

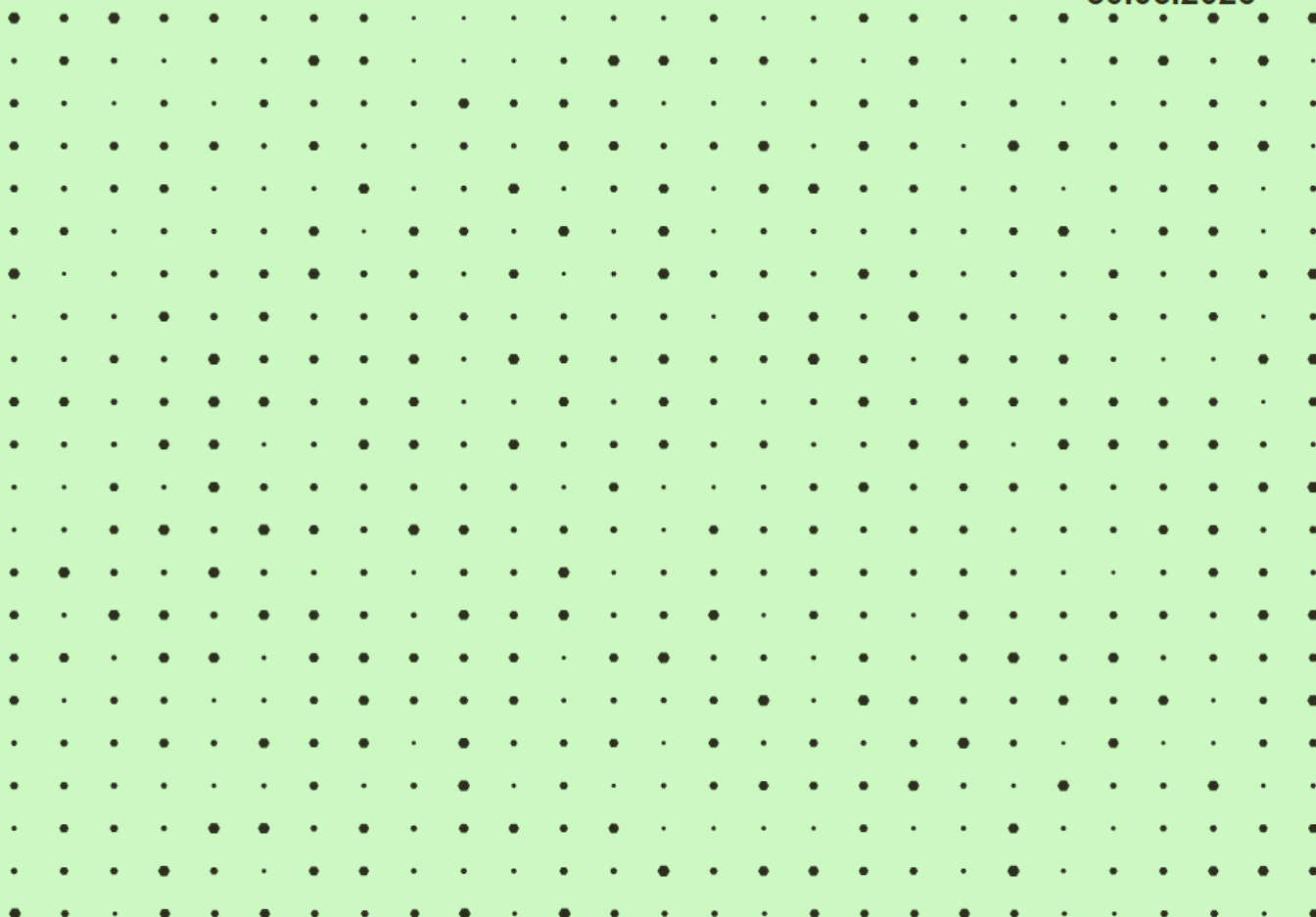
Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Trastuzumabderukstekan (Enhertu)

Som monoterapi til behandling av voksne pasienter med
avansert HER2-positivt adenokarsinom i ventrikkel eller
gastroøsofageal overgang (GEJ) som tidligere har fått et
trastuzumabbasert regime.

ID2022_007

30.06.2026



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) og 21 (2024-2025), og vedtatt av Stortinget. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, www.nyemetoder.no.

Før et nytt legemiddel kan tas i bruk i spesialisthelsetjenesten, må det foreligge en beslutning om innføring av Beslutningsforum. Dette er et beslutningsorgan satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene. Beslutningsforum tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken.

Nytten måles ved hvor mange gode leveår den nye behandlingen i gjennomsnitt gir for pasienter i den aktuelle pasientgruppen sammenliknet med relevant behandlingspraksis. Med et godt leveår menes et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager, på fagspråket definert som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY). Dette er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer.

Ressursbruk beregnes med utgangspunkt i gjennomsnittlig legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten, sammenliknet med relevant behandlingspraksis.

Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes.

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. DMP kan gi veiledning til legemiddelfirmaet. DMP vurderer det innsendte datagrunnlaget for kliniske utfall, alvorlighet, angitt ressursbruk, forutsetninger for analysen og de presenterte analyseresultater. DMP kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemidlets rettighetsinnehaver, det kliniske fagemiljøet og brukere, og kan foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risikobalansen) i metodevurderingen. Dette utredes av den europeiske legemiddelmyndigheten (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

For å sikre at metodevurderingen er dekkende og relevant for norske forhold, samt å avklare sentrale forutsetninger lagt til grunn av legemidlets rettighetshaver, er det viktig med involvering av medisinske fageksperter. De regionale helseforetakene (RHF) rekrutterer medisinske fageksperter innenfor relevant sykdomsområde som kan bistå DMP i oppdrag om metodevurdering. Både fageksperten selv, helseforetakene og DMP må ta stilling til om fageksperten anses å være habil til å delta i det aktuelle oppdraget. Fagekspertene fungerer som rådgivere i arbeidet, og involvering skjer gjennom arbeidsmøter og/eller skriftlig kommunikasjon mellom DMP og rekrutterte medisinske fageksperter underveis i utredningen. Fagekspertene får også mulighet til å kommentere på rapporten generelt, men har ikke fagfellefunksjon. Hensikten er at fagekspertene kontrollerer at DMP har oppfattet og brukt deres bidrag hensiktsmessig. DMP er selv ansvarlig for innholdet i rapporten. Fageksperters rolle i metodevurderinger i systemet for Nye metoder er nærmere beskrevet på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

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

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt etter ønske fra legemidlets rettighetshaver. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forvaltningsloven § 13 første ledd, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

Sammendrag

Metode

Metodevurdering av legemiddelet Enhertu (trastuzumabderukstekan). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at trastuzumabderukstekan har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt indikasjonsutvidelse. For metodevurderingen er det nytte og kostnader av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant.

DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av AstraZeneca (AZ) og Daiichi Sankyo (DS). De regionale helseforetakene har oppnevnt to medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Disse har bistått DMP med avklaringer rundt forventede effekter av behandling på lang sikt.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2022_007 En metodevurdering, med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse), basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør for: trastuzumabderukstekan (Enhertu) i monoterapi til behandling av voksne pasienter med avansert HER2-positivt adenokarsinom i ventrikkel eller gastroøsofageal overgang som tidligere har fått ett trastuzumab basert regime.
Legemiddelfirma	AstraZeneca (AZ) og Daiichi Sankyo (DS)
Preparat	Enhertu
Virkestoff	Trastuzumabderukstekan (T-DXd)
ATC-kode	L01XC41
Aktuell indikasjon	Som monoterapi til behandling av voksne pasienter med avansert HER2-positivt adenokarsinom i ventrikkel eller gastroøsofageal overgang (GEJ) som tidligere har fått et trastuzumabbasert regime.
Virkningsmekanisme	Trastuzumabderukstekan (T-DXd) er et antistoff-legemiddelkonjugat som består av antistoffet trastuzumab festet til derukstekan som er en cellegift. Trastuzumab (T) binder til HER2 reseptorer på kreftceller, og frisetter derukstekan (DXd) både til målcellen og nærliggende celler som ikke nødvendigvis uttrykker HER2. Dette fører til utstrakt celledød.
Dosering	Den anbefalte dosen av T-DXd er 6,4 mg/kg kroppsvekt gitt som en intravenøs infusjon én gang hver 3. uke (21-dagerssyklus) frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja ☒ Type: Kostnad-per-QALY, budsjettkonsekvensanalyse Nei ☐
Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Sykdom

Avansert HER2-positiv kreft i ventrikkel eller gastroøsofageal overgang (GEJ)	
Om sykdommen	Kreft i spiserør og magesekk er den 5. vanligste kreftformen på verdensbasis. Insidensen av kreft i magesekken er omtrent 1,8 ganger høyere hos menn sammenlignet med kvinner og median alder ved diagnose er 73 år. 5-års relativ overlevelse (2020-24) blant pasienter med kreft i magesekken er omtrent 40 % for kvinner og 31 % for menn, samlet for alle stadier (1). Prognosen er betydelig bedre dersom sykdommen oppdages i et tidlig stadium, men sykdommen kan ikke kureres i avansert stadium.
Pasientgrunnlag i Norge	I Norge ble det i 2025 diagnostisert 544 nye tilfeller av kreft i magesekken (inkluderer GEJ), av disse er omtrent 18 % HER2 positive. Basert på innspill fra de rekrutterte medisinske fagekspertene, legger DMP til grunn at 10 nye pasienter årlig vil være aktuelle for behandling med T-DXd dersom metoden innføres.
Behandling i norsk klinisk praksis	Handlingsprogrammet beskriver taksaner (paklitaksel eller dosetaksel), hvis disse ikke har vært brukt før, eller irinotekan-kombinasjoner (FOLFIRI¹, FLIRI eller irinotekan monoterapi) som standard behandlingsregimer i 2. linje når pasienten har blitt behandlet med et trastuzumab-basert regime i 1. linje. Dette bekreftes av de rekrutterte medisinske fagekspertene. Det er per i dag ingen innført eller godkjent HER2-rettet behandling i 2. linje og fagekspertene understreker at det er et klart udekket medisinsk behov hos disse pasientene. Hvis T-DXd innføres til behandling av pasienter med avansert HER2-positivt adenokarsinom i ventrikkel eller GEJ som tidligere har fått et trastuzumab-basert regime vil legemiddelet være aktuelt å gi i 2. linje og, ifølge de rekrutterte fagekspertene, erstatte/forskyve dagens standardbehandling.

Helseøkonomisk analyse

Beskrivelse av den helseøkonomiske analysen DMP har lagt til grunn	
Populasjon	Voksne pasienter med avansert HER2-positivt adenokarsinom i ventrikkel eller gastroøsofageal overgang som tidligere har fått ett trastuzumabbasert regime.
Intervensjon	Trastuzumabderukstekan
Komparator	Kjemoterapi (paklitaksel som proxy)
Utfall	QALYs, leveår, ressursbruk
Hovedkilde til effektdata	Destiny-Gastric04 som er en randomisert, internasjonal, åpne fase 3 studie. Komparator i studien er ramucirumab + paklitaksel.
Analyseperspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livstid, tilsvarende 10 år

¹ Fluorouracil, irinotecan og kalsiumfolinat (ulik dosering og administrasjon mellom FLIRI og FOLFIRI)

DMP har vurdert innsendt helseøkonomisk analyse fra AZ/DS og forutsetningene for denne, og har gjennomført egne analyser med utgangspunkt i den innsendte analysen. Relativ effekt mot relevant komparator (kjemoterapi) kan ikke kvantifiseres basert på tilgjengelige data. For å likevel gi noen rammer for beslutningstaker, presenterer DMP fire alternative analyser. Effektdata stammer fra den kliniske studien DG04, hvor sammenligningsalternativet (ramucirumab som tillegg til paklitaksel) antas å være noe mer effektivt enn kjemoterapi alene.

I analyse 1 legger DMP til grunn direkte sammenlignende data fra DG04-studien, og framskriver dataene på vanlig måte, bl.a. basert på vurdering av matematisk tilpasning. Det understrekes at relativ effekt for norske forhold må antas å være underestimert i denne analysen, og at IKER dermed er overestimert. DMP anser ikke denne analysen alene å være egnet som beslutningsunderlag. I analyse 2-4 er det forsøkt å justere for effektbidraget av ramucirumab (som er av ukjent størrelse) ved ulike metodologiske tilnærminger. Alle analysene er forbundet med svakheter, og må anses å være eksplorative.

Resultater vises per pasient, basert på diskonterte tall og maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen. DMP inkluderer ikke kostnader for ramucirumab i noen av analysene.

Analyse 1

	T-DXd	Kjemoterapi	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 295 524	497 989	797 535
Totale QALYs	1,24	0,97	0,27
Totale leveår	1,52	1,19	0,33
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	2 966 362		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	2 449 591		

Analyse 2

	T-DXd	Kjemoterapi	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 299 741	497 989	797 535
Totale QALYs	1,35	0,97	0,38
Totale leveår	1,66	1,19	0,47
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	2 112 832		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	1 702 344		

Analyse 3

	T-DXd	Kjemoterapi	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 299 741	470 280	829 462
Totale QALYs	1,35	0,90	0,44
Totale leveår	1,66	1,11	0,55
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	1 864 423		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	1 507 813		

Analyse 4

	T-DXd	Kjemoterapi	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 295 524	491 222	804 302
Totale QALYs	1,24	0,87	0,37
Totale leveår	1,52	1,06	0,46
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	2 175 348		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	1 765 014		

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

DMPs vurdering av nytte:

Effekt og sikkerhet av T-DXd sammenlignet med ramucirumab (RAM) + paklitaksel til behandling av pasienter med avansert ventrikelkreft eller adenokarsinom i gastroøsofageal overgang, med sykdomsprogresjon etter tidligere kjemoterapi er undersøkt i den randomiserte, internasjonale, åpne, aktiv-kontrollerte fase 3 studien Destiny-Gastric04 (DG04). Ramucirumab er ikke innført i Nye metoder og benyttes ikke i norsk klinisk praksis. DMP vurderer, basert på innspill fra medisinske fageksperter, at kjemoterapi (taksaner og irinotekan-baserte regimer) er relevant komparator for metodevurderingen.

For å etablere relativ effekt av T-DXd mot kjemoterapi har AZ/DS levert en indirekte sammenligning. DMP vurderer at forutsetningen om utbytthet (dvs. at studiedesign og pasientegenskaper må vurderes å være tilstrekkelig sammenlignbare mellom de to studiene) ikke er oppfylt, og at den indirekte sammenligningen ikke kan brukes for å kvantifisere relativ effekt. Størrelsen på effektbidraget fra ramucirumab er derfor ukjent. DMP tar utgangspunkt i direkte sammenlignende data fra DG04.

DMP presenterer fire analyser, hvorav tre er med ulike metodologiske tilnærminger for justering av effekten fra ramucirumab og langtidsantagelser knyttet til overlevelse (analyse 2-4). Det understrekes at relativ effektstørrelse mot dagens standardbehandling i Norge er ukjent, og at dette er en pragmatisk tilnærming for likevel å kunne gi noen rammer for beslutningstaker. I [analyse 1](#) legger DMP til grunn direkte sammenlignende data fra DG04 studien. DMP anerkjenner utfordringen knyttet til ekstern validitet av studieresultater med denne tilnærmingen, ettersom kombinasjonen ramucirumab+paklitaksel ikke er innført og dermed ikke relevant for norsk klinisk praksis, og understreker at analysen må antas å underestimere den inkrementelle nytten av T-DXd sammenlignet med dagens standardbehandling (som er kjemoterapi, eksempelvis paklitaksel, alene). I tillegg er det vurdert at T-DXd ekstrapolering av OS i analyse 1 er noe pessimistisk over tid, mens ekstrapolering av OS i T-DXd armen for analyse 2 og 3 kan være noe optimistisk.

Det primære utfallsmålet i studien var totaloverlevelse (OS) og ved datakutt for analysen var median OS i T-DXd-armen 14,7 (95 % KI: 12,1-16,6) måneder sammenlignet med 11,4 (95 % KI: 9,9 - 15,5) måneder for RAM + paklitaksel armen. Hasard ratio var 0,70 (95 % KI: 0,55 - 0,90). Ved 24 måneder var 29 % av pasientene i live i T-DXd-armen sammenlignet med 13,9 % i RAM + paklitaksel armen. Median PFS var 6,7 (95 % KI: 5,6 - 7,1) måneder i T-DXd-armen sammenlignet med 5,6 (95 % KI: 4,9 - 5,8) måneder i komparatorarmen. Hasard ratio var 0,74 (95 % KI: 0,594 - 0,923). I denne analysen estimeres det at pasienter som behandles med T-DXd i gjennomsnitt får 0,27 flere gode leveår (QALY) sammenlignet med pasienter som behandles med komparator (RAM + paklitaksel).

I analyse 2 legger DMP til grunn en mer optimistisk framskriving av intervensjonsarmen. Dette øker anslaget for relativ effekt og fungerer som en proxy for ramucirumab-effektjustering og en mer optimistisk framskriving av inkrementell OS. Dette resulterer i en høyere inkrementell nytte (+0,11 QALY) sammenlignet med analyse 1. DMP understreker at dette kun er ment som en pragmatisk tilnærming for å korrigere analysen for et ukjent effektbidrag fra ramucirumab i komparatorarmen og relativ OS-effekt.

Analyse 3 baserer seg på antagelsene knyttet til analyse 2 for ekstrapolering av T-DXd-armen, i tillegg til en nedjustering av komparatorarmen med en fast hasard ratio. I denne analysen modelleres en proxy effektjustering av ramucirumab ved å nedjustere de ekstrapolerte kurvene for TTD, OS og PFS med 10 % i kombinasjon med en mer optimistisk framskriving av OS for T-DXd-armen. Dette resulterer i en høyere inkrementell QALY (+ 0,18) sammenlignet med analyse 1.

I analyse 4 gjøres en proxy effektjustering for ramucirumab bidraget og en mer optimistisk framskriving av inkrementell OS ved å legge til grunn enn mer pessimistisk overlevelse for komparatorarmen. Framskrivning for T-DXd er som i analyse 1. DMP benytter KM-data fram til måned 24 for kvantifisering av inkrementell nytte, og legger deretter til grunn en antagelse om at alle pasientene i komparatorarmen er døde etter dette tidspunktet. Denne tilnærmingen resulterer i en høyere inkrementell QALY-gevinst (+ 0,10) sammenlignet med analyse 1.

Sikkerhetsprofilen til T-DXd er godt undersøkt i andre studier med legemiddelet og ingen nye sikkerhetssignaler ble identifisert.

DMPs vurdering av ressursbruk:

Legemiddelkostnaden for en måneds behandling med T-DXd er om lag 110 000 NOK, basert på maksimal AUP uten mva. I den helseøkonomiske analysen er det også inkludert kostnader forbundet med administrasjonskostnader, sykdomshåndtering, monitorering og oppfølging, tidsbruk, transport og livets slutfase. Gjennomsnittlig totalkostnad for et behandlingsløp med T-DXd er ca. 1,3 millioner NOK per pasient (diskontert). Dette er omtrent 0,8 millioner NOK mer per pasient sammenlignet med totalkostnadene estimert for behandling med kjemoterapi.

DMP har estimert at merkostnad for T-DXd sammenliknet med kjemoterapi basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen er:

Analyse 1

3 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

2,5 millioner NOK per vunnet leveår

Analyse 2

2,1 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

1,7 millioner NOK per vunnet leveår

Analyse 3

1,9 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

1,5 millioner NOK per vunnet leveår

Analyse 4

2,2 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

1,8 millioner NOK per vunnet leveår

DMPs vurdering av alvorlighet:

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har estimert at avansert ventrikkelkreft eller adenokarsinom i gastroøsofageal overgang, med sykdomsprogresjon etter tidligere kjemoterapi, for denne populasjonen behandlet med kjemoterapi har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 17 QALY.

DMPs vurdering av budsjettvirkninger:

DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk T-DXd til behandling av voksne pasienter med avansert HER2-positivt adenokarsinom i ventrikkel eller gastroøsofageal overgang som tidligere har fått ett trastuzumab basert regime vil være om lag 11 millioner NOK i det femte budsjettåret. Det er lagt til grunn at 10 nye pasienter vil behandles med T-DXd i det femte budsjettåret, og beregningene er basert på maksimal AUP med mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

DMPs vurdering av usikkerhet:

Den enarmede fase 2 studien (DG02) ligger til grunn for MT/indikasjonsutvidelsen. DG04 studien som danner grunnlag for den helseøkonomiske analysen i innsendt dokumentasjon, er vurdert av EMA som en bekreftende studie for fortsatt positiv nytte-risiko balanse for T-DXd i aktuell indikasjon. DG04-studien har ikke gjennomgått samme inngående vurdering av EMA, noe som innebærer at den interne validiteten heller ikke har blitt grundig evaluert. Dette kan åpne opp for muligheten for skjevheter i analysene (utfallsmål for effekt og HRQoL) som ikke er adressert. Videre forsterkes disse potensielle skjevhetene av at studien ikke er blindet. I tillegg er komparatorarmen (ramucirumab i kombinasjon med paklitaksel) i DG04 studien ikke relevant for norske forhold, noe som utfordrer ekstern validitet og bidrar til gjenstående usikkerhet i overførbarhet av nytte vist i studien til norsk klinisk praksis. DMP vurderer basert på dette at DG04 er delvis egnet som dokumentasjonsgrunnlag for en norsk metodevurdering.

Studiedata er modne, noe som reduserer usikkerheten i ekstrapolering av PFS, og til dels OS. Det er fortsatt knyttet usikkerhet til ekstrapolering av T-DXd i et livstidsperspektiv, spesielt knyttet til OS ekstrapolering.

Ramucirumab som sammen med paklitaksel utgjorde komparatorarmen i DG04 er ikke innført i Norge og det er derfor knyttet stor usikkerhet til den faktiske inkrementelle nytten av T-DXd sammenlignet med dagens standardbehandling. DMP har derfor valgt å ikke presentere en hovedanalyse, men mener det er mer riktig å belyse usikkerheten gjennom fire ulike analyser.

DMP vurderer at analyse 1 sannsynligvis overestimerer effekten av kjemoterapi-armen i modellen i samsvar med de innspillene medisinske fageksperter har gitt. Dette skyldes både en mer effektiv komparator i studien sammenlignet med norsk klinisk praksis samt at en større andel pasienter (25,8 %) mottok anti-HER2 ADC (antibody-drug conjugate) behandling etter avsluttet studiebehandling (dvs. enten T-DXd (21 %) eller disitamab vedotin/RC48 (4,8 %)). I tillegg er det vurdert at ekstrapolering av OS i T-DXd-armen for analyse 1 er noe pessimistisk over tid. Generelt vurderer DMP at analyse 1 er konservativ og alene er lite egnet for beslutning om innføring, da relativ effekt anses være underestimert, og IKER dermed overestimert. For å illustrere usikkerheten knyttet til det effektbidraget ramucirumab bidrar med og usikkerheten knyttet til langtidsoverlevelse i T-DXd-armen, har DMP gjennomført tre analyser med ulike metodiske tilnærminger (analyse 2-4). DMP understreker at alle analysene inneholder en ukjent grad av usikkerhet knyttet til både metode og den relative effektstørrelsen de estimerer. DMP vurderer at ingen av de tre analysene (analyse 2-4) er mer plausible enn de andre, men de presenteres som en støtte for beslutningstager. Samlet sett vurderer DMP at analysene 2-4 sammenliknet med analyse 1, håndterer noe av usikkerheten knyttet til effekten av ramucirumab og relativt OS-effekt gjennom justering av relativ effekt og dermed overførbarheten av nytte til norsk klinisk praksis.

I T-DXd armen fikk om lag 40 % av pasientene ramucirumab pluss paklitaxel som påfølgende behandling i studien, en behandling som ikke er relevant for norsk klinisk praksis. Det er usikkert hvordan dette påvirker overlevelse i intervensjonsarmen og med det overførbarheten til norsk klinisk praksis. I tillegg er det i DMPs egne analyser usikkerhet knyttet til modellert langtidsoverlevelse for T-DXd-armen utover studiens oppfølgingstid, som er for kort til å kunne si noe sikkert om andelen langtidsoverlevende i klinisk praksis.

DMP har presentert flere analyser for å adressere usikkerheten knyttet til den inkrementelle nytten av T-DXd mot dagens standardbehandling i norsk klinisk praksis, men det kan heller ikke utelukkes at usikkerheten er til fordel for T-DXd og at den inkrementelle nytten av T-DXd kan være større enn det som er presentert i DMP sine analyser.

Innholdsfortegnelse

Forord	2
Sammendrag	4
Metode	4
Sykdom	5
Helseøkonomisk analyse	5
Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden	7
Innholdsfortegnelse	11
Liste over tabeller	13
Liste over figurer	15
Logg	17
Forkortelser	19
1. Bakgrunn	20
1.1 Oversikt over oppdraget	20
1.1.1 Intervensjon	20
1.1.2 Oppdragsramme	20
1.2 Kreft i ventrikkell eller gastroøsofageal overgang (GEJ)	21
1.3 Behandling av avansert HER2-positivt adenokarsinom i ventrikkell eller GEJ i norsk klinisk praksis	22
1.4 Forventet plassering av trastuzumabderukstekan i behandlingsalgoritmen	22
2. Klinisk evidensgrunnlag	22
2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier	22
2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier	23
2.3 Evidenssyntese for å etablere relativ effekt	26
2.3.1 Prognostiske og effektmodifiserende faktorer	26
2.3.2 Sammenligning av studier	28
2.3.3 Sammenligning av pasientkarakteristika	29
2.3.4 Relativ effekt	30
2.3.5 DMPs samlede vurdering av evidenssyntesen	30
3. Analysemetode og PICO	33
3.1 Problemstilling	33
3.2 Helseøkonomisk modell	33
3.3 Pasientpopulasjon	35
3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon	35
3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell	36
3.3.3 Norsk klinisk praksis	36
3.3.4 DMPs vurdering	37

3.4 Intervensjon.....	39
3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis	39
3.4.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen	40
3.4.3 DMPs vurdering	41
3.5 Komparator	43
3.5.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis	43
3.5.2 Implementering av komparator(er) i den helseøkonomiske modellen.....	44
3.5.3 DMPs vurdering	45
3.6 Kliniske utfallsmål.....	47
3.6.1 Relativ effekt	47
3.6.2 Uønskede medisinske hendelser.....	62
3.6.3 Livskvalitet.....	65
3.7 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell	68
3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator	68
3.7.2 Andre relevante legemiddelkostnader	70
3.7.3 Administrasjonskostnader	71
3.7.4 Kostnader ved uønskede hendelser	71
3.7.5 Kostnader forbundet med behandlingsstatus i helseøkonomiske modell	71
3.7.6 Øvrige kostnader / monitorering og oppfølging.....	73
4. Analyseresultater	75
4.1 Kostnad-per-QALY analyse.....	75
4.1.1 Firmaets grunnanalyse	75
4.1.2 DMPs analyser.....	76
4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap	80
4.3 DMPs vurdering av analyseresultater	81
5. Budsjettberegninger	82
5.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med T-DXd (Enhertu) ved avansert HER2-positivt kreft i ventrikel eller GEJ som tidligere har fått ett trastuzumabbasert regime i Norge.....	82
5.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient	82
5.3 Budsjettkonsekvenser	83
5.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett	83
Referanser	85
Appendiks 1: Evidenssyntese.....	87
Appendiks 2: Relevante pågående studier for trastuzumabderukstekan	90
Appendiks 3: Undersøkelser av parametrisk kurvetilpasning	93
Appendiks 4: Dokumentasjon av livskvalitet	106
Appendiks 5: Kostnader	109
Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget.....	110
Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent	111

Liste over tabeller

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder.	20
Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen.	21
Tabell 3. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen	23
Tabell 4. Prognostiske faktorer i pasienter med avansert HER2 positiv kreft i mage eller GEJ (kilde: innsendt dokumentasjon).	27
Tabell 5. Identifiserte effektmodifiserende faktorer og AZ/DS sine vurderinger av disse (kilde: innsendt dokumentasjon).	27
Tabell 6. Hasard ratio – RAINBOW studien og NMA (kilde: innsendt dokumentasjon).	30
Tabell 7. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen.	34
Tabell 8. Baselinekarakteristika for ITT populasjonen i DG04 studien (10).	35
Tabell 9. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen.	36
Tabell 10. Prosentvis fordeling av den angitte pasientpopulasjonen basert på vektintervaller. (Kilde: Rekrutterte medisinske fageksperter).	37
Tabell 11. Karakteristikk ved intervensjon (Kilde: eks innsendt dokumentasjon, (10, 18))	39
Tabell 12. Framskrivning av behandlingsvarighet av T-DXd i AZ/DS sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).	40
Tabell 13. Karakteristikk ved komparator i DG04 studien, den innsendte helseøkonomiske modellen og norsk klinisk praksis (Kilde: preparatomtale, (10), innsendt dokumentasjon).	43
Tabell 14. Framskrivning av behandlingsvarighet av komparatorarmen i DG04-studien i AZ/DS sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).	44
Tabell 15. Effekresultater fra DG04 studien (ITT populasjonen). (Kilde: Innsendt dokumentasjon og (10))	47
Tabell 16. Tabellen under viser resultater for komparatorarmen uten overkrysning og etter justering med de ulike metodene (kilde: innsendt dokumentasjon).	49
Tabell 17. Framskrivning av OS i AZ/DS sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).	50
Tabell 18. Framskrivning av PFS i AZ/DS sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).	56
Tabell 19. Behandlingsrelaterte uønskede hendelser som ble registrert i $\geq 5\%$ av pasientene i pivotale studier identifisert gjennom litteratursøk (kilde: innsendt dokumentasjon).	63
Tabell 20. Behandlingsrelaterte uønskede hendelser i den innsende helseøkonomiske modellen (Kilde: Innsendt dokumentasjon).	64
Tabell 21. Nyttevekter, uavhengig av behandling, som er brukt i AZ/DS sin innsende modellen. (Kilde: innsendt modell).	66
Tabell 22. Samlet nyttetap basert på nyttetap per uønskede hendelser i den innsende modellen fra AZ/DS, presentert i Appendiks 4. (Kilde: innsendt dokumentasjon).	66
Tabell 23. Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen, AZ/DS sin grunnanalyse. Priser med maksimal AUP uten mva.	69
Tabell 24. Ressursbruk og kostnader knyttet til sykdomshåndtering i innsend helseøkonomisk modell (Kilde: innsendt dokumentasjon).	72
Tabell 25. Kostnader knyttet til støttebehandling, type behandling og antatt frekvens i AZ/DS sin grunnanalyse (Kilde: innsendt dokumentasjon).	73
Tabell 26. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i AZ/DS grunnanalyse med justert komparatorarm med en fast HR fra ITC. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.	75
Tabell 27. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i en scenarioanalyse fra AZ/DS, kun basert på DG04-data (ikke justert komparatorarm med en fast HR). Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.	76

Tabell 28. Enkeltvis virkning på inkrementelle QALYs, inkrementelle kostnader og IKER av endringene DMP gjør i AZ/DS sin scenarioanalyse kun basert på DG04-data, og som inngår i DMPs egne analyser. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.	77
Tabell 29. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs analyse 1. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.	79
Tabell 30. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs analyse 2. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.	79
Tabell 31. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs analyse 3. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.	79
Tabell 32. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs analyse 4. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.	80
Tabell 33. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT) basert på alle de fire analysene.	80
Tabell 34. Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.	82
Tabell 35. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for Enhertu og kjemoterapi. Basert på et intervall mellom analyse 1 og 4. Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert.	83
Tabell 36. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Enhertu til behandling av voksne pasienter med avansert HER2-positivt adenokarsinom i ventrikel eller gastroøsofageal overgang (GEJ) som tidligere har fått ett trastuzumabbasert regime (NOK, maksimal AUP inkludert mva.). Basert på et intervall mellom analyse 1 og 4.	83
Tabell 37. Inklusjonskriter benyttet i evidenssyntesen (kilde: innsendt dokumentasjon)	87
Tabell 38. Baseline kriterier fra DG04 og RAINBOW studiene (kilde: innsendt dokumentasjon)	87
Tabell 39. Dokumentasjon levert av AZ/DS for vurdering av parametrisk kurvetilpasning av forløpsdata, sett opp mot DMPs retningslinjer.	93
Tabell 40. AIC og BIC verdier for T-DXd-armen TTD, intervensjonsarmen. Basert på ITT DG04-data. (Kilde: Innsendt dokumentasjon).	93
Tabell 41. AIC og BIC verdier for komparatorarmen TTD. Basert på ITT DG04-data. (Kilde: Innsendt dokumentasjon).	93
Tabell 42. AIC og BIC verdier for OS - intervensjonsarmen. Basert på ITT DG04-data. (Kilde: innsendt dokumentasjon).	96
Tabell 43. AIC og BIC verdier for OS – komparatorarmen, basert på ITT DG04-data. Behandlingsbyttejustering uten resensoring (Kilde: innsendt dokumentasjon).	97
Tabell 44. AIC og BIC verdier for PFS - intervensjonsarmen, basert på ITT DG04-data. (Kilde: innsendt dokumentasjon).	100
Tabell 45. AIC og BIC verdier for PFS - komparatorarmen, basert på ITT DG04-data. (Kilde: innsendt dokumentasjon).	101
Tabell 46. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av AZ/DS, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet.	106
Tabell 47. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av AZ/DS, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til beskrivelse av hvordan kliniske data for livskvalitet har blitt implementert i helseøkonomisk modell.	106
Tabell 48. Regresjonskoeffisienter nyttevekter fra lineære mixed modeller (LMM). DG04 data (Kilde: innsendt dokumentasjon).	106
Tabell 49. Resultater basert på regresjonsmodellen LMM. Norsk verdisett. DG04 data. Med (modell 2) og uten (Modell 1) behandlingsspesifikke nyttevekter. (Kilde: innsendt dokumentasjon).	107
Tabell 50. Nyttetap ved uønskede hendelser og varighet. (Kilde: innsendt dokumentasjon)	107
Tabell 51. EQ-5D-5L etterlevelse av spørreskjema – ITT populasjonen DG04. (Kilde: innsendt dokumentasjon).	108
Tabell 52. Totale kostnader relatert til uønskede behandlingsrelaterte hendelser, per pasient, i de to behandlingsarmene i AZ/DS sin grunnanalyse (kilde:)	109

Liste over figurer

Figur 1. Modellstruktur – Partitioned survival model (Kilde: Innsendt dokumentasjon).....	33
Figur 2. Distribusjoner (alle) for framskrivning av TTD for T-DXd basert på DG04-data og KM data fra DG04-studien (Kilde: Innsendt dokumentasjon).....	40
Figur 3. Log-normal, generalisert gamma og log-logistisk distribusjoner basert på DG04-data og KM data fra DG04 (Kilde: Innsendt dokumentasjon).....	41
Figur 4. Distribusjoner for framskrivning av TTD for komparatorarmen (PTX+RAM) basert på DG04-data (Kilde: Innsendt dokumentasjon).....	45
Figur 5. Kaplan-Meier plott for totaloverlevelse (ITT populasjonen i DG04) (10).	48
Figur 6. KM plott for OS – komparatorkurve justert for overkrysning til T-DXd eller RC48, RPSFTM uten resensurering (kilde: innsendt dokumentasjon).	49
Figur 7. KM-data for OS for T-DXd fra DG04-studien, sammen med alle tilpassede parametriske fordelinger. (Kilde: innsendt dokumentasjon).	50
Figur 8. KM-data for OS for intervensjonsarmen i DG04-studien med tilhørende parametriske modelltilpasninger (log-normal, generalisert gamma, log-logistisk og generalisert gamma).....	51
Figur 9. KM-data for OS for RAM+PTX fra DG04-studien, justering for behandlingsbytte RPSFTM uten resensurering, sammen med alle tilpassede parametriske fordelinger. (Kilde: innsendt dokumentasjon). ..	52
Figur 10. Kaplan-Meier plott for progresjonsfri overlevelse (ITT populasjonen i DG04) (10).	56
Figur 11. KM-data for PFS for T-DXd fra DG04-studien, sammen med alle tilpassede parametriske fordelinger. (Kilde: innsendt dokumentasjon).	57
Figur 12. KM-data for PFS for intervensjonsarmen i DG04-studien med tilhørende parametriske modelltilpasninger (log-normal, generalisert gamma og log-logistisk).	57
Figur 13. KM-data for PFS fra komparatorarmen i DG04-studien sammen med alle tilpassede parametriske fordelinger. (Kilde: innsendt dokumentasjon).	58
Figur 14. Subgruppeanalyse for totaloverlevelse (10)	60
Figur 15. Subgruppeanalyse for progresjonsfri overlevelse (10).	61
Figur 16. Schoenfeld test for intervensjons- og komparatorgruppen for TTD. DG04 ITT data. (kilde: Innsendt dokumentasjon).	94
Figur 17. Log-kumulativt hasardplott for intervensjon- og komparatorarmen for TTD. DG04 ITT data. (Kilde: innsendt dokumentasjon).	94
Figur 18. Quantile-Quantile-plot for intervensjons- og komparatorarmen for TTD. DG04 ITT data. (Kilde: innsendt dokumentasjon).	95
Figur 19. Log-log plot for intervensjons- og komparatorarmen for TTD. DG04 ITT data. (Kilde: innsendt dokumentasjon).	95
Figur 20. Inverse normal-plot for intervensjons- og komparatorarmen for TTD. DG04 ITT data. (Kilde: innsendt dokumentasjon).	96
Figur 21. Smoothed hasardrater og unsmoothed hasardrater for TTD. Basert på ITT DG04-data. (Kilde: innsendt dokumentasjon).	96
Figur 22 Schoenfeld test for intervensjons- og komparatorgruppen for OS. DG04 ITT data. Komparatorarmen er basert på behandlingsbyttejustering uten resensurering. (kilde: Innsendt dokumentasjon).	97
Figur 23. Log-kumulativt hasardplott for intervensjon- og komparatorarmen for OS. DG04 ITT data. Komparatorarmen er basert på behandlingsbyttejustering uten resensurering. (Kilde: innsendt dokumentasjon).	98
Figur 24. Quantile-Quantile-plot for intervensjons- og komparatorarmen for OS. DG04 ITT data. Komparatorarmen er basert på behandlingsbyttejustering uten resensurering (Kilde: innsendt dokumentasjon).	98

Figur 25. Log-log plot for intervensjons- og komparatorarmen for OS. DG04 ITT data. Komparatorarmen er basert på behandlingsbyttejustering uten resensoring. (Kilde: innsendt dokumentasjon).....	99
Figur 26. Inverse normal-plot for intervensjons- og komparatorarmen for OS. DG04 ITT data. Komparatorarmen er basert på behandlingsbyttejustering uten resensoring. (Kilde: innsendt dokumentasjon).....	99
Figur 27 Smoothed hasardrater og unsmoothed hasardrater for OS. DG04 ITT data. Komparatorarmen er basert på behandlingsbyttejustering uten resensoring (Kilde: innsendt dokumentasjon).....	100
Figur 28. Smoothed OS hasardrater for intervensjonsarmen. Basert på ITT DG02-data. (Kilde: innsendt dokumentasjon).....	100
Figur 29. Schoenfeld test for intervensjons- og komparatorgruppen PFS. Basert på DG04 ITT data. (kilde: Innsendt dokumentasjon).	101
Figur 30. Smoothed hasardrater og unsmoothed hasardrater for PFS basert på DG04-data. (Kilde: innsendt dokumentasjon).....	102
Figur 31. Log-kumulativt hasardplott for intervensjon- og komparatorarmen for PFS. Basert på DG04 data. (Kilde: innsendt dokumentasjon).	102
Figur 32. Quantile-Quantile-plot for intervensjons- og komparatorarmen for PFS. (Kilde: innsendt dokumentasjon).....	103
Figur 33. Log-log plot for intervensjons- og komparatorarmen for PFS. Basert på DG04-data. (Kilde: innsendt dokumentasjon).	103
Figur 34. Inverse normal-plot for intervensjons- og komparatorarmen for PFS. Basert på DG04-data. (Kilde: innsendt dokumentasjon).	104
Figur 35 Parametrisk HR for død for PFS – intervensjonsarmen og standardbehandling. Generalisert gamma. (Kilde: Innsendt dokumentasjon).....	104
Figur 36 Parametrisk HR for død for PFS – intervensjonsarmen og standardbehandling. Log-logistisk. (Kilde: Innsendt dokumentasjon).....	104
Figur 37 Parametrisk HR for død for PFS – intervensjonsarmen og standardbehandling. Log-normal. (Kilde: Innsendt dokumentasjon).	105

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	12-12-2022
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	26-05-2025
Dokumentasjon mottatt hos DMP	30-01-2026
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	01-09-2025
Saken tildelt saksutreder(e)	18-02-2026
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	11-03-2026
Rapport ferdigstilt	30-06-2026
Total tid hos DMP ²	151 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	28 dager
Saksbehandlingstid hos DMP³	123 dager
Herunder ⁴ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	0 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	19 dager

² Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

³ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrullet tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

⁴ Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

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

DMP		
Navn	Rolle i metodevurderingen	Stillingstittel
Anne Jorunn Stokka	Utredningsleder	Seniorrådgiver
Celine Gilberg	Saksutreder	Rådgiver
Per Anders Svor	Saksveileder	Rådgiver
Marwan Al-Azawi	Prosessansvarlig	Rådgiver
Randi Krontveit	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Elisabeth Bryn	Kvalitetssikrer	Enhetsleder
Ingrid Albert	Har godkjent endelig rapport	Seniorrådgiver
I arbeidet med denne rapporten har DMP benyttet kunstig intelligens (KI) som et verktøy i enkelte deler av arbeidet. Vi har blant annet brukt KI til å forbedre tekst og oversettelser. Bruken av KI har bidratt til å effektivisere metodevurderingsprosessen. Alle resultater generert av KI er kontrollert og godkjent av fagpersoner. Dette inkluderer kontroll av datakvalitet, vurdering av innholdets nøyaktighet, samt språklig og faglig kvalitetssikring. DMP mener det er helt nødvendig at fagpersoner følger opp bruken av KI. Det sikrer at resultatene er riktige, pålitelige og etterprøvbare. Dette er et grunnleggende prinsipp for alt vårt arbeid der KI benyttes		

Forkortelser

Forkortelse	Betydning
AFT	Accelerated failure time
AIC	Akaike information criterion
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
AZ	AstraZeneca
BIC	Bayesian information criterion
DS	Daiichi Sankyo
DMP	Direktoratet for medisinske produkter
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D	EuroQol 5 Dimensions
GEJ	Gastroesophageal junction (gastroøsofageal overgang)
HER2	Human Epidermal Growth Factor receptor 2
HRQoL	Health Related Quality of Life (Helse relatert livskvalitet)
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
ITC	Indirect treatment comparison
ITT	Intention to treat
KI	Konfidensintervall
KM	Kaplan-Meier
LY	Life years
MVA	Merverdiavgift
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
RCT	Randomised clinical trial
RPSFTM	Rank-Preserving Structural Failure Time Model
SoC	Standardbehandling (standard of care)
T-DXd	trastuzumabderukstekan
QALY	Kvalitetsjustert leveår

1. Bakgrunn

1.1 Oversikt over oppdraget

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at trastuzumabderukstekan har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt indikasjonsutvidelse. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av AstraZeneca (AZ) og Daiichi Sankyo (DS).

1.1.1 Intervensjon

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder.

Trastuzumabderukstekan	
Indikasjon relevant for metodevurderingen	Enhertu som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med avansert HER2-positivt adenokarsinom i ventrikkel eller gastroøsofageal overgang (GEJ) som tidligere har fått et trastuzumab basert regime.
Andre godkjente indikasjoner status i Nye metoder for T-DXd	<u>Brystkreft</u> Som monoterapi til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft som har fått ett eller flere tidligere anti-HER2-baserte regimer, ID2022_041, besluttet innført. Som monoterapi til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastaserende HER2-lav brystkreft som har fått tidligere kjemoterapi ved metastaserende sykdom eller fått sykdomstilbakefall under eller innen 6 måneder etter fullført adjuvant kjemoterapi, ID2022_123, besluttet innført. Som monoterapi til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastaserende hormonreseptor (HR)-positiv, HER2-lav eller HER2-ultralav brystkreft som har fått minst én endokrin behandling i metastatisk setting og som ikke anses som egnet for endokrin behandling som nestelinjebehandling, ID2024_061, besluttet innført. <u>Lungekreft</u> Monoterapi til behandling av voksne pasienter med avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) der tumorene har en aktivert HER2 (ERBB2)-mutasjon og som behøver systemisk behandling etter platinumbasert kjemoterapi med eller uten immunterapi, ID2023_050, besluttet ikke innført.
Virkningsmekanisme	Trastuzumabderukstekan (T-DXd) er et antistoff-legemiddelkonjugat som består av antistoffet trastuzumab festet til derukstekan som er en cellegift. Trastuzumab (T) binder til HER2 reseptorer på kreftceller, og frisetter derukstekan (DXd) både til målcellen og nærliggende celler som ikke nødvendigvis uttrykker HER2. Dette fører til utstrakt celledød.
Dosering ved relevant indikasjon	Den anbefalte dosen av T-DXd er 6,4 mg/kg kroppsvekt gitt som en intravenøs infusjon én gang hver 3. uke (21-dagerssyklus) frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

1.1.2 Oppdragsramme

Tabellen under oppsummerer bestillingen og rammen for metodevurderingen. Metoden er en indikasjonsutvidelse og fikk markedsføringstillatelse 12-12-2022. Bestillingen er i samsvar med godkjent indikasjon.

Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen.

Oversikt over oppdragsrammen		
Bestilling	ID2022_007: En metodevurdering, med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse), basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør for: trastuzumabderukstekan (Enhertu) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med avansert HER2-positivt adenokarsinom i ventrikkel eller gastroøsofageal overgang som tidligere har fått ett trastuzumabbasert regime.	
Analysetyper	Kostnad-per-QALY, budsjettkonsekvensanalyse	
PICO		
	Beskrivelse	Kapittel for utredning
Populasjon	Hele populasjonen omfattet av godkjent indikasjon	3.3
Intervensjon	Trastuzumabderukstekan (T-DXd)	3.4
Komparator	Kjemoterapi/paklitaksel	3.5
Utfallsmål	OS, PFS, EQ-5D (QALYs), ressursbruk	3.6

Innsendt dokumentasjon baserer seg på Destiny-Gastric04, en randomisert fase 3 studie som har undersøkt effekt og sikkert av T-DXd sammenlignet med ramucirumab pluss paklitaksel, samt en indirekte sammenligning av T-DXd og paklitaksel basert på Destiny-Gastric-04 og RAINBOW. RAINBOW er en randomisert fase 3 studie som har undersøkt effekt og sikkert av ramucirumab pluss paklitaksel mot paklitaksel. AZ/DS sin grunnanalyse baserer seg på den indirekte sammenligningen av T-DXd mot paklitaksel.

1.2 Kreft i ventrikkell eller gastroøsofageal overgang (GEJ)

Kreft i spiserør og magesekk er den 5. vanligste kreftformen på verdensbasis, og i Norge ble det i 2025 diagnostisert 919 nye tilfeller hvor 544 av disse var kreft i magesekken (2, 3). Insidensen av kreft i magesekken er omtrent 1,8 høyere hos menn sammenlignet med kvinner og median alder ved diagnose er 73 år.

I Norge har forekomsten av adenokarsinom i nedre del av magesekk, vært fallende i flere tiår. Det antas at nedgangen i insidens har en sammenheng med endringer i prevalensen av *Helicobacter pylori* infeksjon som er en kjent risikofaktor for magesekkreft, endring i kostholdsvaner og endring i hvordan vi lagrer mat (2). Samtidig har det vært en kraftig økning i forekomst av adenokarsinom i overgangen mellom spiserør og magesekk (GEJ). Denne økningen har sammenheng med økende forekomst av fedme i befolkningen. Det er også andre faktorer som er assosiert med økt risiko for kreft i magesekk og spiserør, og flere av disse er knyttet til livsstil.

Relativ overlevelse for kreft i magesekk har økt jevnt de siste 20 årene og 5-års relativ overlevelse (2020-24) blant pasienter med kreft i magesekken er omtrent 40 % for kvinner og 31 % for menn, samlet for alle stadier (1). Prognosen er betydelig bedre dersom sykdommen oppdages i et tidlig stadium.

Populasjonen som er aktuell for denne metodevurderingen omfatter pasienter med avansert HER2-positivt adenokarsinom i ventrikkell eller gastroøsofageal overgang som tidligere har fått ett trastuzumab basert regime. Omtrent 10-20 % av totalpopulasjonen med kreft i magesekk og GEJ kan antas å være HER2 positiv (4, 5).

1.3 Behandling av avansert HER2-positivt adenokarsinom i ventrikkell eller GEJ i norsk klinisk praksis

Det foreligger nasjonal faglig retningslinje for behandling av kreft i spiserør og magesekk, sist faglig oppdatert i mai 2025 (6).

Ved HER2-positivt adenokarsinom (IHC 2+ og ISH+, eller IHC 3+) i ventrikkell eller GEJ anbefales trastuzumab i kombinasjon med platinum og kapecitabin/5FU. DMP har ferdigstilt en metodevurdering av trastuzumab, fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi i kombinasjon med pembrolizumab som førstelinjebehandling av lokalavansert inoperabel eller metastatisk HER2-positiv gastrisk eller GEJ adenokarsinom hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS $\geq$ 1, som er til beslutning i Nye metoder (ID2023_090; (7)).

Handlingsprogrammet beskriver taksaner (paklitaksel eller docetaksel), hvis disse ikke har vært brukt før, eller irinotekan-kombinasjoner (FOLFIRI⁵, FLIRI⁴ eller irinotekan monoterapi) som standard behandlingsregimer i 2. linje. Dette bekreftes av de rekrutterte medisinske fagekspertene. Det er per i dag ingen innført eller godkjent HER2-rettet behandling i 2. linje og fagekspertene understreker at det er et klart udekket behov for denne behandlingen. ESMO sine retningslinjer beskriver paklitaksel, docetaksel og irinotekan som likeverdige behandlinger, dette bekreftes av de medisinske fagekspertene som forteller at disse regimene har sammenlignbar effekt på gruppenivå, men med ulike bivirknings- og administrasjonsprofiler. Internasjonale retningslinjer, bl.a. ESMO, anbefaler kombinasjonsbehandling med ramucirumab pluss paklitaksel i andre linje og beskriver videre at i regioner hvor ramucirumab ikke er tilgjengelig anbefales behandling med paklitaksel, docetaksel eller irinotekan monoterapi. Ramucirumab i kombinasjon med paklitaksel til behandling av voksne pasienter med avansert ventrikkellkreft eller adenokarsinom i GEJ, med sykdomsprogresjon etter tidligere kjemoterapi er ikke innført i Nye metoder (ID2015_012; (8)) og benyttes ikke i norsk klinisk praksis.

1.4 Forventet plassering av trastuzumabderukstekan i behandlingsalgoritmen

Hvis T-DXd innføres til behandling av pasienter med avansert HER2-positivt adenokarsinom i ventrikkell eller GEJ som tidligere har fått et trastuzumab-basert regime vil legemiddelet være aktuelt å gi i 2. linje og, ifølge de rekrutterte fagekspertene, erstatte/forskyve dagens standardbehandling som er kjemoterapi (taksaner eller irinotekan-kombinasjoner).

DMPs konklusjon om komparator

DMP vurderer, basert på innspill fra medisinske fagekspertene, at kjemoterapi (taksaner og irinotekan-baserte regimer) er relevant komparator for metoden.

2. Klinisk evidensgrunnlag

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier

Innsendt dokumentasjon er blant annet basert på den randomiserte, fase 3 studien Destiny-Gastric04 (DG04) som sammenligner effekt og sikkerhet av T-DXd mot ramucirumab pluss paklitaksel. Ramucirumab er ikke innført i Norge og da det ikke foreligger direkte sammenliknende studier mot relevant komparator i norsk klinisk praksis på nåværende tidspunkt har AZ/DS gjort en evidenssyntese. AZ/DS har gjennomført

⁵ Fluorouracil, irinotekan og kalsiumfolinat (ulik dosering og administrasjon mellom FLIRI og FOLFIRI)

systematiske litteratursøk (SLR) i relevante databaser. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er tilstrekkelig dokumentert.

Evidenssyntesen er basert på litteratursøket og AZ/DS har levert en nettverk metaanalyse (NMA) som er bygget på et evidensnettverk bestående av 12 relevante studier identifisert gjennom SLR for behandling av metastatisk kreft i ventrikkel og GEJ. Både effekt- og sikkerhetsdata fra nettverket inngår i AZ/DS sin grunnanalyse.

DMPs konklusjon om innsendt litteratursøk

DMP anser litteratursøket som tilstrekkelig.

2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier

RAINBOW studien ble identifisert som den mest relevante og robuste komparatorstudien i nettverket siden den inkluderer en behandlingsarm med ramucirumab+paklitaksel, i samsvar med komparator i DG04 (se studieoversikt under). Dette muliggjør en ankret indirekte sammenlikning av studiene gjennom felles komparator ramucirumab+paklitaksel. Paklitaksel monoterapi som er komparator i RAINBOW ble derfor valgt av AZ/DS som en proxy for ulike kjemoterapieregimer som inngår som standardbehandling i norsk klinisk praksis (se kapittel 1.3 og 1.4). AZ/DS sin grunnanalyse er basert på en indirekte sammenlikning mellom DG04 og RAINBOW og studiene er presentert i tabellen under.

Tabell 3. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen

Destiny-Gastric02 – ligger til grunn for MT (9)	
Studie ID	NCT04014075
Design	Åpen, multisenter, enarmet fase 2 studie
Studielokasjon	24 studiesentre i USA og Europa
Populasjon	Voksne pasienter med lokalavansert eller metastaserende HER2-positiv ventrikkel- eller GEJ adenokarsinom som hadde progrediert på et tidligere trastuzumab-basert regime. <u>Viktige inklusjonskriterier</u> - Progresjon under eller etter førstelinjebehandling med et trastuzumab-basert regime. Merk: Tidligere adjuvant behandling med et trastuzumab-basert regime kan regnes som en behandlingslinje dersom pasienten har hatt progresjon under eller innen 6 måneder etter fullført adjuvant behandling. - Sentralt bekreftet HER2-positiv - ECOG status 0 eller 1 ved screening <u>Viktige eksklusjonskriterier</u> - Pasienter med en anamnese med ILD/pneumonitt som krevde behandling med steroider eller ILD/pneumonitt ved screening - Pasienter med aktive hjernemetastaser N = 79
Intervensjon	Den anbefalte dosen av T-DXd er 6,4 mg/kg kroppsvekt gitt som en intravenøs infusjon én gang hver 3. uke (21-dagerssyklus) frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.
Komparator	Ingen komparator

Primært endepunkt	Objektiv respons rate (ORR, vurdert av uavhengig komité)
Viktige sekundære endepunkter	Progresjonsfri overlevelse (PFS, vurdert av uavhengig komité) Totaloverlevelse (OS) Progresjonsfri overlevelse (utprøvervurdert) Varighet av respons (DoR) Objektiv responsrate (ORR, utprøvervurdert)
Observasjonstid	Median oppfølgingstid 5,7 måneder (april datakutt) Median oppfølgingstid 10,2 måneder (november datakutt)
Datakutt	Primærdatakutt var 9. april 2021 Senere datakutt 8. november 2021
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja Studien ligger ikke til grunn for den helseøkonomiske analysen
Destiny-Gastric04 – inngår i helseøkonomisk analyse (10)	
Studie ID	NCT04704934
Design	Randomisert (1:1), internasjonal, åpen, aktiv-kontrollert fase 3 studie
Studielokasjon	Global
Populasjon	Voksne pasienter med lokalt avansert, inoperabel eller metastaserende HER2-positivt ventrikel- eller GEJ-adenokarsinom som hadde progrediert på eller etter et regime som inkluderte trastuzumab. <u>Viktige inklusjonskriterier:</u> - Patologisk dokumentert ventrikel- eller GEJ-adenokarsinom - Progresjon under eller etter førstelinjebehandling med et trastuzumab-basert regime. Merk: Tidligere neoadjuvant eller adjuvant behandling med et trastuzumab-basert regime kan regnes som en behandlingslinje dersom pasienten har hatt progresjon under eller innen 6 måneder etter fullført neoadjuvant eller adjuvant behandling. Tidligere neoadjuvant eller adjuvant behandling som ikke inkluderer trastuzumab vil ikke regnes som en behandlingslinje, uavhengig av pasientens progresjonsstatus. - Lokalt eller sentralt bekreftet HER2-positiv - ECOG status 0 eller 1 ved screening <u>Viktige eksklusjonskriterier:</u> - Pasienter med en anamnese med ILD/pneumonitt som krevde behandling med steroider eller ILD/pneumonitt ved screening - Pasienter med aktive hjernemetastaser Randomiseringen ble stratifisert etter - HER2-status (IHC 3+/- eller IHC 2+/ISH-positiv), - geografisk region (Asia [unntatt fastlands-Kina] mot Vest-Europa mot fastlands-Kina/resten av verden) og - tid til progresjon på førstelinjebehandling (< 6 måneder eller ≥ 6 måneder) N = 494
Intervensjon	<u>Trastuzumabderukstekan</u> Den anbefalte dosen er 6,4 mg/kg kroppsvekt gitt som en intravenøs infusjon én gang hver 3. uke (21-dagerssyklus) frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Komparator	<u>Ramucirumab (RAM)</u> 8 mg/kg ramucirumab (IV) på dag 1 og 15 av en 28-dagers syklus <u>Paklitaksel</u> 80 mg/m ² (IV) på dag 1,8 og 15 i en 28-dagers syklus. Begge gis til progresjon eller uakseptabel toksisitet.
Primært endepunkt	Totaloverlevelse (OS)
Viktige sekundære endepunkter	Progresjonsfri overlevelse (PFS, utprøvervurdert) Objektiv respons rate (ORR) Varighet av respons (DoR) HRQoL (EQ-5D-5L) var et eksplorativt endepunkt
Observasjonstid	Median oppfølgingstid for OS var 16,8 måneder for T-DXd og 14,4 måneder for RAM + paklitaksel
Datakutt	24. oktober 2024 Ingen flere datakutt er planlagt
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Opprinnelig MT er basert på Destiny-Gastric02, beskrevet over. DG04 er evaluert av EMA som en bekreftende studie for fortsatt positiv nytte-risiko balanse for T-DXd i aktuell indikasjon. Studien er inkludert i den helseøkonomiske analysen
RAINBOW – inngår i innsendt helseøkonomisk analyse (komparatorstudie) (11, 12)	
Studie ID	NCT01170663
Design	Randomisert, internasjonal, dobbeltblindet, placebokontrollert fase 3 studie.
Studielokasjon	Global
Populasjon	Voksne pasienter med avansert ventrikkelkreft eller GEJ adenokarsinom med sykdomsprogresjon etter tidligere platina- eller fluoropyrimidinkjemoterapi, der kombinasjon med paklitaksel ikke er egnet
Intervensjon	<u>Ramucirumab</u> Anbefalt dose av ramucirumab (IV) er 8 mg/kg på dag 1 og 15 i en 28-dagers syklus, før infusjon av paklitaksel. <u>Paklitaksel</u> 80 mg/m ² (IV) på dag 1,8 og 15 i en 28-dagers syklus.
Komparator	<u>Placebo</u> IV på dag 1 og 15 i en 28-dagers syklus, før infusjon av paklitaksel. <u>Paklitaksel</u> 80 mg/m ² (IV) på dag 1,8 og 15 i en 28-dagers syklus.
Primært endepunkt	Totaloverlevelse (OS)
Viktige sekundære endepunkter	Progresjonsfri overlevelse (PFS) Objektiv respons rate (ORR) Varighet av respons (DoR) HRQoL
Observasjonstid	Median oppfølging for overlevelse 7,9 måneder
Datakutt	Datakutt juli 2013, studien var ferdig februar 2017.

Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ikke for Enhertu, men studien har vært vurdert av EMA gjennom MT-prosedyren for ramucirumab. Komparator i studien inngår i AZ/DS sin indirekte sammenligning av effekt.
---	---

Relevante pågående studier

Det er identifisert en relevant, pågående fase 3 studie med T-DXd i kombinasjon med kjemoterapi med eller uten pembrolizumab versus trastuzumab i kombinasjon med kjemoterapi med eller uten pembrolizumab som førstelinjebehandling til pasienter med inoperabel, lokalavansert eller metastatisk HER2-positiv kreft i ventrikkel eller GEJ. Studien er oppsummert i Appendiks 2.

DMPs vurdering

Den enarmede fase 2 studien ligger til grunn for MT/indikasjonsutvidelsen, mens DG04 studien som danner grunnlag for den helseøkonomiske analysen i innsendt dokumentasjon, er vurdert av EMA som en bekreftende studie for fortsatt positiv nytte-risiko balanse for T-DXd i aktuell indikasjon. DG04-studien har ikke gjennomgått samme inngående vurdering av EMA, noe som innebærer at den interne validiteten heller ikke har blitt grundig evaluert. Dette kan åpne opp for muligheten for skjevheter i analysene (utfallsmål for effekt og HRQoL) som ikke er adressert.

Videre forsterkes disse potensielle skjevhetene av at studien ikke er blindet. I tillegg er komparator-armen (ramucirumab i kombinasjon med paklitaksel) i DG-04 studien ikke relevant for norske forhold noe som utfordrer ekstern validitet. AZ/DS har, for å adressere dette, levert en evidenssyntese som er vurdert i kapitlene under.

2.3 Evidenssyntese for å etablere relativ effekt

Den relative effekten av T-DXd versus standard kjemoterapi (hvor paklitaksel benyttes som proxy) er estimert gjennom en indirekte sammenligning basert på de to fase 3 studiene DG04 og RAINBOW presentert i kapittel 2.2. Sammenligningen er gjennomført ved å applisere hazard ratio (HR) fra RAINBOW-studien på RAM pluss paklitaksel dataene i DG04 studien. Tilnærmingen ligner en Bucher-analyse, der en enkelt ekstern kilde (RAINBOW) og en felles ankerarm (RAM pluss paklitaksel) benyttes, og er basert på forutsetning om «fixed effects». Hovedforutsetningen som ligger til grunn for denne metoden er at behandlingseffekten av RAM+PTX er sammenlignbar på tvers av studiene, der forskjeller i medianer eller KM-kurver reflekterer populasjonsforskjeller i absolutt risiko snarere enn endringer i relativ effekt. AZ/DS vurderte metoden som den mest robuste og rett frem for å estimere relativ effekt av T-DXd og kjemoterapi (paklitaksel).

AZ/DS har også levert ulike scenarioanalyser hvor HR fra NMAen ble benyttet på T-DXd data direkte for ulike relevante komparatorer i nettverket.

2.3.1 Prognostiske og effektmodifiserende faktorer

AZ/DS har gjennom et målrettet litteratursøk identifisert følgende prognostiske og effektmodifiserende faktorer, beskrevet under.

Tabell 4. Prognostiske faktorer i pasienter med avansert HER2 positiv kreft i mage eller GEJ (kilde: innsendt dokumentasjon).

Prognostisk faktor	Subgruppe med bedre prognose	Subgruppe med verre prognose
Alder	Yngre	Eldre
Kjønn	Kvinner	Menn
Etnisitet	Asiatisk	Hvit
Geografisk region	Asia	Europa/Nord-Amerika
ECOG status	ECOG 0	ECOG ≥ 1
Histologisk subtype	Intestinal	Diffus
Primær tumor lokasjon	Ventrikkell (non-cardia)	GEJ (cardia)
Tilstedeværelse av primær tumor	Nei	Ja
Tidligere gastrektomi	Ja	Nei
Tilstedeværelse av ascites	Nei	Ja
Tilstedeværelse av peritoneale (bukhinne) metastaser	Nei	Ja
Antall metastasesteder (13, 14)	Lavt	Høyt

Tabell 5. Identifiserte effektmodifiserende faktorer og AZ/DS sine vurderinger av disse (kilde: innsendt dokumentasjon).

Treatment effect modifier	Treatment	Outcome	Potential impact on relative effect of paclitaxel vs. RAM+PTX if matched to DG04 patient characteristics	Study
HER2+ status	T-DXd (IHC 2+/ISH+ vs ICH 3+)	OS	Not expected to modify the treatment effect of paclitaxel or RAM+PTX.	DG04
Time to progressive disease on 1st-line therapy	RAM + PTX (≥ 6 months vs < 6 months)	OS	Potential overestimation of PTX due to greater number of patients with > 6 months on 1L therapy in DG04.	RAINBOW (15)
Disease measurability	RAM + PTX (measurable vs non-measurable)	OS	Potential overestimation of PTX due to greater disease measurability in DG04.	RAINBOW (15)
Primary tumour location	RAM + PTX (GEJC vs GC)	OS and PFS	Potential overestimation of PTX due to increased proportion of patients with GEJC in DG04.	RAINBOW (15)
	T-DXd (GEJC vs GC)	OS and PFS		DG04

2.3.2 Sammenligning av studier

Tabellen under sammenligner de to studiene og inkluderer DMPs vurdering av betydning for den indirekte sammenligningen

	Destiny-Gastric04	RAINBOW	DMPs vurdering av betydning for indirekte sammenligning
Studiedesign	Randomisert, multisenter, åpen, aktiv-kontrollert fase 3 studie	Randomisert, multisenter, dobbeltblindet, placebokontrollert fase 3 studie	Mulig å gjøre en ankret analyse siden begge studiene inkluderer en behandlingsarm med RAM+paklitaksel. Dette er en fordel og resulterer i en mer robust analyse enn dersom det måtte gjøres uankret analyse.
Populasjon, N	Voksne pasienter med patologisk dokumentert inoperable, lokalavansert eller metastaserende HER2-positiv ventrikkell- eller GEJ adenokarsinom som hadde progrediert på et tidligere trastuzumab-basert regime. Sykdomsprogresjon under eller etter førstelinjebehandling med et trastuzumab-basert regime. Dokumentert HER2-positiv status ECOG status 0 eller 1 Pasienter med aktive hjernemetastaser ble ekskludert N = 494	Voksne pasienter med inoperable, lokalavansert eller metastaserende ventrikkelkreft eller GEJ adenokarsinom med sykdomsprogresjon etter tidligere platina- eller fluoropyrimidinkjemoterapi, der kombinasjon med paklitaksel ikke er egnet Sykdomsprogresjon under eller innen 4 måneder etter førstelinjebehandling (platinum + fluoropyrimidin med eller uten antracyklin). ECOG status 0 eller 1 Pasienter med CNS metastaser ved baseline ble ekskludert N = 665	DG04 rekrutterte kun pasienter med HER2-positiv status og som tidligere hadde blitt behandlet med et trastuzumabbasert regime. HER2-status var ikke et inklusjonskriterie i RAINBOW hvor største andel av pasientene var behandlet med kjemoterapi i tidligere linje. Når en potensiell prognostisk og/eller effektmodifiserende faktor er av ukjent utbredelse i komparatorstudien kan det lede til en skjevhet av ukjent størrelse og retning.
Intervensjon	T-DXd administrert intravenøst med en dose på 6,4 mg/kg hver tredje uke til progresjon.	Ramucirumab 8 mg/kg intravenøst på dag 1 og 15 + paklitaksel 80 mg/m ² intravenøst på dag 1, 8 og 15 i hver 28-dagers syklus.	Intervensjonsarmen i RAINBOW er lik komparatorarmen i DDG04, og dosering er lik for både RAM og paklitaksel
Komparator	Ramucirumab 8 mg/kg intravenøst på dag 1 og 15 + paklitaksel 80 mg/m ² intravenøst på dag 1, 8 og 15 i hver 28-dagers syklus.	Placebo intravenøst på dag 1 og 15 + paklitaksel 80 mg/m ² intravenøst på dag 1, 8 og 15 i hver 28-dagers syklus.	Intervensjonsarmen i RAINBOW er lik komparatorarmen i DG04, og dosering er lik for både RAM og paklitaksel

Utfallsmål	Primært utfallsmål: Total overlevelse (OS). Sekundære utfallsmål: Progresjonsfri overlevelse (PFS), objektiv responsrate (ORR), sykdomskontrollrate (DCR), varighet av respons (DoR).	Primært utfallsmål: Total overlevelse (OS). Sekundære utfallsmål: Progresjonsfri overlevelse (PFS), objektiv responsrate (ORR), sykdomskontrollrate (DCR), varighet av respons (DoR).	Samme primære utfallsmål i begge studiene. PFS er inkludert som sekundært utfallsmål i begge studiene.
Definisjon av de mest relevante utfallsmålene	OS: Tid fra behandlingsrandomisering til død av enhver årsak. PFS: tid fra randomisering til første objektive radiologiske tumorprogresjon eller død av enhver årsak, basert på utprøvers vurdering ved bruk av RECIST v1.1.	OS: Tid fra randomisering til død av enhver årsak. PFS: målt fra dato for randomisering til første radiologiske dokumenterte progressive sykdom basert på utprøvers vurdering ved bruk av RECIST v1.1.	Sammenlignbare definisjoner.
Stratifiseringsfaktorer	Geografisk region (Asia [unntatt fastlands-Kina] mot Vest-Europa mot fastlands-Kina/resten av verden) HER2-status (IHC 3+- eller IHC 2+/ISH-positiv), Tid til progresjon på førstelinjebehandling (< 6 måneder vs ≥ 6 måneder)	Geografi (Europa/Israel/Australia/USA mot Argentina/Brasil/Chile/Mexico mot Japan/Sør-Korea/Hong Kong/Singapore/Taiwan). Sykdomsmålbarhet (målbar vs. ikke målbar). Tid til progresjon ved førstelinjebehandling (< 6 måneder vs. ≥ 6 måneder).	Sammenlignbar for geografisk region og tid til progresjon.
Studieperiode	Studieoppstart mai 2021. Siste datakutt oktober 2024.	Studieoppstart 2012. Datakutt for primæranalysen juli 2013. Studien var ferdig februar 2017.	Ulik studieperioder med omtrent 10 år forskjell mellom de to studieperiodene, og det kan ha vært større endringer i behandlingslandskapet i løpet av denne tiden. Usikkert hvordan dette påvirker den indirekte sammenligningen.
Median oppfølgingstid	16,8 måneder for OS (T-DXd armen)	7,9 måneder for OS	Oppfølgingstiden er en del kortere for RAINBOW noe som kan ha innvirkning på effektresultatene og den indirekte sammenlikningen.

2.3.3 Sammenligning av pasientkarakteristika

Andel menn, median alder og ECOG status ved diagnose var relativ lik i de to studiene. 56,4 – 60 % var fra Vesten i begge studiene, i DG04 var 24 % var fra Asia, mens andelen i RAINBOW var 33,5 %. I DG04 var histologisk subtype intestinal for 27, 3 % og 8,9 % hadde histologi subtype diffus. Tilsvarende i RAINBOW var hhv. 42 % og 37,5 %. 60,5 % hadde histologisk subtype ikke rapport i DG04, tilsvarende andel var

15,5 % i RAINBOW. Tumorlokasjon var GEJ for 38,9 % av pasientene i DG04 sammenlignet med 20,5 % i RAINBOW. Tid til progresjon var < 6 måneder for 24,8 % DG04 og 80,2 % i RAINBOW. I DG04 hadde 30 % av pasientene 0-1 metastasessteder mens 70 % hadde ≥ 2 . I RAINBOW hadde 66 % 0-2 metastasessteder mens 34 % hadde ≥ 3 .

Data for tilstedeværelse av primærtumor, målbar sykdom, tilstedeværelse av ascites, peritoneale metastaser manglet i DG04, mens karakteristikker for etnisitet manglet i RAINBOW. I tillegg var det ulik registrering av antall lokasjon av metastaser som gjør sammenligning av denne parameteren vanskelig. Fullstendig tabell over sammenstilling av baseline karakteristika mellom de to studiene er presentert i Appendiks 1.

2.3.4 Relativ effekt

Hasardratio fra en forenklet ITC og NMA'en er presentert i Tabell 6 og ligger til grunn for relativ effekt estimater i AZ/DS sin grunnanalyse.

Tabell 6. Hasard ratio – RAINBOW studien og NMA (kilde: innsendt dokumentasjon).

	RAINBOW (RAM+paklitaksel vs paklitaksel) HR, (95% CI)	Hasard Ratio	
Progresjonsfri overlevelse	0,635 (0,536 - 0,752)		
Totaloverlevelse	0,807 (0,678 - 0,962)		

CI: Confidence interval, CrI: credible interval

*Justert ved hjelp av en «rank-preserving structural failure time model» for å ta hensyn til overkryssning til T-DXd i påfølgende behandlingslinjer for RAM + paklitaksel-armen i DG04 studien-

2.3.5 DMPs samlede vurdering av evidenssyntesen

Prognostiske og effektmodifiserende faktorer

De medisinske fagekspertene DMP har rekruttert til oppdraget nevner spesielt ECOG status, høy sykdomsutbredelse (antall metastasessteder), rask progresjon på 1. linjebehandling og histologisk subgruppe *diffuse* som negative prognostiske faktorer for denne pasientgruppen. Dette er tilsvarende faktorene som AZ/DS lister i tabellen over. Når det gjelder primær tumorlokasjon (ventrikel eller GEJ) forteller fagekspertene at man ikke har data på at det er ulik prognose for disse to gruppene. Det er ellers kjent at pasienter av asiatisk opprinnelse har bedre prognose i denne sykdommen. Tid til progresjon er primært en prognostisk faktor ifølge de medisinske fagekspertene.

AZ/DS har i sitt litteratursøk identifisert flere effektmodifiserende faktorer. Ifølge de rekrutterte medisinske fagekspertene foreligger begrenset evidens for etablerte effektmodifiserende faktorer i denne pasientgruppen. Basert på AZ/DS sine resultat kommenterer de at det er rimelig at primær tumorlokasjon kan være en effektmodifiserende faktor, mens målbar sykdom nok heller reflekterer sykdomsutbredelse enn forskjeller i behandlingseffekt.

AZ/DS har i sitt målrettede litteratursøk identifisert HER2 status som en effektmodifiserende, men ikke prognostisk faktor, men presiserer at den ikke er effektmodifiserende for RAM og paklitaksel behandling, kun målrettet HER2-behandling. Dette støttes av de rekrutterte medisinske fagekspertene som også

understreker at HER2 status er viktig for valg av behandling, men at det ikke er en åpenbar prognostisk markør. Pasienter som er HER2 positive blir i dag behandlet med trastuzumab i 1. linje og fagekspertene mener at prognosen med tilgjengelig målrettet behandling er bedret for disse pasientene.

Studiedesign

Forutsetninger for indirekte sammenlikninger er at antagelsen om utbyttbarhet (exchangeability; similarity, homogeneity, consistency) ansees oppfylt. Det betyr at studiedesign og pasientegenskaper må vurderes å være tilstrekkelig sammenlignbare.

DMP har sammenlignet studiedesignet i DG04 og RAINBOW basert på tabellen over og vurderer at de to studiene langt på vei er sammenlignbare, men likevel er det noen grunnleggende ulikheter som utfordrer antagelsen om utbyttbarhet (exchangeability). Det vurderes ellers som en styrke at OS er benyttet som primært utfallsmål i begge studiene. En sentral og relevant forskjell mellom studiene er pasientpopulasjonen hvor DG04 kun inkluderte pasienter som var HER2-positive og hadde mottatt et trastuzumabbasert regime i tidligere linje, i motsetning til RAINBOW som ikke selekterte pasienter basert på HER2-status. Pasientene i RAINBOW hadde mottatt kjemoterapi i første linje og HER2 status var heller ikke kjent for studiepopulasjonen. HER2 er en effektmodifiserende faktor og det kan ikke utelukkes at ulike behandlingsregimer i 1. linje i de to studiene kan påvirke overlevelse som igjen utfordrer sammenlignbarheten og kan introdusere skjevheter i en ITC. Videre er det nesten ti år mellom oppstart av RAINBOW studien og oppstart av DG04 studien. Det er sannsynlig at det har tilkommet endringer og økt kunnskap i behandlingen av disse pasientene i løpet av denne perioden, inkludert endring i påfølgende behandling som kan påvirke overlevelsen.

Pasientkarakteristika

Det er flere ulikheter i baselinekarakteristika mellom de to studiepopulasjonene. De medisinske fagekspertene rekruttert til oppdraget nevner spesielt ECOG status, høy sykdomsutbredelse (antall metastasesteder), rask progresjon på 1. linjebehandling og histologisk subgruppe diffuse som negative prognostiske faktorer for denne pasientgruppen. Både for histologisk subtype og tid til progresjon er det større forskjeller mellom de to studiene og det er vanskelig å vurdere hvilken betydning disse forskjellene kan ha på den relative effektstørrelsen og med det den indirekte sammenlikningen. Tid til progresjon var < 6 måneder for 24,8% i DG04 og 80,2 % i RAINBOW, men igjen disse pasientene mottok ulik førstelinjebehandling (trastuzumab vs. kjemoterapi) og det er med det vanskelig å tolke disse dataene. Sykdomsutbredelse (antall metastasesteder) er rapportert litt ulikt i de to studiene og dermed vanskelig å sammenligne, mens ECOG status er ganske likt fordelt i de to studiene.

Det er ulikheter i studiepopulasjonen, både basert på inklusjonskriterier og skjevheter i baseline karakteristika som utfordrer antagelsen om sammenlignbarhet. Ukjent HER2 status i RAINBOW, ulik førstelinjebehandling mellom DG04 og RAINBOW samt nesten 10 års forskjell i tidspunkt for studiene vurderer DMP som faktorer som samlet sett kan gi skjevheter og påvirke den relative effektstørrelsen fra den indirekte sammenlikningen. Det er ikke mulig å justere for disse forskjellene i analysen og det er ikke kjent hvordan disse skjevhetene eventuelt påvirker analysen. DMP vurderer at disse forskjellene i sum utfordrer antagelsen om sammenlignbarhet og at evidensen ikke er tilstrekkelig til å etablere relativ effekt av T-DXd sammenliknet med PTX som er dagens standardbehandling i norsk klinisk praksis. Basert på vurderingene over godtar ikke DMP den indirekte sammenlikningen for kvantifisering av relativ effekt mellom T-DXd og kjemoterapi (paklitaksel).

DMPs konklusjon om evidenssyntesen

DMP vurderer at forutsetningen for utbyttbarhet (exchangeability) ikke er oppfylt og godtar ikke den indirekte sammenligningen for kvantifisering av relativ effekt som er basert på DG04 og RAINBOW studiene og ligger til grunn for AZ/DS sin grunnanalyse.

DMP tar utgangspunkt i direkte sammenlignende data fra DG04 studien i metodevurderingen. Dette er en pragmatisk løsning og DMP anerkjenner utfordringen med denne tilnærmingen knyttet til ekstern validitet av studieresultater, ettersom kombinasjonen ramucirumab+paklitaksel som er komparator i DG04 studien ikke er innført og dermed ikke relevant for norsk klinisk praksis. Usikkerhet rundt dette vil belyses i flere analyser.

3. Analysemetode og PICO

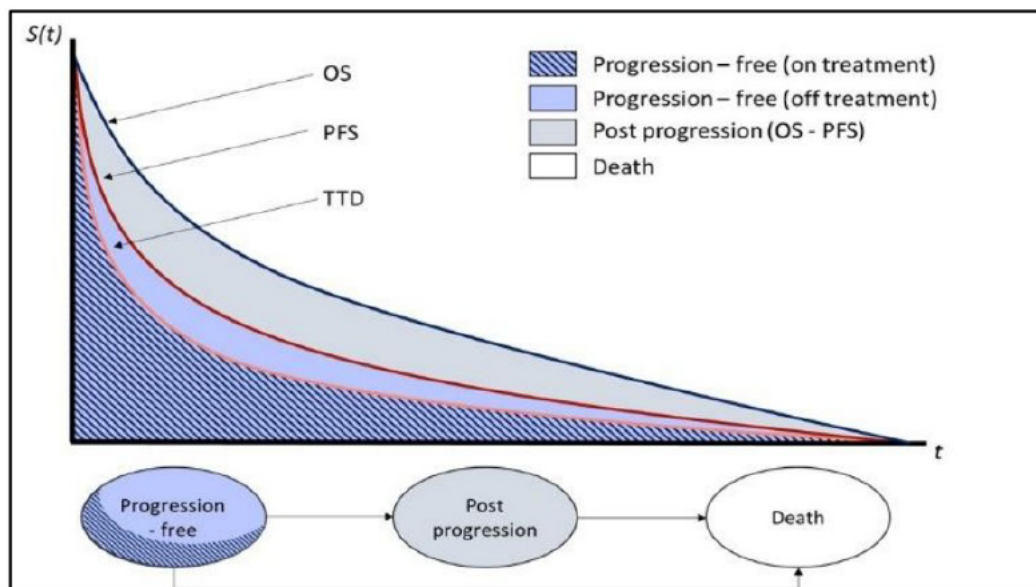
3.1 Problemstilling

Innsendt klinisk dokumentasjon for AZ/DS sin grunnanalyse er, som beskrevet over, basert på en indirekte sammenligning (ITC) med data fra de to fase 3 studiene DG04 og RAINBOW. DMP har vurdert at antagelsen om utbyttharhet (*eng. exchangeability*) ikke er oppfylt og godtar ikke den indirekte sammenligningen for kvantifisering av relativ effekt (kapittel 2). DMP tar derfor utgangspunkt i den direkte sammenlignende studien DG04 for vurdering av relativ effekt, selv om dette utfordrer den eksterne validiteten grunnet feil komparator for norske forhold. AZ/DS har i innsendelsen inkludert en scenarioanalyse der relative effektestimater er basert på DG04 studien, mens komparatorer kostnader er i tråd med det som forventes i norsk klinisk praksis. Det er denne scenarioanalysen som ligger til grunn for DMP sine beskrevne endringer og vurderinger av antagelser i den helseøkonomiske modellen.

3.2 Helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske analysen i Excel er en modell av typen *partitioned survival model* (PSM). Modellen (se Figur 1) består av tre helsetilstander som representerer ulike sykdomsstadier ved avansert HER2-positivt adenokarsinom i ventrikk eller gastroøsofageal overgang:

- *Progresjonsfri*: I dette stadiet har pasienten stabil sykdom og får behandling med enten T-DXd eller kjemoterapi. I modellen starter alle pasientene i dette helsestadiet.
- *Progresdiert sykdom*: I dette stadiet har pasientene progresdiert, og avsluttet den opprinnelige behandlingen.
- *Død*: Et absorberende helsestadium, der pasientene dør.



Figur 1. Modellstruktur – Partitioned survival model (Kilde: Innsendt dokumentasjon).

Tabell 7. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen.

Tema	Beskrivelse
Modelltype	Partitioned survival model
Halvsykluskorrigerings	Ja
Sykluslengde	En uke
Diskonteringsrate	4 % for både helsegevinster og kostnader gjennom hele modellens tidshorisont
Perspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livstid (10 år)

Den helseøkonomiske modellen er basert på effektdata fra ITT-populasjonen fra DG04-studien. Behandlingsvarighet (TTD) og de kliniske effektdataene for PFS og OS er framskrevet basert på DG04-data med parametriske forløpsdatakurver for å estimere relevante kostnader og andel pasienter i helsestadiene progresjonsfri, progrediert sykdom og død gjennom modellens tidshorisont. Forløpsdatakurvene for TTD, PFS og OS i begge behandlingsarmene er modellert uavhengig av hverandre.

Følgende parametriske kurver er tilgjengelig i modellen: eksponentiell, Weibull, log-normal, generalisert gamma, log-logistisk, Gompertz og gamma. AZ/DS sin generelle metode for vurdering av parametrisk kurvetilpasning av forløpsdata til Kaplan-Meierdataene fra DG04, sett opp mot DMPs retningslinjer, er vist i Appendiks 3.

DMPs vurdering

Beskrivelse knyttet til modellstruktur i innsendt dokumentasjon er god og den innsendte modellen er oversiktlig, transparent, og fleksibel. I tillegg samsvarer modellstrukturen med andre helseøkonomiske analyser som er brukt for å belyse kostnadseffektiviteten for avansert kreftsykdom, og er omtrent lik modellstrukturen som ligger til grunn for metodevurderingene av samme legemiddel, ved indikasjoner for avansert og metastatisk brystkreft (16, 17). DMP vurderer den innsendte helseøkonomiske modellen som hensiktsmessig for å belyse kostnadseffektiviteten av T-DXd sammenlignet med kjemoterapi til behandling av voksne pasienter med avansert HER2-positivt adenokarsinom i ventrikkell eller gastroøsofageal overgang som tidligere har fått ett trastuzumab-basert regime. DMP legger til grunn samme modellstruktur som AZ/DS.

Analyseperspektivet, diskonteringsraten og halvsykluskorrigerings er i tråd med DMP sine retningslinjer. Sykluslengde og tidshorisont er rimelig. AZ/DS har i innsendelsen levert tilstrekkelig med dokumentasjon til å kunne vurdere modellen videre med hensyn til framskrivning av relevante effektendepunkter, i samsvar med DMP sine retningslinjer.

DMPs konklusjon om helseøkonomisk modell

DMP vurderer at den innsendte helseøkonomiske modellen er godt egnet til å analysere sykdoms- og behandlingsforløpet, med hensikt å belyse kostnadseffektiviteten av T-DXd, til behandling av voksne pasienter med avansert HER2-positivt adenokarsinom i ventrikkell eller gastroøsofageal overgang som tidligere har fått ett trastuzumab-basert regime. Det er imidlertid flere problematiske forhold knyttet til ekstern validitet av komparatorarm og tilhørende modellering, som vil bli diskutert i kommende kapitler.

DMP legger til grunn samme modellstruktur som AZ/DS i analysen.

3.3 Pasientpopulasjon

3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

Baseline karakteristika for ITT populasjonen i DG04, er presentert i tabellen under. Baselinekarakteristika for DG04 og RAINBOW studiene som brukes i ITC'en som ligger til grunn for AZ/DS sin grunnanalyse, er sammenstilt og presentert i kapittel 2.2.

Generelt var demografi og sykdomskarakteristika godt balansert mellom armene i DG04. I tillegg til karakteristika presentert i tabellen under hadde 27,3 % av totalpopulasjonen i DG04 studien histologisk subtype intestinal, 8,9 % hadde subtype diffus, 3,2 % subtype blandet mens for 60,5 % av pasientene var subtype ikke rapportert/ukjent.

Tabell 8. Baselinekarakteristika for ITT populasjonen i DG04 studien (10).

Karakteristika		T-DXd-arm (N = 246)	RAM + paklitaksel (N = 248)
Kjønn, n (%)	Mann	187 (76)	205 (82,7)
Alder	Median (min, maks)	63,2 (21,1 – 84,1)	64,3 (31,9 – 87)
	< 65 år	140 (56,9)	130 (52,4)
	≥ 65 år	106 (43,1)	118 (47,6)
Etnisitet, n (%)	Hvit	116 (47,2)	130 (52,4)
	Svart	0	2 (0,8)
	Asiatisk	101 (41,1)	97 (39,1)
	Andre	29 (11,8)	19 (7,7)
Primær tumor lokasjon, n (%)	Ventrikk	153 (62,2)	149 (60,1)
	GEJ	93 (37,8)	99 (39,9)
ECOG, n (%)	0	97 (39,4)	88 (35,5)
	1	148 (60,2)	158 (63,7)
	2	1 (0,4)	(0,4)
	Mangler	0	(0,4)
Geografisk region, som startifiseringsfaktor, n (%)	Asia, untatt fastlands-Kina	57 (23,2)	60 (24,2)
	Vest Europa	140 (56,9)	139 (56)
	Fastlands-Kina og resten av verden	49 (19,9)	49 (19,8)
Geografisk region, n (%)	Asia	97 (39,4)	95 (38,3)
	Europa	123 (50)	140 (56,5)
	Resten av verden	26 (10,6)	13 (5,2)
HER2 status, n (%)	IHC2+ og ISH positiv	39 (15,9)	40 (16,1)
	IHC 3+	207 (84,1)	208 (83,9)
	< 6 måneder	61 (24,8)	61 (24,6)

Tid til progresjon på førstelinje behandling, n (%)	≥ 6 måneder	185 (75,2)	187 (75,4)
Antall metastasesteder, n (%)	< 2	73 (29,7)	75 (30,2)
	≥ 2	173 (70,3)	173 (69,8)
Levermetastaser, n (%)		147 (59,8)	158 (63,7)
Hjernemetastaser, n (%)	Ja	16 (6,5)	18 (7,3)
Tidligere behandling med en immunsjekkpunkt hemmer, n (%)		39 (15,9)	38 (15,3)

3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell

Pasientkarakteristikk som inngår i den helseøkonomiske modellen er basert på den vesteuropeiske populasjonen (~56 %) i DG04. Pasientkarakteristika inkludert i den helseøkonomiske analysen er vist i Tabell 9. Effektestimater som inngår i modellen er basert på observert effekt for hele studiepopulasjonen samlet (ITT).

Tabell 9. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen.

Variabel	Inputvariabel	Kilde
Startalder (år)	62 år	DG04 (gjennomsnitt, vesteuropeisk populasjon)
Andel kvinner (%)	21 %	DG04 (vesteuropeisk populasjon)
Kroppsvekt (kg)	72,5 kg	DG04 (gjennomsnitt, vesteuropeisk populasjon)
Kroppsareal (m ²)	1,8 m ²	DG04 (gjennomsnitt, vesteuropeisk populasjon)

3.3.3 Norsk klinisk praksis

Hovedandelen av pasientene i norsk klinisk praksis er menn. De rekrutterte medisinske fagekspertene anslår en gjennomsnittsalder på 65-67 år for pasienter aktuelle for metoden, dvs. pasienter som er i form til å motta behandlingen. Fagekspertene mener eldre/veldig gamle pasienter ikke vil være egnet for denne behandlingen, og det er årsaken til at alder vil være lavere for denne pasientgruppen enn det som er rapportert i Kreftregisteret (73 år) for totalpopulasjonen diagnostisert med kreft i magesekk (2).

Fagekspertene mener en gjennomsnittsvekt på 72,5 kg er rimelig for norske pasienter og anslår at omtrent 70 % av totalt antall pasienter vil ha en vekt som ligger mellom 52-85 kg, omtrent 10 % vil være under 52 kg, omtrent 15 % vil ligge mellom 86 -103 kg og de resterende 5 % vil være over 104 kg, se

Tabell 10.

Tabell 10. Prosentvis fordeling av den angitte pasientpopulasjonen basert på vektintervaller. (Kilde: Rekrutterte medisinske fageksperter).

Vekt (kilogram)	Anslått % fordeling av den angitte pasientpopulasjonen
< 52	10
52 - 68	30
69 - 85	40
86 - 103	15
104 - 120	4
> 121	Sjelden <1%

3.3.4 DMPs vurdering

De rekrutterte medisinske fageksperter bekrefter at pasientpopulasjonen i DG04 i stor grad er relevant og representativ for norsk klinisk praksis, med noen unntak. Det vil være få asiatiske pasienter i norsk klinisk praksis, mens andelen i studien var 40 %. I KEYNOTE-811 studien som sammenlignet pembrolizumab i kombinasjon med trastuzumab pluss kjemoterapi med trastuzumab pluss kjemoterapi hos pasienter med lokalavansert inoperabel eller metastatisk HER-2 positiv gastrisk eller GEJ adenokarsinom med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS $\geq$ 1 hadde pasienter fra geografisk region Asia vesentlig dårligere effekt sammenlignet med vestlig populasjon. Følgelig ble de asiatiske pasientene ekskludert fra analysen i den norske metodevurderingen (ID2023_090). En tilsvarende forskjell ble ikke observert i DG04 (se subgruppeanalyse kapittel 3.6.1.3) hvor forskjellene i subgruppeanalysene er små og ikke statistisk signifikante. AZ/DS har lagt til grunn hele studiepopulasjonen i sin grunnanalyse. Dette støttes av de medisinske fageksperter som vurderer at forskjeller i etnisk sammensetning har begrenset betydning for overførbareheten i denne sammenhengen, da alle pasientene i studiene i hovedsak har sammenlignbar sykdom, biomarkørstatus og behandlingsforløp som i norsk klinisk praksis.

Studien inkluderte ikke pasienter med ECOG 2, men det er sannsynlig at også noen pasienter i denne funksjonsklassen vil bli behandlet i norsk klinisk praksis.

AZ/DS har benyttet pasientkarakteristika fra den vesteuropeiske populasjonen for inputvariabler som inngår i den helseøkonomiske modellen (alder, kjønn, kroppsvekt og kroppsareal) og begrunner det med at denne populasjonen er mer representativ for norsk klinisk praksis. DMP er enig i dette og legger til grunn det samme som AZ/DS.

Alder for relevant pasientpopulasjon er noe høyere i norsk klinisk praksis (gj. snitt. 65-67 år) sammenlignet med vesteuropeisk populasjon i DG04 (gj.snitt 62 år). Median alder i ITT populasjonene var 63,7 år. DMP endrer alder i egne analyser i samsvar med innspill fra fageksperter og legger til grunn 65 år, som også ligger nærmere opp til alder i ITT populasjonen. Kroppsareal forblir det samme som i AZ/DS sin analyse.

DMP vurderer at antatt kroppsvekt er representativ basert på innspill fra rekrutterte medisinske fageksperter. DMP vil imidlertid påpeke at dette estimatet ikke benyttes direkte i den innsende modellen, men brukes av AZ/DS til å beregne en vektfordeling. Forutsetningene og vurderingen knyttet til denne tilnærmingen er nærmere beskrevet i kapittel 3.7.1.

DMPs konklusjon om pasientpopulasjon

Basert på innspill fra de rekrutterte medisinske fagekspertene vurderer DMP ITT-populasjonen i DG04 som tilstrekkelig representativ for pasientene i norsk klinisk praksis. DMP legger til grunn det samme som AZ/DS i den helseøkonomiske analysen (pasientkarakteristika for den vesteuropeiske populasjonen), men justerer alder til 65 år.

3.4 Intervensjon

3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabell 11. Karakteristikk ved intervensjon (Kilde: innsendt dokumentasjon, (10, 18))

	Klinisk dokumentasjon	Helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis
Dosering	6,4 mg/kg én gang hver 3. uke (21-dagers syklus)	6,4 mg/kg én gang hver 3. uke (21-dagers syklus)	Det antas at T-DXd vil doseres i henhold til preparatomtalen.
Administrasjonsform	Intravenøs	Intravenøs	Intravenøs
Behandlingsvarighet	Til progresjon eller uakseptabel toksisitet. Median 5,4 måneder.	TTD-data framskrevet med generalisert gamma-funksjon. Median i hht. framskrivning 6,2 måneder	Til progresjon eller uakseptabel toksisitet
Relativ doseintensitet (%)	90,2 %	90,2%	Ukjent
Premedisinering og/eller samtidig behandling	Kombinasjon av kvalmestillende midler som deksametason sammen med en 5-HT3 reseptorantagonist eller en NK1-reseptorantagonist, ble anbefalt i henhold til protokollen. Andel ikke angitt.	Ikke inkludert	Ifølge preparatomtalen bør pasienten premedisineres før hver dose av T-DXd med kombinasjonsregime (f.eks. deksametason med enten 5-HT3 reseptorantagonist og/eller NK1 reseptor antagonist) for å forebygge kjemoterapiindusert kvalme og oppkast.
Påfølgende behandling	65,1 % av total andel som progredierte mottok påfølgende behandling etter progresjon: FOLFIRI 10 % Irinotekan 8 % Nivolumab 7 % Paklitaksel 24 % RAM + paklitaksel 40 % Trifluridin/tipiracil 10 %	50% av de som progredierer mottar påfølgende behandling i modellen. Fordeling: Paklitaksel 80% Irinotekan 10% FOLFIRI 10% Varighet: Paklitaksel 10 uker Irinotekan 13 uker FOLFIRI 9 uker	Medisinske fagekspert rekruttert til oppdraget angir at omtrent 50 % av pasienter som progredier antas å være aktuelle for påfølgende behandling. For pasienter som har fått T-DXd i 2. linje vil hovedandelen få taksaner (paklitaksel) i påfølgende linje. En begrenset andel vil få irinotekan.

3.4.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen

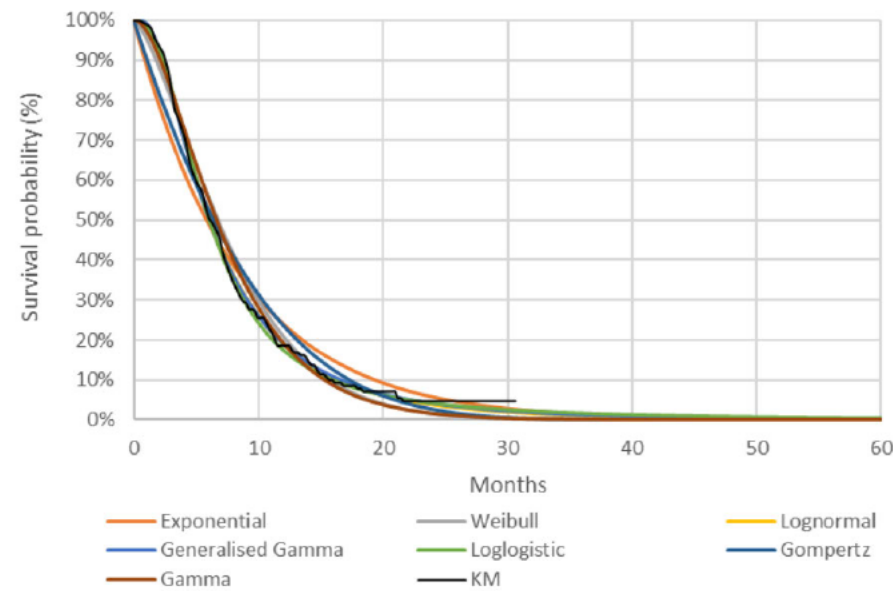
Behandlingsvarighet

Ved datakutt 24-10-2024 var 18,9% av pasientene fortsatt på behandling med T-DXd.
Tabell 12 viser hvilke undersøkelser AZ/DS har gjort for å støtte opp om sine valg for framskrivning av behandlingsvarighet (TTD) for T-DXd utover den observerte studieperioden:

Tabell 12. Framskrivning av behandlingsvarighet av T-DXd i AZ/DS sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).

AZ/DS sin analyse	
Grunnanalyse	Modellert uavhengig med fullparametrisering av KM-data ved bruk av generalisert gamma funksjon
Kurvevalg basert på:	
Proporsjonal hasard (PH)	Testing av proporsjonal hasard-antagelsen gjennom log-kumulativt hasardplott og Schoenfeld residualplott, se Appendiks 3.
Accelerated failure time (AFT)	Testing av om accelerated failure time (AFT) modell er passende gjennom Quantile-Quantile-plot, se Appendiks 3.
Vurdering av ekstrapolering	Antatt å følge lignende form som PFS-kurven. Deretter vurdering av visuell og statistisk tilpasning basert på AIC/BIC, se Appendiks 3.

AZ/DS vurderte T-DXd-framskrivning ved statistisk tilpasning, visuell tilpasning knyttet til observerte data (DG04) og klinisk plausibilitet. AZ/DS mener at antagelsen om proporsjonale hasarder ikke holder, og har derfor valgt å framskrive TTD med individuelt tilpassede kurver (Appendiks 3). Figur 2 presenterer de ulike distribusjonene for framskrivning av TTD basert på DG04 data i den innsendte modellen knyttet til T-DXd armen. AIC og BIC verdier til de respektive kurvene er vist i Appendiks 3.

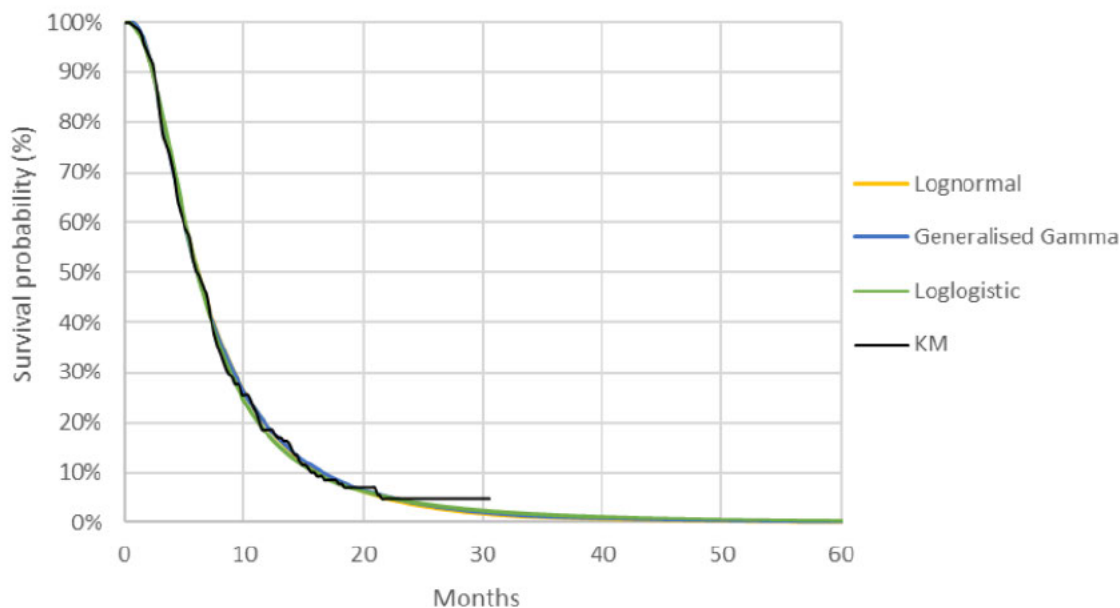


Figur 2. Distribusjoner (alle) for framskrivning av TTD for T-DXd basert på DG04-data og KM data fra DG04-studien (Kilde: Innsendt dokumentasjon)

AZ/DS utelukket eksponentiell, Weibull-, Gompertz- og gammafordelingen i sin grunnanalyse basert på tilhørende AIC og BIC verdier, se Tabell 40. Log-normal, generalisert gamma og log-logistisk ble derfor vurdert videre. Disse fordelingene ble sammenlignet med den observerte KM-kurven, hvor AZ/DS konkluderte med at alle viste en relativt identisk trend og god tilpasning til de observerte dataene,

presentert i Figur 3. Videre argumenterer AZ/DS for at hasardfunksjonene, «smoothed» og «unsmoothed» (Appendiks 3), for T-DXd og kjemoperapi viser en økende separasjon etter ca. 12 mnd. På bakgrunn av dette mener AZ/DS at den generaliserte gammafordelingen fremstår som mest egnet til å reflektere utviklingen av hasardrater over tid. I tillegg mener AZ/DS at denne distribusjonen opprettholder forskjellen som blir observert mellom PFS og TTD. På bakgrunn av dette ble generalisert gamma valgt for T-DXd i AZ/DS sin grunnanalyse.

I sammenheng med antagelsen om at behandlingen stopper ved sykdomsprogresjon, er TTD-kurven i modellen begrenset av PFS-kurven.



Key: TTD: time-to-treatment discontinuation; T-DXd: trastuzumab deruxtecan

Figur 3. Log-normal, generalisert gamma og log-logistisk distribusjoner basert på DG04-data og KM data fra DG04 (Kilde: Innsendt dokumentasjon)

3.4.3 DMPs vurdering

DMP legger til grunn at bruk og dosering av T-DXd vil være i tråd med preparatomtalen i egne analyser.

Dosering og RDI

Dosering av T-DXd er høyere enn i andre indikasjoner (6,4 mg/kg vs 5,4 mg/kg i brystkreft og NSCLC(16, 17)). Gjennomsnitt relativ doseintensitet (RDI) i DG04 studien var 90,2 %, svært lik fase 2 studien DG02 hvor gjennomsnitt RDI var 89,7 % for T-DXd. IKER er sensitiv for denne parameteren, og DMP mener det er rimelig å legge RDI fra studien til grunn i egne analyser.

Behandlingsvarighet

DMP vurderer at framskrivning av TTD med individuelt tilpassede kurver er hensiktsmessig fordi antagelsen om proporsjon hasard ikke ansees være oppfylt. Videre er DMP enig i at log-normal, generalisert gamma og log-logistisk framskrivning av TTD har god visuell og matematisk tilpasning sammenlignet med de øvrige framskrivningskurvene. De utvalgte framskrivningsfunksjonene viser alle god tilpasning over hele tidsperioden, og produserer svært lik total QALY gevinst. Ved maksimal AUP øker eller synker IKER med 18 000 kroner ved valg av henholdsvis log-logistisk eller log-normal, gitt AZ/DSs analyse. DMP legger til grunn det samme, generalisert gamma, som AZ/DS i egne analyser.

Påfølgende behandling

AZ/DS sine antagelser knyttet til påfølgende behandling etter T-DXd er oppsummert i Tabell 11. I tråd med innspill fra de rekrutterte medisinske fagekspertene legger DMP i egne analyser til grunn at 50 % av pasienter som opplever progresjon vil motta påfølgende behandling. Dette samsvarer med analysen til AZ/DS. De medisinske fagekspertene mener at taksaner (paklitaksel) vil dominere behandlingen, men at en liten andel vil motta irinotekan. På bakgrunn av dette har DMP justert fordelingen i den innsendte modellen, og legger i analysene til grunn en fordeling på 90 % paklitaksel og 10 % irinotekan for pasienter som får påfølgende behandling etter progresjon på T-DXd.

I T-DXd armen fikk om lag 40 % av pasientene ramucirumab pluss paklitaksel som påfølgende behandling i studien, en behandling som ikke er relevant for norsk klinisk praksis. Det er usikkert hvordan dette påvirker overlevelse i intervensjonsarmen og med det overførbarheten til norsk klinisk praksis.

DMP legger også til grunn samme antatte behandlingsvarighet knyttet til påfølgende behandling i analysene som AZ/DS sin grunnanalyse, i samsvar med innspill fra rekrutterte medisinske fageksperter.

DMPs konklusjon om intervensjon

DMP legger i all hovedsak til grunn det samme som AZ/DS i sine analyser, men endrer sammensetningen av legemidler knyttet til påfølgende behandling.

3.5 Komparator

3.5.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

DMP har vurdert at kjemoterapi (taksaner og irinotekan-baserte regimer) er relevant komparator for metodevurderingen (Kapittel 1.4). Videre har DMP i Kapittel 2.2 vurdert at det ikke foreligger tilstrekkelig evidens for å etablere relativ effekt av T-DXd mot kjemoterapi (paklitaksel). Som en pragmatisk løsning benytter DMP data fra DG04 studien som et utgangspunkt for å utforske kostnadseffektivitet ved ulike anslag for relativ effekt, men legger til grunn dagens standardbehandling (kjemoterapi) i norsk klinisk praksis for beregning av kostnader. Tabellen under presenterer innsendt dokumentasjon, basert på DG04 studien og helseøkonomisk analyse med komparator relevant for norske forhold.

Tabell 13. Karakteristikk ved komparator i DG04 studien, den innsendte helseøkonomiske modellen og norsk klinisk praksis (Kilde: preparatomtale, (10), innsendt dokumentasjon).

	Klinisk dokumentasjon (DG04 studien)	Helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis
Dosering	Ramucirumab (RAM) 8 mg/kg på dag 1 og 15 av en 28-dagers syklus Paklitaksel 80 mg/m ² på dag 1, 8 og 15 i en 28-dagers syklus	Docetaksel: 75 mg/m ² hver 3. uke Paklitaksel: 80 mg/m ² ukentlig Irinotekan monoterapi: 350 mg/m ² hver 3. uke FOLFIRI Fluorouracil: 2800 mg/m ² hver 2. uke Irinotekan: 180 mg/m ² hver 2. uke Leucovorin (kalsiumfolinat): 400 mg/m ² hver 2. uke	Paklitaksel 80 mg/m ² ukentlig Irinotekan monoterapi 180 mg/m ² hver 14. dag eller 350 mg/m ² hver 3. uke FOLFIRI Fluorouracil: 2800 mg/m ² hver 2. uke Irinotekan: 180 mg/m ² hver 2. uke kalsiumfolinat: 400 mg/m ² hver 2. uke
Fordeling av ulike behandlingsregimer	Ikke relevant	Paklitaksel 30% Docetaksel 17,5 % Irinotekan 10% FOLFIRI 42,5 %	De rekrutterte fagekspertene skisserer følgende fordeling: Paklitaksel: 40-50 % FOLFIRI 40 % Irinotecan monoterapi <10 %
Administrasjonsform	Begge gis intravenøst	Intravenøst	Intravenøst
Behandlingsvarighet	Til progresjon eller uakseptabel toksisitet. Median 4,6 måneder (RAM + paklitaksel) i DG04-studien. Median 12 uker for paklitaksel i RAINBOW-studien.	TTD-data framskrevet med generalisert gamma-funksjon. Median i hht. framskrivning 3,7 måneder.	Til progresjon eller uakseptabel toksisitet
Relativ doseintensitet (%)	Ikke rapportert fra studien. 93 % for paklitaksel basert på RAINBOW studien.	Paklitaksel 93 % Docetaksel 90 %* Irinotekan 90 %* FOLFIRI 100 % [#]	Ikke kjent
Premedisinering og/eller samtidig behandling	Ikke angitt	Ikke inkludert	Individuelt tilpasset og ved behov.

Påfølgende behandling	Andel og fordeling ikke angitt. 25,8 % mottok et antistoff-legemiddelkonjugat i form av T-DXd (21 %) eller disitamab vedotin/RC48 (4,8 %; kun tilgjengelig i Kina)	50 % av de som progredierer mottar påfølgende behandling i modellen. Fordeling: Paklitaksel 54 % Irinotekan 13 % FOLFIRI 33 % Varighet: Paklitaksel 10 uker Irinotekan 13 uker FOLFIRI 9 uker	Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget angir at omtrent 50 % av pasienter som progredierer antas å være aktuelle for påfølgende behandling. Ifølge fagekspertene er taksan – og irinotekanbaserte regimer aktuelle. Påfølgende behandling er basert på hva pasienten fikk i 2. linje, dvs. hvis pasienten fikk irinotekanbasert behandling i 2. linje byttes til taksaner i 3. linje og motsatt.
-----------------------	---	---	---

*Basert på (19)

#RDI ikke rapportert

3.5.2 Implementering av komparator(er) i den helseøkonomiske modellen

Den innsendte modellen fra AZ/DS baserte komparatorarmen på en gruppe legemidler, som representerer ulike kjemoterapier som blir gitt i norsk klinisk praksis. Sammensetningen av legemidlene, standardbehandling (kjemoterapi), i den innsendte modellen, dosering til de tilhørende kjemoterapiene, og andre antagelser som ligger til grunn er presentert i Tabell 13.

Behandlingsvarighet

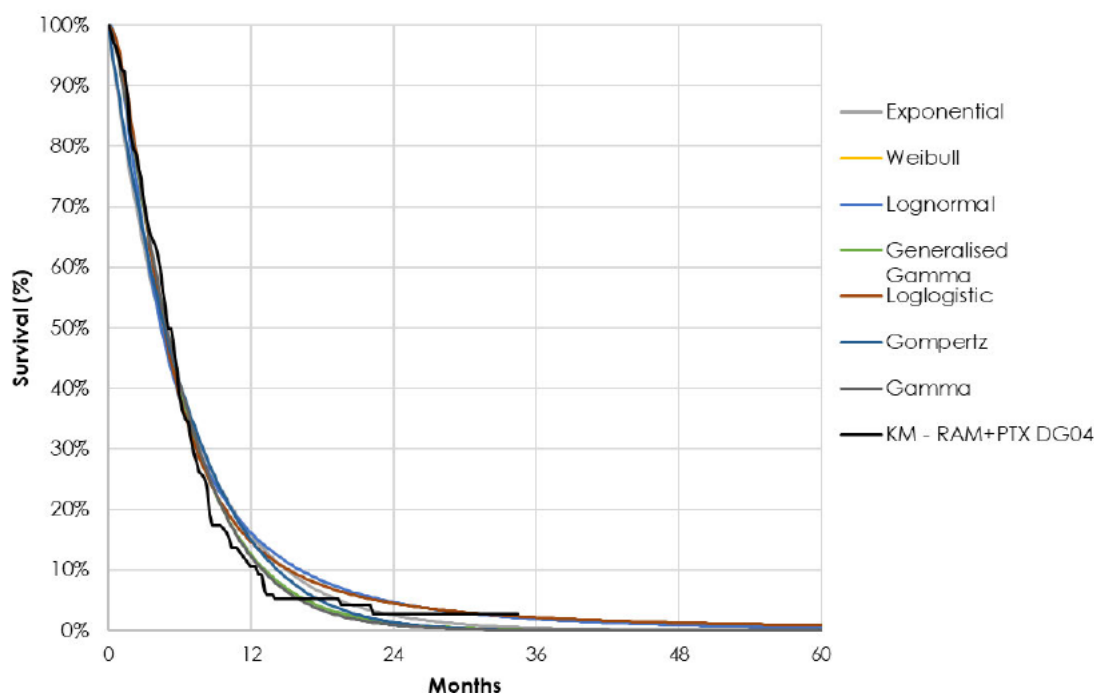
Ved datakutt 24-10-2024 var 18,5 % av pasientene fortsatt på behandling med komparator (RAM + paklitaksel) i DG04-studien. Tabell 14 viser hvilke undersøkelser AZ/DS har gjort for å støtte opp om sine valg for framskrivning av behandlingsvarighet (TTD) for komparatorarmen (RAM+paklitaksel) utover den observerte studieperioden:

Tabell 14. Framskrivning av behandlingsvarighet av komparatorarmen i DG04-studien i AZ/DS sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).

AZ/DS sin analyse	
Grunnanalyse	Modellert uavhengig med fullparametrisering av KM-data ved bruk av generalisert gamma funksjon
Kurvevalg basert på:	
Proporsjonal hasard (PH)	Testing av proporsjonal hasard-antagelsen gjennom log-kumulativt hasardplott og Schoenfeld residualplott. Plottene er vist i Appendiks 3.
Accelerated failure time (AFT)	Testing av om accelerated failure time (AFT) modell er passende gjennom Quantile-Quantile-plot. Plott er vist i Appendiks 3.
Vurdering av ekstrapolering	Antatt å følge lignende form som PFS-kurven. Deretter vurdering av visuell og statistisk tilpasning basert på AIC/BIC, se Appendiks 3.

Som beskrevet i kapittel 3.4.2, ble TTD framskrevet med individuelt tilpassede kurver til behandlingsarmene. Framskrivningen av komparatorarmen i den innsendte modellen er basert på data fra DG04-studien. De ulike distribusjonskurvene er vist i Figur 4. AZ/DS valgte å bruke samme framskrivningsfunksjon for både intervensjonsarmen og komparatorarmen, dvs. generalisert gamma, uten å redegjøre nærmere for modellvalget.

TTD standard of care



Figur 4. Distribusjoner for framskrivning av TTD for komparatorarmen (PTX+RAM) basert på DG04-data (Kilde: Innsendt dokumentasjon).

3.5.3 DMPs vurdering

Dosering, RDI og sammensetning av komparatorarmen (kjemoterapi)

De rekrutterte medisinske fagekspertene har bekreftet at doseringen som AZ/DS har benyttet i modellen er i tråd med norsk klinisk praksis.

AZ/DS har lagt til grunn at 30 % får paklitaksel, 17,5 % docetaksel, 10 % irinotekan og 42,5 % FOLFIRI i fordeling av kjemoterapiregimer i komparatorarmen. De rekrutterte fagekspertene anslår at omtrent 50 % mottar paklitaksel, 40 % FOLFIRI og <10 % irinotekan monoterapi, sammenlignbart med det AZ/DS har benyttet i grunnanalysen. DMP justerer sammensetningen av kjemoterapiregimer basert på innspill.

RDI for paklitaksel, og irinotekan er hentet fra RAINBOW og litteraturen. En RDI på 100 % for FOLFIRI er AZ/DSs egen antagelse. DMP mener verdiene virker rimelige og legger dette til grunn i egne analyser.

Behandlingsvarighet

I AZ/DS sin grunnanalyse ble samme framskrivningskurve, generalisert gamma, benyttet for framskrivning av TTD i komparatorarmen som i intervensjonsarmen. DMP vurderer dette som fornuftig, basert på god visuell tilpasning over hele tidsperioden, samt støtte fra AIC- og BIC- kriteriene. Blant de utvalgte framskrivningsfunksjonene har imidlertid gammafordelingen den laveste AIC-verdien, mens generalisert gamma har den nest laveste, med en forskjell på 1,3 poeng. Endring i QALY gevinst endres lite mellom de

utvalgte framskrivningskurvene og legger derfor til grunn det samme som AZ/DS, dvs. generalisert gamma funksjon i egne analyser.

Behandlingsvarighet i analysen til DMP er basert på DG04-data. Som beskrevet tidligere er ramucirumab en del av komparatorarmen i DG04, men er ikke innført i Norge. Komparatorregimene gis til progresjon eller uakseptabel toksisitet, og en redusert effekt i komparatorarmen kan dermed tenkes å redusere behandlingsvarigheten noe sammenlignet med det som er observert for kombinasjonsbehandlingen i studien. I en av tilnærmingene som benyttes for å korrigere for ramucirumab-bidraget i komparatorarmen (DMPs Analyse 3) utføres en justering av TTD, sammen med en justering av komparatorarmen knyttet til PFS og OS. Dette beskrives og vurderes nærmere i kapittel 3.6.1.1.

Påfølgende behandling

I samsvar med intervensjonsarmen og innspill fra de rekrutterte medisinske fagekspertene, legger DMP til grunn at 50 % av pasientene som progredierer i kjemoterapi-armen mottar påfølgende behandling. Dette er i tråd med AZ/DS sin grunnanalyse. AZ/DS sin antatte fordeling av påfølgende behandling er presentert i Tabell 13. De medisinske fagekspertene anslår at fordelingen av behandlingsregimer i 3.linje vil speile 2.linje, dvs. at pasienter som har mottatt irinotekanbasert behandling i 2. linje i hovedsak vil gå over til taksaner i 3. linje, og tilsvarende motsatt. På bakgrunn av dette legger DMP til grunn en fordeling på 50 % paklitaksel, 40 % FOLFIRI og 10 % irinotekan som påfølgende behandling i komparatorarmen i analysene.

DMP legger til grunn samme antatte behandlingsvarighet som AZ/DS knyttet til påfølgende behandling, i tråd med innspill fra de medisinske fagekspertene.

DMPs konklusjon om komparator

DMP legger i all hovedsak til grunn det samme som AZ/DS, men endrer sammensetningen av kjemoterapiregimer i komparator og påfølgende behandling.

En av de fire analysene DMP presenterer, Analyse 3, justerer TTD for å simulere en korrigering av effekt av ramucirumab, dette beskrives nærmere i kapittel 3.6.1.1.

3.6 Kliniske utfallsmål

Under presenteres relativ effekt og helserelatert livskvalitet for T-DXd sammenlignet med ramucirumab i kombinasjon med paklitaksel (RAM + paklitaksel), basert på resultater fra DG04 studien. Resultater for uønskede medisinske hendelser er hentet fra DG04 studien samt litteratursøk (for kjemoterapiregimer).

3.6.1 Relativ effekt

Datakutt for analysen av effektdata var 24-10-2024. Median oppfølgingstid var da 16,8 måneder for T-DXd og 14,4 måneder for RAM + paklitaksel.

Tabellen under presenterer effektresultater for relevante utfallsmål fra DG04 studien. I den helseøkonomiske modellen inngår følgende utfallsmål for relativ effekt: totaloverlevelse (OS) og progresjonsfri overlevelse (PFS). Sammenhengen mellom relativ effekt i klinisk dokumentasjon og modellert relativ effekt i helseøkonomisk analyse er beskrevet og vurdert for de to utfallsmålene i delkapitlene under.

Tabell 15. Effektresultater fra DG04 studien (ITT populasjonen). (Kilde: Innsendt dokumentasjon og (10))

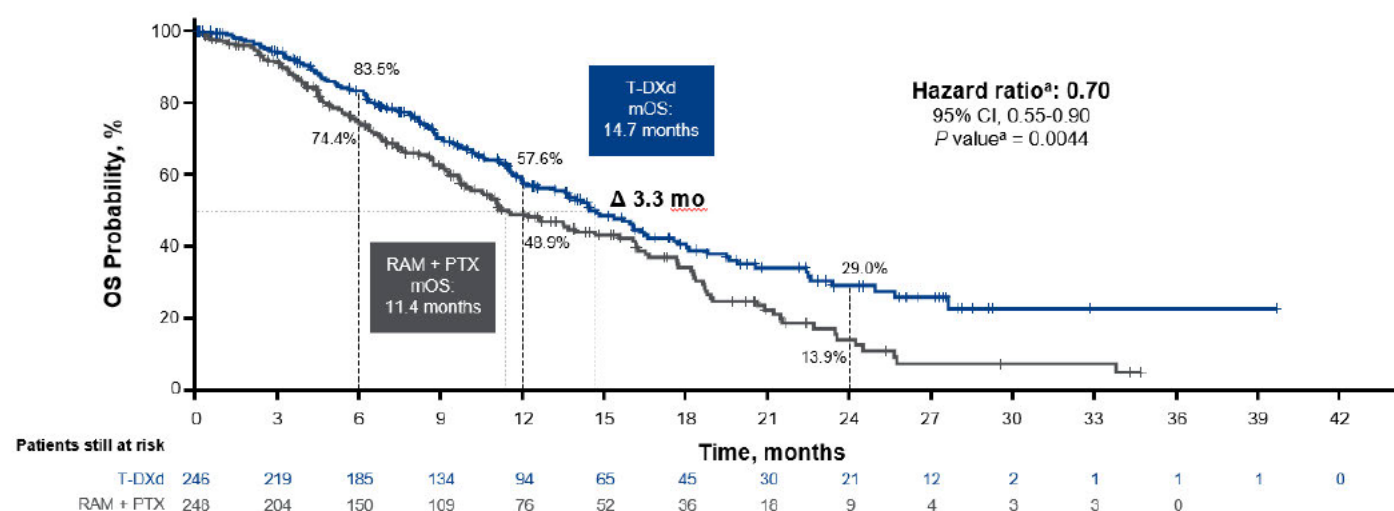
	T-DXd (N =246)	RAM+paklitaksel (N=248)
Totaloverlevelse (OS)		
Antall hendelser (n)	124	142
Median (95 % KI), måneder	14,7 (12,1 - 16,6)	11,4 (9,9 - 15,5)
HAZ/DSard ratio (95 % KI)	0,70 (0,55 - 0,90)	
P-verdi	0,004	
Antall pasienter i live over tid		
6 måneder, % (95 % KI)	83,5 (78,0 - 87,7)	74,4 (68 - 79,9)
12 måneder, % (95 % KI)	57,6 (50,3 - 64,2)	48,9 (41,5 - 55,9)
24 måneder, % (95 % KI)	29,0 (21,3 - 37,2)	13,9 (7,8 - 21,8)
Progresjonsfri overlevelse (PFS)		
Antall hendelser	166	156
Median (95 % KI), måneder	6,7 (5,6 - 7,1)	5,6 (4,9 - 5,8)
HAZ/DSard ratio (95 % KI)	0,74 (0,59-0,92)	
P-verdi	0,007	
Antall pasienter i live og progresjonsfri over tid		
6 måneder, % (95 % KI)	52,6 % (45,7 - 59,1)	41,5 (34,3 - 48,7)
12 måneder, % (95 % KI)	22,9 (16,9 - 29,6)	13,6 (8,4 - 20)
Bekreftet objektiv respons rate, n/total (%)		
Antall pasienter med respons (%)	104/235 (44,3)	69/237 (29,1)
Komplett respons (CR) (%)	7/235 (3,0)	3/237 (1,3)
Partiell respons (PR) (%)	97/235 (41,3)	66/237 (27,8)

Stabil sykdom (SD) (%)	112/235 (47,7)	111/237 (46,8)
Varighet av respons		
Median (95 % KI), måneder	7,4 (5,7 – 10,1)	5,3 (4,1 – 5,7)
6 måneder, % (95 % KI)	58 (47 – 68)	36 (24 – 48)
12 måneder, % (95 % KI)	30 (19 – 41)	15 (7-26)

3.6.1.1 Primært utfallsmål: Totaloverlevelse (OS)

Innsendt klinisk dokumentasjon

Ved datakutt for analysen var median OS i T-DXd-armen 14,7 (95 % KI:12,1-16,6) måneder sammenlignet med 11,4 (95 % KI: 9,9 - 15,5) måneder for RAM pluss paklitaksel armen. Hasard ratio var 0,70 (95 % KI: 0,55 - 0,90). Ved hhv. 12 og 24 måneder var 57,6 % og 29 % av pasientene i live i T-DXd-armen sammenlignet med 48,9 % og 13,9 % i RAM pluss paklitaksel-armen.



Figur 5. Kaplan-Meier plott for totaloverlevelse (ITT populasjonen i DG04) (10).

Justering av komparatorarm som følge av behandlingsbytte

I DG04 komparatorarmen mottok totalt 64 pasienter (25,8 %) anti-HER2 ADC (antibody-drug conjugate) behandling etter avsluttet studiebehandling, dvs. enten T-DXd (21 %) eller disitamab vedotin/RC48 (4,8 %). Sistnevnte er kun godkjent/tilgjengelig i Kina. I DG04 studieprotokollen var behandlingsbytte fra den randomiserte behandlingen ikke tillatt. Behandling med T-DXd eller disitamab vedotin/RC48 etter avsluttet studiebehandling i komparatorarmen var en del av lokal klinisk praksis og AZ/DS har ikke informasjon om årsaken til at pasientene avsluttet studiebehandling (progresjon eller andre årsaker).

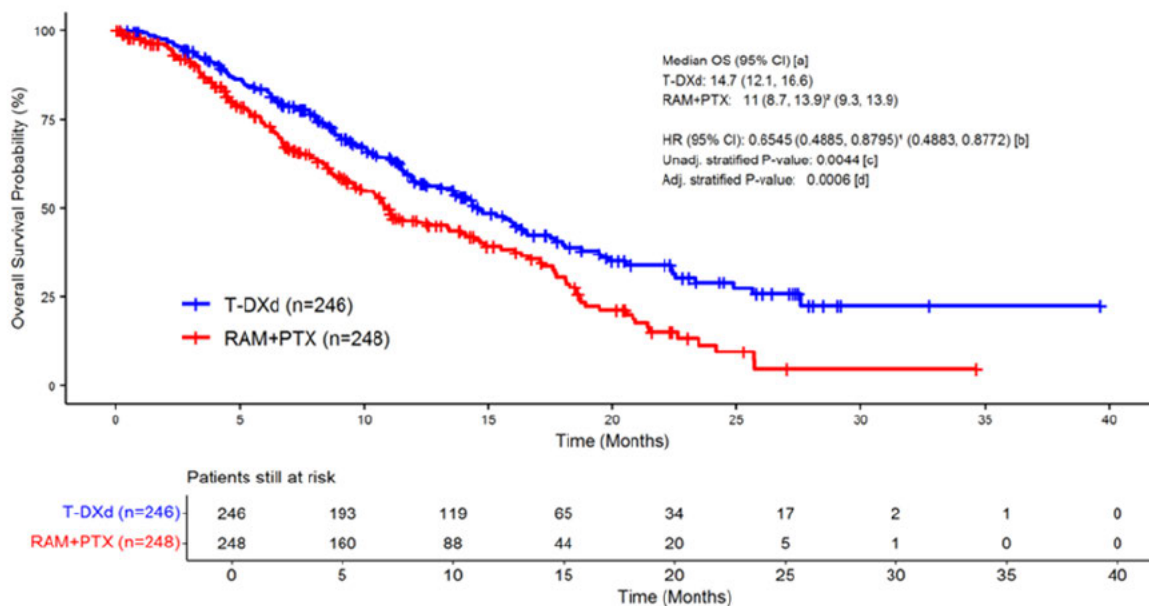
AZ/DS har justert komparatorarmen for bruk av T-DXd og RC48 etter avsluttet studiebehandling (behandlingsbytte). AZ/DS argumenterer for at metoden Rank Preserving Structural Failure Time Model (RPSFTM) uten resensurering er best egnet justeringsmetode. Det er et valg i modellen å endre til RPSFTM med resensurering. Behandlingsbytte er også utforsket og analysert med metoden IPCW, men denne er ikke inkludert som et valg i modellen.

DMP har etterspurt oversikt over tidspunkt for behandlingsbytte for hver pasient, pasientkarakteristika for pasienter som byttet over versus pasienter som ikke byttet over, samt pasientens responsstatus før

behandlingsbytte. Ifølge AZ/DS er ikke denne informasjonen tilgjengelig siden behandlingsbytte ikke var en del av studieprotokollen.

Tabell 16. Tabellen under viser resultater for komparatorarmen uten overkrysning og etter justering med de ulike metodene (kilde: innsendt dokumentasjon).

	No crossover adjustment N=248	RPSFTM with re-censoring N=248	RPSFTM without re-censoring N=248	IPCW no weight truncation N=248
Crossover from RAM+PTX to T-DXd or RC48:				
Median OS: RAM+PTX (months)	11.43	11.01	11.01	11.14
95% CI	[9.86, 15.51]	[8.48, 13.44]	[8.67, 13.90]	[9.66, 16.59]
Stratified Cox proportional hAZ/DSard model				
HR	0.70	0.67	0.65	0.67
95% CI	[0.55, 0.90]	[0.50, 0.88]	[0.49, 0.88]	[0.51, 0.88]
Crossover from RAM+PTX to T-DXd:				
Median OS: RAM+PTX (months)	11.43	11.04	11.04	11.14
95% CI	[9.86, 15.51]	[8.57, 13.90]	[9.59, 14.15]	[9.66, 16.10]
Stratified Cox proportional hAZ/DSard model				
HR	0.70	0.69	0.66	0.69
95% CI	[0.55, 0.90]	[0.53, 0.89]	[0.50, 0.88]	[0.53, 0.90]



Figur 6. KM plott for OS – komparatorkurve justert for overkrysning til T-DXd eller RC48, RPSFTM uten resensurering (kilde: innsendt dokumentasjon).

Implementering av OS i helseøkonomisk modell

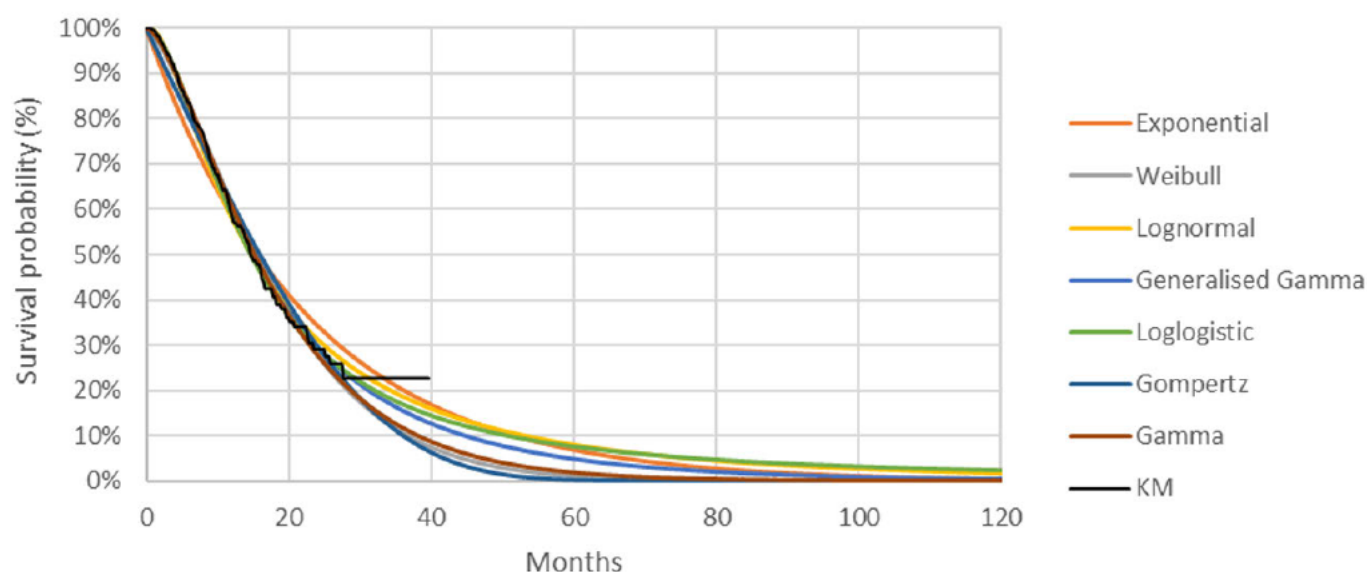
Ved siste datakutt var 50,4 % og 57,3 % av pasientene i henholdsvis intervensjons- og komparatorarmen døde. Tabell 17 viser hvilke undersøkelser AZ/DS har gjort for å støtte opp om sine valg for framskrivning av OS utover den observerte studieperioden:

Tabell 17. Framskrivning av OS i AZ/DS sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).

AZ/DS strAZ/DS Seneca sin analyse	
Grunnanalyse	Antakelse om proporsjonal hasard (PH) holder ikke. Behandlingsarmer modellert uavhengige av hverandre ved fullparametrisering av KM-data ved bruk av generalisert gamma funksjon.
Kurvevalg basert på:	
Proporsjonal hasard (PH)	Testing av proporsjonal hasard-antagelsen gjennom log-kumulativt hasardplott og Schoenfeld residualplott. Plottene er vist i Appendiks 3.
Accelerated failure time (AFT)	Testing av om accelerated failure time (AFT) modell er passende gjennom Quantile-Quantile-plot. Plott er vist i Appendiks 3.
Vurdering av ekstrapolering	AIC, BIC, visuell inspeksjon og klinisk plausibilitet ga grunnlag for kurvevalg, se Appendiks 3.

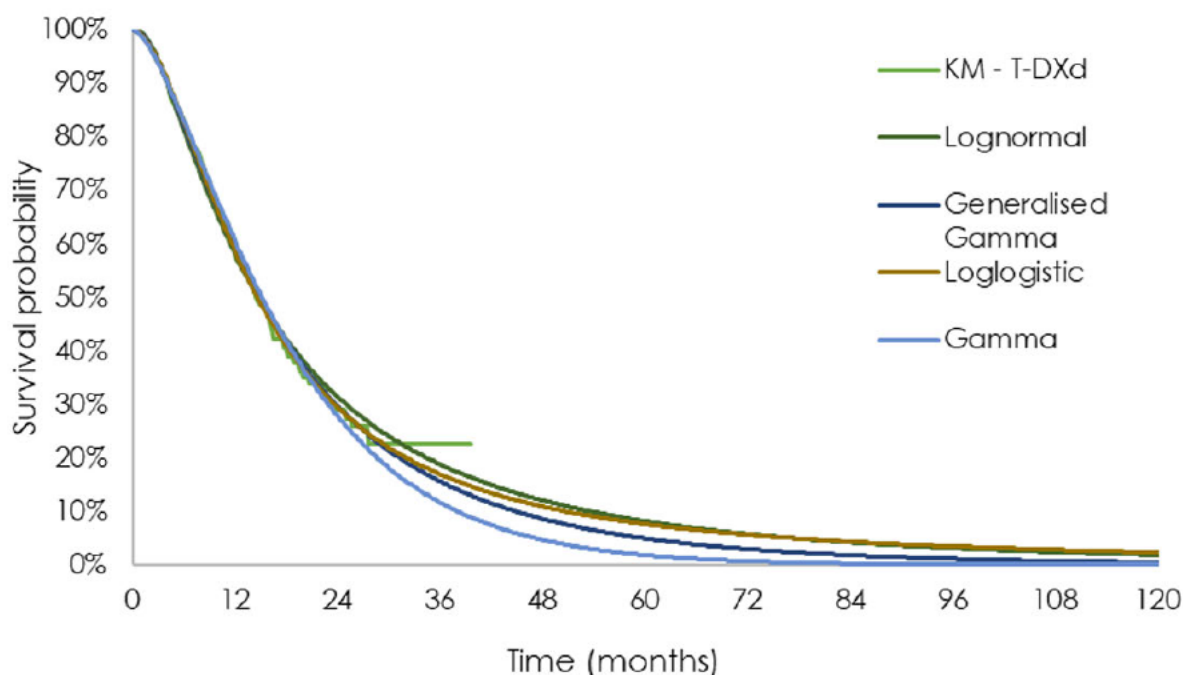
T-DXd-armen

De ulike framskrivningskurvene for OS vurdert av AZ/DS, knyttet til intervensjonsarmen basert på data fra DG04 er presentert i Figur 7.



Figur 7. KM-data for OS for T-DXd fra DG04-studien, sammen med alle tilpassede parametriske fordelinger. (Kilde: innsendt dokumentasjon).

AZ/DS har valgt å sammenligne log-normal, generalisert gamma, gamma og log-logistisk, basert på AIC og BIC verdiene til de ulike funksjonene og den beste visuelle tilpasningen for OS-data fra intervensjonsarmen i DG04-studien, (< 3 AIC og BIC verdier). De utvalgte distribusjonene er vist i Figur 8.



Figur 8. KM-data for OS for intervensjonsarmen i DG04-studien med tilhørende parametriske modelltilpasninger (log-normal, generalisert gamma, log-logistisk og generalisert gamma).

AZ/DS vurderer videre visuell tilpasning av KM-data knyttet til intervensjonsarmen, som viser at log-normal og log-logistisk har en relativt lik trend, med noe avvik mellom ca. 18 til 50 måneder. AZ/DS mener at begge distribusjonene har en relativt lang hale, som ifølge AZ/DS tilsier at en andel av pasienter overlever ut over tidshorisonten. Generalisert gamma følger de nevnte kurvene fram til ca. måned 30, og deretter avviker der kurven (generalisert gamma) estimerer at nesten alle pasienter har dødd innen 8 år (96 måneder). Gamma modellen har den bratteste nedgangen etter 18 mnd, der de fleste er døde etter 6 år (72 måneder).

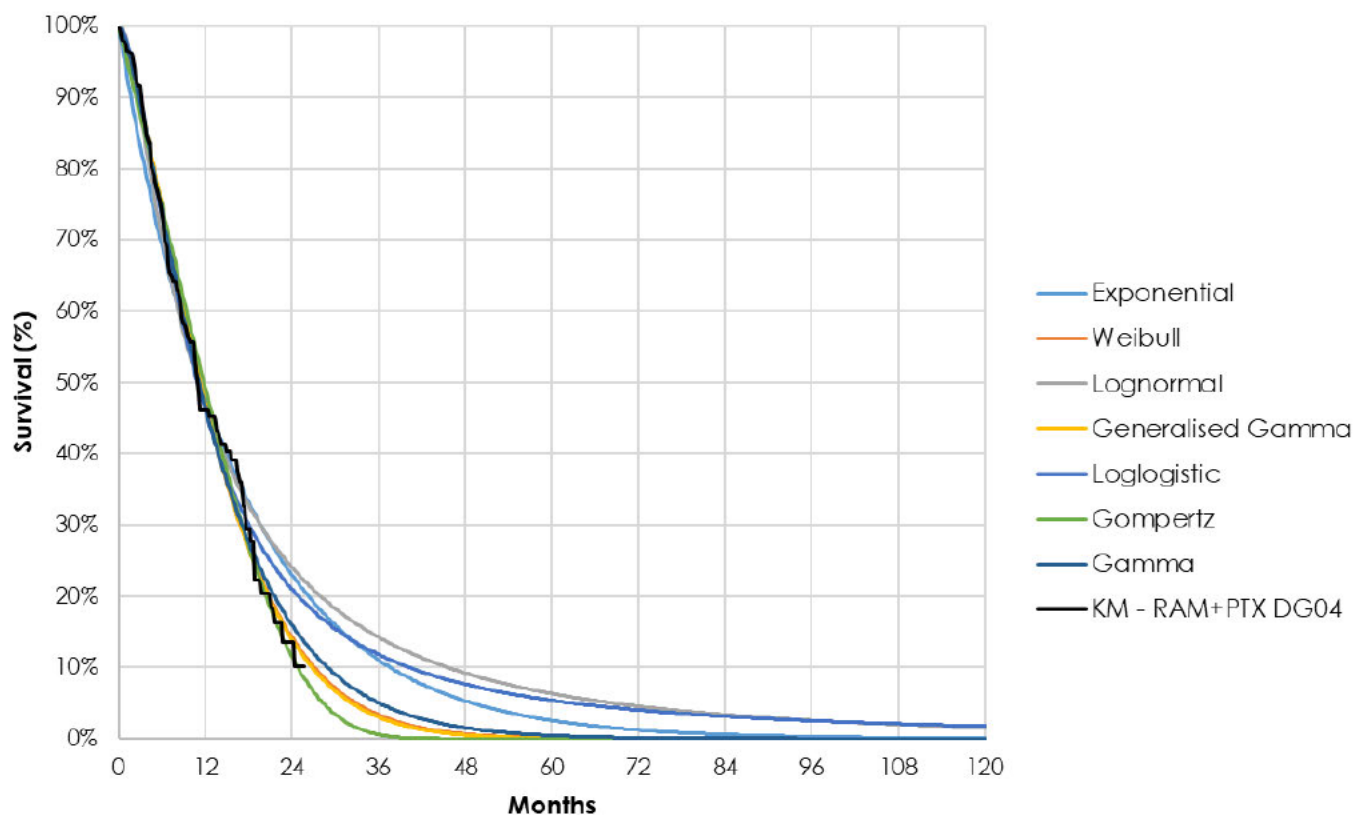
Formen på de observerte hasardene, presentert i Appendiks 3, mener AZ/DS viser til ikke-monotone former som er konsistent med modeller for «accelerated failure time» (AFT), som log-logistisk, log-normal og generalisert gamma, som også ga den beste statistiske tilpasningen. AZ/DS sammenligner videre den visuelle tilpasningen ved bruk av hasardplots fra den enarmede studien DG02, presentert i Appendiks 3, som også er i likhet med mønsteret som ble observert for PFS, øker risikoen for død for T-DXd først før den avtar over tid.

AZ/DS argumenterer for at T-DXd kan bidra til en høyere andel lagtidsoverlevende ved å redusere risikoen for død over tid og gi pasienter mulighet til å motta ytterligere behandlingslinjer etter sykdomsprogresjon, sammenlignet med kjemoterapi. På bakgrunn av dette mener AZ/DS at de utvalgte kurvene, som initialt viser en bratt reduksjon i overlevelse før de gradvis går over til en mindre bratt nedgang over tid som til slutt reflekterer en liten undergruppe av lagtidsoverlevende, er best representativt for klinisk praksis, og har derfor valgt generalisert gamma-modellen i sin analyse.

Kjemoterapi-armen

AZ/DS gjennomførte en vurdering av de ulike distribusjonsmodellene for framskrivning av OS for kjemoterapi-armen, basert på data fra komparatorarmen i DG04-studien, som er justert for behandlingsbytte ved bruk av RPSFTM uten resensurering. Framskrivningskurvene er presentert i Figur 9.

OS standard of care



Figur 9. KM-data for OS for RAM+PTX fra DG04-studien, justering for behandlingsbytte RPSFTM uten resensurering, sammen med alle tilpassede parametriske fordelinger. (Kilde: innsendt dokumentasjon).

AZ/DS argumenterer for at risikoen for død forventes å øke over tid for komparatorarmen, i tråd med mønsteret observert for RAM+paklitaksel i DG04-studien (Appendiks 3). Derfor ble framskrivningskurver med økende risiko prioritert av AZ/DS. Gompertz-modellen ble ekskludert av AZ/DS fordi den ga for pessimistiske prognoser med en for bratt økning i dødsrisiko over tid. AZ/DS beskriver at gamma modellen ble ansett som klinisk plausibel, da den viser en bratt innledende økning i risiko, etterfulgt av en utfasing, som de mener samsvarer med sykdomsforløp fra eksterne data og OS-mønsteret i RAINBOW-studien. AZ/DS mener at Weibull og generalisert gamma modellene viser relativt lik tilpasning, men med en vedvarende økende risiko, som kan reflektere sykdomsforløpet for de fleste pasienter under dagens standardbehandling, men som risikerer å undervurdere langtids-overlevelse. Alle tre modellene estimerer en median totaloverlevelse (OS) på rundt 10 måneder, der gamma modellen gir den laveste medianen (9,7 måneder vs. 9,9 måneder, Appendiks 3). AZ/DS mener at gamma funksjon best reflekterer klinisk praksis, som ble valgt i deres analyse.

DMPs vurdering

Overlevelsesdata er forholdsvis modne i begge armene med en robust og signifikant overlevelsesgevinst i favør av T-DXd-armen. Det er svært mye sensurering i begge armene som utgjør en usikkerhet i forhold til endelig størrelse på effektestimatene, spesielt etter 12 måneder. AZ/DS har informert om at det ikke er flere planlagte datakutt fra studien. Median overlevelse i den enarmede studien DG02 som inkluderte en

tilsvarende pasientpopulasjon behandlet med T-DXd var 12,1 måneder (95 % KI: 9,4 – 15,4), sammenlignbar med det som er rapportert i DG04 for T-DXd-armen (median 14,7, 95 % KI: 12,1 - 16,6).

De rekrutterte medisinske fageksperter understreker at det er et klart klinisk behov for metoden i denne pasientgruppen. Videre påpeker de at prognosen etter progresjon på trastuzumab-basert førstelinjebehandling er dårlig, og behandlingsalternativene er begrensede. De kommenterer også at T-DXd viser en klart bedre overlevelse sammenlignet med RAM pluss paklitaksel som er en sterk komparator sammenlignet med norsk klinisk praksis, og vurderer effektestimater fra DG04 som klinisk robust.

Justering for overkrysning

Siden behandlingsbytte ikke var inkludert som en del av studieprotokollen finnes det heller ikke objektive kriterier for mekanismen for behandlingsbytte, dvs. hverken årsak til eller tidspunkt for når pasientene byttet behandling. AZ/DS har definert behandlingsbytte «når pasienter som opprinnelig ble tildelt RAM + paklitaksel (komparator) bytter til T-DXd under gjennomføringen av studien». Dette er en lite presis definisjon som ikke gir den nødvendige informasjonen som trengs for justering av komparatorarm. I tillegg til at tidspunkt for behandlingsbytte mangler, finnes det heller ikke sammenlignende data på pasientkarakteristika for pasienter som byttet over og de som ikke byttet over samt responsstatus ved behandlingsbytte. Dette er data som benyttes i de forskjellige justeringsmetodene, og DMP vurderer at det er sentrale mangler som gjør at det ikke er mulig å validere antagelsene for valg av metode og antagelser som ligger til grunn for valgt justeringsmetode (RPSFTM uten resensurering) i AZ/DS sin analyse.

RPSFTM-modellen bygger på forutsetningen om en felles behandlingseffekt («common treatment effect»), noe som innebærer at behandlingseffekten av T-DXd antas å være lik både for de som byttet fra RAM + paklitaksel til T-DXd, og for de som opprinnelig ble randomisert til T-DXd, dvs. uavhengig av tidspunktet for oppstart av behandlingen. Dette er en svært sterk antagelse og DMP mener, basert på tilgjengelig data, at det ikke er grunnlag for å si at antagelsen holder og kan derfor ikke vurdere om metoden er valid.

AZ/DS presenterer en tilleggsanalyse hvor metoden IPCW er benyttet for å justere for behandlingsbytte, men IPCW analysen er ikke inkludert som et valg i den helseøkonomiske analysen. DMP vurderer at det ikke er grunnlag for å velge IPCW pga. manglende informasjon om konfunderende faktorer og justering av disse og har derfor heller ikke validert denne analysen.

Basert på vurderingene over godtar ikke DMP noen av analysene for justering for behandlingsbytte.

Framskrivning av totaloverlevelse

DMP vurderer at framskrivning av OS med individuelt tilpassede kurver er hensiktsmessig. DMP legger til grunn samme framskrivningsfunksjon, gamma, for komparatorarmen, i tråd med AZ/DS sin analyse. Denne vurderingen er basert på statistisk og visuell tilpasning (Appendiks 3).

Videre for T-DXd-armen er DMP enig i at log-normal, generalisert gamma, gamma og log-logistisk framskrivning gir god visuell og matematisk tilpasning sammenlignet med de andre framskrivningskurvene. De utvalgte kurvene viser alle en god og relativt lik tilpasning til KM-data, dvs. fram til omtrent måned 24, men simulerer deretter relativt ulik langtidsoverlevelse. DMP vurderer at det er usikkerhet knyttet til langtidsantagelsene for intervensjonsarmen, som også resulterer i betydelig forskjeller i total QALY-gevinst.

Totale QALYs går ned med omtrent 0,11 ved valg av gamma relativt til generalisert gamma, mens totale QALYs øker med 0,1 ved valg av log-normal eller log-logistisk framskrivning relativt til generalisert gamma. Årsaken til dette er at generalisert gamma, log-logistisk og log-normal framskrivningskurver alle antar en gruppe langtidsoverlevende. Generalisert gamma antar en noe lavere andel langtidsoverlevende enn de to andre.

DMP mener det er rimelig å anta at behandling med T-DXd fører til en overlevelsesgevinst sammenlignet med kjemoterapi, også utover de observerte studiedataene, men at det er knyttet stor usikkerhet til hvor lenge disse pasientene vil være i live. Dette bekreftes av de rekrutterte medisinske fagekspertene. På bakgrunn av dette mener DMP at den mest realistiske tilnærmingen er å modellere tilsvarende nedgang i begge armer. Basert på dette vurderer DMP derfor at den klinisk mest realistiske tilnærmingen er å benytte gamma-framskrivningsfunksjonen for T-DXd-armen, i samsvar med komparatorarmen, da det mangler data utover studieperioden som støtter en ytterligere OS-gevinst (langtidsoverlevelse) for T-DXd-armen sammenlignet med komparator. DMP vurderer videre at denne framskrivningen kan medføre en underestimert av T-DXd og benytter, som beskrevet under, ulike tilnærminger i flere analyser for å beskrive usikkerheten knyttet til langtidsoverlevelse.

Justering for effekt av RAM

Som vurdert og konkludert i kapittel 2 er komparatorarmen (RAM + paklitaksel) i DG04 ikke i tråd med det som benyttes i norsk klinisk praksis, siden ramucirumab ikke er innført i Norge, og standard behandling er kun kjemoterapi (se kapittel 2). RAINBOW-studien rapporterer en effekt av RAM + paklitaksel sammenlignet med paklitaksel alene i pasienter med avansert ventrikkelfrekst eller adenokarsinom i GEJ (men ikke selektert for HER2-positivitet). Selv om DMP vurderte at den innsendte indirekte sammenligningen mellom T-DXd-armen (intervensjon) i DG04 og paklitaksel-armen (komparator) i RAINBOW-studien fra AZ/DS som ikke valid (kapittel 2), mener DMP det allikevel er rimelig å anta at effekten av komparatorarmen i DG04 er overestimert pga. bidraget fra ramucirumab, sammenlignet med forventninger til norsk klinisk praksis. De rekrutterte medisinske fagekspertene støtter også dette. Det er imidlertid svært usikkert hvor stort dette effektbidraget av ramucirumab er. For å håndtere noe av usikkerheten knyttet til effekten av ramucirumab gjennom justering av relativ effekt presenterer DMP tre ulike analyser som belyser dette (Analyse 2-4). Analyse 1 er basert på DG04-studien. Analysene 2-4 modellerer potensiell ramucirumab-effekt basert på ulike metodiske tilnærminger, med formål om å illustrere spekteret av usikkerhet knyttet til komparatorarmen i DG04, sett i kontekst av norsk klinisk praksis.

Analyse 1

Analyse 1 vil kun være basert på DG04-effektdata, dvs. ingen ramucirumab-effektjustering. Det betyr at kostnader er representative for norsk klinisk praksis, men ikke den relative effekten. Ettersom ramucirumab er en del av komparatorarmen i DG04, men ikke norsk klinisk praksis, vurderer DMP at denne analysen vil overestimere effekten av komparatorarmen. Inkrementell total estimert QALY-gevinst i denne analysen er 0,27 for T-DXd sammenlignet med kjemoterapi. Sannsynligvis er denne QALY-gevinsten underestimert for en norsk setting.

Analyse 2

I denne analysen modellerer DMP en mer optimistisk framskrivning for T-DXd-armen ved bruk av generalisert gamma-funksjon, som øker relativ effekt og fungerer som en proxy for både en mer optimistisk framskrivning av OS og en ramucirumab-effektjustering. Framskrivning av komparatorarmen er som i analyse 1. Dette resulterer i en høyere inkrementell nytte sammenlignet med analyse 1. DMP understreker at denne tilnærmingen kun er ment som en pragmatisk tilnærming for å korrigere analysen for et ukjent effektbidrag fra ramucirumab i komparatorarmen og gi en noe høyere andel langtidsoverlevelse i T-DXd-armen. Effektjusteringen av ramucirumab i denne analysen resulterer i en økt inkrementell QALY på 0,11 sammenlignet med analyse 1.

Analyse 3

I den helseøkonomiske modellen er det inkludert en analyse basert på den indirekte sammenligningen beskrevet i kapittel 2, hvor det er mulig å anvende en fast HR for å justere effekt i komparatorarmen. DMP

har som en pragmatisk tilnærming benyttet oppsettet i modellen til å justere HR-verdiene for å simulere en RAM-effektjustering og relativ OS effekt-justering. Analyse 3 tar utgangspunkt i analyse 2, og modeller en proxy effektjustering ved å nedjustere de ekstrapolerte kurvene for TTD, OS og PFS med 10 %, noe som resulterer i en økt inkrementell QALY på 0,07 sammenlignet med analyse 2. Dette tilsvarer en økt inkrementell QALY på 0,18 sammenlignet med analyse 1.

Analyse 4

I denne analysen gjøres en effektjustering for ramucirumab bidraget ved å legge til grunn enn mer pessimistisk overlevelse for komparatorarmen. Framskrivning for T-DXd er som for analyse 1. Som en proxy for effektjustering av ramucirumab benytter DMP KM-data fram til måned 24 for kvantifisering av inkrementell nytte, og legger deretter til grunn en antagelse om at alle pasientene i komparatorarmen er døde etter dette tidspunktet. Tilnærmingen følger samme prinsipp som i analyse 2, men i dette tilfellet justeres nytten for komparatorarmen ned i stedet for å modellere intervensjonsarmen opp. QALY gevinsten sammenlignet med analyse 1 øker med 0,10.

DMP vurderer at den inkrementelle nytten som hentes ut i analyse 1 er lavere enn det man vil forvente i norsk klinisk praksis hvor ramucirumab ikke er innført og at analysen er vurdert som konservativ grunnet OS framskrivning. DMP vurderer at denne analysen er mindre egnet for beslutning om innføring da relativ effekt anses å være underestimert og IKER dermed overestimert.

For å belyse usikkerheten i relativ effektstørrelse har DMP forsøkt å justere for effektbidraget fra ramucirumab i komparatorarmen og en mer optimistisk OS framskrivning gjennom tre ulike tilnærminger (Analyse 2-4 beskrevet over). DMP understreker at alle disse tre analysene er pragmatiske tilnærminger med tilhørende ukjent grad av usikkerhet knyttet til modellering og den relative effektstørrelsen. DMP vurderer at ingen av de tre analysene er mer plausible enn de andre, men de presenteres som en støtte for beslutningstager. I en tidligere metodevurdering utført av DMP, basert på RAINBOW-studien som undersøkte effekt og sikkerhet av RAM + paklitaksel sammenlignet med paklitaksel alene i pasienter med avansert ventrikelkreft eller adenokarsinom i GEJ (men ikke selektert for HER2-positivitet), ble en total QALY-gevinst på 0,09 estimert ved bruk av ramucirumab sammenlignet med paklitaksel (12).

DMPs konklusjon om framskrivning av totaloverlevelse

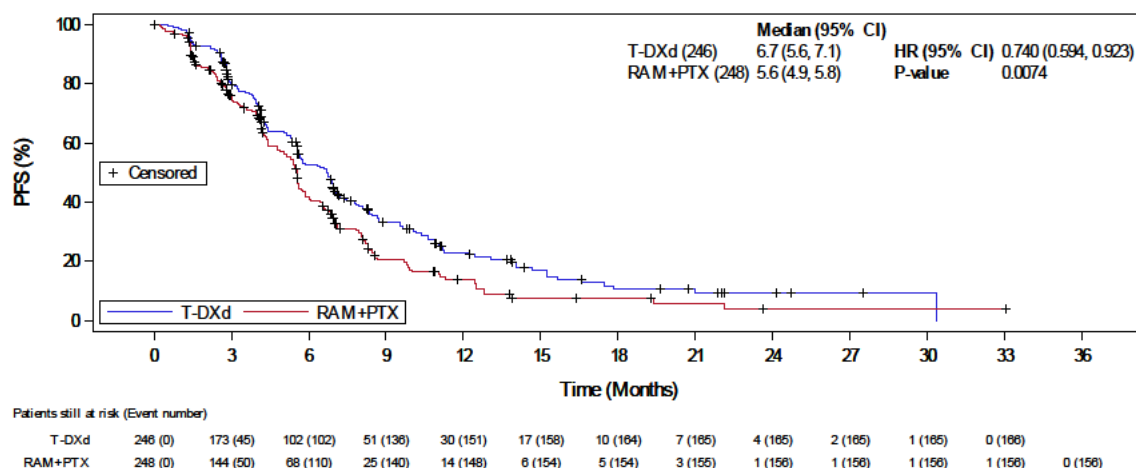
DMP endrer følgende i AZ/DS sin grunnanalyse:

- Inkluderer ikke justering for behandlingsbytte
- Ekstrapolering av T-DXd-armen endres til gammafunksjon (analyse 1 og 4)
- DMP presenterer fire ulike analyser hvor analyse 1 er basert på DG04 data, mens analyse 2-4 inkluderer ulike tilnærminger for å håndtere usikkerheten knyttet til effekten av ramucirumab i komparatorarmen og overførbarhet til norsk klinisk praksis, samt en mer optimistisk framskrivning av OS.

3.6.1.2 Sekundært utfallsmål: Progresjonsfri overlevelse (PFS)

Innsendt klinisk dokumentasjon

Ved datakutt for analysen var median PFS i T-DXd-armen 6,7 (95 % KI: 5,6 - 7,1) måneder sammenlignet med 5,6 (95 % KI: 4,9 - 5,8) måneder for RAM pluss paklitaksel-armen. Hasard ratio var 0,74 (95 % KI: 0,594 - 0,923). Ved hhv. 6 og 12 måneder var 52,6 % og 22,9 % av pasientene uten PFS hendelse i T-DXd-armen sammenlignet med 41,5 % og 13,6 % i RAM + paklitaksel-armen.



Figur 10. Kaplan-Meier plott for progresjonsfri overlevelse (ITT populasjonen i DG04) (10).

Implementering av PFS i helseøkonomisk modell

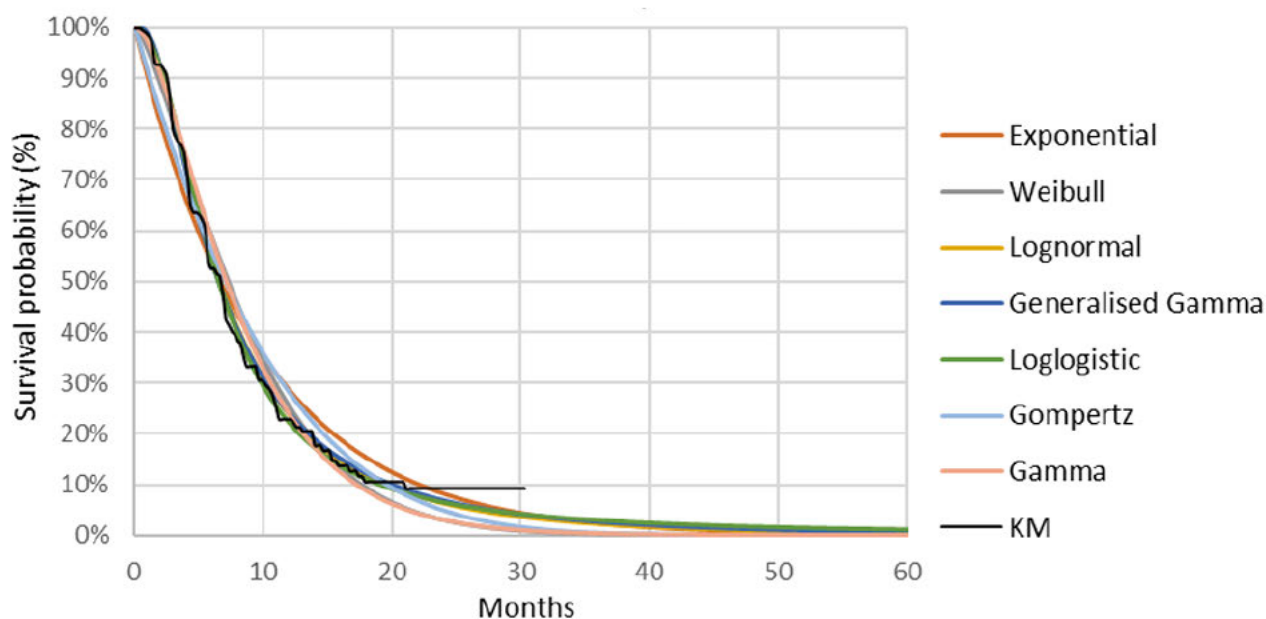
Ved siste datakutt hadde 67 % (166 hendelser) og 63 % (156 hendelser) av pasientene i henholdsvis intervensjons- og komparatorarmen progrediert (10). Tabell 18 viser hvilke undersøkelser AZ/DS har gjort for å støtte opp om sine valg for framskrivning av PFS utover den observerte studieperioden:

Tabell 18. Framskrivning av PFS i AZ/DS sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).

Firma sin analyse	
Grunnanalyse	Antakelse om proporsjonal hasard (PH) holder ikke. Behandlingsarmer modellert uavhengige av hverandre ved fullparametrisering av KM-data ved bruk av generalisert gamma funksjon.
Kurvevalg basert på:	
Proporsjonal hasard (PH)	Testing av proporsjonal hasard-antagelsen gjennom log-kumulativt hasardplott og Schoenfeld residualplott. Plottene er vist i Appendiks 3.
Accelerated failure time (AFT)	Testing av om accelerated failure time (AFT) modell er passende gjennom Quantile-Quantile-plot. Plott er vist i Appendiks 3.
Vurdering av ekstrapolering	AIC, BIC, visuell inspeksjon og klinisk plausibilitet ga grunnlag for kurvevalg, se Appendiks 3.

T-DXd-armen

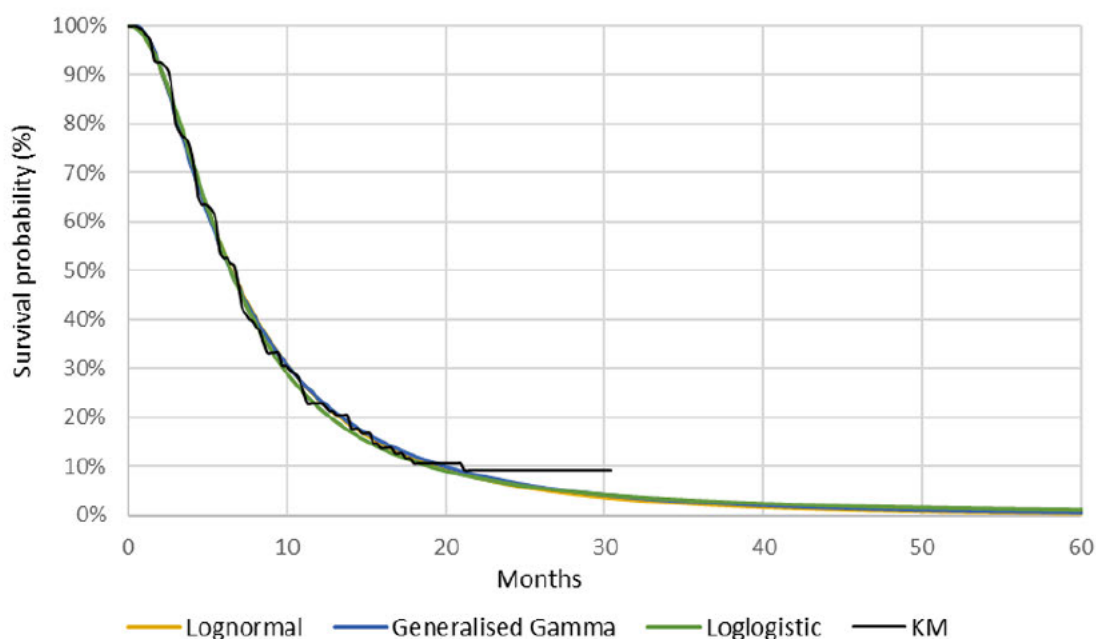
AZ/DS har vurdert de ulike distribusjonsmodellene for framskrivning av PFS i T-DXd-armen basert på data fra intervensjonsarmen i DG04-studien. Framskrivningskurvene for PFS i T-DXd-armen er vist i Tabell 11.



Figur 11. KM-data for PFS for T-DXd fra DG04-studien, sammen med alle tilpassede parametriske fordelinger. (Kilde: innsendt dokumentasjon).

Basert på AIC og BIC verdiene til de ulike funksjonene mener AZ/DS at log-normal, log-logistisk og generalisert gamma distribusjonene gir de beste tilpasningene for intervensjonsarmen basert på DG04-data (Appendiks 3). Distribusjonene eksponentiell, Weibull, Gompertz og gamma ble derfor ekskludert fra videre vurdering.

Videre visuell vurdering av KM-data for T-DXd viser at de utvalgte modellene har en relativt lik trend (Figur 12).

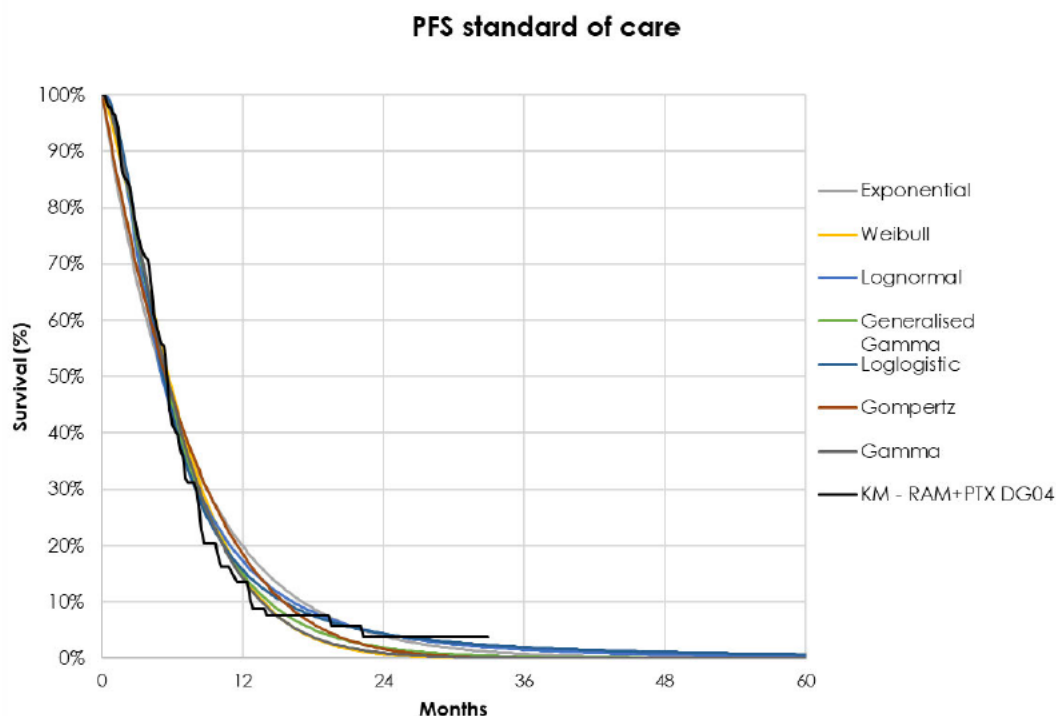


Figur 12. KM-data for PFS for intervensjonsarmen i DG04-studien med tilhørende parametriske modelltilpasninger (log-normal, generalisert gamma og log-logistisk).

Klinisk plausibilitet ble videre vurdert av AZ/DS basert på PFS-hasardraten (Appendiks 3). For T-DXd observeres en avtagende hasardrate for PFS over tid etter en tidlig topp, mens hasarden for RAM+PTX armen forblir relativt parallell før den stiger til en topp mot slutten av oppfølgingstiden, som også ble observert i RAINBOW studien (Appendiks 3), der det er en separasjon av hasardene mot slutten av oppfølgingstiden. Ved å sammenligne studieresultatene med modellerte hasardfunksjonene for generalisert gamma, log-normal og log-logistisk, viser log-normal og log-logistisk at hasardratioene samles over tid (Appendiks 3). På bakgrunn av konklusjonen til AZ/DS om at generalisert gamma vil fange opp den forventede separasjonen av hasardene i DG04 mellom behandlingsarmene best, ble denne valgt som framskrivningskurve i AZ/DS sin analyse for intervensjonsarmen.

Komparator-armen

AZ/DS sin vurdering av distribusjonsmodellene for framskrivning av PFS for kjemoterapi-armen var basert på data fra komparatorarmen i DG04-studien. Framskrivningskurvene for PFS knyttet til kjemoterapi-armen i den innsende modellen er vist i Figur 13.



Figur 13. KM-data for PFS fra komparatorarmen i DG04-studien sammen med alle tilpassede parametriske fordelinger. (Kilde: innsendt dokumentasjon).

På lik linje som T-DXd-armen argumenterte AZ/DS for at log-normal, log-logistisk og generalisert gamma distribusjonene gir best tilpasninger, og de ble derfor valgt som utgangspunkt for videre analyser. Framskrivningskurven i AZ/DS sin analyse for PFS knyttet til komparatorarmen ble antatt å følge samme distribusjon som intervensjonsarmen, dvs. generalisert gamma, men AZ/DS har ikke gitt en nærmere begrunnelse for valget.

DMPs vurdering

PFS data er modne, med en signifikant større PFS gevinst i T-DXd-armen sammenlignet med RAM + paklitaksel-armen. Det er usikkerhet knyttet til overførbarheten av den relative effektstørrelsen til norsk klinisk praksis siden ramucirumab ikke er innført og i bruk i Norge. DMP vurderer det som sannsynlig

basert på innspill fra de kliniske fagekspertene og studiedata fra RAINBOW studien, at den relative effektstørrelsen er noe større i klinisk praksis hvor dagens standardbehandling er kjemoterapi.

AZ/DS argumenterer for at undersøkelsene de har gjort for proporsjonalitet indikerer at antakelsen om proporsjonal hasard sannsynligvis ikke holder. *Schoenfeld-residualene* fra Cox-modellen viser variasjon over tid, med en noe økende HR (Appendiks 3) og log-kumulativ hasard plott viser tidsperioder som ikke følger rette og parallelle linjer. På bakgrunn av dette er DMP enige i at PFS-kurvene bør modelleres uavhengig av hverandre.

DMP vurderer at framskrivningsmodellene for intervensjonsarmen og valget mellom log-normal, log-logistisk og generalisert gamma, er hensiktsmessige basert på både statistisk og visuell tilpasning. Ettersom de utvalgte framskrivningsfunksjonene gir relativt lik QALY gevinst i intervensjonsarmen, og derfor ingen betydelig endring i IKER, vurderer DMP at modellvalget mellom de valgte funksjonen har begrenset betydning for resultatene. Som AZ/DS har beskrevet, vil generalisert gamma funksjonen fange opp den forventede separasjonen av hasardene mellom behandlingsarmene best, som observert i DG04 og RAINBOW. DMP støtter derfor bruk av generalisert gamma-funksjonen.

DMP legger videre til grunn samme framskrivningsfunksjon, generalisert gamma, for komparatorarmen, i tråd med intervensjonsarmen og AZ/DS sin grunnanalyse. Denne vurderingen er basert på statistisk og visuell tilpasning (Figur 13), samt minimale forskjeller i total QALY gevinst for de vurderte kurvene.

Framskrivning av PFS i analysene til DMP er basert på DG04-data. Som beskrevet tidligere er ramucirumab en del av komparatorarmen i DG04, men den er som sagt ikke innført i Norge. For å korrigere for effektbidraget fra ramucirumab har DMP utført en justering av komparatorarmen knyttet til PFS, sammen med en justering av komparatorarmen knyttet til TTD og OS, i en av analysene som DMP presentere (Analyse 3). Dette er beskrevet og vurdert i kapittel 3.6.1.1.

DMPs konklusjon om framskrivning av progresjonsfri overlevelse

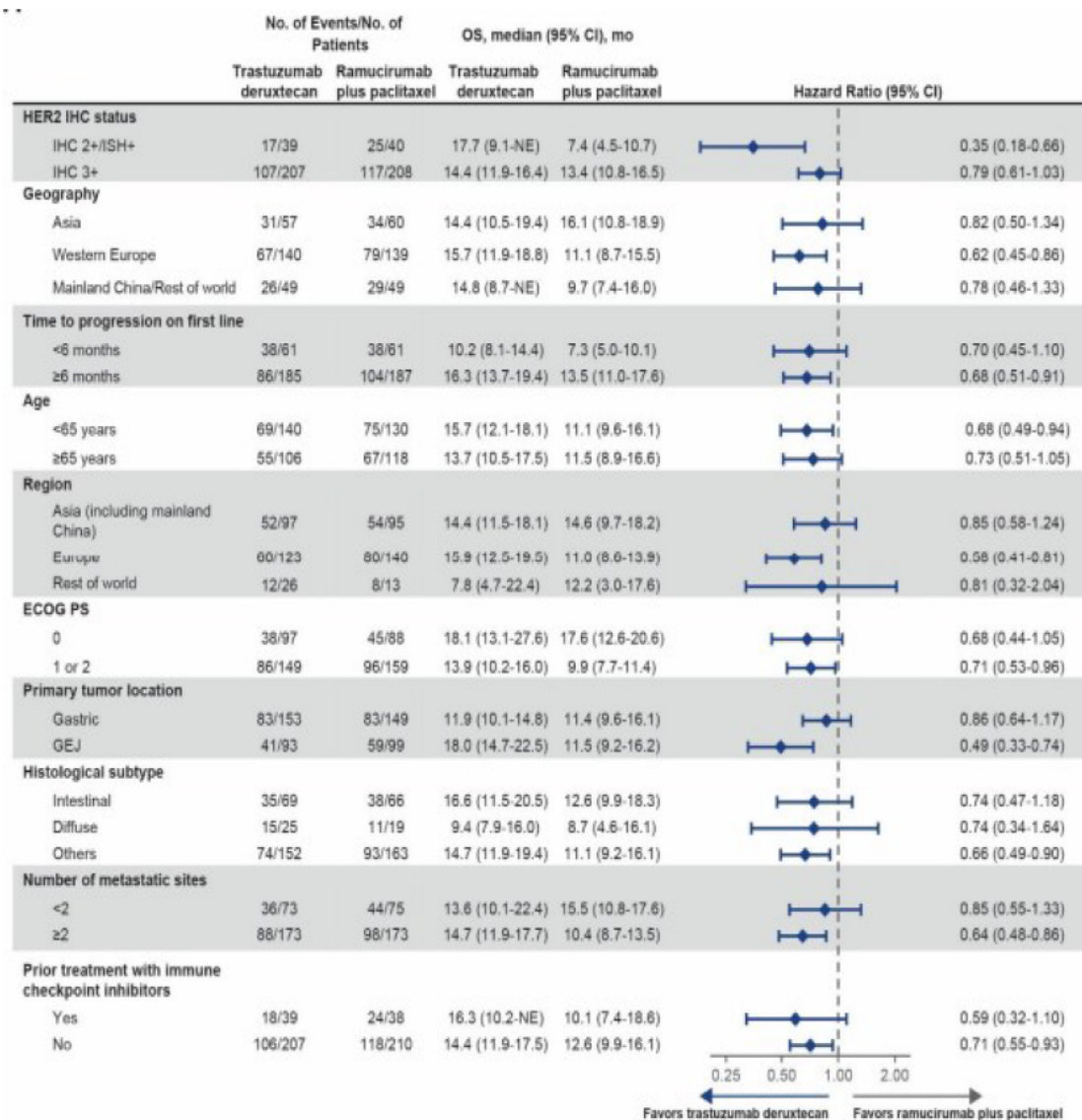
DMP legger til grunn det samme som AZ/DS i egne analyser, dvs. uavhengig modellering med generalisert gamma framskrivning i begge behandlingsarmer.

I DMPs analyse 3 er den valgte framskrivningskurven for komparatorarmen justert med en fast HR for å korrigere for effekten av ramucirumab. Det er knyttet usikkerhet til denne tilnærmingen og den faktiske effektstørrelsen.

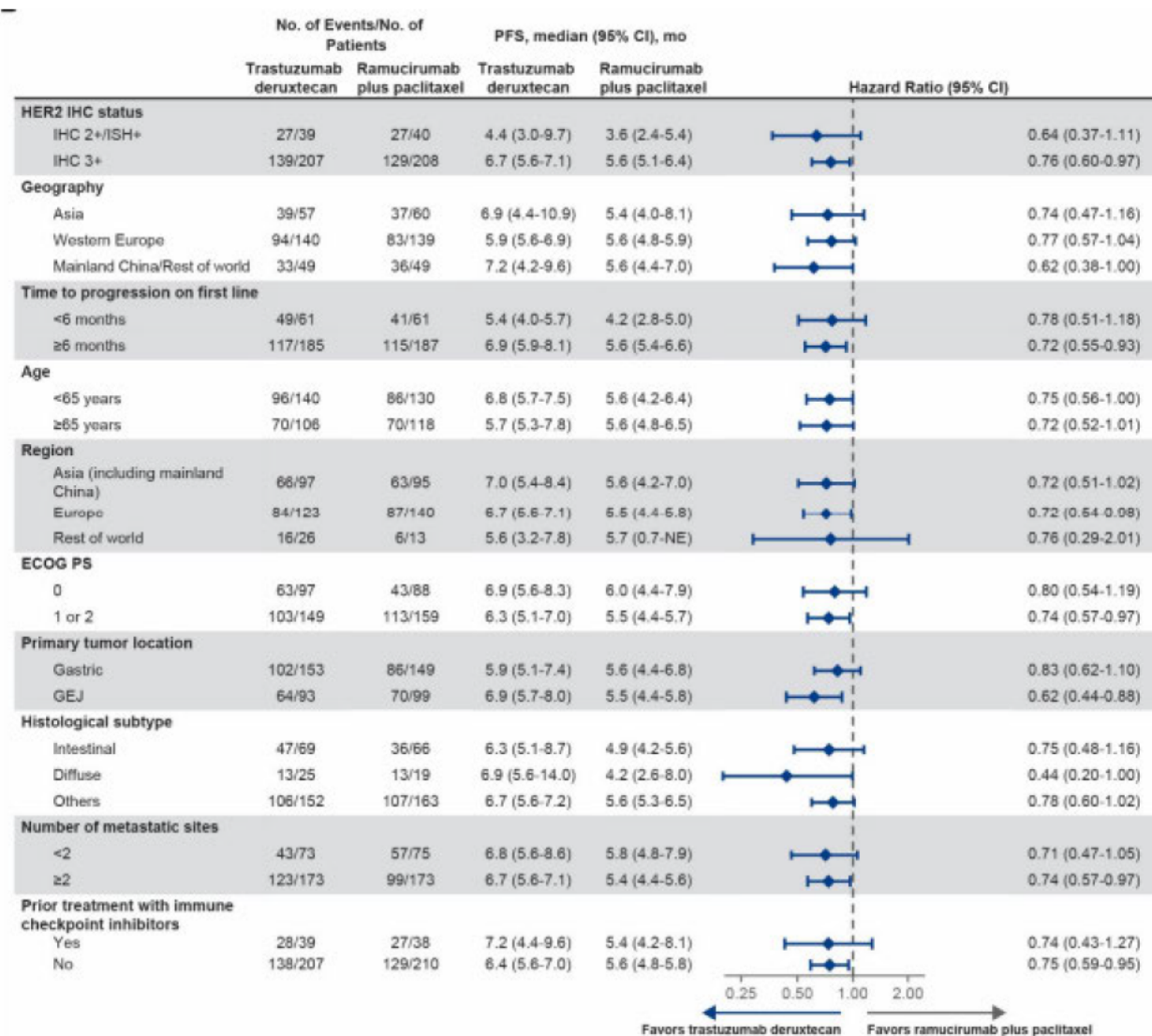
3.6.1.3 Subgrupper

Som hovedregel vurderer DMP prioriteringskriteriene for den fulle pasientpopulasjonen som er studert og omfattet av godkjent indikasjon for legemidlet. Noen ganger kan det imidlertid være relevant å også vurdere undergrupper av pasienter, for eksempel pasientgrupper med mer alvorlig sykdom/ dårligere prognose på dagens standardbehandling og/eller bedre forventet effekt av legemidlet som vurderes. For at DMP skal vurdere prioriteringskriteriene for en slik subgruppe, må det eksistere kliniske data for denne pasientgruppen som er egnet for å inngå som grunnlag i vurderingen. Det er også viktig at en slik subgruppe av pasienter kan identifiseres og er relevant i norsk klinisk praksis.

Klinisk dokumentasjon



Figur 14. Subgruppeneanalyse for totaloverlevelse (10)



Figur 15. Subgruppeanalyse for progresjonsfri overlevelse (10).

DMPs vurdering

Subgruppeanalyser av både OS og PFS viser relativt konsistente resultater i forhåndsdefinerte undergrupper av pasienter i DG04 studien, se Figur 14 og Figur 15.

3.6.2 Uønskede medisinske hendelser

Innsendt klinisk dokumentasjon

Bivirkningsprofilen til T-DXd i DG-04 studien er i tråd med det som er rapport for legemiddelet i andre studier, og ingen nye sikkerhetssignaler ble identifisert. De vanligste behandlingsrelaterte uønskede hendelsene (alle grader) i DG04-studien for T-DXd-armen var fatigue (48 %), neutropeni (48 %), kvalme (44,3 %), anemi (31,1 %), nedsatt appetitt (29,1 %), leukopeni (26,6 %), trombocytopeni (26,6 %), diaré (25,8 %), alopesi (24,2 %), økt transaminaser (21,7 %) og oppkast (20,1 %).

Interstitiell lungesykdom (ILD)/pneumonitt er en potensielt alvorlig bivirkning og ble rapportert hos 13,9 % av pasientene (alle grader) i T-DXd armen, tilsvarende det som har blitt rapportert for T-DXd i andre studier (18).

11,5 % av pasientene i T-DXd armen avsluttet behandlingen som følge av behandlingsrelaterte uønskede medisinske hendelser. Dosereduksjon og doseavbrudd fant sted hos hhv. 31,1 % og 38,5 % i T-DXd-armen.

For komparatorarmen i DG04 (RAM pluss paklitaksel) var de vanligste behandlingsrelaterte uønskede hendelsene (alle grader) neutropeni (48,9 %), fatigue (37,8 %), anemi (33 %), neuropati (29,2 %), alopesi (26,6 %), leukopeni (22,3 %) og diaré (20,2 %). 13,3 % av pasientene armen avsluttet behandlingen som følge av behandlingsrelaterte uønskede hendelser. Dosereduksjon og doseavbrudd fant sted hos hhv 36,1 % og 51,1 % i T-DXd-armen.

Behandlingsrelaterte uønskede hendelser for de ulike kjemoterapiregimene benyttet i komparatorarmen er hentet fra pivotale studier identifisert gjennom systematiske litteratursøk. Tabellen under oppsummerer behandlingsrelaterte uønskede hendelser som ble registrert i ≥ 5 % av pasientene i hver av studiene.

Tabell 19. Behandlingsrelaterte uønskede hendelser som ble registrert i ≥ 5 % av pasientene i pivotale studier identifisert gjennom litteratursøk (kilde: innsendt dokumentasjon).

Event	Paklitaksel (%)	Docetaksel (%)	FOLFIRI (%)	Irinotekan (%)
Anemi	10,33 %	6,17 %	7 %	10,53 %
Leukopeni	6,69 %	0 %	0 %	21,05 %
Kvalme	2,43 %	0 %	6 %	5,26 %
Reduksjon i neutrofiltall	18,84 %	14,81 %	28,5 %	0 %
Fatigue	5,47 %	16,05 %	6 %	0 %
Febril neutropeni	15,79 %	7,41 %	4 %	15,79 %
Smerte	1,52 %	11,11 %	0 %	0 %
Diaré	1,52 %	12,96 %	14,4 %	26,32 %
Oppkast	3,65 %	12,96 %	0 %	5,26 %
Infeksjon	0 %	14,81 %	0 %	0 %
Mukositt	0 %	0 %	6 %	0 %
Kilde	RAINBOW (15)	Ford et al (20)	Maugeri-Saccá et al. 2016(21)	Thuss-Patience et al. 2011 (22)

Innsendt helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske modellen inkluderer uønskede hendelser knyttet til T-DXd-armen fra DG04. Når det gjelder uønskede hendelser for kjemoterapi-armen har AZ/DS vektet ulike uønskede hendelser fra ulike behandlinger fra litteraturen, se Tabell 19. Estimaten knyttet til begge behandlingsarmene var basert på grad ≥ 3 uønskede hendelser og som fant sted hos ≥ 5 % av pasientene. I tillegg ble uønskede hendelser av spesiell interesse for T-DXd (ILD og venstre ventrikkeldysfunksjon) av enhver grad fra DG04 også tatt med i den innsende modellen. Tabell 20 viser den modellerte forekomsten av uønskede hendelser.

Tabell 20. Behandlingsrelaterte uønskede hendelser i den innsende helseøkonomiske modellen (Kilde: Innsendt dokumentasjon).

Event	T-DXd (%)	Kjemoterapi (%)
Anemi	23,00 %	8,21 %
Leukopeni	7,00 %	4,11 %
Kvalme	5,30 %	3,81 %
Reduksjon i neutrofil tall	20,50 %	20,36 %
ILD (alle grader)	13,90 %	0,00 %
Fatigue	4,10 %	7,00 %
Febril neutropeni	2,90 %	4,58 %
Smerte	0,00 %	2,40 %
Diaré	1,60 %	11,48 %
Oppkast	4,10 %	3,89 %
Infeksjon	0,00 %	2,59 %
Mukositt	0,00 %	2,55 %
Venstre ventrikkeldysfunksjon (alle grader)	2,50 %	0,00 %
Kilde	DG04 (43)	Vektet gjennomsnitt, Tabell 19

AZ/DS har inkludert nyttetap som følge av uønskede hendelser i den helseøkonomiske modellen. Dette er drøftet og vurdert i Kap. 3.6.3. AZ/DS har inkludert kostnader som følge av uønskede hendelser i den helseøkonomiske modellen. Kostnader er presentert og vurdert i Kap. 3.7.4.

DMPs vurdering

EMA har vurdert at sikkerhetsprofilen til T-DXd er akseptabel sett opp mot forventet nytte gjennom prosedyren for innvilgelse av markedsføringstillatelse. Forskjeller mellom intervensjon og komparator i forekomst av bivirkninger med særlig betydning for livskvalitet og/eller ressursbruk, og hvordan dette ivaretas i den helseøkonomiske modellen, er det som er mest relevant for metodevurderingen.

AZ/DS sin grunnanalyse er basert på en ITC (NMA) hvor de benytter data knyttet til uønskede hendelser fra flere eksterne pivotale studier som inkluderer relevante kjemoterapiregimer. Disse uønskede hendelsene er deretter vektet basert på kjemoterapi-armen sin fordeling av behandlingsregimer knyttet til kjemoterapier i norsk klinisk praksis, beskrevet i kapittel 3.5. Uønskede hendelser påvirker resultatet lite og DMP legger til grunn det samme som AZ/DS i egne analyser.

De rekrutterte medisinske fageksperter vurderer sikkerhetsprofilen som kjent og håndterbar. ILD/pneumonitt-risikoen håndteres klinisk med pasientseleksjon, informasjon, monitorering, tidlig behandlingspause og steroider ved mistanke.

DMPs konklusjon om uønskede medisinske hendelser

DMP legger til grunn det samme som AZ/DS i egne analyser.

3.6.3 Livskvalitet

Innsendt klinisk dokumentasjon

Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av AZ/DS, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet, er vist i Appendiks 4.

Data for helserelatert livskvalitet ble innsamlet direkte i DG04, den samme kliniske studien som ligger til grunn for effektdata i denne metodevurderingen. Livskvalitet ble samlet inn ved bruk av et generisk spørreskjema, European Quality of Life 5-dimension 5-level (EQ-5D-5L), og to sykdomsspesifikke spørreskjemaer; Functional Assessment of Cancer Therapy–Gastric (FACT-Ga), PGI-S, og Patient Global Impression of Change (PGI-C). EQ-5D-5L var et eksplorativt endepunkt.

I DG04 studien ble EQ-5D-5L skjema gitt til pasientene dagen før infusjon og andre studie-relaterte prosedyrer (baseline). Videre ble skjemaet levert ut hver 3. uke (± 3 dager) opptil dag 64 (dvs. dag 22, 43, 64), og deretter hver 6 uke (± 3 dager) opptil dag 40 (f.eks. dag 106 og 148), uavhengig av utsatt dosering. Skjemaet ble også utfyllt ved progresjon, avslutning av behandling og dersom pasienten avbrøt behandling av andre årsaker.

Det ble brukt en regresjonsmodell for å beregne nyttevekter knyttet til sykdomsstatus (progresjonsfri og progresjon) basert på alle målingene i DG04-studien (ITT-populasjonen). AZ/DS brukte en «*linear mixed model*» (LMM) med deltager (*subject*) som tilfeldig effekt («*intercept*» and «*slope*») med en ustrukturert korrelasjonsmatrise for å ta hensyn til korrelasjon mellom målingene for hver enkelt pasient. «*Least square means*» ble brukt for å estimere gjennomsnittlige nytteverdier med 95 % konfidensintervall. Den innsendte dokumentasjonen er basert på to ulike modeller:

Modell 1: Progresjonsstatus per besøk som forklaringsvariabel

Modell 2: Progresjonsstatus og behandling (intervensjon eller komparator) som forklaringsvariabel.

Resultater fra de to regresjonsmodellene er vist i Appendiks 4.

Etterlevelse knyttet til EQ-5D-5L-spørreskjemaene fra DG04 er presentert i Appendiks 4. LMM-metoden benytter all tilgjengelig informasjon fra de observerte verdiene ved estimering av modellparametere, uten å imputere manglende utfallsmålinger direkte. Denne tilnærmingen forutsetter derfor at data er «*missing at random*» (MAR), som betyr at sannsynligheten for manglende observasjoner er knyttet til de observerte dataene, men ikke av de uobserverte verdiene av de manglende dataene i seg selv.

Innsendt helseøkonomisk modell

Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av AZ/DS, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til beskrivelse av hvordan kliniske data for livskvalitet har blitt implementert i helseøkonomisk modell, er vist i Appendiks 4.

Modellen har to stadier hvor det er benyttet nyttevekter. Den helseøkonomiske modellen gir to muligheter for å modellere helserelatert livskvalitet:

- Livskvalitetsvekter knyttet til helsetilstanden progresjonsfri og progrediert sykdom i modellen, uavhengig av behandling. AZ/DS mener dette bør legges til grunn. (Modell 1)

- Livskvalitetsvektorer knyttet til helsetilstanden progresjonsfri og progrediert i modellen, avhengig av behandling. (Modell 2)

AZ/DS legger til grunn nyttevektorer som er uavhengig av behandling, presentert i Tabell 21, da det ikke ble påvist noen statistisk signifikant forskjell mellom behandlingsarmene i modell 2. Nyttvektene er beregnet ved bruk av den norske EQ-5D-5L-tariffen og aldersjustert i henhold til DMPs retningslinjer.

Tabell 21 Nyttvektorer, uavhengig av behandling, som er brukt i AZ/DS sin innsende modellen. (Kilde: innsendt modell).

Helsetilstand	Nyttevekt (KI)	Referanse
Progresjonsfri	0,8658 (0,8523 -0,8794)	DG04 EQ-5D-5L data med Norsk EQ-5D-5L tariff (Innsendt dokumentasjon).
Progrediert sykdom, kjemoterapi	0,7692 (0,7477 -0,7906)	

Nyttetap

Nyttetap knyttet til bivirkninger er inkludert i den innsendte modellen fra AZ/DS, basert på eksterne kilder. Data er hentet fra flere tidligere metodevurderinger og litteratur basert på pasientpopulasjoner med magekreft, lungekreft og brystkreft der hvor data knyttet til aktuell pasientpopulasjonen ikke var tilgjengelig. Selv om kildene har ulik pasientpopulasjon, antar AZ/DS at samme bivirkning gir lik negativ effekt uavhengig av krefttype. Varigheten av de uønskede hendelsene er basert på gjennomsnittlig varighet av hendelser som inntraff hos pasienter med grad ≥ 3 i ITT-populasjonen i DG04. Frekvensen av bivirkningen ble multiplisert med de respektive nyttetapene og summert for å beregne totale nyttetap per behandlingsarm, som ble brukt som et engangstilfelle i syklus 1. Nyttetap for komparatorarmen er basert på AZ/DS sin antatte behandlingsfordeling av de ulike kjemoterapiene.

Tabell 22. Samlet nyttetap basert på nyttetap per uønskede hendelser i den innsende modellen fra AZ/DS, presentert i Appendiks 4. (Kilde: innsendt dokumentasjon).

Uønskede hendelser	T-DXd	Kjemoterapi
Total en-gangs-nyttetap	-0,0027	-0,0015

DMPs vurdering

Den innsende dokumentasjonen gir en god beskrivelse for hvordan helserelatert livskvalitet (HRQoL) ble målt og analysert i DG04-studien, samt hvordan nyttevektorer ble beregnet og implementert i den helseøkonomiske modellen. Dokumentasjonen vurderes å være i tråd med DMP sine retningslinjer.

DMP anser de pasientrapporterte dataene som er benyttet i beregningen av nyttevektene i den innsende modellen som pålitelige, da de er basert på EQ-5D-5L spørreskjemaer innhentet direkte fra den randomiserte kliniske studien (DG04), som også ligger til grunn for relativ effekt.

DG04 var en åpen studie, der både pasienter og behandlere visste hvilken behandling som ble gitt. DMP vurderer at dette kan skape skjevheter i de pasientrapporterte utfallsmålene ettersom pasientenes forventninger til behandlingen kan ha påvirket svarene.

DMP vurderer at analysen av nyttevektene ved bruk av LMM er hensiktsmessig. Metoden forutsetter imidlertid at manglende data er basert på MAR. DMP mener at denne antagelsen er hensiktsmessig basert på en vurdering av datagrunnlaget og fullførings- og etterlevelseshastighetene for EQ-5D-5L spørreskjemaene. Fullføringsraten var relativt høy i begge behandlingsarmene (93 % i T-DXd-armen og 83 % i kjemoterapi-)

armen), med noe forskjell mellom gruppene. DMP etterspurte imidlertid tilsvarende data knyttet til før og etter progresjon for å validere representativiteten til nyttevektene etter progresjon. AZ/DS hadde ikke analysert disse dataene, noe som skaper en viss usikkerhet rundt nyttevektene for PD. Til tross for dette vurderer DMP at MAR-antagelsen generelt er rimelig, gitt det relativt gode datagrunnlaget og fullføringsratene.

DMP støtter AZ/DSs valg om å benytte nyttevekter uavhengig av behandling (modell 1). Denne vurderingen er basert på at DG04 er en åpen studie, som generelt ikke er egnet til å dokumentere forskjeller i behandlingsarmene. Videre viser analysene knyttet til modell 2 (behandlingsspesifikke nyttevekter) ikke tilstrekkelig robuste resultater til å gi et overbevisende statistisk bevis for bruk av behandlingsspesifikke nyttevekter. På bakgrunn av dette vurderer DMP, på lik linje som AZ/DS, at nyttevektene fra modell 1, er mest hensiktsmessig.

Ettersom behandlingsspesifikke nyttevekter ikke benyttes, vurderer DMP at bidraget fra ramucirumab i estimeringen av nyttevektene som inngår i modellen, samt at DG04 er en åpen studie, ikke representerer en betydelig usikkerhet.

DMP legger til grunn nyttetap knyttet til uønskede hendelser, på lik linje som AZ/DS, da dette har begrenset påvirkning på den totale QALY-gevinsten i begge armer.

DMPs konklusjon om livskvalitet

DMP legger til grunn det samme som AZ/DS.

3.7 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell

3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

Innsendt dokumentasjon

Legemiddelprisene i AZ/DS sin innsendte grunnanalyse er basert på apotekets maksimale utsalgspris (maksimal AUP) uten merverdiavgift (mva.), slik gjeldende retningslinjer krever. Tabellen under oppsummerer forutsetningene AZ/DS har lagt til grunn i sin analyse for beregning av legemiddelkostnad av T-DXd og kjemoterapi. Flere av legemidlene i tabellen har konfidensielle, fremforhandlede priser som avviker fra de som er presentert her.

Legemidlene i den innsendte modellen gis intravenøst og er dosert basert på vekt eller kroppsoverflate. For T-DXd er dosering modellert som per kilogram kroppsvekt (mg/kg), og de øvrige legemidlene i analysen er modellert som milligram per kvadratmeter kroppsoverflate (mg/m²). Gjennomsnittlig kroppsoverflate er basert på data fra DG04-studien. Når det gjelder gjennomsnittsvekt for dosering, dvs. antall hetteglass som trengs per administrasjon, tar AZ/DS utgangspunkt i gjennomsnittsvekten fra DG04 (72,5 kg) og antar en distribusjon fra dette gjennomsnittet (kapittel 3.3.3), som deretter blir vektet.

Kjemoterapi-armen i den innsendte modellen er modellert basert på en fordeling mellom relevante kjemoterapier i norsk klinisk praksis, se kapittel 3.5. Denne legemiddelfordelingen benyttes videre til å vekte legemiddelkostnadene for komparatorarmen og er presentert i Tabell 23.

AZ/DS legger i den innsendte modellen til grunn at det vil være 50 % deling av hetteglass og 50 % svinn. Kostnadene per syklus i Tabell 23 er basert på denne antagelsen.

Tabell 23. Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen, AZ/DS sin grunnanalyse. Priser med maksimal AUP uten mva.

Behandling		Paknings- størrelse og form	Dose (mg)	Kostnad pr. Pakning (NOK)	Relativ dose intensitet (RDI)	Fordeling i behandlings-arm	Kostnad pr. administrering (NOK)
T-DXd (Enhertu)		1 hetteglass 100 ml	6,4 mg/kg	17 431	90,21 %	100 %	81 936
Kjemoterapi						100 %	
Paklitaksel		1 hetteglass 30 mg	80/ m ² ukentlig	1 046	93 %	30 %	5 116
		1 hetteglass 100 mg		3 427			
		1 hetteglass 150 mg		5 116			
		1 hetteglass 300 mg		10 202			
Docetaksel		1 hetteglass 20 mg	75/m ² hver 3. uke	1 177	90 %	17,5 %	7 754
		1 heteglass 80 mg		4 223			
		1 hetteglass 160 mg		8 331			
Irinotecan		1 hetteglass 40 mg	350 mg/m ² hver 3. uke	611	90 %	10 %	8 704
		1 hetteglass 100 mg		1 470			
		1 hetteglass 300 mg		4 352			
		1 hetteglass 500 mg		7 234			
FOLFIRI	Fluorouracil	1 hetteglass 5000 mg	2 800/m ² hver 2. uke	336	100 %	42,5 %	8 044
		1 hetteglass 2500 mg		182			
		1 hetteglass 1000 mg		90			
	Irinotecan	1 hetteglass 40 mg	180/m ² hver 2. uke	611			
		1 hetteglass 100 mg		1 470			
		hetteglass 40 mg		4 352			
	Leucovorin	1 hetteglass 100 mg	400/m ² hver 2. uke	3 319			

DMPs vurdering

Kostandene for legemidlene er lagt inn på riktig prisnivå og basert på maksimal AUP uten mva. Legemiddelkostnadene i modellen er beregnet med utgangspunkt i dosering per legemiddel, pasientens vekt eller kroppsoverflate, RDI og antatt svinn.

DMP vurderer at det i praksis sjelden forekommer deling av hetteglass for legemidler som administreres intravenøst, i samsvar med tidligere relevante metodevurderinger (17). DMP legger derfor til grunn 100 % svinn i egne analyser, som innebærer at dosering av legemidlet rundes opp til nærmeste hele hetteglass.

Som beskrevet i kapittel 3.4 og kapittel 3.5, legger DMP til grunn samme RDI for begge behandlingsarmene som AZ/DS i sine analyser. DMP justerer imidlertid legemiddelfordelingen som ligger til grunn for komparatorarmen til å stemme overens med innspill fra rekrutterte medisinske fageksperter, beskrevet i kapittel 3.5.

Innspill fra rekrutterte medisinske fageksperter indikerer en noe høyere totalvekt, se Tabell 10 sammenlignet med det som er lagt til grunn i den innsendte modellen fra AZ/DS. Denne forskjellen har imidlertid minimal innvirkning på totalkostnadene, gitt 100 % svinn, og DMP har derfor valgt å benytte samme vektfordeling som AZ/DS.

DMPs konklusjon om legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som AZ/DS, men endrer følgende:

- 100 % svinn inkluderes
- Fordeling av kjemoterapieregimer i komparatorarmen, beskrevet i kapittel 3.5.

3.7.2 Andre relevante legemiddelkostnader

Innsendt dokumentasjon

AZ/DS tar i sin modell utgangspunkt i innspill fra medisinske fageksperter de har konsulert, og antar at 50 % i begge behandlingsarmene vil motta etterfølgende behandling. Kostnadene knyttet til påfølgende behandling er beregnet basert på AZ/DS sin modellering av fordeling av kjemoterapier i 3.linje, tilhørende behandlingsfrekvens og antatt gjennomsnittlig varighet for de respektive behandlingene, som presentert i Tabell 11 og Tabell 13 (kapittel 3.4 og 3.5). Legemiddelkostnadene knyttet til etterfølgende behandling for de respektive behandlingene er presentert i Tabell 23.

DMPs vurdering

DMP legger i egne analyser til grunn sammensetning av legemidler for pasienter som mottar påfølgende behandling, avhengig av behandlingsarm, som tidligere er vurdert og beskrevet i kapittel 3.4 og 3.5. Videre legges det til grunn lik andel pasienter som mottar påfølgende behandling (50 %), samt lik varighet av påfølgende behandling i intervensjonsarmen og komparatorarmen, i tråd med AZ/DS sin analyse og tidligere vurderinger (kapittel 3.4 og 3.5). I tillegg legger DMP til grunn samme behandlingsfrekvens og kostnader i samsvar med vurderingen av Tabell 23, presentert i kapittel 3.7.1.

DMPs konklusjon om andre relevante legemiddelkostnader

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som AZ/DS, men endrer egne analyser til å samsvare med vurderingen og endringene beskrevet i kapittel 3.4 og 3.5 og 3.7.1.

3.7.3 Administrasjonskostnader

Innsendt dokumentasjon

Administrasjonskostnader er inkludert som en engangskostnad per intravenøse administrering (3 778 NOK), oppdatert til 2025-verdi, basert på administrasjonsfrekvensen for de ulike legemidlene. I den innsendte modellen er frekvensen definert for hver behandling i T-DXd- og kjemoterapi-armene i Tabell 11 og Tabell 13. Kostnaden for en intravenøs infusjon er hentet fra DMPs enhetskostnadsdatabase. For kjemoterapi-armen er administrasjonsfrekvensen vektet basert på behandlingsfordelingen og de respektive administrasjonsfrekvensene for de ulike kjemoterapiene som er implementert i modellen (Tabell 13).

DMPs vurdering

DMP vurderer at administrasjonskostnader knyttet til AZ/DS sin grunnanalyse er hensiktsmessig og i samsvar med DMPs retningslinjer, og legger til grunn det samme som AZ/DS i egne analyser.

DMPs konklusjon om administrasjonskostnader

DMP legger til grunn det samme som AZ/DS.

3.7.4 Kostnader ved uønskede hendelser

Innsendt dokumentasjon

Enhetskostnader assosiert med håndtering av uønskede hendelser i den innsende modellen er hentet fra diagnose-relaterte grupper (DRG) (23). AZ/DS beregner kostnadene per pasient knyttet til uønskede hendelser ved å multiplisere sannsynligheten for hver enkelt hendelse med tilsvarende antatt engangskostnad, og deretter summert mellom behandlingsarm. Tabell 52 i Appendiks 5 viser engangskostnadene antatt av AZ/DS i deres analyse. Kostnadene er modellert som en engangskostnad i hver syklus.

DMPs vurdering

DMP vurderer kostnadene knyttet til uønskede hendelser som hensiktsmessig, i tillegg har endringer minimal betydning for resultatene, og legger til grunn det samme som AZ/DS, Appendiks 5 (Tabell 52).

DMPs konklusjon om kostnader ved uønskede hendelser

DMP legger til grunn det samme som AZ/DS.

3.7.5 Kostnader forbundet med behandlingsstatus i helseøkonomiske modell

Innsendt dokumentasjon

Den innsende modellen inkluderer kostnader knyttet til sykdomshåndtering (monitorering og oppfølging). AZ/DS skiller mellom behandlingsstatus, dvs. om pasienten er på aktiv behandling eller av aktiv behandling. Aktiv behandling defineres som behandling i 2. linje eller 3. linje i den innsende modellen. Kostnadsestimatene er hentet fra DMPs enhetskostnadsdatabase (oppdatert til V1.7) og Helfo ((24)). Ressursbruk og tilhørende frekvens knyttet til sykdomshåndtering i AZ/DS sin grunnanalyse er basert på tidligere metodevurderinger (25), samt innspill fra fageksperter konsulert av AZ/DS. Tabell 24 viser en

oversikt over kostnader og frekvensen forbundet med ressursbruk for pasienter som er på aktiv behandling eller som har avsluttet behandling implementert i AZ/DS sin grunnanalyse.

Kostnadene er modellert ut livstid.

Tabell 24. Ressursbruk og kostnader knyttet til sykdomshåndtering i innsend helseøkonomisk modell (Kilde: innsendt dokumentasjon).

Ressursbruk	Antall ganger årlig for pasienter på behandling	Antall ganger årlig for pasienter som ikke står på behandling	Engangskostnad (NOK)	Kilde
CT-scanning	5	0	1 363	CT3 Helfo 2025
Blodprøver	19	0	149	Blodprøve - Enhetskostnader V1.7
Nyrefunksjonstest	19	0	149	Blodprøve - Enhetskostnader V1.7
Leverfunksjonstest	19	0	149	Blodprøve - Enhetskostnader V1.7
Legebesøk spesialist/onkolog	12	5,2	873	Legebesøk (spesialist) - Enhetskostnader V1.7
Sykepleierbesøk	12	0	705	Spesialsykepleier - Enhetskostnader V1.7

DMPs vurdering

Kostnadsforskjellen mellom behandlingsarmene vil være direkte knyttet til modellert behandlingsvarighet, ettersom kostnader knyttet til sykdomshåndtering skiller mellom av og på behandling, sammenlignet med en tilnærming som skiller mellom progresjonsfri og progrediert sykdom. Basert på innspill fra rekrutterte medisinske fageksperter er det klinisk relevant å skille mellom pasienter på aktiv behandling og pasienter som har avsluttet behandling. Når det gjelder pasienter på aktiv behandling vurderes ressursbruken som skissert i tabellen over som representativ. Det kan være noe variasjon mellom sykehus når det gjelder fordeling mellom lege- og sykepleierkonsultasjoner, men samlet sett anses nivået som realistisk. For pasienter som har avsluttet behandling vurderes ressursbruken også som representativ, forutsatt at pasientene ikke er i behandlingspause. DMP legger til grunn det samme som AZ/DS knyttet til sykdomshåndtering, ut tidshorisonten, i egne analyser.

Fagekspertene peker også på at det er relativt vanlig at pasienter med god respons innvilges en behandlingspause i klinisk praksis, som påvirker sykdomshåndtering og ressursbruk. Slike pauser kan i gjennomsnitt vare i om lag 4–6 måneder. Pasientene følges da opp med regelmessige kontroller, inkludert bildediagnostikk og blodprøver, men uten aktiv behandling. Oppfølging i forbindelse med CT kan ofte gjennomføres per telefon, og behovet for konsultasjoner med lege eller sykepleier er redusert sammenlignet med pasienter på aktiv behandling. DMP vurderer imidlertid at DG04-studien ikke implementerte behandlingspause. For å ta hensyn til intern validitet legger DMP derfor ikke til grunn behandlingspause i egne analyser, i likhet med AZ/DS. Dette kan medføre at kostnadene forbundet med behandlingsstatus «på behandling» trolig er noe overestimert.

DMP oppdaterer enhetskostnaden for CT-skanning fra 1 363 NOK til å samsvare med kostnad for CT abdomen, basert på prislisen for eksterne prosjekter ved bildediagnostikk avdeling Akershus universitetssykehus, CT abdomen (26). Dette resulterer i en enhetskostnad for CT-skanning på 4 750 NOK i DMPs analyser.

DMPs konklusjon om kostnader forbundet med helsestadier

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som AZ/DS, men endrer enhetskostnaden for CT-skanning til 4 750 NOK.

3.7.6 Øvrige kostnader / monitorering og oppfølging

Innsendt dokumentasjon

Kostnader knyttet til støttebehandling er implementert i den innsende helseøkonomiske modellen avhengig av behandlingsstatus, på lik linje som påfølgende behandling (kapittel 3.7.2), dvs. basert på om pasienten står på aktiv behandling eller har avsluttet aktiv behandling. Ukentlig frekvens og kostnader knyttet til støttebehandling som er implementert i AZ/DS sin analyse er presentert Tabell 25.

Tabell 25. Kostnader knyttet til støttebehandling, type behandling og antatt frekvens i AZ/DS sin grunnanalyse (Kilde: innsendt dokumentasjon).

Behandling	Styrke	% pasienter		Frekvens per uke	Kostnad per administrasjon (NOK)
		På aktiv behandling	Av aktiv behandling		
Morfin	10 mg/100 tabletter. 40 mg daglig	51 %	62 %	7	7,77 NOK
Blodtransfusjon	Antatt en transfusjon	12 %	19,4 %	0,23	7 019 NOK (DRG 816R)
Radioterapi	Antatt en "radiation therapy administration"	12 %	11 %	0,23	2 177 NOK (DRG 851X)

AZ/DS har lagt til grunn en engangskostnad knyttet til livets slutfase på 71 684 NOK, basert på DMPs enhetskostnadsdatabase. Kostnaden inntreffer ved død i modellen.

Den innsende modellen til AZ/DS modellerer også kostnadsestimat for tid og transport basert på DMPs enhetskostnadsdatabase, knyttet til pasienter som står på og som er av behandling. AZ/DS modellerte dette kun knyttet til 2. linje behandling. Tid var modellert basert på en kostnad på 237 NOK per time, og transportkostnader på 726 NOK per tur. AZ/DS antar at intravenøs administrasjon tar 1 time.

Konsultasjoner og sykepleierbesøk ble antatt å vare 1 time hver, mens CT-skanninger ble antatt å ta 1 time. Blodprøver ble ansett som en del av andre besøk og medførte ikke ekstra tidsbruk. AZ/DS beregnet pasientenes tidsbruk og transportkostnader for kjemoterapi-armen basert på et vektet gjennomsnitt for å ta hensyn til ulike administrasjonsfrekvenser og sykluslengder (se Tabell 13).

DMPs vurdering

DMP vurderer det som hensiktsmessig å modellere støttebehandling basert på om pasienten mottar aktiv behandling eller har avsluttet aktiv behandling, i tråd med forekomsten av støttebehandling i norsk klinisk praksis. Basert på innspill fra de rekrutterte medisinske fagekspertene er det generelt et større behov for støttebehandling hos pasienter som har avsluttet tumorrettet behandling eller har progrediert, sammenlignet med pasienter som har stabil sykdom. Fagekspertene vurderer at det er usikkerhet knyttet til

eksakte anslag. De legger til at for pasienter på aktiv behandling kan behovet for enkelte tiltak, som transfusjon og radioterapi, være noe høyere enn det som er angitt i tabellen. På den andre siden mener de også at pasienter med stabil sykdom som er i behandlingspause har generelt et lavere behov for støttebehandling enn pasienter som mottar aktiv behandling. DMP vurderer at samlet sett vil dette balanseres ut, og legger derfor til grunn samme nivå av støttebehandling som AZ/DS for pasienter på aktiv behandling.

Når det gjelder pasienter som har avsluttet tumorrettet behandling påpeker fagekspertene at det overordnet antas at behovet er omtrent dobbelt så høyt som for pasienter på aktiv behandling, men dette er et grovt anslag beheftet med usikkerhet. DMP legger til grunn en dobling av andelen pasienter som mottar transfusjon og radioterapi uten aktiv behandling, relativt til de som mottar aktiv behandling. Dette gjelder kun transfusjon og radioterapi, da en dobling av morfin vil føre til at enkelte pasienter får morfin to ganger daglig, noe som ikke anses som rimelig. Endringer i morfinandelen har liten betydning for IKER. DMP påpeker at antagelsene er usikre.

DMP vurderer at AZ/DS sin antagelse om engangskostnad knyttet til livets slutfase er rimelig, men oppdaterer enhetskostnaden til å samsvare med 2025-verdi (81 044 NOK).

DMP er enig med AZ/DS om at det er rimelig å modellere tid og transportkostnader knyttet til T-DXd og kjemoterapi-armen hver for seg ettersom det er en forskjell i behandlingsfrekvens, i samsvar med DMPs retningslinjer. DMP legger til grunn tid og transportkostnader knyttet til 2.linje og 3.linje legemiddelbehandling i egne analyser. DMP vil imidlertid ekskludere tid og transportkostnaden for helsetjenester som ikke er knyttet direkte til legemiddelbehandling. Disse tjenestene er eksempelvis konsultasjoner og sykepleierbesøk, reise til og fra oppfølging, radiologiske undersøkelser og ulike tjenester i livets slutfase. I all hovedsak er dette tjenester som ikke er behandlingsrelaterte, men som følger av sykdommen og helsetilstanden. DMP inkluderer tidsbruk når det er forskjell mellom tiltakene (intervensjon og komparator), men ikke helsetjenester for øvrig som pasienter mottar som følge av sykdomsforløpet.

Kostnadene oppdateres til 2025-verdi i DMP sine analyser, som viser til en kostnad på 334 NOK per time for tid og transportkostnad på 890 NOK per tur. Transportkostnaden endres i modellen til å representere tur-retur kostnad, 1 780 NOK (890*2). DMP endrer tid knyttet til intravenøs administrasjon og reise til 2 timer i egne analyser. pasienten mottar aktiv behandling eller har avsluttet aktiv behandling

DMPs konklusjon om øvrige kostnader

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som AZ/DS, men endrer følgende:

- Andelen som trenger støttebehandling knyttet til transfusjon og radioterapi til å være dobbelt så høyt for pasienter som har avsluttet aktiv behandling sammenlignet med de som mottar aktiv behandling.
- Oppdaterer kostnaden knyttet til livets slutfase.
- Oppdaterer kostnadsestimatet knyttet til tid og transport.
- Ekskluderer tidsbruk og transportkostnader knyttet til helsetjenester som pasienter mottar som følge av sykdomsforløpet.
- Kostnadsestimat knyttet til transport som representerer tur-retur.
- Endrer antatt tid knyttet til intravenøs administrering og reise til 2 timer.

4. Analyseresultater

4.1 Kostnad-per-QALY analyse

Her presenteres resultater basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriiser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater med konfidensielle priser er i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

4.1.1 Firmaets grunnanalyse

Tabellene nedenfor presenterer resultater fra den innsendte helseøkonomiske modellen i AZ/DSs grunnanalyse og scenarioanalyse. Resultatene i Tabell 26 viser resultater basert på en justert komparatorarm, som er utledet fra den indirekte sammenligningen beskrevet i kapittel 2. Tabell 27 viser resultater fra en scenarioanalyse fra AZ/DS som er basert på DG04-data, uten en justert komparatorarm.

Tabell 26. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i AZ/DS sin grunnanalyse med justert komparatorarm med en fast HR fra ITC. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	T-DXd	Kjemoterapi	Differanse
Totale LY	1,66	0,97	0,69
Totale QALYs	1,35	0,78	0,57
Totale kostnader	1 201 720	321 152	880 568
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	1 550 820		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	1 271 669		

Tabell 27. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i en scenarioanalyse fra AZ/DS, kun basert på DG04-data (ikke justert komparatorarm med en fast HR). Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	T-DXd	Kjemoterapi	Differanse
Leveår (LY)			
Totale LY	1,66	1,12	0,54
LY PFS	0,79	0,58	0,21
LY PD	0,88	0,55	0,33
QALYs			
Totale QALYs	1,35	0,92	0,43
QALYs PFS	0,68	0,50	0,18
QALYs PD	0,67	0,42	0,25
QALYs uønskede hendelser	-0,003	-0,002	-0,001
Kostnader			
Totale kostnader	1 201 720	393 755	807 965
Legemiddelkostnader	2L	947 984	105 704
	3L	22 766	21 952
Administrasjonskostnader	64 060	115 786	-51 726
Andre kostnader	166 909	150 313	16 597
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	1 860 200		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	1 495 060		

4.1.2 DMPs analyser

Basert på DMPs vurderinger i kapitlene over har DMP gjort egne analyser. DMP har tatt utgangspunkt i AZ/DS sin scenarioanalyse, presentert i Tabell 27. Forutsetningene er som i AZ/DS sin analyse bortsett fra følgende:

- Alder til 65 år
- Sammensetning av legemidler knyttet til kjemoterapi-armen
- Sammensetning av legemidler knyttet til påfølgende behandling for både T-DXd- og kjemoterapi-armen
- Justering for behandlingsbytte
- Framskrivningskurve knyttet til OS i intervensjonsarmen (analyse 1 og 4)
- Antatt effekt av ramucirumab behandling (DMP presenterer 3 ulike analyser)
- Svinn
- Enhetskostnader hentet fra DMPs enhetskostnadsdatabase justert til V1.7 verdi (2025)
- Sykdomshåndtering
- Monitorering og oppfølging

- Ekskludert tidsbruk og transportkostnader knyttet til helsetjenester som pasienter mottar som følge av sykdomsforløpet
- Transportkostnad oppdateres til tur-retur
- Antatt tid knyttet til intravenøs administrering

I tabellen under presenteres effekten av de ulike endringene DMP har gjort med utgangspunkt i AZ/DS sin scenarioanalyse som kun er basert på DG04-data (Tabell 27). Effekten av de ulike endringene presenteres enkeltvis, ikke aggregert. Endring i de ulike forutsetningene kan påvirke hverandre i samme retning eller motvirke hverandre. Det er dermed ikke mulig å summere alle endringene i tabellen under.

Tabell 28. Enkeltvis virkning på inkrementelle QALYs, inkrementelle kostnader og IKER av endringene DMP gjør i AZ/DS sin scenarioanalyse kun basert på DG04-data, og som inngår i DMPs egne analyser. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

Forutsetning	AZ/DS sin scenarioanalyse	DMPs analyser	Begrunnet i kapittel	Δ QALY, Δ Kostnader (± endring)	IKER (± endring) (NOK)
Resultat i AZ/DS sin scenarioanalyse				Δ QALY: 0,43 Δ Kostnader: 807 965	1 860 200
Alder	62	65	3.3	Δ QALY: 0,43 (- 0,001) Δ Kostnader: 807 965 (0)	1 865 732 (+5 532)
Sammensetningen av legemidler knyttet til påfølgende behandling for T-DXd-armen	Paklitaksel 80 % Irinotekan 10 % FOLFIRI 10 %	Paklitaksel 90 % Irinotekan 10 %	3.4	Δ QALY: 0,43 (0) Δ Kostnader: 806 646 (-1 320)	1 857 162 (-3 038)
Sammensetningen av legemidler i Kjemoterapi-armen	Paklitaksel 30% Docetaksel 17,5 % Irinotekan 10 % FOLFIRI 42,5 %	Paklitaksel 50 % FOLFIRI 40 % Irinotekan 10 %	3.5	Δ QALY: 0,43 (0) Δ Kostnader: 785 778 (- 22 187)	1 810 030 (-50 170)
Sammensetningen av legemidler knyttet til påfølgende behandling for Kjemoterapi-armen	Paklitaksel 54 % Irinotekan 13 % FOLFIRI 33 %	Paklitaksel 50 % FOLFIRI 40 % Irinotekan 10 %	3.5	Δ QALY: 0,43 (0) Δ Kostnader: 879 134 (-1 427)	1 856 914 (-3 286)
Justering for behandlingsbytte	Behandlingsbytte-justering uten resensoring	Ingen behandlingsbytte-justering	3.6.1	Δ QALY: 0,38 (-0,053) Δ Kostnader: 806 102 (-1 864)	2 116 108 (+255 908)
Framskrivning OS knyttet til T-DXd-armen*	Generalisert Gamma	Gamma	3.6.1	Δ QALY: 0,32 (-0,11) Δ Kostnader: 804 132 (- 3 834)	2 491 570 (+631 370)

Effektjustering knyttet til ramucirumab-behandling	Justerer komparatorarmen basert på DG04-data med en HR for TTD (HR=0,64), PFS (HR=0,64) og OS (HR=0,81) hentet fra RAINBOW-studien	DMP presenterer 4 ulike tilnærminger knyttet til justering av ramucirumab-effekt	3.6.6.1	Se resultater til de fire analysene i <i>Tabell 29</i> <i>Tabell 30</i> <i>Tabell 31</i> <i>Tabell 32</i>	Se resultater til de fire analysene i <i>Tabell 29</i> <i>Tabell 30</i> <i>Tabell 31</i> <i>Tabell 32</i>
Svinn	50 %	100 %	3.7.2	Δ QALY: 0,43 (0) Δ Kostnader: 857 493 (+49 528)	1 974 229 (+114 029)
Enhetskostnader	Alle enhetskostnader fra DMPs kostnadsdatabase basert på V1.6 Transportkostnad som representerer en tur (til eller fra sykehus) CT-skanning til 1 363 NOK	Alle enhetskostnader fra DMPs kostnadsdatabase basert på V1.7 Transportkostnad som representerer tur-retur CT-skanning til 4 750 NOK	3.7	Δ QALY: 0,43 (0) Δ Kostnader: 794 501 (-13 464)	1 829 201 (-30 999)
Øvrige kostnader knyttet til monitorering og oppfølging	Andelen som trenger støttebehandling knyttet til Transfusjon =19,4 % Radioterapi =11 % Inkluderer tidsbruk og transport-kostnader knyttet til helsetjenester som pasienter mottar som følge av sykdomsforløpet. Antatt tid knyttet til intravenøs administrering = 1 time	Andelen som trenger støttebehandling knyttet til Transfusjon =24 % Radioterapi =24 % Ekskluderer tidsbruk og transport-kostnader knyttet til helsetjenester som pasienter mottar som følge av sykdomsforløpet. Endrer antatt tid knyttet til intravenøs administrering = 2 timer	3.7.6	Δ QALY: 0,43 (0) Δ Kostnader: 803 133 (-4 832)	1 849 076 (-11 125)

*AZ/DS sin valgte framskrivningsfunksjon benyttes i to av analysene (Analyse 2 og 3) som presenteres

Resultater fra DMPs analyser:

DMP presenterer fire ulike analyser, tre analyser med ulike metodologiske tilnærminger for justering av effekten fra ramucirumab (analyse 2-4) og kvantifisering av relativ effekt for å belyse usikkerheten ved komparator. Analysene er basert på DMP sine vurderinger knyttet til AZ/DSs innsende helseøkonomiske modell, se Tabell 28 for nærmere beskrivelse.

Analyse 1

Tabell 29 viser resultater knyttet til Analyse 1, der DMP legger til grunn direkte sammenlignende data fra DG04 studien, dvs. ingen ramucirumab-effektjustering.

Tabell 29. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs analyse 1. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

Analyse 1	T-DXd	Kjemoterapi	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 295 524	497 989	797 535
Totale QALYs	1,24	0,97	0,27
Totale leveår	1,52	1,19	0,33
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	2 966 362		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	2 449 591		

Analyse 2

I Analyse 2 legger DMP til grunn en mer optimistisk framskriving av T-DXd-armen (generalisert gamma), som øker anslaget for relativ effekt og fungerer som en proxy for en mer optimistisk framskriving av OS og en ramucirumab-effektjustering sammenlignet med analyse 1. Resultatene er presentert i Tabell 30, som estimerer en høyere inkrementell QALY (+ 0,11) sammenlignet med ingen ramucirumab-effektjustering og en mer pessimistisk OS framskriving (analyse 1).

Tabell 30. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs analyse 2. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

Analyse 2	T-DXd	Kjemoterapi	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 299 741	497 989	797 535
Totale QALYs	1,35	0,97	0,38
Totale leveår	1,66	1,19	0,47
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	2 112 832		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	1 702 344		

Analyse 3

Denne analysen baserer seg på analyse 2, og inkluderer en justering av komparatorarmen i modellen ved bruk av en fast HR i den innsende helseøkonomiske modellen. I denne analysen modelleres en ytterligere proxy effektjustering av ramucirumab ved å nedjustere de ekstrapolerte kurvene for TTD, OS og PFS med 10 %. Resultatene fra Analyse 3 er presentert i Tabell 31, og resulterer i høyere inkrementell QALY (+ 0,18) sammenlignet med analyse 2 som både skal fungere som en ramucirumab-justering og relativ OS effektjustering.

Tabell 31. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs analyse 3. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

Analyse 3	T-DXd	Kjemoterapi	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 299 741	470 280	829 462
Totale QALYs	1,35	0,90	0,44
Totale leveår	1,66	1,11	0,55
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	1 864 423		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	1 507 813		

Analyse 4

Analyse 4 tar utgangspunkt i analyse 1, og utfører en effektjustering for ramucirumab bidraget ved å legge til grunn enn mer pessimistisk overlevelse for komparatorarmen. Som en proxy for effektjustering av ramucirumab benytter DMP KM-data fram til måned 24 for kvantifisering av inkrementell nytte for kjemoterapi-armen, og legger deretter til grunn en antagelse om at alle pasientene i komparatorarmen er døde etter dette tidspunktet. Denne tilnærmingen resulterer i en høyere inkrementell QALY-gevinst (+ 0,10) sammenlignet med analyse 1 (Tabell 32).

Tabell 32. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs analyse 4. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

Analyse 4	T-DXd	Kjemoterapi	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 295 524	491 222	804 302
Totale QALYs	1,24	0,87	0,37
Totale leveår	1,52	1,06	0,46
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	2 175 348		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	1 765 014		

4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten av den aktuelle tilstanden.

Alvorlighetsgraden påvirker om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet.

DMP benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter behandlet med kjemoterapi. DMPs 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, sammenlignet med normalbefolkningen. DMP legger til grunn de dødelighetsdata og normtall som ligger tilgjengelig på DMP.no i beregning av alvorlighet.

DMP tar utgangspunkt i de fire analysene i beregningen av gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (kjemoterapi-armen).

Tabell 33. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT) basert på alle de fire analysene.

Alder	A	65
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY _A	17,7
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P _{Analyse 1 og 2}	0,99
	P _{Analyse 3}	0,92
	P _{Analyse 4}	0,88
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT _{analyse 1 og 2}	16,71
	APT _{analyse 3}	16,78
	APT _{analyse 4}	16,82

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 17 QALY, uavhengig av hvilken av de fire analysene som legges til grunn.

4.3 DMPs vurdering av analyseresultater

I DMP sine egne analyser, som er nærmere beskrevet i kapittel 3.6.1.1., er merkostnad for T-DXd sammenlignet med kjemoterapi, basert på maksimal AUP uten mva., om lag:

Analyse 1

3 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

2,5 millioner NOK per vunnet leveår

Analyse 2

2,1 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

1,7 millioner NOK per vunnet leveår

Analyse 3

1,9 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

1,5 millioner NOK per vunnet leveår

Analyse 4

2,2 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

1,8 millioner NOK per vunnet leveår

Resultatene fra DMPs analyser viser at totale kostnader varierer noe, men at det er den totale QALY-gevinsten som i hovedsak driver endringene mellom analysene.

Det største usikkerhetsmomentet er knyttet til den forventede nytten (total QALY) av standardbehandling som er kjemoterapi for disse pasientene i norsk klinisk praksis sammenlignet med DG04-data.

Komparatorarmen i DG04-studien består av kjemoterapi i kombinasjon med ramucirumab, men siden ramucirumab ikke er innført i Norge, utfordres den eksterne validiteten til DG04 og bidrar til gjenstående usikkerhet i overførbarhet av nytten vist i studien til norsk klinisk praksis.

DMP vurderer at analyse 1 alene er lite egnet for beslutning om innføring og sannsynligvis overestimerer effekten av kjemoterapi-armen i modellen og er en konservativ analyse.

For å illustrere usikkerheten knyttet til det effektbidraget ramucirumab bidrar med og usikkerheten knyttet til langtidsoverlevelse i T-DXd-armen, har DMP gjennomført tre analyser med ulike metodiske tilnærminger (analyse 2-4). DMP understreker at alle analysene inneholder en ukjent grad av usikkerhet knyttet til både metode og den relative effektstørrelsen de estimerer. DMP vurderer at ingen av de tre analysene (analyse 2-4) er mer plausible enn de andre, men de presenteres som en støtte for beslutningstager. Samlet sett vurderer DMP at analysene 2-4 sammenliknet med analyse 1, håndterer noe av usikkerheten knyttet til effekten av ramucirumab og usikkerheten knyttet til langtidsoverlevelse i T-DXd-armen gjennom justering av relativ effekt og dermed overførbarheten av nytte til norsk klinisk praksis.

5. Budsjettberegninger

5.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med T-DXd (Enhertu) ved avansert HER2-positivt kreft i ventrikkel eller GEJ som tidligere har fått ett trastuzumabbasert regime i Norge

I Norge ble det i 2024 diagnostisert 506 nye tilfeller av kreft i magesekken (inkluderer GEJ), av disse er omtrent 18 % HER2 positive (4, 5).

De rekrutterte medisinske fagekspertene anslår at omtrent 25 nye pasienter årlig kan være omfattet av indikasjonsordlyden. Fagekspertene forteller at det pågår en studie i 1. linje for denne pasientpopulasjonen (Destiny Gastric05, for beskrivelse av studien se Appendiks 2) hvor alle sentrene i Norge er involvert og per nå (mars 2026) er det siden november kun rekruttert to pasienter til studien i Norge. Basert på dette er det ikke usannsynlig at pasientantallet er noe lavere enn det presenterte anslaget. Det er heller ikke alle pasientene som vil være aktuelle for metoden (ikke «behandlingsfit») og fagekspertene anslår maksimalt 15 pasienter per år, men understreker at dette kan være et litt optimistisk anslag, spesielt sett i sammenheng med rekrutteringsraten i DG05 studien.

Basert på disse innspillene, legger DMP til grunn at 10 nye pasienter årlig vil få behandling med T-DXd (Enhertu) dersom metoden innføres (Tabell 34), et anslag på høyde med AZ/DS som har lagt til grunn at 5-10 pasienter årlig er aktuelle for behandling med T-DXd (Enhertu) i 2. linje.

Tabell 34. Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med Enhertu dersom Enhertu blir innført	10	10	10	10	10
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med kjemoterapi dersom Enhertu blir innført	0	0	0	0	0
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med kjemoterapi dersom Enhertu IKKE blir innført	10	10	10	10	10

5.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

DMP har hentet utgifter per pasient per år for de første fem årene fra den helseøkonomiske modellen som representerer DMPs egne analyser. Et intervall mellom analyse 1 og analyse 4 vil bli presentert som ytterpunkter (høyeste og laveste verdier) for kjemoterapikostnader, som representerer ulike alternative resultater og danner grunnlaget for budsjettberegningene. Resultater fra analyse 2 og 3 ligger innenfor dette intervallet. Dette påvirker kun de totale legemiddelkostnadene til kjemoterapi-armen. Kostnadene er inkludert merverdiavgift (mva.) og er udiskonterte.

De regionale helseforetakene får kompensert mva. på legemidler. I budsjettberegningene benyttes imidlertid legemiddelpriser inkludert mva. slik at budsjettberegningene gjøres på samme måte uavhengig av hvor finansieringsansvaret er plassert (folketrygd eller spesialisthelsetjenesten).

Her presenteres resultater basert på maksimal AUP inkludert mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Det foreligger konfidensielle, rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene, og resultater med disse prisene er i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Tabell 35. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for Enhertu og kjemoterapi. Basert på et intervall mellom analyse 1 og 4. Maksimal AUP, inkl. mva. Udiskontert.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Enhertu	1 036 526	187 020	43 475	15 184	6 591
Kjemoterapi	153 047 - 160 488	14 083 - 18 589	1 138 - 648	107 - 0*	12 - 0*

*Skyldes analyse 4 hvor alle antas døde i komparatorarmen etter måned 24

5.3 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten
- Kostnader for spesialisthelsetjenesten samlet
- Kostnader i helse- og omsorgstjenesten samlet

I det øverste punktet listet over, inkluderes kun de direkte legemiddelkostnadene for T-DXd (Enhertu) og kjemoterapi i analysen. DMP velger å kun beregne legemiddelkostnadene for spesialisthelsetjenesten i denne saken fordi vi mener at virkningen utover legemiddelkostnader ikke vil være av stor budsjettmessig betydning.

5.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og inkludert merverdiavgift. DMP har lagt til grunn pasientantall som vist i Tabell 34 i kapittel 5.1, mens legemiddelkostnadene per pasient er som vist i Tabell 35 i kapittel 5.2.

De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden er presentert i Tabell 36.

Tabell 36. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Enhertu til behandling av voksne pasienter med avansert HER2-positivt adenokarsinom i ventrikel eller gastroøsofageal overgang (GEJ) som tidligere har fått ett trastuzumabbasert regime (NOK, maksimal AUP inkludert mva.). Basert på et intervall mellom analyse 1 og 4.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Enhertu blir innført	10 365 259	12 235 457	12 670 211	12 822 048	12 887 955
Enhertu blir ikke innført	1 530 468 - 1 604 881	1 671 295 - 1 790 770	1 682 671 - 1 797 255	1 683 737 - 1 797 255	1 683 854 - 1 797 255
Budsjettvirkning av anbefaling	8 760 379 - 8 834 791	10 444 687 - 10 564 162	10 872 956 - 10 987 539	11 024 793 - 11 138 311	11 090 700 - 11 204 101

Konklusjon for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

De totale budsjettvirkningene er estimert til omtrent 11 millioner NOK i det femte budsjettåret, basert på analyse 1 og analyse 4, med maksimal AUP inkludert mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklete, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen.

Referanser

1. Folkehelseinstituttet. Cancer in Norway 2024; Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway 2025 [Available from: https://www.fhi.no/contentassets/1d3cf9facb9747a1b9148cb23a7f7c54/cin_report_erratum.pdf.
2. Folkehelseinstituttet. Nøkkeltall for kreft: Kreft i spiserør og magesekk 2025 [Available from: <https://www.fhi.no/kreft/nokkeltall/kreftformer/kreft-i-spiseror-og-magesekk/>.
3. Folkehelseinstituttet. Cancer in Norway 2024; Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. 2026.
4. Jorgensen JT, Hersom M. HER2 as a Prognostic Marker in Gastric Cancer - A Systematic Analysis of Data from the Literature. J Cancer. 2012;3:137-44.
5. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, Fleitas T, Haustermans K, Piessen G, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022;33(10):1005-20.
6. Helsedirektoratet. Kreft i spiserør og magesekk - handlingsprogram 2025 [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/kreft-i-spiseror-og-magesekk--handlingsprogram>.
7. Direktoratet for medisinske produkter. ID2023_090: Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med trastuzumab, fluoropyrimidin og platinabaserthjemoterapi som førstelinjehandling av lokalavansert inoperabel eller metastatisk HER-2 positiv gastrisk eller gastroesofageal overgang adenokarsinom hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS $\geq$ 1 2025 [Available from: https://www.dmp.no/globalassets/documents/offentlig-finansiering-og-pris/metodevurderinger/k/keytruda_gastrisk-eller-gastroesofageal-overgang-adenokarsinom_2025.pdf.
8. produkter Dfm. ID2015_012 Ramucirumab (Cyramza) i kombinasjon med paklitaksel til behandling av ventrikkelkreft etter førstelinjehandling. 2015 [Available from: <https://www.nyemetoder.no/metoder/ramucirumab-cyramza-indikasjon-i/>.
9. European medicines agency. Assessment report - Enhertu 2022 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/enhertu-h-c-005124-ii-0012-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
10. Shitara K. Trastuzumab Deruxtecan in Gastric Cancer. Reply. N Engl J Med. 2025;393(13):1347-8.
11. European medicines agency. CHMP assessment report CYRAMZA 2015 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cyramza-epar-public-assessment-report_en.pdf.
12. Statens legemiddelverket. ID2015_012: Ramucirumab i kombinasjon med paklitaksel til 2.linjehandling av ventrikkelkreft -hurtig metodevurdering. 2017 [Available from: https://www.dmp.no/globalassets/documents/Offentlig-finansiering-og-pris/Metodevurderinger/C/Cyramza_ventrikkelkreft_2017.pdf.
13. Chau I, Ayers D, Goring S, Cope S, Korytowsky B, Abraham P. Comparative effectiveness of nivolumab versus clinical practice for advanced gastric or gastroesophageal junction cancer. Journal of Comparative Effectiveness Research. 2019;9(2):103-14.
14. Dixon M, Mahar AL, Helyer LK, Vasilevska-Ristovska J, Law C, Coburn NG. Prognostic factors in metastatic gastric cancer: results of a population-based, retrospective cohort study in Ontario. Gastric Cancer. 2016;19(1):150-9.
15. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh S-C, Bodoky G, Shimada Y, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. The lancet oncology. 2014;15(11):1224-35.
16. Direktoratet for medisinske produkter. 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 2022 [Available from: https://www.dmp.no/globalassets/documents/offentlig-finansiering-og-pris/metodevurderinger/e/enhertu_her2brystkreft--subgruppe_2022.pdf.
17. Direktoratet for medisinske produkter. ID2024_061: Trastuzumabderukstekan (Enhertu) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastaserende hormonreseptor (HR)-positiv, HER2-lav eller HER2- ultralav brystkreft som har fått minst én endokrin behandling i metastatisk setting og som ikke anses som egnet for endokrin behandling som nestelinjehandling. 2025 [Available from: https://www.dmp.no/globalassets/documents/offentlig-finansiering-og-pris/metodevurderinger/e/enhertu_hr-positiv-her2-lav-her2-ultralav-brystkreft_2025.pdf.
18. Direktoratet for medisinske produkter. Preparatomtale Enhertu [Available from: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/enhertu-epar-product-information_no.pdf.

19. Sym SJ, Hong J, Park J, Cho EK, Lee JH, Park YH, et al. A randomized phase II study of biweekly irinotecan monotherapy or a combination of irinotecan plus 5-fluorouracil/leucovorin (mFOLFIRI) in patients with metastatic gastric adenocarcinoma refractory to or progressive after first-line chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013;71(2):481-8.
20. Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA, Janowitz T, Coxon FY, Wadsley J, et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *The lancet oncology*. 2014;15(1):78-86.
21. Maugeri-Saccà M, Pizzuti L, Sergi D, Barba M, Belli F, Fattoruso SI, et al. FOLFIRI as a second-line therapy in patients with docetaxel-pretreated gastric cancer: a historical cohort. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2013;32(1):67.
22. Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D, Deist T, Hinke A, Breithaupt K, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer—a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *European journal of cancer*. 2011;47(15):2306-14.
23. Helsedirektoratet. DRG systemet [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/tilskudd-og-finansiering/finansiering/innsatsstyre-finansiering-isf/drg-systemet>].
24. Lovdata. Forskrift om stønad til dekning av utgifter til undersøkelse og behandling i private medisinske laboratorie- og røntgenvirksomheter [Available from: <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2003-06-27-959?q=private>].
25. Buyukkaramikli NC, Blommestein HM, Riemsma R, Armstrong N, Clay FJ, Ross J, et al. Ramucirumab for Treating Advanced Gastric Cancer or Gastro-Oesophageal Junction Adenocarcinoma Previously Treated with Chemotherapy: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2017;35(12):1211-21.
26. universitetssykehus A. Prislister for eksterne prosjekter ved Bildediagnostisk avdeling, Divisjon for diagnostikk og teknologi, Akershus universitetssykehus [Available from: <https://www.ahus.no/4a7bd2/siteassets/dokumenter/forskning---dokumenter/kliniske-studier/prislister-for-eksterne-prosjekter-bildediagnostisk-avdeling-ddt.pdf>].
27. DESTINY-Gastric05 Phase 3 Trial of ENHERTU® Initiated in Patients with Previously Untreated HER2 Positive Advanced Gastric Cancer [press release]. Daiichi Sankyo2025.
28. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Trifluridine–tipiracil for treating metastatic gastric cancer or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma after 2 or more treatments. 2022.
29. Nafees B, Lloyd AJ, Dewilde S, Rajan N, Lorenzo M. Health state utilities in non-small cell lung cancer: An international study. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2017;13(5):e195-e203.
30. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Trastuzumab deruxtecan for treating HER2-positive unresectable or metastatic breast cancer after 2 or more anti-HER2 therapies. 2021.
31. Coyle D, Small N, Ashworth A, Hennessy S, Jenkins-Clarke S, Mannion R, et al. Costs of palliative care in the community, in hospitals and in hospices in the UK. *Critical reviews in oncology/hematology*. 1999;32(2):71-85.

Appendiks 1: Evidenssyntese

Tabell 37 Inklusjonskriter benyttet i evidenssyntesen (kilde: innsendt dokumentasjon)

	Inclusion criteria	Rationale
Population	- Adults age ≥ 18 - Locally advanced or metastatic GC or GEJA - Received one previous line of treatment	Eligible patient population is aligned with the inclusion criteria of DG-04. Studies considering GC or GEJA only were eligible for inclusion.
Intervention	T-DXd by IV at a dose of 6.4mg/kg Q3W until progression	Dosing as per license
Comparators	- RAM + PTX - RAM + FOLFIRI - RAM monotherapy - FOLFIRI - PTX - Docetaxel - Irinotecan - Cisplatin + irinotecan	Per ESMO and NCCN guidelines for second-line treatment of advanced or metastatic GC or GEJA. Pembrolizumab, recommended for MSI-H/dMMR advanced GC, was excluded from the NMA as patients with both HER2-positive and MSI-H/dMMR disease who are pembrolizumab-naïve at second line are expected to be extremely rare.
Control arms	- One or more of the active treatments listed above - BSC / no active treatment - Placebo	Included to connect network of active treatment and provide efficacy estimates in patients receiving no active second-line treatment
Outcomes	Publication must report KM plot and summary results in the form of hAZ/DSard ratios (HR) for the following outcomes - OS - PFS	Studies not reporting HRs but presenting KM plots are included, with pseudo-IPD generated from digitised KM plots used to estimate HRs
Study design	Phase 2 or Phase 3 RCTs	Single arm studies were not included in NMA evidence base
Publication type	Peer reviewed full text publications	Identified through an SLR with searches conducting in March 2025. Conference abstracts were excluded from NMA evidence base

Tabell 38. Baseline kriterier fra DG04 og RAINBOW studiene (kilde: innsendt dokumentasjon)

Study	DG04	RAINBOW
Sample size (N)	494	665
Male %	79.4	71.0
Median age	63.8	59.5
Mean body weight (kg)	67.7	75
Ethnicity %		
Asian	40.1	-
White	49.8	-
Black	0.4	-
Black or other	0.0	-

Other	9.7	-
Geography %		
Western	56.4	60.0
Asia	23.7	33.5
Rest of the world	19.8	6.5
ECOG %		
ECOG PS 0	37.4	39.0
ECOG PS 1	62.0	61.0
ECOG PS 0 or 1	99.4	100.0
ECOG PS 2	0.4	NA
Histological subtype %		
Intestinal	27.3	42.0
Diffuse	8.9	37.5
Mixed	3.2	5.0
Not reported	60.5	15.5
Location of tumour %		
Gastric	61.1	79.5
GEJ	38.9	20.5
Presence of primary tumour		
Present	-	62.9
Not present	-	37.1
Time to progressive disease on first-line therapy %		
<6 months	24.8	80.2
≥6 months	75.2	19.8
Disease measurability		
Measurable	-	81
Non-measurable	-	19
Presence of ascites		
Yes	-	35.6
No	-	64.4
Peritoneal metastases		

Yes	-	47.4
No	-	52.6
Number of metastatic sites		
0-1	30.0	-
1	-	-
1-2	-	-
0-2	-	66.0
2	-	-
≥2	70.0	-
≥3	-	34.0
Previous gastrectomy %		
Partial gastrectomy	7.0	21.0
Total gastrectomy	11.1	17.5
Other		1.0

Appendiks 2: Relevante pågående studier for trastuzumabderukstekan

DESTINY-gastric05	
Study ID (NCT number)	NCT06731478 (27)
Study design	A Multicentre, Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of Trastuzumab Deruxtecan (Enhertu®) Plus Chemotherapy Plus or Minus Pembrolizumab Versus Chemotherapy Plus Trastuzumab Plus or Minus Pembrolizumab as First-Line Treatment in Participants With Unresectable, Locally Advanced or Metastatic HER2-Positive Gastric Or Gastroesophageal Junction (GEJ) Cancer
Study location(s)	Argentina Australia Austria Belgium BrAZ/DSil Canada Chile China Czechia France Germany Italy Japan Netherlands Norway Poland Portugal Romania South Korea Spain Taiwan Thailand Turkey United Kingdom Vietnam
Population	<u>Inclusion</u> A. Sign and date the Tissue Pre-screening ICF, prior to HER2 and PD-L1 CPS central testing. Sign and date the Main Screening ICF, prior to the start of any trial-specific qualification procedures. Sign and date the Optional PGx ICF (included in the Main Screening ICF) prior to any PGx procedure. B. Adults ≥18 years of age on the day of signing the ICF. Follow local regulatory requirements if the legal age of consent for trial participation is >18 years old. C. Previously untreated, unresectable, locally advanced or metastatic gastric or GEJ adenocarcinoma histologically confirmed by pathology report. Prior treatment in the perioperative and/or adjuvant setting is permissible, provided there is >6 months between the end of perioperative or neoadjuvant treatment and the diagnosis of recurrent disease. • Note: Prior use of IO (i.e., anti-PD-1/PD-L1) therapy in the (neo)adjuvant setting is allowed as long as there is >6 months

	between the end of IO therapy and the diagnosis of recurrent disease. D. Centrally determined HER2-positive (IHC 3+ or IHC 2+/ISH-positive) gastric or GEJ cancer as classified by the American Society of Clinical Oncology-College of American Pathologists for GC on a tumour biopsy as detected by prospective central test on new (core, incisional, excisional biopsy) or existing tumour tissue taken at the time of diagnosis of locally advanced or metastatic disease. - Note: Archival samples taken from a previous diagnostic or surgical biopsy not previously irradiated can be accepted. Details pertaining to tumour tissue submission can be found in the Study Laboratory Manual. E. All participants must provide a tumour sample for tissue-based IHC staining to centrally determine HER2 expression, PD-L1 CPS, and other correlatives. The mandatory FFPE tumour sample can be from either the primary tumour or metastatic biopsy. Specimens with limited tumour content (as centrally determined) and cytology samples are inadequate for defining tumour HER2 and PD-L1 status. F. At least 1 target measurable lesion on CT or MRI, assessed by the investigator based on RECIST v1.1. Lesions situated in a previously irradiated area are considered measurable if progression has been shown in such lesions. G. LVEF $\geq 50\%$ within 28 days before randomization. <u>Exclusion criteria</u> - Prior exposure to other HER2-targeting therapies (including ADCs). - Lack of physiological integrity of the upper gastrointestinal tract (ie, severe Crohn disease that results in malabsorption) or malabsorption syndrome that would preclude feasibility of oral chemotherapy (ie, capecitabine). - Known DPD enzyme deficiency. Note: Screening for DPD enzyme deficiency is required only in regions/countries where DPD testing is SoC and with unknown DPD status. For regions/countries where DPD testing is not SoC, local practice should be followed. - Contraindications to trastuzumab, 5-FU, capecitabine, cisplatin, or oxaliplatin treatment as per local label. - Medical history of myocardial infarction within 6 months before randomization or symptomatic CHF (New York Heart Association Class II to IV). Participants with troponin levels above ULN at Screening (as defined by the manufacturer) and without any myocardial infarction -related symptoms should have a cardiologic consultation during the Screening Period to rule out myocardial infarction. - Has a corrected QT interval (QTcF) prolongation to >470 ms (females) or >450 ms (males) based on the average of the screening triplicate 12-lead ECG.
--	--

	7. Has a history of (non-infectious) ILD/pneumonitis that required steroids, has current ILD/pneumonitis, or where suspected ILD/pneumonitis cannot be ruled out by imaging at Screening 8. Lung-specific intercurrent clinically significant illnesses including, but not limited to, any underlying pulmonary disorder (eg, pulmonary emboli within 3 months of the trial randomization, severe asthma, severe chronic obstructive pulmonary disease, restrictive lung disease, pleural effusion, etc).
Intervention	Trastuzumab Deruxtecan will be administered at a dose of 5.4 mg/kg intravenously (IV) every 3 weeks (Q3W)
Comparator	Pembrolizumab will be administered at a dose of 200 mg IV Q3W In combination with Chemotherapy: 5-FU or capecitabine will be administered or Cisplatin plus 5-FU or oxaliplatin plus capecitabine will be administered
Primary endpoint	Progression Free Survival
Key secondary endpoints	Overall Survival
Primary data cut	Event driven
Estimated completion date	01.02.2030
Relevance of this study for the decision problem	If ENHERTU will be approved for first-line treatment based on DESTINY-Gastric05 this will impact second-line treatment

Appendiks 3: Undersøkelser av parametrisk kurvetilpasning

Generelt

Tabell 39. Dokumentasjon levert av AZ/DS for vurdering av parametrisk kurvetilpasning av forløpsdata, sett opp mot DMPs retningslinjer.

Krav til metode/dokumentasjon iht. DMPs retningslinjer	Levert av AZ/DS?
Teste antagelsen om proporsjonal hasard og accelerated failure time modell (for alle parametriserte endepunkter) ved: <i>Log-kumulativ hasardplott</i> <i>Schoenfeld residualplott</i> <i>Quantile-Quantile-plot</i>	Ja
Beregne goodness-of-fit parameter (for alle parametriserte endepunkter) ved: <i>Akaike Information Criterion (AIC)</i> <i>Bayesian Information Criterion (BIC)</i>	Ja
Visuelt vurdere tilpasningen mellom Kaplan-Meierdata fra DG04 og de ulike parametriske kurvene	Ja
Vurdere uglattet og glattet plott av hasardraten fra DG04 (+DG02) (for alle parametriserte endepunkter)	Ja
Vurdere klinisk og biologisk plausibilitet av de framskrevne kurvene for endepunktene:	Ja

Behandlingsvarighet

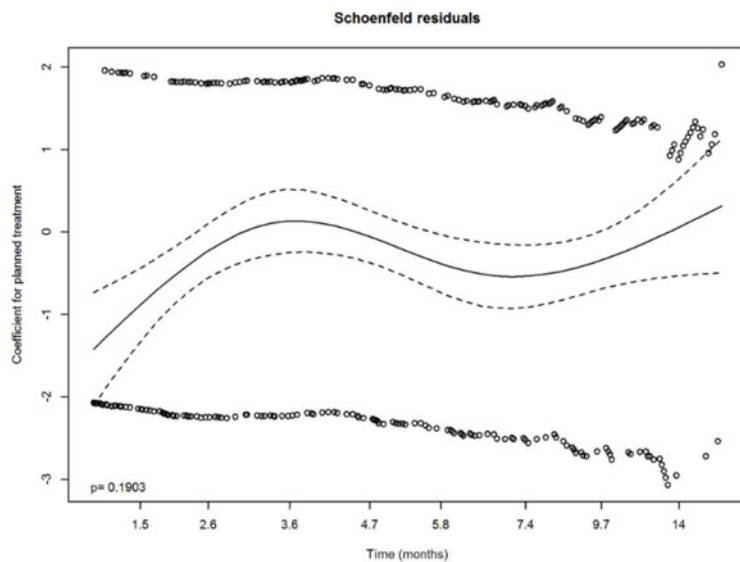
Tabell 40. AIC og BIC verdier for T-DXd-armen TTD, intervensjonsarmen. Basert på ITT DG04-data. (Kilde: Innsendt dokumentasjon).

Framskrivningskurvene	AIC	BIC
Eksponentiell	1241,2	1244,7
Weibull	1207,4	1214,4
Gompertz	1235,6	1242,6
Log-normal	1176,4	1183,4
Log-logistic	1177,7	1184,7
Generalisert gamma	1178,2	1188,7
Gamma	1193,7	1200,7

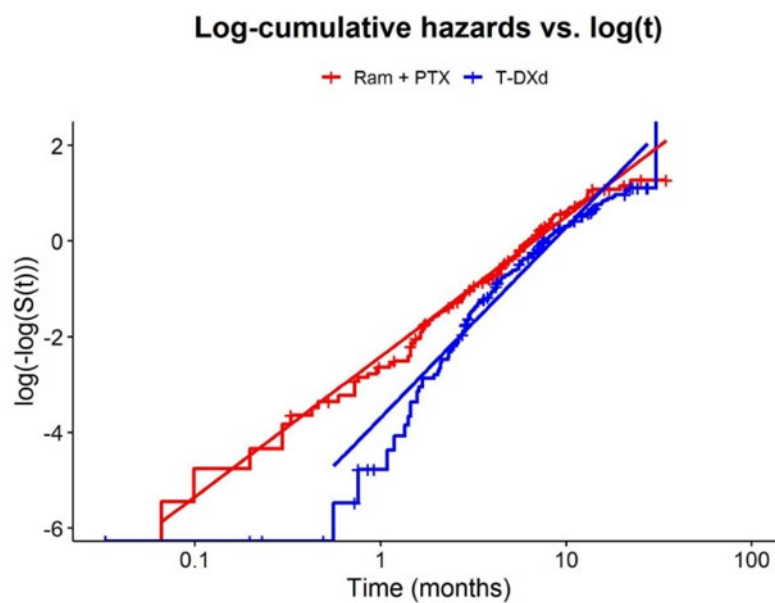
Tabell 41. AIC og BIC verdier for komparatorarmen TTD. Basert på ITT DG04-data. (Kilde: Innsendt dokumentasjon).

Framskrivningskurvene	AIC	BIC
Eksponentiell	1093,2	1096,7
Weibull	1079,2	1086,2
Log-normal	1095,7	1102,7

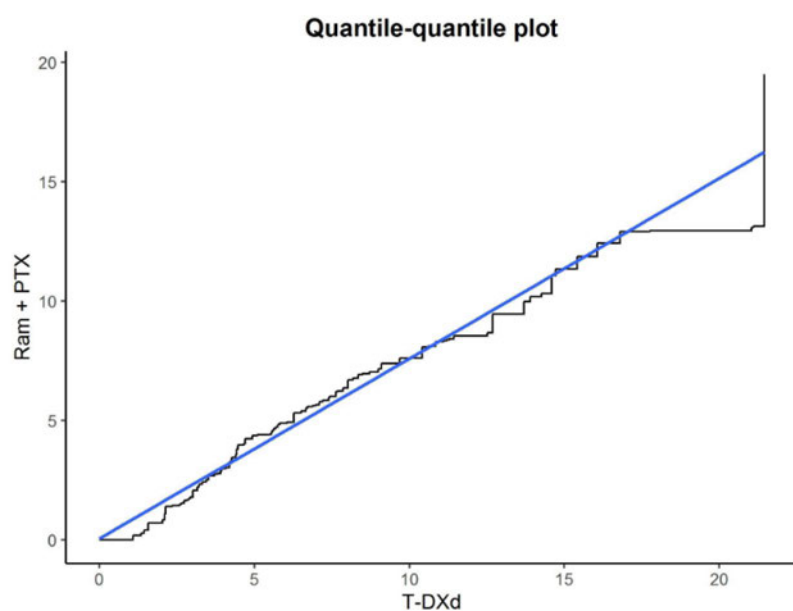
Generalisert Gamma	1077,0	1087,5
Log-logistic	1077,2	1084,3
Gompertz	1093,2	1100,2
Gamma	1075,7	1082,7



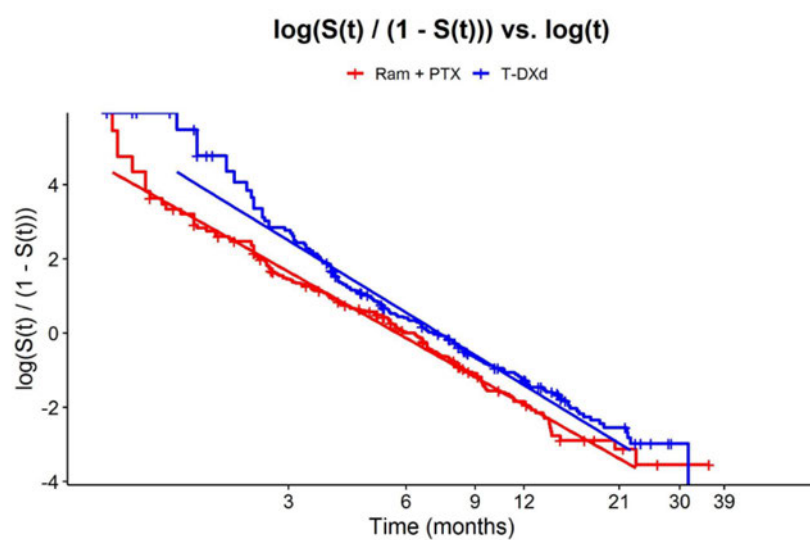
Figur 16. Schoenfeld test for intervensjons- og komparatorgruppen for TTD. DG04 ITT data. (kilde: Innsendt dokumentasjon).



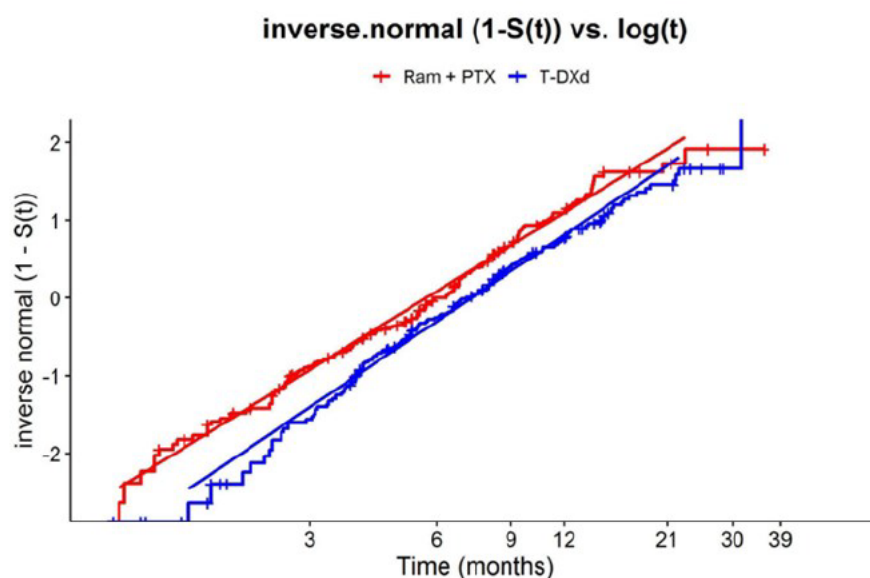
Figur 17. Log-kumulativt hasardplott for intervensjon- og komparatorarmen for TTD. DG04 ITT data. (Kilde: innsendt dokumentasjon).



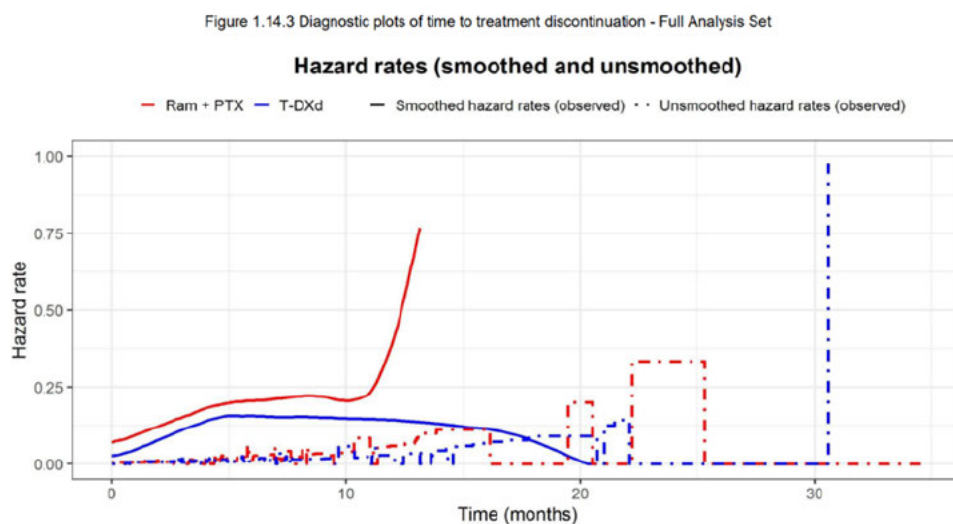
Figur 18. Quantile-Quantile-plot for intervensjons- og komparatorarmen for TTD. DG04 ITT data. (Kilde: innsendt dokumentasjon).



Figur 19. Log-log plot for intervensjons- og komparatorarmen for TTD. DG04 ITT data. (Kilde: innsendt dokumentasjon).



Figur 20. Inverse normal-plot for intervensjons- og komparatorarmen for TTD. DG04 ITT data. (Kilde: innsendt dokumentasjon).



Figur 21. Smoothed hasardrater og unsmoothed hasardrater for TTD. Basert på ITT DG04-data. (Kilde: innsendt dokumentasjon).

Totaloverlevelse

Data for komparatorarmen er basert på behandlingsbyttejustering uten resensoring.

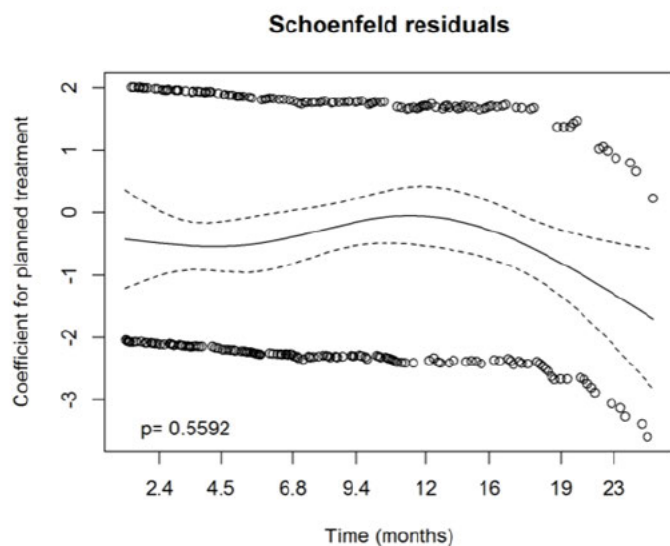
Tabell 42. AIC og BIC verdier for OS - intervensjonsarmen. Basert på ITT DG04-data. (Kilde: innsendt dokumentasjon).

Distributions	AIC	BIC
Exponential	1022,3	1025,8
Weibull	1006,6	1013,6
Lognormal	1003,1	1010,1

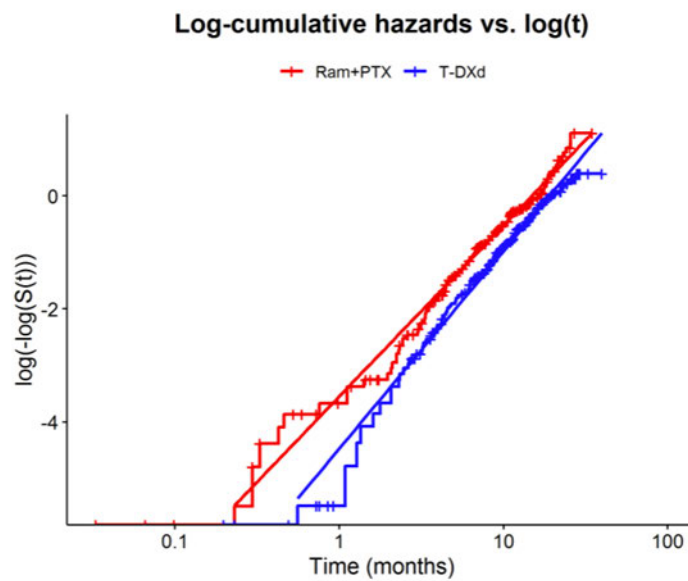
Generalised Gamma	1003,7	1014,3
Loglogistic	1001,8	1008,8
Gompertz	1017,3	1024,3
Gamma	1004,0	1011,0

Tabell 43. AIC og BIC verdier for OS – komparatorarmen, basert på ITT DG04-data. Behandlingsbyttejustering uten resensoring (Kilde: innsendt dokumentasjon).

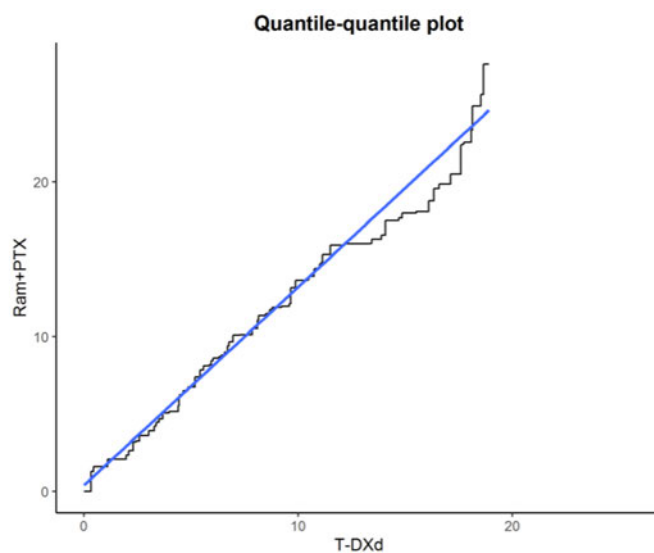
Distributions	AIC	BIC
Exponential	1064,2	1067,7
Weibull	1045,0	1052,1
Lognormal	1066,5	1073,5
Generalised Gamma	1046,9	1057,5
Loglogistic	1054,3	1061,3
Gompertz	1048,6	1055,7
Gamma	1046,3	1053,3



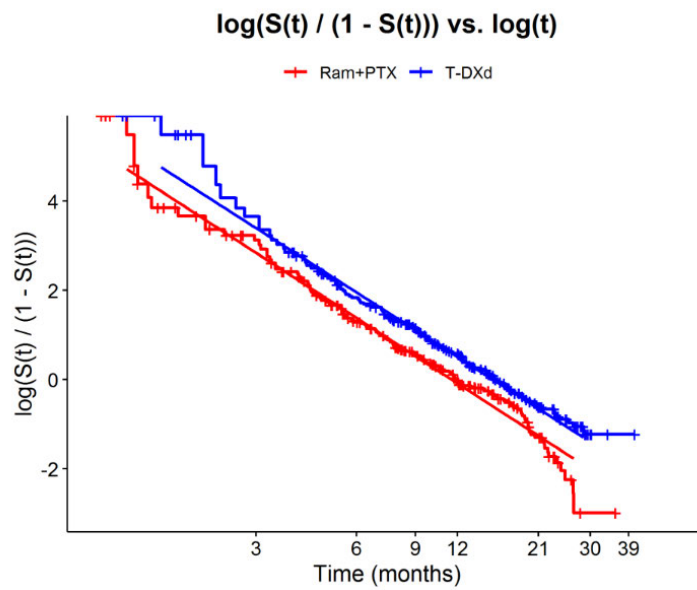
Figur 22 Schoenfeld test for intervensjons- og komparatorgruppen for OS. DG04 ITT data. Komparatorarmen er basert på behandlingsbyttejustering uten resensoring. (kilde: Innsendt dokumentasjon).



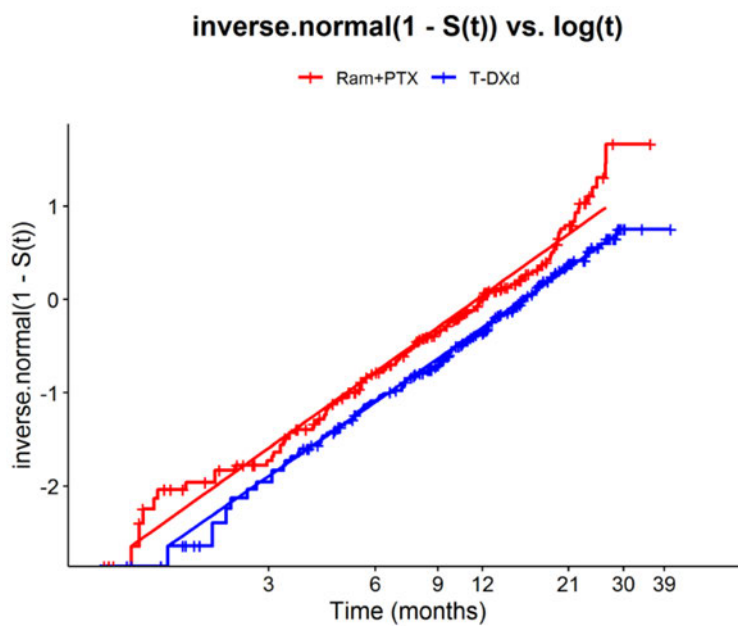
Figur 23. Log-kumulativt hasardplott for intervensjon- og komparatorarmen for OS. DG04 ITT data. Komparatorarmen er basert på behandlingsbyttejustering uten resensoring. (Kilde: innsendt dokumentasjon).



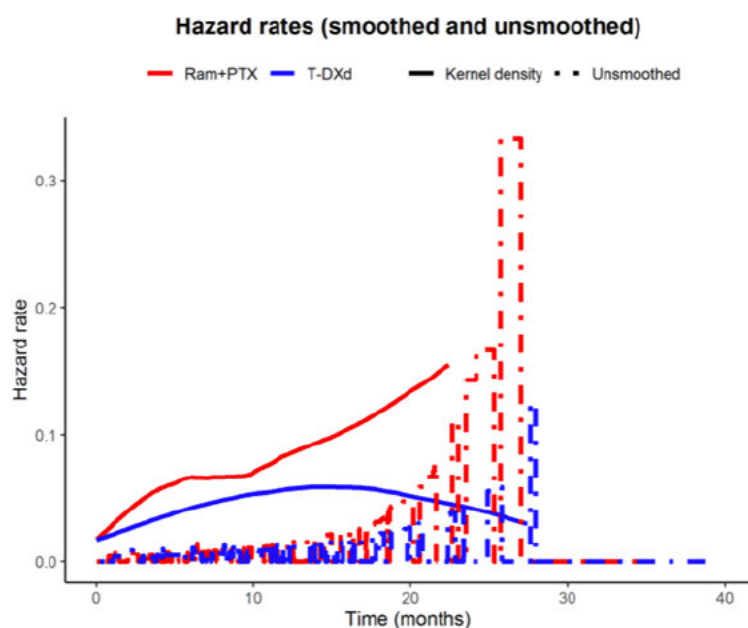
Figur 24. Quantile-Quantile-plot for intervensjons- og komparatorarmen for OS. DG04 ITT data. Komparatorarmen er basert på behandlingsbyttejustering uten resensoring (Kilde: innsendt dokumentasjon)



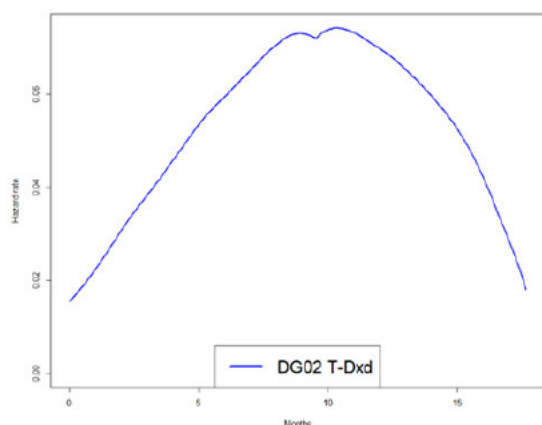
Figur 25. Log-log plot for intervensjons- og komparatorarmen for OS. DG04 ITT data. Komparatorarmen er basert på behandlingsbyttejustering uten resensoring. (Kilde: innsendt dokumentasjon).



Figur 26. Inverse normal-plot for intervensjons- og komparatorarmen for OS. DG04 ITT data. Komparatorarmen er basert på behandlingsbyttejustering uten resensoring. (Kilde: innsendt dokumentasjon).



Figur 27 Smoothed hasardrater og unsmoothed hasardrater for OS. DG04 ITT data. Komparatorarmen er basert på behandlingsbyttejustering uten resensoring (Kilde: innsendt dokumentasjon).



Figur 28. Smoothed OS hasardrater for intervensjonsarmen. Basert på ITT DG02-data. (Kilde: innsendt dokumentasjon).

Progresjonsfri overlevelse

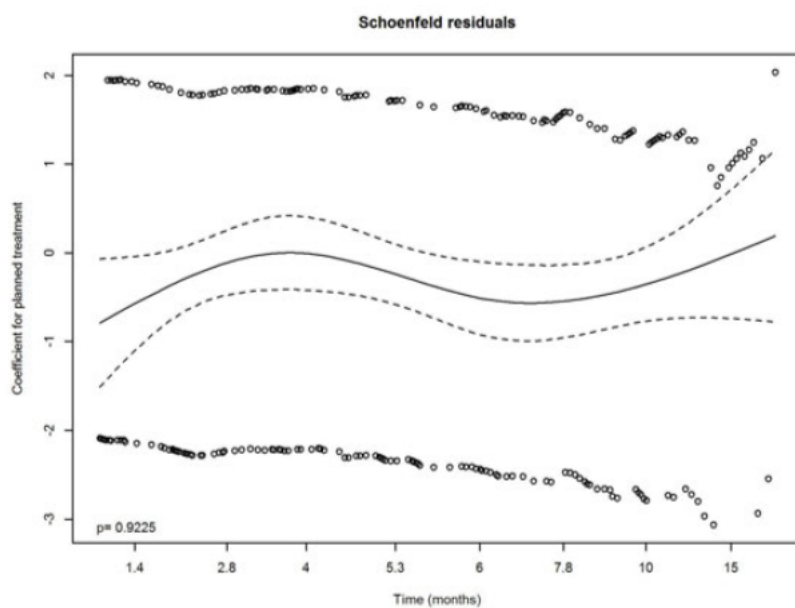
Tabell 44 AIC og BIC verdier for PFS - intervensjonsarmen, basert på ITT DG04-data. (Kilde: innsendt dokumentasjon).

Distributions	AIC	BIC
Exponential	1083.3	1086.8
Weibull	1062.1	1069.1
Lognormal	1037.6	1044.7
Generalised Gamma	1039.4	1050.0

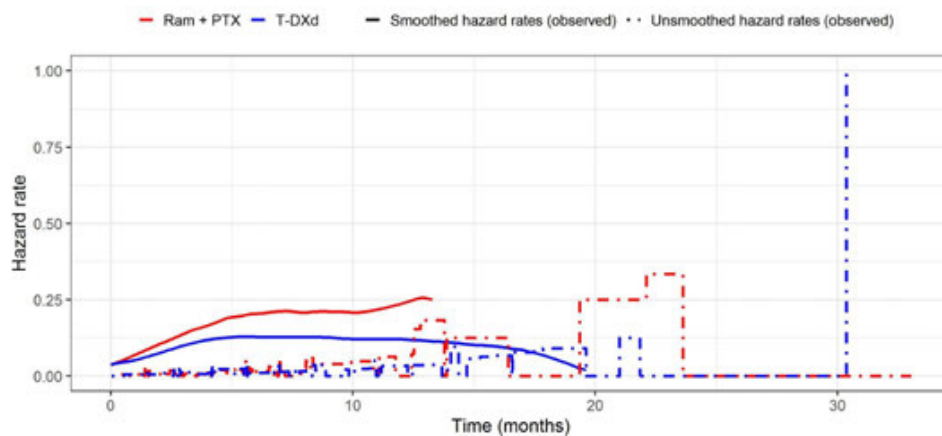
Loglogistic	1038.4	1045.5
Gompertz	1081.8	1088.8
Gamma	1052.6	1059.6

Tabell 45. AIC og BIC verdier for PFS - komparatorarmen, basert på ITT DG04-data. (Kilde: innsendt dokumentasjon).

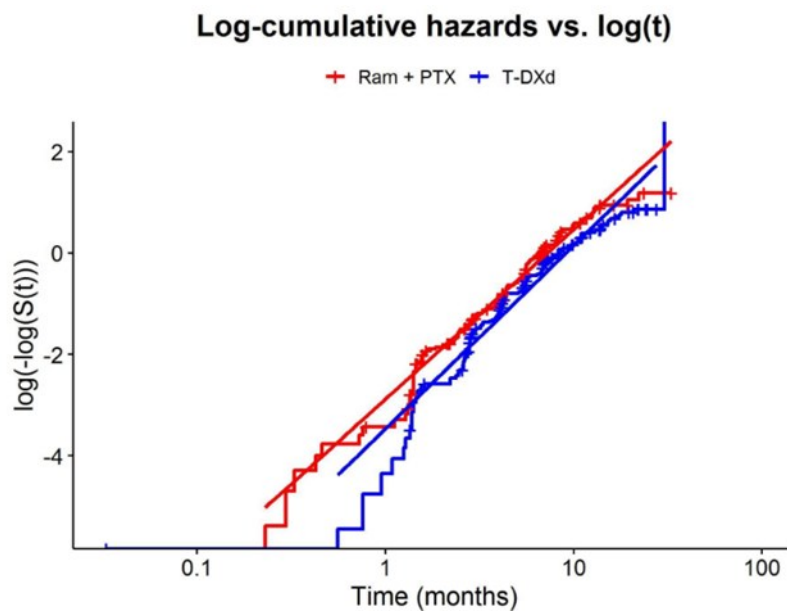
Distributions	AIC	BIC
Exponential	939,7	943,2
Weibull	919,1	926,1
Lognormal	916,6	923,6
Generalised Gamma	912,1	922,7
Loglogistic	907,6	914,6
Gompertz	938,2	945,2
Gamma	912,9	920,0



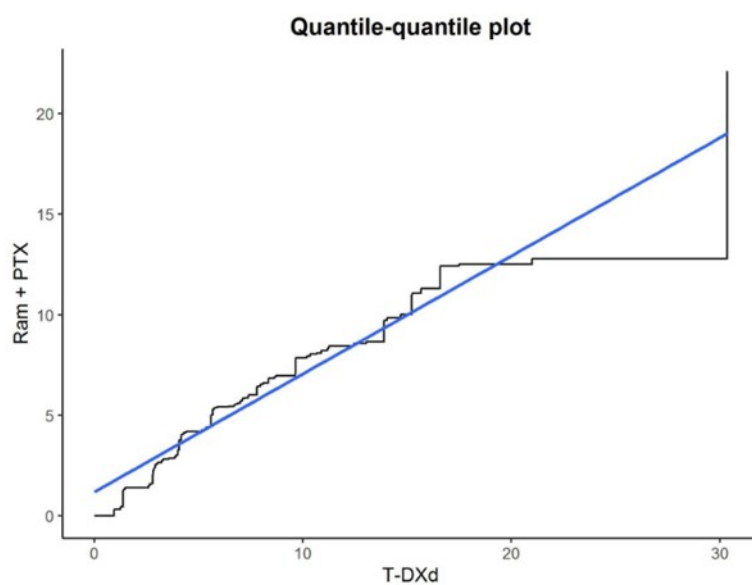
Figur 29. Schoenfeld test for intervensjons- og komparatorgruppen PFS. Basert på DG04 ITT data. (kilde: Innsendt dokumentasjon).



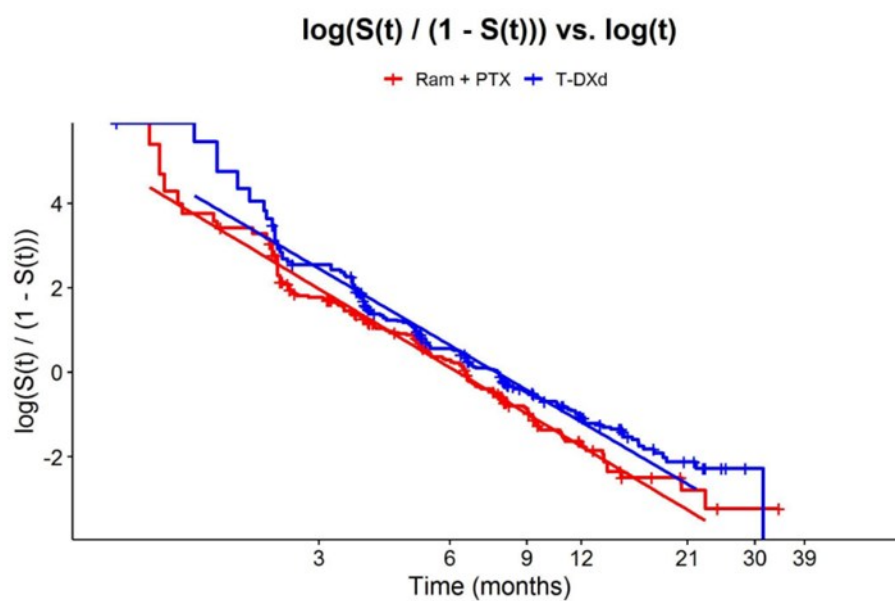
Figur 30. Smoothed hasardrater og unsmoothed hasardrater for PFS basert på DG04-data. (Kilde: innsendt dokumentasjon).



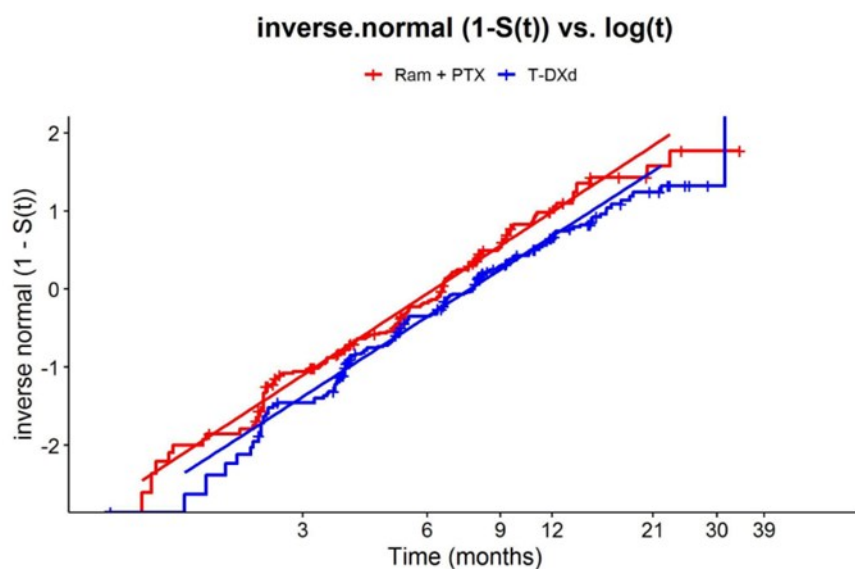
Figur 31. Log-kumulativt hasardplott for intervensjon- og komparatorarmen for PFS. Basert på DG04 data. (Kilde: innsendt dokumentasjon).



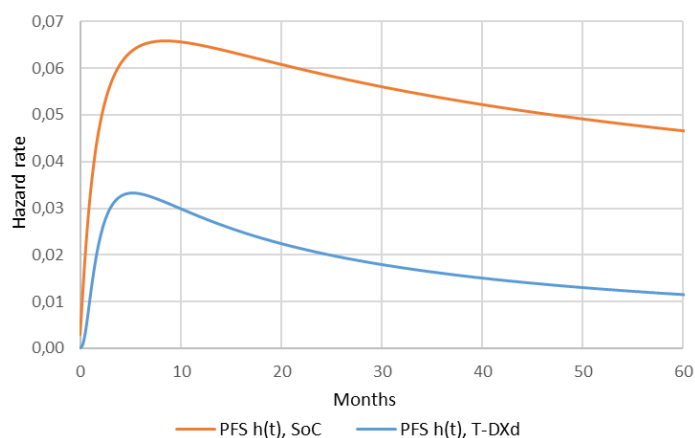
Figur 32. Quantile-Quantile-plot for intervensjons- og komparatorarmen for PFS. (Kilde: innsendt dokumentasjon).



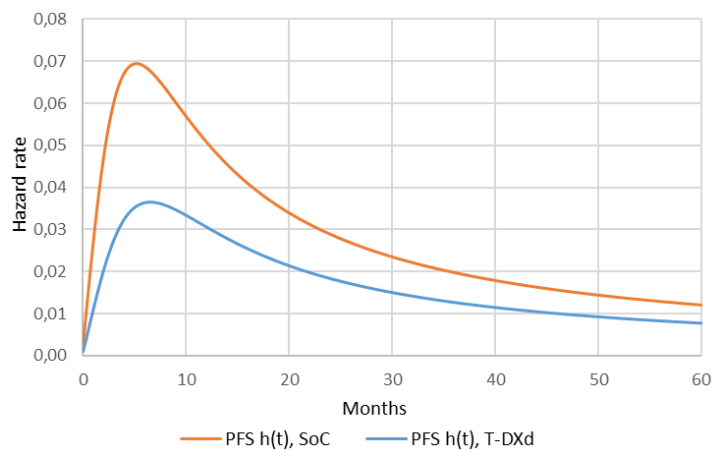
Figur 33. Log-log plot for intervensjons- og komparatorarmen for PFS. Basert på DG04-data. (Kilde: innsendt dokumentasjon).



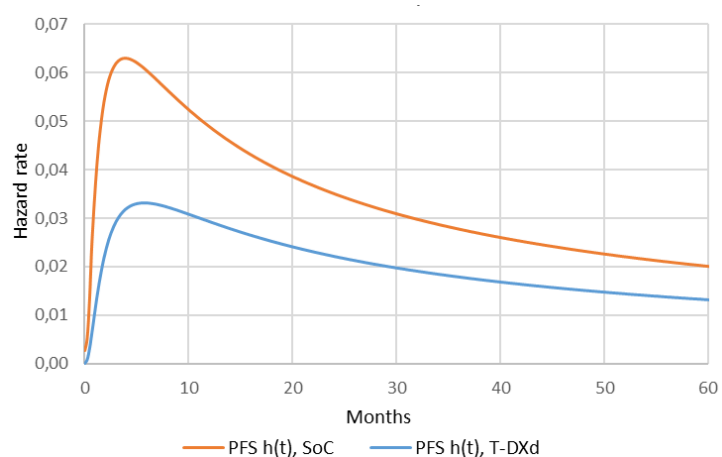
Figur 34. Inverse normal-plot for intervensjons- og komparatorarmen for PFS. Basert på DG04-data. (Kilde: innsendt dokumentasjon).



Figur 35 Parametrisk HR for død for PFS – intervensjonsarmen og standardbehandling. Generalisert gamma. (Kilde: Innsendt dokumentasjon).



Figur 36 Parametrisk HR for død for PFS – intervensjonsarmen og standardbehandling. Log-logistisk. (Kilde: Innsendt dokumentasjon).



Figur 37 Parametrisk HR for død for PFS – intervensjonsarmen og standardbehandling. Log-normal. (Kilde: Innsendt dokumentasjon).

Appendiks 4: Dokumentasjon av livskvalitet

Tabell 46. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av AZ/DS, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet.

Krav til dokumentasjon iht. DMPs retningslinjer	Levert av AZ/DS?
Oversikt over hvor mange personer som svarte på studiens måleinstrument(er) (etterlevelsesrater ved hvert målepunkt for hver behandlingsarm), inkludert grunner for manglende etterlevelse og evt. forskjeller i personer som svarte vs. ikke svarte, skal være levert.	Ja Mangler etterlevelse mellom pasienter før og etter progresjon.
Håndtering av manglende data, inkludert beskrivelse av ev. mønster, forutsetninger bak og metoder for imputering, skal være redegjort for	Ja

Tabell 47. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av AZ/DS, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til beskrivelse av hvordan kliniske data for livskvalitet har blitt implementert i helseøkonomisk modell.

Krav til dokumentasjon iht. DMPs retningslinjer	Levert av AZ/DS?
Valg av statistisk modell for livskvalitetsanalysene (f.eks. regresjonsmodell) skal være beskrevet, inkludert full modelligning med begrunnelser for valg av variabler og korrelasjonsstruktur	Ja
Antagelser for den statistiske modellen for livskvalitetsanalysene (f.eks. homoskedastisitet, normalitet av residualler, uavhengighet ved ikke-hierarkiske modeller, lineære sammenhenger mellom prediktor og utfall) skal være beskrevet	Ja

Resultater fra regresjonsmodell (LMM):

Tabell 48. Regresjonskoeffisienter nyttevekter fra lineære mixed modeller (LMM). DG04 data (Kilde: innsendt dokumentasjon).

	Model 1	Model 2
Intercept	0,8658 (0,8523; 0,8794) <0,0001	0,8547 (0,8351; 0,8744) <0,0001
Treatment arm (T-DXd vs RAM+PTX)		0,0209 (-0,0062; 0,0480) 0,1298
Progression status (progression vs progression-free)	-0,0967 (-0,1132; -0,0801) <0,0001	-0,0966 (-0,1132; -0,0801) <0,0001
AIC	-3375,64	-3371,22
BIC	-3359,17	-3354,75

Tabellen under viser koeffisientene basert på regresjonsmodellen, ved bruk av den Norske verdisettet, for modell 1 og 2. For begge modellene kan vi observere en statistisk signifikant reduksjon i nytteverdien (Modell 1: regresjonskoeffisient (95 % CI) = -0,0967 (-0,1132; -0,0801), p-verdi<0,0001; Modell 2: regresjonskoeffisient (95 % CI): -0,0966 (-0,1132; -0,0801), p-verdi<0,0001). Behandlingsarm i modell 2 viser imidlertid ikke til en statistisk signifikant forskjell (p = 0,1298).

Tabell 49. Resultater basert på regresjonsmodellen LMM. Norsk verdisett. DG04 data. Med (modell 2) og uten (Modell 1) behandlingsspesifikke nyttevekter. (Kilde: innsendt dokumentasjon).

Helsestadier	Model (SE) (95% CI)	Model 2	
		T-DXd (SE) (95% CI)	RAM+PTX (SE) (95% CI)
Progresjonsfri, T-DXd	0,8658 (0,0069) (0,8523; 0,8794)	0,8756 (0,0094) (0,7898; 0,8324)	0,8547 (0,0100) (0,8351; 0,8744)
Progresdiert sykdom, Kjemoterapi	0,7692 (0,0110) (0,7477; 0,7906)	0,7790 (0,0127) (0,7540; 0,8040)	0,7581 (0,0131) (0,7324; 0,7839)

Nyttetap ved uønskede hendelser

Tabell 50. Nyttetap ved uønskede hendelser og varighet. (Kilde: innsendt dokumentasjon)

Adverse event	Disutility	Duration (days)
Anaemia	-0,1190 (28)	8,8
Leukopenia	-0,0900 (29)	5,7
Nausea	-0,0480 (29)	8,4
Neutrophil count decreased	-0,0900 (29)	10,0
ILD (any grade)	-0,1700 (30)	15,8
Fatigue	-0,0735 (29)	9,9
Febrile neutropenia	-0,1500 (28)	6,6
Pain	-0,0690 (31)	17,0
Diarrhoea	-0,0480 (29)	4,8
Vomiting	-0,0480 (29)	15,3
Infection	-0,0900 (29)	15,1
Mucositis	-0,1510 (30)	10,0
Left ventricular dysfunction (any grade)	-0,0590 (30)	36,0

Tabell 51. EQ-5D-5L etterlevelse av spørreskjema – ITT populasjonen DG04. (Kilde: innsendt dokumentasjon).

	T-DXd (n=246)			RAM+PTX (n=248)		
Visit	Eligible	Completed	Compliance rate	Eligible	Completed	Compliance rate
Baseline	221	217	98.2%	204	203	99.5%
Day 22	204	203	99.5%	163	161	98.8%
Day 43	194	194	100.0%	129	128	99.2%
Day 64	185	184	99.5%	147	147	100.0%
Day 106	140	140	100.0%	123	122	99.2%
Day 148	107	106	99.1%	86	85	98.8%
Day 190	93	93	100.0%	59	58	98.3%
Day 232	57	57	100.0%	36	36	100.0%
Day 274	49	49	100.0%	25	25	100.0%
Day 316	39	39	100.0%	18	18	100.0%
Day 358	31	31	100.0%	12	12	100.0%
Day 400	23	22	95.7%	8	8	100.0%
Day 442	15	15	100.0%	7	7	100.0%
Day 484	10	10	100.0%	6	6	100.0%
Day 526	8	8	100.0%	5	5	100.0%
Day 568	6	6	100.0%	4	4	100.0%
Day 610	7	7	100.0%	4	4	100.0%
Day 652	5	5	100.0%	2	2	100.0%
Day 694	4	4	100.0%	1	1	100.0%
Day 736	1	1	100.0%	1	1	100.0%
Day 778	3	3	100.0%	0	0	NE
Day 820	3	3	100.0%	1	1	100.0%
Day 862	1	1	100.0%	1	1	100.0%
Day 904	1	1	100.0%	0	0	NE
Day 946	0	0	NE	1	1	100.0%
Day 988	0	0	NE	1	1	100.0%
End of Treatment	124	124	100.0%	95	94	98.9%
Follow-Up 40-Day	35	35	100.0%	40	40	100.0%
Overall	221	206	93.2%	204	176	86.3%

Appendiks 5: Kostnader

AZ/DS beregner kostnadene per pasient knyttet til uønskede hendelser ved å multiplisere sannsynligheten for hver enkelt hendelse med tilsvarende antatt engangskostnad, og deretter summert mellom behandlingsarm. Tabellen under viser engangskostnadene antatt av AZ/DS i deres grunnanalyse. Kostnadene er modellert som en engangskostnad i hver syklus.

Tabell 52. Totale kostnader relatert til uønskede behandlingsrelaterte hendelser, per pasient, i de to behandlingsarmene i AZ/DS sin grunnanalyse (kilde:)

Uønsket hendelse	Total kostnad (NOK) per hendelse	DRG-gruppe
Anaemia	3 972	916O
Leukopenia	3 972	916O
Nausea	2 231	906O
Neutrophil count decreased	3 972	916O
ILD (any grade *	73 293	92
Fatigue	2 231	906O
Febrile neutropenia	3 972	916O
Pain	2 449	906C
Diarrhoea	2 231	906O
Vomiting	2 231	906O
Infection	2 013	918O
Mucositis	2 231	906O
Left ventricular dysfunction (any grade) *	53 215	87

Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget

De regionale helseforetakene har oppnevnt to medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Fagekspertene har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av T-DXd i behandlingsalgoritmen, pasientanslag, overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon og forventede effekter av behandling på lang sikt. DMP har benyttet disse innspillene i sine vurderinger gjennom rapporten.

De medisinske fagekspertene har i tillegg fått mulighet til å levere et 1-2 siders innspill til metodevurderingen. Det foreligger ingen ytterligere innspill fra de medisinske fagekspertene utover det som fremgår av rapporten.

Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent

AstraZeneca og Daiichi Sankyo – kommentar til rapportutkast for ID2022_007

AstraZeneca og Daiichi Sankyo (AZ/DS) anerkjenner-arbeidet Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har lagt ned i metodevurderingen av Enhertu(ID2022_007). Det kommer tydelig frem i DMP sin rapport at dette er en alvorlig sykdom med et stort umøtt medisinsk behov, og at det er et klart behov for nye behandlingsalternativer for pasienter med HER2-positiv magekreft. Dette underbygges også av den kliniske studien, som viste at over halvparten av pasientene som ikke fikk Enhertu døde innen ett år.

Når det gjelder DMPs metodevurdering, er AZ/DS uenig i flere sentrale metodiske valg som etter vår vurdering har ført til at saken ikke er tilstrekkelig belyst, gitt det tilgjengelige kunnskapsgrunnlaget. Formålet med den innsendte analysen har vært å etablere et så robust grunnlag som mulig for vurderingen, basert på tilgjengelig evidens, med sikte på å redusere beslutningsusikkerheten. AZ/DS mener at DMPs analyser i denne saken i flere tilfeller bidrar til det motsatte, særlig der metodiske valg og forutsetninger fremstår som inkonsistente. Dette gjelder særlig følgende forhold:

- 1) Den innsendte indirekte sammenligningen burde vært lagt til grunn for metodevurderingen, da den gir de mest informative analysene, men den er likevel blitt forkastet av DMP
- 2) DMP sine pragmatiske justeringer øker usikkerheten og fremstår som inkonsistente, særlig sett i lys av at den innsendte indirekte sammenligning forkastes

Den innsendte indirekte sammenligningen burde vært lagt til grunn for metodevurderingen

Enhertu ble i DESTINY-Gastric04 sammenlignet med ramucirumab i kombinasjon med paklitaksel, mens pasienter i norsk klinisk praksis blir behandlet med kjemoterapi. At komparatoren avviker fra norsk praksis skyldes ikke manglende relevans i studiedesignet, men at Norge ikke har innført behandlingen med best dokumentert effekt for denne pasientgruppen⁶. Ramucirumab har markedsføringstillatelse og er anbefalt i europeiske retningslinjer, og det var derfor verken faglig eller etisk forsvarlig å gjennomføre en global studie i 2021 med en svakere komparator. Studien ble dermed gjennomført mot en mer effektiv komparator enn den som benyttes i norsk klinisk praksis. For å korrigere for dette har AZ/DS gjennomført en indirekte sammenligning basert på RAINBOW-studien og DESTINY-Gastric04 studien.

DMP har forkastet denne sammenligningen, og i hovedsak begrunnet dette med manglende HER2-status fra RAINBOW-studien, og at studien er over 10 år gammel. Selv om vi mener dette er relevante momenter, er det krevende å se hvilke tiltak som kunne vært gjort for å redusere denne usikkerheten. At studien er gammel vil først og fremst påvirke den absolutte effekten, ikke den relative effekten som inngår i en indirekte sammenligning og dermed ha begrenset betydning. Bedret behandling over tid vil påvirke begge armene i studien og er ikke i seg selv en grunn til å anta systematiske endringer. I denne saken er også komparator i Norge den samme som da RAINBOW-studien startet i 2010, noe som tilsier at behandlingslandskapet ikke nødvendigvis er vesentlig endret.

Når det gjelder HER2-status, ville det vært en fordel om slike data forelå for pasienter med HER2-positiv GC/GEJ i RAINBOW-studien. Samtidig finnes det, så langt vi kjenner til, ikke holdepunkter for at HER2-positiv sykdom er forbundet med dårligere effekt av ramucirumab. I RAINBOW-studien hadde 39 pasienter fått trastuzumab i førstelinje, og det er rimelig å anta at disse var HER2-positive gitt indikasjonen for trastuzumab. I denne undergruppen var hazard ratio for totaloverlevelse 0,68 (95 % KI 0,33–1,41), tilsvarende en 32 % reduksjon i risiko for død. Selv om analysen ikke var statistisk

⁶ Protokoll fra Beslutningsforum 18.12.2017,

<https://www.nyemetoder.no/48fda1/siteassets/documents/beslutninger/beslutningsforum-20171218---protokoll-signert.pdf>

signifikant på grunn av det lave pasientantallet, gir den ingen indikasjon på dårligere effekt i denne pasientgruppen⁷.

Samlet sett vurderer AstraZeneca den innsendte ITC-en som den mest robuste og informative tilnærmingen som er tilgjengelig, og trolig også som en konservativ tilnærming. DMPs alternative analyser bygger derimot enten på en implisitt forutsetning om at ramucirumab ikke gir noen tilleggseffekt, eller på vilkårlige reduksjoner som ikke er forankret i klinisk evidens. Når det foreligger en randomisert studie som dokumenterer nytte av ramucirumab mot dagens standardbehandling i Norge, slik RAINBOW-studien gjør, er det vanskelig å se at disse alternativene verken reduserer usikkerheten eller gir et bedre beslutningsgrunnlag.

DMPs pragmatiske justeringer øker usikkerheten

Selv om AZ/DS er uenig i DMPs vurdering av den indirekte sammenligningen og i at denne forkastes, er det positivt at DMP, når de først har valgt å se bort fra sammenligningen, har gjort pragmatiske justeringer for å korrigere for effekten av ramucirumab. Utfordringen er at disse justeringene ikke er forankret i tilgjengelig evidens og forskyver usikkerheten over til metodiske valg som i mindre grad kan etterprøves.

Av scenarioene DMP presenterer er det analyse 3 som i størst grad gjenspeiler sannsynlig gevinst ved bruk av Enhertu, men AZ/DS mener også denne trolig underestimerer den reelle effekten av Enhertu. I analyse 3 legger DMP til grunn en reduksjon på 10 % i OS, PFS og behandlingsslengde for paklitaksel monoterapi, sammenlignet med paklitaksel i kombinasjon med ramucirumab. Selve tilnærmingen er forståelig, og metodikken i tråd med det AZ/DS sendte inn, men reduksjonen på 10 % er kun en antagelse og ikke i tråd med tilgjengelige data⁶. Dette står i klar kontrast til RAINBOW-studien, som viste en reduksjon på 19 % i totaloverlevelse og 36 % i PFS⁸ for ramucirumab i kombinasjon med paklitaksel sammenlignet med paklitaksel alene. AZ/DS mener det er en svært konservativt å anta at effekten er så mye lavere, uten en nærmere begrunnelse. DMP legger dermed til grunn en effekt som er vesentlig lavere enn den som er dokumentert i en randomisert studie, uten at dette begrunnes tilstrekkelig. Det fremstår som inkonsistent å forkaste den innsendte indirekte sammenligningen på grunn av usikkerhet, samtidig som man erstatter den med antakelser som er svakere forankret. DMPs justering tar heller ikke høyde for at 25 % av pasientene i DESTINY-Gastric04 fikk et HER2-rettet antistoff-legemiddelkonjugat etter progresjon på ramucirumab og paklitaksel, hvorav de fleste fikk Enhertu. Denne behandlingen er ikke tilgjengelig i norsk klinisk praksis. Konsekvensen er at effekten i komparatorarmen kan fremstå bedre enn den reelt ville vært i en norsk kontekst, uten at dette korrigeres for. Også dette trekker i retning av at DMPs analyser undervurderer den relative gevinsten ved Enhertu, noe som vil føre til at ICER blir kunstig høy.

Oppsummering

Pasienter med HER2-positiv magekreft har stort behov for nye behandling, noe som også bekreftes av DMPs kliniske eksperter. AZ/DS mener at alle scenarioene DMP presenterer bygger på konservative antakelser og trolig underestimerer den faktiske helsegevinsten av Enhertu for denne pasientgruppen. Dette vil kunne gjøre tilgang til behandling for disse pasientene i Norge krevende, samtidig som pasienter i Sverige⁹ og Finland¹⁰ alt har tilgang til denne behandlingen.

AZ/DS mener at den innsendte analysetilnærmingen, hvor effekten av ramucirumab i DESTINY-Gastric04 justeres ved bruk av data fra RAINBOW-studien, gir det beste estimatet for kostnadseffektivitet og bør legges til grunn for beslutningen. Samtidig er det etter vår vurdering analyse 3 som i størst grad nærmer seg den sannsynlige gevinsten ved bruk av Enhertu blant

⁷ De Vita F, et al. Ramucirumab and paclitaxel in patients with gastric cancer and prior trastuzumab: subgroup analysis from RAINBOW study. *Future Oncol.* 2019 Aug;15(23):2723-2731. doi: 10.2217/fon-2019-0243. Epub 2019 Jun 25. Erratum in: *Future Oncol.* 2021 Sep;17(25):3409. doi: 10.2217/fon-2019-0243c1. PMID: 31234645.

⁸ Hansjochen Wilke, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial, *The Lancet Oncology*, Volume 15, Issue 11, 2014, Pages 1224-1235, [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70420-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70420-6)

⁹<https://samverkanlakemedel.se/download/18.d6c079f19a7bc519f41d7bd/1763993804707/Enhertu%2520vid%2520mags%C3%A4ckscancer%25202025-11-24.pdf>

¹⁰ <https://finchta.fi/katsauksia-ja-suosituksia/>

scenarioene DMP har presentert, selv om også denne analysen trolig underestimerer den reelle effekten og dermed overestimere ICER. AZ/DS ber derfor om at de mest realistiske scenarioene (analyse 3 med effektdata fra RAINBOW-studien) legges til grunn for beslutning i denne saken.