i dette stadiet har pasienten stabil sykdom uten aktiv sykdomsprogresjon og får behandling med enten T-DXd eller T-DM1. Alle pasientene starter i dette stadiet ved oppstart av modellen.
- *PFS – av behandling*: i dette stadiet har pasienten stabil sykdom uten aktiv sykdomsprogresjon, men får ikke lenger behandling.
- *Progresjon (PD)*: i dette stadiet har pasienten opplevd progresjon i sin sykdom.
- *Død*. Et absorberende stadium.



Figur 9: Illustrasjon over modellstruktur. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

Pasientene må oppholde seg i et av de fire stadiene (helsetilstandene) til enhver tid, og på slutten av hver modellsyklus kan pasientene enten forbli i samme stadium eller forflytte seg til et annet stadium. Dette gjelder ikke død som er et absorberende stadium (dvs. det er ikke mulig å forlate stadiet). Siden modellen er en «partitioned survival» modell, er andelen pasienter som til enhver tid er i hvert sykdomsstadium beregnet med hjelp av PFS- og OS-kurvene (se kapittel 3.4.1). Det er benyttet ekstrapolering av disse effektdata for å modellere hele modellens tidshorisont. TTD er modellert uavhengig av PFS. Dette er gjort for å ta hensyn til ulike tidspunkt for seponering av behandlingen. Kostnader og helseeffekter (nyttevekter) tilordnes separat for hver helsetilstand og summeres per behandlingsarm for en tidshorisont på 40 år. Helsenytte er modellert til å være knyttet til stadiene PFS og progresjon, mens behandlingkostnadene er knyttet til TTD.

Legemiddelverkets vurdering

Modellstrukturen er godt beskrevet i innlevert dokumentasjon. Modellen i Excel er relativt oversiktlig og de fleste viktige forutsetninger er lett å endre. Etter Legemiddelverkets mening er den valgte strukturen hensiktsmessig for å belyse kostnadseffektiviteten av T-DXd sammenlignet T-DM1 til behandling av inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft etter ett eller flere tidligere anti-HER-2 baserte regimer. Modellen er av en type som ofte er brukt som beslutningsgrunnlag for å belyse kostnadseffektiviteten av behandlinger for langtkommen kreftsykdom.

Legemiddelverket godtar den innsendte modellen.

4.2. Analyseperspektiv

Den helseøkonomiske analysen er gjort i et helsetjenesteperspektiv. Modellen har en tidshorisont på 40 år. Både kostnader og nytte diskonteres med 4 % årlig.

Legemiddelverkets vurdering

Analyseperspektivet og diskonteringsraten følger Legemiddelverkets retningslinjer (19). Legemiddelverket mener at 40 års overlevelse ikke er realistisk for denne pasientpopulasjonen basert på klinikerinnspill og tidligere metodevurderinger. I tidligere metodevurderinger av legemidler til behandling av inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft har vi valgt tidshorisonter på 15 og 20 år (9, 22, 23).

Legemiddelverket godtar analyseperspektivet bortsett fra at tidshorizonten forkortes fra 40 til 20 år.

4.3. Kostnader (input data)

- Legemiddelkostnader:

Innsendt modell

Legemiddelprisene i firmaets basecase er hentet fra Legemiddelverkets nettsider, og er basert på apotekets maksimale utsalgspris (maksimal AUP) uten mva.:

Tabell 16: Legemiddelpriser (maksimal AUP uten mva.) for intervensjon og komparator i modellen

Virkestoff	Styrke	Pakning	Kostnad per hetteglass (NOK)	Kostnad per mg (NOK)
Trastuzumabderukstekan	100 mg	1 stk. hetteglass	17 872,80	178,73
Trastuzumabemtansin	100 mg	1 stk. hetteglass	16 329,28	163,29
	160 mg*	1 stk. hetteglass	26 012,72	162,58

*Det er pakningen med en styrke på 160 mg som anvendes i basecase-analysen da den fører til den laveste kostnaden per mg.

Dosering av T-DXd og T-DM1 er i henhold til DESTINY-Breast03 studien og preparatomtalene. I firmaets basecase-analyse er kroppsvekt satt til 62,4 kg. Daiichi Sankyo/AstraZeneca har benyttet en relativ doseintensitet på ■ % og ■ % for henholdsvis T-DXd og T-DM1. Behandlingsvarighet er basert på TTD-

data fra DESTINY-Breast03 (se kapittel 3.4.1 for mer informasjon og framskriving av disse dataene). Størrelsen på populasjonen i starten av hver syklus i modellen brukes til å beregne legemiddelkostnadene. Det antas deling av hetteglass (ingen svinn). Daiichi Sankyo/AstraZeneca begrunner dette valget med innspill fra kliniske eksperter som beskriver at klinikkene prøver å minimere legemiddelsvinn ved å gi behandling til sine pasienter på spesifikke dager slik at rester i ett hetteglass gis til neste pasient eller ved å avrunde antall hetteglass til hele hetteglass.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at svinn vil forekomme i norsk klinisk praksis og velger derfor å ikke anta deling av hetteglass i sin analyse. I preparatomtalen til Enhertu beskrives det at eventuelle rester fra hetteglasset skal kastes (4). Endringen øker IKER noe (+ ca. 65 000 NOK).

Gjennomsnittlig kroppsvekt endres fra 62,4 kg til 71,6 kg (se kapittel 3.1 for mer informasjon).

Legemiddelverket velger å modellere kostnader med halvsykluskorrigering.

- **Administrasjonskostnader:**

Innsendt modell

Det er inkludert administrasjonskostnader knyttet til infusjon av T-DXd og T-DM1.

Administrasjonskostnaden er på 3 039 NOK per infusjon, og er basert på Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase. Administrasjonskostnader ved påfølgende behandling har ikke blitt inkludert.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har undersøkt effekten av å inkludere en administrasjonskostnad ved etterfølgende behandling. IKER ble svært lite påvirket.

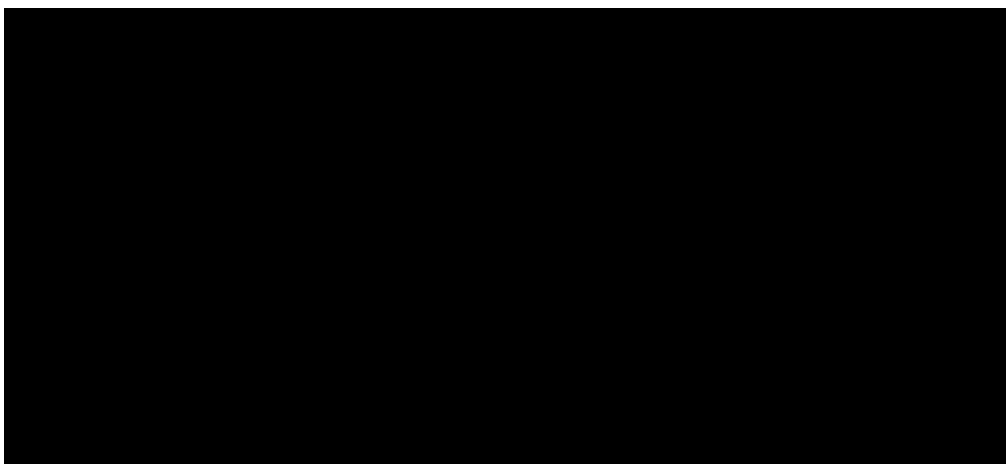
Legemiddelverket godtar Daiichi Sankyo/AstraZenecas kostnadsestimater knyttet til intravenøs infusjon.

- **Legemiddelkostnader ved etterfølgende behandling:**

Innsendt modell

Tabell 17 viser hvilken type etterfølgende behandling pasientene fikk i DESTINY-Breast03 studien. De fleste pasientene fikk behandling med en annen HER2-rettet behandling etter sykdomsprogresjon. 43 pasienter i T-DXd-armen (54 %) fikk påfølgende behandling med T-DM1. I T-DM1-armen fikk 30 pasienter (20 %) påfølgende behandling med T-DXd. Daiichi Sankyo/AstraZeneca har i den helseøkonomiske modellen ikke lagt til grunn påfølgende behandling som observert i DESTINY-Breast03, men har basert seg på antagelser fra norske kliniske eksperter om hvilke legemidler som mest sannsynlig vil bli gitt i påfølgende linje i norsk klinisk praksis.

Tabell 17: Etterfølgende behandling i DESTINY-Breast03 og firmaets antakelser rundt etterfølgende behandling i den helseøkonomiske modellen. Kilde: (innsendt dokumentasjon)



Daiichi Sankyo/AstraZeneca mener at annen anti-HER2 behandling enn T-DXd ble brukt etter T-DM1 i DESTINY-Breast03 på grunn av at T-DXd ikke var tilgjengelig i mange land på studietidspunktet. I innsendt dokumentasjon hevdes det at behandling med T-DXd er førstevalg i tredje linje hos de fleste norske pasienter (cirka 80 %) etter behandling med T-DM1 i andre linje. T-DXd er imidlertid ikke innført av Nye metoder i tredje- eller andre linje i Norge p.t. Daiichi Sankyo/AstraZeneca argumenterer for at det likevel er rimelig å legge til grunn at en viss andel norske pasienter vil få T-DXd som påfølgende behandling etter sykdomsprogresjon på T-DM1 fordi flere pasienter får behandling med T-DXd i tredje linje i dag gjennom unntaksordning.

I innsendt modell har Daiichi Sankyo/AstraZeneca lagt til grunn at 50 % av pasientene i T-DM1-armen får behandling med T-DXd i tredje linje, med bakgrunn i estimerte markedsandeler i dag. Flere av de norske kliniske ekspertene som Daiichi Sankyo/AstraZeneca har konsultert forventer at T-DM1 ikke vil gis rutinemessig etter T-DXd. I modellen er det derfor lagt til grunn at 50 % av pasientene i T-DXd-armen får T-DM1 i tredje linje. Det er videre lagt til grunn at pasientene som ikke får T-DXd eller T-DM1 i tredje linje, får trastuzumab i kombinasjon med kjemoterapi (kapecitabin) (se Tabell 18 for fordeling og behandlingstidspunkt).

Det antas at 90 % av andrelinjepasientene også vil få behandling i tredje linje. De totale kostnadene er modellert som en engangskostnad ved overgangen fra helsestadiet PFS til PD.

Tabell 18: Andel pasienter (i %) som får behandling med T-DXd, T-DM1 og trastuzumab + kapecitabin i begge behandlingsarmene i modellen og behandlingstidspunkt per pasient (i NOK) per regime. Basert på dokumentasjon fra Daiichi Sankyo/AstraZeneca

Fra \ Til	T-DXd	T-DM1	Trastuzumab + kapecitabin
T-DXd	0 %	50 %	50 %
T-DM1	50 %	0 %	50 %

Behandlingskostnad per pasient (NOK):	
T-DXd	1 374 523 NOK ^A
T-DM1	360 089 NOK ^B
Trastuzumab + kapecitabin	95 629 NOK ^C

A: basert på median behandlingsvarighet i 2. linje. B: basert på median behandlingsvarighet i 2. linje. C: basert på 5 måneder med behandling.

Legemiddelverkets vurdering

De kliniske ekspertene Legemiddelverket har konsultert anslår at en stor andel av pasientene som mottar andrelinjebehandling også vil motta tredjelinjebehandling i norsk klinisk praksis, og vi godtar derfor Daiichi Sankyo/AstraZeneca sin antakelse om at 90 % av pasientene vil motta tredjelinjebehandling.

Daiichi Sankyo/AstraZeneca har ikke lagt til grunn samme påfølgende behandling i den helseøkonomiske analysen som gitt i den kliniske studien, og har antatt at en betydelig høyere andel enn observert i den kliniske studien vil få T-DXd som påfølgende behandling etter T-DM1. 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. Samtidig var oppfølgingstiden i DESTINY-Breast03 kort, og det er derfor usikkert i hvor stor grad effektdata fra studien har rukket å bli påvirket av type etterfølgende behandling innenfor oppfølgingstiden.

Legemiddelverket anser også ekstern validitet (sammenlignbarhet med norsk klinisk praksis) som viktig. Legemiddelverket anerkjenner at flere norske pasienter i dag får/har fått behandling med T-DXd gjennom unntaksordningen. Unntaksordningen gjelder imidlertid kun så lenge et legemiddel er under vurdering i Nye metoder-systemet, og unntaksmuligheten faller bort dersom det foreligger en negativ beslutning. Legemiddelverket mener derfor det er problematisk å legge T-DXd til grunn som påfølgende behandling etter T-DM1 i den helseøkonomiske analysen. Tilbakemeldingen fra de kliniske ekspertene Legemiddelverket har konferert med, er at de fleste pasienter i dag får behandling med trastuzumab og kapecitabin i tredjelinje. Dette kan imidlertid endre seg, avhengig av beslutning for bl.a. tukatinib (se Nye metoder ID2020_067).

Endringer i påfølgende behandling har stor innvirkning på resultatet i analysen, og Legemiddelverket velger å presentere to SLV-analyser:

- Én analyse hvor etterfølgende behandling baseres på den etterfølgende behandlingen som ble gitt i studien (dette scenarioet vektlegger intern validitet over ekstern validitet), og
- Én analyse hvor etterfølgende behandling baseres på forventet etterfølgende behandling i norsk klinisk praksis (dette scenarioet vektlegger ekstern validitet over intern validitet)

Analyse 1: etterfølgende behandling baseres på den etterfølgende behandlingen som ble gitt i studien:
Legemiddelverket gjør, basert på studiedata fra DESTINY-Breast03, følgende endringer i påfølgende behandling:

- I intervensjonsarmen (T-DXd) får 54 % av de som mottar tredjelinjebehandling, behandling med T-DM1, 34 % får behandling med andre «nye» behandlinger («novel treatments»; her antatt behandling med tucatinib for enkelhets skyld), og resten (12 %) får behandling med trastuzumab + kapecitabin
- I komparatorarmen (T-DM1) får 20 og 11 % av de som mottar tredjelinjebehandling, behandling med henholdsvis T-DXd og T-DM1, 64 % får behandling med andre nye behandlinger (her antatt behandling med tucatinib for enkelhets skyld), og resten (5 %) får behandling med trastuzumab + kapecitabin

Analyse 2: etterfølgende behandling baseres på forventet etterfølgende behandling i norsk klinisk praksis:
Legemiddelverket har fått innspill fra to kliniske eksperter på hva slags behandling pasienter får i tredjelinje i norsk klinisk praksis i dag, samt forventet påfølgende behandling dersom T-DXd innføres i andrelinje. Legemiddelverket har basert på dette innspillet og ESMO retningslinjer gjort følgende endringer (i analyse 2):

- I intervensjonsarmen (T-DXd) får 70 % av de som mottar tredjelinjebehandling, behandling med T-DM1 og 30 % får behandling med trastuzumab + kapecitabin
- I komparatorarmen (T-DM1) får alle pasientene aktuell for påfølgende behandling, trastuzumab + kapecitabin etter sykdomsprogresjon på T-DM1

De kliniske ekspertene anslår at de fleste pasienter (70-90 %) vil få behandling med tucatinib, trastuzumab og kapecitabin i tredjelinje etter behandling med T-DXd i andrelinje dersom tucatinib innføres i norsk klinisk praksis. Estimater er usikkert, og per i dag³ er tucatinib ikke innført. Legemiddelverket har gjennomført scenarioanalyser for å belyse hvilken effekt innføring av tucatinib fra tredjelinje kan ha på IKER, samt hvilken effekt det vil ha på IKER dersom noen pasienter mottar T-DXd som påfølgende behandling etter T-DM1, se avsnitt 4.43.

Legemiddelverket velger å presentere to SLV-analyser:

- *Én analyse hvor etterfølgende behandling baseres på den etterfølgende behandlingen som ble gitt i studien (dette scenarioet vektlegger intern validitet over ekstern validitet), og*
- *Én analyse hvor etterfølgende behandling baseres på forventet etterfølgende behandling i norsk klinisk praksis (dette scenarioet vektlegger ekstern validitet over intern validitet).*

- **Kostnader knyttet til helsestadiene:**

Innsendt modell

Ressursbruk forbundet med oppfølging av pasientene og sykdommen er antatt å være lik mellom pasienter som får T-DXd og T-DM1, og er antatt å være lik uavhengig av om pasientene befinner seg i helsetilstanden PFS eller PD. Ressursbruk er basert på tidligere metodevurderinger og er validert av norske kliniske eksperter. De totale kostnadene per pasient er 335 NOK per uke (se Tabell 19). Kostnadene er ikke halvsykluskorrigert.

³ 23. september 2022

Tabell 19: Kostnader knyttet til helsestadiene PFS og PD, per uke. Basert på dokumentasjon fra Daiichi Sankyo/AstraZeneca

	Ukentlig ressursbruk i PFS og PD	Kostnad (NOK)	Kilde
Legebesøk – spesialist	0,10	702	Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase
Blodprøve	0,34	122	Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase
Ekkokardiogram (ECHO)	0,01	4 790	Unilabs, prislister radiologi (2021)
CT-undersøkelse	0,10	1 890	Unilabs, prislister radiologi (2021)
Totale kostnader knyttet til helsestadiene, per uke (NOK):			
PFS	335		
PD	335		

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godtar de innsendte kostnadsestimatene knyttet til helsestadiene da de ikke er utslagsgivende for resultatet av analysen. Kostnadene er derfor ikke vurdert inngående. Legemiddelverket foretrekker å bruke halvsykluskorrigering, noe som fører til at kostnadene er beregnet på andelen pasienter som er i aktuelt stadium midt i syklusen, fremfor ved syklusstart. Bruken av halvsykluskorrigering har lite å si for resultatet i analysen, og det er som forventet med en sykluslengde på 7 dager.

- **Kostnader ved behandling av bivirkninger:**

Innsendt modell

Det er inkludert kostnader til behandling av behandlingsrelaterte grad ≥ 3 bivirkninger som ble rapportert hos pasientene i DESTINY-Breast03 (se Tabell 14). Den modellerte frekvensen av hver enkelt bivirkning er basert på studiedata fra DESTINY-Breast03, og takster fra regelverket for Innsatsstyrt finansiering (ISF) er brukt som proxy for kostnadene relatert til de forskjellige bivirkningene.

Tabell 20: Kostnader ved behandling av bivirkninger. Basert på dokumentasjon fra Daiichi Sankyo/AstraZeneca

Bivirkning	Kostnad (NOK)	Kilde
Nøytropeni	3 008	DRG kode 916O Poliklinisk konsultasjon vedr sykdommer ved bloddannelse eller i immunsystemet
Anemi	3 008	DRG kode 916O Poliklinisk konsultasjon vedr sykdommer ved bloddannelse eller i immunsystemet
Leukopeni	3 008	DRG kode 916O Poliklinisk konsultasjon vedr sykdommer ved bloddannelse eller i immunsystemet
Trombocytopeni	3 008	DRG kode 916O Poliklinisk konsultasjon vedr sykdommer ved bloddannelse eller i immunsystemet
Kvalme	1 814	DRG kode 906O Poliklinisk konsultasjon vedr andre fordøyelsessykdommer
Fatigue	1 814	DRG kode 906O Poliklinisk konsultasjon vedr andre fordøyelsessykdommer
Økt aspartataminotransferase	3 008	DRG kode 916O Poliklinisk konsultasjon vedr sykdommer ved bloddannelse eller i immunsystemet
Interstitiell lungesykdom	68 223	DRG kode 92 Interstitielle lungesykdommer m/bk

Kostnaden ved behandling av bivirkninger, som er på 1 940 NOK og 1 153 NOK per pasient for henholdsvis T-DXd og T-DM1, inntreffer i første modellsyklus.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godtar Daiichi Sankyo/AstraZenecas kostnadsestimater ved behandling av bivirkninger. Disse kostnadene har totalt sett liten betydning for IKER i denne analysen, og estimatene er derfor ikke vurdert inngående av Legemiddelverket.

- **Kostnader ved livets slutfase:**

Innsendt modell

En engangskostnad på 57 844 NOK er lagt inn ved overgang til helsestadiet død. Kostnaden er ifølge Daiichi Sankyo/AstraZeneca justert for inflasjon og hentet fra Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket tror det kan ha oppstått en feil i prisjusteringen og endrer engangskostnaden fra 57 844 NOK til 59 001 NOK i henhold til Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase. Denne endringen har svært liten innvirkning på IKER.

4.4. Resultater

4.4.1. Firmaets basecase-analyse

Resultater fra Daiichi Sankyo/AstraZenecas basecase-analyse er vist i tabellen under. Daiichi Sankyo/AstraZeneca har benyttet dagens maksimalpris (maksimal AUP uten mva.) for alle legemidlene i analysen.

Tabell 21: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall

	Trastuzumabderukstekan (T-DXd)	Trastuzumabemtansin (T-DM1)	Differanse
Totale kostnader	2 067 615	1 274 688	792 927
Totale QALYs	4,47	3,06	1,42
Totale leveår	5,71	3,96	1,76
Merkostnad per vunnet QALY			560 368
Merkostnad per vunnet leveår			451 681

4.4.2. Legemiddelverkets analyser

Legemiddelverket presenterer to SLV-analyser (se kapittel 4.3 for begrunnelse):

- Én analyse hvor etterfølgende behandling baseres på den etterfølgende behandlingen som ble gitt i studien (dette scenarioriet vektlegger intern validitet over ekstern validitet), og
- Én analyse hvor etterfølgende behandling baseres på forventet etterfølgende behandling i norsk klinisk praksis (dette scenarioriet vektlegger ekstern validitet over intern validitet).

Felles for de to analyser med ulik etterfølgende behandling er at Legemiddelverket har gjort noen endringer i forutsetninger i Daiichi Sankyo/AstraZenecas basecase-analyse:

- Gjennomsnittlig kroppsvekt endres fra 62,4 kg til 71,6 kg.
- Framskrivning av PFS er endret fra Weibull til lognormal funksjon for begge armer.
- Framskrivning av TTD er endret fra Weibull til lognormal funksjon for begge armer.
- Vi bruker en livskvalitetsvekt på [REDACTED] for begge armer i helsetilstanden PFS (på og av behandling).
- Tidshorisonten er endret fra 40 til 20 år.
- Vi antar ingen deling av hetteglass.
- Vi implementerer halvsyklusjustering.
- Enhetskostnaden ved livets slutfase er endret fra 57 844 til 59 001 NOK.

I tabellen under presenteres effekten av de ulike endringene Legemiddelverket har gjort med utgangspunkt i Daiichi Sankyo/AstraZeneca sin basecase-analyse. Effekten av de ulike endringene presenteres enkeltvis, ikke aggregert.

Tabell 22: Endringer Legemiddelverket har gjort med utgangspunkt i Daiichi Sankyo/AstraZeneca sin basecase-analyse

Forutsetning	Basecase Daiichi Sankyo/AstraZeneca	Legemiddelverkets analyser (1 og 2)	IKER (maksimal AUP) (± endring)	IKER (LIS AUP) (± endring)
Gjennomsnittlig kroppsvekt	62,4 kg	71,6 kg	635 376 (+ 75 000)	
Framskrivning PFS og TTD	Weibull	Lognormal	873 546 (+ 313 000)	
Nyttevekt PFS	<u>PFS på behandling:</u> T-DXd: 0,818 T-DM1: 0,801 <u>PFS av behandling:</u> Begge: 0,810	<u>PFS på/av behandling:</u> Begge: ██████	567 594 (+ 7 000)	
Tidshorisont	40 år	20 år	590 443 (+ 30 000)	
Deling av hetteglass	Ja	Nei (0 % deling)	625 485 (+ 65 000)	
Halvsykluskorrigerings	Nei	Ja	558 136 (- 2 000)	
Enhetskostnad ved livets slutfase	57 844 NOK	59 001 NOK	560 312 (± 0)	

Forutsetning	Basecase Daiichi Sankyo/AstraZeneca	Legemiddelverkets analyse 1	IKER (maksimal AUP) (± endring)	IKER (LIS AUP) (± endring)
Etterfølgende behandling	<p>Etterfølgende behandling baseres på firmaets antagelser om forventet norsk klinisk praksis:</p> <p><u>T-DXd:</u> - 50 % får T-DM1 - 50 % får tras + kap</p> <p><u>T-DM1:</u> - 50 % får T-DXd - 50 % får tras + kap</p>	<p>Etterfølgende behandling baseres på studiedata:</p> <p><u>T-DXd:</u> - 54 % får T-DM1 - 34 % får ny behandling - 12 % får tras + kap</p> <p><u>T-DM1:</u> - 20 % får T-DXd - 11 % får T-DM1 - 64 % får ny behandling - 5 % får tras + kap</p>	584 080 (+ 24 000)	
Forutsetning	Basecase Daiichi Sankyo/AstraZeneca	Legemiddelverkets analyse 2	IKER (maksimal AUP) (± endring)	IKER (LIS AUP) (± endring)
Etterfølgende behandling	<p>Etterfølgende behandling baseres på firmaets antagelser om forventet norsk klinisk praksis:</p> <p><u>T-DXd:</u> - 50 % får T-DM1 - 50 % får tras + kap</p> <p><u>T-DM1:</u> - 50 % får T-DXd - 50 % får tras + kap</p>	<p>Etterfølgende behandling baseres på forventet norsk klinisk praksis, basert på klinikerinnspillene Legemiddelverket har fått:</p> <p><u>T-DXd:</u> - 70 % får T-DM1 - 30 % får tras + kap</p> <p><u>T-DM1:</u> - 100 % får tras + kap</p>	982 785 (+ 422 000)	

Resultater fra Legemiddelverkets analyser er vist i tabellen under. Analysene er med dagens maksimalpris (maksimal AUP uten mva.) for alle legemidlene.

Tabell 23: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på Legemiddelverkets analyser. Med maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall

Legemiddelverkets analyse 1 – etterfølgende behandling baseres på studiedata			
	Trastuzumabderukstekan (T-DXd)	Trastuzumabemtansin (T-DM1)	Differanse
Totale kostnader	3 300 547	1 729 857	1 570 689
Totale QALYs	4,42	3,06	1,36
Totale leveår	5,59	3,93	1,65
Merkostnad per vunnet QALY			1 150 954
Merkostnad per vunnet leveår			950 319
Legemiddelverkets analyse 2 – etterfølgende behandling baseres på forventet norsk klinisk praksis			
	Trastuzumabderukstekan (T-DXd)	Trastuzumabemtansin (T-DM1)	Differanse
Totale kostnader	3 070 175	870 108	2 200 067
Totale QALYs	4,42	3,06	1,36
Totale leveår	5,59	3,93	1,65
Merkostnad per vunnet QALY			1 612 143
Merkostnad per vunnet leveår			1 331 114

I Legemiddelverkets analyser er merkostnad for behandling med T-DXd sammenlignet med T-DM1 ved å bruke maksimalpriser (maksimal AUP uten mva.):

- 1 151 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) når etterfølgende behandling baseres på studiedata fra DESTINY-Breast03
- 1 612 000 NOK per vunnet QALY når etterfølgende behandling baseres på forventet norsk klinisk praksis

4.4.3. Sensitivitets- og scenarioanalyser

Sensitivitetsanalyser

Legemiddelverket har utført enveis sensitivitetsanalyser. Parameterne som har størst påvirkning på IKER i Daiichi Sankyo/AstraZeneca sin basecase analyse er:

- Legemiddelkostnad for T-DXd
- Gjennomsnittlig kroppsvekt
- Andel pasienter (%) som får behandling med T-DXd i tredjelinje i komparatorarmen

Scenarioanalyser

Legemiddelverket har utforsket usikkerhet knyttet til Legemiddelverkets analyser ved å utføre scenarioanalyser. Disse er presentert under.

Tabell 24: Scenarioanalyse parametrisering OS på Legemiddelverkets analyser.

Parametrisering OS	SLV analyse 1		SLV analyse 2	
	IKER (maksimal AUP) (± endring)	IKER (LIS AUP) (± endring)	IKER (maksimal AUP) (± endring)	IKER (LIS AUP) (± endring)
Generalisert gamma (Legemiddelverkets analyser)	1 150 954		1 612 143	
Weibull (scenario)	1 295 739 (+ 145 000)		1 811 245 (+ 199 000)	

Et alternativt plausibelt scenario for framskriving av OS der funksjon ble endret fra generalisert gamma til Weibull økte IKER med ca. 140 000 og 200 000 NOK for henholdsvis analyse 1 og 2.

Tabell 25: Scenarioanalyse tucatinib innført i tredje linje på Legemiddelverkets analyser.

Behandlingsandeler i tredje linje (tucatinib innført i tredje linje)	SLV analyse 1		SLV analyse 2	
	IKER (maksimal AUP) (± endring)	IKER (LIS AUP) (± endring)	IKER (maksimal AUP) (± endring)	IKER (LIS AUP) (± endring)
Legemiddelverkets analyser (se kapittel 4.4.2 for mer informasjon)	1 150 954		1 612 143	
Scenario: <u>T-DXd</u> : 90 % tucatinib 10 % trast + kap	1 425 980 (+ 275 000)		1 425 980 (- 186 000)	
<u>T-DM1</u> : 90 % tucatinib 10 % trast + kap				

Tabell 26: Scenarioanalyse T-DXd er tilgjengelig i tredje linje på Legemiddelverkets analyser.

Behandlingsandeler i tredje linje (T-DXd er tilgjengelig i tredje linje)	SLV analyse 1		SLV analyse 2	
	IKER (maksimal AUP) (± endring)	IKER (LIS AUP) (± endring)	IKER (maksimal AUP) (± endring)	IKER (LIS AUP) (± endring)
Legemiddelverkets analyser (se kapittel 4.4.2 for mer informasjon)	1 150 954		1 612 143	
Scenario: <u>T-DXd</u> : Andeler som i Legemiddelverkets analyser	910 670 (- 240 000)		741 860 (-870 000)	
<u>T-DM1</u> : 90 % T-DXd 10 % trast + kap				

Det er usikkerhet knyttet til påfølgende behandling i den helseøkonomiske analysen. Påfølgende behandling kan endre seg, avhengig av beslutning for bl.a. tucatinib (se Nye metoder ID2020_067) og eventuell tilgjengelighet av T-DXd i tredje linje. IKER er sensitiv for endringer i påfølgende behandling.

4.4.4. Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio

I Legemiddelverkets analyser er merkostnad for behandling med trastuzumabderukstekan (T-DXd) sammenlignet med trastuzumabemtansin (T-DM1) ved å bruke maksimalpriser (maksimal AUP uten mva.):

- 1 151 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) når etterfølgende behandling baseres på studiedata fra DESTINY-Breast03
- 1 612 000 NOK per vunnet QALY når etterfølgende behandling baseres på forventet norsk klinisk praksis

Dersom legemiddelpriser for komparator og andre legemidler som inngår i analysen (utenom T-DXd) baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP uten mva.) er merkostnad for behandling med T-DXd sammenlignet med T-DM1:

- ██████████ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) når etterfølgende behandling baseres på studiedata fra DESTINY-Breast03
- ██████████ NOK per vunnet QALY når etterfølgende behandling baseres på forventet norsk klinisk praksis

5. Budsjettkonsekvenser

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. For mer informasjon om forutsetningene som er lagt til grunn for budsjettberegningene, se Appendiks 2: Budsjettberegninger.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser fra Legemiddelverkets hovedanalyse har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Enhertu (trastuzumabderukstekan) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 152 millioner NOK med mva. i det femte budsjettåret (maksimalpriser med mva.).

Dersom legemiddelpriser for komparator og andre legemidler som inngår i analysen (utenom T-DXd) baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP med mva.) blir budsjettkonsekvensene i det femte budsjettåret ca. ■■■ millioner NOK.

Budsjettberegningene er usikre og forenklede, og tar utgangspunkt i antall pasienter aktuell for andrelinjebehandling for HER2-positiv metastatisk brystkreft. Dersom Enhertu innføres, vil legemidlet også kunne gis til pasienter i senere linjer, i henhold til godkjent indikasjon. Legemiddelverket kan derfor ikke utelukke at antall pasienter som får behandlingen kan være noe høyere enn lagt til grunn i budsjettberegningene den første tiden etter innføring, grunnet opptak av pasienter fra senere linjer. Dette vil imidlertid stabilisere seg etter noe tid på markedet.

6. Oppsummering

Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Enhertu (trastuzumabderukstekan, T-DXd) i henhold til bestilling «ID2022_041 trastuzumabderukstekan (Enhertu) til behandling av pasienter med inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft som har fått ett eller flere tidligere anti-HER2-baserte regimer». Bestillingen er i tråd med godkjent preparatomtale for Enhertu.

Legemiddelverket har vurdert nytte:

Effektdokumentasjonen er basert på data fra en klinisk studie av god kvalitet som direkte sammenligner T-DXd med dagens standardbehandling trastuzumabemtansin (T-DM1). 524 pasienter med inoperabel og/eller metastatisk HER2-positiv brystkreft tidligere behandlet med trastuzumab og et taksan, ble inkludert i studien. Studien viser at T-DXd har god effekt på progresjonsfri overlevelse (PFS) sammenlignet med T-DM1, og median PFS for pasienter behandlet med T-DXd er ennå ikke nådd etter en median oppfølgingstid på 15,9 måneder. Foreløpige resultater viser en forbedring i PFS fra 6,8 måneder (95% KI 5,6; 8,2) med T-DM1, til median ikke nådd (18,5; NE) med T-DXd. Hasardratioen var 0,28 (95% KI 0,22; 0,37) i favør av T-DXd. En statistisk signifikant overlevelsesevinst er enda ikke påvist, men det er sannsynlig at mer modne studiedata vil vise en effekt av T-DXd på totaloverlevelse. I den helseøkonomiske analysen har Legemiddelverket estimert at T-DXd gir en QALY-gevinst på 1,36 år sammenlignet med T-DM1.

T-DXd vil i henhold til godkjent indikasjon også kunne være aktuell for pasienter som befinner seg i senere behandlingslinjer enn andrelinje. Den kliniske studien som ligger til grunn for metodevurderingen viser tilsvarende effekt av T-DXd i andrelinje metastatisk setting og i senere linjer.

Brystkreftforeningen har innhentet brukerinnspill som inngår som del av metodevurderingen. Legemiddelverket har sett til innspillet for å bekrefte at hovedendepunktene i den kliniske studien og helseøkonomiske modell anses relevante for pasientene, samt i vår vurdering av bivirkninger. Brukerinnspillet er gjengitt i sin helhet i vedlegg 1.

Legemiddelverket har vurdert ressursbruk:

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. Samtidig var oppfølgingstiden i DESTINY-Breast03 kort, og det er derfor usikkert i hvor stor grad effektdata fra studien har rukket å bli påvirket av type etterfølgende behandling innenfor oppfølgingstiden. Legemiddelverket anser også ekstern validitet (sammenlignbarhet med norsk klinisk praksis) som viktig. Endringer i påfølgende behandling har stor innvirkning på resultatet i analysen, og Legemiddelverket har valgt å presentere to SLV-analyser:

- Én analyse hvor etterfølgende behandling baseres på den etterfølgende behandlingen som ble gitt i studien (dette scenarioet vektlegger intern validitet over ekstern validitet), og
- Én analyse hvor etterfølgende behandling baseres på forventet etterfølgende behandling i norsk klinisk praksis (dette scenarioet vektlegger ekstern validitet over intern validitet).

Det er betydelige legemiddelkostnader forbundet med T-DXd sammenlignet med dagens standardbehandling, T-DM1. I Legemiddelverkets analyser er merkostnad for behandling med T-DXd sammenlignet med T-DM1 ved å bruke maksimalpriser (maksimal AUP uten mva.):

- 1 151 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) når etterfølgende behandling baseres på studiedata fra DESTINY-Breast03
- 1 612 000 NOK per vunnet QALY når etterfølgende behandling baseres på forventet norsk klinisk praksis

IKER basert på gjeldende LIS priser for komparator og andre legemidler som inngår i analysen (utenom T-DXd) er henholdsvis [REDACTED] og [REDACTED] NOK.

Legemiddelverket har vurdert alvorlighet:

Legemiddelverket vurderer at inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft er en alvorlig sykdom, og beregnet alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap (APT) på ca. 21 QALYs.

Legemiddelverket har vurdert usikkerhet:

Det er flere usikkerhetsmomenter i denne metodevurderingen. Legemiddelverket vurderer at det er særlig relevant å trekke frem usikkerhet knyttet til framskrivning av effektdata og valg av påfølgende behandling etter sykdomsprogresjon på T-DXd eller T-DM1.

De foreløpige resultatene indikerer at T-DXd sin effekt på PFS er i en annen størrelsesorden enn hva som har blitt observert for nye behandlinger for samme pasientpopulasjon tidligere, og det er knyttet store forventninger til effekten av T-DXd i det kliniske miljøet. Relativ effekt av T-DXd sammenlignet med T-DM1 over tid er likevel usikker. Legemiddelverket mener, basert på foreløpige svært gode PFS-resultater og klinikerinnspill, at T-DXd har bedre effekt på PFS enn det som modelleres av Daiichi Sankyo/AstraZeneca. Legemiddelverket har derfor valgt en annen funksjon for framskrivning av PFS enn Daiichi Sankyo/AstraZeneca. Endringen har stor innvirkning på modellresultatet fordi det da legges til grunn at pasientene i intervensjonsarmen lever lenger uten sykdomsprogresjon, noe som medfører bedre livskvalitet men også lengre behandlingstid med T-DXd (med dertil økte behandlingkostnader) enn i firmaets basecase-analyse hvor pasientene raskere opplever sykdomsprogresjon. Dersom sykdomsprogresjon skjer raskere (mindre hale på PFS-kurven) enn Legemiddelverket har lagt til grunn, vil IKER være lavere enn estimert i Legemiddelverkets hovedanalyse.

Det er også knyttet usikkerhet til framskrivning av totaloverlevelse (OS) fordi OS-data er umodne med 12,2 % dødsfall i T-DXd-armen og 20,2 % dødsfall i T-DM1-armen. Legemiddelverket mener at en samlet vurdering av AIC/BIC, visuell tilpasning til KM-data og klinisk og biologisk plausibilitet til den ekstrapolerte delen av funksjonene, gir støtte til framskrivning ved bruk av generalisert gamma funksjon (firmaets valg). Weibull har like god statistisk og visuell tilpasning som generalisert gamma-funksjonen, men gir noe mer konservative estimater. Når OS parametriseres med generalisert gamma, vil gevinsten/mereeffekten av T-DXd holde seg over 20 år, mens Weibull-funksjon fører til at mereeffekten av T-DXd sammenlignet med T-DM1 avtar mye raskere, se Figur 7. Dersom overlevelsesgevinsten ikke holder seg så lenge, og kurvene møtes (som estimert med Weibull), vil IKER være høyere enn beregnet i Legemiddelverkets hovedanalyse.

Kostnadseffektiviteten av T-DXd påvirkes i stor grad av hvilken tredjelinjebehandling som legges til grunn i intervensjons- og komparatorarmen i den helseøkonomiske analysen. IKER er sensitiv for endringer i

påfølgende behandling, spesielt dersom det legges til grunn at pasienter som i dag får T-DM1 vil få mer kostbar behandling i påfølgende linjer enn pasienter behandlet med T-DXd.

Legemiddelverket har vurdert budsjettvirkninger:

Med utgangspunkt i at det vil være cirka 69 pasienter årlig som er aktuelle for behandling med T-DXd har Legemiddelverket estimert en total årlig budsjettkonsekvens (for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett) på om lag 152 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret (basert på maksimal AUP). Dersom legemiddelpriser for komparator og andre legemidler som inngår i analysen (utenom T-DXd) baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP inkl. mva.) blir budsjettkonsekvensene i år fem på ca. ■■■ millioner NOK. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Budsjettberegningene tar utgangspunkt i antall pasienter aktuell for andrelinjebehandling for HER2-positiv metastatisk brystkreft. Dersom T-DXd innføres, vil legemidlet også kunne gis til pasienter i senere linjer, i henhold til godkjent indikasjon. Legemiddelverket kan derfor ikke utelukke at antall pasienter som får behandlingen kan være noe høyere enn lagt til grunn i budsjettberegningene den første tiden etter innføring, grunnet opptak av pasienter fra senere linjer.

Statens legemiddelverk, 23-09-2022

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Kristie van Lieshout
Maria Almløf
Ingrid Albert

Referanser

1. Kreftregisteret. Cancer in Norway 2020 2021 [Available from: <https://www.kreftregisteret.no/Generelt/Rapporter/Cancer-in-Norway/cancer-in-norway-2020/>].
2. Kreftregisteret. Brystkreft 2022 [Available from: <https://www.kreftregisteret.no/Temasider/kreftformer/Brystkreft/>].
3. Kreftregisteret. Årsrapport 2020 Nasjonalt kvalitetsregister for brystkreft 2021 [Available from: <https://www.kreftregisteret.no/Generelt/Rapporter/Arsrapport-fra-kvalitetsregistrene/Arsrapport-for-brystkreft/arsrapport-for-brystkreft-2020/>].
4. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Enhertu 2022 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enhertu-epar-product-information_no.pdf].
5. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft 2022 [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/brystkreft-handlingsprogram>].
6. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Kadcyla 2022 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kadcyla-epar-product-information_no.pdf].
7. European Medicines Agency. Enhertu-H-C-005124-II-0014 : EPAR - Assessment report - Variation 2022 [Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/enhertu-h-c-005124-ii-0014-epar-assessment-report-variation_en.pdf].
8. Cortés J, Kim S-B, Chung W-P, Im S-A, Park YH, Hegg R, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(12):1143-54.
9. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten. ID2020_067 Tukatinib (Tukyasa) 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 2022 [Available from: https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2020_067_%20Tukatinib_Tukyasa_kombinasjonsbehandling%20ved%20brystkreft%20-subgruppe%20-%20hurtig%20metodevurdering%20.%20offentlig%20versjon.pdf].
10. Abel MH, Totland TH. Kartlegging av kostholdsvaner og kroppsvekt hos voksne i Norge basert på selvrapportering—Resultater fra Den nasjonale folkehelseundersøkelsen 2020. 2021.
11. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *New England journal of medicine*. 2012;367(19):1783-91.
12. Emens LA, Esteva FJ, Beresford M, Saura C, De Laurentiis M, Kim S-B, et al. Trastuzumab emtansine plus atezolizumab versus trastuzumab emtansine plus placebo in previously treated, HER2-positive advanced breast cancer (KATE2): a phase 2, multicentre, randomised, double-blind trial. *The lancet oncology*. 2020;21(10):1283-95.
13. Miles D, Ciruelos E, Schneeweiss A, Puglisi F, Peretz-Yablonski T, Campone M, et al. Final results from the PERUSE study of first-line pertuzumab plus trastuzumab plus a taxane for

HER2-positive locally recurrent or metastatic breast cancer, with a multivariable approach to guide prognostication. *Annals of Oncology*. 2021;32(10):1245-55.

14. Swain SM, Miles D, Kim S-B, Im Y-H, Im S-A, Semiglazov V, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2020;21(4):519-30.

15. Diéras V, Miles D, Verma S, Pegram M, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(6):732-42.

16. Van Hout B, Janssen M, Feng Y-S, 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 in health*. 2012;15(5):708-15.

17. Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Medical care*. 1997;1095-108.

18. 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):1-10.

19. 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%2018.10.2021.pdf>.

20. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *British journal of cancer*. 2006;95(6):683-90.

21. Daiichi-Sankyo. ASCO/ESMO BC Presentation Materials 2022 [Available from: https://www.daiichisankyo.com/files/investors/library/materials/2022/ASCO_ESMO%20BC%20presentation%20materials.pdf.

22. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering Pertuzumab (Perjeta) til behandling av tidlige ubehandlet HER2-positiv metastatisk brystkreft 2014 [Available from:

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

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

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

24. 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.

25. Trewin CB, Johansson ALV, Hjerkind KV, Strand BH, Kiserud CE, Ursin G. Stage-specific survival has improved for young breast cancer patients since 2000: but not equally. *Breast cancer research and treatment*. 2020;182(2):477-89.

Appendiks 1: Alvorlighetsberegninger

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut ifra dagens behandling med trastuzumabemtansin (T-DM1).

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 gjennomsnittsalder i DESTINY-Breast03, den samme studien som ligger til grunn for estimatet på relativ effekt. Dette er noe lavere enn registerdata. Ifølge Nasjonalt kvalitetsregister for brystkreft 2020 er medianalder 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. En klinisk ekspert Legemiddelverket har vært i kontakt med anslår at gjennomsnittsalderen for norske pasienter aktuelle for andrelinje behandling med et HER2-rettet regime kan være litt høyere enn 54 år. Den andre klinikerer vi har konsultert sier seg ikke uenig.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette $QALY_A$. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2019) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre⁴. 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)⁵. Tabell 28 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. I den helseøkonomiske analysen har tilstanden «progresjonsfri» livskvalitetsvekt [redacted] for en gjennomsnittlig 54 år gammel person. Denne vekten inngår i prognoseberegningene. I beregningen av gjenværende QALYs derimot er livskvalitetsvekten for en gjennomsnittlig 54-åring lavere – den er 0,811 og er hentet fra tabellen til slutt i dette appendikset. Vi har justert for dette ved å gange prognosen med faktoren $0,811/[redacted]$.

⁴ SSB. Dødelighetstabeller, 2019 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>.

⁵ 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.

- 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).

$$\text{APT} = \text{QALYs}_A - \text{P}^*_A$$

Tabell 27: Beregnet alvorlighetsgrad

Alder	A	54
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALYs _A	24,2
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P _A	3,1
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose) – justert	P* _A	3,1
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	21,1

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 21 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 sentralbyrå⁶ og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne. Legemiddelverket har oppdatert livskvalitetsvektene⁷ for den generelle befolkningen med de nylig publiserte normtallene til Stavem et al⁸. Befolkningsutvalget er representativt for hele Norge, og data er av nyere dato enn de tidligere brukte normtallene fra Sverige⁹, men antallet respondenter er lavere. De nye livskvalitetsvektene er som tidligere verdsatt med befolkningsbaserte EQ-5D-tariffer (UK)¹⁰. 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 (24), delt inn i aldersgruppene 19-30 (0,906), 31-40 (0,870), og 41-50 (0,846). Aldersgruppene 51-70¹¹ (0,811) og 71-80 (0,808) er beregnet med vektet snitt¹² av rådata fra Stavem et al¹³. 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 Europa¹⁴. 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).

⁶ SSB. Dødelighetstabeller [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>].

⁷ Vi har fulgt samme strategi for beregninger og ekstrapoleringer av de norske normtallene som for de tidligere brukte svenske normtallene.

⁸ 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.

⁹ 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.

¹⁰ Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Medical care*. 1997;35(11):1095-108.

¹¹ 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.

¹² I rådata er livskvalitetsvektene beregnet i 5-årsintervall; snittet er vektet etter andelen respondenter i hver aldersgruppe.

¹³ Stavem- personlig kommunikasjon

¹⁴ 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 28: 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: Budsjettberegninger

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

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

Legemiddelverket har i denne metodevurderingen sett bort fra budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett og for helse- og omsorgssektoren samlet, da de antas å være av liten betydning sammenlignet med spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett. Eventuelle andre utgifter eller innsparinger for spesialisthelsetjenesten og helse- og omsorgssektoren vil sannsynligvis ha lite å si for de totale budsjettvirkningene, sett opp mot de høye legemiddelkostnadene.

Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling

Relevant pasientpopulasjon for denne metoden er voksne pasienter med HER2-positiv, inoperabel eller metastatisk brystkreft, som har mottatt ett eller flere tidligere anti-HER-2 baserte regimer.

Antall pasienter som er aktuelle for behandling med metoden, er estimert av Daiichi Sankyo/AstraZeneca som følger:

- I 2020 ble 457 pasienter diagnostisert med HER2-positiv brystkreft i Norge, basert på tall fra Kreftregisteret.
- Omtrent 5 % av pasientene har metastatisk sykdom ved diagnosetidspunkt (25).
- Cirka 20 % av pasienter med stadium I-III sykdom ved diagnosetidspunkt forventes å utvikle metastatisk sykdom ifølge en klinisk ekspert som Daiichi Sankyo/AstraZeneca har kontaktet.
- Dette gir et estimat på at 110 norske pasienter har inoperabel/metastatisk brystkreft årlig.
- Ifølge kliniske eksperter Daiichi Sankyo/AstraZeneca har vært i kontakt med, vil nesten alle pasienter få behandling i førstelinje (97,5 %).
- Omtrent 90 % av pasienter som får førstelinje behandling, vil få progresjon, og omtrent 90 % av disse vil få andrelinje behandling ifølge kliniske eksperter Daiichi Sankyo/AstraZeneca har kontaktet.
- Dette gir et estimat på at 87 norske pasienter er aktuelle for andrelinje behandling årlig.
- Ifølge kliniske eksperter Daiichi Sankyo/AstraZeneca har kontaktet vil 80 % av pasienter som er aktuelle for andrelinje behandling, være aktuelle for metoden dersom den innføres.
- Daiichi Sankyo/AstraZeneca har justert for en befolkningsvekst på 0,7 % per år.
- Daiichi Sankyo/AstraZeneca har antatt at 40 % av pasientene aktuelle for metoden vil motta T-DXd år 1, med en økning opp mot 90 % ved år 5. Pasienter som ikke mottar T-DXd, får behandling med T-DM1.

Anslag på antall aktuelle pasienter fra kliniske eksperter Legemiddelverket har konferert med og pasientestimater brukt i tidligere metodevurderinger samsvarer med Daiichi Sankyo/AstraZenecas anslag i år 1. Legemiddelverket mener at antagelsen om en markedsandel på 40 % til 90 % underestimerer antall pasienter som er aktuelle for metoden, og legger en markedsandel på 100 % fra år 1 til grunn. Ifølge de kliniske ekspertene Legemiddelverket har vært i kontakt med kan det være aktuelt å gi behandling med T-

DXd til pasienter i første linje ved inoperabel/metastatisk sykdom, som har hatt HER2-positiv behandling i (neo)adjuvant setting. Dette gjelder imidlertid svært få pasienter, og vi tar derfor ikke hensyn til dette i budsjettberegningene.

Antall pasienter som forventes å bli behandlet med Enhertu (trastuzumabderukstekan), samt antall pasienter som forventes å bli behandlet med Kadcylla (trastuzumabemtansin) i de første fem årene, presenteres i Tabell 29. Dette gjelder for situasjonen der Enhertu (trastuzumabderukstekan) besluttes å tas i bruk. Dersom legemidlet til vurdering ikke blir tatt i bruk, er antall pasienter som anslått i Tabell 30.

Tabell 29: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Enhertu og Kadcylla over den neste femårs-perioden – dersom Enhertu tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Enhertu (trastuzumabderukstekan) / T-DXd	69	70	70	71	71
Kadcylla (trastuzumabemtansin) / T-DM1	0	0	0	0	0

Tabell 30: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Enhertu og Kadcylla over den neste femårs-perioden – dersom Enhertu IKKE tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Enhertu (trastuzumabderukstekan) / T-DXd	0	0	0	0	0
Kadcylla (trastuzumabemtansin) / T-DM1	69	70	70	71	71

Budsjettberegningene tar utgangspunkt i antall pasienter aktuell for andrelinjebehandling for HER2-positiv metastatisk brystkreft. Dersom Enhertu innføres, vil legemidlet også kunne gis til pasienter i senere linjer, i henhold til godkjent indikasjon. Legemiddelverket kan derfor ikke utelukke at antall pasienter som får behandlingen kan være noe høyere enn lagt til grunn i budsjettberegningene den første tiden etter innføring, grunnet opptak av pasienter fra senere linjer. Dette vil imidlertid stabilisere seg etter noe tid på markedet.

Estimat av kostnader per pasient

Legemiddelverket har beregnet budsjettvirkninger som følge av:

- Kun legemiddelkostnader til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft som har mottatt ett eller flere tidligere anti-HER-2 baserte regimer (dvs. legemiddelkostnader ved påfølgende behandling er ikke inkludert).

Legemiddelverket har hentet utgifter per år for de fem første årene fra de helseøkonomiske modellene som representerer Legemiddelverkets analyser, udiskontert og inkludert merverdiavgift (mva.). Siden den eneste forskjellen mellom Legemiddelverkets analyser er ulik etterfølgende behandling, og vi her bare

viser budsjettvirkninger som følge av legemiddelkostnader til andrelinjebehandling, vil utgiftene være de samme i begge analyser. Det er altså ikke nødvendig å beregne budsjettvirkninger for begge SLV-analysene.

Tabell 31 viser utgifter per pasient per år når Enhertu (trastuzumabderukstekan) blir tatt i bruk, mens Tabell 32 viser utgifter dersom metoden ikke blir tatt i bruk.

Tabell 31: Utgifter (i NOK, maksimal AUP med mva.) per pasient per år – dersom Enhertu (trastuzumabderukstekan) blir tatt i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Legemiddelkostnad per pasient som starter behandlingen i år 1	1 276 413	717 423	461 780	282 416	194 871
Legemiddelkostnad per pasient som starter behandlingen i år 2		1 276 413	717 423	461 780	282 416
Legemiddelkostnad per pasient som starter behandlingen i år 3			1 276 413	717 423	461 780
Legemiddelkostnad per pasient som starter behandlingen i år 4				1 276 413	717 423
Legemiddelkostnad per pasient som starter behandlingen i år 5					1 276 413

Tabell 32: Utgifter (i NOK, maksimal AUP med mva.) per pasient per år – dersom Enhertu IKKE (trastuzumabderukstekan) blir tatt i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Legemiddelkostnad per pasient som starter behandlingen i år 1	522 359	144 164	63 753	30 224	17 342
Legemiddelkostnad per pasient som starter behandlingen i år 2		522 359	144 164	63 753	30 224
Legemiddelkostnad per pasient som starter behandlingen i år 3			522 359	144 164	63 753
Legemiddelkostnad per pasient som starter behandlingen i år 4				522 359	144 164
Legemiddelkostnad per pasient som starter behandlingen i år 5					522 359

Budsjettvirkning

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden som følge av kun legemiddelkostnader for T-DXd og T-DM1 før sykdomsprogresjon (maksimal AUP med mva. og uten diskontering) vises i tabellen under.

Tabell 33: Legemiddelkostnader (NOK) før sykdomsprogresjon. Maksimal AUP med mva. på legemiddelpriser og uten diskontering. Avrundet til nærmeste 1 000 000 NOK.

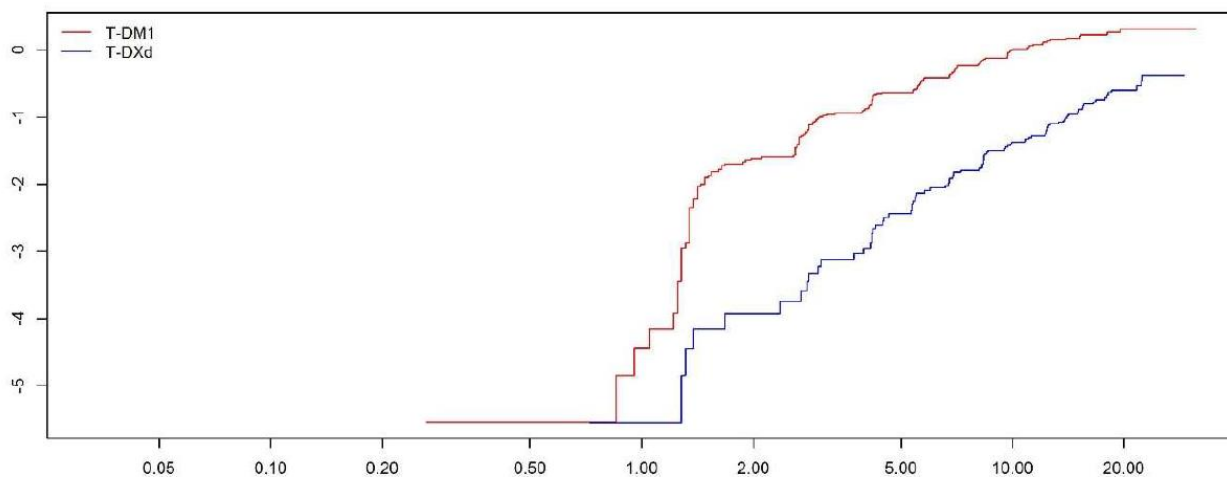
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Enhertu (trastuzumabderukstekan, T-DXd) får refusjon	88 000 000	139 000 000	172 000 000	193 000 000	207 000 000
Enhertu (trastuzumabderukstekan, T-DXd) ikke refundert	36 000 000	46 000 000	51 000 000	54 000 000	55 000 000
Budsjettvirkning av anbefaling	52 000 000	93 000 000	121 000 000	139 000 000	152 000 000

Basert på data og antagelser fra Legemiddelverkets hovedanalyse har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Enhertu (trastuzumabderukstekan) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 152 millioner NOK med mva. i det femte budsjettåret.

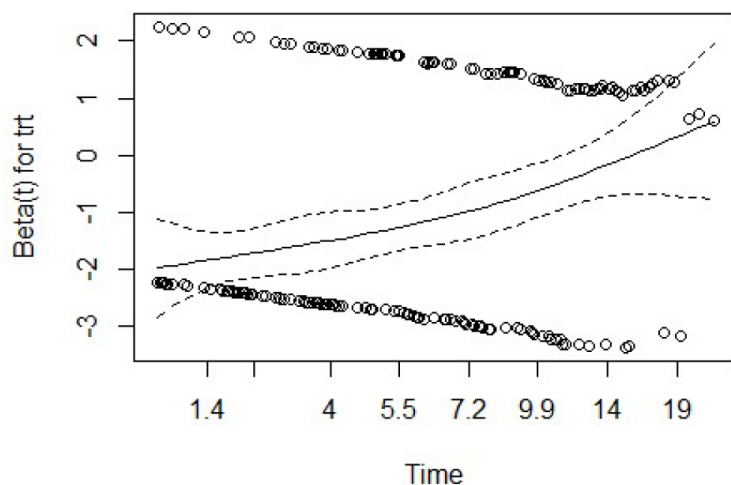
Dersom legemiddelpriser for komparator og andre legemidler som inngår i analysen (utenom T-DXd) baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP med mva.) blir budsjettkonsekvensene i det femte budsjettåret ca. ■■■ millioner NOK.

Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

Appendiks 3: Kurver og plott framskrevne data



Figur 10: Logkumulativ hasardsplott for PFS fra DESTINY-Breast03. $\text{Log}(-\text{log}(S(t)))$ vs. $\text{log}(t)$. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

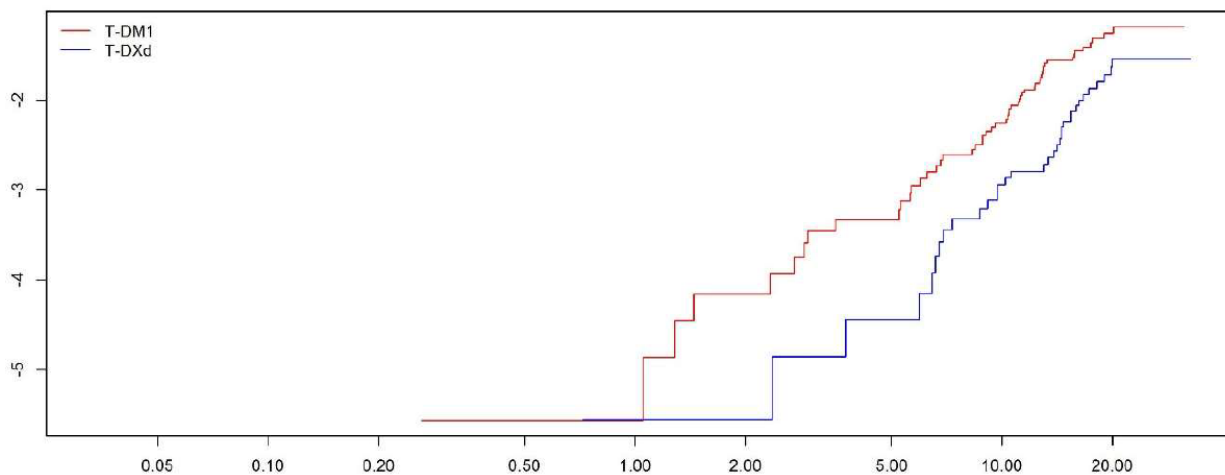


Figur 11: Plot basert på Schoenfeld residualer for PFS fra DESTINY-Breast03. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

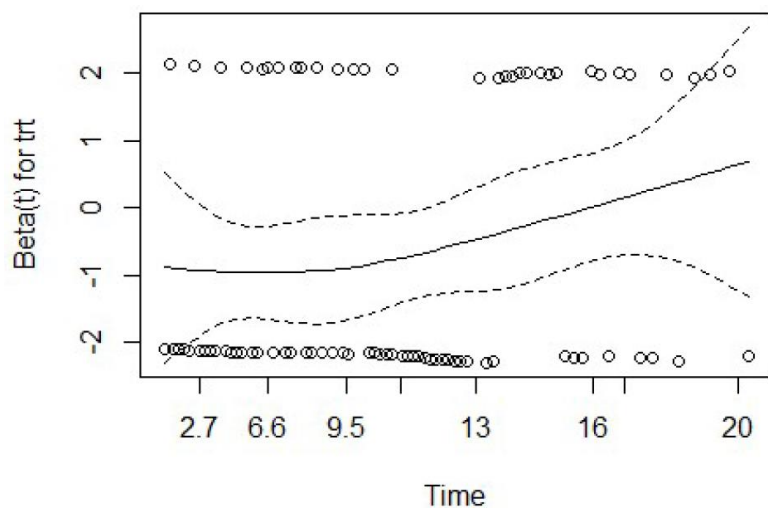
Tabell 34: AIC/BIC verdier for PFS. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

Model	T-DM1		T-DXd	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponential	1091.10	1094.67	811.15	814.72
Weibull	1093.03	1100.17	804.18	811.31
Gompertz	1081.18	1088.33	809.64	816.77
Log-Logistic	1067.40	1074.54	802.00	809.13
Log normal	1058.42	1065.56	800.83	807.96
Generalized gamma	1045.19	1055.91	802.77	813.46

Key: AIC: Akaike information criterion, BIC: Bayesian information criterion, T-DM1, trastuzumab emtansine; T-DXd, trastuzumab deruxtecan.



Figur 12: Logkumulativ hasardsplott for OS fra DESTINY-Breast03. $\log(-\log(S(t)))$ vs. $\log(t)$. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

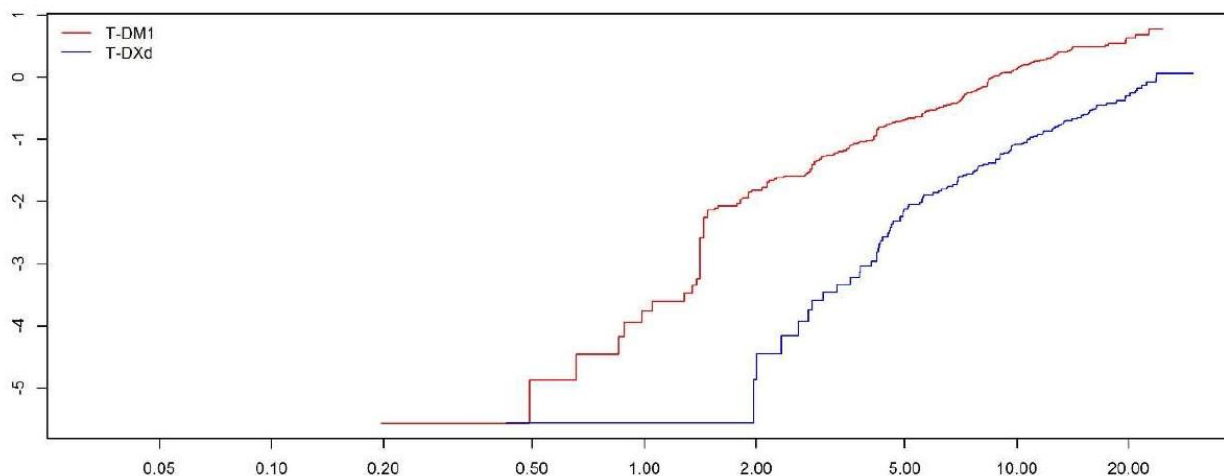


Figur 13: Plot basert på Schoenfeld residualer for OS fra DESTINY-Breast03. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

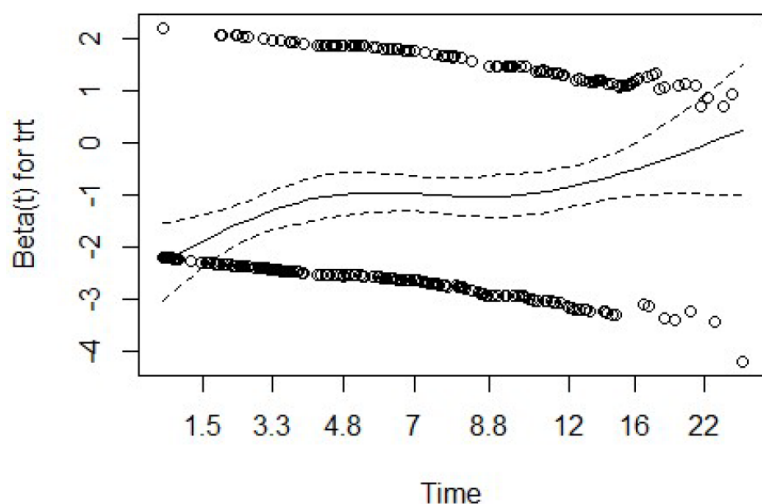
Tabell 35: AIC/BIC verdier for OS. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

Model	AIC	BIC
Exponential	953.05	961.58
Weibull	945.44	958.22
Gompertz	949.14	961.93
Log-Logistic	944.44	957.22
Log normal	947.91	960.69
Generalized gamma	946.98	964.02

Key: AIC: Akaike information criterion, BIC: Bayesian information criterion



Figur 14: Logkumulativ hasardsplott for TTD fra DESTINY-Breast03. $\text{Log}(-\text{log}(S(t)))$ vs. $\text{log}(t)$. Kilde: (innsendt dokumentasjon).



Figur 15: Plot basert på Schoenfeld residualer for TTD fra DESTINY-Breast03. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

Tabell 36: AIC/BIC verdier for TTD. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

Model	T-DM1		T-DXd	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponential	1409.80	1413.38	1084.75	1088.31
Weibull	1405.39	1412.53	1066.07	1073.20
Gompertz	1411.80	1418.94	1077.34	1084.47
Log-Logistic	1386.80	1393.95	1061.20	1068.33
Log normal	1384.04	1391.19	1059.57	1066.70
Generalized gamma	1386.01	1396.72	1061.39	1072.09

Key: AIC: Akaike information criterion, BIC: Bayesian information criterion, T-DXd: trastuzumab deruxtecan, T-DM1: trastuzumab emtansine.

Vedlegg 1: Brukerinnspill

Brukerinnspill fra Brystkreftforeningen til Enhertu via Questback 13.09.22

- Hvilket legemiddel og sykdom/diagnose gjelder innspillet?
 - Enhertu, metastatisk brystkreft
- Hvilke informasjonskilder er innspillet i dette skjemaet basert på?
 - Personlige erfaringer fra foreningens medlemmer
- Hvordan har foreningen innhentet personlige erfaringer?
 - Enkeltsamtaler
- Utdyp gjerne hvordan dere har innhentet erfaringene
 - Sekretariatet i Brystkreftforeningen tok kontakt med administratorer i en lukket FB-gruppe for medlemmer med metastatisk brystkreft. Informasjon om piloten ble lagt ut på gruppa og enkeltpersoner tok kontakt for å dele sine erfaringer.
- Hvordan påvirker sykdommen pasientens daglige liv?
 - De fleste rapporterer at sykdommen (inkl. behandlinger og bivirkninger) påvirker deres daglige gjøremål. De er i ulik grad påvirket av sykdommen fysisk, og det varierer nærmest fra dag til dag hva de kan gjøre. Mange sliter også med fatigue. Mange oppgir at de må begrense sitt sosiale liv fordi det "koster" for mye og kan være vanskelig å planlegge (jf. dagsform). Livskvaliteten generelt blir påvirket av smerter, usikkerhet om fremtiden og tanke-spinn. Likevel oppgir mange at de aktivt jobber med å ha så god livskvalitet som mulig, og at den "normalt hverdagen" med familie og venner er det de higer etter.
- Hvordan påvirker sykdommen dagliglivet til pårørende?
 - Mange rapporterer at pårørende bidrar i stor grad med pleie, omsorg og praktisk arbeid knyttet til hjem og barn. De som har partner, opplever i stor grad at denne er sterkt berørt og at søvnproblemer og en følelse av hjelpeløshet er vanlig. De som har barn, forteller at disse er preget på ulike måter. Noen av barna er tilsynelatende

uberørte, men det kommer likevel frem i ulike situasjoner at de tenker mye på (mors) sykdom og er bekymret for fremtiden.

Konsentrasjonsvansker på skolen og humørsvingninger blir rapportert. Noen barn er mye lei seg. Felles for de fleste barn er at de er redde for at mamma (eller pappa) skal bli bekymret for dem og enda meir lei seg dersom de får vite hvordan de har det. De fleste respondentene melder at pårørendes bekymring og sorg oppleves sterkere enn ens egen.

- Gir sykdommen noen spesifikke plager som det er spesielt viktig å redusere eller ha kontroll med?
 - De rapporteres om kvalme, hodepine, muskelsmerter, utmattelse og diare/forstoppelse. I tillegg nevnes det mentale; hvor viktig det er å bevare håpet.
- Hvilken (klinisk) nytte opplever dere at dagens behandling har?
 - Respondentene er under ulike behandlingsregimer og på ulikt stadium i sykdomsutviklingen. Noen får Enhertu, de fleste Kadzyla. Noen har god effekt av behandlingen og har flere alternativ dersom denne skulle slutte å virke, andre har få eller ingen alternativ igjen. Respondentene svarer så vidt ulikt at det er vanskelig gi en generell tilbakemelding. De aller fleste må, i alle fall i perioder, ha tilleggsbehandling for smerter.
- Hvilke bivirkninger opplever dere at dagens behandling har?
 - Influensalignende symptomer/muskelverk/feberfølelse, kvalme, hodepine, tretthet, forstoppelse, diare.
- Hvilke praktiske fordeler har dagens behandling?
 - Delta i arbeidslivet: veldig viktig for de som kan det. Kort reisevei oppgis også som et gode.
- Hvilke praktiske ulemper har dagens behandling?
 - Lang reisevei, bivirkninger som "gjør meg sykere enn jeg egentlig føler meg", for de som jobber: utfordrende med varierende dagsform.
- Hvilke forventninger har dere til det nye legemiddelet?

- Nesten alle rapporterer at det viktigste er TID. Blant de yngre med barn rapporterer alle dette. De ønsker de legemiddelet som kan gi dem lengre tid med familien. De er selvfølgelig opptatt av om det nye legemiddelet vil gi større bivirkninger enn det nåværende, men fremhever likevel at "jeg skal tåle mye for å få ekstra tid med barna".
- Har foreningen kontakt med brukere som har personlig erfaring med det nye legemidlet, for eksempel gjennom kliniske studier?
 - Ja
- Hvilken (klinisk) nytte opplever dere at det nye legemidlet har?
 - Respondentene har ikke brukt det nye legemiddelet så lenge, men rapporterer om stort sett gode resultater så langt. Noen opplever flere bivirkninger enn tidligere (da de fikk Kadzyla), andre opplever færre. Noen melder at de tåler Enhertu bedre enn Taxol. Ingen har svart på om de sjeldnere må ta tilleggsbehandling for smerter.
- Hvilke bivirkninger mener dere det nye legemidlet har?
 - Influensalignende symptomer, kvalme, hodepine, utmattelse, forstoppelse diare. Bli merkbart bedre etter noen dager. Hårtap. Kløe. Respondentene synes ofte det er vanskelig å skille mellom plager/smerter fra selve sykdommen og bivirkninger fra legemidler.
- Hvilke praktiske fordeler har det nye legemidlet?
 - Kanskje ikke en praktisk fordel, men det som blir fremhevet, er følelsen av å få det beste behandlingen.
- Hvilke praktiske ulemper har det nye legemidlet?
 - Reisevei, utgifter knyttet til reise og tap av inntekt for den som følger pasienten til behandling.
- Oppgi eventuell annen informasjon om erfaringer med legemidlet og sykdommen som Legemiddelverket bør kjenne til
 - Respondenten melder: Enhertu må godkjenner av Beslutningsforum nå! Vi har ikke tid til å vente!
- Har andre enn pasienter, pårørende eller medlemmer av foreningen vært involvert i arbeidet med dette i dette innspillet?
 - Nei

- Oppgi eventuelle selskaper eller organisasjoner som har pasientforeningen økonomisk støtte de siste to årene.
 - Kreftforeningen, Stiftelsen Dam
- Hvilken forening har utarbeidet dette innspillet?
 - Brystkreftforeningen

Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent

Daiichi-Sankyo/AstraZeneca takker for en rask prosess når det gjelder saksbehandlingen. Rapporten er grunding og firmaene er enige i Statens Legemiddelverkets (SLV) vurdering av behandlingseffekten for både Enhertu og Kadcyła. Vi har forståelse for at det kan være utfordrende å vurdere terapier som denne, ettersom det tar lang tid å få robuste data på totaloverlevelse. Vedrørende metodevurderingsrapporten er det derfor to punkter vi ber Beslutningsforum se på når det gjelder begrunnelsene for de valgene som er tatt og drivende for den helseøkonomiske modellen og dermed scenarioene som blir presentert som beslutningsgrunnlag.

Innspill 1

Valg av framskrivningskurve for progresjonsfri overlevelse (PFS) og totaloverlevelse (OS) har stor innvirkning på resultatet i den helseøkonomiske modellen. SLV legger til grunn at pasienter lever lenger uten sykdomsprogresjon og dermed først og fremst mottar Enhertu behandling lengre. SLV forventer seg en gjennomsnittlig behandlingstid på 30 måneder med Enhertu, som kan sammenlignes med 21 måneder i firmaenes grunnsenario og en median på 14 måneder i studien DESTINY-Breast03. Totaloverlevelse beholdes imidlertid uendret fra firmaenes grunnsenario, noe som i SLVs analyse gir en overlevelse etter progresjon som er betydelig kortere i Enhertu armen vs. Kadcyła armen, dette mener vi er ubegrunnet og gir et uvitenskapelig utfall. Både i SLVs to hovedanalyser, men også i deres scenario der Tukysa brukes, innebærer SLVs modellering at pasienter etter progresjon antas å leve betydelig kortere dersom de tidligere har blitt behandlet med Enhertu vs. Kadcyła. Etter progresjon fra behandlingen i 2. linje skal da pasientene leve 5,7 diskonterte måneder kortere om de behandles med Enhertu sammenlignet med Kadcyła, uavhengig av hvilken behandling SLV antar i 3. linje. Dette er av signifikant stor betydning for kostnadseffektiviteten i de scenariene der kostnader for dyrere behandlinger antas etter Enhertu, og sannsynligvis også klinisk urealistisk.

Tabell 1. SLVs scenario og betydning av etterbehandling

Scenario/Analyse	Utfall under andrelinje-behandling	Utfall etter andrelinjebehandling			IKER NOK/QALY
		Behandling vedtatt av SLV	Helseutfall/ QALYs	Måneder etter progresjon	
Scenario 1: Etterbehandling iht DESTINY-Breast03	IKER: 1 186 060	Billigere /mindre effektiv behandling etter Enhertu i forhold til etter Kadcyła	1.78 QALYs etter Enhertu i forhold til 2.14 QALYs etter Kadcyła	28.0 md. etter Enhertu i forhold til 33.7 md. etter Kadcyła (-5.7 md.)	1 150 954 (-35 106)
Scenario 2: SLVs antagelser om klinisk praksis		Dyrere/mer effektiv behandling etter Enhertu i forhold til etter Kadcyła	(-0.362)		1 612 143 (+426 083)

Man kan ikke forklare, som resultat av analysen/modelleringen, en økning i omkostninger på dette nivået som en kuriositet. Det er viktig at utfallsdrivende antakelser som dette blir vurdert som realistiske av kliniske eksperter og kunne også enkelt vært korrigert ved å spørre firmaene om å endre innsendt modell.

Innspill 2

Kostnadseffektiviteten av Enhertu påvirkes også i stor grad av hvilken tredjelinjebehandling som velges i intervensjons- og komparatorarmen i den helseøkonomiske analysen. Som hovedregel foretrekker SLV 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. Når det gjelder hovedanalyse 2 er det imidlertid gjort valg i den helseøkonomiske modellen som ikke er i tråd med god praksis og AZ/DS er ikke enige i de vurderingene som er gjort for valg av behandling etter Enhertu. Her er behandlingsregimene i endring og dette må tas høyde for, ikke bare for kostnadene, men også for den kliniske fordelene.

Vi mener at dette scenariet ignorerer at Kadcykla er bevist klart bedre enn, og anbefalt før, trastuzumab og capecitabine i NBCG-retningslinjene¹⁵¹⁶, vurdert som kostnadseffektiv og besluttet innført av Beslutningsforum for behandling i 2. linje HER-2+ brystkreft. Videre er det ingen bevis for at Enhertu-behandlede pasienter vil ha dårligere helsestatus enn Kadcykla-behandlede pasienter ved progresjon. Tvert imot har flere pasienter fått svulstreduksjon og høyere livskvalitet med Enhertu.¹⁷¹⁸ I rapporten skrives det videre at kliniske eksperter mener at hovedanalyse 2 ikke lenger gjelder dersom tukatinib introduseres i norsk klinisk praksis (ref ble innført av Beslutningsforum 26.09.22).

Dersom man velger å bruke scenario 2, med tukatinib som oppfølgingsbehandling i begge armer, så er det kontrainuitivt at Tukysa etter Enhertu ville gi dårligere effekt enn Tukysa som påfølgende behandling etter Kadcykla. Det er heller ingen vitenskapelige bevis for at Tukysa virker dårligere hos pasienter som tidligere er behandlet med Enhertu (sammenlignet med etter Kadcykla) til tross for, som SLV forutsetter, samme behandlingsvarighet. Dette er av signifikant stor betydning for kostnadseffektiviteten og en økning på flere hundre tusen NOK som ikke er sannsynlig.

Vi vurderer at hovedanalyse 1 har et realistisk klinisk grunnlag der en mer effektiv behandling etter progresjon (i dette tilfellet 20 % Enhertu) også fører til bedre utfall etter Kadcykla. I dag behandles minst 12 pasienter med Enhertu enten gjennom privat finansiering eller på individuelt godkjeningsfritak. Dette betyr at minst 18,5%¹⁹ av pasientene i 3. linje allerede får Enhertu. Dette er etter AZ/DS mening et hensiktsmessig scenario basert på norsk klinisk praksis.

Oppsummert

De foreløpige vitenskapelige resultatene viser at effekten av Enhertu er i en annen størrelsesorden enn hva som har blitt observert for andre nyere behandlinger for samme pasientpoulasjon tidligere, og det er knyttet store forventninger til totaloverlevelseseffekten av Enhertu i det kliniske miljøet.

¹⁵ Krop, I. E., Kim, S.-B., ...Wildiers, H. (2017). Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.*, 28526538.

¹⁶ Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft.

¹⁷ Curigliano G., Patient-reported outcomes (PROs) from DESTINY-Breast03, a randomized phase 3 study of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs trastuzumab emtansine

(T-DM1) in patients (pts) with HER2-positive (HER2+) metastatic breast cancer (MBC). ESMO 2022.

¹⁸ Cortés, J., Kim, S.-B.,...Hurvitz, S. A. (2022). Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.*, 386(12), 1143–1154.

¹⁹ Ut fra de 65 pasientene per år som SLV antar egner seg for tredjelinjebehandling

- AZ/DS mener at beslutningen om å innføre Enhertu bør baseres på kostnader og effekter av behandling med Enhertu sammenlignet med Kadcylla og ikke antakelser om kostnader og effekter av påfølgende behandling hvor data mangler i dag. På bakgrunn av dette mener vi at det bør utarbeides en hovedanalyse til bruk i beslutningen der både kostnader og effekter er lik i begge behandlingsarmene etter progresjon.
- Alternativt kan hovedanalyse 1 brukes som beslutningsgrunnlag.
- Hovedanalyse 2 er ikke lenger relevant i norsk klinisk praksis og etter vår mening heller ikke i tråd med god vitenskapelig helseøkonomisk praksis og bør utelates som beslutningsgrunnlag.

Vi ber om at en beslutning fattes for Enhertu raskest mulig slik at pasienter med stor risiko for tilbakefall skal få tilgang til et legemiddel med svært god dokumentert effekt.

Vedlegg 3: Oppdatering etter ferdigstillelse av rapport Legemiddelverkets betraktninger i etterkant av tilbakemelding fra firmaene og som følger av nye, relevante beslutninger i Nye metoder

Da Legemiddelverket ferdigstilte sin metodevurderingsrapport for Enhertu for behandling av metastatisk HER2-positiv brystkreft fra andre behandlingslinje den 23-09-2022, var vi av den oppfatning at Daichii-Sankyo/AstraZeneca (DS/AZ) ikke ønsket å levere et separat vedlegg med kommentarer til rapporten. I etterkant har det imidlertid blitt avholdt et møte mellom Legemiddelverket og DS/AZ, og et vedlegg til metodevurderingsrapporten fra firmaene ble mottatt hos Legemiddelverket den 30-09-2022.

Noen dager etter at Legemiddelverket ferdigstilte sin rapport ble det også gjort en beslutning i Beslutningsforum som påvirker hvordan resultatene rapportert i metodevurderingsrapporten for Enhertu fra andre behandlingslinje bør forstås/ vektlegges i beslutningsprosessen.

1. Innføring av Tukysa ved HER2-positiv metastatisk brystkreft påvirker hvilke analyser som er mest relevant som beslutningsgrunnlag

26-09-2022 ble Tukysa innført av Nye metoder 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 (ID2020_067). Det at Tukysa nå er tilgjengelig for disse pasientene, medfører at behandlingsalgoritmen for HER2-positiv brystkreft fremover er noe annerledes enn da Legemiddelverket ferdigstilte sin rapport. Legemiddelverket har beskrevet i rapporten at det på bakgrunn av klinikerinnspill anses sannsynlig at majoriteten av pasienter med HER2-positiv metastatisk brystkreft vil motta behandling med Tukysa i tredje behandlingslinje dersom slik behandling blir tilgjengelig. Innføringen av Tukysa medfører at Legemiddelverkets analyse 2 i metodevurderingsrapporten (der kostnader til påfølgende behandling er basert på klinisk praksis før innføring av Tukysa) ikke lenger er relevant som beslutningsgrunnlag.

Legemiddelverket har i en scenarioanalyse belyst hvordan innføring av Tukysa kan påvirke kostnadseffektiviteten av Enhertu (se tabell 25). Da det ikke finnes kliniske data for effekten av Tukysa når legemidlet gis etter Enhertu sammenlignet med når Tukysa gis etter dagens andrelinjebehandling (Kadcyla), er det kun *kostnader* knyttet til endringer i behandlingsalgoritmen som er endret i Legemiddelverkets scenarioanalyse. *Effekten* som inngår i analysen er den samme som i de øvrige analysene, og er basert på effekten observert i DESTINY-Breast03. Legemiddelverket anerkjenner at dette er en svakhet, og har diskutert rundt problemstillingen intern versus ekstern validitet i sin metodevurderingsrapport. Legemiddelverket ønsker å fremheve at denne problemstillingen ikke er unik for foreliggende metodevurdering, men heller en generell utfordring i mange av metodevurderingene vi gjør. Når behandlingkostnader knyttet til påfølgende behandling endres uavhengig av behandlingseffekt, antas det indirekte at behandlingseffekten er lik uavhengig av hvilken type påfølgende behandling pasientene får. Rimeligheten av en slik antakelse er åpenbart svært usikker, og antakelsen er ofte ikke plausibel. Dersom prognosen for pasienter med HER2-positiv metastatisk brystkreft behandlet med Tukysa i tredje behandlingslinje er lik uavhengig av om pasienten har blitt behandlet med Enhertu eller Kadcyla i andre behandlingslinje, vil IKER i analysen der Tukysa gis i tredje linje bli lavere enn beregnet i Legemiddelverkets scenarioanalyse.

2. Oppklaring av utydigheter i metodevurderingsrapporten

Legemiddelverket ser at vi kunne ha vært tydeligere i beskrivelsen av de to analysene. Vi ønsker å legge til følgende:

Legemiddelverket har valgt å presentere to SLV-analyser (se kapittel 4.3 for begrunnelse):

1. Én analyse hvor kostnader for etterfølgende behandling baseres på den etterfølgende behandlingen som ble gitt i studien (dette scenarioet vektlegger intern validitet over ekstern validitet), og
2. Én analyse hvor kostnader for etterfølgende behandling baseres på forventet etterfølgende behandling i norsk klinisk praksis (dette scenarioet vektlegger ekstern validitet over intern validitet).

Effektdata som inngår i begge analyser er lik og baseres på studiedata fra DESTINY-Breast03. Det er kun kostnader for etterfølgende behandling som er forskjellig fra hverandre i analysene. I den første analysen er det samsvar mellom effekt og kostnader (dvs. typer etterfølgende behandling som er lagt inn i modellen (kostnader) er de samme typene etterfølgende behandling som pasientene fikk i studien, og her «matcher» effekt og kostnader). I den andre analysen, hentes effektdata fra studien, mens kostnader til etterfølgende behandling i modellen er basert på en forventning av hvilke typer behandling som gis i norsk klinisk praksis. Her er det ikke samsvar mellom hvilke typer behandling effektdata er basert på og hvilke typer behandling kostnadene er basert på. DS/AZ har i sitt basecase ikke lagt til grunn kostnader forbundet med påfølgende behandling gitt i DESTINY-Breast03, men har basert seg på antagelser fra norske kliniske eksperter de har vært i kontakt med om hvilke legemidler som mest sannsynlig vil bli gitt i påfølgende linje i norsk klinisk praksis. Dette betyr at i firmaenes basecase er det heller ikke full match mellom kostnader og effekt når det kommer til påfølgende behandling.

3. Vedrørende firmaenes kommentarer rundt utfall i analysene etter andrelinjebehandling

Legemiddelverket er enig i at det er uheldig at overlevelse *etter progresjon* i modellen er kortere i intervensjonsarmen enn i komparatorarmen, selv om gevinsten av behandling med Enhertu *totalt sett* er høyere i Legemiddelverkets analyse enn i DS/AZ sitt basecase dersom man ser bort fra justering av tidshorisont. Vi ønsker å påpeke at dette er et resultat av flere faktorer. Disse er som følger:

- Kurvevalg for progresjonsfri overlevelse (PFS): med lognormal funksjon (Legemiddelverkets analyse) holder pasienter seg lenger i PFS og dermed kortere i PD (progresert sykdom) siden vi ikke samtidig har endret kurver for totaloverlevelse (OS)
- Kurvevalg for PFS tilgjengelig i den innsendte helseøkonomiske modellen har mer innvirkning på Enhertu-armen enn på Kadcyla-armen (når det gjelder endring i tid i stadiet)

Som forklart i rapporten, velger Legemiddelverket å endre framskrivning av PFS fra Weibull til lognormal-funksjon i begge armer fordi vi mener det er sannsynlig at Enhertu har bedre effekt enn det som modelleres i DS/AZ sitt basecase. Legemiddelverket har godtatt firmaenes framskrivning av totaloverlevelse. Grunnet begrenset fleksibilitet i den innsendte modellen fra firmaene, har Legemiddelverket bl.a. ikke kunnet utforske framskrivning av totaloverlevelse basert på individuelt tilpassede kurver. Da det i denne saken har vært et sterkt ønske om rask saksbehandling, både fra Nye metoder, de regionale helseforetakene, pasienter og firmaene sin side, valgte Legemiddelverket å ikke etterspørre ytterligere analyser eller oppdatering av modell fra firmaene.

For beregningen av kostnadseffektiviteten er det totalbildet som vil være avgjørende. Med totalbildet mener Legemiddelverket antall LYs og QALYs som blir generert i alle helsetilstander, og ikke bare de i PD. Det er også viktig å bemerke at:

- Gevinsten ved Enhertu sammenlignet med Kadcykla (totalt antall ekstra QALYs for Enhertu sammenlignet med Kadcykla) økes når PFS-framskrivningen endres fra Weibull til lognormal funksjon (før man endrer tidshorisont)
- Tid i PD ikke er det mest avgjørende for IKER. Det er generert nytte og kostnader i PFS (legemiddelkostnader for Enhertu og Kadcykla) som har mest å si for de inkrementelle QALYs og kostnader og dermed modellresultatet (IKER). Dette blir synliggjort i følgende tabeller, hvor tall markert i gult representerer QALYs eller kostnader i PFS (dvs. legemiddelkostnader i 2. linje) og tall markert i oransje representerer QALYs eller kostnader i PD (dvs. kostnader ved etterfølgende behandling og «end of life»):

Tabell 37 Antall QALYs i hver helsetilstand, lik for analyse 1 og 2

Health state	Absolute increment	% absolute increment
Pre-progression (on)	1,081	51,75 %
Pre-progression (off)	0,646	30,93 %
Post progression	0,362	17,32 %
Total	2,09	100 %

Tabell 38 Totale kostnader for hver kategori, analyse 1

Cost category	Absolute increment	% absolute increment
Drug costs	1 939 123	77,33 %
Administration costs	70 338	2,80 %
Resource use costs	28 923	1,15 %
AE costs	787	0,03 %
Subsequent tx & EOL costs	468 482	18,68 %
Societal costs	0	0,00 %
Total	2 507 653	100 %

Tabell 39 Totale kostnader for hver kategori, analyse 2

Cost category	Absolute increment	% absolute increment
Drug costs	1 939 123	88,14 %
Administration costs	70 338	3,20 %
Resource use costs	28 923	1,31 %
AE costs	787	0,04 %
Subsequent tx & EOL costs	160 896	7,31 %
Societal costs	0	0,00 %
Total	2 200 067	100 %

Legemiddelverket registrerer at firmainnspillet gir uttrykk for at DS/AZ anser sammenhengen mellom type behandling som gis etter progresjon og prognose etter progresjon (intern validitet) som viktig når det kommer til Legemiddelverkets analyse, og observerer samtidig at pasienter i intervensjonsarmen i firmaenes eget basecase har bedre prognose etter progresjon (der det legges til grunn at pasienter behandles med Kadcykla) enn i komparatorarmen (der det legges til grunn at pasienter behandles med Enhertu). Følger man firmaenes egen argumentasjon, synes ikke dette

logisk da Enhertu er en mer effektiv behandling enn Kadcyła. Dette illustrerer igjen utfordringene som oppstår når kostnader og effekter ikke henger sammen, og det er altså ikke kun i Legemiddelverkets analyser at avveining mellom intern og ekstern validitet er en problemstilling.

4. Oppsummering til beslutningstaker

- Analyse 1 har god intern validitet, da kostnader henger sammen med effekten. Imidlertid er det problematisk at Enhertu inngår i komparatorarmen. Legemiddelverket anerkjenner at flere norske pasienter i dag får/har fått behandling med Enhertu gjennom unntaksordningen. Unntaksordningen gjelder imidlertid kun så lenge et legemiddel er under vurdering i Nye metoder-systemet, og unntaksmuligheten faller bort dersom det foreligger en negativ beslutning. Legemiddelverket mener derfor det er problematisk å legge Enhertu til grunn som påfølgende behandling etter Kadcyła i den helseøkonomiske analysen.
- Analyse 2 anses ikke lenger relevant etter innføring av Tukysa.
- Scenarioanalysen der Tukysa gis som påfølgende behandling (se tabell 25 i metodevurderingsrapporten) har noen svakheter i og med at effekten er ukjent, og det kan være urimelig å anta lik effekt som i den kliniske studien og analyse 1 (der annen behandling ble gitt). Reell IKER for dette scenarioet er sannsynligvis noe lavere.