



Beslutningsforum for nye metoder

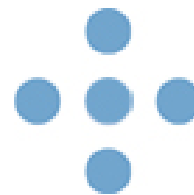
Innkalling og saksdokumenter

Dato: 27.10.2022

Kl.: 19.00 – 19.30

Sted: Teams

Administrerende direktører i de regionale helseforetakene
Knut Georg Hartviksen, observatør fra de Regionale brukerutvalgene
Torbjørn Akersveen, observatør fra de Regionale brukerutvalgene
Bjørn Guldvog, helsedirektør – observatør
Olav Slåttebrekk, ass. helsedirektør – vararepresentant til helsedirektør



Kopi:
Fagdirektører i de regionale helseforetakene
Elisabeth Bryn, Statens legemiddelverk
Martin Lerner, Folkehelseinstituttet
Asbjørn Mack, Sykehusinnkjøp HF

Deres ref.

Vår ref.:
22/00028

Saksbehandler/dir.tlf.:
Ellen Nilsen / 997 49 706

Sted/Dato:
Oslo, 27. oktober 2022

Møte i Beslutningsforum for nye metoder 27. oktober 2022 - Innkalling

Med dette innkalles til møte i Beslutningsforum for nye metoder:

Torsdag 27. oktober 2022 klokka 19:00 – 19:30
Møtested: Teams

Vedlagt følger saksdokumenter til dette møtet.

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14, fordi disse er å anse som organinterne dokumenter fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentene offentlig med unntak av de opplysninger som er unntatt offentlighet med hjemmel i lov.

Eventuelle forfall bes meldt til sekretariatet for nye metoder, ved Ellen Nilsen på tlf. 997 49 706 eller mail ellen.nilsen@helse-sorost.no.

Vel møtt.

Med vennlig hilsen

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

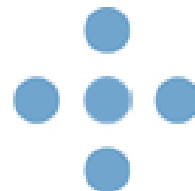
Vedlegg

Postadresse:
Helse Vest RHF
Postboks 303 Forus
4066 Stavanger

Elektronisk adresse:
post@helse-vest.no
www.helse-vest.no

Besøksadresse:
Nådlandskroken 11
Stavanger

Generell informasjon:
Sentralbord: 51 96 38 00
Org.nr: 983 658 725



Møtedato: 27.10.2022

Vår ref.:
22/00028

Saksbehandler/dir.tlf.:
Ellen Nilsen / 997 49 706

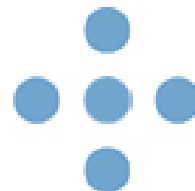
Sak 146–2022 Godkjenning av innkalling og saksliste

Beslutningsforum for nye metoder inviteres til å beslutte følgende saksliste for møte den 27. oktober 2022.

| Saksnr. | Sakstittel |
|--------------|---|
| Sak 146-2022 | Godkjenning av innkalling og saksliste |
| Sak 147-2022 | 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 |

Oslo, 25. oktober 2022

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør



Møtedato: 27.10.2022

Vår ref.:
22/00028

Saksbehandler/dir.tlf.:
Ellen Nilsen / 997 49 706

Sak 147 – 2022 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

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14.

Dette saksgrunnlaget er unntatt offentlighet fordi det er å anse som et organinternt dokument fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentene offentlig med unntak av de opplysninger som er unntatt offentlighet med hjemmel i lov.

Formål

Vedlagt oversendes sak angående 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.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en metode for utredning, behandling og/eller prosedyre/organisering.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder om pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende medikamenter/generika, overlevelsestall m. m) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. Trastuzumabderukstekan (Enhertu) innføres til behandling av pasienter med inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft som har fått ett eller flere tidligere anti-HER2-baserte regimer.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra 15.11.2022.

Oslo, 26.10. 2022

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *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.*

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

Dato: 25.10.2022

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven §§ 14 og 23,1

Saksdokumentenes opplysninger om pris er unntatt offentlighet, jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2

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

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at trastuzumabderukstekan (Enhertu) innføres til behandling av pasienter med inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft som har fått ett eller flere tidligere anti-HER2-baserte regimer.

Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

Behandlingen kan tas i bruk fra 15.11.2022.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har gjennomført en hurtig metodevurdering av 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.

Sykehusinnkjøp har i henhold til bestillingen utarbeidet et prisnotat.

Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Brystkreft er den vanligste kreftformen blant kvinner i Norge. I 2020 var det 3 455 personer som fikk diagnosen for første gang. Brystkreft rammer i hovedsak kvinner over 50 år, og median alder ved diagnose er 62 år. Sykdommen karakteriseres ved svært varierende forløp, fra langsomt voksende tumorer som holder seg til brystkjertelen uten å metastasere, til raskt voksende tumorer med tidlig fjernmetastasering. Lokalavansert brystkreft og metastatisk brystkreft er de mest avanserte formene for brystkreft, og tilsvarer i hovedsak kreft i 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.

Brystkreft kan kategoriseres i subtyper basert på uttrykk av hormonreseptorer (HR) og human epidermal vekstfaktor reseptor 2 (HER2). Disse er predikerende for prognose og styrer valg av behandling. Overuttrykk av HER2 gir økt celledeling og cellevekst, og ubehandlet er HER2-positiv svulster 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.

Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket har beregnet at inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreftbehandlet med dagens standardbehandling, har et absolutt prognosetap (APT) på om lag 21 QALYs.

Pasientgrunnlag i Norge

I 2020 ble omtrent 460 pasienter diagnostisert med HER2-positiv brystkreft i Norge, hvorav 5 % har metastatisk sykdom ved diagnosetidspunktet og 20 % utvikler metastatisk sykdom etter hvert. Det anslås at om lag 70 pasienter vil være aktuelle for behandling med T-DXd hvert år i Norge.

Behandling med trastuzumabderukstekan (Enhertu)

Indikasjon relevant for denne metodevurderingen

Trastuzumabderukstekan til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft som har mottatt ett eller flere tidligere anti-HER-2 baserte regimer.

Fra før er trastuzumabderukstekan godkjent 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. Beslutningsforum besluttet i [sak 153-2021](#), den 21.11.2021, ikke å innføre trastuzumabderukstekan (Enhertu) ved den indikasjonen. Dokumentasjonsgrunnlaget ved vurdering var basert på data fra en åpen studie uten kontrollarm og med relativt få pasienter. Beslutningen var begrunnet i at tilgjengelig dokumentasjon ikke gjorde det mulig å vurdere relativ effekt i forhold til dagens behandlingalternativer, i kombinasjon med høypris.

Den kliniske studien som ligger til grunn for vurderingen i herværende sak viser tilsvarende effekt av T-DXd i andrelinje metastatisk setting og i senere linjer. Dersom trastuzumabderukstekan innføres nå, vil legemidlet også kunne gis til pasienter i senere linjer, i henhold til godkjent indikasjon.

Virkningsmekanisme

Trastuzumabderukstekan (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 cytotoxiskitet.

Dosering

Den anbefalte dosen er 5,4 mg/kg gitt som en intravenøs infusjon én gang hver 3. uke frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Bivirkninger

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

For utfyllende informasjon, henvises det til preparatomtalen for Enhertu.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer

Det foreligger et [Nasjonalt handlingsprogram for behandling av brystkreft](#), sist oppdatert i 2022¹.

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 som 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, slik som trastuzumab (Herceptin) og pertuzumab² som er antistoffer som binder HER2, trastuzumabemtansin (T-DM1) som er et antistoff legemiddelkonjugat og lapatinib som er en HER2-reseptorhemmer. I norsk klinisk praksis behandles de fleste aktuelle pasienter med trastuzumabemtansin (T-DM1) (Kadcyla) i andrelinje ved metastatisk HER2-positiv brystkreft.

En kliniker Legemiddelverket har konsultert angir at dagens behandlingalternativer i utgangspunktet benyttes til progresjon og på ubestemt tid, så fremt pasienten tolererer behandlingen, 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, verken i Norge eller internasjonalt, for når man eventuelt skal stoppe slik behandling.

I denne metodevurderingen vurderes bruk av T-DXd etter minst ett tidligere HER2-rettet behandlingsregime. Pasienter med avansert brystkreft kan ha fått HER2-rettet 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 vil befinne seg i andre behandlingslinje for metastatisk brystkreft. 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 i hovedsak å fortrenge T-DM1. I tredje linje har de fleste pasientene blitt behandlet med trastuzumab og kapecitabin.

¹ Behandling med T-DXd omtales som et godt alternativ ved 2. og 3.linjebehandling av HER2-positiv brystkreft

² Herceptin (trastuzumab), Perjeta (pertuzumab) og Phesgo (pertuzumab/trastuzumab) er innført til bruk ved brystkreft.

Beslutningsforums beslutning [i sak 118-2022](#) om innføring av tukatinib (Tukysa) til bruk vil medføre endring av behandlingen i tredje linje.

Komparator

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

Effektdokumentasjon

Effekten av T-DXd ved inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft er dokumentert i studien DESTINY-Breast03. Studien var av god kvalitet, og sammenlignet T-DXd direkte med dagens standardbehandling, trastuzumabemtansin (T-DM1), i pasientpopulasjonen relevant for denne metodevurderingen. 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.

Total overlevelsesdata (OS-data) var ikke modne ved tidspunkt for interimanalysen og median OS var ikke nådd i noen av behandling-armene etter 15,9 måneders oppfølging. Resultatene for OS viste 12,2 % dødsfall i T-DXd-armen, og 20,2 % dødsfall i T-DM1-armen. Hasard 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. I den helseøkonomiske analysen har Legemiddelverket estimert at T-DXd gir en QALY-gevinst på 1,36 år sammenlignet med T-DM1.

Legemiddelverket påpeker at overlevelse hos pasienter behandlet med T-DXd eller T-DM1 også påvirkes av hvilken behandling pasientene mottar i senere behandlingslinjer, ved sykdoms-progresjon. 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.

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 %). De hyppigste 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. Interstitiell lungesykdom (ILD) er en potensielt alvorlig bivirkning som har relativt høy forekomst (10,5 %) med T-DXd. De fleste hendelsene var av lavere grad, men førte ofte til at behandlingen ble avsluttet. Hjertebivirkninger, inkludert reduksjon i venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (LVEF) ble også observert i studien. 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.

Legemiddelverket vurderer at effekt og sikkerhet er godt dokumentert.

Helseøkonomi

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne.

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. Oppfølgingstiden i DESTINY-Breast03 var 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, det vil si 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 analyser:

- 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) = analyse 1
- Én analyse hvor kostnader for etterfølgende behandling baseres på forventet etterfølgende behandling i norsk klinisk praksis før innføring av tukatinib (dette scenarioet vektlegger ekstern validitet over intern validitet) = analyse 2

Det er kun kostnader knyttet til etterfølgende behandling som er forskjellig i de to analysene, da effektestimaterne som inngår i begge analyser er basert på studiedata fra DESTINY-Breast03. Annen påfølgende behandling enn den som ble gitt i studien vil kunne påvirke effektestimaterne, men det finnes ikke data som eventuelt kunne blitt brukt for å justere effektestimaterne i analyse 2.

26-09-2022 besluttet Beslutningsforum i [sak 118 2022](#) å innføre tukatinib (*Tukysa*) i kombinasjon med trastuzumab og capecitabin til behandling av til behandling av HER2-positiv, lokalt fremskreden eller metastatisk brystkreft, hos pasienter som har fått minst to anti-HER2 behandlingsregimer tidligere. Innføringen av tukatinib medfører at Legemiddelverkets analyse 2 i metodevurderings-rapporten (der kostnader til påfølgende behandling er basert på klinisk praksis før innføring av tukatinib) ikke lenger er relevant som beslutningsgrunnlag. Analyse 2 vil derfor ikke beskrives ytterligere i denne saken.

Legemiddelverket har gjort noen endringer i forutsetninger i Daiichi Sankyo/AstraZenecas basecase-analyse der endringer i kurvevalg for framskrivning, gjennomsnittlig kroppsvekt og påfølgende behandling har størst betydning for IKER (se tabell 22 i metodevurderingsrapporten). Det vises til [metodevurderingen fra side 48](#) for nærmere beskrivelse av modellen og forutsetningene.

I Legemiddelverkets analyse er merkostnad for behandling med trastuzumabderukstekan (T-DXd) sammenlignet med trastuzumabemtansin (T-DM1) ved å bruke maksimalpriser (maksimal AUP uten mva.) beregnet til 1 151 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) når kostnader for etterfølgende behandling samsvarer med type etterfølgende behandling som ble gitt i DESTINY-Breast03. I analysen kan IKER være underestimert fordi det legges til grunn at pasienter i komparatorarmen mottar mer kostbar behandling i senere behandlingslinjer enn pasienter i intervensjonsarmen. Se avsnitt under for mer informasjon.

Legemiddelverkets vurdering

De foreløpige resultatene indikerer at T-DXd sin effekt på PFS er i en annen størrelsesorden enn hva som er observert for nye behandlinger for samme pasientpopulasjon tidligere. Men oppfølgingstiden er kort, og den relative effekten av T-DXd sammenlignet med T-DM1 over tid er fortsatt 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 framskriving av PFS enn Daiichi Sankyo/AstraZeneca. Endringen har stor innvirkning på resultatet fordi det 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 behandlingstkostnader, 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 flere usikkerhetsmomenter i denne metodevurderingen. I tillegg til framskrivning av PFS (og dermed også behandlingsvarighet, som beskrevet over), vurderer Legemiddelverket at det er særlig relevant å trekke frem usikkerhet knyttet til valg av påfølgende behandling etter sykdomsprogresjon på T-DXd eller T-DM1. Kostnadseffektiviteten av T-DXd påvirkes i stor grad av hvilke kostnader som legges til grunn for tredjelinjebehandling i intervensjons- og komparatorarmen i den helse-økonomiske 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.

I analysen som presenteres her (analyse 1 i metodevurderingsrapporten) er det flere pasienter i T-DM1-armen som får mer kostbar påfølgende behandling, mens det i T-DXd-armen er en større andel av pasienter får mindre kostbar påfølgende behandling. Analysen har god intern validitet, fordi kostnader til påfølgende behandling henger sammen med påfølgende behandling gitt i den kliniske studien og effekten som er målt. Påfølgende behandling samsvarer imidlertid ikke med hva som er forventet i norsk klinisk praksis, da en del av pasientene i komparatorarmen fikk påfølgende behandling med T-DXd i studien. Legemiddelverket mener det er problematisk at T-DXd inngår i komparatorarmen ettersom dette ikke er et innført behandlingsalternativ i Norge i dag. Noen norske pasienter har fått tilgang til slik behandling gjennom unntaksordningen, men unntaksordningen gjelder kun så lenge et legemiddel er under vurdering i Nye metoder-systemet, og faller bort dersom det foreligger en negativ beslutning. Legemiddelverket mener det er sannsynlig at analysen underestimerer IKER fordi det legges til grunn mer kostbar etterfølgende behandling i komparatorarmen enn i intervensjonsarmen.

Beslutningsforum besluttet i sak 118-2022, den 26.09.2022, å innføre tukatinib (Tukysa)³ til behandling av pasienter som har fått minst to anti-HER2 behandlingsregimer tidligere. Det forventes at de fleste pasienter fra nå av vil motta tukatinib i tredje linje, uavhengig av om de fikk T-DM1 eller eventuelt T-DXd i andre linje. Når det legges til grunn at pasienter i både komparator- og intervensjonsarm får tukatinib som etterfølgende behandling går kostnaden forbundet med påfølgende behandling ned i komparatorarmen sammenlignet med i analyse 1, og IKER vil dermed sannsynligvis øke. Det understrekes at annen påfølgende behandling enn gitt i den kliniske studien sannsynligvis vil påvirke effekten etter progresjon både på T-DXd og T-DM1 som igjen vil kunne påvirke IKER, men det finnes ikke data som eventuelt kan brukes for å justere effektestimaterne i en analyse med annen påfølgende behandling.

Pristilbud

AstraZeneca / Daiichi Sankyo har 24.10.2022 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

| Varenummer | Pakning | Maks-AUP inkl. mva. | LIS-AUP inkl. mva. |
|------------|-----------------------------------|---------------------|--------------------|
| 153855 | Enhertu 1 stk hetteglass a 100 mg | 22 341,00 NOK | |

Dette tilsvarer en årskostnad på om lag [redacted] med tilbudt pris (LIS-AUP) og 1 553 000 NOK med offisiell listepriis (maks AUP). Årskostnaden er beregnet med dosering 5,4 mg/kg, administrert

³ D2020_067 Tukatinib (Tukysa) i kombinasjon med trastuzumab og kapecitabin til behandling av HER2- positiv, lokalt fremskreden eller metastatisk brystkreft, hos pasienter som har fått minst to antiHER2 behandlingsregimer tidligere

hver 3. uke i henhold til SPC. Månedskostnaden for Enhertu er [REDACTED] med tilbudt pris (LIS-AUP).

Kostnadseffektivitet

I tabellen under vises merkostnaden per vunnet kvalitetsjustert leveår ved T-DXd for analysen der etterfølgende behandling baseres på den etterfølgende behandlingen som ble gitt i studien (analyse 1 i metodevurderingsrapporten)

| Pris | Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) |
|--|---|
| Maks AUP uten mva. | 1 151 000 NOK/QALY |
| Avtalepris mottatt 24.10.2002 uten mva | [REDACTED] |
| Den beregnede IKER, med rabatterte priser, på [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |

Budsjettkonsekvenser

Tabellen under viser estimerte budsjettkonsekvenser i det femte budsjettåret ved å behandle aktuelle pasienter med T-DXd ved henholdsvis bruk av maksimal AUP og ved bruk av rabatterte priser både for T-DXd og komparator. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

| Pris | Budsjettkonsekvenser (legemiddelkostnader) |
|---|--|
| Maks AUP inkl. mva. | 152 millioner NOK |
| Avtalepris mottatt 24.10.2022 inkl. mva | [REDACTED] |

Beregningene tar utgangspunkt i antall pasienter aktuell for andrelinjebehandling for HER2-positiv metastatisk brystkreft. Dersom Enhertu innføres, vil legemiddelet også kunne gis til pasienter i senere linjer, i henhold til godkjent indikasjon. Det utelukkes utelukke ikke 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.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom trastuzumabderukstekan innføres til bruk i spesialisthelsetjenesten i Beslutningsforum 27.10.2022 kan legemiddelet tas i bruk fra 15.11.2022.

Informasjon om refusjon av Trastuzumabderukstekan (Enhertu) i andre land

Sverige: Innført fra tredje linje (07.12.2021).

Danmark: Aktuell indikasjon under vurdering i Medicinrådet, anmodning om vurdering mottatt 01.03.2022.

Skottland (SMC): Innført fra tredje linje (17.01.2022).

England (NICE/NHS): Tilgjengelig fra tredje linje gjennom Cancer Drugs Fund (26.05.2021).

Annen informasjon

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 sin vurdering av bivirkninger. Brukerinnspillet er gjengitt i sin helhet i [vedlegg 1](#) i metodevurderingen.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prinsippene Stortinget sluttet seg til ved behandling av prioriteringsmeldingen, styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder

i spesialisthelsetjenesten, metodevurderingen utført av Legemiddelverket og notat fra Sykehusinnkjøp HF.

Brystkreft er den hyppigste kreftformen hos kvinner i Norge. 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. Det finnes ingen kurativ behandling ved metastatisk brystkreft og prognosen er dårlig for disse pasientene med en femårs overlevelse på 34 %. I 2020 ble omtrent 460 pasienter diagnostisert med HER2-positiv brystkreft i Norge. Det anslås at om lag 70 pasienter vil være aktuelle for behandling med T-DXd hvert år i Norge. Legemiddelverket har et absolutt prognosetap (APT) på om lag 21 QALYs.

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

Effektdokumentasjonen er hentet fra den åpne, randomiserte, kontrollerte fase III-studien DESTINY-Breast03 som omfattet 524 pasienter. Effekt og sikkerhet av T-DXd ble sammenlignet med T-DM1-behandling. De foreløpige resultatene indikerer at effekten av T-DXd på PFS er i en annen størrelsesorden enn hva som er observert for nye behandlinger for samme pasientpopulasjon tidligere. Foreløpige resultater viser en forbedring i PFS fra 6,8 måneder med T-DM1, til median ikke nådd for T-DXd-gruppen, etter en median oppfølgingstid på 15,9 måneder. Total overlevelsesdata (OS) var ikke modne ved tidspunkt for interimanalysen og median OS var ikke nådd i noen av behandlingsarmene etter 15,9 måneders oppfølging. Resultatene for OS viste 12,2 % dødsfall i T-DXd-armen, og 20,2 % dødsfall i T-DM1-armen. Oppfølgingstiden er imidlertid kort, og relativ effekt mellom behandlingene i et livstidsperspektiv er usikker.

Legemiddelverket har beregnet merkostnaden per vunnet kvalitetsjustert leveår ved T-DXd for analysen der etterfølgende behandling baseres på den etterfølgende behandlingen som ble gitt i studien (analyse 1 i metodevurderingsrapporten), med rabatterte priser, til [REDACTED].

Budsjettkonsekvensene er beregnet til å være [REDACTED] (LIS-AUP) for behandling med T-DXd i andre linje. Budsjettkonsekvensene er forenklet og usikre. I tillegg vil det sannsynligvis i en overgangsperiode også medføre kostnader til behandling i tredje eller senere linjer. Budsjettkonsekvensene for dette er ikke beregnet.

Fagdirektørene anbefaler at trastuzumabderukstekan (Enhertu) innføres til behandling av pasienter med inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft som har fått ett eller flere tidligere anti-HER2-baserte regimer

Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

Behandlingen kan tas i bruk fra 15.11.2022.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Vedlegg og lenker:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til rapport [ID2022_041](#)

NYE METODER

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF, v/Fagdirektør Jan Christian Frich
Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Midt-Norge RHF, v/Fagdirektør Bjørn Inge Gustafsson

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

Oslo, 25.10.2022

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

Herved oversendes en sak til beslutning: **ID2022_041 Trastuzumabderukstekan (Enhertu) til behandling av pasienter med inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft som har fått en eller flere tidligere anti-HER2-baserte regimer.**

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurdering og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 25.10.2022 klarert at metodevurdering og prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen

Barbra Schjoldager Frisvold
Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2022_041Trastuzumabderukstekan (Enhertu) til behandling av pasienter med inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft som har fått ett eller flere tidligere anti-HER2-baserte regimer

| LOGG | Dato/Saksbehandlingstid |
|---|---|
| Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no | 17.02.2022 |
| Oppdrag gitt av Bestillerforum | 21.03.2022 |
| | |
| Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen | 11.07.2022 |
| Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket | 23.02.2022 |
| Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket | 08.04.2022 |
| Ytterligere dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket * | 17.06.2022 |
| Ytterligere dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket * | 22.06.2022 |
| Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket | 23.09.2022 |
| Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket | 168 dager hvorav 5 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 163 dager |
| | |
| Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV | 07.09.2022 - endelig rapport 23.09.2022 |
| Henvendelse til leverandør om prisopplysninger | 08.09.2022 |
| Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp | 24.10.2022 |
| Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp | 24.10.2022 |
| Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp | 48 dager hvorav 47 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 1 dag. |
| | |
| Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning | 25.10.2022 |
| Beslutning i Beslutningsforum | 27.10.2022 |

* i de tilfeller dette er aktuelt

Notat

Til:

| | | |
|----------------------|-------------|-----------------------|
| Helse Nord RHF | Fagdirektør | Geir Tollåli |
| Helse Vest RHF | Fagdirektør | Bjørn Egil Vikse |
| Helse Sør-Øst RHF | Fagdirektør | Jan Christian Frich |
| Helse Midt-Norge RHF | Fagdirektør | Bjørn Inge Gustafsson |

Kopi: Sekretariat Bestillerforum v/Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler**Dato:** 24. oktober 2022

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 -ny pris

Bakgrunn

Det vises til metodevurdering datert 23.09.2022 hvor Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Enhertu i henhold til bestilling og godkjent preparatomtale.

Ved HER2-positiv brystkreft anbefales HER2-rettet behandling. I norsk klinisk praksis behandles de fleste aktuelle pasienter med T-DM1 (Kadcyla) i andrelinje ved metastatisk HER2-positiv brystkreft. Legemiddelverket anslår at om lag 70 pasienter vil være aktuelle for behandling med Enhertu hvert år i Norge.

Studien som ligger til grunn for MT og metodevurdering, er DESTINY-Breast03 der 524 pasienter med HER2-positiv avansert brystkreft og minst en tidligere systemisk behandling, ble randomisert til behandling med enten Enhertu eller Kadcyla. Median progresjonsfri overlevelse var ikke nådd i Enhertu-armen (18.5 mnd-ikke estimert) mens den var 6.8 mnd i Kadcyla-armen. Median total overlevelse var ikke nådd i noen av behandlingsarmene, men det var numerisk færre dødsfall blant pasientene som fikk Enhertu (12.2%) sammenliknet med pasientene som fikk Kadcyla (20,2%).

Denne metoden gjelder bruk av trastuzumabderukstekan (Enhertu) til behandling av pasienter med inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft som har fått ett eller flere tidligere anti-HER2-baserte regimer (andrelinje). Beslutningsforum besluttet 22.11.2021 å ikke innføre trastuzumabderukstekan (Enhertu) til behandling av inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft etter to eller flere tidligere anti-HER2-baserte regimer (ID2021_006).



Pristilbud

AztraZeneca / Daiichi Sankyo har 24.10.2022 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

| Varenummer | Pakning | Maks-AUP inkl. mva. | LIS-AUP inkl. mva. |
|------------|---------------------------|---------------------|--------------------|
| 153855 | 1 stk hetteglass a 100 mg | 22 341,00 NOK | |

Dette tilsvarer en årskostnad på om lag [redacted] med tilbudt pris (LIS-AUP) og 1 553 000 NOK med offisiell listepris (maks AUP). Årskostnaden er beregnet med dosering 5,4 mg/kg, administrert hver 3. uke i henhold til SPC. Månedskostnaden for Enhertu er [redacted] med tilbudt pris (LIS-AUP).

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har beregnet at inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft behandlet med dagens standardbehandling, har et absolutt prognosetap på ca 21 QALYs. I Legemiddelverkets hovedanalyse (Analyse 1 i metodevurderingsrapporten) er det beregnet følgende IKER.

| Pris | Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) |
|--|---|
| Maks AUP uten mva. | 1 151 000 NOK/QALY |
| Avtalepris mottatt 24.10.2002 uten mva | |

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har beregnet følgende budsjettkonsekvenser.

| Pris | Budsjettkonsekvenser (legemiddelkostnader) |
|---|--|
| Maks AUP inkl. mva. | 152 millioner NOK |
| Avtalepris mottatt 24.10.2022 inkl. mva | |

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom trastuzumabderukstekan innføres til bruk i spesialisthelsetjenesten i Beslutningsforum 21.11.22, kan legemiddelet tas i bruk fra 15.12.2022.

Informasjon om refusjon av Trastuzumabderukstekan (Enhertu) i andre land

Danmark: Aktuell indikasjon under vurdering i Medicinrådet, anmodning om vurdering mottatt 01.03.2022.

Oppsummering

[redacted]
[redacted] Dersom Enhertu innføres til bruk i spesialisthelsetjenesten i Beslutningsforum 21.11.22, kan legemiddelet tas i bruk fra 15.12.2022.



Asbjørn Mack
Fagsjef

Sara Reinvik Ulmoen
Medisinsk rådgiver

| Prosess | | |
|--|--|--------------------------------|
| Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket | 07.09.2022 | Endelig rapport: 23.09.2022 |
| Henvendelse til leverandør om prisopplysninger | 08.09.2022 | |
| Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF | 24.10.2022 | |
| Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF | 24.10.2022 | |
| Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF | 48 dager hvorav 47 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 1 dag. | |