

I kombinasjon med fulvestrant til behandling av voksne med østrogenreseptor (ER)-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med én eller flere PIK3CA/AKT1/PTEN-forandringer etter tilbakefall eller progresjon under eller etter et endokrin-basert regime

09.07.2026

A 20x20 grid of dots on a light gray background. The dots are arranged in a regular pattern, with some dots missing or faded, creating a sparse, abstract design. The dots are small, dark gray circles. The grid is composed of 20 rows and 20 columns. Some dots are missing, creating a pattern of gaps. The overall effect is a minimalist, geometric composition.

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 Truqap (kapivasertib). 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 kapivasertib har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. 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 og er en revurdering av metoden, basert på oppdaterte studiedata med lengre oppfølgingstid. De regionale helseforetakene har oppnevnt to medisinske fageksperterte til oppdraget om metodevurdering (revurdering). Disse har bistått DMP med avklaringer hovedsakelig knyttet til forventede effekter av behandling på lang sikt. For andre avklaringer bl.a. knyttet til populasjon, overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis og plassering av intervensjon i behandlingsalgoritmen vises det til den opprinnelige metodevurderingen og innspill fra de to medisinske fagekspertene som var rekruttert til å bidra i saken den gang (1), slik at disse to rapportene må ses i sammenheng.

Oppdatert dokumentasjon samt bakgrunnsdokumentasjon som er relevant for å belyse revurderingen beskrives og vurderes i foreliggende rapport. For andre elementer, forutsetninger og vurderinger henvises det til opprinnelig metodevurdering.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	Det er gitt oppdrag (19.01.2026) om en revurdering av metoden. ID2024_010: En metodevurdering, med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse), basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, gjennomføres av Direktoratet for medisinske produkter (DMP) for kapivasertib (Truqap) i kombinasjon med fulvestrant til behandling av voksne med østrogenreseptor (ER)-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med én eller flere PIK3CA/AKT1/PTEN-forandringer etter tilbakefall eller progresjon under eller etter et endokrin-basert regime. Leverandør bes om å levere samme modell som ved første innlevering, og tydelig beskrive og begrunne oppdateringer. Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.
Legemiddelfirma	AstraZeneca
Preparat	Truqap
Virkestoff	Kapivasertib
ATC-kode	L01EX27
Aktuell indikasjon	Kapivasertib (Truqap) i kombinasjon med fulvestrant til behandling av voksne med østrogenreseptor (ER)-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med én eller flere PIK3CA/AKT1/PTEN-forandringer etter tilbakefall eller progresjon under eller etter et endokrin-basert regime.
Virkningsmekanisme	Kapivasertib er en potent, selektiv hemmer av kinaseaktiviteten til serintreoninkinasen AKT. Overaktivering av AKT-signalveien er viktig for kreftcellers evne til vekst, til å metastasere og for å utvikle resistens mot legemidler. Slik overaktivering av AKT-signalveien skyldes ofte genetiske forandringer (i PIK3CA/AKT1/PTEN). Ved å hemme AKT reduserer kapivasertib vekst og utvikling av kreftceller.

Dosering	Kapivasertib tabletter 400 mg, 2 ganger daglig i 4 dager etterfulgt av 3 dager uten behandling hver uke i 28-dagers behandlingssyklus i kombinasjon med fulvestrant injeksjon 500 mg på dag 1 og 15 i syklus 1 og deretter på dag 1 i hver 28-dagers syklus. Behandling til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja ☒ Type: Kostnad-per-QALY og budsjettanalyse 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.
Kommentar	Metoden er en revurdering av en tidligere metodevurdering, basert på oppdaterte studiedata med lengre oppfølgingstid. AstraZeneca har i sin innsendelse levert analyser for to ulike populasjoner; hele populasjonen som omfattes av godkjent indikasjon og en undergruppe av denne pasientpopulasjonen som kun inkluderer pasienter som tidligere er behandlet med en CDK4/6-hemmer i metastatisk setting.

Sykdom

Hormonreseptor (HR)-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med én eller flere PIK3CA/AKT1/PTEN-forandringer	
Om sykdommen	Brystkreft er ondartede forandringer som oppstår i brystkjertelvevet og er den vanligste kreftformen blant kvinner i Norge. Median alder ved diagnostidspunkt er 62 år. Omtrent 70 % av alle brystkreftpasienter er HR-positiv/HER2-negativ. Lokalavansert og metastatisk brystkreft er de mest avanserte formene, og tilsvarer i hovedsak kreft i stadium III og IV. Det finnes ingen kurativ behandling og prognosen er dårlig for disse pasientene. For perioden 2019–2023 var fem års relativ overlevelse 41,8 % for pasienter med fjernspredning. Genetiske forandringer i en eller flere av PIK3CA/AKT/PTEN forekommer hos 40-50 % av pasienter med HR-positiv, HER2-negativ brystkreft.
Pasientgrunnlag i Norge	Med bakgrunn i beregninger basert på tall fra legemiddelregisteret, samt antagelser fra en tidligere metodevurdering anslår DMP at 90 pasienter kan være aktuelle for behandling med kapivasertib i det første budsjettåret hvis metoden blir innført. Dette er imidlertid et konservativt anslag og DMPs beregninger viser at det årlige pasientantallet kan være høyere dersom kapivasertib også kan benyttes til pasienter med forandring i PIK3CA som har for dårlig funksjonsklasse for å få alpelisib, dvs. en bredere pasientpopulasjon enn alpelisib.
Behandling i norsk klinisk praksis	Det foreligger nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for behandling av brystkreft (2). Pasienter som er aktuelle for behandling med kapivasertib vil som hovedregel ha fått CDK4/6-hemmer som førstelinjebehandling for lokalavansert eller metastatisk brystkreft. Kapivasertib vil i norsk klinisk praksis derfor være aktuell som behandling i andre linje. Dagens standardbehandling for disse pasientene er avhengig av hvilke genetiske forandringer som er til stede og hvilken funksjonsklasse pasienten har: - Genetisk forandring i AKT/PTEN: fulvestrant monoterapi - Genetisk forandring i PIK3CA og god funksjonsklasse: alpelisib i kombinasjon med fulvestrant* - Genetiske forandring i PIK3CA og dårlig funksjonsklasse: fulvestrant monoterapi

	DMP anser dermed både fulvestrant monoterapi og alpelisib i kombinasjon med fulvestrant som relevante komparatorer til kapivasertib. Hvis metoden innføres vil kapivasertib være et behandlingsalternativ til fulvestrant monoterapi for pasienter med forandring i AKT eller PTEN, samt være et alternativ til alpelisib hos pasienter med forandring i PIK3CA og god funksjonsklasse. Det er usikkerhet knyttet til om kapivasertib kan tilbys til pasienter med forandring i PIK3CA og for dårlig funksjonsklasse for å få alpelisib. <i>*Alpelisib i kombinasjon med fulvestrant har godkjent indikasjon for behandling av HR-positiv, HER2-negativ lokalavansert/metastatisk brystkreft med en PIK3CA-forandring etter sykdomsprogresjon etter endokrin monoterapi. I norsk klinisk praksis benyttes imidlertid legemiddelkombinasjonen også hos pasienter tidligere behandlet med CDK4/6-hemmer i kombinasjon med endokrin behandling.</i>
--	--

Helseøkonomisk analyse

I norsk klinisk praksis er både fulvestrant monoterapi og alpelisib i kombinasjon med fulvestrant relevante komparatorer for metoden. Fulvestrant er komparator i den innsendte helseøkonomiske analysen.

Fulvestrant monoterapi som komparator

Beskrivelse av den helseøkonomiske analysen DMP har lagt til grunn	
Populasjon	1) Pasienter med ER-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med én eller flere PIK3CA/AKT1/PTEN-forandringer med tilbakefall eller progresjon under et endokrinbasert regime (hele pasientgruppen omfattet av godkjent indikasjon; MT-populasjonen). 2) Pasienter med ER-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med én eller flere PIK3CA/AKT1/PTEN-forandringer med tilbakefall eller progresjon under et endokrinbasert regime og som tidligere har mottatt en CDK4/6-hemmer (CDK4/6-hemmer-undergruppen).
Intervensjon	Kapivasertib i kombinasjon med fulvestrant
Komparator	Fulvestrant monoterapi
Utfall	QALYs, leveår, ressursbruk
Hovedkilde til effektdata	CAPItello-291, som er en randomisert, dobbelblindet fase 3 studie
Analyseperspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livstid, tilsvarende 20 år

AstraZeneca har levert oppdaterte analyser for begge pasientpopulasjonene som inngikk i den første metodevurderingen; MT populasjonen (N = 289) og en undergruppe av MT-populasjonen, dvs. pasienter som tidligere har blitt behandlet med CDK4/6-hemmer (N = 208).

DMP har vurdert de oppdaterte forutsetningene, og har oppdatert analysene i opprinnelig metodevurdering basert på dette. Resultatene fra analysene DMP mener er mest sannsynlige, er presentert i tabellene under. Resultater vises per pasient, basert på diskonterte tall og maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen.

Analyse av MT-populasjonen	Kapivasertib + fulvestrant	Fulvestrant	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 241 885	359 585	882 301
Totale QALYs	3,03	2,78	0,25
Totale leveår	3,56	3,29	0,28
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			3 512 739
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			3 186 781

Analyse av CDK4/6-hemmer-undergruppen	Kapivasertib + fulvestrant	Fulvestrant	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 097 186	341 346	755 840
Totale QALYs	2,81	2,37	0,44
Totale leveår	3,31	2,80	0,51
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			1 710 207
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			1 496 682

Alpelisib i kombinasjon med fulvestrant som komparator

DMP vurderer at alpelisib også er en relevant komparator for deler av populasjonen og har gjennomført en forenklet kostnadssammenligning av kapivasertib og alpelisib. Begge gis i kombinasjon med fulvestrant, og kostnaden for fulvestrant er derfor utelatt fra kostnadssammenligningen. Gjennomsnittlig totalkostnad i sammenligningen for ett års behandling med kapivasertib er ca. 1,2 millioner NOK. Dette er ca. 530 000 NOK mer per pasient sammenlignet med kostnadene for ett års behandling med alpelisib.

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

Vurdering av nytte og ressursbruk er basert på oppdaterte data og tilbakemelding fra medisinske fageksperter.

DMPs vurdering av nytte:

Effekt og sikkerhet av kapivasertib i kombinasjon med fulvestrant sammenlignet med fulvestrant monoterapi til behandling av lokalavansert/metastatisk brystkreft er dokumentert i den randomiserte, kontrollerte, blindede fase 3-studien CAPitello-291. Studien inkluderte 289 pasienter med genetisk forandring i én eller flere av PIK3CA/AKT1/PTEN (pasientpopulasjon omfattet av godkjent indikasjon; MT-populasjonen).

PFS-data er modne med en median PFS på 7,3 måneder (95 % KI: 5,5-9,0) i intervensjonsarmen sammenlignet med 3,1 måneder (95 % KI: 2,0-3,7) i komparatorarmen, for MT-populasjonen. PFS-analysen er ikke oppdatert siden forrige metodevurdering.

Oppdaterte data for overlevelse er modne for både MT populasjonen (~70-73 % hendelser) og undergruppen tidligere behandlet med CDK4/6-hemmer (~73-79 % hendelser). Median OS i MT-

populasjonen er 28,5 (95 % KI: 24,2 – 34,6) måneder for kapivasertib – fulvestrant armen og 30,4 (95 % KI: 24,2 – 34,6) måneder for placebo - fulvestrant armen, hasardratio var 0,834 (95% KI: 0,633 – 1,100). For undergruppen tidligere behandlet med CDK4/6-hemmer var median OS 28,1 (95 % KI: 20,4 – 32,9) måneder for kapivasertib – fulvestrant armen og 21,2 (95 % KI: 14,3 – 30,6) måneder for placebo - fulvestrant armen, hasardratio var 0,78 (95% KI: 0,57 – 1,07). KM-kurven for oppdatert datakutt viser at de to studiearmene i MT populasjonen konvergerer ved omtrent 18-20 måneder, mens for undergruppen tidligere behandlet med CDK4/6-hemmer forblir armene separerte gjennom hele oppfølgingstiden.

DMP benytter samlede nyttevekter rapportert fra begge behandlingsarmer i CAPItello-291. Nyttvektene er basert på et større datagrunnlag enn ved forrige metodevurdering, og er nå blitt beregnet ved bruk av den norske EQ-5D-5L-tariffen fremfor den britiske, i tråd med oppdaterte retningslinjer. DMP inkluderer også i egne analyser nyttetap knyttet til uønskede hendelser av grad 3 eller høyere som forekom i flere enn 2 % av pasientene.

I DMPs analyse av MT-populasjonen estimeres det at pasienter som behandles med kapivasertib i kombinasjon med fulvestrant i gjennomsnitt får 0,25 flere gode leveår (QALY) sammenlignet med pasienter som behandles med fulvestrant monoterapi. I analysen av CDK4/6-hemmer-undergruppen estimeres en gevinst på 0,44 QALYs. For begge populasjonene drives QALY-gevinsten av at pasientene forblir progresjonsfrie noe lenger i kapivasertib-armen enn i fulvestrant-armen.

I tillegg til fulvestrant monoterapi er alpelisib i kombinasjon med fulvestrant en relevant komparator for en andel av den aktuelle populasjonen. DMP har tidligere vurdert at omtrent 40-50 % av pasientpopulasjonen er relevant for behandling med alpelisib i kombinasjon med fulvestrant. Farmakologisk hemmer alpelisib og kapivasertib hvert sitt enzym i den samme signalveien, men det er ikke gjennomført studier som direkte eller indirekte sammenligner effekten og sikkerheten av kapivasertib og alpelisib. Det foreligger ikke dokumentasjon som muliggjør at DMP kan konkludere om det kan antas mereffekt, sammenlignbar effekt, eller dårligere effekt av kapivasertib sammenlignet med alpelisib.

Sikkerhetsprofilen er oppdatert basert på siste datakutt. Ingen nye sikkerhetssignaler ble identifisert.

DMPs vurdering av ressursbruk:

Legemiddelkostnaden for en måneds behandling med kapivasertib (i kombinasjon med fulvestrant) er om lag 84 000 NOK, basert på maksimal AUP uten mva. I den helseøkonomiske analysen er det også inkludert kostnader forbundet med uønskede hendelser, oppfølging i de ulike helsestadiene, administrasjonskostnader, og påfølgende behandling.

MT-populasjonen

Gjennomsnittlig totalkostnad for et behandlingsløp med kapivasertib er ca. 1,2 millioner NOK per pasient (diskontert) i MT-populasjonen. Dette er omtrent 882 000 NOK mer per pasient sammenlignet med totalkostnadene estimert for behandling med fulvestrant monoterapi.

DMP har estimert at merkostnad for kapivasertib sammenliknet med fulvestrant basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen (med unntak av fulvestrant som har refusjonspris) er omtrent 3,5 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY), og omtrent 3,2 millioner NOK per vunnet leveår.

Undergruppen tidligere behandlet med CDK4/6-hemmer

Gjennomsnittlig totalkostnad for et behandlingsløp med kapivasertib er ca. 1,1 millioner NOK per pasient (diskontert) i CDK4/6-hemmer-undergruppen. Dette er omtrent 756 000 NOK mer per pasient sammenlignet med totalkostnadene estimert for behandling med fulvestrant monoterapi.

DMP har estimert at merkostnad for kapivasertib sammenliknet med fulvestrant basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen (med unntak av fulvestrant som har refusjonspris) er omtrent 1,7 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY), og omtrent 1,5 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 ER-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft behandlet med fulvestrant monoterapi har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 19 QALY for MT-populasjonen, og en APT på ca. 20 QALY for CDK4/6-hemmer-undergruppen. Denne beregningen er gjort med utgangspunkt i gjennomsnittlig startalder i CAPItello-291-studien på 59 år. Trolig er norske pasienter som er aktuelle for behandling med kapivasertib noe eldre. For å belyse en høyere alder gjorde DMP i forrige metodevurdering en scenarioanalyse med startalder 64 år basert på data fra en norsk registerstudie. En startalder på 64 år gir, med oppdaterte data, en APT på ca. 15 QALY for MT-populasjonen og ca. 16 QALY for CDK4/6-hemmer-undergruppen.

DMPs vurdering av budsjettvirkninger:

DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk kapivasertib (Truqap) ved behandling av østrogenreseptor (ER)-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft vil være om lag 66-74 millioner NOK i det femte budsjettåret.

Det er lagt til grunn at totalt 90 nye pasienter vil behandles med kapivasertib (Truqap) årlig. 50 % av disse vil behandles med alpelisib (Piqray) i kombinasjon med fulvestrant dersom kapivasertib ikke innføres, mens 50 % vil behandles med fulvestrant monoterapi. Beregningene er basert på maksimal AUP med mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

DMPs vurdering av usikkerhet:

DMP viser til vurdering av usikkerhet knyttet til undergruppen tidligere behandlet med CDK4/6-hemmer (N = 208, 72 % av MT-populasjonen) fra forrige metodevurdering. DMP pekte da på usikkerhet knyttet til seleksjon av undergruppen og mangel på statistisk styrke i effektanalysen som de to største utfordringene med å legge denne undergruppen til grunn i hovedanalysen. Som et resultat av denne vurderingen ble hovedanalysen utført på MT-populasjonen. Undergruppen ble belyst i en scenarioanalyse.

DMP mener at de samme usikkerhetsmomentene knyttet til undergruppen fortsatt er gjeldene, men at oppdaterte data med lengre oppfølgingstid bidrar til å redusere usikkerheten i det relative effektestimater og nyansere totalbildet. Oppdaterte overlevelsesdata basert på siste datakutt er modne for både MT-populasjonen (~70-73 % hendelser) og undergruppen tidligere behandlet med CDK4/6-hemmer (~73-79 % hendelser). Den relative forskjellen i overlevelse er ikke statistisk signifikant i noen av de to populasjonene, men median OS indikerer en større overlevelsesgevinst i undergruppen sammenliknet med MT-populasjonen. Overlevelsesdata og modellerte OS kurver indikerer en dårligere prognose i fulvestrantarmen blant pasienter som tidligere har fått CDK4/6-hemmer sammenliknet med MT-populasjonen. For kapivasertibarmen er overlevelsen nokså lik mellom populasjonene. Det er derfor den dårligere prognosen i fulvestrantarmen som i hovedsak forklarer en høyere inkrementell QALY-gevinst i undergruppen tidligere behandlet med CDK4/6-hemmer. De rekrutterte medisinske fagekspertene peker på at sykdomsprogresjon etter bruk av CDK4/6-hemmere svekker effekten av påfølgende fulvestrant monoterapi og at en andel av pasientene (som ikke har fått CDK4/6-hemmer) er i en tidligere behandlingslinje i MT-populasjonen med bedre effekt av behandlingen, som mulige forklaringer på de observerte forskjellene i overlevelse i fulvestrantarmene. En subgruppeanalyse av MT-populasjonen viste en HR 1,15 (95 KI: 0,66-2,01) i undergruppen som ikke hadde mottatt tidligere behandling med CDK4/6-

hemmer (N =81, ~28 % av MT-populasjonen) mot HR 0,8 (95 % KI: 0,59-1,1) i undergruppen som hadde mottatt CDK4/6-hemmer i tidligere linje (N = 208, ~72 % av MT-populasjonen). Disse dataene kan støtte opp om innspillet fra fagekspertene relatert til dårligere effekt av fulvestrant etter CDK4/6-hemmer.

Fagekspertene mener det er som forventet også i klinisk praksis at de to studiearmene etter hvert vil konvergere slik at overlevelsen over tid blir lik. DMP vurderer at det på tross av modne overlevelsesdata er knyttet usikkerhet til den faktiske overlevelsesgevinsten for kapivasertib + fulvestrant sammenlignet med fulvestrant monoterapi i et livstidsperspektiv i begge populasjonene.

Med bakgrunn i oppdaterte overlevelsesdata i favør av undergruppen tidligere behandlet med CDK4/6-hemmer, og usikkerhet knyttet til hvorvidt det er en overlevelsesgevinst for kapivasertib i MT-populasjonen sett opp mot usikkerhet knyttet til pasientseleksjon i undergruppen og mangel på statisk styrke i analysen, mener DMP at begge populasjonene kan være relevante å hensynta i en beslutning om innføring. Det er usikkerheter av ulik art for de to populasjonene som medfører flere potensielle skjevheter i analysene i ukjent retning.

De to rekrutterte medisinske fagekspertene mener at undergruppen tidligere behandlet med CDK4/6-er mest relevant for norsk klinisk praksis hvor CDK4/6-hemmer er standard førstebehandling i metastatisk setting.

Innholdsfortegnelse

Forord	2
Sammendrag	4
Metode	4
Sykdom	5
Helseøkonomisk analyse	6
Fulvestrant monoterapi som komparator	6
Alpelisib i kombinasjon med fulvestrant som komparator	7
Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden	7
Innholdsfortegnelse	11
Liste over tabeller	13
Liste over figurer	16
Logg	19
Forkortelser	21
1. Bakgrunn	22
1.1 Oversikt over oppdraget	22
1.1.1 Intervensjon	22
1.1.2 Oppdragsramme	22
2. Klinisk evidensgrunnlag	24
2.1 Oversikt over innsendt studie	24
3. Analysemetode og PICO	25
3.1 Problemstilling	25
3.2 Helseøkonomisk modell	25
3.3 Pasientpopulasjon	26
3.3.1 DMPs vurdering av populasjon	27
3.4 Intervensjon og komparator	27
3.4.1 Behandlingsvarighet for MT-populasjonen	27
3.4.2 Behandlingsvarighet for CDK4/6-hemmer undergruppen	29
3.4.3 DMPs vurdering	31
3.5 Kliniske utfallsmål	32
3.5.1 Relativ effekt	32
3.5.2 Uønskede medisinske hendelser	39
3.5.3 Livskvalitet	40
3.6 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell	43
3.6.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator	43
3.6.2 Andre relevante legemiddelkostnader	43
3.6.3 Administrasjonskostnader	44

3.6.4 Kostnader ved uønskede hendelser	45
3.6.5 Kostnader forbundet med helsestadier i helseøkonomiske modell	46
3.6.6 Øvrige kostnader	48
4. Analyseresultater	49
4.1 Kostnad-per-QALY analyse	49
4.1.1 AstraZeneca sin analyse av MT-populasjonen	49
4.1.2 AstraZeneca sin analyse av CDK4/6-hemmer-undergruppen	49
4.1.3 DMPs analyse av MT-populasjonen	50
4.1.4 DMPs analyse av CDK4/6-hemmer-undergruppen	51
4.1.5 Analyser av usikkerhet	51
4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap	52
4.3 DMPs vurdering av analyseresultater	54
5. Budsjettberegninger	54
5.1 Estimat av antall pasienter aktuelle for behandling med kapivasertib (Truqap)	54
5.2 Budsjettberegninger for MT-populasjonen	55
5.2.1 Estimat av legemiddelkostnad per pasient	55
5.2.2 Budsjettkonsekvenser	56
5.3 Budsjettberegninger for CDK4/6-hemmer-undergruppen	57
5.3.1 Estimat av legemiddelkostnad per pasient	57
5.3.2 Budsjettkonsekvenser	57
Referanser	59
Appendiks 1: Undersøkelser av parametrisk kurvetilpasning	60
Progresjonsfri overlevelse (PFS)	60
Behandlingsvarighet (TTD)	61
MT-populasjonen	61
CDK4/6-hemmer-undergruppen	70
Totaloverlevelse (OS)	79
MT-populasjonen	79
CDK4/6-hemmer-undergruppen	86
Appendiks 2: Real World Evidence (RWE) studier	93
Appendiks 3: Dokumentasjon av livskvalitet	94
Appendiks 4: Kostnader	95
Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	97
Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent	98

Liste over tabeller

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder.	22
Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen	23
Tabell 3. Oversikt over CAPItello-291 studien som ligger til grunn for metodevurderingen (kilde: innsendt dokumentasjon og (3)).....	24
Tabell 4. Framskrivning av behandlingsvarighet av kapivasertib og fulvestrant i MT-populasjonen i AstraZeneca sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).	28
Tabell 5. Framskrivning av behandlingsvarighet av kapivasertib og fulvestrant i CDK4/6-hemmer-undergruppen i AstraZeneca sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).	30
Tabell 6. Overlevelsesestimater for MT-populasjonen i CAPItello-291 studien (kilde: innsendt dokumentasjon).....	32
Tabell 7. Overlevelsesestimater for undergruppen i CAPItello-291 studien (kilde: innsendt dokumentasjon)	33
Tabell 8. Framskrivning av totaloverlevelse for MT-populasjonen i AstraZeneca sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).	35
Tabell 9. Estimert totaloverlevelse over tid med KM-data og log-logistisk framskrivning i MT-populasjonen (kilde: innsendt dokumentasjon).	36
Tabell 10. Framskrivning av OS i CDK4/6-hemmer-undergruppen i AstraZeneca sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).	37
Tabell 11. Estimert totaloverlevelse over tid med KM-data og log-logistisk framskrivning i CDK4/6-hemmer-undergruppen (kilde: innsendt dokumentasjon).	38
Tabell 12. Fordeling av uønskede hendelser av ≥ 3 med en frekvens på $\geq 2\%$ i CAPItello-291 (DCO) som er inkludert i den helseøkonomiske modellen (kilde: innsendt dokumentasjon)	40
Tabell 13. Estimerte nyttevekter for progresjonsfri og progrediert sykdom fra CAPItello-291 (kilde: innsendt dokumentasjon).....	41
Tabell 14. Nyttetap knyttet til uønskede hendelser av grad 3 eller høyere som hadde forekommet hos $\geq 2\%$ av pasientene i CAPItello-291 ved DCO3 (JUN25) (kilde: innsendt dokumentasjon).	41
Tabell 15. Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva. for kapivasertib, refusjonspris uten mva. for fulvestrant.	43
Tabell 16. Kostnader relatert til etterfølgende behandling. Priser med maksimal AUP uten mva. (kilde: innsendt dokumentasjon).	44
Tabell 17. Innsendte behandlingskostnader ved uønskede hendelser (kilde: innsendt dokumentasjon)	45
Tabell 18. Innsendt ressursbruk for sykdomshåndtering per måned, fordelt på helsestadier (kilde: innsendt dokumentasjon).....	46
Tabell 19. Ressursbruk spesifikk for monitorering i kapivasertib-armen (kilde: innsendt dokumentasjon)... ..	47
Tabell 20. Helsestadiekostnader per pasient per måned fordelt på helsestadier (kilde: innsendt dokumentasjon).....	47
Tabell 21. Kostnader forbundet med tid bruk på administrering av fulvestrant (kilde: innsendt dokumentasjon).....	48
Tabell 22. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i AstraZeneca sin analyse av MT-populasjonen. Basert på maksimal AUP uten mva. for kapivasertib, refusjonspris uten mva. for fulvestrant. Per pasient. Diskonterte tall.	49
Tabell 23. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i AstraZeneca sin analyse av CDK4/6-hemmer-undergruppen. Basert på maksimal AUP uten mva. for kapivasertib, refusjonspris uten mva. for fulvestrant. Per pasient. Diskonterte tall.	49
Tabell 24. Enkeltvis virkning på inkrementelle QALYs, inkrementelle kostnader og IKER av endringene DMP gjør i AstraZeneca sin grunnanalyse for MT-populasjonen, og som inngår i DMPs hovedanalyse.	

Basert på maksimal AUP uten mva. for kapivasertib, refusjonspris uten mva. for fulvestrant. Per pasient. Diskonterte tall.....	50
Tabell 25. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs analyse av MT-populasjonen. Basert på maksimal AUP uten mva. for kapivasertib, refusjonspris uten mva. for fulvestrant. Per pasient. Diskonterte tall.	50
Tabell 26. Enkeltvis virkning på inkrementelle QALYs, inkrementelle kostnader og IKER av endringene DMP gjør i AstraZeneca sin grunnanalyse for CDK4/6-hemmer-undergruppen, og som inngår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. for kapivasertib, refusjonspris uten mva. for fulvestrant. Per pasient. Diskonterte tall.	51
Tabell 27. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs analyse av CDK4/6-hemmer-undergruppen. Basert på maksimal AUP uten mva. for kapivasertib, refusjonspris uten mva. for fulvestrant. Per pasient. Diskonterte tall.....	51
Tabell 28. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT) for MT-populasjonen med startalder som i CAPItello291-studien.....	52
Tabell 29. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT) for MT-populasjonen med startalder basert på registerdata fra Kreftregisteret (10).	52
Tabell 30. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT) for CDK4/6-hemmer-undergruppen med startalder som i CAPItello291-studien.....	53
Tabell 31. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT) for CDK4/6-hemmer-undergruppen med startalder basert på registerdata fra Kreftregisteret (10).....	53
Tabell 32. Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.....	54
Tabell 33. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for Truqap og fulvestrant, i MT-populasjonen. Maksimal AUP inkl. mva. for Truqap, refusjonspris inkl. mva. for fulvestrant Udiskontert.	55
Tabell 34. Kostnadssammenligning mellom Truqap og Piqray. Maksimal AUP inkludert mva.	55
Tabell 35. Forventet budsjettvirksomhet på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Truqap til behandling av hormonreseptor (HR)-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med én eller flere PIK3CA/AKT1/PTEN-forandringer (NOK, maksimal AUP inkludert mva.). For pasienter som ellers vil bli behandlet med fulvestrant monoterapi.	56
Tabell 36. Forventet budsjettvirksomhet på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Truqap til behandling av hormonreseptor (HR)-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med én eller flere PIK3CA/AKT1/PTEN-forandringer, sett opp mot Piqray (NOK, maksimal AUP inkludert mva.)	56
Tabell 37. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for Truqap og fulvestrant, i CDK4/6-hemmer-undergruppen. Maksimal AUP inkl. mva. for Truqap, refusjonspris inkl. mva. for fulvestrant. Udiskontert.	57
Tabell 38. Forventet budsjettvirksomhet på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Truqap til behandling av hormonreseptor (HR)-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med én eller flere PIK3CA/AKT1/PTEN-forandringer, som tidligere har blitt behandlet med CDK4/6-hemmer (NOK, maksimal AUP inkludert mva.). For pasienter som ellers vil bli behandlet med fulvestrant monoterapi.	58
Tabell 39. Dokumentasjon levert av AstraZeneca for vurdering av parametrisk kurvetilpasning av forløpsdata, sett opp mot DMPs retningslinjer.	60
Tabell 40. AIC- og BIC-verdier for de parametriske overlevelseskurvene tilpasset TTD-data for kapivasertib i intervensjonsarmen for MT-populasjonen (kilde: innsendt dokumentasjon).	62
Tabell 41. AIC- og BIC-verdier for de parametriske overlevelseskurvene tilpasset TTD-data for fulvestrant i intervensjonsarmen og i komparatorarmen for MT-populasjonen (kilde: innsendt dokumentasjon).	62
Tabell 42. AIC- og BIC-verdier for de parametriske overlevelseskurvene tilpasset TTD-data for kapivasertib i intervensjonsarmen for CDK4/6-hemmer-undergruppen (kilde: innsendt dokumentasjon).	71

Tabell 43. AIC- og BIC-verdier for de parametriske overlevelseskurvene tilpasset TTD-data for fulvestrant i intervensjonsarmen og i komparatorarmen for CDK4/6-hemmer-undergruppen (kilde: innsendt dokumentasjon).	71
Tabell 44. AIC- og BIC-verdier for de uavhengige parametriske overlevelsesmodellene tilpasset DCO3-OS-dataene for MT-populasjonen (kilde: innsendt dokumentasjon).	79
Tabell 45. AIC- og BIC-verdier for de uavhengige parametriske overlevelsesmodellene tilpasset DCO3-OS-dataene for CDK4/6-hemmer-undergruppen (kilde: innsendt dokumentasjon).	86
Tabell 46. Patient characteristics of the RWE cohorts and the CAPItello291 Fulvestrant treated AKT altered, post-CDK4/6i subgroup (kilde: innsenddt dokumentasjon).....	93
Tabell 47. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av AstraZeneca, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet	94
Tabell 48. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av AstraZeneca, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til beskrivelse av hvordan kliniske data for livskvalitet har blitt implementert i helseøkonomisk modell.....	94

Liste over figurer

Figur 1. Modell over de ulike sykdomsstadiene i modellen (kilde: innsendt dokumentasjon).	26
Figur 2. Behandlingsvarighet - tilpasning av den log-logistiske parametriske overlevelseskurven til KM-data for kapivasertib i MT-populasjonen (kilde: innsendt dokumentasjon).	28
Figur 3. Behandlingsvarighet - tilpasning av den log-logistiske parametriske overlevelseskurven til KM-data for fulvestrant (i intervensjonsarmen) i MT-populasjonen (kilde: innsendt dokumentasjon).	29
Figur 4. Behandlingsvarighet - tilpasning av den log-logistiske parametriske overlevelseskurven til KM-data for fulvestrant (i komparatorarmen) i MT-populasjonen (kilde: innsendt dokumentasjon).	29
Figur 5. Behandlingsvarighet - tilpasning av den log-logistiske parametriske overlevelseskurven til KM-data for kapivasertib i CDK4/6-hemmer-undergruppen (kilde: innsendt dokumentasjon).	30
Figur 6. Behandlingsvarighet - tilpasning av den log-logistiske parametriske overlevelseskurven til KM-data for fulvestrant (i intervensjonsarmen) i CDK4/6-hemmer-undergruppen (kilde: innsendt dokumentasjon). ..	31
Figur 7. Behandlingsvarighet - tilpasning av den log-logistiske parametriske overlevelseskurven til KM-data for fulvestrant (i komparatorarmen) i CDK4/6-hemmer-undergruppen (kilde: innsendt dokumentasjon).	31
Figur 8. Kaplan-Meier-kurve for totaloverlevelse (OS) i MT-populasjon i CAPItello-291 (DCO3) (kilde: innsendt dokumentasjon)	33
Figur 9. Kaplan-Meier kurve for totaloverlevelse (OS) i CDK4/6-hemmer-undergruppen i CAPItello-291 (DCO3) (kilde: innsendt dokumentasjon).	34
Figur 10. Log-logistisk tilpasning til OS-dataene for MT-populasjonen i begge behandlingsarmer (kilde: innsendt dokumentasjon).	36
Figur 11. Log-logistisk tilpasning til OS-dataene for CDK4/6-hemmer-undergruppen i begge behandlingsarmer (kilde: innsendt dokumentasjon).	37
Figur 12. Kaplan-Meier-kurver for TTD av placebo og kapivasertib i respektive behandlingsarmer i CAPItello-291 for MT-populasjonen (kilde: innsendt dokumentasjon).	61
Figur 13. Kaplan-Meier-kurver for TTD for fulvestrant i begge behandlingsarmer i CAPItello-291 for MT-populasjonen (kilde: innsendt dokumentasjon).	61
Figur 14. Schoenfeld residualplott for MT-populasjonen (kapivasertib og placebo) (kilde: innsendt dokumentasjon).	63
Figur 15. Schoenfeld residualplott for MT-populasjonen (fulvestrant i begge behandlingsarmer) (kilde: innsendt dokumentasjon).	63
Figur 16. Uglattede hasarder for TTD for kapivasertib og placebo i MT-populasjonen (kilde: innsendt dokumentasjon).	64
Figur 17. Uglattede hasarder for TTD for fulvestrant i MT-populasjonen (kilde: innsendt dokumentasjon). ..	64
Figur 18. Glattede hasarder for TTD for kapivasertib vs. placebo i MT-populasjonen (kilde: innsendt dokumentasjon).	65
Figur 19. Glattede hasarder for TTD for fulvestrant i MT-populasjonen (kilde: innsendt dokumentasjon). ..	65
Figur 20. Log-kumulativ hasard, log-odds og log-normal, samt plottet vs. log tid for TTD (kapivasertib vs. placebo) i MT-populasjonen (kilde: innsendt dokumentasjon).	66
Figur 21. Log-kumulativ hasard, log-odds og log-normal, samt plottet vs. log tid for TTD (fulvestrant) i MT-populasjonen (kilde: innsendt dokumentasjon).	67
Figur 22. Kvantil-quantil plot for TTD (kapivasertib vs. placebo) i MT-populasjonen (kilde: innsendt dokumentasjon).	68
Figur 23. Kvantil-quantil plot for TTD (fulvestrant) i MT-populasjonen (kilde: innsendt dokumentasjon).	68
Figur 24. Forespeilede hasarder vs. glattede faktiske TTD-hasarder for kapivasertib og placebo i MT-populasjonen (kilde: innsendt dokumentasjon).	69
Figur 25. Forespeilede hasarder vs. glattede faktiske TTD-hasarder for fulvestrant i begge behandlingsarmene i MT-populasjonen (kilde: innsendt dokumentasjon).	69

Figur 26. Kaplan-Meier-kurver for TTD av placebo og kapivasertib i respektive behandlingsarmer i CAPItello-291 for CDK4/6-hemmer-undergruppen (kilde: innsendt dokumentasjon).	70
Figur 27. Kaplan-Meier-kurver for TTD for fulvestrant i begge behandlingsarmer i CAPItello-291 for CDK4/6-hemmer-undergruppen (kilde: innsendt dokumentasjon).	70
Figur 28. Schoenfeld residualplott for CDK4/6-hemmer-undergruppen (kapivasertib og placebo) (kilde: innsendt dokumentasjon).	72
Figur 29. Schoenfeld residualplott for CDK4/6-hemmer-undergruppen (fulvestrant i begge behandlingsarmer) (kilde: innsendt dokumentasjon).	72
Figur 30. Uglattede hasarder for TTD for kapivasertib og placebo i CDK4/6-hemmer-undergruppen (kilde: innsendt dokumentasjon).	73
Figur 31. Uglattede hasarder for TTD for fulvestrant i CDK4/6-hemmer-undergruppen (kilde: innsendt dokumentasjon).	73
Figur 32. Glattede hasarder for TTD for kapivasertib vs. placebo i CDK4/6-hemmer-undergruppen (kilde: innsendt dokumentasjon).	74
Figur 33. Glattede hasarder for TTD for fulvestrant i CDK4/6-hemmer-undergruppen (kilde: innsendt dokumentasjon).	74
Figur 34. Log-kumulativ hasard, log-odds og log-normal, samt plottet vs. log tid for TTD (kapivasertib vs. placebo) i CDK4/6-hemmer-undergruppen (kilde: innsendt dokumentasjon).	75
Figur 35. Log-kumulativ hasard, log-odds og log-normal, samt plottet vs. log tid for TTD (fulvestrant) i CDK4/6-hemmer-undergruppen (kilde: innsendt dokumentasjon).	76
Figur 36. Kvantil-kvantil plot for TTD (kapivasertib vs. placebo) i CDK4/6-hemmer-undergruppen (kilde: innsendt dokumentasjon).	77
Figur 37. Kvantil-kvantil plot for TTD (fulvestrant) i CDK4/6-hemmer-undergruppen (kilde: innsendt dokumentasjon).	77
Figur 38. Forespeilede hasarder vs. glattede faktiske TTD-hasarder for kapivasertib og placebo i CDK4/6-hemmer-undergruppen (kilde: innsendt dokumentasjon).	78
Figur 39. Forespeilede hasarder vs. glattede faktiske TTD-hasarder for fulvestrant i begge behandlingsarmene i CDK4/6-hemmer-undergruppen (kilde: innsendt dokumentasjon).	78
Figur 40. CAPItello-291 OS KM-kurver for MT-populasjonen (kilde: innsendt dokumentasjon).	79
Figur 41. OS KM-kurve og parametriske modeller - kapivasertib + fulvestrant og fulvestrant monoterapi for MT-populasjonen (kilde: innsendt dokumentasjon).	80
Figur 42. Tilpasning av de parametriske overlevelsesmodellene til kapivasertib + fulvestrant-armen i MT-populasjonen (kilde: innsendt dokumentasjon).	81
Figur 43. Tilpasning av de parametriske overlevelsesmodellene til placebo + fulvestrant-armen i MT-populasjonen (kilde: innsendt dokumentasjon).	81
Figur 44. Glattede hasarder og parametriske modeller for kapivasertib + fulvestrant og for fulvestrant monoterapi for MT-populasjonen (kilde: innsendt dokumentasjon).	82
Figur 45. OS Schoenfeld residualplot for MT-populasjonen (kilde: innsendt dokumentasjon).	82
Figur 46. Uglattede hasarder for OS i MT-populasjonen (kilde: innsendt dokumentasjon).	83
Figur 47. Glattede hasarder for OS i MT-populasjonen (kilde: innsendt dokumentasjon).	83
Figur 48. Log-kumulativ hasard, log-odds og log-normal, samt plottet vs. log tid for OS i MT-populasjonen (kilde: innsendt dokumentasjon).	84
Figur 49. Kvantil-kvantil plot for OS i MT-populasjonen (kilde: innsendt dokumentasjon).	85
Figur 50. Forespeilede hasarder vs. glattede faktiske OS-hasarder for begge behandlingsarmene i MT-populasjonen (kilde: innsendt dokumentasjon).	85
Figur 51. CAPItello-291 OS KM-kurver for CDK4/6-hemmer-undergruppen (kilde: innsendt dokumentasjon).	86
Figur 52. OS KM-kurve og parametriske modeller - kapivasertib + fulvestrant og fulvestrant monoterapi for CDK4/6-hemmer-undergruppen (kilde: innsendt dokumentasjon).	87

Figur 53. Tilpasning av de parametriske overlevelsesmodellene til kapivasertib + fulvestrant-armen i CDK4/6-hemmer-undergruppen (kilde: innsendt dokumentasjon).	87
Figur 54. Tilpasning av de parametriske overlevelsesmodellene til placebo + fulvestrant-armen i CDK4/6-hemmer-undergruppen (kilde: innsendt dokumentasjon).	88
Figur 55. Glattede hasarder og parametriske modeller for kapivasertib + fulvestrant og for fulvestrant monoterapi for CDK4/6-hemmer-undergruppen (kilde: innsendt dokumentasjon).	89
Figur 56. OS Schoenfeld residualplot for CDK4/6-hemmer-undergruppen (kilde: innsendt dokumentasjon).	89
Figur 57. Uglattede hasarder for OS i CDK4/6-hemmer-undergruppen (kilde: innsendt dokumentasjon). ...	90
Figur 58. Glattede hasarder for OS i CDK4/6-hemmer-undergruppen (kilde: innsendt dokumentasjon).	90
Figur 59. Log-kumulativ hasard, log-odds og log-normal, samt plottet vs. log tid for OS i CDK4/6-hemmer-undergruppen (kilde: innsendt dokumentasjon).	91
Figur 60. Kvantil-kvantil plot for OS i CDK4/6-hemmer-undergruppen (kilde: innsendt dokumentasjon).	92
Figur 61. Forespeilede hasarder vs. glattede faktiske OS-hasarder for begge behandlingsarmene i CDK4/6-hemmer-undergruppen (kilde: innsendt dokumentasjon).	92
Figur 62. Danish and Finnish rwOS for 2L Fulvestrant and 2L ET monotherapy treated patients after progression on 1L CDK4/6i, respectively vs CAPItello-291 Fulvestrant OS for the AKT pathway altered post-CDK4/6i subgroup (DCO3)	93

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for legemiddelet	17-06-2024
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	19-01-2026
Dokumentasjon mottatt hos DMP	26-03-2026
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	18-02-2026
Saken tildelt saksutreder(e)	14-04-2026
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	08-05-2026
Rapport ferdigstilt	09-07-2026
Total tid hos DMP ¹	105 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	4 dager
Saksbehandlingstid hos DMP²	101 dager
Herunder ³ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	0 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	19 dager

¹ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

² Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

³ 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
Jürgen Geisler	Helse Sør-Øst
Camilla Kjellstadli	Helse Vest
Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. estimer for langtidsoverlevelse 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
Tale Voldseth	Saksutreder	Rådgiver
Marwan Al-Azawi	Prosessansvarlig	Rådgiver
Hilde Røshol	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Ingrid Albert	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Elisabeth Bryn	Kvalitetssikrer	Enhetsleder
Ingunn Hagen	Har godkjent endelig rapport	Seniorrådgiver

Forkortelser

Forkortelse	Betydning
AIC	<i>Akaike information criterion</i> (Akaikes informasjonskriterium)
AKT/AKT1	Serintreoninkinasen AKT (finnes i tre isoformer 1, 2 og 3)
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
BIC	<i>Bayesian information criterion</i> (Bayesiansk informasjonskriterium)
CDK4/6	<i>Cyclin-dependent kinase 4/6</i> (Syklinavhengig kinase 4/6)
DCO	<i>Data cut-off</i> (Datakutt)
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
ER	Østrogenreseptor
HER2	Human epidermal vekstfaktor reseptor 2
HR	Hormonreseptor
HRQoL	<i>Health Related Quality of Life</i> (helsesrelatert livskvalitet)
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
KM	Kaplan-Meier
MVA	Merverdiavgift
MT	Markedsføringstillatelse
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PSM	<i>Partitioned survival model</i>
PTEN	Fosfatase- og tensinhomolog
QALY	Kvalitetsjustert leveår
RCT	<i>Randomized controlled trial</i> (Randomisert kontrollert studie)
SmPC	<i>Summary of product characteristics</i> (Produktinformasjon)
TTD	<i>Time to treatment discontinuation</i> (Behandlingsvarighet)

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 kapivasertib har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. 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.

Oppdraget er en revurdering av ID2024_010 (1). Basert på en anmodning om revurdering fra AstraZeneca grunnet oppdaterte overlevelsesdata, besluttet Bestillerforum å bestille en metodevurdering med samme ordlyd som i opprinnelig bestilling, men med følgende tilleggsinformasjon: «Leverandør bes om å levere samme modell som ved første innlevering, og tydelig beskrive og begrunne oppdateringer».

DMPs revurdering tar utgangspunkt i oppdatert dokumentasjon innsendt av AstraZeneca og innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget. Oppdatert dokumentasjon samt bakgrunnsdokumentasjon som er relevant for å belyse revurderingen beskrives og vurderes i kapitlene under. For andre elementer, forutsetninger og vurderinger henvises det til opprinnelig metodevurdering slik at denne rapporten må ses i sammenheng med den (1).

1.1.1 Intervensjon

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder.

Kapivasertib (Truqap)	
Indikasjon relevant for metodevurderingen	Kapivasertib er indisert i kombinasjon med fulvestrant til behandling av voksne med østrogenreseptor (ER)-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med én eller flere PIK3CA/AKT1/PTEN-forandringer etter tilbakefall eller progresjon under eller etter et endokrin-basert regime.
Virkningsmekanisme	Kapivasertib er en potent, selektiv hemmer av kinaseaktiviteten til serintreoninkinasen AKT. AKT regulerer flere ulike celleprosesser og er blant annet viktig for cellevekst og celledeling. Overaktivering av AKT signalveien er viktig for kreftcellers evne til utvikling, til å metastasere og for å utvikle resistens mot legemidler. Slik overaktivering av AKT signalveien skyldes ofte genetiske forandringer (i PIK3CA/AKT1/PTEN), men kan også komme av aktivering fra andre signalveier. Ved å hemme AKT reduserer kapivasertib vekst av kreftceller, inkludert brystkreftcellelinjer med og uten PIK3CA- eller AKT1-forandringer eller PTEN-forandringer.
Dosering ved relevant indikasjon	Kapivasertib tabletter 400 mg, 2 ganger daglig i 4 dager etterfulgt av 3 dager uten behandling hver uke i 28-dagers behandlingssyklus i kombinasjon med fulvestrant intramuskulær injeksjon 500 mg på dag 1 og 15 i syklus 1 og deretter på dag 1 i hver 28-dagers syklus. Behandling til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

1.1.2 Oppdragsramme

Tabellen under oppsummerer bestillingen (oppdrag om revurdering) og rammen for metodevurderingen. Revurderingen er basert på oppdaterte studiedata med lengre oppfølgingstid og norsk tariff for livskvalitet.

Metoden er et nytt virkestoff og fikk markedsføringstillatelse 17.06.24. Bestillingen er i samsvar med opprinnelig metodevurdering og godkjent indikasjon.

Markedsføringstillatelsen gjelder en undergruppe av studiepopulasjonen (ITT) med én eller flere genetiske forandringer i PIK3CA/AKT1/PTEN.

Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen

Oversikt over oppdragsrammen		
Bestilling	Det er gitt oppdrag (19.01.2026) om en revurdering av metoden ID2024_010: En metodevurdering, med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse), basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, gjennomføres av Direktoratet for medisinske produkter (DMP) for Kapivasertib (Truqap) i kombinasjon med fulvestrant til behandling av voksne med østrogenreseptor (ER)-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med én eller flere PIK3CA/AKT1/PTEN-forandringer etter tilbakefall eller progresjon under eller etter et endokrin-basert regime. Leverandør bes om å levere samme modell som ved første innlevering, og tydelig beskrive og begrunne oppdateringer. Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.	
Analysetyper	Kostnad-per-QALY, budsjettkonsekvensanalyse Det vises til forrige metodevurdering for en forenklet kostnadssammenligning mellom kapivasertib og alpelisib som komparator.	
PICO		
	Beskrivelse	Kapittel for utredning
Populasjon	Hele populasjonen omfattet av godkjent indikasjon (MT populasjon) Undergruppe av MT-populasjonene som tidligere har mottatt CDK4/6-hemmer	Kapittel 3.3 og forrige metodevurdering
Intervensjon	Kapivasertib i kombinasjon med fulvestrant	Kapittel 3.4 og forrige metodevurdering
Komparator	Fulvestrant monoterapi Alpelisib i kombinasjon med fulvestrant (vurdert i forrige metodevurdering)	Kapittel 3.4 og forrige metodevurdering
Utfallsmål	PFS, OS, EQ-5D (QALYs), uønskede hendelser (AE), ressursbruk	Kapittel 3.5 og forrige metodevurdering

2. Klinisk evidensgrunnlag

2.1 Oversikt over innsendt studie

Tabell 3. Oversikt over CAPitello-291 studien som ligger til grunn for metodevurderingen (kilde: innsendt dokumentasjon og (3)).

CAPitello-291	
Studie ID	NCT04305496
Design	Randomisert, kontrollert, dobbel blindet fase 3 studie
Studielokasjon	Global
Populasjon	Voksne med HR-positiv, HER2-negativ lokalavansert (inoperabel) eller metastatisk brystkreft med tilbakefall eller progresjon under eller etter aromatasehemmer (AI) regime (med eller uten CDK4/6 hemmer). N = 708 total studiepopulasjon N = 289 med PIK3CA/AKT1/PTEN genetiske forandringer (MT-populasjon) AstraZenecas grunnanalyse inkluderer en undergruppe av MT-populasjonen som kun inkluderte pasienter som tidligere hadde mottatt CDK4/6-hemmer (n=208) <u>Viktige inklusjonskriterier</u> • Kvinner pre- eller postmenopausale og menn • ECOG 0-1 • Tidligere behandlet med AI, enten i monoterapi eller i kombinasjonsbehandling, og ha: ○ Radiologiske holdepunkter for tilbakefall eller progresjon under eller <12 måneder etter avsluttet (neo)adjuvant behandling med AI, ELLER ○ Radiologiske holdepunkter for progresjon under AI behandling gitt i behandlingslinje for lokalavansert eller metastatisk brystkreft (trenger ikke være siste forsøkte behandling) <u>Viktige eksklusjonskriterier</u> • Mer enn to tidligere linjer med endokrinbehandling for lokalavansert (inoperabel) eller metastatisk sykdom • Mer enn en linje med kjemoterapi for lokalavansert (inoperabel) eller metastatisk sykdom Randomiseringen ble stratifisert basert på tilstedeværelse av levermetastaser (ja kontra nei), tidligere bruk av CDK4/6 hemmer (ja kontra nei), og geografisk region (region 1, 2 eller 3). Genetiske forandringer i PIK3CA/AKT1/PTEN ble fastslått etter randomisering.
Intervensjon	Kapivasertib tabletter 400 mg, 2 ganger daglig i 4 dager etterfulgt av 3 dager uten behandling hver uke i 28-dagers behandlingssyklus i kombinasjon med fulvestrant intramuskulær injeksjon 500 mg på dag 1 og 15 i syklus 1 og deretter på dag 1 i hver 28-dagers syklus. Behandling til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.
Komparator	Placebo tabletter 2 ganger daglig i 4 dager etterfulgt av 3 dager uten behandling hver uke i 28-dagers behandlingssyklus i kombinasjon med fulvestrant intramuskulær injeksjon 500 mg på dag 1 og 15 i syklus 1 og deretter på dag 1 i hver 28-dagers syklus.

	Behandling til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.
Primært endepunkt	Progresjonsfri overlevelse (PFS, utprøver vurdert) i total studiepopulasjon og MT-populasjon.
Viktige sekundære endepunkter	Totaloverlevelse (OS); i total studiepopulasjon og MT-populasjon Progresjonsfri overlevelse til 2.progresjon (PFS2), varighet av respons (DoR), objektiv respons rate (ORR), klinisk nytte ratio (CBR) Uønskede hendelser Helserelatert livskvalitet, målt med det kreftspesifikke instrumentet EORTC QLQ-C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire) og EQ-5D-5L-spørreskjema.
Observasjonstid	28,2 måneder i intervensjonsarmen og 25,4 måneder i komparatorarmen
Datakutt	Datakutt primæranalyse: 15. august 2022 Siste og endelige datakutt 16.06.2025 (DCO3) for endepunktene OS, uønskede hendelser og livskvalitet.
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja, pivotalstudie

3. Analysemetode og PICO

3.1 Problemstilling

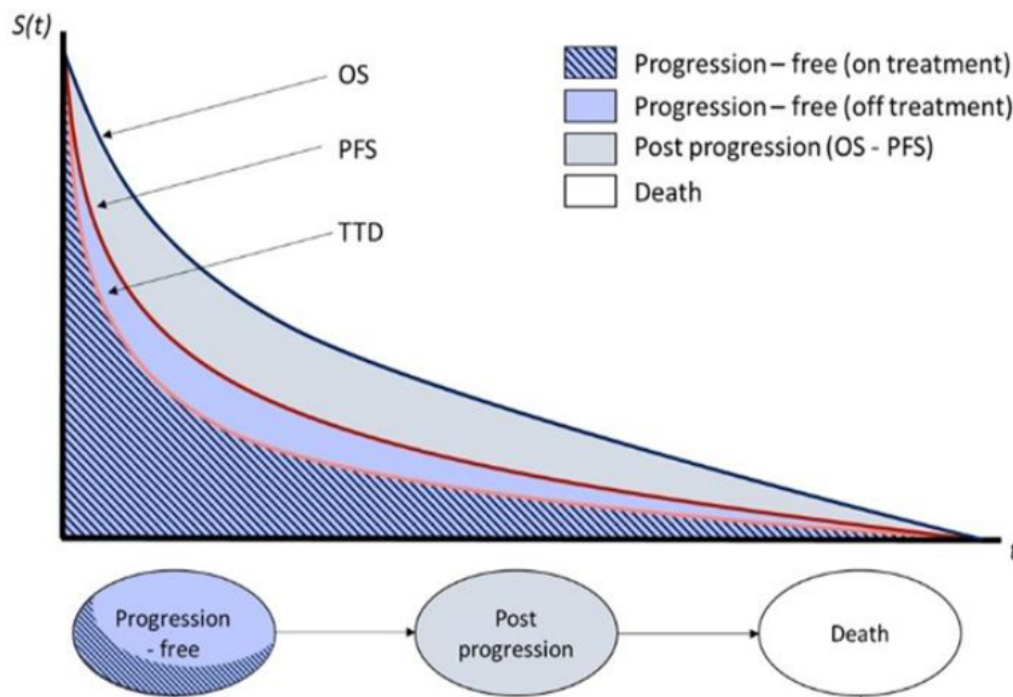
Problemstillingen for analysen er den samme som ved opprinnelig innsending fra AstraZeneca. For å estimere kostnadseffektiviteten av kapivasertib har AstraZeneca levert to kostnad-per-QALY-analyser, hvor valg av populasjon er forskjellen mellom de to analysene. I den ene analysen sammenlignes kapivasertib i kombinasjon med fulvestrant mot fulvestrant monoterapi til behandling av pasienter med ER-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med én eller flere PIK3CA/AKT1/PTEN-forandringer med tilbakefall eller progresjon under et endokrinbasert regime (MT-populasjonen). Den andre analysen gjøres på pasienter med ER-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med én eller flere PIK3CA/AKT1/PTEN-forandringer etter tilbakefall eller progresjon under eller etter behandling med CDK4/6-hemmer (CDK4/6-hemmer-undergruppen). De ulike populasjonene er beskrevet i Kapittel 3.3.

Resultatene fra analysen skal belyse prioriteringskriteriene nytte og ressursbruk, og ligger til grunn i beregningen av alvorlighet av ER-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft.

3.2 Helseøkonomisk modell

AstraZeneca har ikke endret modellstrukturen fra den opprinnelige helseøkonomiske modellen. Den innsendte helseøkonomiske analysen er en modell av typen *partitioned survival model* (PSM). Modellen (se Figur 1) består av tre helsetilstander som representerer ulike sykdomsstadier:

- *Progression-free* (Progresjonsfri sykdom): I dette stadiet har pasienten stabil sykdom uten aktiv sykdomsprogresjon og får behandling med enten kapivasertib i kombinasjon med fulvestrant eller fulvestrant i monoterapi. Alle pasientene starter i denne helsetilstanden.
- *Post progression* (Progresdiert sykdom): I dette stadiet har pasienten radiologisk bekreftet progresdiert sykdom.
- *Death* (Død): Et absorberende stadium hvor pasienten dør uavhengig av årsak.



Figur 1. Modell over de ulike sykdomsstadiene i modellen (kilde: innsendt dokumentasjon).

DMPs konklusjon om helseøkonomisk modell

Strukturen til modellen har ikke blitt endret for den oppdaterte metodevurderingen, og DMPs vurdering av modellen er uendret: Diskonteringsraten, analyseperspektiv og halvsykluskorrigerer er i tråd med DMPs retningslinjer. Sykluslengde og tidshorisont er akseptabel. AstraZeneca har i innsendelsen levert tilstrekkelig med dokumentasjon til å kunne vurdere modellen videre med hensyn til framskrivning av relevante effektendepunkter.

3.3 Pasientpopulasjon

Som i opprinnelig metodevurdering inkluderer AstraZeneca to subpopulasjoner av studiepopulasjonen (ITT) i innsendelsen:

- En undergruppe av ITT-populasjonen fra CAPitello-291-studien som inkluderte pasienter med genetiske forandringer i en eller flere av PIK3CA/AKT1/PTEN (heretter kalt MT-populasjonen, N = 289)
- En undergruppe av MT-populasjonen med pasienter som tidligere har mottatt CDK4/6-hemmer. N = 208.

AstraZeneca mener at undergruppen som tidligere har mottatt CDK4/6-hemmer bør ligge til grunn for beslutning om innføring.

AstraZeneca har ikke endret modelleringen av tidshorisont eller gjennomsnittsalder for pasientpopulasjonen i denne innsendingen. Det henvises til opprinnelig metodevurdering for presentasjon av pasientkarakteristikker ved baseline.

3.3.1 DMPs vurdering av populasjon

DMP viser til vurdering av undergruppen tidligere behandlet med CDK4/6-hemmer (N = 208, 72 % av MT-populasjonen) fra forrige metodevurdering. DMP pekte da på usikkerhet knyttet til seleksjon av undergruppen og mangel på statistisk styrke i effektanalysen som de to største utfordringene med å legge denne undergruppen til grunn i hovedanalysen. Som et resultat av denne vurderingen ble hovedanalysen utført på MT-populasjonen, mens undergruppen ble belyst i en scenarioanalyse. DMP mener at de samme usikkerhetsmomentene knyttet til undergruppen fortsatt er gjeldene, men at oppdaterte data med lengre oppfølgingstid bidrar til å redusere usikkerheten i det relative effektestimatet og nyansere totalbildet. DMP har i denne revurderingen oppdatert analysene for begge populasjonene.

De to rekrutterte medisinske fagekspertene mener at undergruppen tidligere behandlet med CDK4/6-hemmer er mest relevant for norsk klinisk praksis hvor CDK4/6-hemmer er standard førstelinjebehandling i metastatisk setting.

Som i opprinnelig metodevurdering, påpekes det at gjennomsnittsalderen for norske pasienter aktuelle for behandling med kapivasertib trolig er noe høyere enn for pasientene inkludert i den kliniske studien. Det presenteres derfor også anslag på alvorlighet som legger til grunn en høyere alder enn i studien (Kapittel 4.2).

DMPs konklusjon om pasientpopulasjon

DMP legger i hovedsak til grunn samme vurdering av populasjon som i forrige metodevurdering. Se DMPs vurdering i kapittel 3.5 for en samlet diskusjon om populasjon og relativ effekt.

3.4 Intervensjon og komparator

Behandlingsvarighet for både intervensjon og komparator er oppdatert i AstraZeneca sin nye innsending, og vurdert under. Andelen som mottar påfølgende behandling er oppjustert basert på studiedata, se kapittel 3.6.2. For øvrig henvises det til opprinnelig metodevurdering for detaljer og forutsetninger lagt til grunn for intervensjon og komparator.

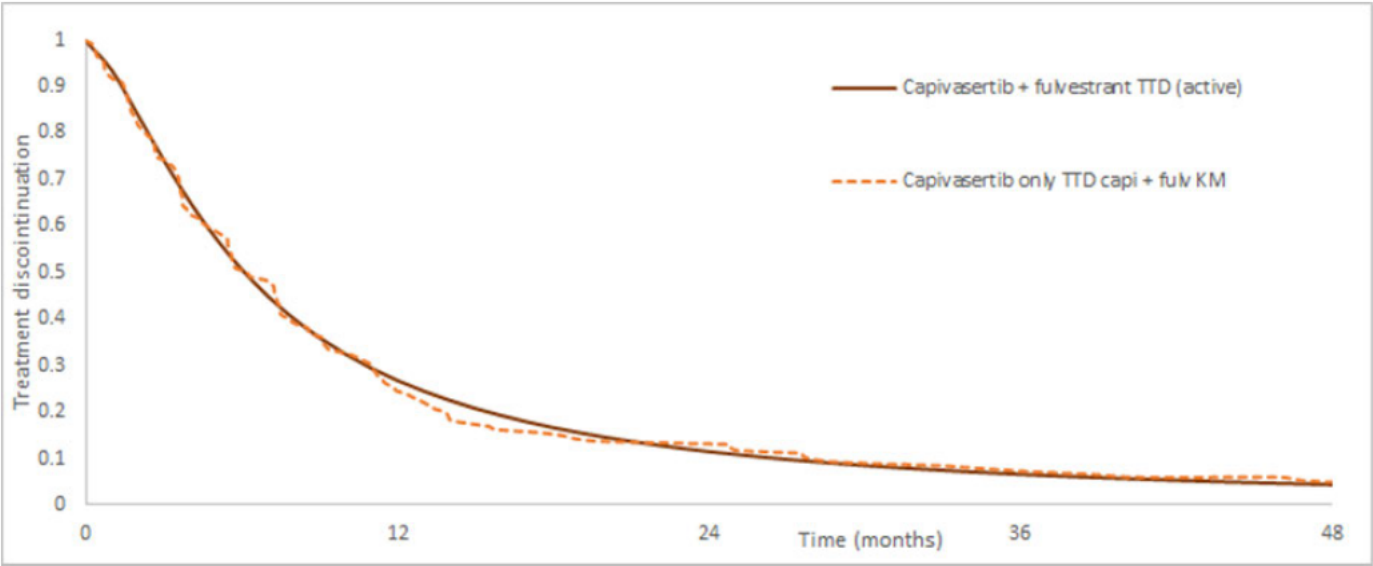
3.4.1 Behandlingsvarighet for MT-populasjonen

Ved datakutt 16-06-2025 hadde omtrent 96 % av pasientene i MT-populasjonen avsluttet behandling med intervensjonen. Median behandlingstid var 6,3 og 5,7 måneder respektive for kapivasertib og fulvestrant i intervensjonsarmen. Ved samme datakutt hadde omtrent 98 % av pasientene i MT-populasjonen avsluttet behandling med komparator. Median behandlingstid med fulvestrant i komparatorarmen var 2,8 måneder.

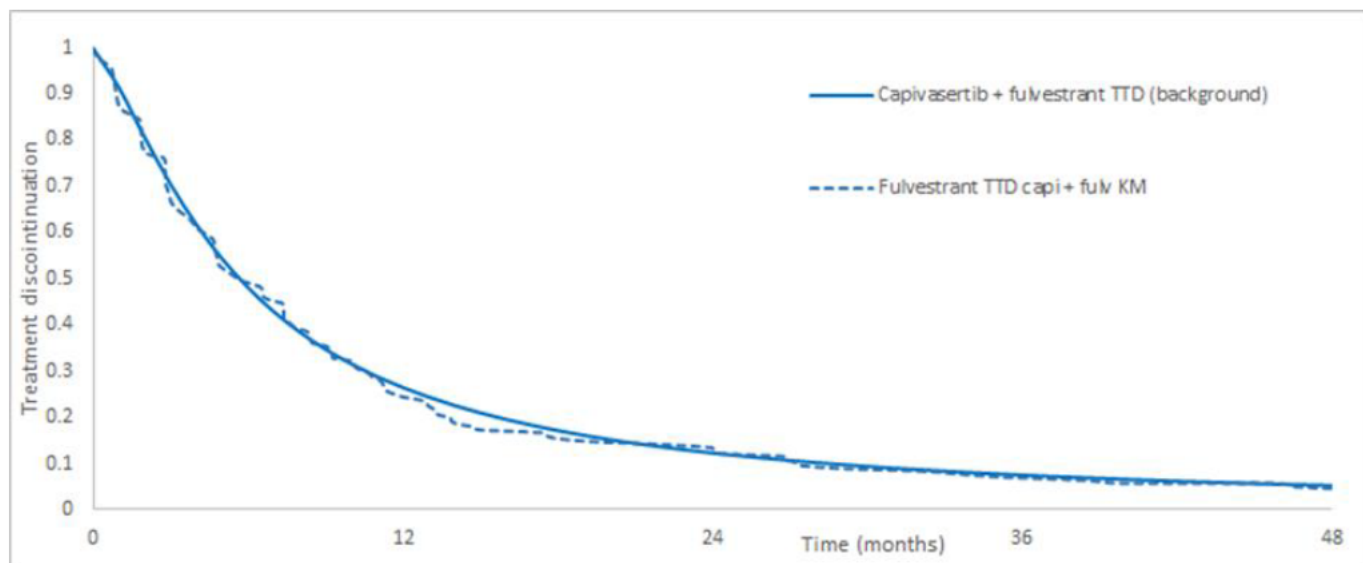
Tabell 4 viser hvilke undersøkelser AstraZeneca har gjort for å støtte opp om sine valg for framskrivning av behandlingsvarighet (TTD) for kapivasertib, fulvestrant (i intervensjonsarmen) og fulvestrant (i komparatorarmen) utover den observerte studieperioden:

Tabell 4. Framskrivning av behandlingsvarighet av kapivasertib og fulvestrant i MT-populasjonen i AstraZeneca sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).

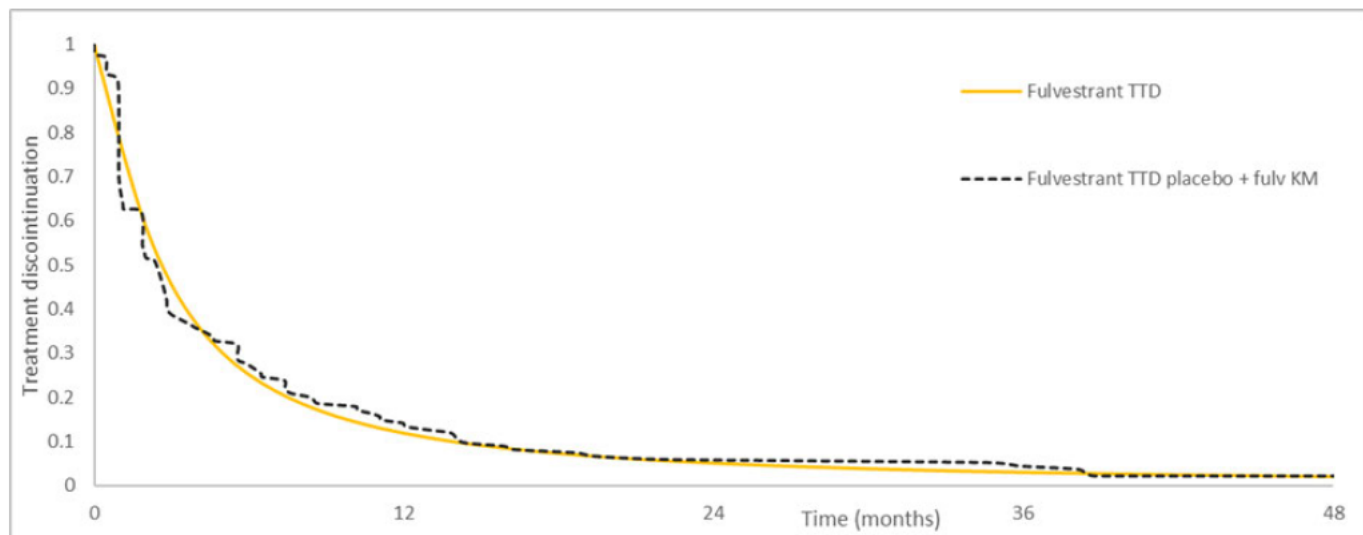
AstraZeneca sin analyse	
Grunnanalyse	Modellert uavhengig med fullparametrisering av KM-data ved bruk av log-logistisk funksjon.
Kurvevalg basert på:	
Proporsjonal hasard (PH)	Testing av proporsjonal hasard-antagelsen gjennom log-kumulativt hasardplott og Schoenfeld residualplott. Plottene er vist i Appendiks 1.
Accelerated failure time (AFT)	Testing av om accelerated failure time (AFT) modell er passende gjennom Quantile-Quantile-plot. Plott er vist i Appendiks 1.
Vurdering av ekstrapolering	Antatt å følge lignende form som PFS-kurven, grunnet en behandling inntil progresjon-intensjon. Deretter vurdering av visuell og statistisk tilpasning basert på AIC/BIC, se Appendiks 1.



Figur 2. Behandlingsvarighet - tilpasning av den log-logistiske parametriske overlevelseskurven til KM-data for kapivasertib i MT-populasjonen (kilde: innsendt dokumentasjon).



Figur 3. Behandlingsvarighet - tilpasning av den log-logistiske parametriske overlevelseskurven til KM-data for fulvestrant (i intervensjonsarmen) i MT-populasjonen (kilde: innsendt dokumentasjon).



Figur 4. Behandlingsvarighet - tilpasning av den log-logistiske parametriske overlevelseskurven til KM-data for fulvestrant (i komparatorarmen) i MT-populasjonen (kilde: innsendt dokumentasjon).

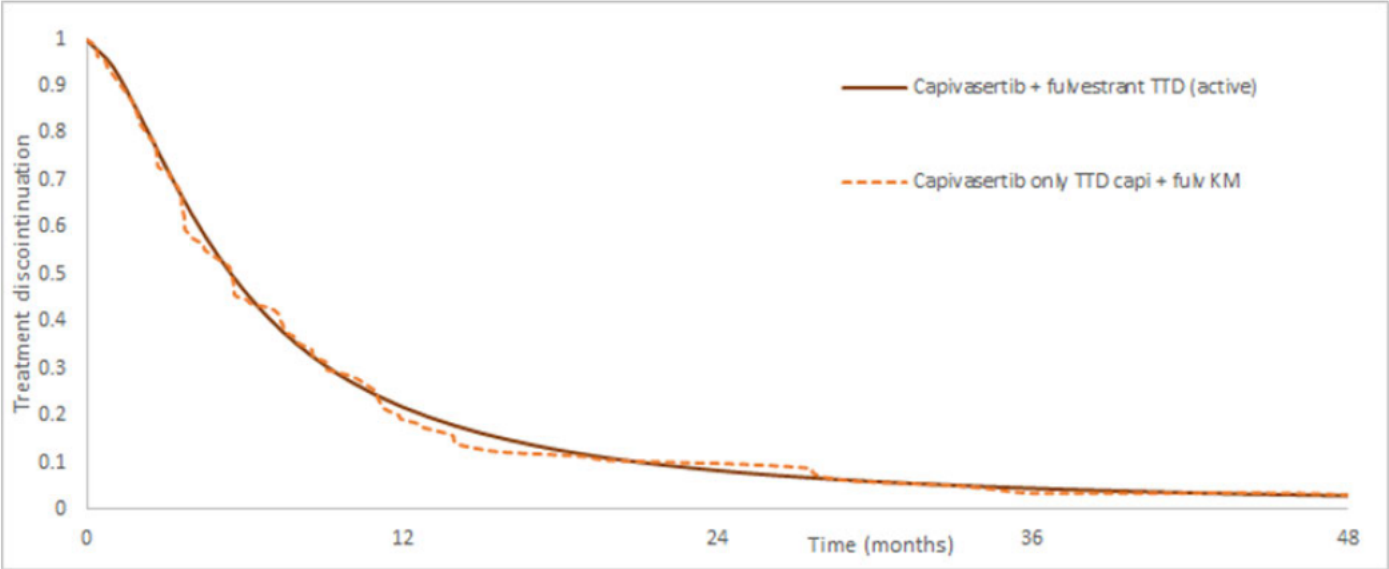
3.4.2 Behandlingsvarighet for CDK4/6-hemmer undergruppen

Ved datakutt 16-06-2025 hadde omtrent 98 % av pasientene i CDK4/6-hemmer-undergruppen avsluttet behandling med intervensjonen. Median behandlingstid var 5,6 og 4,8 måneder respektivt for kapivasertib og fulvestrant i intervensjonsarmen. Ved samme datakutt hadde omtrent 98 % av pasientene i CDK4/6-hemmer-undergruppen avsluttet behandling med komparator. Median behandlingstid med fulvestrant i komparatorarmen var 1,9 måneder.

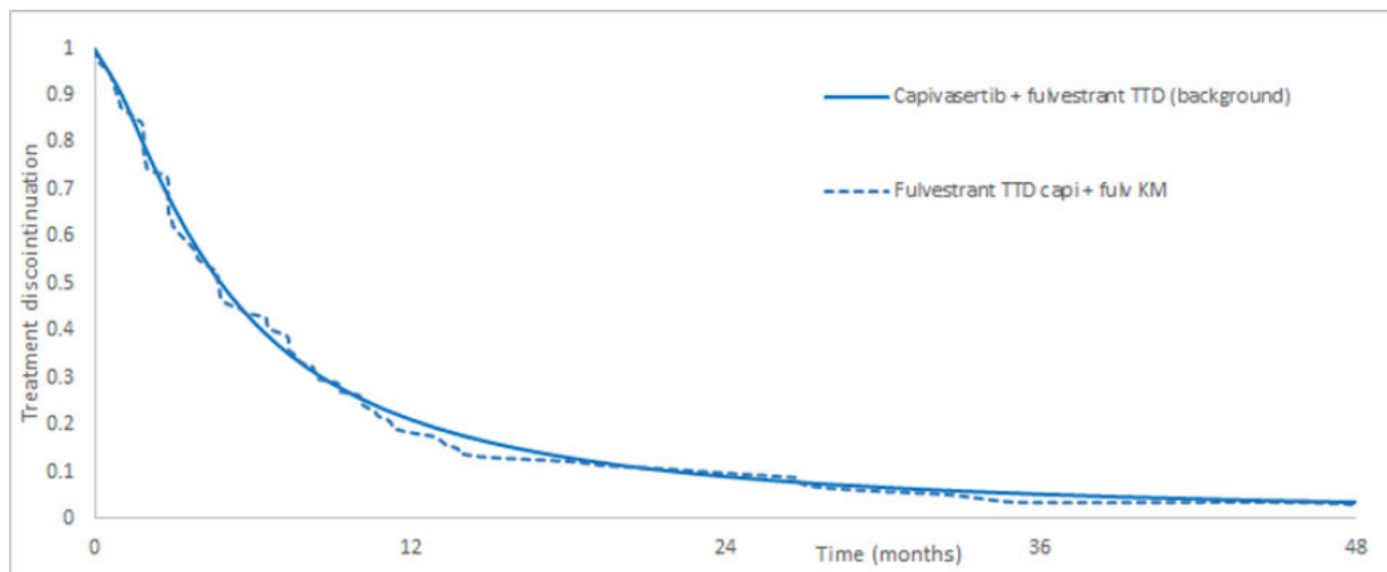
Tabell 5 viser hvilke undersøkelser AstraZeneca har gjort for å støtte opp om sine valg for framskrivning av behandlingsvarighet (TTD) for kapivasertib og fulvestrant (i hver av behandlingsarmene) utover den observerte studieperioden:

Tabell 5. Framskrivning av behandlingsvarighet av kapivasertib og fulvestrant i CDK4/6-hemmer-undergruppen i AstraZeneca sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).

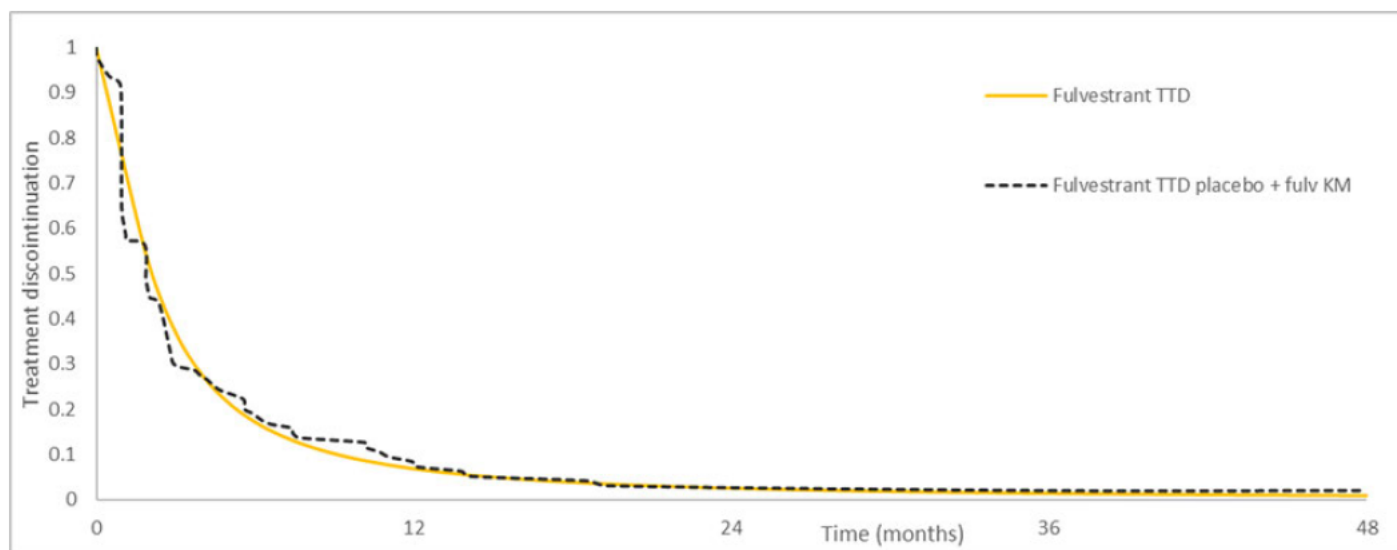
AstraZeneca sin analyse	
Grunnanalyse	Modellert uavhengig med fullparametrisering av KM-data ved bruk av log-logistisk funksjon.
Kurvevalg basert på:	
Proporsjonal hasard (PH)	Testing av proporsjonal hasard-antagelsen gjennom log-kumulativt hasardplott og Schoenfeld residualplott. Plottene er vist i Appendiks 1.
Accelerated failure time (AFT)	Testing av om accelerated failure time (AFT) modell er passende gjennom Quantile-Quantile-plot. Plott er vist i Appendiks 2.
Vurdering av ekstrapolering	Antatt å følge lignende form som PFS-kurven, grunnet en behandling inntil progresjon-intensjon. Deretter vurdering av visuell og statistisk tilpasning basert på AIC/BIC, se Appendiks 2.



Figur 5. Behandlingsvarighet - tilpasning av den log-logistiske parametriske overlevelseskurven til KM-data for kapivasertib i CDK4/6-hemmer-undergruppen (kilde: innsendt dokumentasjon).



Figur 6. Behandlingsvarighet - tilpasning av den log-logistiske parametriske overlevelseskurven til KM-data for fulvestrant (i intervensjonsarmen) i CDK4/6-hemmer-undergruppen (kilde: innsendt dokumentasjon).



Figur 7. Behandlingsvarighet - tilpasning av den log-logistiske parametriske overlevelseskurven til KM-data for fulvestrant (i komparatorarmen) i CDK4/6-hemmer-undergruppen (kilde: innsendt dokumentasjon).

3.4.3 DMPs vurdering

Dataene for behandlingsvarighet er svært modne i begge armer, for både MT-populasjonen og CDK4/6-hemmer undergruppen. Basert på vurderinger av intern validitet, visuell tilpasning, og glattet hasardplott vurderer DMP at log-logistisk viser best tilpasning til dataene, og beholder denne tilpasningen lik som i AstraZeneca sin grunnanalyse for framskrivning av TTD for begge behandlingsarmer i både MT-populasjonen og i CDK4/6-hemmer-undergruppen.

DMPs konklusjon om behandlingsvarighet for intervensjon og komparator

DMP legger til grunn det samme som AstraZeneca for behandlingsvarighet i begge behandlingsarmer, for både MT-populasjonen og CDK4/6-hemmer-undergruppen.

3.5 Kliniske utfallsmål

AstraZeneca har levert oppdaterte resultater, basert på siste datakutt (DCO3), for de kliniske utfallsmålene totaloverlevelse (OS), uønskede hendelser (AE) og livskvalitet (QoL). Det er kun disse tre utfallsmålene som presenteres og vurderes under. For andre utfallsmål legges til grunn DMPs antagelser fra forrige metodevurdering.

Uønskede hendelser og helserelatert livskvalitet er basert på resultater for ITT populasjonen fra CAPItello-291. Relativ effekt er basert på data fra undergruppene MT-populasjonen og CDK4/6-hemmer-undergruppen. CAPItello-291 er presentert i Kapittel 2 og mer inngående i den forrige metodevurderingen.

Datakutt for oppdatert analyse (DCO3) var 16.06.2025. Median oppfølgingstid var da 28,2 måneder for intervensjonsarmen, og 25,4 måneder for komparatorarmen.

3.5.1 Relativ effekt

I den helseøkonomiske modellen inngår følgende utfallsmål for relativ effekt: PFS (DCO1) og OS (DCO3). Sammenhengen mellom relativ effekt i klinisk dokumentasjon og modellert relativ effekt i helseøkonomisk modell er beskrevet og vurdert for OS under. PFS-analysen er ikke oppdatert siden forrige metodevurdering, og PFS er framskrevet med log-normal funksjon i intervensjons- og komparatorarm, både for MT-populasjonen og undergruppen, som samsvarer med det DMP la til grunn i opprinnelig metodevurdering.

3.5.1.1 Totaloverlevelse (OS)

Innsendt klinisk dokumentasjon

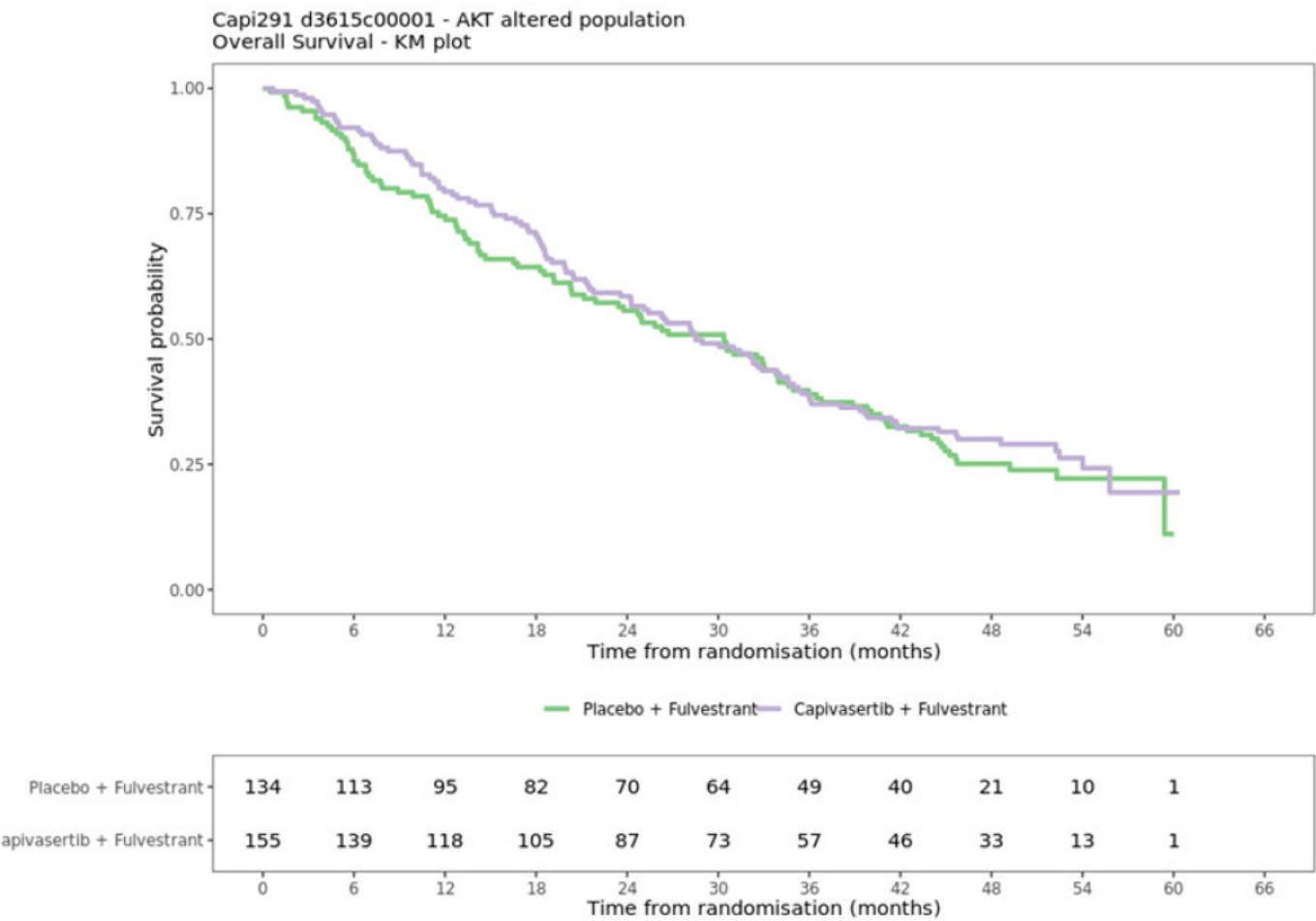
MT populasjonen

Ved siste datakutt (DCO3) var median OS 28,5 (95 % KI: 24,2 – 34,6) måneder for kapivasertib – fulvestrant armen og 30,4 (95 % KI: 24,2 – 34,6) måneder for placebo - fulvestrant armen, hasardratio (HR) var 0,834 (95% KI: 0,633 – 1,100).

Tabell 6. Overlevelsesestimater for MT-populasjonen i CAPItello-291 studien (kilde: innsendt dokumentasjon)

Behandlingsarm	N	Antall hendelser	Median OS (måneder, 95% KI)	Hasardratio [§]
Kapivasertib + fulvestrant	155	109	28,5 (24,2 – 34,6)	0,83 (0,63 -1,10)
Placebo + fulvestrant	134	98	30,4 (20,4 - 34,0)	

[§]Hasardratio ble beregnet ved bruk av Cox proporsjonal hasardmodell, stratifisert etter levermetastaser (ja vs nei) og tidligere bruk av CDK4/6-hemmere (ja vs. nei).



Figur 8. Kaplan-Meier-kurve for totaloverlevelse (OS) i MT-populasjon i CAPItello-291 (DCO3) (kilde: innsendt dokumentasjon)

En tilleggssanalyse ettersendt av AZ viser subgruppeanalyse fra MT populasjonen med en hasardratio på 0,8 (95 % KI: 0,59-1,1) i undergruppen tidligere behandlet med CDK4/6-hemmer (N = 208) sammenlignet med en hasardratio på 1,15 (95 KI: 0,66-2,01) i undergruppen som ikke hadde mottatt CDK4/6-hemmer (N = 81) i tidligere linje.

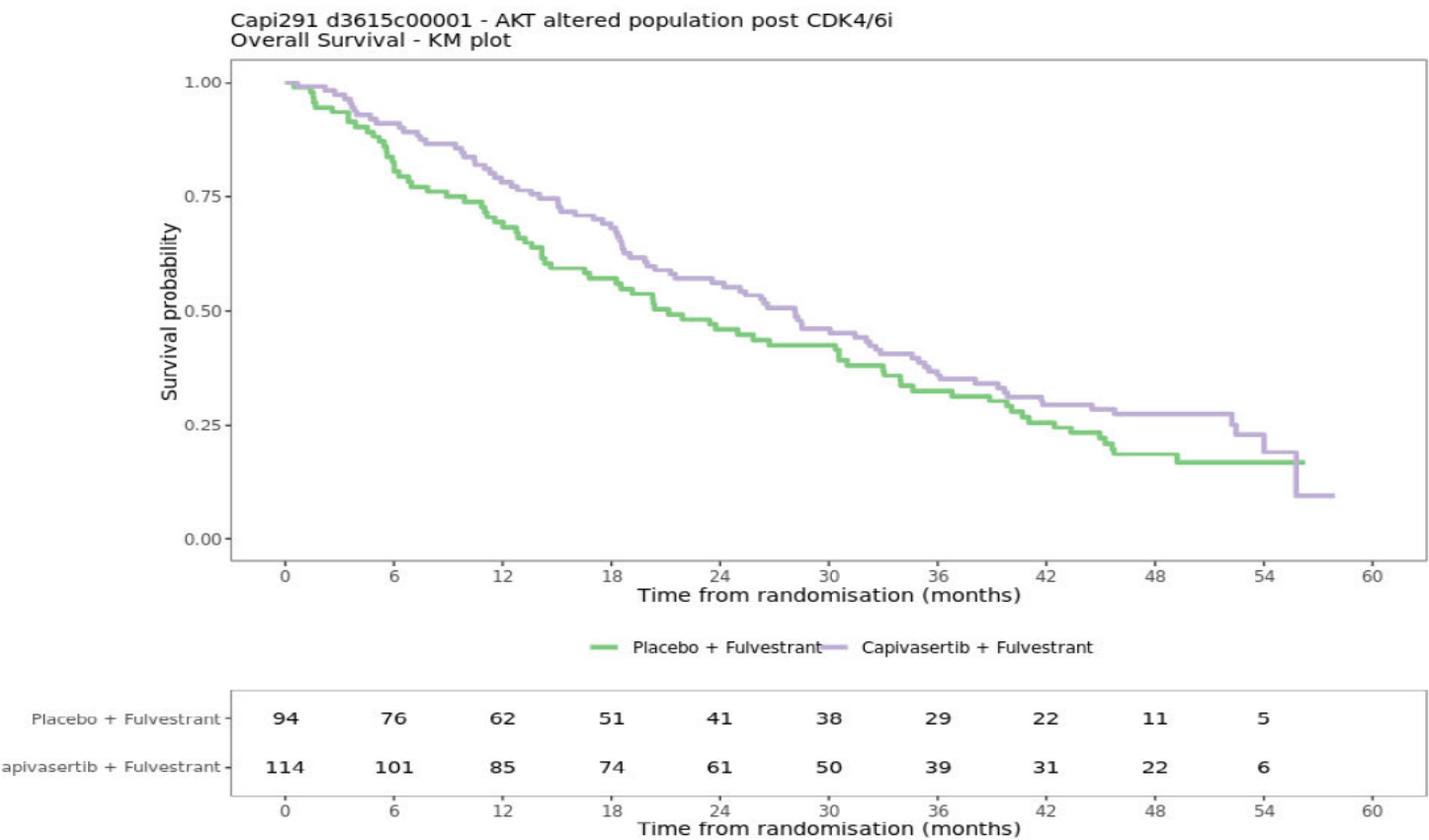
Undergruppe tidligere behandlet med CDK4/6-hemmer

Ved siste datakutt (DCO3) var median OS 28,1 (95 % KI: 20,4 – 32,9) måneder for kapivasertib – fulvestrant armen og 21,2 (95 % KI: 14,3 – 30,6) måneder for placebo - fulvestrant armen, hasardratio (HR) var 0,78 (95% KI: 0,57 – 1,07).

Tabell 7. Overlevelsesestimater for undergruppen i CAPItello-291 studien (kilde: innsendt dokumentasjon)

Behandlingsarm	N	Antall hendelser	Median OS (måneder, 95% KI)	Hasardratio [§]
Kapivasertib + fulvestrant	114	83	28,1 (20,4 – 32,9)	0,78 (0,57-1,07)
Placebo + fulvestrant	94	74	21,2 (14,3 – 30,6)	

[§]Hasardratio ble beregnet ved bruk av Cox proporsjonal hasardmodell, stratifisert etter levermetastaser (ja vs. nei) og tidligere bruk av CDK4/6-hemmere (ja vs. nei).



Figur 9. Kaplan-Meier kurve for totaloverlevelse (OS) i CDK4/6-hemmer-undergruppen i CAPitello-291 (DCO3) (kilde: innsendt dokumentasjon).

Real World Evidence (RWE) studier

AstraZeneca har inkludert RWE studier fra en dansk og en finsk kohort i innsendelsen for å støtte opp om argumentet om at undergruppen tidligere behandlet med CDK4/6-hemmer er mest relevant for beslutning om innføring i Norge (se Appendiks 2).

Implementering av totaloverlevelse i helseøkonomisk modell

MT populasjonen

Ved siste datakutt hadde 70,3 % og 73,1 % av pasientene i henholdsvis intervensjons- og komparatorarmen dødd. Median OS var da 28,5 måneder for intervensjonsarmen, og 30,4 måneder for komparatorarmen.

Tabell 8 viser hvilke undersøkelser AstraZeneca har gjort for å støtte opp om sine valg for framskrivning av OS i MT-populasjonen utover den observerte studieperioden:

Tabell 8. Framskrivning av totaloverlevelse for MT-populasjonen i AstraZeneca sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).

AstraZeneca sin analyse	
Grunnanalyse	Behandlingsarmer modellert uavhengig av hverandre ved fullparametrisering av KM-data ved bruk av log-logistisk funksjon.
Kurvevalg basert på:	
Proporsjonal hasard (PH)	Testing av proporsjonal hasard-antagelsen gjennom log-kumulativt hasardplott og Schoenfeld residualplott. Plottene er vist i Appendiks 1.
Accelerated failure time (AFT)	Testing av om accelerated failure time (AFT) modell er passende gjennom Quantile-Quantile-plot. Plott er vist i Appendiks 1.
Vurdering av ekstrapolering	AIC, BIC, visuell inspeksjon og klinisk ga grunnlag for kurvevalg, se Appendiks 1.

Kaplan-Meier-data sammen med alternative framskrivingsmuligheter for OS i MT-populasjonen er vist i Appendiks 1.

AstraZeneca har undersøkt proporsjonal hasard-antakelsen for de oppdaterte OS-dataene ved bruk av statistisk testing, visuell inspeksjon av Schoenfeld-residualer, og log-kumulativt hasardplott. AstraZeneca vurderte PH-antakelsen som ikke oppfylt basert på Schoenfeld residualplott og Schoenfeld individuell test, og avhengig modellering av behandlingsarmene ble derfor ikke vurdert.

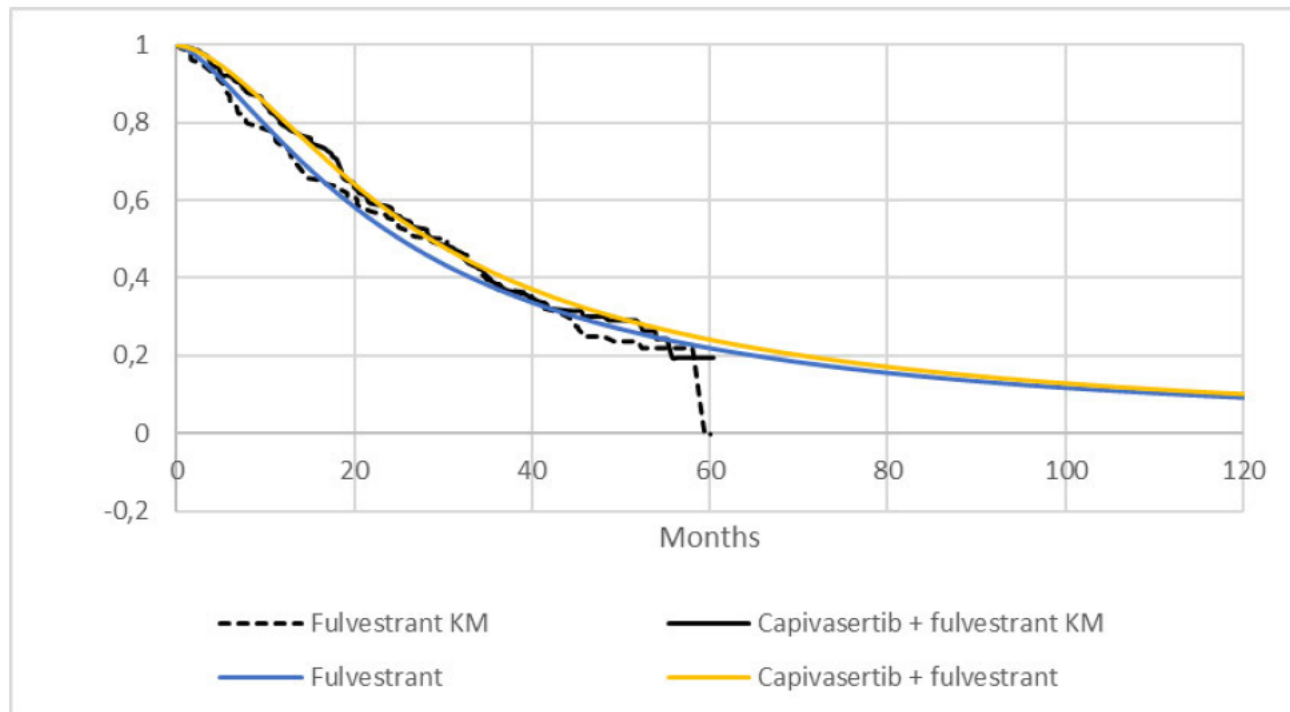
Det ble observert relativt små forskjeller i AIC- og BIC-verdier for de ulike framskrivningene i begge behandlingsarmene. Visuell inspeksjon av de ulike framskrivningene for begge behandlingsarmer samtidig førte heller ikke til en klar eksklusjon av noen av parametriseringene, og AstraZeneca har derfor også inkludert vurdering av hasardfunksjonene, forventet overlevelse over tid og eksterne data for å validere framskrivning av OS.

Gamma-fordelingen ble vurdert som den beste statistiske tilpasningen til den glattede hasarden, men ble ikke vurdert som klinisk plausibel basert på RWE og innspill om norske pasienter fra klinisk fagekspert.

AstraZeneca har i stor grad valgt å se hen til DMPs forrige metodevurdering og innspillene fra de medisinske fagekspertene rekruttert til metodevurderingen rundt klinisk plausibel overlevelse. I den forrige metodevurderingen ble det spilt inn fra de medisinske fagekspertene at 5- og 10-års overlevelse i norsk klinisk praksis var forventet å være henholdsvis 30 % og 10 % i komparatorarmen, hvilket indikerte at log-normal eller log-logistisk framskrivning er de mest klinisk plausible valgene for framskrivning.

Ved bruk av log-logistisk og log-normal fordeling vil de ekstrapolerte hasardene krysse etter ca. 23 måneder. AstraZeneca antar at hasardene vil følge samme bane fra krysningstidspunktet, og justerer derfor hasarden til intervensjonsarmen slik at den er lik hasarden til komparatorarmen etter de har krysset. Dette impliserer noe avtakende behandlingseffekt fra krysningstidspunktet.

Både log-normal og log-logistisk framskriving ble vurdert som plausible framskrivinger av overlevelse, men log-logistisk framskriving ble valgt, da den genererte noe høyere 5-års overlevelse, som er mer i tråd med anslaget på 30 % overlevelse etter 5 år for komparatorarmen.



Figur 10. Log-logistisk tilpasning til OS-dataene for MT-populasjonen i begge behandlingsarmer (kilde: innsendt dokumentasjon).

Tabell 9. Estimert totaloverlevelse over tid med KM-data og log-logistisk framskriving i MT-populasjonen (kilde: innsendt dokumentasjon).

OS	1 år	3 år	5 år	10 år
Kapivasertib + fulvestrant KM	79,4 %	38,4 %	N/A	N/A
Kapivasertib + fulvestrant log-logistisk	79,7 %	40,6 %	24,1 %	10,2 %
Fulvestrant KM	74,6 %	39,0 %	N/A	N/A
Fulvestrant log-logistisk	73,5 %	36,8 %	21,8 %	9,3 %

Undergruppe tidligere behandlet med CDK4/6-hemmer

Ved siste datakutt var 72,8 % og 78,7 % av pasientene i henholdsvis intervensjons- og komparatorarmen døde. Median OS var da 28,1 måneder for intervensjonsarmen, og 21,2 måneder for komparatorarmen

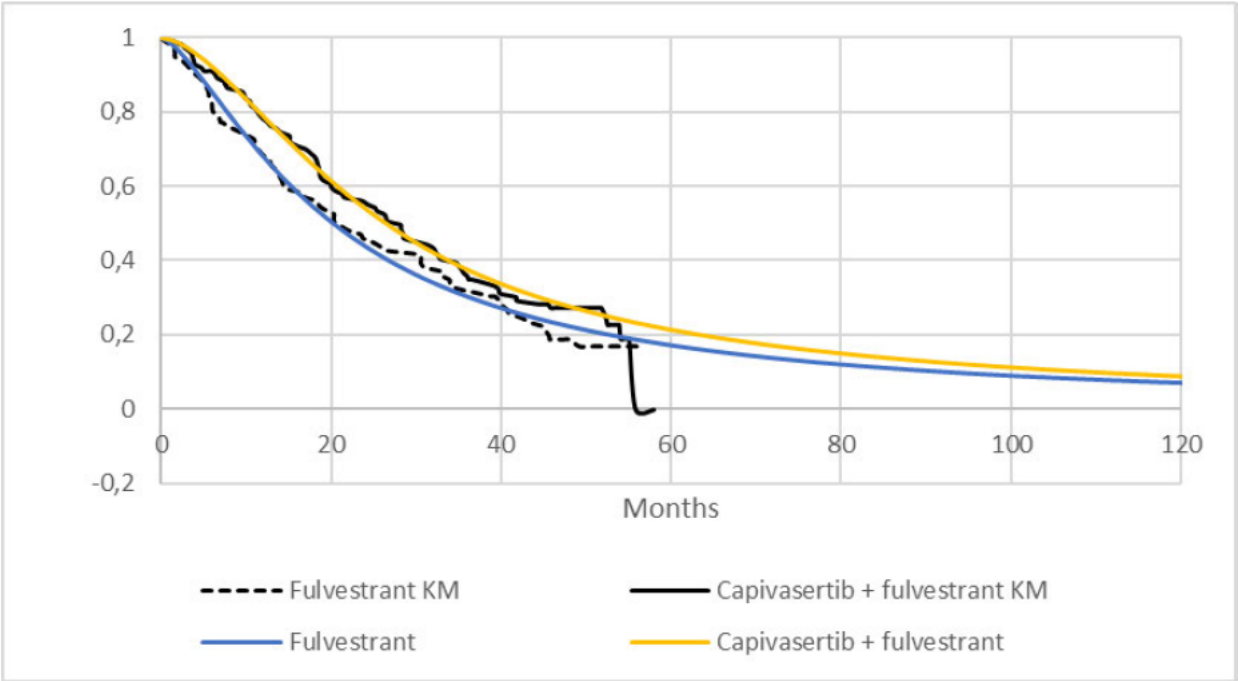
Tabell 10 viser hvilke undersøkelser AstraZeneca har gjort for å støtte opp om sine valg for framskriving av OS i CDK4/6-hemmer-undergruppen utover den observerte studieperioden:

Tabell 10. Framskrivning av OS i CDK4/6-hemmer-undergruppen i AstraZeneca sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).

AstraZeneca sin analyse	
Grunnanalyse	Behandlingsarmer modellert uavhengig av hverandre ved fullparametrisering av KM-data ved bruk av log-logistisk funksjon.
Kurvevalg basert på:	
Proporsjonal hasard (PH)	Testing av proporsjonal hasard-antagelsen gjennom log-kumulativt hasardplott og Schoenfeld residualplott. Plottene er vist i Appendiks 1.
Accelerated failure time (AFT)	Testing av om accelerated failure time (AFT) modell er passende gjennom Quantile-Quantile-plot. Plott er vist i Appendiks 1.
Vurdering av ekstrapolering	AIC, BIC, visuell inspeksjon og klinisk ga grunnlag for kurvevalg, se Appendiks 1.

Kaplan-Meier-data sammen med alternative framskrivingsmuligheter for OS i CDK4/6-hemmer-undergruppen er vist i Appendiks 1.

AstraZeneca har gjort de samme undersøkelsene og antakelsene for å vurdere framskrivning av OS for CDK4/6-hemmer-undergruppen som for MT-populasjonen (se ovenfor), og vurderer log-logistisk som den mest plausible framskrivningen også for CDK4/6-hemmer-undergruppen.



Figur 11. Log-logistisk tilpasning til OS-dataene for CDK4/6-hemmer-undergruppen i begge behandlingsarmer (kilde: innsendt dokumentasjon).

Tabell 11. Estimert totaloverlevelse over tid med KM-data og log-logistisk framskriving i CDK4/6-hemmer-undergruppen (kilde: innsendt dokumentasjon).

OS	1 år	3 år	5 år	10 år
Kapivasertib + fulvestrant KM	78,3 %	35,9 %	N/A	N/A
Kapivasertib + fulvestrant log-logistisk	77,7 %	37,0 %	21,1 %	8,8 %
Fulvestrant KM	69,4 %	32,5 %	N/A	N/A
Fulvestrant log-logistisk	66,8 %	29,9 %	17,1 %	7,1 %

DMPs vurdering

Overlevelsesdata ved oppdatert datakutt er modne for både MT-populasjonen (~70-73 % hendelser) og undergruppen tidligere behandlet med CDK4/6-hemmer (~73-79 % hendelser), noe som bidrar til å redusere usikkerheten i analysen.

KM-kurven for oppdatert datakutt viser at de to studiearmene i MT-populasjonen konvergerer ved omtrent 18-20 måneder, mens for undergruppen tidligere behandlet med CDK4/6-hemmer forblir armene separerte gjennom hele oppfølgingstiden. Dette er reflektert i median OS hvor den relative forskjellen mellom de to studiearmene er større og i favør av undergruppen tidligere behandlet med CDK4/6-hemmer (6,9 måneder) sammenlignet med MT-populasjonen hvor median OS er 1,9 måneder lengre i komparatorarmen. Samtidig er det, basert på siste datakutt, ingen statistisk signifikant forskjell i overlevelse mellom de to armene i noen av populasjonene, men punkttestimatet for HR er litt lavere for undergruppen tidligere behandlet med CDK4/6-hemmer sammenlignet med MT-populasjonen. Selv om punkttestimatene for HR antyder en mulig risikoreduksjon i begge populasjonene, er konfidensintervallet bredt og det er knyttet usikkerhet til den relative effektforskjellen. De medisinske fagekspertene mener det er som forventet også i klinisk praksis at de to studiearmene etter hvert vil konvergere slik at overlevelsen over tid blir lik.

Det var ingen forskjell i median overlevelse for kapivasertib-armen i de to populasjonene, noe som kan indikere at kapivasertib har tilnærmet lik effekt uavhengig av tidligere behandling med CDK4/6-hemmer. Det er derimot forskjell i median overlevelse i fulvestrant-armene i det oppdaterte datakuttet som påvirker det relative effektestimatet og inkrementell QALY i analysen. I det forrige datakuttet var ikke median OS nådd, mens for siste datakutt er median overlevelse 30,2 måneder i MT-populasjonene og 21,2 måneder i undergruppen tidligere behandlet med CDK4/6-hemmer for fulvestrant-armen, noe som resulterer i en større inkrementell forskjell i relativ effekt for undergruppen. De medisinske fagekspertene peker på at sykdomsprogresjon etter bruk av CDK4/6-hemmere svekker effekten av påfølgende fulvestrant monoterapi og at en andel av pasientene (som ikke har fått CDK4/6-hemmer) er i en tidligere behandlingslinje i MT-populasjonen som mulige forklaringer på de observerte forskjellene i median overlevelse i fulvestrant-armene. En av fagekspertene understreker at studien ikke var designet med statistisk styrke til å påvise forskjeller i denne undergruppen og at analysen er utforskende. En analyse av en subgruppe av MT-populasjonen viste en HR 1,15 (95 KI: 0,66-2,01) i undergruppen som ikke hadde mottatt tidligere behandling med CDK4/6-hemmer (N = 81, ~28 % av MT-populasjonen) mot HR 0,8 (95 % KI: 0,59-1,1) i undergruppen som hadde mottatt CDK4/6-hemmer i tidligere linje (N = 208, ~72 % av MT-populasjonen). Disse dataene kan støtte opp om innspillet fra fagekspertene relatert til dårligere effekt av fulvestrant etter CDK4/6-hemmer.

Basert på Schoenfeld residualplott og visuell inspeksjon av log-kumulativt hasardplott (Appendiks 1), er DMP enige med AstraZeneca i at antakelse om proporsjonal hasard er brutt, og DMP velger også uavhengig modellering for behandlingsarmene. De medisinske fagekspertene rekruttert til saken mener, som beskrevet over, at det er sannsynlig at behandlingsarmene over tid vil konvergere. DMP beholder derfor justeringen gjort av AstraZeneca for hasard i intervensjonsarmen, slik hasarden er lik i begge armer etter de krysser.

DMPs vurdering av framskriving for både MT-populasjonen og CDK4/6-hemmer-undergruppen er basert på visuell inspeksjon, AIC- og BIC-verdier, samt klinisk plausibilitet. Fagekspertene mener overlevelse i komparatorarmene er realistiske og styres i stor grad av påfølgende behandling. DMPs analyser og vurderinger viser at de mest plausible framskrivingene er log-logistisk og log-normal framskriving for begge behandlingsarmene. De medisinske fagekspertene har anslått at 30-50 % av pasientene i fulvestrantarmen er forventet å være i live etter 5 år, og etter 10 år vil omtrent 5 -10 % av pasientene være i live i begge armene. Disse anslagene er litt optimistiske sammenlignet med AstraZeneca sitt kurvevalg (log-logistisk) for begge populasjonene ved 5 år, mens det er bedre samsvar etter 10 år. Forskjellene mellom framskrivingen i de to armene er også små etter 10 år, i tråd med innspill fra fagekspertene om at armene vil konvergere over tid. Samlet sett er log-logistisk den kurven som passer best med innspillene fra fagekspertene og DMP velger å vektlegge dette i valg av kurve og legger derfor til grunn log-logistisk framskriving, som AstraZeneca, i sine analyser for begge populasjonene.

AstraZeneca har levert RWE analyser for å validere overlevelsesdata i fulvestrant-armen opp mot eksterne data og viser til at denne er i god overenstemmelse med fulvestrant-armen i undergruppen tidligere behandlet med CDK4/6-hemmer (Appendiks 2). DMP mener det er knyttet noen utfordringer til denne sammenligningen, primært var alder betydelig høyere i kohort-dataene sammenlignet med studiedataene. Alder kan ifølge de rekrutterte fagekspertene være en effektmodifiserende faktor som påvirker overlevelse. Dette er hovedgrunnen til at DMP vurderer at det ikke er mulig å validere fulvestrant-armen mot disse kohortstudiene.

Isolert sett vurderer DMP at modne data har redusert usikkerheten i relativ effekt og at median OS indikerer en større overlevelsesgevinst i undergruppen enn i MT-populasjonen. Samtidig viser DMP til den forrige metodevurderingen (se kapittel 3.3) hvor MT-populasjonen ble lagt til grunn i hovedanalysen pga. stor usikkerhet knyttet til seleksjon av undergruppen. Med bakgrunn i oppdaterte overlevelsesdata i favør av undergruppen tidligere behandlet med CDK4/6-hemmer, og usikkerhet knyttet til hvorvidt det er en overlevelsesgevinst for kapivasertib i MT-populasjonen, mener DMP at begge populasjonene kan være relevante å hensynta i en beslutning om innføring, men at det er usikkerheter av ulik art for de to populasjonene som medfører flere skjevheter i analysene i ukjent retning.

DMPs konklusjon om framskriving av totaloverlevelse

DMP legger til grunn de samme antakelsene som AstraZeneca for framskriving av totaloverlevelse i både MT-populasjonen og i CDK4/6-hemmer-undergruppen.

3.5.2 Uønskede medisinske hendelser

Innsendt klinisk dokumentasjon

De vanligste uønskede hendelsene rapportert i CAPitello-291 av grad 3 eller høyere og som fant sted hos ≥ 2 % av pasientene er oppdatert basert på siste datakutt (Tabell 12).

Innsendt helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske modellen inkluderer uønskede hendelser fra den totale studiepopulasjonen i CAPItello-291 av grad 3 og høyere som fant sted hos $\geq 2\%$ av pasientene, oppdatert basert på siste datakutt (DCO3). AstraZeneca har inkludert nyttetap som følge av uønskede hendelser i den helseøkonomiske modellen. Dette er drøftet i Kap. 3.5.3. AstraZeneca har inkludert kostnader som følge av uønskede hendelser i den helseøkonomiske modellen. Kostnader er presentert i Kap. 3.7.5.

Tabell 12. Fordeling av uønskede hendelser av ≥ 3 med en frekvens på $\geq 2\%$ i CAPItello-291 (DCO) som er inkludert i den helseøkonomiske modellen (kilde: innsendt dokumentasjon)

Uønsket hendelse	Kapivasertib – fulvestrant arm, n (%) N=355	Placebo - fulvestrant arm, n (%) N=350
Diaré	37 (10,4)	2 (0,6)
Utslett makulopapuløst	22 (6,2)	0 (0)
Utslett	24 (6,8)	1 (0,3)
Hyperglykemi	9 (2,5)	1 (0,3)
Hypokalemi	10 (2,8)	0 (0)
Anemi	12 (3,4)	5 (1,4)
Økning aspartat aminotransferase	9 (2,5)	9 (2,5)
Økning alanin aminotransferase	8 (2,3)	4 (1,1)
Stomatitt	8 (2,3)	0 (0)

DMPs vurdering

Sikkerhetsprofilen samsvarer med det som ble rapportert ved tidligere datakutt og presentert i forrige metodevurdering, men med en økning i antall hendelser, som er som forventet ved lengre oppfølgingstid. DMP viser til forrige metodevurdering for en mer inngående vurdering av uønskede hendelser.

DMP legger til grunn det samme som AstraZeneca for uønskede medisinske hendelser i den helseøkonomiske modellen.

DMPs konklusjon om uønskede medisinske hendelser

DMP legger til grunn den samme fordelingen av uønskede hendelser som AstraZeneca.

3.5.3 Livskvalitet

Innsendt klinisk dokumentasjon

Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av AstraZeneca, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet, er vist i Appendiks 3.

I CAPItello-291-studien ble det brukt EQ-5D-5L-spørreskjema for å måle helserelatert livskvalitet. Pasientene svarte på spørreskjema ved oppstart, og deretter hver fjerde uke (± 3 dager) frem til de nådde

PFS2. PFS2 var definert som tid fra randomisering til andre progresjon (på tredjelinjebehandling) eller til død.

Responsraten for EQ-5D-5L var 82,5 % i intervensjonsarmen, og 79 % i komparatorarmen. Responsraten er definert som antall pasienter med et evaluerbart spørreskjema ved start og ved minst ett annet tidspunkt i behandlingsforløpet, delt på antallet pasienter som fremdeles forventes å fullføre spørreskjemaene. Det ble ikke identifisert noen forskjeller mellom pasienter som svarte og pasienter som ikke svarte på spørreskjemaene. I analysen av nyttevekter er det inkludert 7 832 EQ-5D-5L-observasjoner fra 691 pasienter.

Innsendt helseøkonomisk modell

Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av AstraZeneca, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til beskrivelse av hvordan kliniske data for livskvalitet har blitt implementert i helseøkonomisk modell, er vist i Appendiks 3.

Analysene av dataene var basert på hele populasjonen som ble randomisert inn i studien, og er brukt for analysen av både MT-populasjonen og undergruppen. De kartlagte nytteverdiene for de ulike helsestadiene ble summert ved hjelp av *mixed effects repeated measures regression* (MMRM). Nyttevektene er beregnet ved bruk av den norske EQ-5D-5L-tariffen og aldersjustert i henhold til DMPs retningslinjer (4).

AstraZeneca valgte en modell basert på goodness-of-fit-statistikk som kun inkluderer en variabel for behandlingsavslutning.

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

1. Livskvalitetsvekter knyttet til helsetilstanden progresjonsfri sykdom i modellen, uavhengig av behandling.
2. Livskvalitetsvekter knyttet til helsetilstanden progrediert sykdom i modellen, uavhengig av hvilken behandling som ble gitt i helsetilstanden progresjonsfri sykdom.

Tabell 13. Estimerte nyttevekter for progresjonsfri og progrediert sykdom fra CAPItello-291 (kilde: innsendt dokumentasjon)

Progresjonsstatus	Estimert nyttevekt	95 % konfidensintervall
Progresjonsfri sykdom	0,875	[0,860 – 0,890]
Progrediert sykdom	0,830	[0,809 – 0,852]

Tabell 14. Nyttetap knyttet til uønskede hendelser av grad 3 eller høyere som hadde forekommet hos ≥ 2 % av pasientene i CAPItello-291 ved DCO3 (JUN25) (kilde: innsendt dokumentasjon).

Uønsket hendelse	Nyttetap	Kilde for nyttetap	Varighet (dager)	Kilde for varighet
Diaré	0,04680	Naffes et al (2008)	3	Antakelse (AstraZeneca)
Utslett makulopapuløst	0,03248			
Utslett	0,03248			
Hyperglykemi	0,09000	Smith-Palmer et al (2016)		

Hypokalemi	0,12000	Bounthavong et al (2018)		
Anemi	0,11900	NICE TA563		
Økning aspartat aminotransferase	0,00000	Antas å ikke ha effekt på livskvalitet		
Økning alanin aminotransferase	0,00000			
Stomatitt	0,15100	Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. (2006)		

DMPs vurdering

Det er en styrke at livskvalitetsdata i modellen er hentet direkte fra CAPItello-291-studien, som også er grunnlag for dokumentasjon av klinisk effekt. Bruken av aldersjustering, EQ-5D og norsk tariff er også i tråd med DMPs retningslinjer. Bruk av norske tariffer fører til endringer i nyttevektene sammenlignet med den opprinnelige metodevurderingen, der britiske tariffer ble benyttet i tråd med gjeldende retningslinjer på innsendingstidspunktet. DMP vurderer valg av regresjon (MMRM) som en passende modell for summering som tar hensyn til gjentatte målinger per pasient.

Nyttevektene AstraZeneca har beregnet samsvarer med nyttevektene benyttet i tidligere metodevurderinger DMP har gjort for lignende indikasjoner (5, 6), tatt i betraktning justeringen med norsk tariff.

Det er en svakhet at modellert varighet av uønskede hendelser ikke er basert på pasientrapporteringer, da de medisinske fagekspertene i den forrige vurderingen anslo at noen av grad 3-bivirkningene sannsynligvis ville ha større og mer langvarig påvirkning på ressursbruk ved håndtering.

Nyttetap fra uønskede hendelser har relativt liten effekt på IKER, og DMP velger derfor å ikke endre størrelse på eller varighet av nyttetap i den helseøkonomiske modellen.

DMPs konklusjon om livskvalitet
DMP legger til grunn de samme antakelsene for helserelatert livskvalitet som AstraZeneca.

3.6 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell

3.6.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

Innsendt dokumentasjon

Legemiddelprisene i AstraZeneca sin innsendte grunnanalyse er basert på apotekets maksimale utsalgspris (maksimal AUP) uten merverdiavgift (mva.) og refusjonspriser uten mva. (der det foreligger), slik gjeldende retningslinjer krever. Tabellen under oppsummerer forutsetningene AstraZeneca har lagt til grunn i sin analyse for beregning av legemiddelkostnad av kapivasertib og fulvestrant. AstraZeneca bruker en modellsyklus på 30,44 dager i sin innsendte modell for å regne ut månedlige legemiddelkostnader.

Tabell 15. Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva. for kapivasertib, refusjonspris uten mva. for fulvestrant.

Behandling	Pakningsstørrelse og form	Dose (mg)	Kostnad pr. pakning (NOK)	Kostnad pr. behandlings-syklus à 28 dager (NOK)
Kapivasertib	Tabletter, 64 stk	200 mg	75 131	75 131
Fulvestrant	Injeksjonsvæske, oppløsning 2 x 5 ml	250 mg	2 035	4 070 første syklus, deretter 2 035 per syklus.

DMPs vurdering

Det tas ikke hensyn til svinn i AstraZeneca sin utregning av legemiddelkostnader for kapivasertib, da beregningene gjøres per milligram. DMP har ikke mulighet for å direkte inkludere svinn i analysen. DMPs retningslinjer for innsending av dokumentasjon til metodevurdering understreker at det er ønskelig med kostnader for komplette pakker som hentes ut fra apotek.

AstraZeneca har implementert to dosereduksjoner for kapivasertib for 7 % av pasientene i modellen. Andelen pasienter som reduserer dose er basert på sikkerhetsdata fra CAPItello-291, og AstraZeneca antar at samme andel gjennomfører to dosereduksjoner uavhengig av hvilken populasjon som analyseres. DMP vurderer at det i utgangspunktet er hensiktsmessig å inkludere dosereduksjoner fra CAPItello-291, ettersom dette er den faktiske dosen knyttet til observert effekt fra studien. Imidlertid er det ikke rimelig å utelate svinn fra beregning av legemiddelkostnader, spesielt siden man ved første dosereduksjon av kapivasertib må få utlevert en ny pakning med lavere styrke av legemidlet, noe som kan bidra til økte kostnader relatert til svinn. DMP ekskluderer dosereduksjonene fra kostnadsberegningene, som en pragmatisk løsning for å veie opp for at det ikke er tatt hensyn til legemiddelsvinn i analysen.

DMPs konklusjon om legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som AstraZeneca, men ekskluderer dosereduksjoner i kostnadsberegningene ettersom legemiddelsvinn ikke er inkludert i analysen.

3.6.2 Andre relevante legemiddelkostnader

Innsendt dokumentasjon

AstraZeneca tar i sin modell utgangspunkt i CAPItello-291, og legger til grunn at 81,9 % av pasientene i intervensjonsarmen og 85,8 % av pasientene i komparatorarmen i MT-populasjonen vil motta etterfølgende

behandling, i tråd med det som ble registrert i studien. Tilsvarende tall for CDK4/6-hemmer-undergruppen er henholdsvis 84,2 % og 86,2 %. Fordeling og type påfølgende behandling er hentet fra DMP sin forrige metodevurdering. Kostnader relatert til etterfølgende behandling er modellert som en engangskostnad.

Tabellen under oppsummerer kostnadene for andre relevante legemidler som inngår i analysen.

Tabell 16. Kostnader relatert til etterfølgende behandling. Priser med maksimal AUP uten mva. (kilde: innsendt dokumentasjon).

Legemidler	Pakningsstørrelse og form	Dose (mg)	Kostnad pr. pakning (NOK)	Behandlingsvarighet (måneder)
Kapecitabin (Capecitabine Accord)	Tabletter, 120 stk	500 mg	1 755	6,1
Eribulinmesilat (Halaven)	Hetteglass 2 ml, injeksjonsvæske	0,44 mg/ml	3 252	3,7
Paklitaksel (Abraxane)	Hetteglass 100 ml, pulver til infusjonsvæske	5 mg/ml	2 628	8,4
Talazoparibtosylat (Talzenna)	Kapsler, 30 stk	1 mg	54 638	5,7

DMPs vurdering

DMP viser til vurdering av etterfølgende behandling gjort i forrige metodevurdering, og legger til grunn de samme antakelsene som AstraZeneca for type og fordeling av etterfølgende behandling.

DMPs konklusjon om andre relevante legemiddelkostnader
DMP legger til grunn det samme som AstraZeneca for andre relevante legemiddelkostnader.

3.6.3 Administrasjonskostnader

Innsendt dokumentasjon

Administrasjonskostnadene i modellen er inkludert i henhold til doseringsregime for kapivasertib + fulvestrant og for fulvestrant monoterapi. Ettersom kapivasertib administreres peroralt, antas det ingen administrasjonskostnader. For fulvestrant (i begge armer) antas det en enhetskostnad på 273 NOK for injeksjon gjennomført i primærhelsetjenesten.

For etterfølgende behandling med paklitaksel, som administreres som infusjon, antas det enhetskostnad på 3 702 NOK for administrering av intravenøse behandlinger i henhold til DMPs enhetskostnadsdatabase (7) oppdatert av AstraZeneca til 2025-verdi.

DMPs vurdering

DMP vurderer AstraZeneca sine antakelser knyttet til administrasjonskostnader som rimelige. Etter AstraZeneca sin innlevering, har DMP oppdatert sin enhetskostnadsdatabase (v1.7). DMP oppdaterer derfor enhetskostnaden i samsvar med v1.7 av DMPs enhetskostnadsdatabase. Oppdaterte kostnader er vist i Appendiks 4.

DMPs konklusjon om administrasjonskostnader

DMP legger til grunn de samme antakelsene for administrasjonskostnader som AstraZeneca, og oppdaterer kostnadene i samsvar med v1.7 av DMPs enhetskostnadsdatabase.

3.6.4 Kostnader ved uønskede hendelser**Innsendt dokumentasjon**

AstraZeneca har inkludert kostnader ved uønskede hendelser som en engangskostnad i den første syklusen i modellen.

Tabell 17. Innsendte behandlingskostnader ved uønskede hendelser (kilde: innsendt dokumentasjon)

Uønsket hendelse	Enhetskostnad (NOK)	Kilde for kostnad
Diaré	8 732	ISF-regelverk 2025 10%: 182 Øsofagitt, gastroenteritt og diverse >17 år m/bk, 90%: 806P Mindre gastroenterologisk abdominal prosedyre
Utslett makulopapuløst	3 987	ISF-regelverk 2025 809T Mindre hudprosedyre
Utslett	3 987	ISF-regelverk 2025 809T Mindre hudprosedyre
Hyperglykemi	4 942	ISF-regelverk 2025 2*910A Poliklinisk konsultasjon vedrørende diabetes mellitus
Hypokalemi	1 334	DMPs enhetskostnadsdatabase* 1 time hos lege (spesialist) + 2 blodprøver
Anemi	6 233	ISF-regelverk 2025 816R Transfusjon av fullblod eller røde blodlegemer
Økt aspartat aminotransferase (ASAT)	1 188	DMPs enhetskostnadsdatabase* 1 time hos lege (spesialist)
Økt alanin aminotransferase (ALAT)		
Stomatitt		

*Inflasjonsjustert til 2025-verdier.

DMPs vurdering

DMP vurderer de innsendte behandlingskostnadene ved uønskede hendelser som rimelige.

DMP oppdaterer enhetskostnadene i samsvar med v1.7 av DMPs enhetskostnadsdatabase.

Helsedirektoratet har gjort en nedjustering av enhetsprisen for somatikk i ISF-regelverket for 2026 etter at

AstraZeneca sendte inn dokumentasjon. DMP oppdaterer derfor ISF-kostnadene i samsvar med ny enhetspris. Oppdaterte kostnader er vist i Appendiks 4.

DMPs konklusjon om kostnader ved uønskede hendelser

DMP legger til grunn de samme antakelsene som AstraZeneca for uønskede hendelser, og oppdaterer kostnadene i samsvar med DMPs enhetskostnadsdatabase og justering av enhetspris for somatikk.

3.6.5 Kostnader forbundet med helsestadier i helseøkonomiske modell

Innsendt dokumentasjon

AstraZeneca har sendt inn oppdatert oversikt over ressursbruk.

Tabell 18. Innsendt ressursbruk for sykdomshåndtering per måned, fordelt på helsestadier (kilde: innsendt dokumentasjon)

Ressurs	Månedlig ressursbruk		Enhetskostnad (NOK)	Kilde for enhetskostnad
	Progresjonsfri sykdom	Progresdiert sykdom		
Time hos fastlege	0,03	0,03	982	DMPs enhetskostnadsdatabase 1 time hos fastlege
Time hos lege (spesialist)	0,30	0,34	1 188	DMPs enhetskostnadsdatabase 1 time hos lege (spesialist)
Time hos sykepleier	0,01	0,01	653	DMPs enhetskostnadsdatabase 1 time hos sykepleier
Time hos spesialsykepleier	0,28	0,22	653	DMPs enhetskostnadsdatabase 1 time hos spesialsykepleier
CT toraks og abdomen	0,30	0,33	1 163	CT Toraks og abdomen CT3*
MR totalcolumna	0,13	0,15	1 056	MR totalcolumna MR2*
Blodprøve (full blodtelling)	0,47	0,34	1	DMPs enhetskostnadsdatabase

Tabell 19. Ressursbruk spesifikk for monitorering i kapivasertib-armen (kilde: innsendt dokumentasjon).

Ressurs	Månedlig ressursbruk	% av pasienter som mottar	Enhetskostnad (NOK)	Refusjonskode*
Fastende glukose	1	100 %	1	Blod (venøst blod; fastende pasient); Medisinsk biokjemi; MB0, F1 (ganget med 2)
HbA1c	0,33	100 %	45	B-HbA1c; Medisinsk biokjemi; MB6, F1 (ganget med 2)

*Satser hentet fra Forskrift om stønad til dekning av utgifter til undersøkelse og behandling i private medisinske laboratorie- og røntgenvirksomheter (8).

Tabell 20. Helsestadiiekostnader per pasient per måned fordelt på helsestadier (kilde: innsendt dokumentasjon).

Ressurs	Månedlige helsestadiiekostnader (enhetskostnad multiplisert med ressursbruk, NOK)	
	Progresjonsfri sykdom	Progrediert sykdom
Time hos fastlege	33	25
Time hos lege (spesialist)	353	406
Time hos sykepleier	5	5
Time hos spesialsykepleier	194	155
CT toraks og abdomen	343	382
MR totalcolumna	137	158
Blodprøve (full blodtelling)	69	50
Sum	1 135	1 182

I tillegg til helsestadiiekostnader har AstraZeneca inkludert en engangskostnad for kostnader knyttet til livets slutfase på 72 401 NOK, som er lik for begge behandlingsarmer. Kostnaden er hentet fra DMPs enhetskostnadsdatabase (7) og inflasjonsjustert til 2025-verdi.

DMPs vurdering

I den opprinnelige vurderingen av kapivasertib spilte de medisinske fagekspertene inn at ressursbruk vil være vanskelige å estimere, da det er individuelle forskjeller. De medisinske fagekspertene antok likevel at ressursbruken sannsynligvis vil jevne seg ut over tid i behandlingsforløpet, og at den beregnede ressursbruken som kunne valideres samsvarte med norsk klinisk praksis.

DMP vurderer derfor fremdeles ressursbruken og tilhørende kostnader som rimelige.

Siden AstraZeneca sin innlevering, har praksis for prisfastsetting av bildediagnostikk endret seg ved DMP, og DMP bruker Akershus Universitetssykehus sin «Prisliste for eksterne prosjekter ved Bildediagnostisk avdeling» (9). Kostnadene for CT og MR oppdateres derfor i henhold til prislisten. DMP oppdaterer også enhetskostnadene i samsvar med v1.7 av DMPs enhetskostnadsdatabase. Oppdaterte kostnader er vist i Appendiks 4.

DMPs konklusjon om kostnader forbundet med helsestadier
DMP legger til grunn det samme som AstraZeneca for kostnader forbundet med helsestadier, og oppdaterer kostnadene i samsvar med DMPs enhetskostnadsdatabase og Ahus sin prisliste for bildediagnostikk.

3.6.6 Øvrige kostnader

Innsendt dokumentasjon

AstraZeneca har kun inkludert kostnad for tid brukt på administrering av fulvestrant i modellen ettersom pasientens tidsbruk ellers er lik i de to behandlingsarmene. AstraZeneca peker samtidig på at forskjell i tidsbruk og reisekostnad vil forventes siden behandling med kapivasertib forlenger tiden pasienten kan stå på endokrin behandling (i dette tilfellet fulvestrant). Ved behov for oppfølging med kapivasertib, antas det å foregå i løpet av samme legebesøk som ved administrering av fulvestrant, slik at kostnaden for eventuell oppfølging fanges opp av kostnad for administrasjon av fulvestrant.

Tabell 21. Kostnader forbundet med tid bruk på administrering av fulvestrant (kilde: innsendt dokumentasjon).

Kostnadspost	Enhetskostnad (NOK)	Antatt tidsbruk (timer)	Kostnad per administrasjon	Kilde
Verdien av en time av pasientens tid	331	1	1 204	DMPs enhetskostnadsdatabase (7), inflasjonsjustert til 2025-verdi.
Reisekostnad (tur/retur)	873	-		

DMPs vurdering

DMP vurderer AstraZeneca sine innsendte kostnader for pasientens tidsbruk og reise som rimelige. DMP oppdaterer enhetskostnaden i samsvar med v1.7 av DMPs enhetskostnadsdatabase. Oppdaterte kostnader er vist i Appendix 4.

DMPs konklusjon om øvrige kostnader
DMP legger til grunn de samme kostnadene forbundet med tid brukt på administrering av fulvestrant som AstraZeneca.

4. Analyseresultater

4.1 Kostnad-per-QALY analyse

Her presenteres resultater basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen (med unntak av refusjonspris uten mva. for fulvestrant). Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser 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 AstraZeneca sin analyse av MT-populasjonen

Tabellen under presenterer AstraZeneca sin analyse av MT-populasjonen.

Tabell 22. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i AstraZeneca sin analyse av MT-populasjonen. Basert på maksimal AUP uten mva. for kapivasertib, refusjonspris uten mva. for fulvestrant. Per pasient. Diskonterte tall.

	Kapivasertib + fulvestrant	Fulvestrant monoterapi	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 134 137	258 837	875 300
Totale QALYs	3,03	2,78	0,25
Totale leveår	3,56	3,29	0,28
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	3 484 867		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	3 161 495		

4.1.2 AstraZeneca sin analyse av CDK4/6-hemmer-undergruppen

Tabellen under presenterer AstraZeneca sin analyse av CDK4/6-hemmer-undergruppen.

Tabell 23. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i AstraZeneca sin analyse av CDK4/6-hemmer-undergruppen. Basert på maksimal AUP uten mva. for kapivasertib, refusjonspris uten mva. for fulvestrant. Per pasient. Diskonterte tall.

	Kapivasertib + fulvestrant	Fulvestrant monoterapi	Differanse
Totale kostnader (NOK)	996 376	254 045	742 330
Totale QALYs	2,81	2,37	0,44
Totale leveår	3,31	2,80	0,51
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	1 679 639		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	1 469 931		

4.1.3 DMPs analyse av MT-populasjonen

Basert på DMPs vurderinger i kapitlene over har DMP gjort en egen analyse. Forutsetningene er som i AstraZeneca sin analyse bortsett fra følgende:

- Oppdaterte enhetskostnader og enhetspris for somatikk (ISF-regelverk)
- Dosereduksjoner ekskluderes fra kostnadsberegningene

I tabellen under presenteres effekten av de ulike endringene DMP har gjort med utgangspunkt i AstraZeneca sin grunnanalyse for MT-populasjonen. 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 24. Enkeltvis virkning på inkrementelle QALYs, inkrementelle kostnader og IKER av endringene DMP gjør i AstraZeneca sin grunnanalyse for MT-populasjonen, og som inngår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. for kapivasertib, refusjonspris uten mva. for fulvestrant. Per pasient. Diskonterte tall.

Forutsetning	AstraZeneca sin grunnanalyse	DMPs hovedanalyse	Begrunnet i kapittel	Δ QALY, Δ Kostnader (± endring)	IKER (± endring) (NOK)
Resultat i AstraZeneca sin grunnanalyse				Δ QALY: 0,25 Δ Kostnader: 875 300	3 484 867
Dosereduksjoner	2 dosereduksjoner hos 7 % av pasientene i kostnadsberegningene	Ingen dosereduksjoner i kostnadsberegningene	3.6.1	Δ QALY: 0,25 (± 0) Δ Kostnader: 900 959 (+ 25 659)	3 587 025 (+ 102 158)
Oppdatering av enhetskostnader			3.6.3-3.6.6	Δ QALY: 0,25 (± 0) Δ Kostnader: 882 301 (+ 7 001)	3 512 739 (+ 27 872)

Resultater fra DMPs analyse:

Tabell 25. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs analyse av MT-populasjonen. Basert på maksimal AUP uten mva. for kapivasertib, refusjonspris uten mva. for fulvestrant. Per pasient. Diskonterte tall.

	Kapivasertib i kombinasjon med fulvestrant	Fulvestrant monoterapi	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 267 545	359 585	907 960
Totale QALYs	3,03	2,78	0,25
Totale leveår	3,56	3,29	0,28
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			3 614 898
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			3 279 460

4.1.4 DMPs analyse av CDK4/6-hemmer-undergruppen

Basert på DMPs vurderinger i kapitlene over har DMP gjort en egen analyse. Forutsetningene er som i AstraZeneca sin analyse bortsett fra følgende:

- Oppdaterte enhetskostnader og enhetspris for somatikk (ISF-regelverk)
- Dosereduksjoner ekskluderes fra kostnadsberegningene

I tabellen under presenteres effekten av de ulike endringene DMP har gjort med utgangspunkt i AstraZeneca sin grunnanalyse for CDK4/6-hemmer-undergruppen. 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 26. Enkeltvis virkning på inkrementelle QALYs, inkrementelle kostnader og IKER av endringene DMP gjør i AstraZeneca sin grunnanalyse for CDK4/6-hemmer-undergruppen, og som inngår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. for kapivasertib, refusjonspris uten mva. for fulvestrant. Per pasient. Diskonterte tall.

Forutsetning	AstraZeneca sin grunnanalyse	DMPs hovedanalyse	Begrunnet i kapittel	Δ QALY, Δ Kostnader (± endring)	IKER (± endring) (NOK)
Resultat i AstraZeneca sin grunnanalyse for CDK4/6-hemmer-undergruppen				Δ QALY: 0,44 Δ Kostnader: 742 330	1 679 639
Dosereduksjoner	2 dosereduksjoner hos 7 % av pasientene i kostnadsberegningene	Ingen dosereduksjoner i kostnadsberegningene	3.6.1	Δ QALY: 0,44 (± 0) Δ Kostnader: 763 077 (+ 20 747)	1 726 582 (+ 46 943)
Oppdatering av enhetskostnader			3.6.3-3.6.6	Δ QALY: 0,44 (± 0) Δ Kostnader: 755 840 (+ 13 510)	1 710 207 (+ 30 568)

Resultater fra DMPs analyse av CDK4/6-hemmer-undergruppen:

Tabell 27. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs analyse av CDK4/6-hemmer-undergruppen. Basert på maksimal AUP uten mva. for kapivasertib, refusjonspris uten mva. for fulvestrant. Per pasient. Diskonterte tall.

	Kapivasertib i kombinasjon med fulvestrant	Fulvestrant monoterapi	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 117 932	341 346	776 587
Totale QALYs	2,81	2,37	0,44
Totale leveår	3,31	2,80	0,51
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			1 757 150
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			1 537 764

4.1.5 Analyser av usikkerhet

DMP har ikke utført nye analyser av usikkerhet i forbindelse med revurderingen, og viser til opprinnelig metodevurdering.

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 fulvestrant monoterapi. 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.

Absolutt prognosetap for MT-populasjonen

Tabell 28. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT) for MT-populasjonen med startalder som i CAPItello291-studien.

Alder	A	59
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY _{SA}	22,4
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P _A	3,2
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	19,2

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling for MT-populasjonen, med startalder som i CAPItello-291-studien, tilsier et absolutt prognosetap på ca. 19 QALY.

Tabell 29. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT) for MT-populasjonen med startalder basert på registerdata fra Kreftregisteret (10).

Alder	A	64
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY _{SA}	18,5
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P _A	3,2
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	15,3

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling for MT-populasjonen, med startalder 64 år basert på data fra en norsk registerstudie (10), tilsier et absolutt prognosetap på ca. 15 QALY.

Absolutt prognosetap for CDK4/6-hemmer-undergruppen

Tabell 30. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT) for CDK4/6-hemmer-undergruppen med startalder som i CAPitello291-studien.

Alder	A	59
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY _{SA}	22,4
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P _A	2,7
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	19,7

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling for CDK4/6-hemmer-undergruppen, med startalder som i CAPitello-291-studien, tilsier et absolutt prognosetap på ca. 20 QALY.

Tabell 31. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT) for CDK4/6-hemmer-undergruppen med startalder basert på registerdata fra Kreftregisteret (10).

Alder	A	64
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY _{SA}	18,5
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P _A	2,7
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	15,8

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling for MT-populasjonen, med startalder 64 år basert på data fra en norsk registerstudie (10), tilsier et absolutt prognosetap på ca. 16 QALY.

4.3 DMPs vurdering av analyseresultater

I analysen av MT-populasjonen er merkostnad for kapivasertib i kombinasjon med fulvestrant sammenlignet med fulvestrant monoterapi, basert på maksimal AUP uten mva., om lag 3,5 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og 3,2 millioner NOK per vunnet leveår.

I analysen av CDK4/6-hemmer-undergruppen er merkostnad for kapivasertib i kombinasjon med fulvestrant sammenlignet med fulvestrant monoterapi, basert på maksimal AUP uten mva., om lag 1,7 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og 1,5 millioner NOK per vunnet leveår.

5. Budsjettberegninger

5.1 Estimert av antall pasienter aktuelle for behandling med kapivasertib (Truqap)

DMP vurderer at Piqray (alpelisib) i kombinasjon med fulvestrant er en relevant komparator for omtrent 50 % av pasientpopulasjonen. Se forrige metodevurdering for vurdering av Piqray som komparator (Kapittel 5) og en mer inngående vurdering av pasientantall (Kapittel 6.1).

Oppdaterte tall fra legemiddelregisteret (11) viser at 45 pasienter mottok Piqray i 2025. Ettersom DMP har vurdert og lagt til grunn at pasienter som kan behandles med Piqray (genetisk forandring i PIK3CA og god funksjonsklasse) utgjør omtrent 50 % av pasientpopulasjonen som er aktuell for behandling med Truqap, tilsier dette at 90 pasienter i året er aktuelle for behandling med Truqap.

Basert på dette, har DMP lagt til grunn at 90 pasienter årlig vil få behandling med Truqap dersom Truqap innføres, se Tabell 32. Dette er et lavere anslag enn i forrige metodevurdering, men et høyere anslag enn AstraZeneca sitt anslag på 68-69 pasienter årlig.

DMP presenterer i kommende avsnitt budsjettberegninger separat for MT-populasjonen og undergruppen tidligere behandlet med CDK4/6-hemmer. Pasientantallet forventes å være det samme uavhengig av hvilken populasjon som legges til grunn, men behandlingsvarigheten er estimert å være noe kortere for undergruppen, og totale behandlingskostnader dermed noe lavere.

Tabell 32. 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 Truqap, dersom Truqap blir innført	90	90	90	90	90
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med fulvestrant monoterapi, dersom Truqap blir innført	0	0	0	0	0
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med Piqray, dersom Truqap blir innført*	0	0	0	0	0
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med fulvestrant monoterapi, dersom Truqap IKKE blir innført	45	45	45	45	45
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med Piqray, dersom Truqap IKKE blir innført	45	45	45	45	45

5.2 Budsjettberegninger for MT-populasjonen

DMP vurderer, som i forrige metodevurdering, at fulvestrant monoterapi er en relevant komparator for omtrent 50 % av pasientpopulasjonen som er aktuelle for behandling med Truqap, mens alpelisib (Piqray) i kombinasjon med fulvestrant er relevant komparator for resterende 50 %.

5.2.1 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

Pasienter som ellers vil behandles med fulvestrant monoterapi

DMP har hentet utgifter per pasient per år for de første fem årene fra den helseøkonomiske modellen som representerer DMPs analyse av MT-populasjonen. 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 (med unntak av refusjonspris inkl. mva. for fulvestrant). 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 33. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for Truqap og fulvestrant, i MT-populasjonen. Maksimal AUP inkl. mva. for Truqap, refusjonspris inkl. mva. for fulvestrant Udiskontert.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Truqap + fulvestrant	772 227	203 291	84 836	42 410	23 720
Fulvestrant	15 265	1 835	581	242	118

Pasienter som ellers vil behandles med alpelisib (Piqray) i kombinasjon med fulvestrant

DMP gjør en forenklet sammenligning mellom Truqap og Piqray, da DMP ikke kan vurdere relativ effekt basert på tilgjengelig dokumentasjon. Begge legemidlene gis til progresjon, og DMP mener det vil være rimelig å sammenligne månedlige og årlige legemiddelkostnader.

Både Truqap og Piqray gis i kombinasjon med fulvestrant. Administrasjonsfrekvens og dosering av fulvestrant er lik i begge behandlingsforløp, og prisen for fulvestrant inkluderes derfor ikke i kostnadssammenligningen, da de antas å være tilnærmet like. Kostnader vises ved relativ doseintensitet på 100 % for både Truqap og Piqray.

Tabell 34. Kostnadssammenligning mellom Truqap og Piqray. Maksimal AUP inkludert mva.

	Grunnlag for kostnadsestimat	Basert på maksimal AUP inkludert mva. (NOK)
Truqap	Kostnad per behandlingssyklus à 28 dager	93 914
	Kostnad for ett år (13 behandlingssykluser)	1 220 882
Piqray	Kostnad per behandlingssyklus à 28 dager	52 987
	Kostnad for ett år (13 behandlingssykluser)	688 831

5.2.2 Budsjettkonsekvenser

DMP beregner kun legemiddelkostnadene for spesialisthelsetjenesten i denne saken, fordi vi mener at virkningen utover legemiddelkostnader ikke vil være av stor budsjettmessig betydning.

Pasienter som ellers vil behandles med fulvestrant monoterapi

Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og inkludert merverdiavgift. DMP har lagt til grunn pasientantall for Truqap og fulvestrant som vist i Tabell 32 (45 pasienter), mens legemiddelkostnadene per pasient er som vist i Tabell 33.

De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden for den delen av MT-populasjonen som behandles med fulvestrant monoterapi dersom Truqap ikke innføres, er presentert i Tabell 35.

Tabell 35. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Truqap til behandling av hormonreseptor (HR)-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med én eller flere PIK3CA/AKT1/PTEN-forandringer (NOK, maksimal AUP inkludert mva.). For pasienter som ellers vil bli behandlet med fulvestrant monoterapi.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Truqap blir innført	34 750 215	43 898 310	47 715 930	49 624 380	50 691 780
Truqap blir ikke innført	686 925	769 500	795 645	806 535	811 845
Budsjettvirkning av anbefaling	34 063 290	43 128 810	46 920 285	48 817 845	49 879 935

Pasienter som ellers vil behandles med alpelisib (Piqray) i kombinasjon med fulvestrant

Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og inkludert merverdiavgift. DMP har lagt til grunn pasientantall for Truqap og Piqray (45 pasienter) som vist i Tabell 32, mens legemiddelkostnadene per pasient er som vist i Tabell 38.

Budsjettkonsekvensene er forenklet, og legemiddelkostnader for hver pasient påløper i ett år (13 behandlingssykluser). Kostnader for fulvestrant i kombinasjonsbehandling med Truqap og Piqray er ikke inkludert i budsjettkonsekvensene ettersom administrasjonsfrekvens og dosering av fulvestrant er lik i begge behandlingsforløp.

Tabell 36. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Truqap til behandling av hormonreseptor (HR)-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med én eller flere PIK3CA/AKT1/PTEN-forandringer, sett opp mot Piqray (NOK, maksimal AUP inkludert mva.)

	Årlig kostnad
Truqap blir innført	54 939 690
Truqap blir ikke innført	30 997 395
Budsjettvirkning av anbefaling	23 942 295

Konklusjon for budsjettkonsekvenser

De totale budsjettvirkningene for MT-populasjonen er estimert til omtrent 74 millioner NOK i det femte budsjettåret, basert på maksimal AUP inkludert mva. for Truqap og Piqray og refusjonspris inkludert mva. for fulvestrant. Budsjettberegningene er usikre og forenklete, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen.

5.3 Budsjettberegninger for CDK4/6-hemmer-undergruppen

5.3.1 Estimert av legemiddelkostnad per pasient

Pasienter som ellers vil behandles med fulvestrant monoterapi

DMP har hentet utgifter per pasient per år for de første fem årene fra den helseøkonomiske modellen som representerer DMPs analyse av CDK4/6-hemmer-undergruppen. 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 (med unntak av refusjonspris inkl. mva. for fulvestrant). 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 37. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for Truqap og fulvestrant, i CDK4/6-hemmer-undergruppen. Maksimal AUP inkl. mva. for Truqap, refusjonspris inkl. mva. for fulvestrant. Udiskontert.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Truqap + fulvestrant	716 905	148 900	54 064	24 366	12 528
Fulvestrant	12 921	777	173	56	22

Pasienter som ellers vil behandles med alpelisib (Piqray) i kombinasjon med fulvestrant

Det legges til grunn det samme som presentert i 5.2.1.

5.3.2 Budsjettkonsekvenser

Pasienter som ellers vil behandles med fulvestrant monoterapi

Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og inkludert merverdiavgift. DMP har lagt til grunn pasientantall for Truqap og fulvestrant som vist i Tabell 32 (45 pasienter), mens legemiddelkostnadene per pasient er som vist i Tabell 33.

De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden for den delen av CDK4/6-hemmer-undergruppen som behandles med fulvestrant monoterapi dersom Truqap ikke innføres, vises i Tabell 38.

Tabell 38. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Truqap til behandling av hormonreseptor (HR)-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med én eller flere PIK3CA/AKT1/PTEN-forandringer, som tidligere har blitt behandlet med CDK4/6-hemmer (NOK, maksimal AUP inkludert mva.). For pasienter som ellers vil bli behandlet med fulvestrant monoterapi.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Truqap blir innført	32 260 725	38 961 225	41 394 105	42 490 575	43 054 335
Truqap blir ikke innført	581 445	616 410	624 195	626 715	627 705
Budsjettvirkning av anbefaling	31 679 280	38 344 815	40 769 910	41 863 860	42 426 630

Pasienter som ellers vil behandles med alpelisib (Piqray) i kombinasjon med fulvestrant
Det legges til grunn det samme som presentert i 5.2.2.

Konklusjon for budsjettkonsekvenser
De totale budsjettvirkningene for CDK4/6-hemmer-undergruppen er estimert til omtrent 66 millioner NOK i det femte budsjettåret, basert på maksimal AUP inkludert mva. for Truqap og Piqray og refusjonspris inkludert mva. for fulvestrant. Budsjettberegningene er usikre og forenklede, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen.

Referanser

1. Direktoratet for medisinske produkter. ID2024_010: Kapivasertib (Truqap) til behandling av voksne med østrogenreseptor (ER)-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med én eller flere PIK3CA/AKT1/PTEN-forandringer etter tilbakefall eller progresjon under eller etter et endokrin-basert regime 2025 [Available from: https://www.dmp.no/globalassets/documents/offentlig-finansiering-og-pris/metodevurderinger/t/truqap_metastatisk-brystkreft-subgruppe_2025.pdf].
2. Helsedirektoratet. Brystkreft - handlingsprogram [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/brystkreft--handlingsprogram>].
3. European Medicines Agency. Assessment report - Truqap 2024 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/truqap-epar-public-assessment-report_en.pdf].
4. Garratt AM, Stavem K, Shaw JW, Rand K. EQ-5D-5L value set for Norway: a hybrid model using cTTO and DCE data. Qual Life Res. 2025;34(2):417-27.
5. Direktoratet for medisinske produkter. ID2020_026: Sacituzumabgovitekan (Trodelvy) til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastatisk hormonreseptor (HR)-positiv, HER2-negativ brystkreft som har fått endokrinbasert behandling og minst to ytterligere systemiske behandlinger i avansert setting. 2024 [Available from: https://www.dmp.no/globalassets/documents/offentlig-finansiering-og-pris/metodevurderinger/t/trodelvy_brystkreft-subgruppe_2024.pdf].
6. Direktoratet for medisinske produkter. ID2023_051: Elacestrant (Orserdu) som monoterapi til behandling av postmenopausale kvinner, og menn, med østrogenreseptor (ER)-positiv, HER2-negativ, lokalt avansert eller metastatisk brystkreft med en aktiverende ESR1-mutasjon, og sykdomsprogresjon etter minst én linje med endokrin terapi, inkludert en CDK4/6-hemmer. 2026.
7. Direktoratet for medisinske produkter. Enhetskostnadsdatabase [Available from: <https://www.dmp.no/offentlig-finansiering/metodevurdering-av-medisinske-produkter/metodevurdering-av-legemidler/innsending-av-dokumentasjon/enhetskostnadsdatabase>].
8. 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>].
9. Akershus universitetssykehus. Prisliste 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/prisliste-for-eksterne-prosjekter-bildediagnostisk-avdeling-ddt.pdf>].
10. Folkehelseinstituttet. Effekten av ribociclib, palbociclib og abemaciclib på overlevelse av metastatisk HR-positiv HER2-negativ brystkreft: Real-world analyse fra Norge 2024 [Available from: https://www.fhi.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/inspire/statistikk_fra_kreftregisteret_om_cdk46hemmere_og_overlevelse-revidert-19.-feb.-2024.p].
11. Folkehelseinstituttet. Legemiddelstatistikk [Available from: https://statistikk.fhi.no/lmr/kVQEwOzJ4-ArMo6deK1PITb0wg9-JWHY?Atc_Verdi=L01EM03&Kjonn_Verdi=TOTALT&Aldersgruppe_Verdi=TOTALT&Utlevering_Ar=2021,2022,2023,2024,2025&MEASURE_TYPE=AntallBrukere].

Appendiks 1: Undersøkelser av parametrisk kurvetilpasning

Generelt
Tabell 39. Dokumentasjon levert av AstraZeneca for vurdering av parametrisk kurvetilpasning av forløpsdata, sett opp mot DMPs retningslinjer.

Krav til metode/dokumentasjon iht. DMPs retningslinjer	Lever av AstraZeneca?
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 CAPItello-291 og de ulike parametriske kurvene	Ja
Vurdere uglattet og glattet plott av hasardraten fra CAPItello-291 (for alle parametriserte endepunkter)	Ja
Vurdere klinisk og biologisk plausibilitet av de framskrevne kurvene for endepunktene ved hjelp av: <i>Eksterne data (f.eks. registerdata, resultater fra studier i tidligere faser, sammenlignbare metodevurderinger, etc.)</i> <i>Innspill fra medisinske fageksperter med kjennskap til norsk klinisk praksis</i>	Ja

For å ytterligere vurdere klinisk validitet ble følgende kriterier benyttet av AstraZeneca:

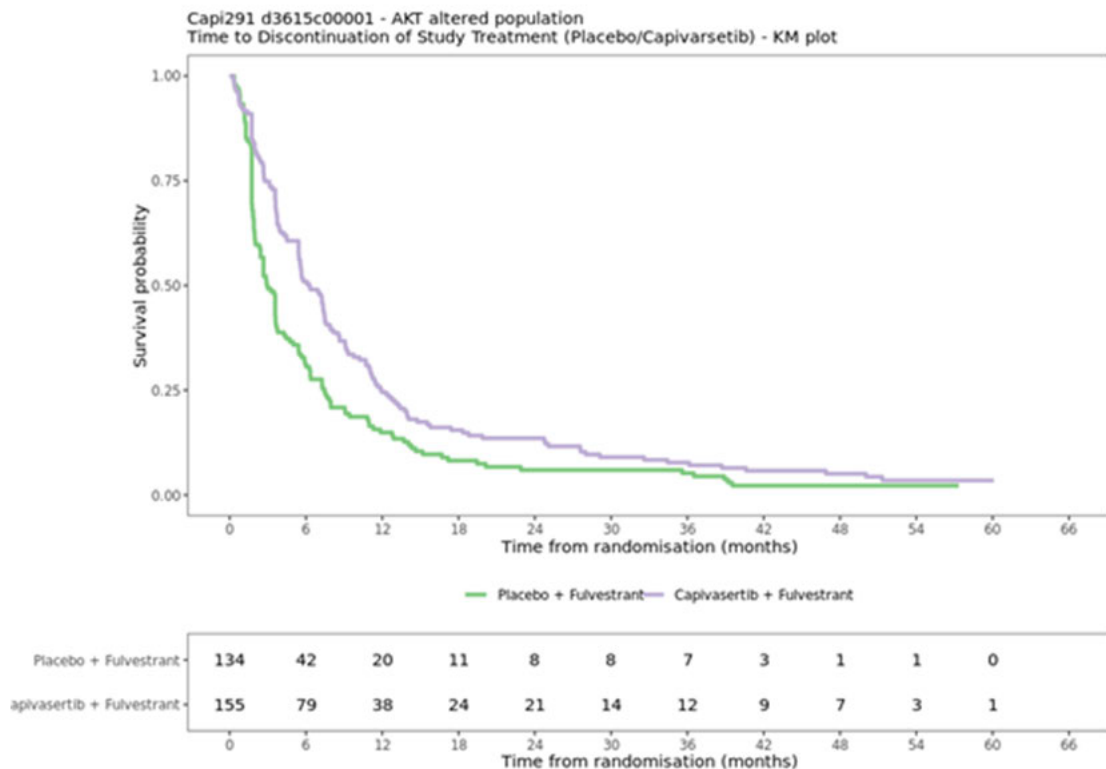
- Hasard for død i fulvestrant-armen ble brukt som en hasard-justering for hasard for død i kapivasertib-armen når armene krysser, slik at hasard for død er lik over tid.

Progresjonsfri overlevelse (PFS)

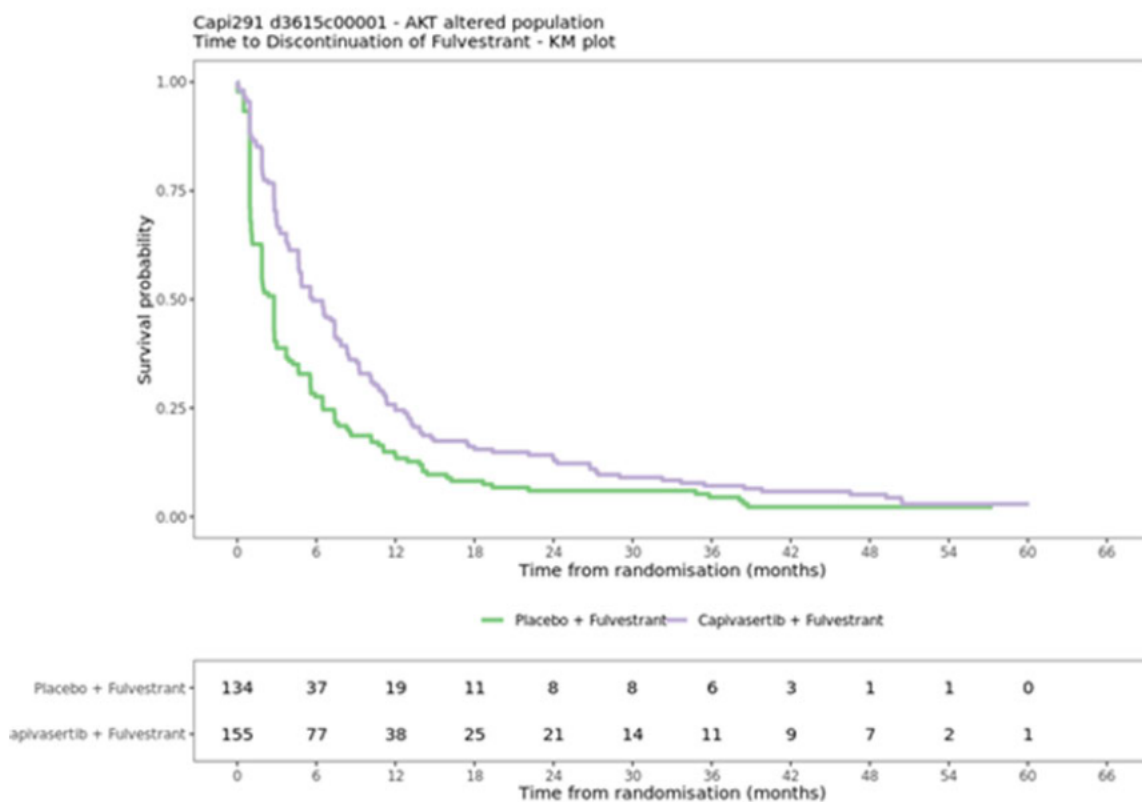
Progresjonsfri overlevelse og antakelser rundt parametrisk kurvetilpasning for PFS er lik som ved første metodevurdering.

Behandlingsvarighet (TTD)

MT-populasjonen



Figur 12. Kaplan-Meier-kurver for TTD av placebo og kapivasertib i respektive behandlingsarmer i CAPItello-291 for MT-populasjonen (kilde: innsendt dokumentasjon).



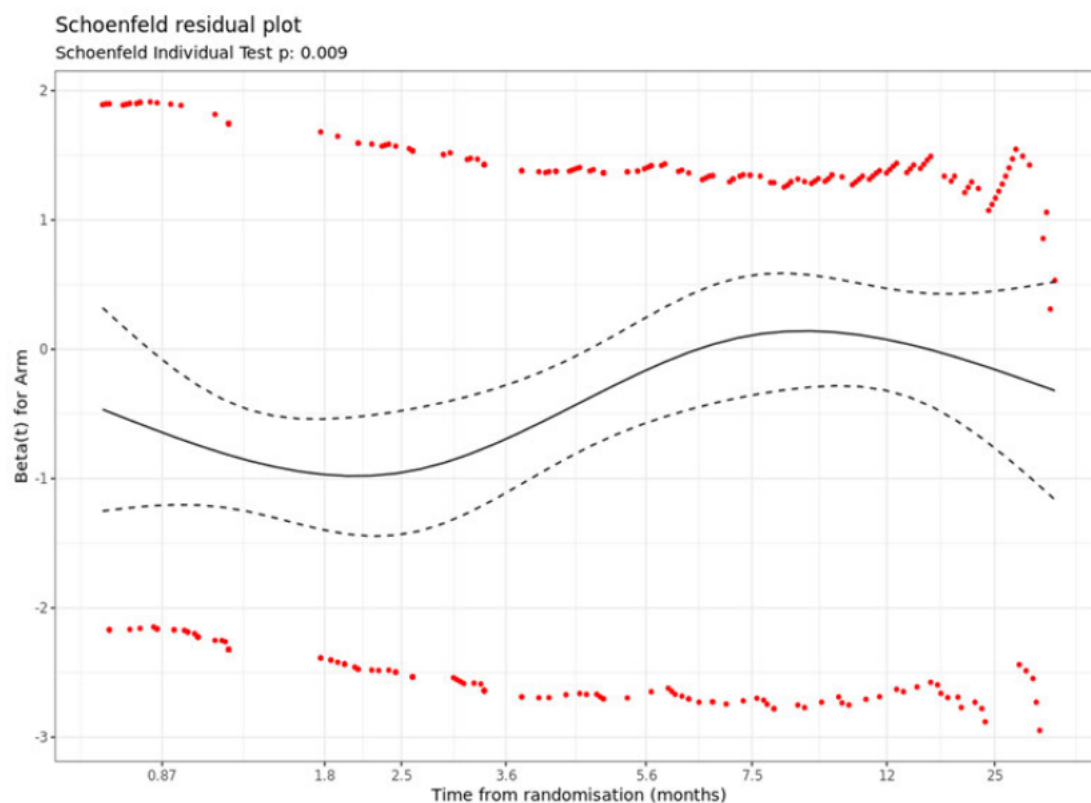
Figur 13. Kaplan-Meier-kurver for TTD for fulvestrant i begge behandlingsarmer i CAPItello-291 for MT-populasjonen (kilde: innsendt dokumentasjon).

Tabell 40. AIC- og BIC-verdier for de parametriske overlevelseskurvene tilpasset TTD-data for kapivasertib i intervensjonsarmen for MT-populasjonen (kilde: innsendt dokumentasjon).

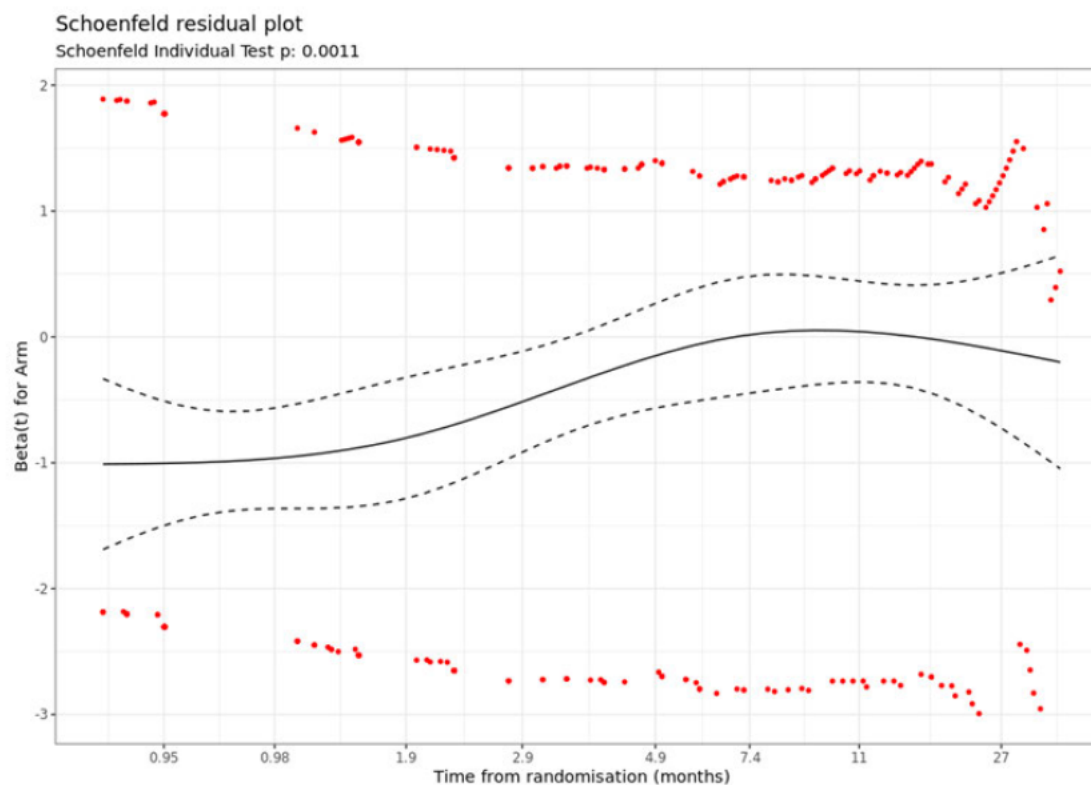
Modell	MT-populasjonen	
	AIC (rangering)	BIC (rangering)
Ekspontentiell	1022.5 (6)	1025.6 (5)
Weibull	1021.1 (5)	1027.2 (6)
Gamma	1023.9 (7)	1030.0 (7)
Log-normal	1001.9 (2)	1008.0 (2)
Log-logistisk	999.9 (1)	1006.0 (1)
Generalisert gamma	1003.9 (3)	1013.0 (3)
Gompertz	1008.6 (4)	1014.7 (4)

Tabell 41. AIC- og BIC-verdier for de parametriske overlevelseskurvene tilpasset TTD-data for fulvestrant i intervensjonsarmen og i komparatorarmen for MT-populasjonen (kilde: innsendt dokumentasjon).

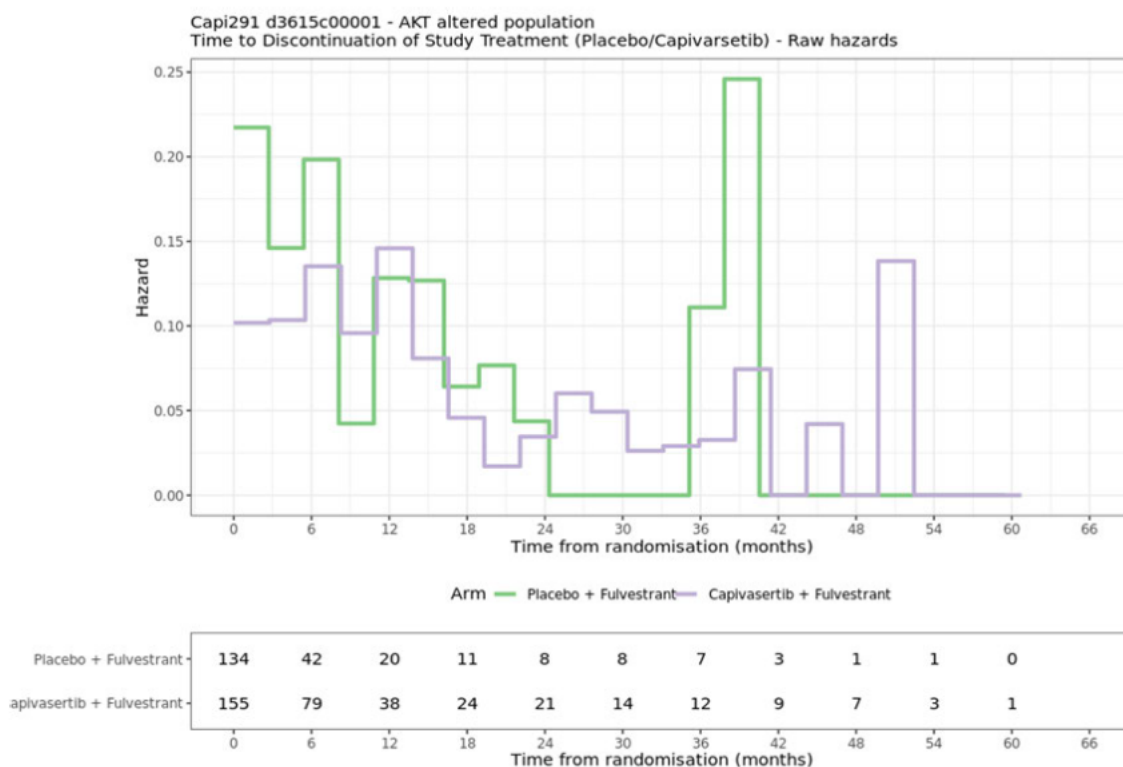
Modell	MT-populasjonen	
	AIC (rangering)	BIC (rangering)
Kapivasertib + fulvestrant-arm		
Ekspontentiell	1021.0 (7)	1024.0 (6)
Weibull	1016.0 (5)	1022.0 (5)
Gamma	1019.6 (6)	1025.7 (7)
Log-normal	1009.3 (4)	1015.3 (3)
Log-logistisk	1003.8 (1)	1009.9 (1)
Generalisert gamma	1007.5 (3)	1016.6 (4)
Gompertz	1006.8 (2)	1012.8 (2)
Placebo + fulvestrant-arm		
Ekspontentiell	756.1 (7)	759.0 (7)
Weibull	732.5 (5)	738.3 (5)
Gamma	743.3 (6)	749.1 (6)
Log-normal	710.8 (2)	716.6 (2)
Log-logistisk	705.4 (1)	711.2 (1)
Generalisert gamma	712.7 (3)	721.4 (4)
Gompertz	715.1 (4)	720.9 (3)



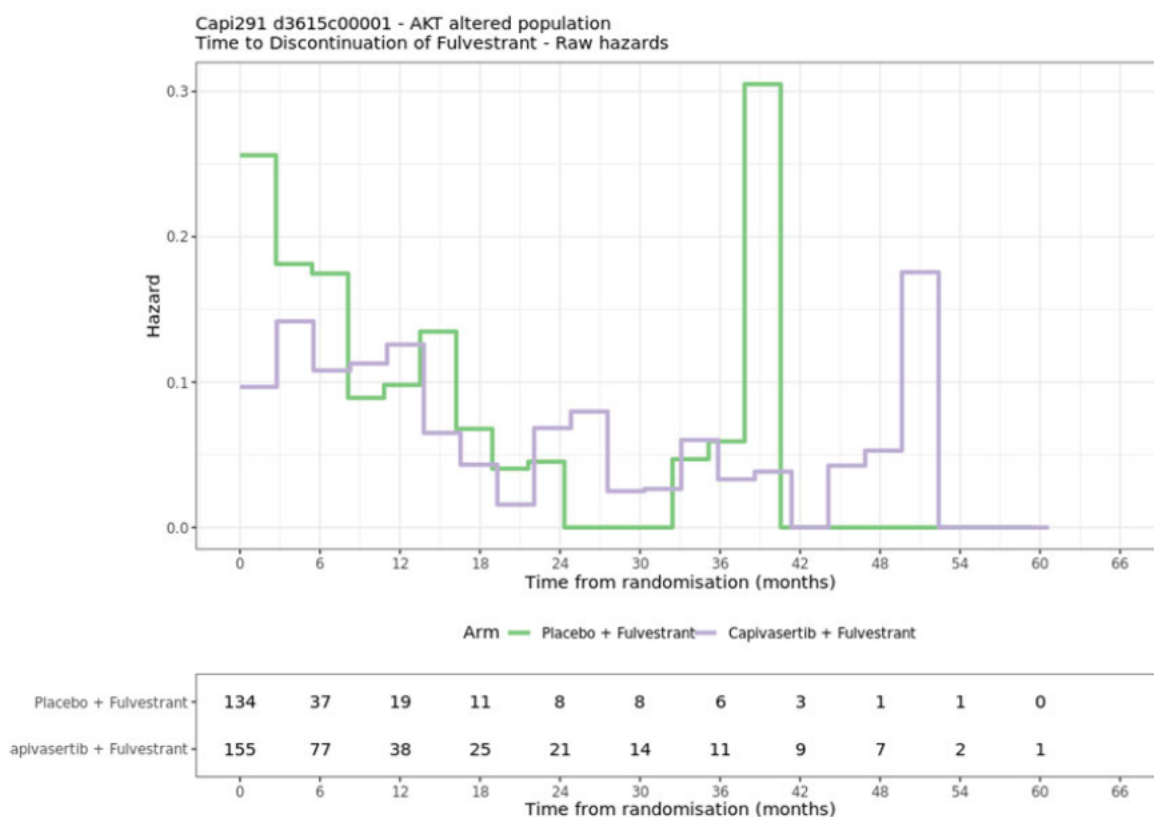
Figur 14. Schoenfeld residualplott for MT-populasjonen (kapivasertib og placebo) (kilde: innsendt dokumentasjon).



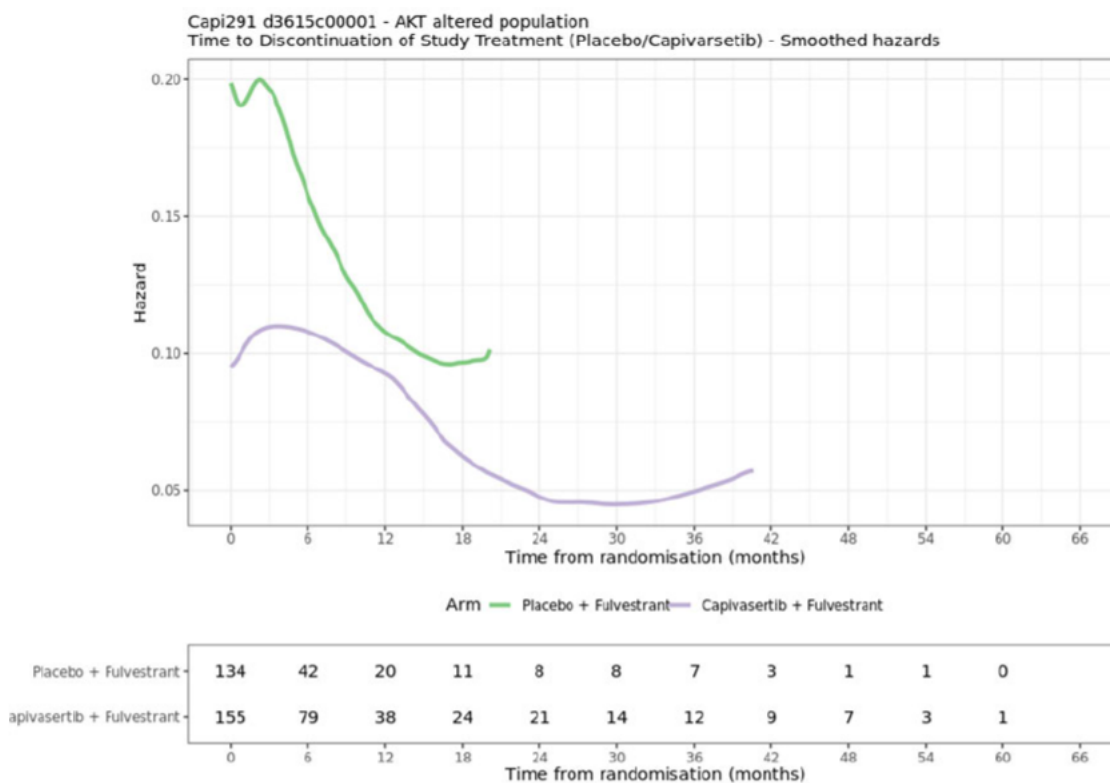
Figur 15. Schoenfeld residualplott for MT-populasjonen (fulvestrant i begge behandlingsarmer) (kilde: innsendt dokumentasjon).



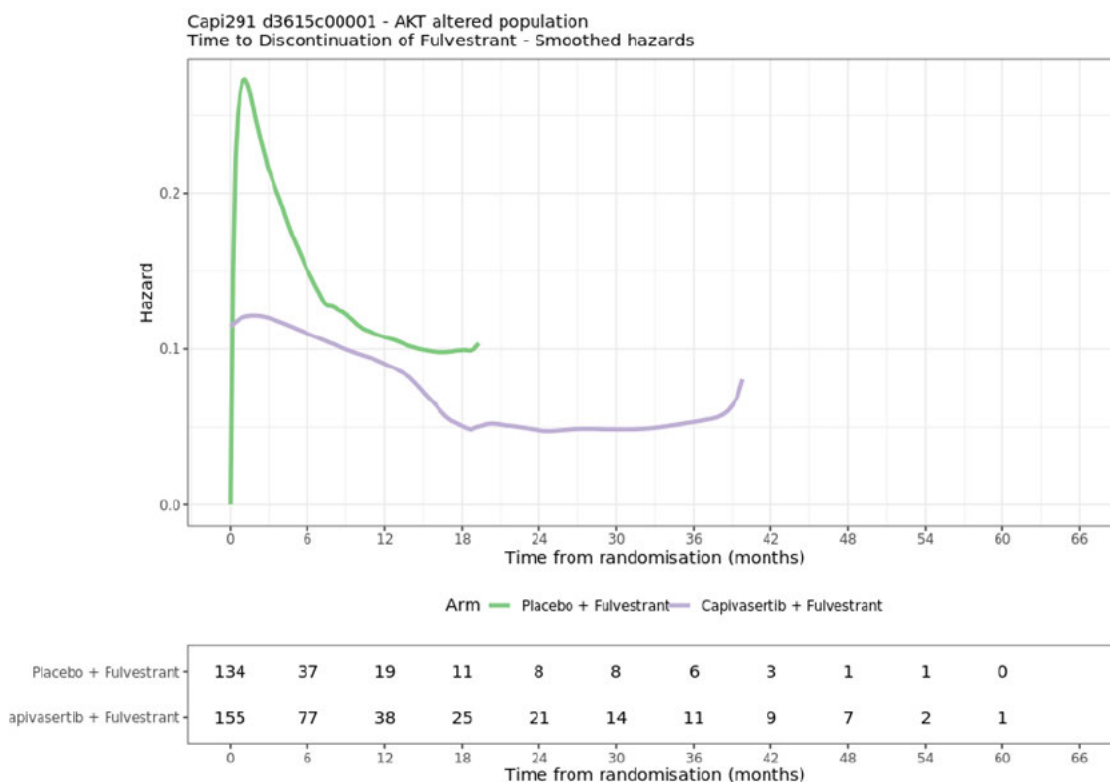
Figur 16. Uglattede hasarder for TTD for kapivasetib og placebo i MT-populasjonen (kilde: innsendt dokumentasjon).



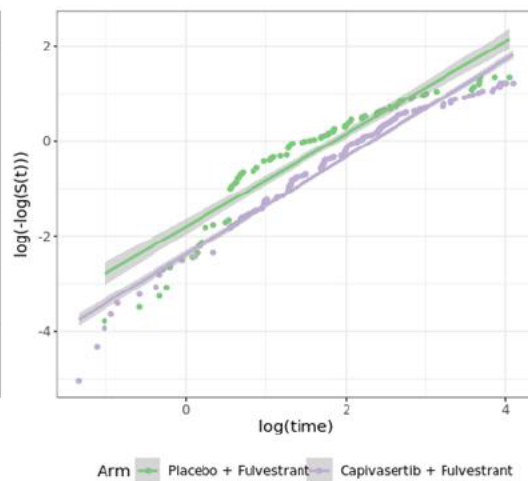
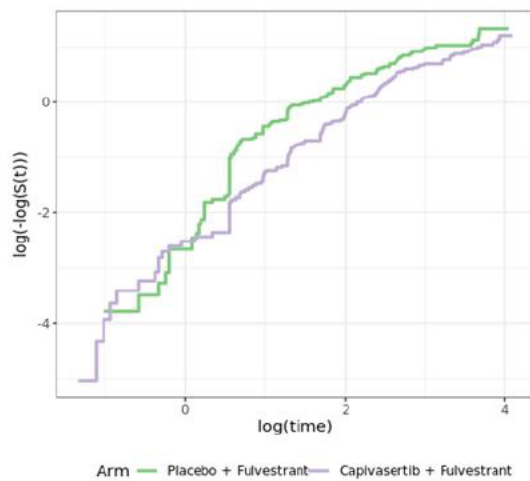
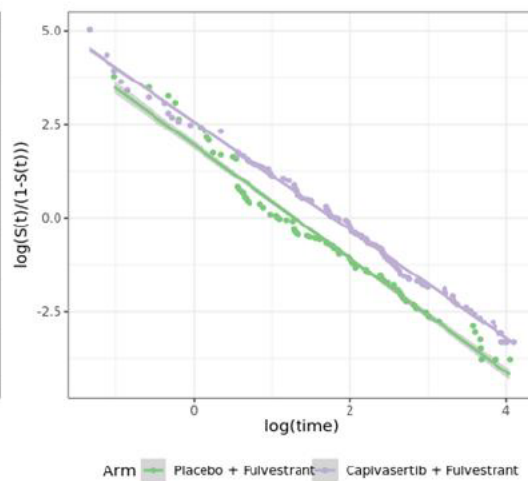
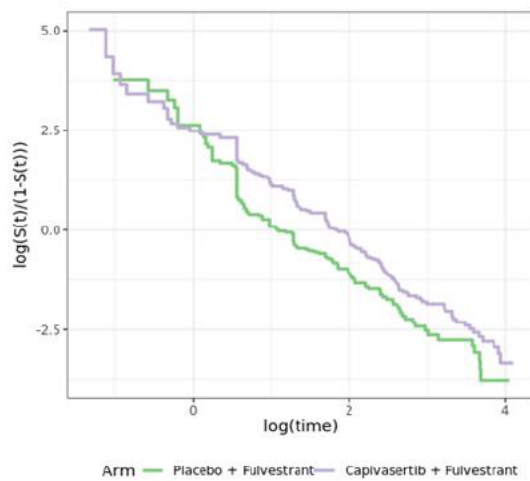
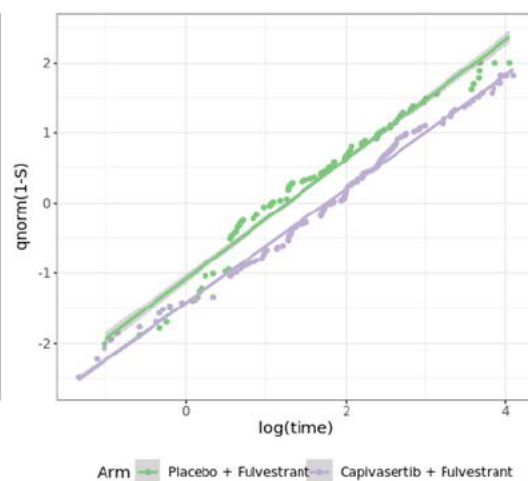
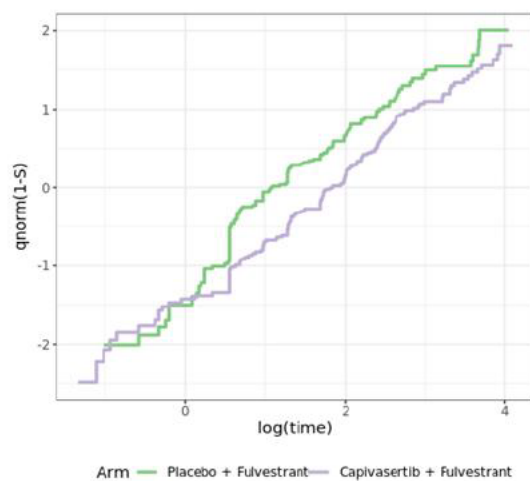
Figur 17. Uglattede hasarder for TTD for fulvestrant i MT-populasjonen (kilde: innsendt dokumentasjon).



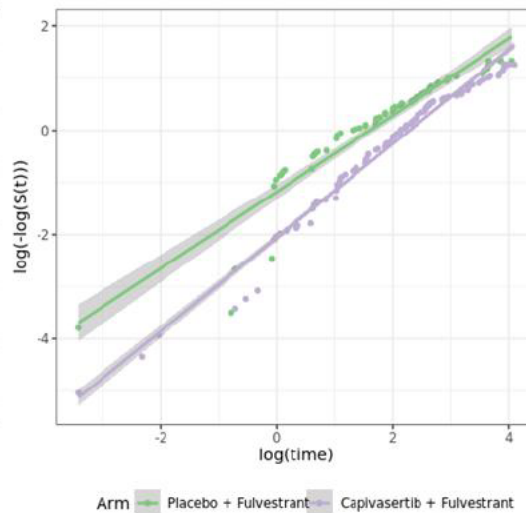
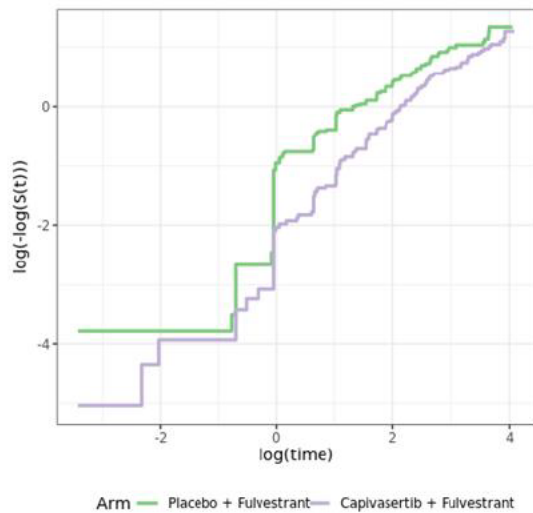
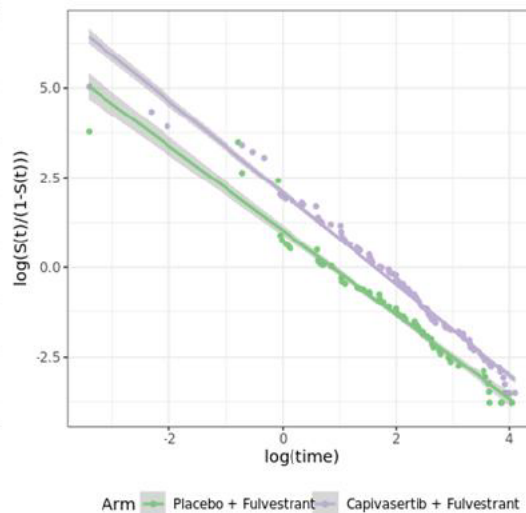
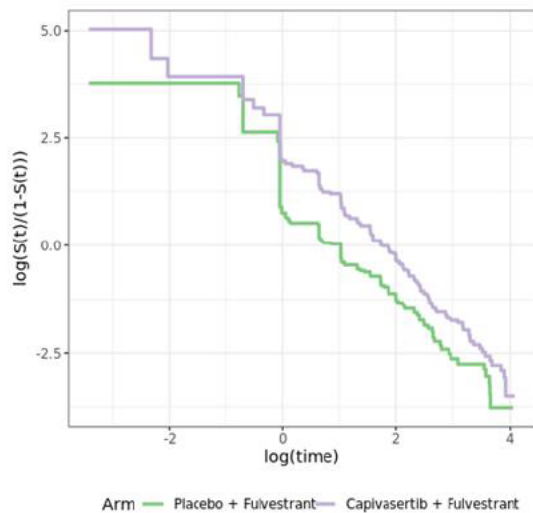
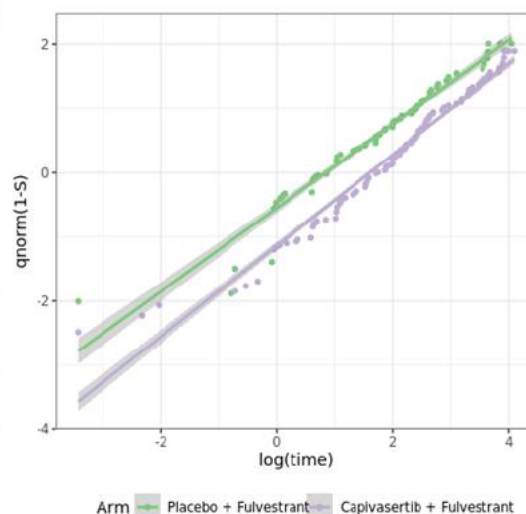
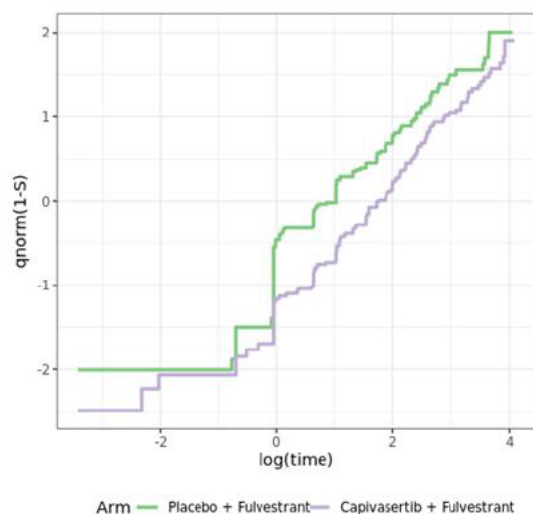
Figur 18. Glattede hasarder for TTD for kapivasertib vs. placebo i MT-populasjonen (kilde: innsendt dokumentasjon).



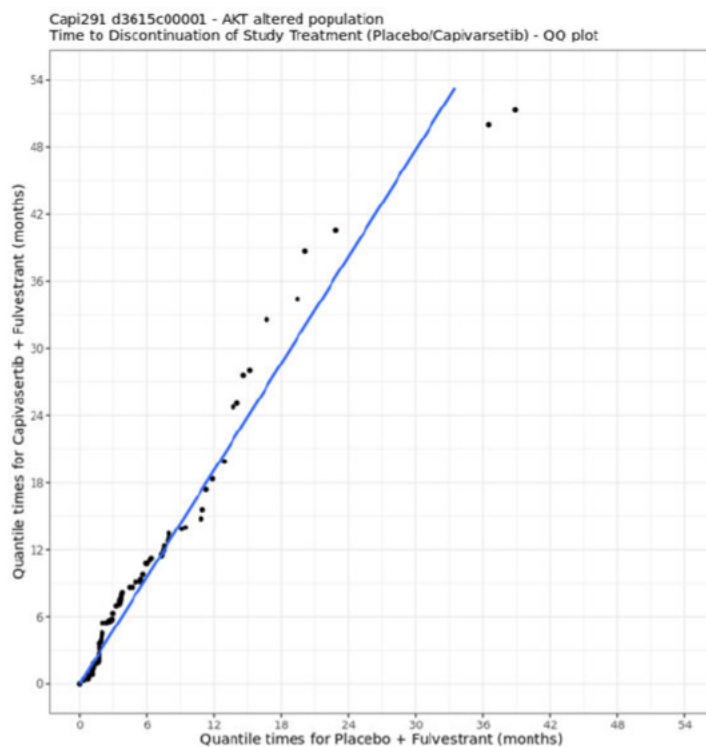
Figur 19. Glattede hasarder for TTD for fulvestrant i MT-populasjonen (kilde: innsendt dokumentasjon).

Log cumulative hazards vs. log time**Log odds vs. log time****Log normal vs. log time**

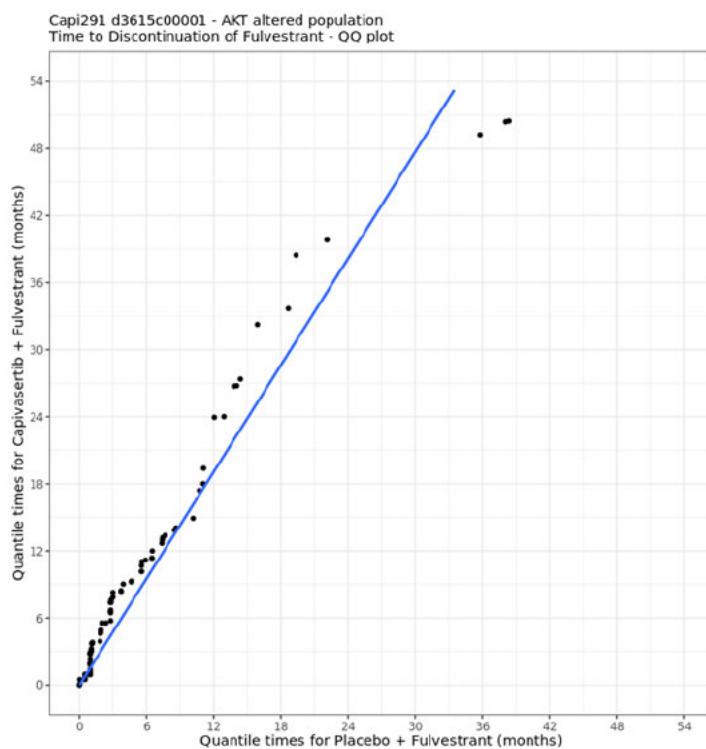
Figur 20. Log-kumulativ hasard, log-odds og log-normal, samt plottet vs. log tid for TTD (kapivasertib vs. placebo) i MT-populasjonen (kilde: innsendt dokumentasjon).

Log cumulative hazards vs. log time**Log odds vs. log time****Log normal vs. log time**

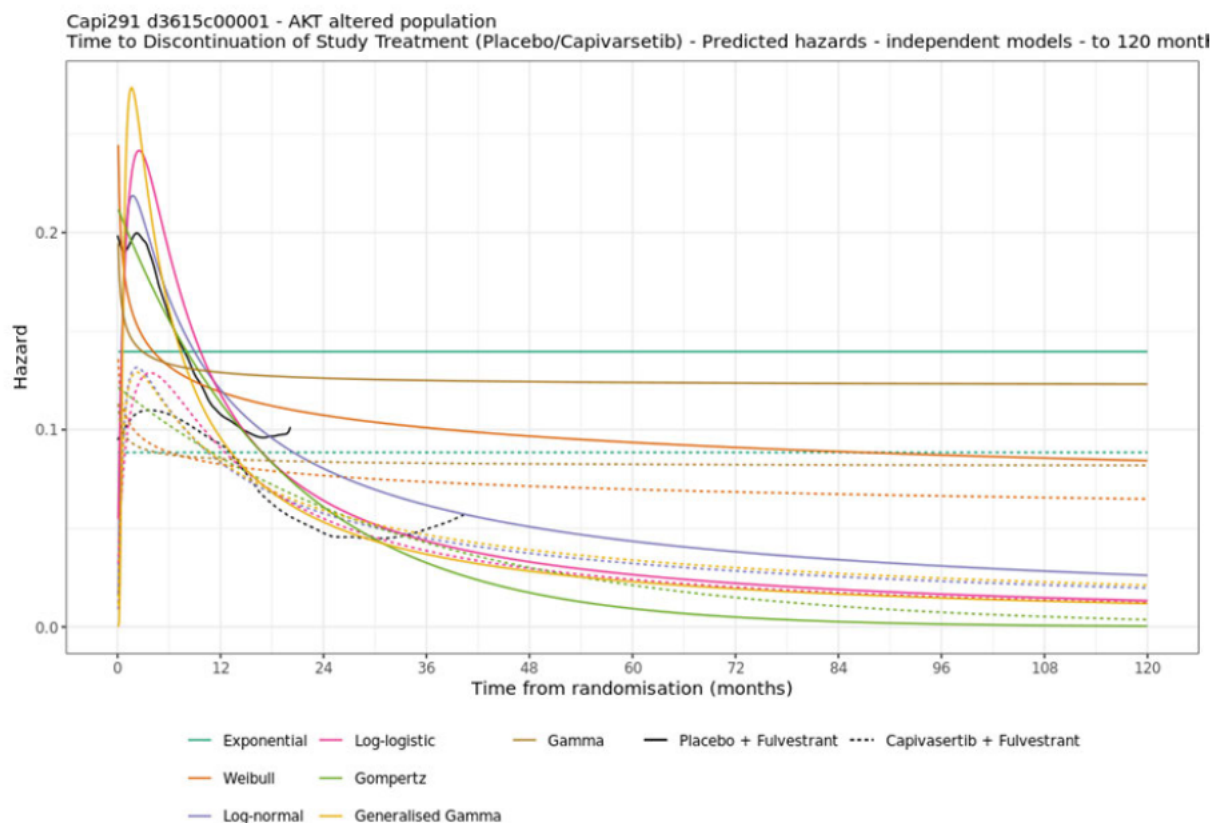
Figur 21. Log-kumulativ hasard, log-odds og log-normal, samt plottet vs. log tid for TTD (fulvestrant) i MT-populasjonen (kilde: innsendt dokumentasjon).



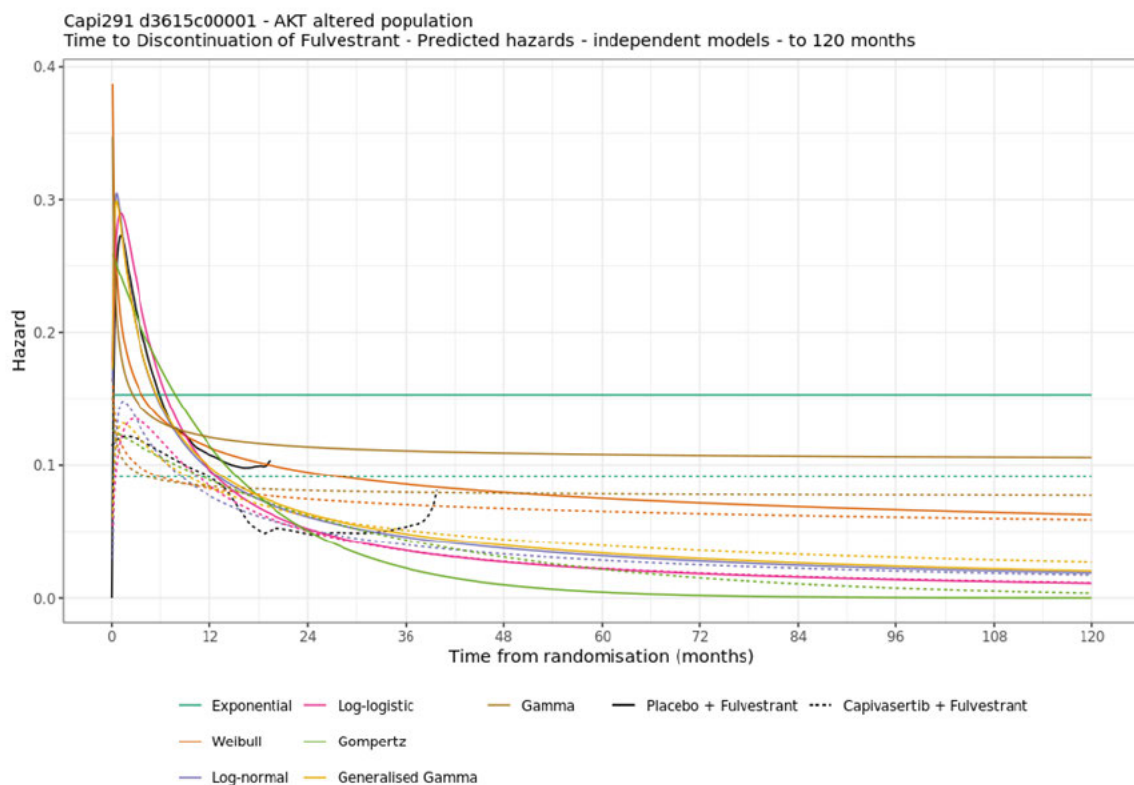
Figur 22. Kvantil-kvantil plot for TTD (kapivasertib vs. placebo) i MT-populasjonen (kilde: innsendt dokumentasjon).



Figur 23. Kvantil-kvantil plot for TTD (fulvestrant) i MT-populasjonen (kilde: innsendt dokumentasjon).

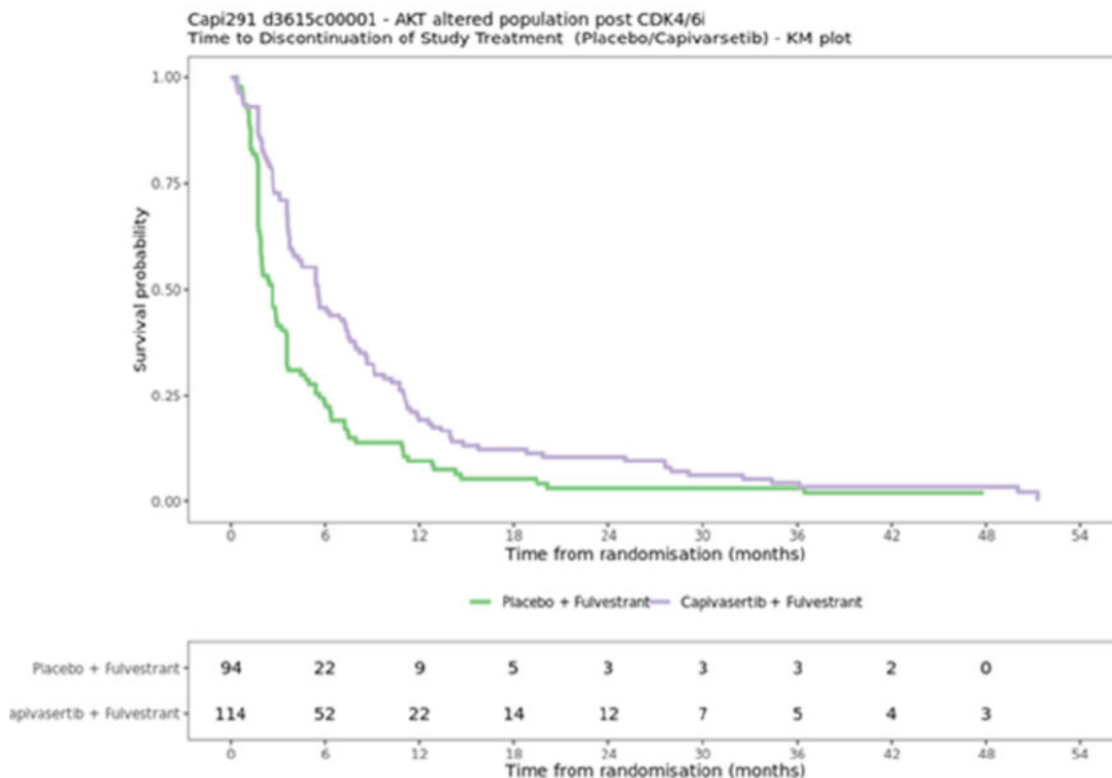


Figur 24. Forespeilede hasarder vs. glattede faktiske TTD-hasarder for kapivasertib og placebo i MT-populasjonen (kilde: innsendt dokumentasjon).

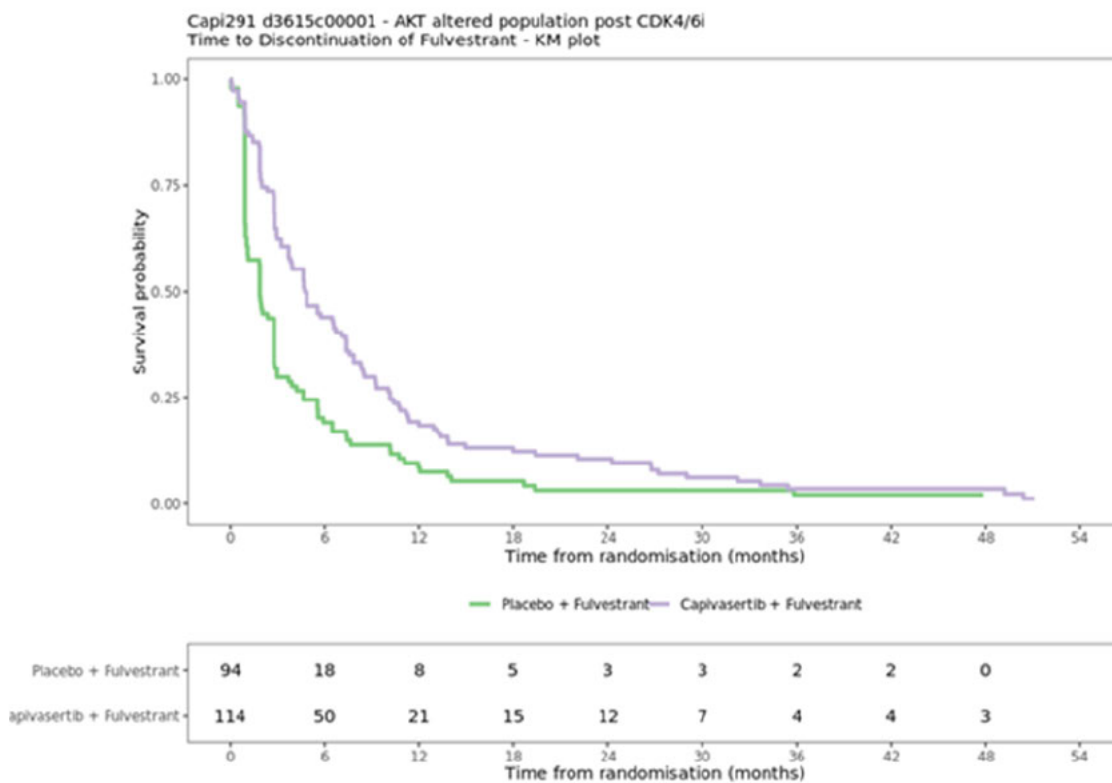


Figur 25. Forespeilede hasarder vs. glattede faktiske TTD-hasarder for fulvestrant i begge behandlingsarmene i MT-populasjonen (kilde: innsendt dokumentasjon).

CDK4/6-hemmer-undergruppen



Figur 26. Kaplan-Meier-kurver for TTD av placebo og kapivasertib i respektive behandlingsarmer i CAPItello-291 for CDK4/6-hemmer-undergruppen (kilde: innsendt dokumentasjon).



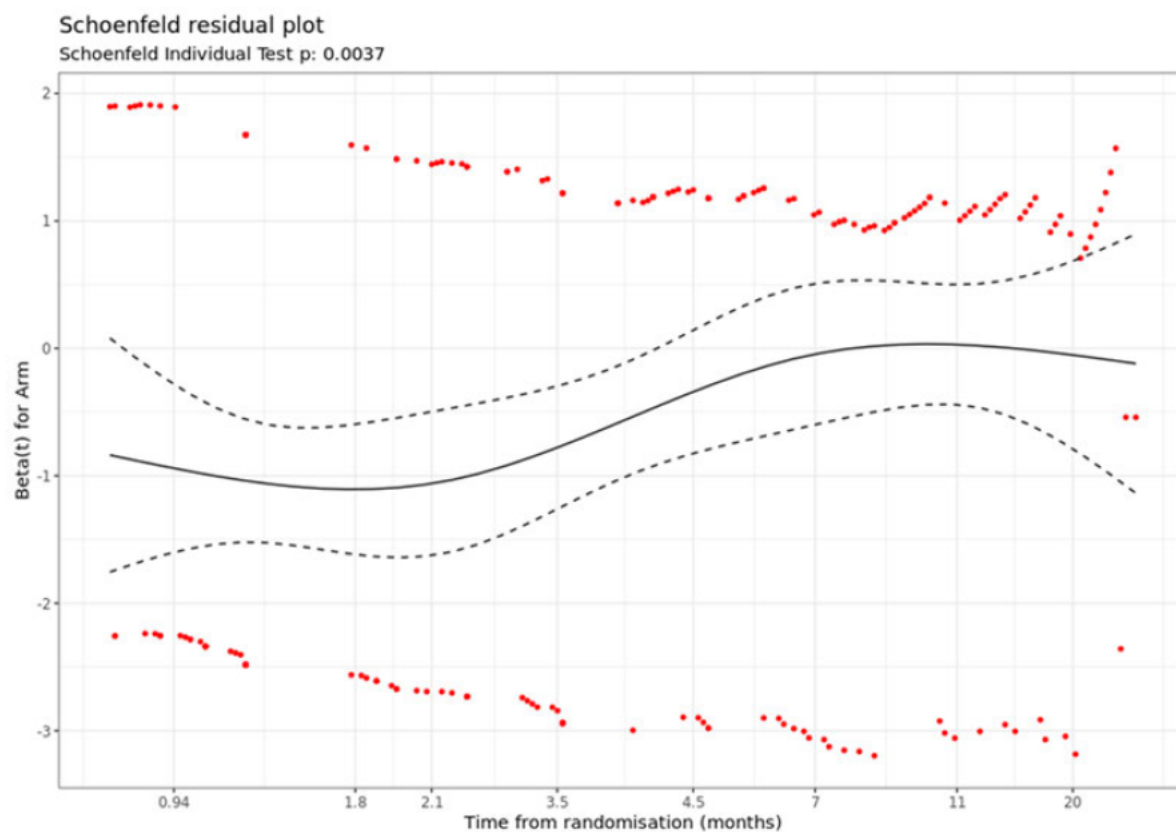
Figur 27. Kaplan-Meier-kurver for TTD for fulvestrant i begge behandlingsarmer i CAPItello-291 for CDK4/6-hemmer-undergruppen (kilde: innsendt dokumentasjon).

Tabell 42. AIC- og BIC-verdier for de parametriske overlevelseskurvene tilpasset TTD-data for kapivasertib i intervensjonsarmen for CDK4/6-hemmer-undergruppen (kilde: innsendt dokumentasjon).

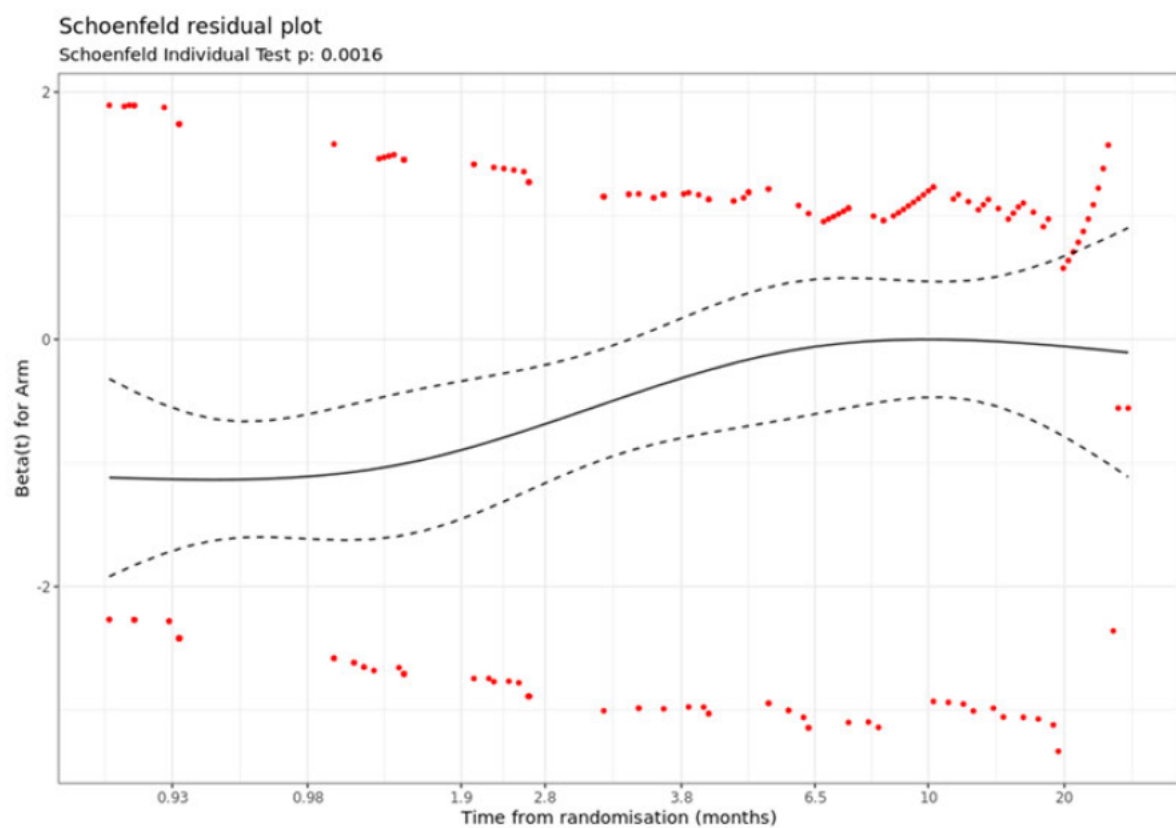
Modell	CDK4/6-hemmer-undergruppen	
	AIC (rangering)	BIC (rangering)
Ekspontiell	727.7 (5)	730.4 (5)
Weibull	729.5 (6)	735.0 (6)
Gamma	729.5 (7)	735.0 (7)
Log-normal	716.2 (2)	721.6 (2)
Log-logistisk	714.6 (1)	720.1 (1)
Generalisert gamma	717.8 (3)	726.0 (3)
Gompertz	724.5 (4)	730.0 (4)

Tabell 43. AIC- og BIC-verdier for de parametriske overlevelseskurvene tilpasset TTD-data for fulvestrant i intervensjonsarmen og i komparatorarmen for CDK4/6-hemmer-undergruppen (kilde: innsendt dokumentasjon).

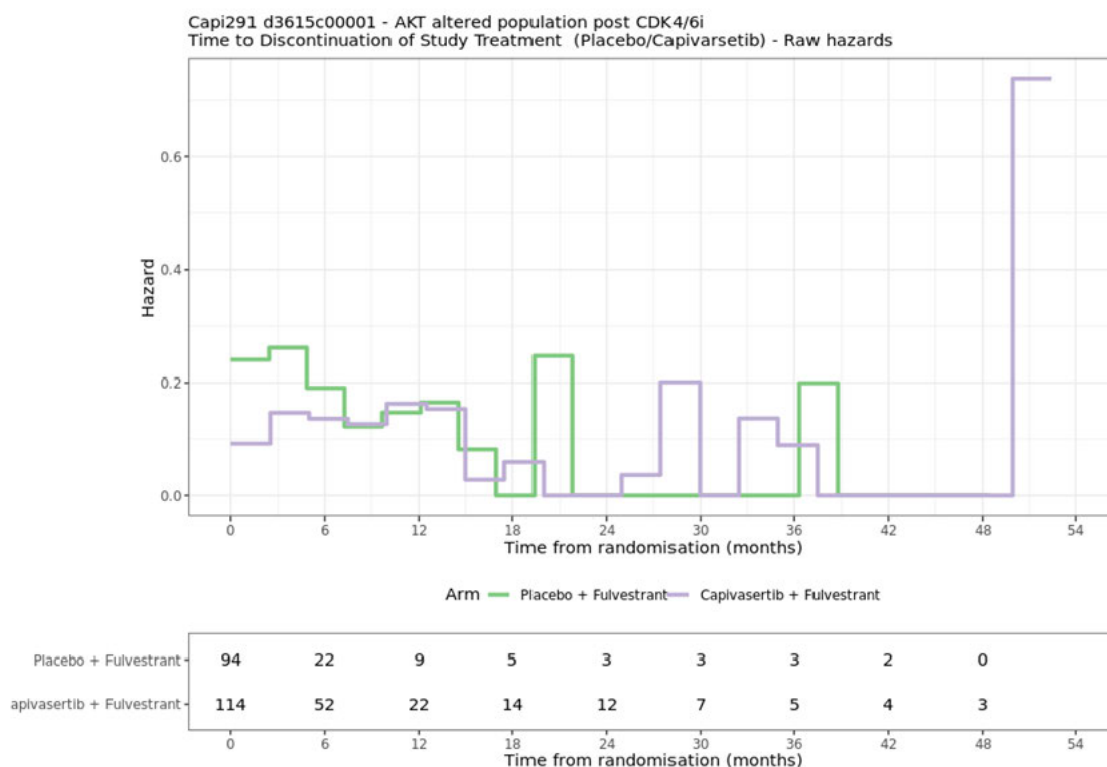
Modell	CDK4/6-hemmer-undergruppen	
	AIC (rangering)	BIC (rangering)
Kapivasertib + fulvestrant-arm		
Ekspontiell	716.0 (6)	718.6 (4)
Weibull	715.0 (5)	720.1 (6)
Gamma	716.9 (7)	722.0 (7)
Log-normal	713.9 (4)	719.0 (5)
Log-logistisk	707.4 (1)	712.5 (1)
Generalisert gamma	710.6 (3)	718.2 (3)
Gompertz	709.4 (2)	714.5 (2)
Placebo + fulvestrant-arm		
Ekspontiell	475.9 (7)	478.5 (7)
Weibull	464.9 (5)	470.0 (5)
Gamma	472.6 (6)	477.7 (6)
Log-normal	443.8 (2)	448.9 (2)
Log-logistisk	436.2 (1)	441.3 (1)
Generalisert gamma	445.8 (4)	453.4 (4)
Gompertz	444.6 (3)	449.7 (3)



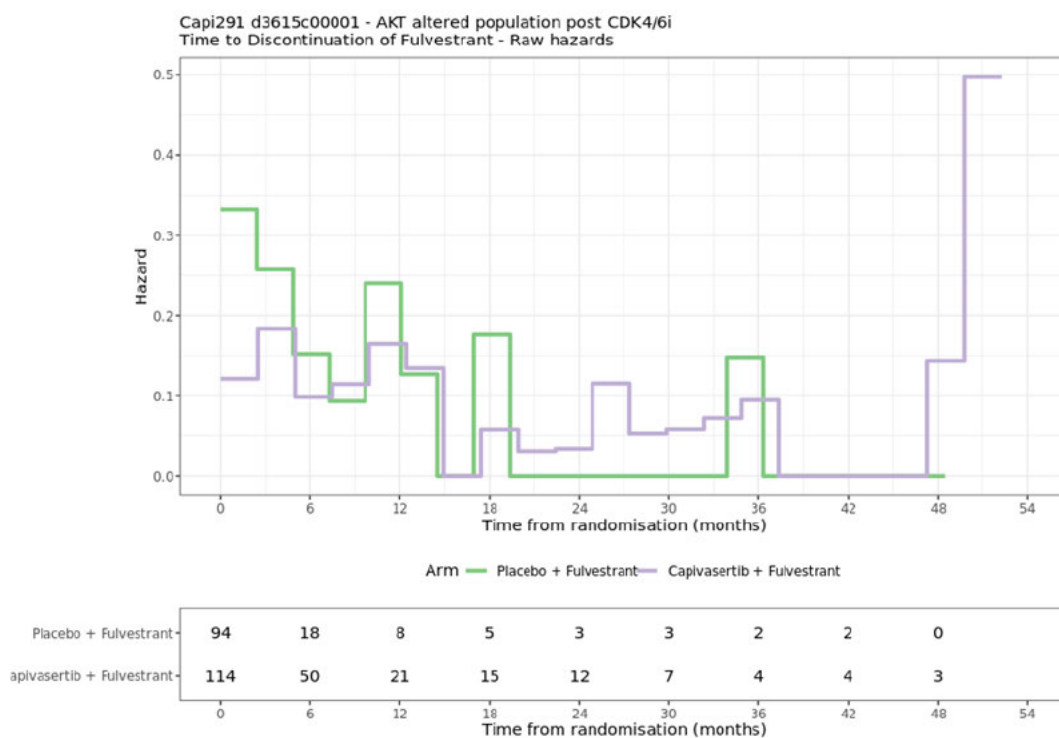
Figur 28. Schoenfeld residualplott for CDK4/6-hemmer-undergruppen (kapivasertib og placebo) (kilde: innsendt dokumentasjon).



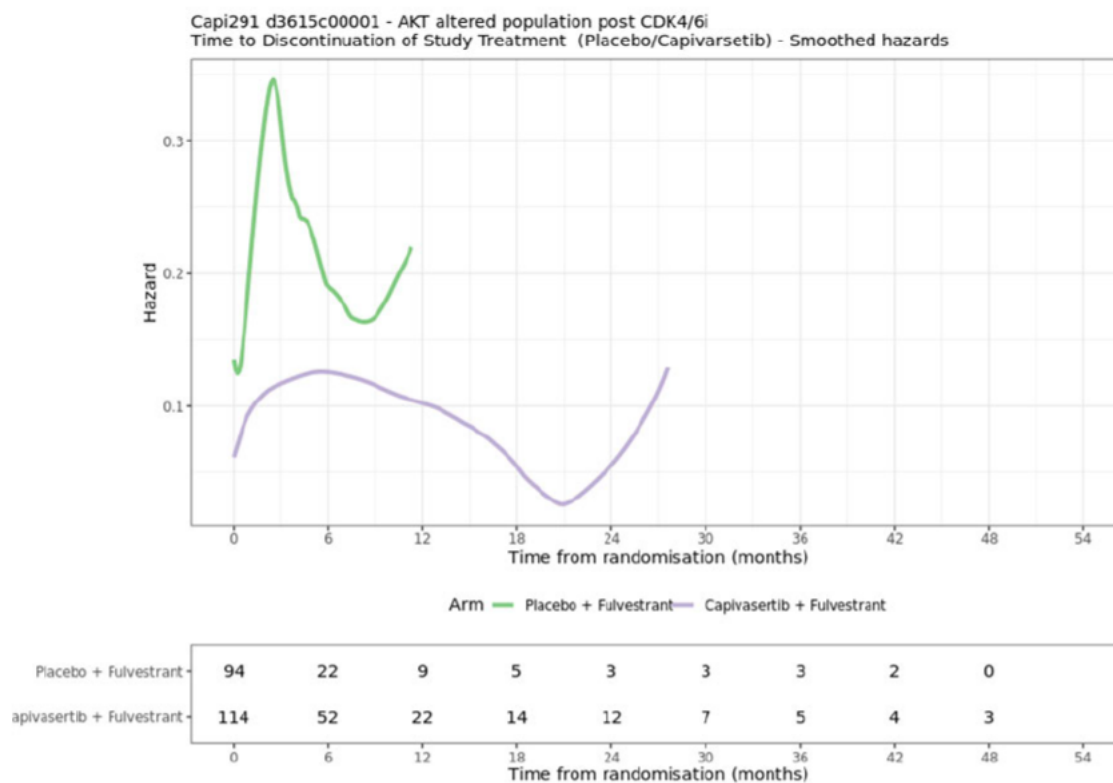
Figur 29. Schoenfeld residualplott for CDK4/6-hemmer-undergruppen (fulvestrant i begge behandlingsarmer) (kilde: innsendt dokumentasjon).



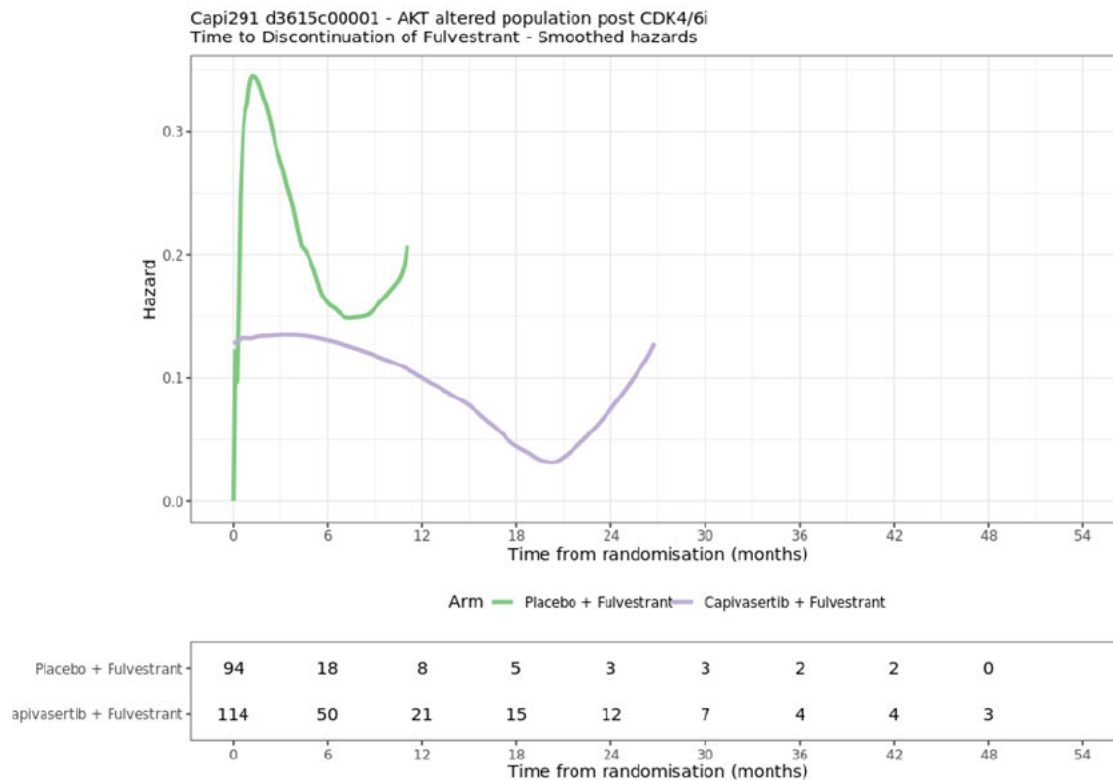
Figur 30. Uglattede hasarder for TTD for kapivasertib og placebo i CDK4/6-hemmer-undergruppen (kilde: innsendt dokumentasjon).



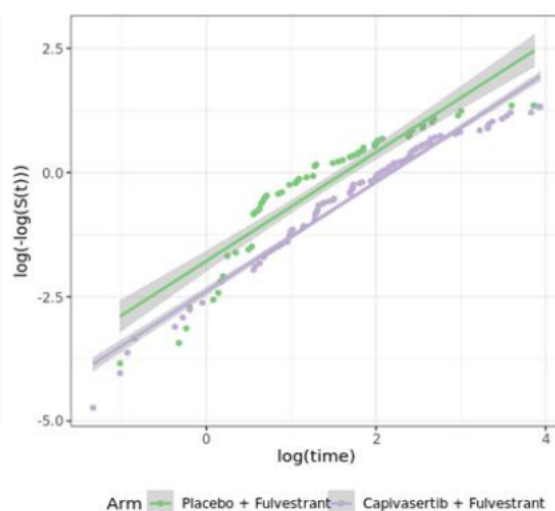
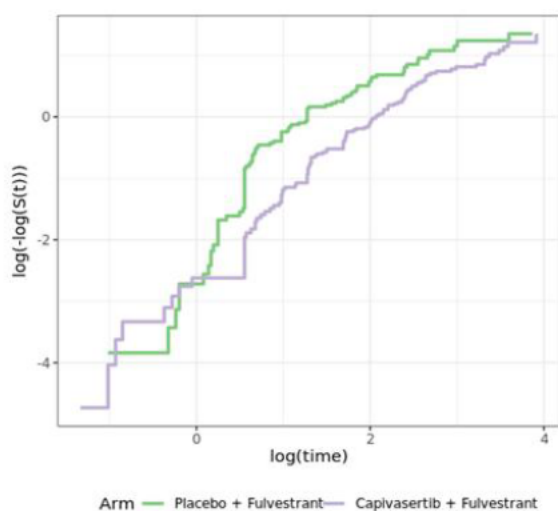
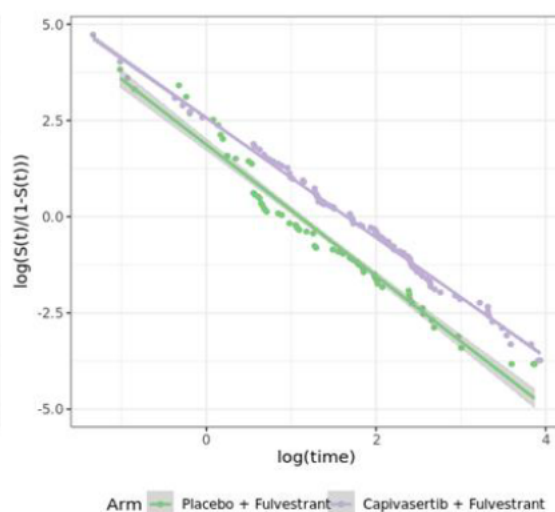
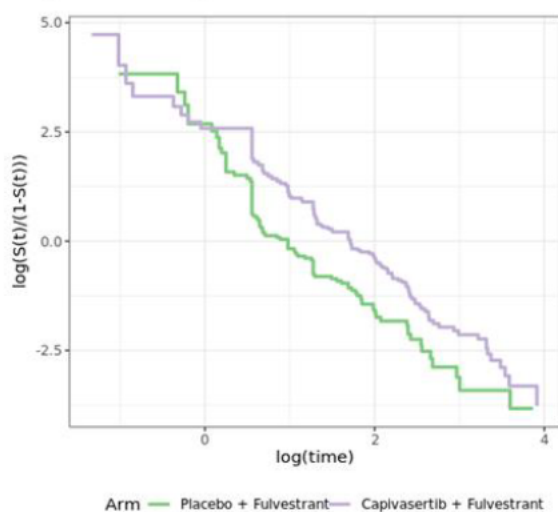
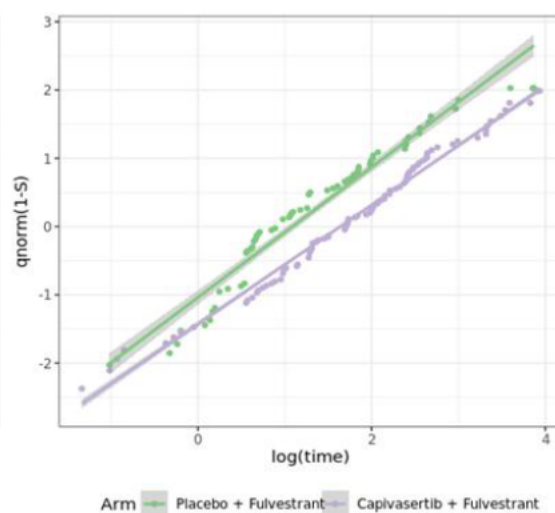
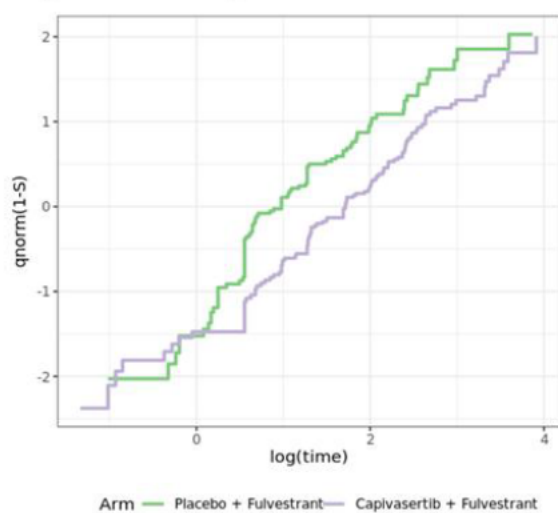
Figur 31. Uglattede hasarder for TTD for fulvestrant i CDK4/6-hemmer-undergruppen (kilde: innsendt dokumentasjon).



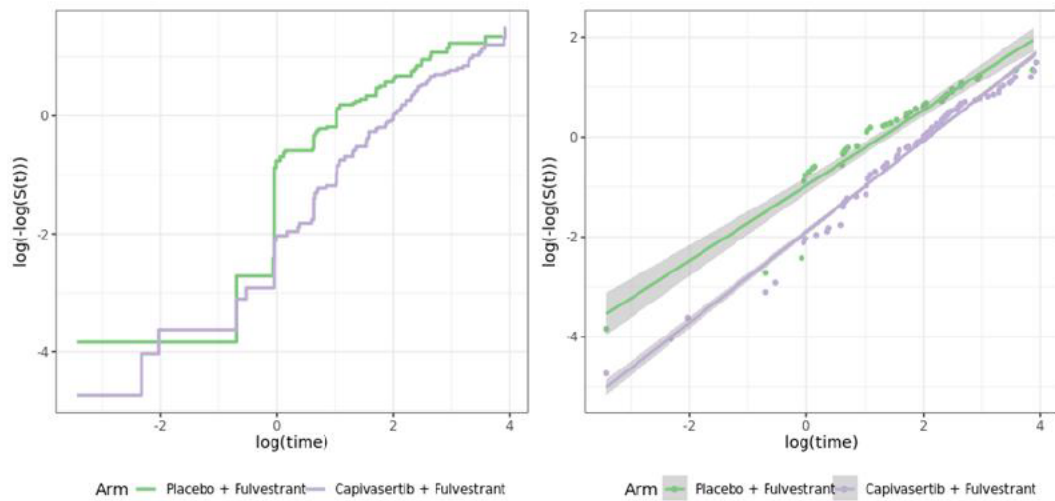
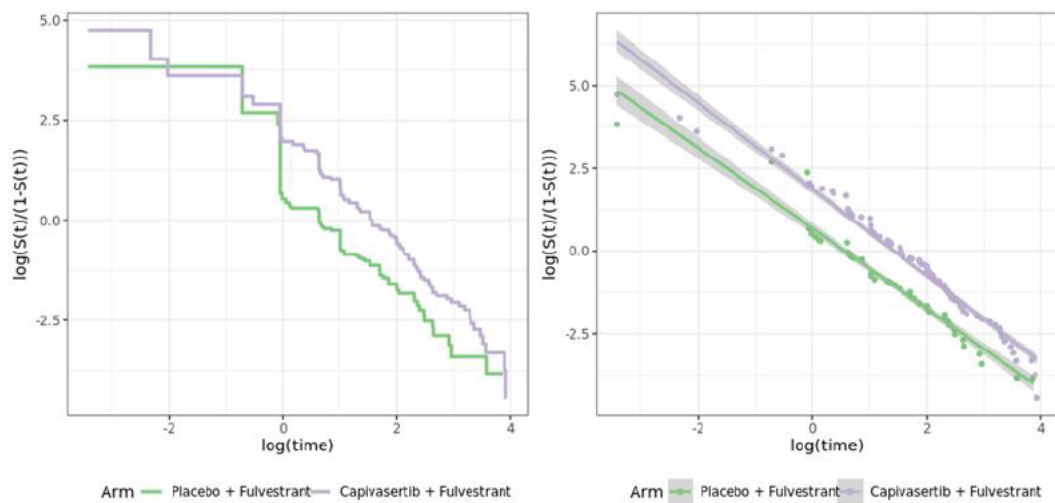
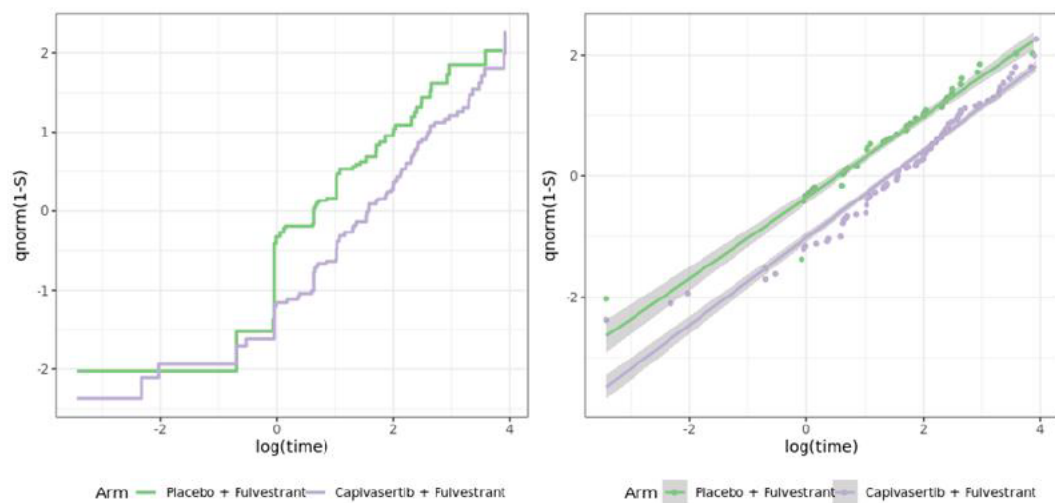
Figur 32. Glattede hasarder for TTD for kapivasertib vs. placebo i CDK4/6-hemmer-undergruppen (kilde: innsendt dokumentasjon).



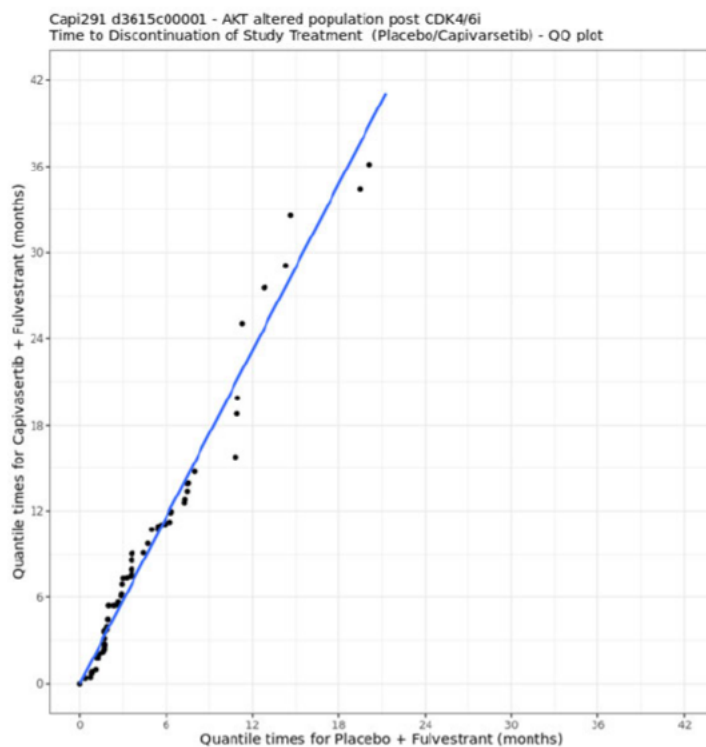
Figur 33. Glattede hasarder for TTD for fulvestrant i CDK4/6-hemmer-undergruppen (kilde: innsendt dokumentasjon).

Log cumulative hazards vs. log time**Log odds vs. log time****Log normal vs. log time**

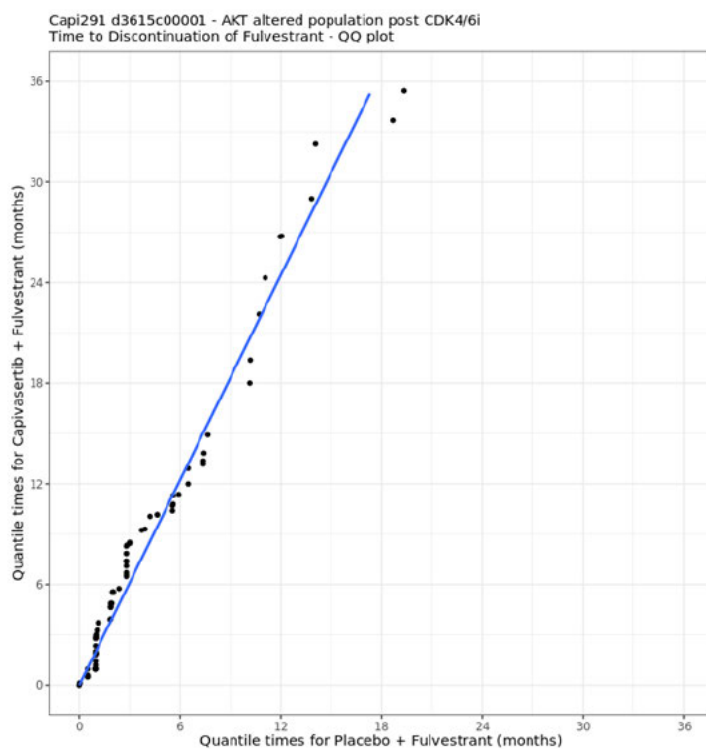
Figur 34. Log-kumulativ hasard, log-odds og log-normal, samt plottet vs. log tid for TTD (kapivasertib vs. placebo) i CDK4/6-hemmer-undergruppen (kilde: innsendt dokumentasjon).

Log cumulative hazards vs. log time**Log odds vs. log time****Log normal vs. log time**

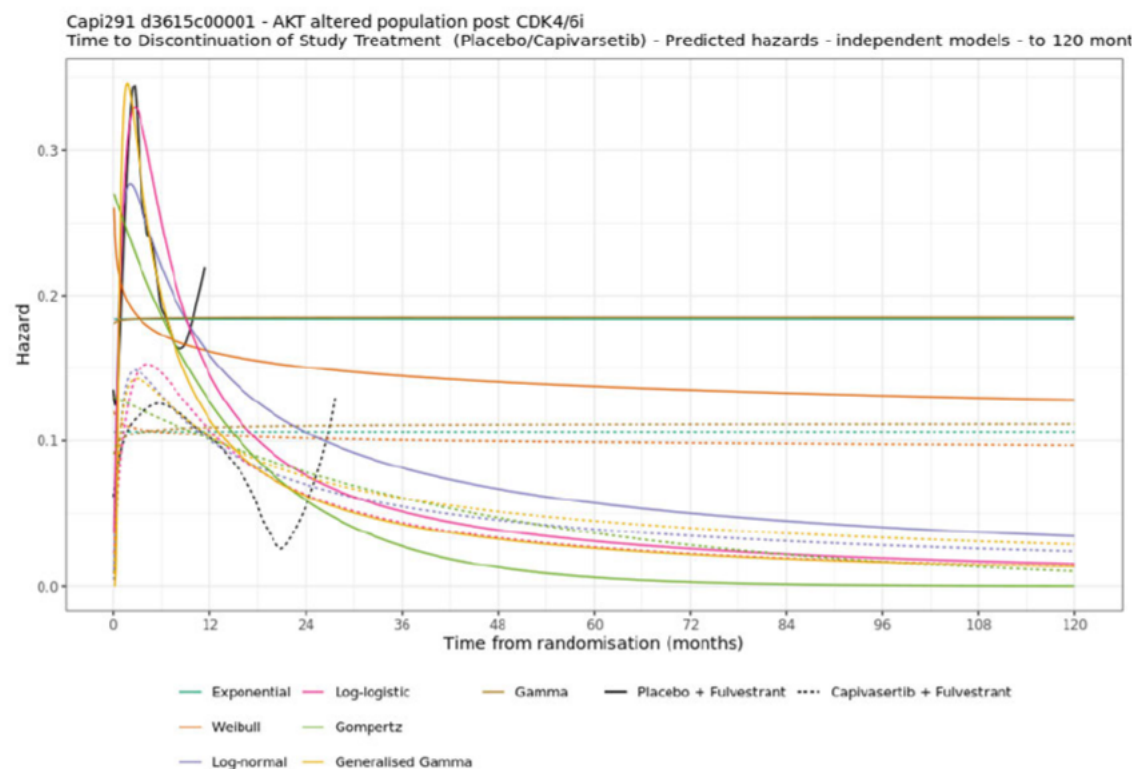
Figur 35. Log-kumulativ hasard, log-odds og log-normal, samt plottet vs. log tid for TTD (fulvestrant) i CDK4/6-hemmer-undergruppen (kilde: innsendt dokumentasjon).



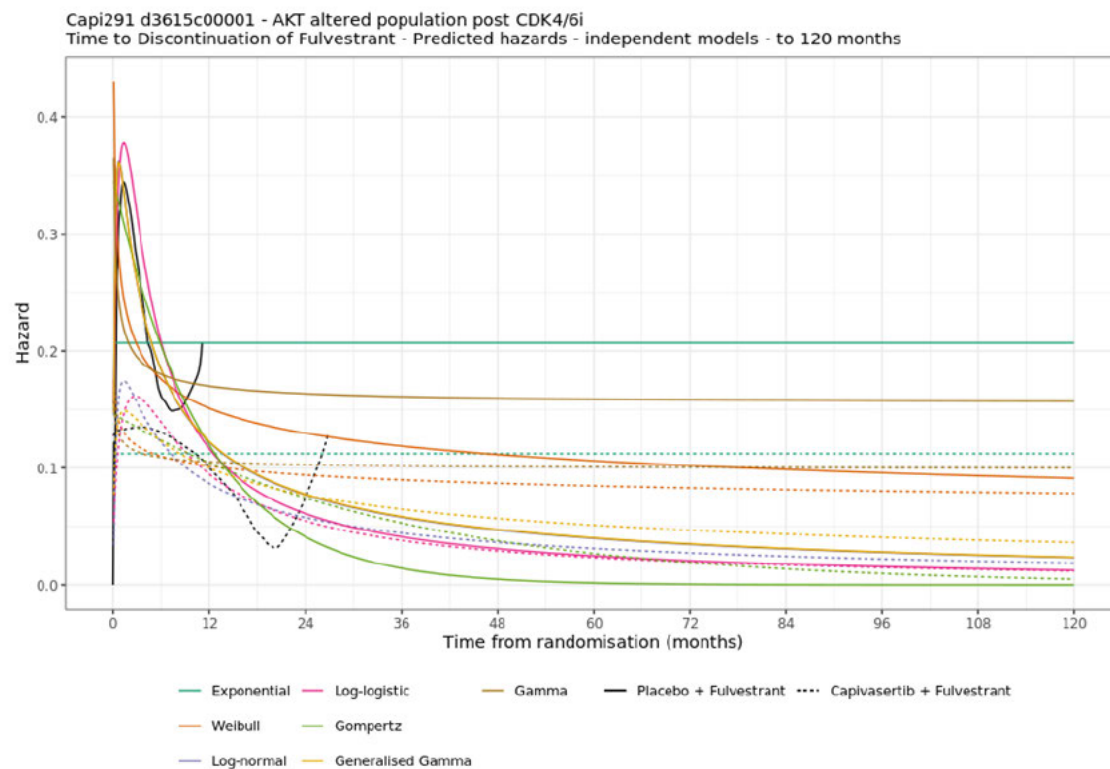
Figur 36. Kvantil-kvantil plot for TTD (kapivasertib vs. placebo) i CDK4/6-hemmer-undergruppen (kilde: innsendt dokumentasjon).



Figur 37. Kvantil-kvantil plot for TTD (fulvestrant) i CDK4/6-hemmer-undergruppen (kilde: innsendt dokumentasjon).



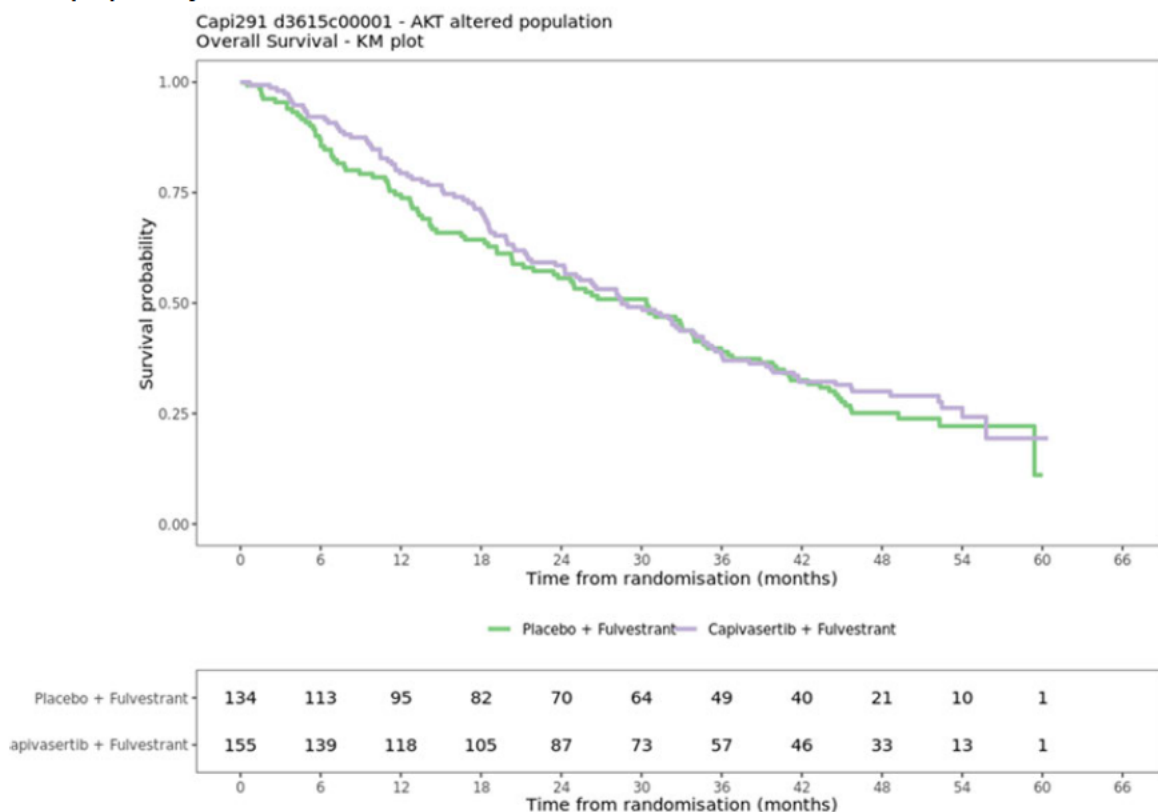
Figur 38. Forespeilede hasarder vs. glattede faktiske TTD-hasarder for kapivasertib og placebo i CDK4/6-hemmer-undergruppen (kilde: innsendt dokumentasjon).



Figur 39. Forespeilede hasarder vs. glattede faktiske TTD-hasarder for fulvestrant i begge behandlingsarmene i CDK4/6-hemmer-undergruppen (kilde: innsendt dokumentasjon).

Totaloverlevelse (OS)

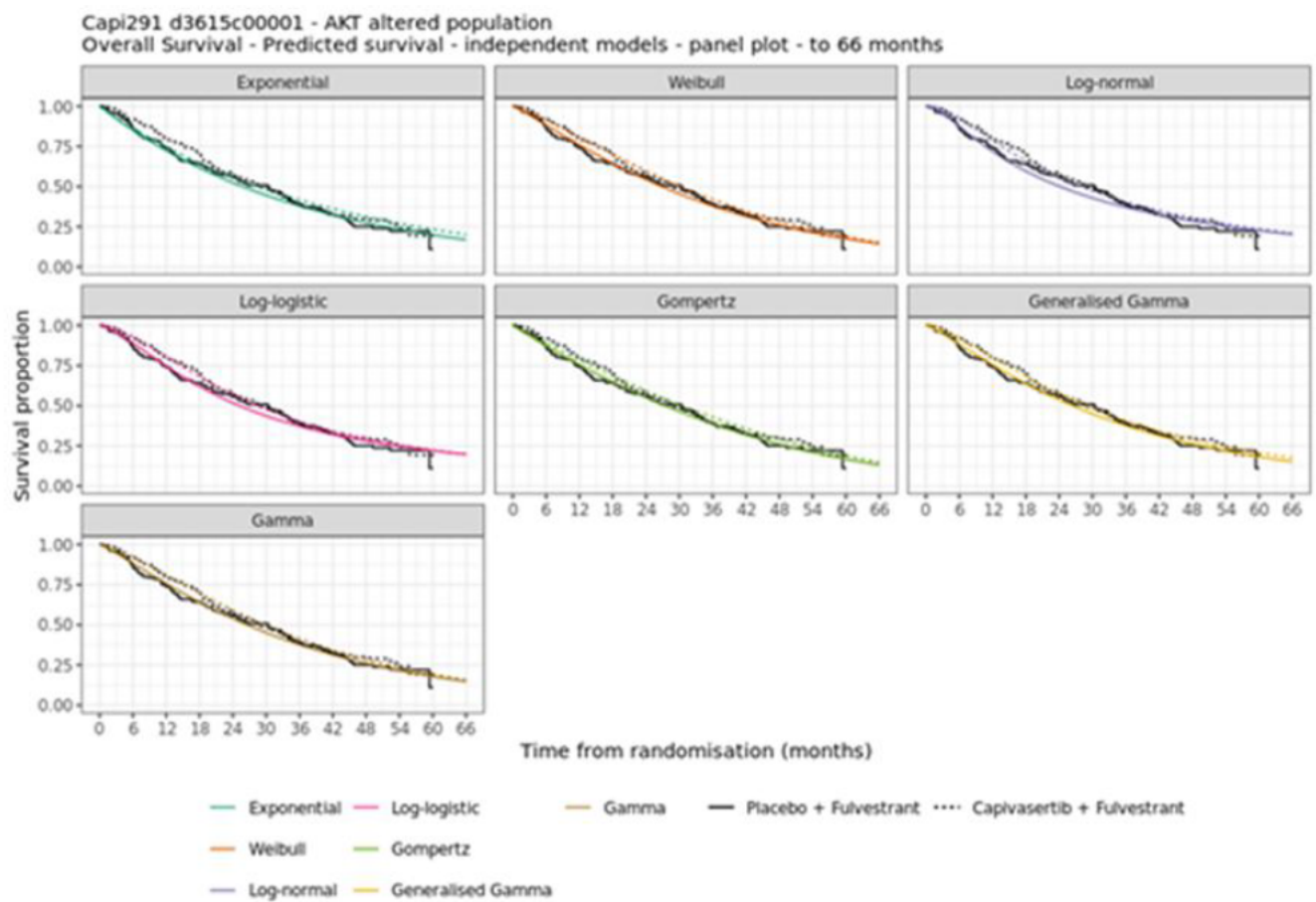
MT-populasjonen



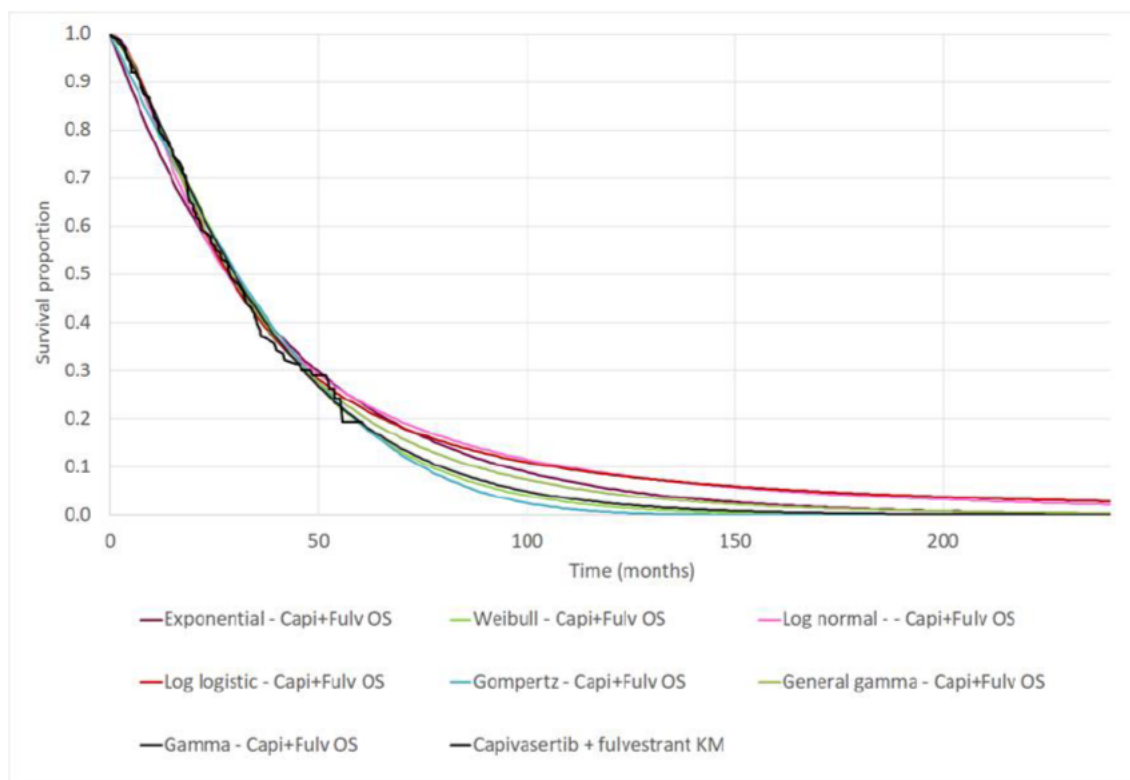
Figur 40. CAPitello-291 OS KM-kurver for MT-populasjonen (kilde: innsendt dokumentasjon).

Tabell 44. AIC- og BIC-verdier for de uavhengige parametriske overlevelsesmodellene tilpasset DCO3-OS-dataene for MT-populasjonen (kilde: innsendt dokumentasjon).

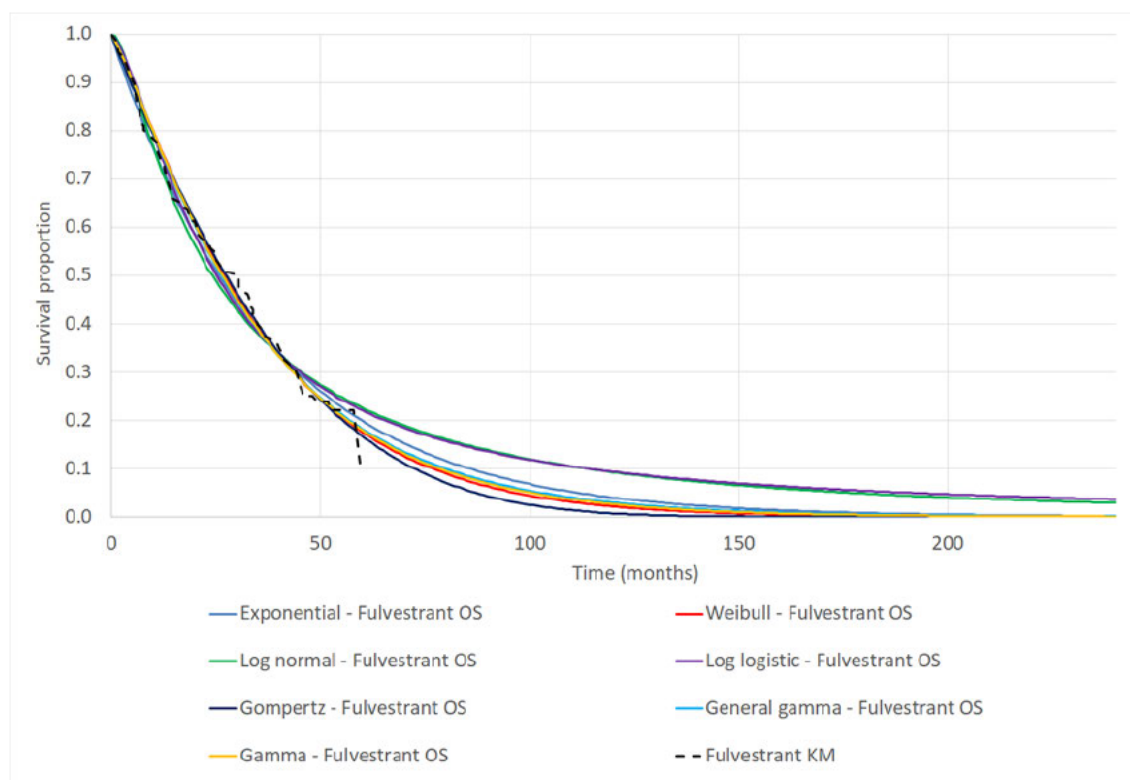
Modell	MT-populasjonen	
	AIC (rangering)	BIC (rangering)
Kapivasertib + fulvestrant		
Ekspontentiell	1030.9 (7)	1033.9 (6)
Weibull	1024.6 (4)	1030.7 (3)
Log-normal	1025.2 (5)	1031.2 (4)
Log-logistisk	1022.6 (1)	1028.7 (1)
Gompertz	1029.3 (6)	1035.4 (7)
Generalisert gamma	1024.4 (3)	1033.6 (5)
Gamma	1023.4 (2)	1029.5 (2)
Fulvestrant monoterapi		
Ekspontentiell	906.7 (3)	909.6 (1)
Weibull	906.3 (1)	912.1 (3)
Log-normal	911.3 (7)	917.1 (7)
Log-logistisk	909.9 (6)	915.7 (5)
Gompertz	906.8 (4)	912.6 (4)
Generalisert gamma	908.2 (5)	916.9 (6)
Gamma	906.3 (1)	912.0 (2)



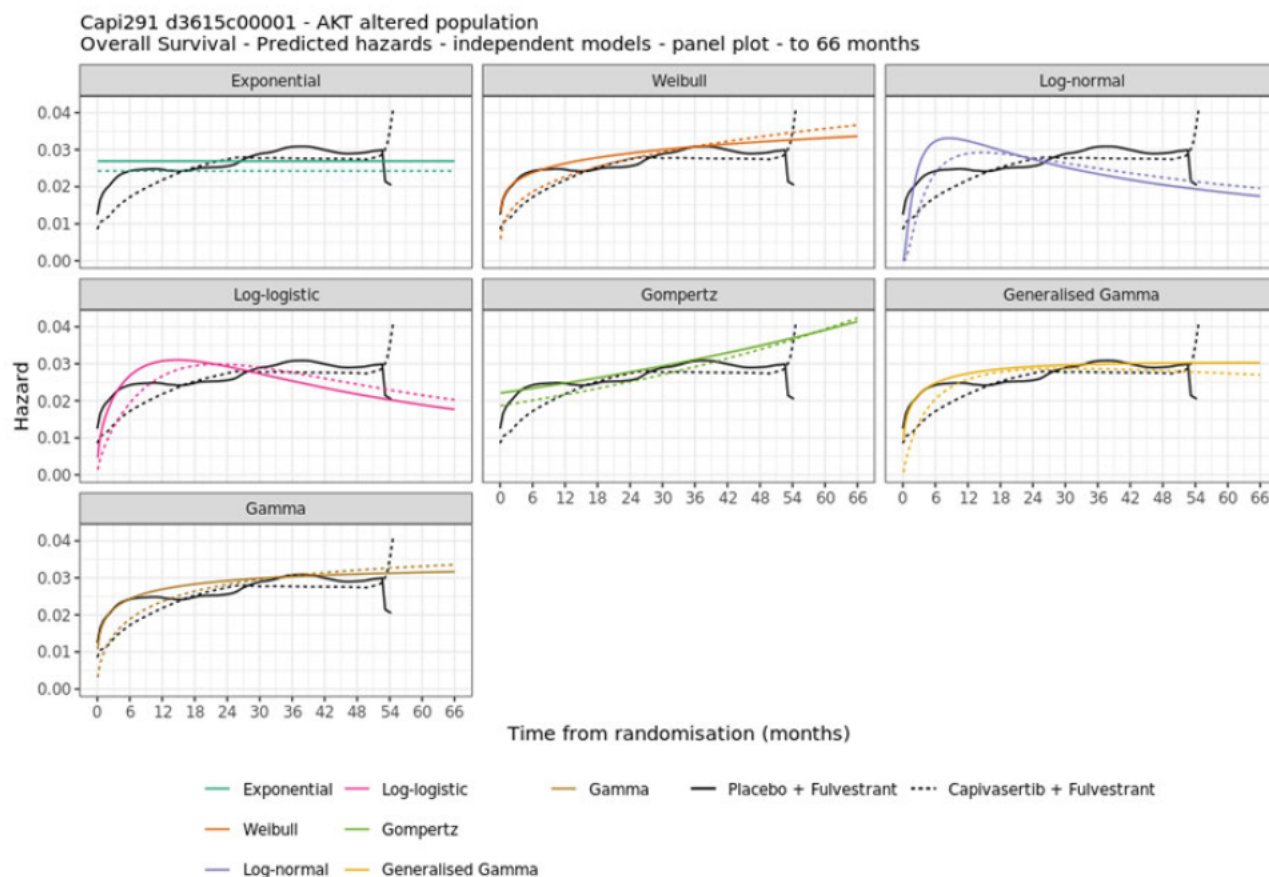
Figur 41. OS KM-kurve og parametriske modeller - kapivasertib + fulvestrant og fulvestrant monoterapi for MT-populasjonen (kilde: innsendt dokumentasjon).



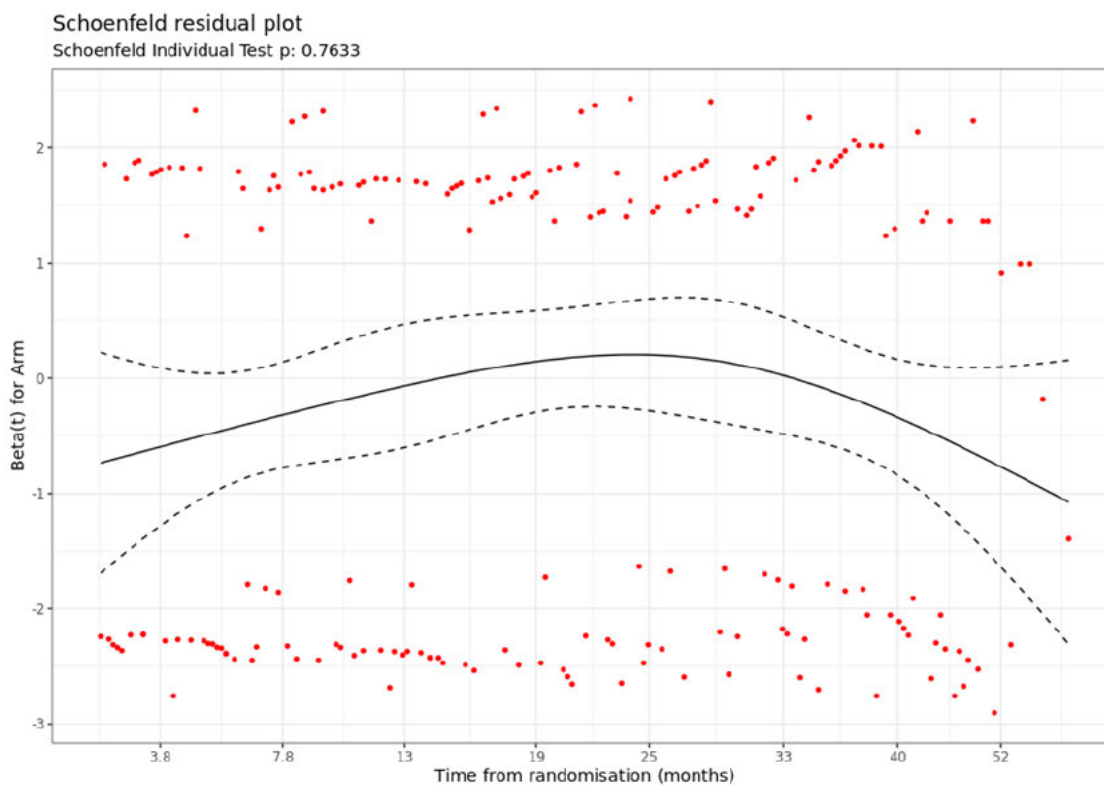
Figur 42. Tilpasning av de parametriske overlevelsesmodellene til kapivasertib + fulvestrant-armen i MT-populasjonen (kilde: innsendt dokumentasjon).



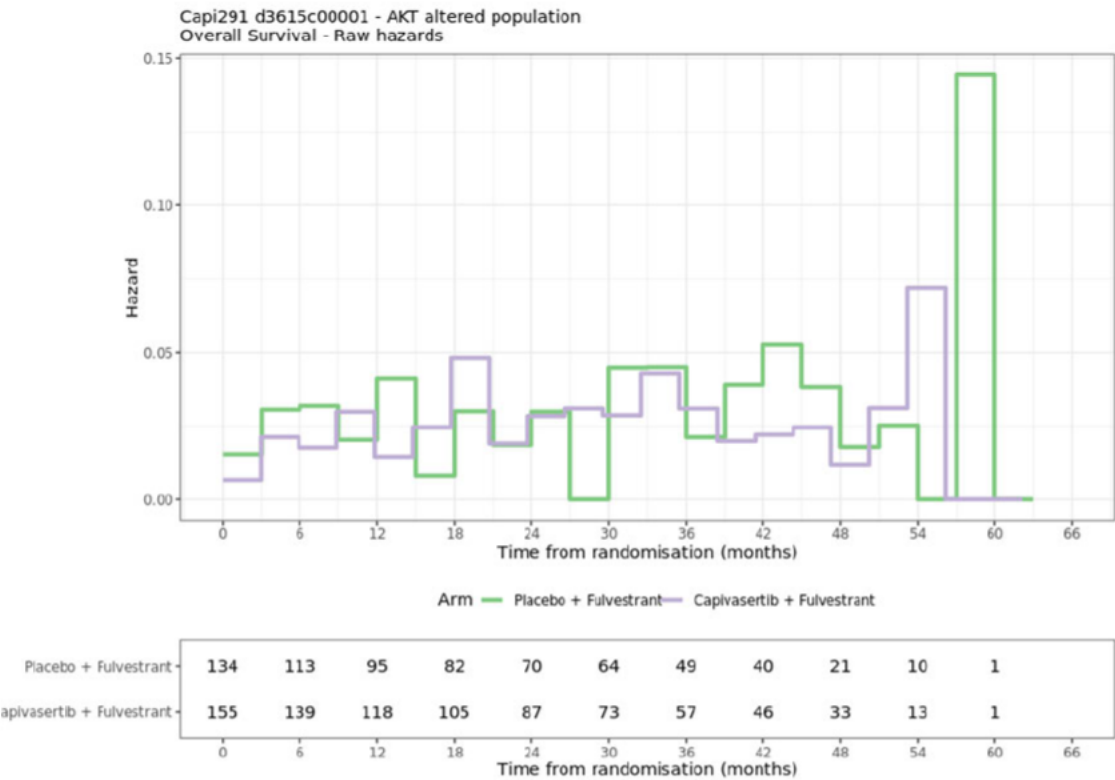
Figur 43. Tilpasning av de parametriske overlevelsesmodellene til placebo + fulvestrant-armen i MT-populasjonen (kilde: innsendt dokumentasjon).



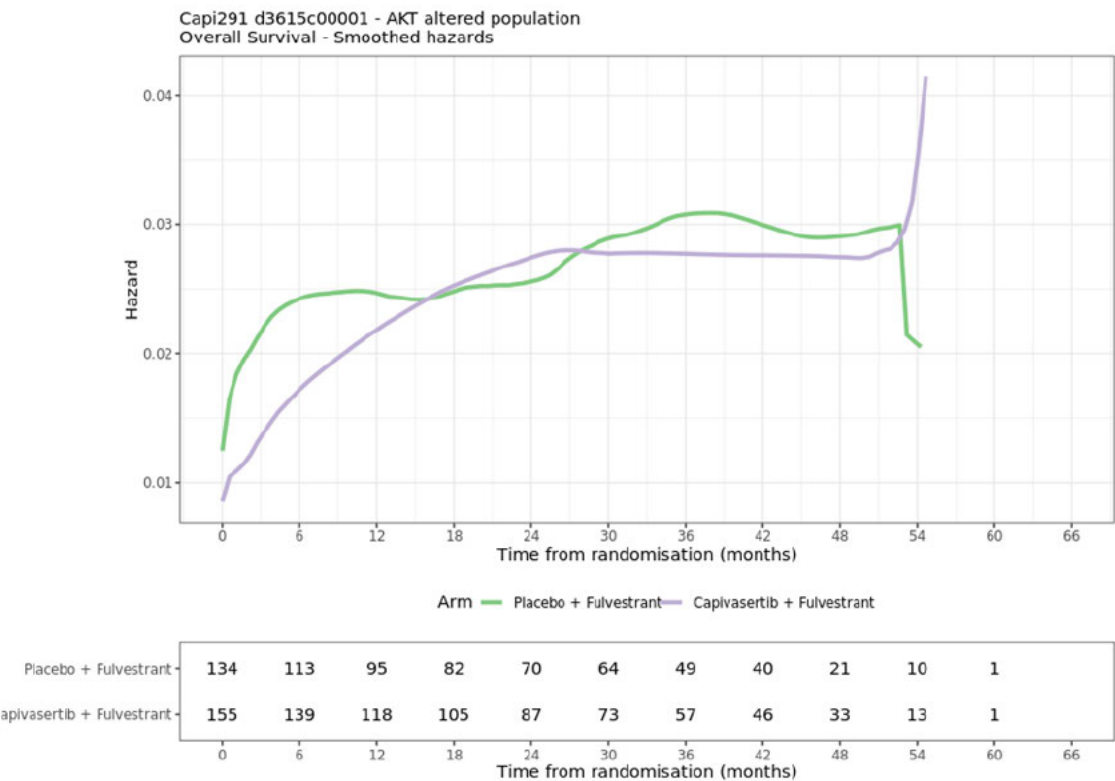
Figur 44. Glattede hasarder og parametriske modeller for kapivasertib + fulvestrant og for fulvestrant monoterapi for MT-populasjonen (kilde: innsendt dokumentasjon).



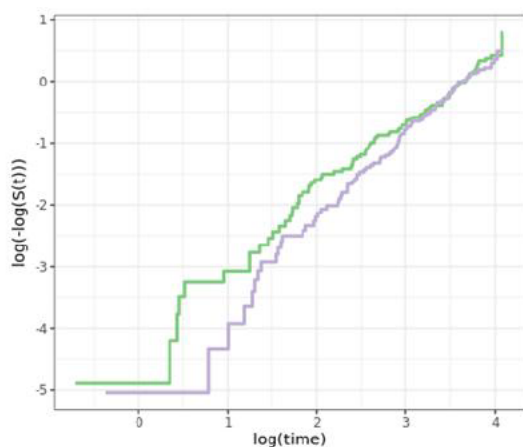
Figur 45. OS Schoenfeld residualplot for MT-populasjonen (kilde: innsendt dokumentasjon).



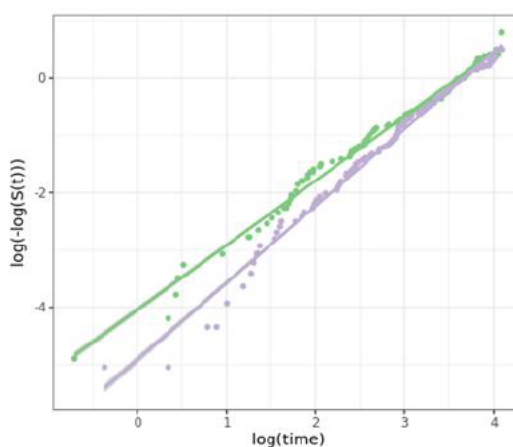
Figur 46. Uglatte hasarder for OS i MT-populasjonen (kilde: innsendt dokumentasjon).



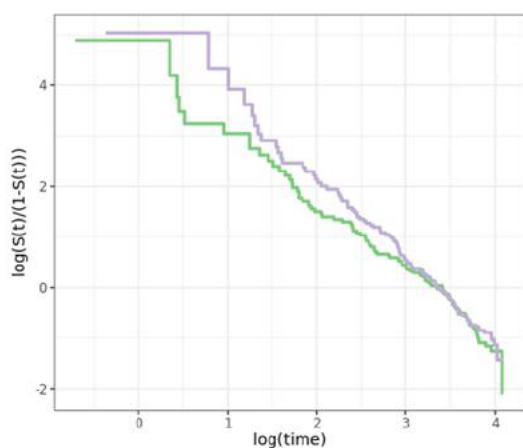
Figur 47. Glattede hasarder for OS i MT-populasjonen (kilde: innsendt dokumentasjon).

Log cumulative hazards vs. log time

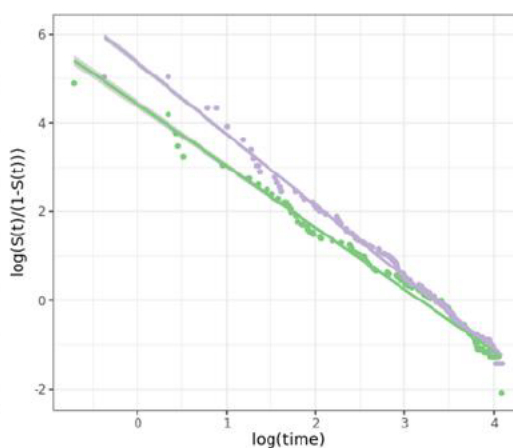
Arm — Placebo + Fulvestrant — Capivasertib + Fulvestrant



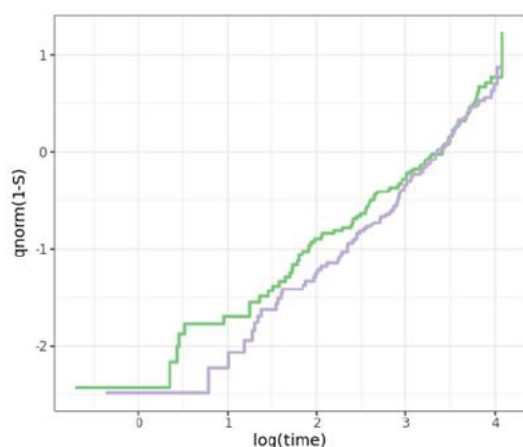
Arm — Placebo + Fulvestrant — Capivasertib + Fulvestrant

Log odds vs. log time

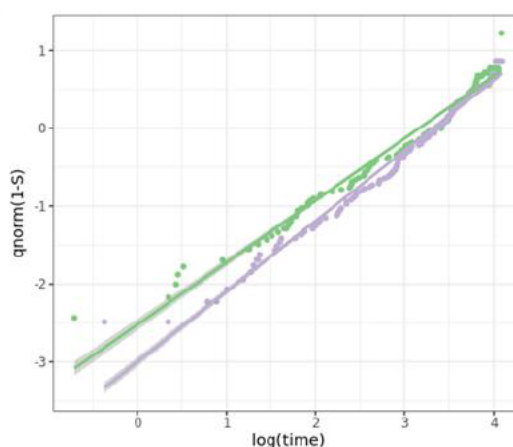
Arm — Placebo + Fulvestrant — Capivasertib + Fulvestrant



Arm — Placebo + Fulvestrant — Capivasertib + Fulvestrant

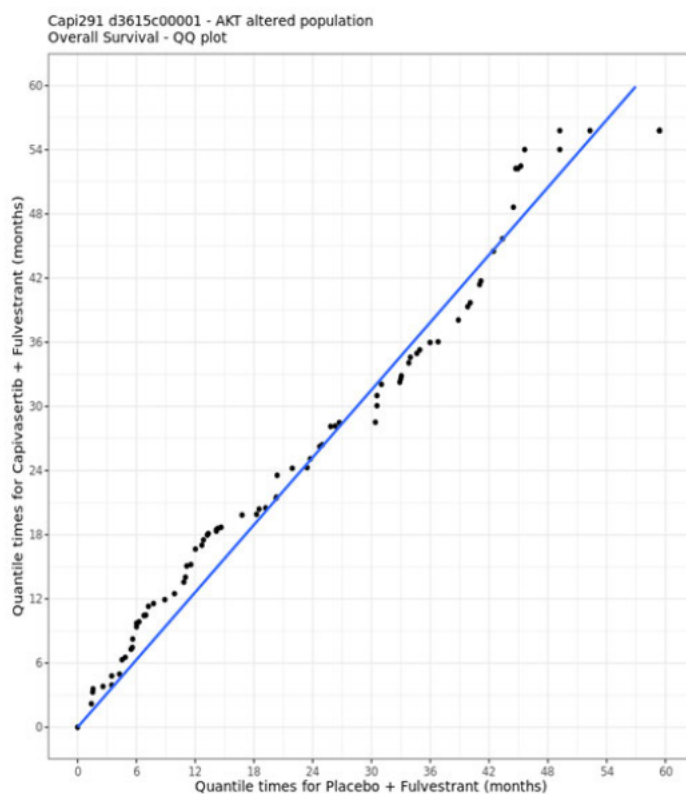
Log normal vs. log time

Arm — Placebo + Fulvestrant — Capivasertib + Fulvestrant

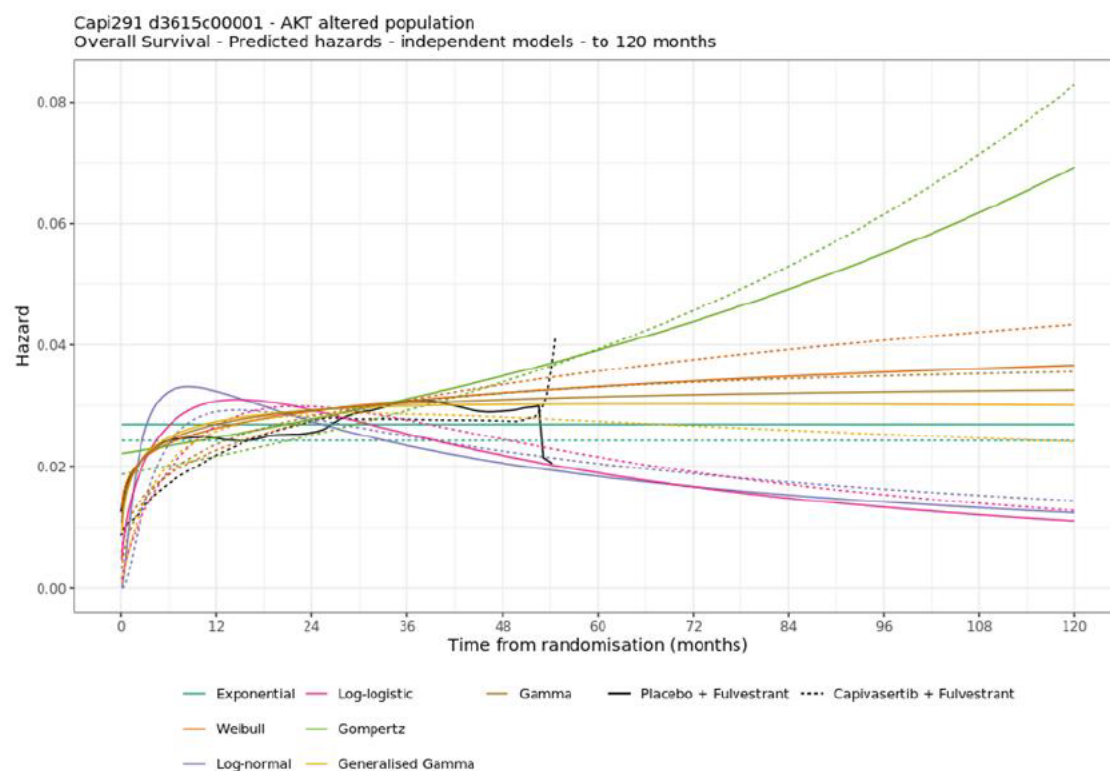


Arm — Placebo + Fulvestrant — Capivasertib + Fulvestrant

Figur 48. Log-kumulativ hasard, log-odds og log-normal, samt plottet vs. log tid for OS i MT-populasjonen (kilde: innsendt dokumentasjon).

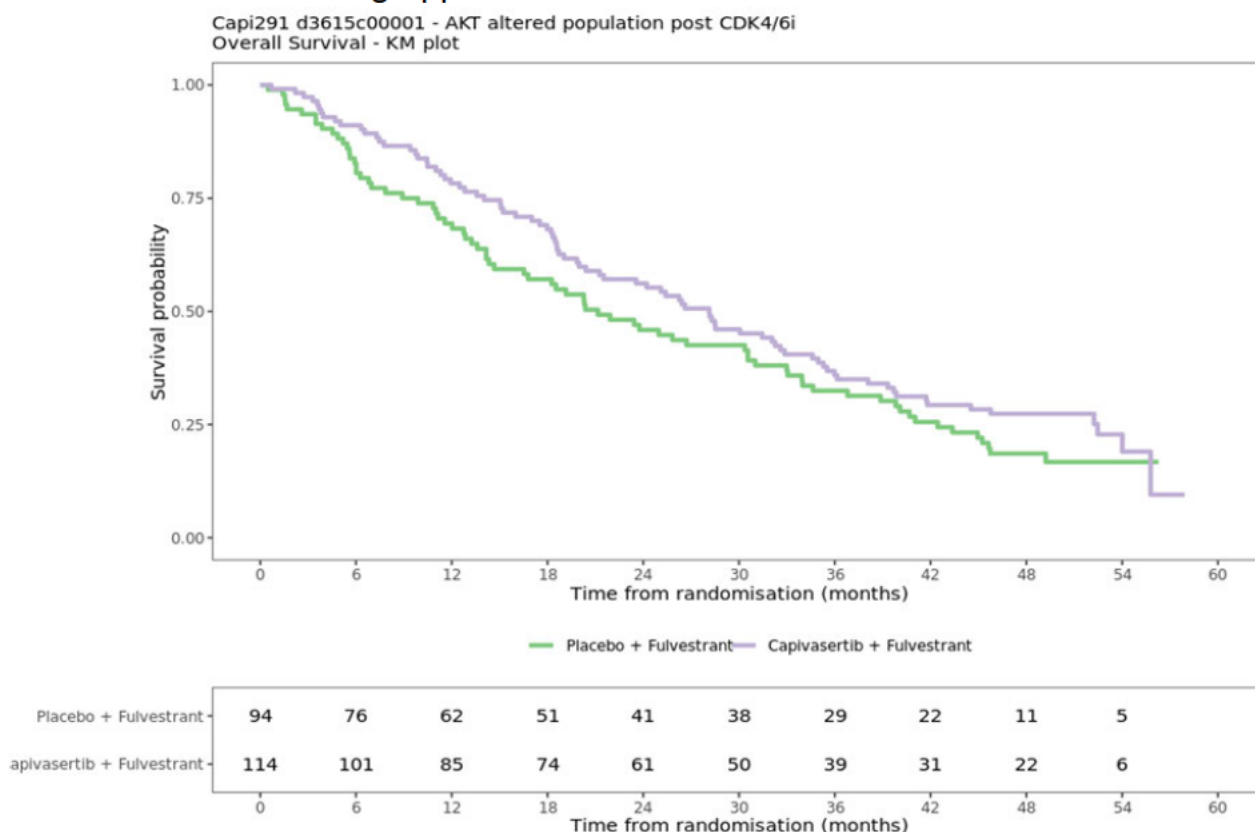


Figur 49. Kvantil-kvantil plot for OS i MT-populasjonen (kilde: innsendt dokumentasjon).



Figur 50. Forespeilede hasarder vs. glattede faktiske OS-hasarder for begge behandlingsarmene i MT-populasjonen (kilde: innsendt dokumentasjon).

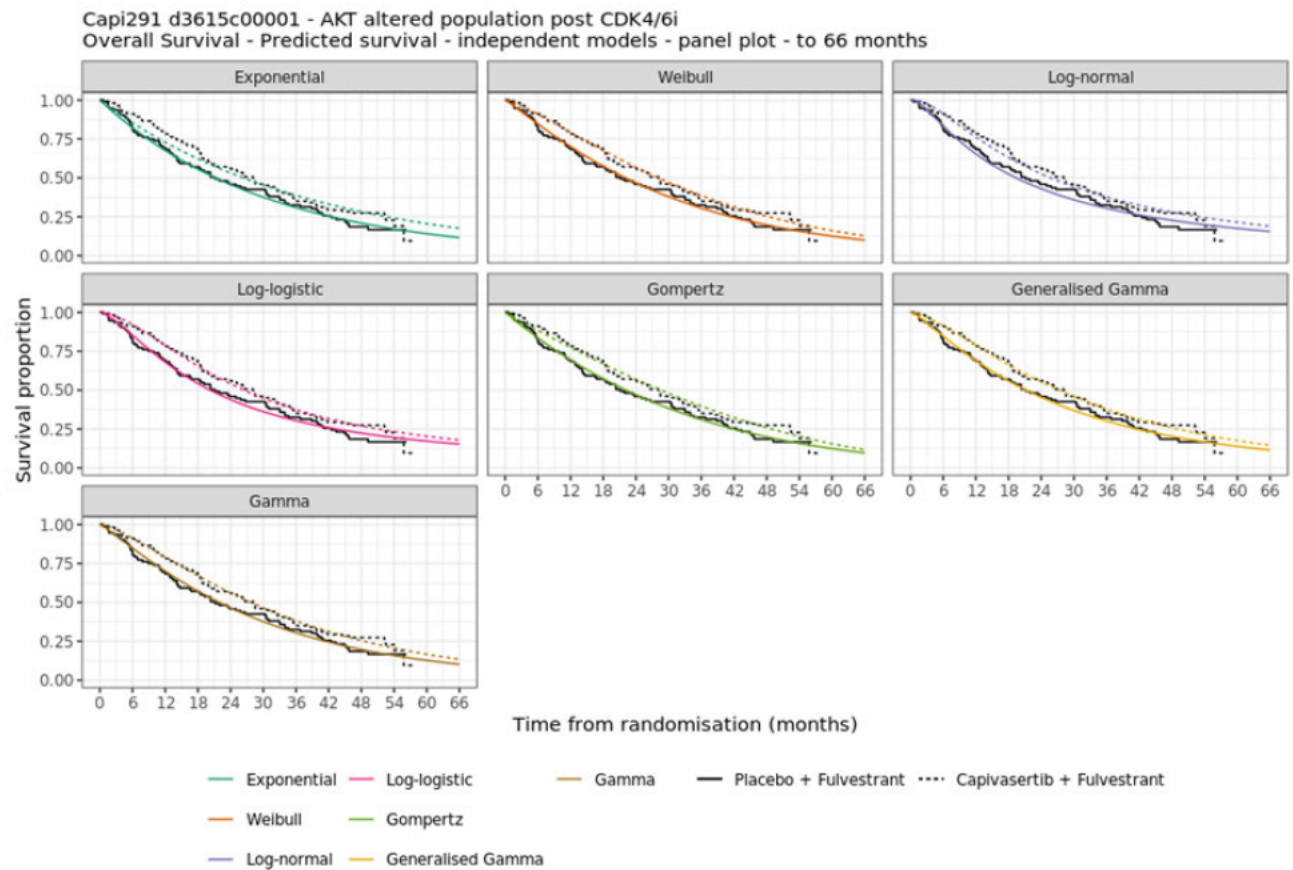
CDK4/6-hemmer-undergruppen



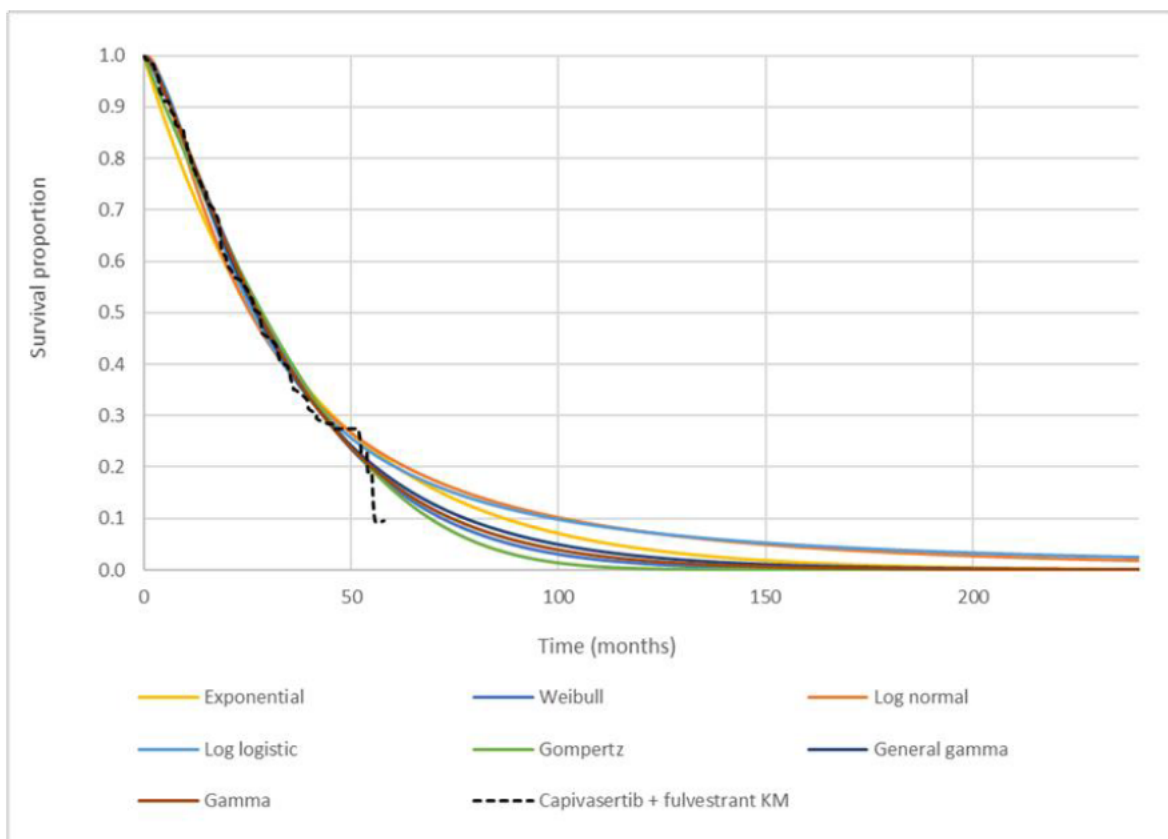
Figur 51. CAPitello-291 OS KM-kurver for CDK4/6-hemmer-undergruppen (kilde: innsendt dokumentasjon).

Tabell 45. AIC- og BIC-verdier for de uavhengige parametriske overlevelsesmodellene tilpasset DCO3-OS-dataene for CDK4/6-hemmer-undergruppen (kilde: innsendt dokumentasjon).

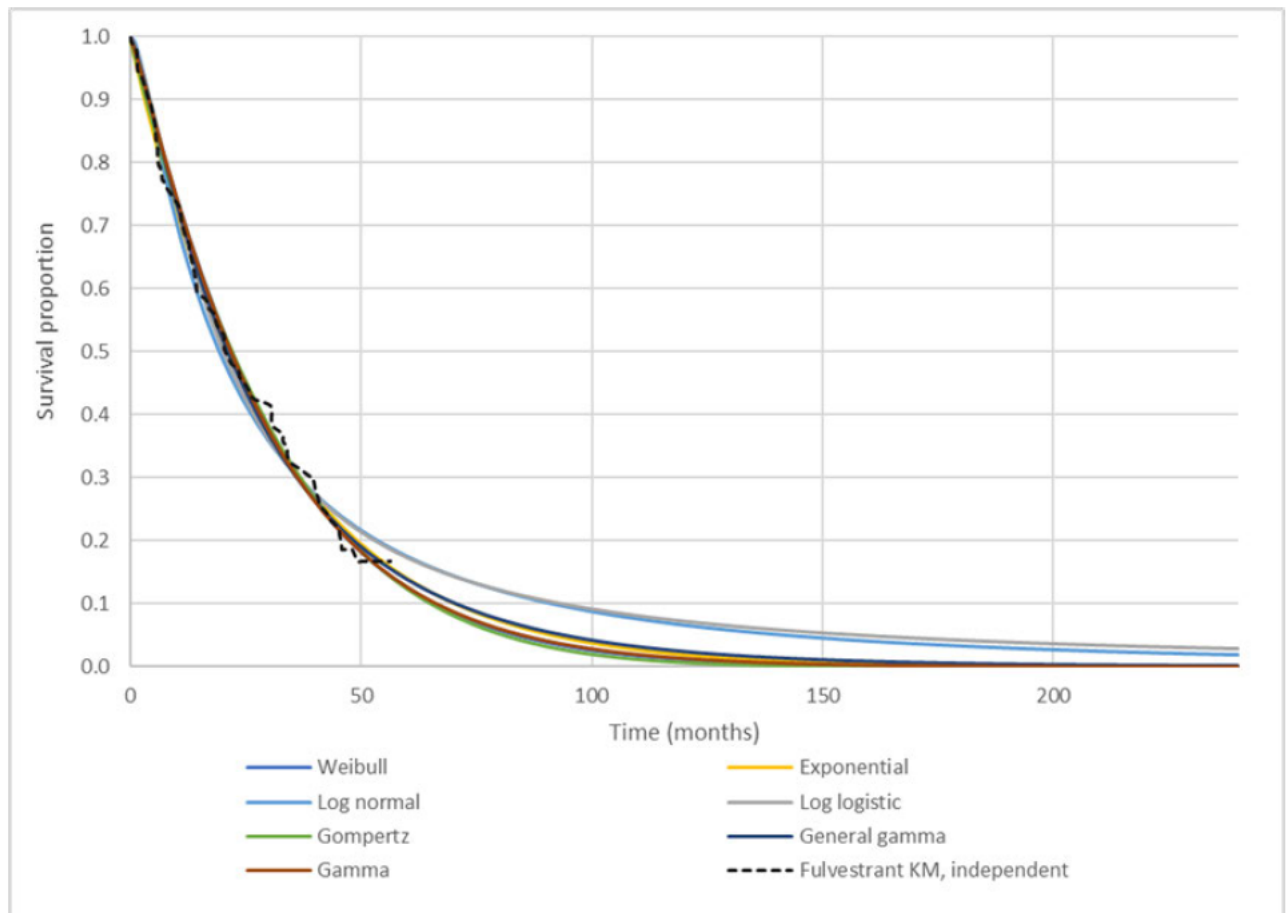
Modell	CDK4/6-hemmer-undergruppen	
	AIC (rangering)	BIC (rangering)
Kapivasertib + fulvestrant		
Ekspontentiell	771.8 (7)	774.5 (4)
Weibull	767.5 (2)	773.0 (2)
Log-normal	770.4 (6)	775.9 (6)
Log-logistisk	767.8 (3)	773.3 (3)
Gompertz	770.3 (5)	775.8 (5)
Generalisert gamma	768.8 (4)	777.0 (7)
Gamma	767.0 (1)	772.5 (1)
Fulvestrant monoterapi		
Ekspontentiell	656.6 (1)	659.2 (1)
Weibull	657.8 (3)	662.9 (3)
Log-normal	660.4 (7)	665.4 (6)
Log-logistisk	659.7 (6)	664.8 (5)
Gompertz	658.2 (4)	663.3 (4)
Generalisert gamma	659.3 (5)	666.9 (7)
Gamma	657.6 (2)	662.7 (2)



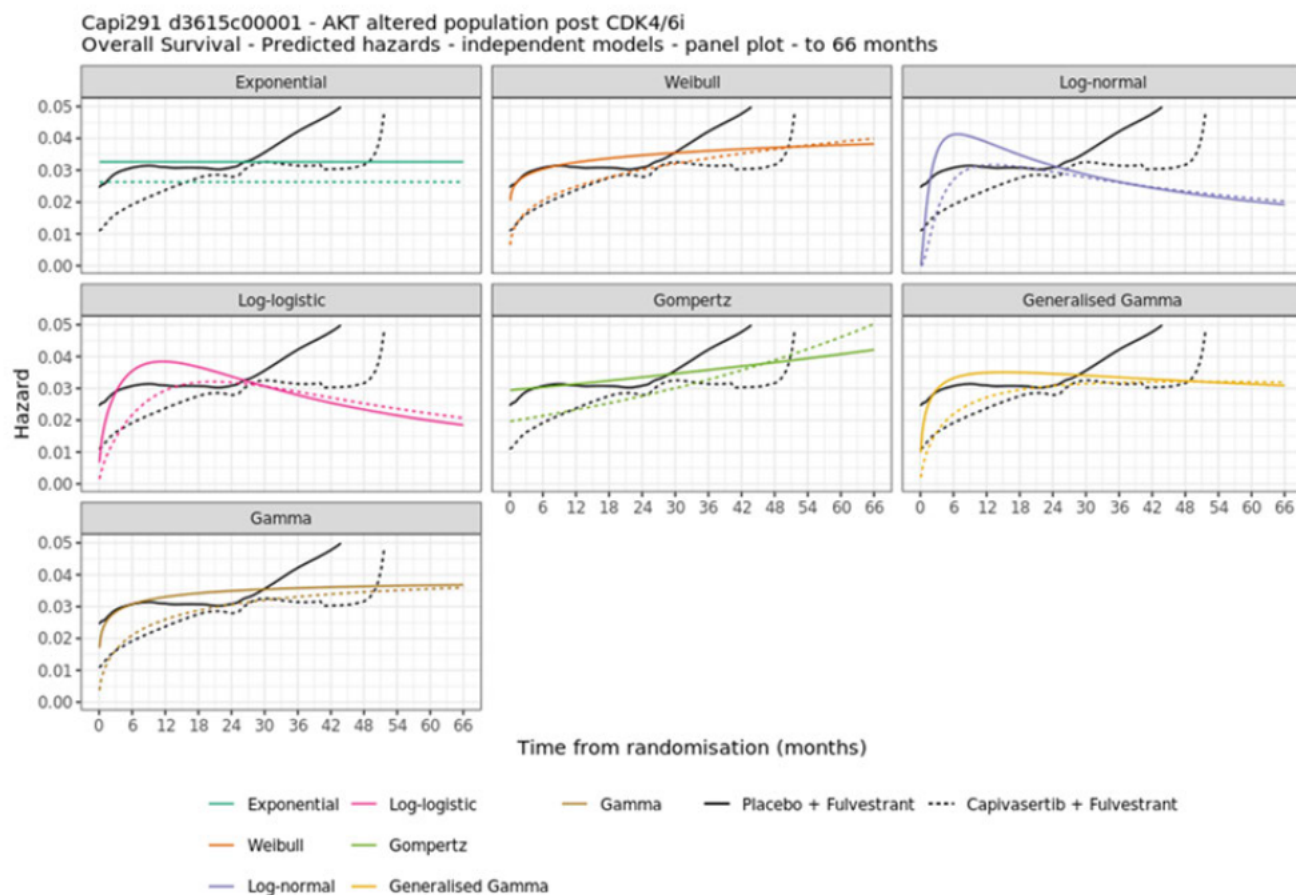
Figur 52. OS KM-kurve og parametriske modeller - kapivasertib + fulvestrant og fulvestrant monoterapi for CDK4/6-hemmer-undergruppen (kilde: innsendt dokumentasjon).



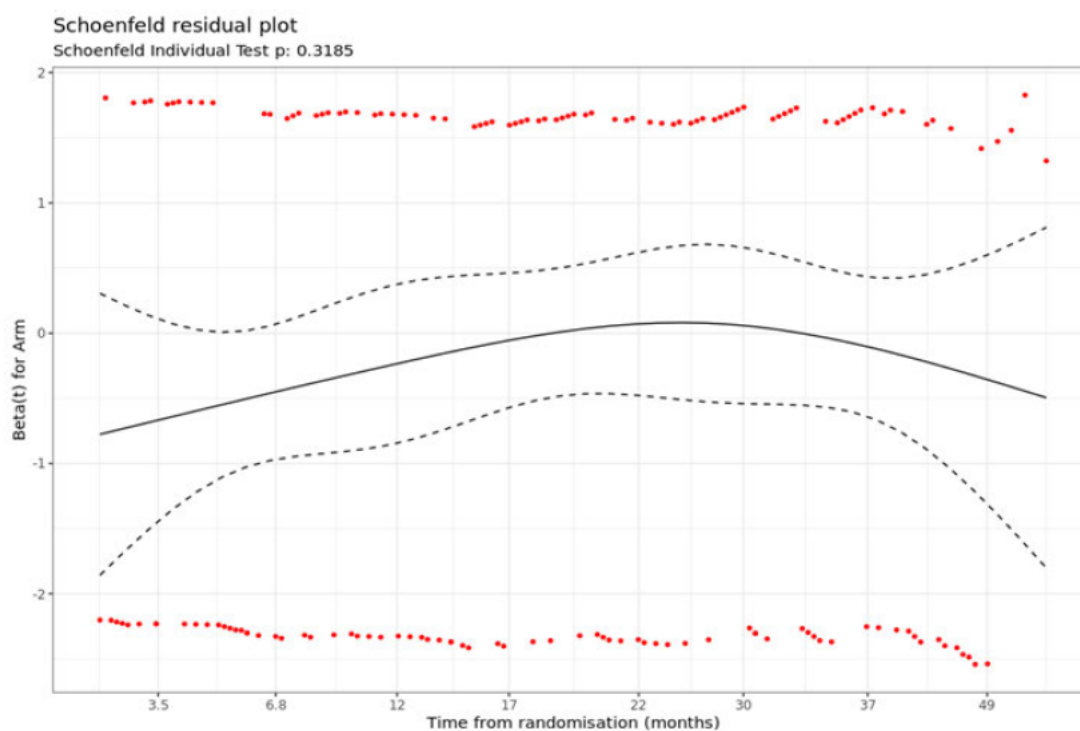
Figur 53. Tilpasning av de parametriske overlevelsesmodellene til kapivasertib + fulvestrant-armen i CDK4/6-hemmer-undergruppen (kilde: innsendt dokumentasjon).



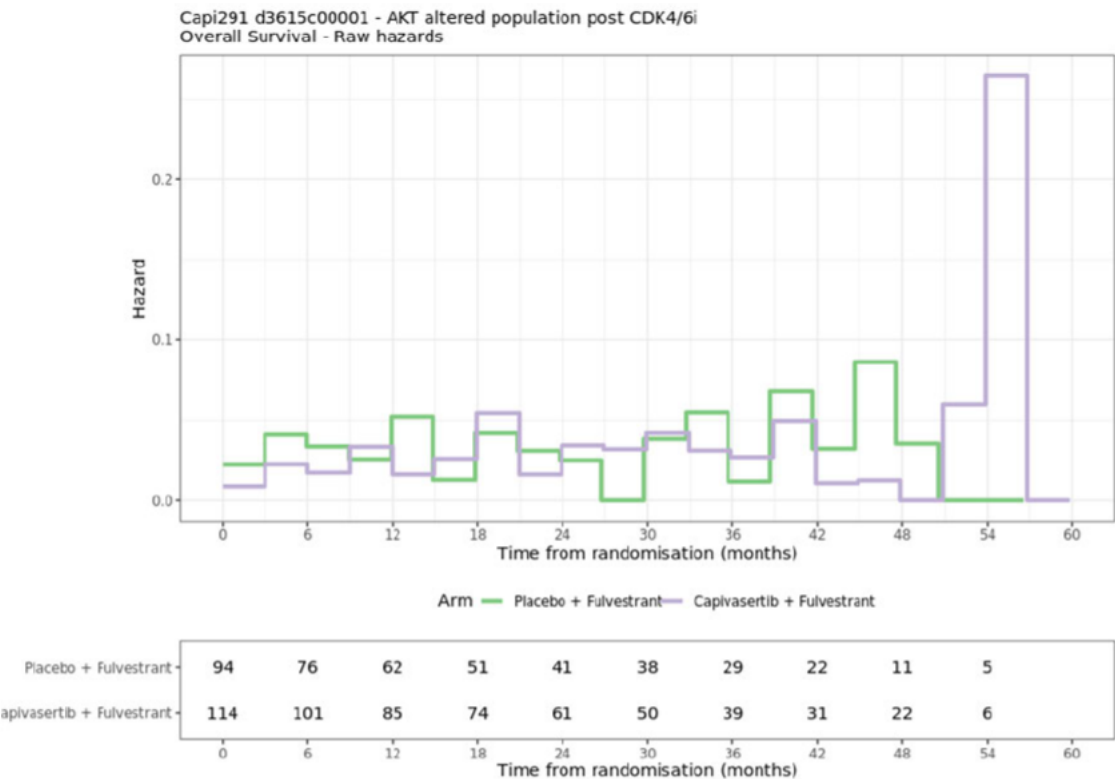
Figur 54. Tilpasning av de parametriske overlevelsesmodellene til placebo + fulvestrant-armen i CDK4/6-hemmer-undergruppen (kilde: innsendt dokumentasjon).



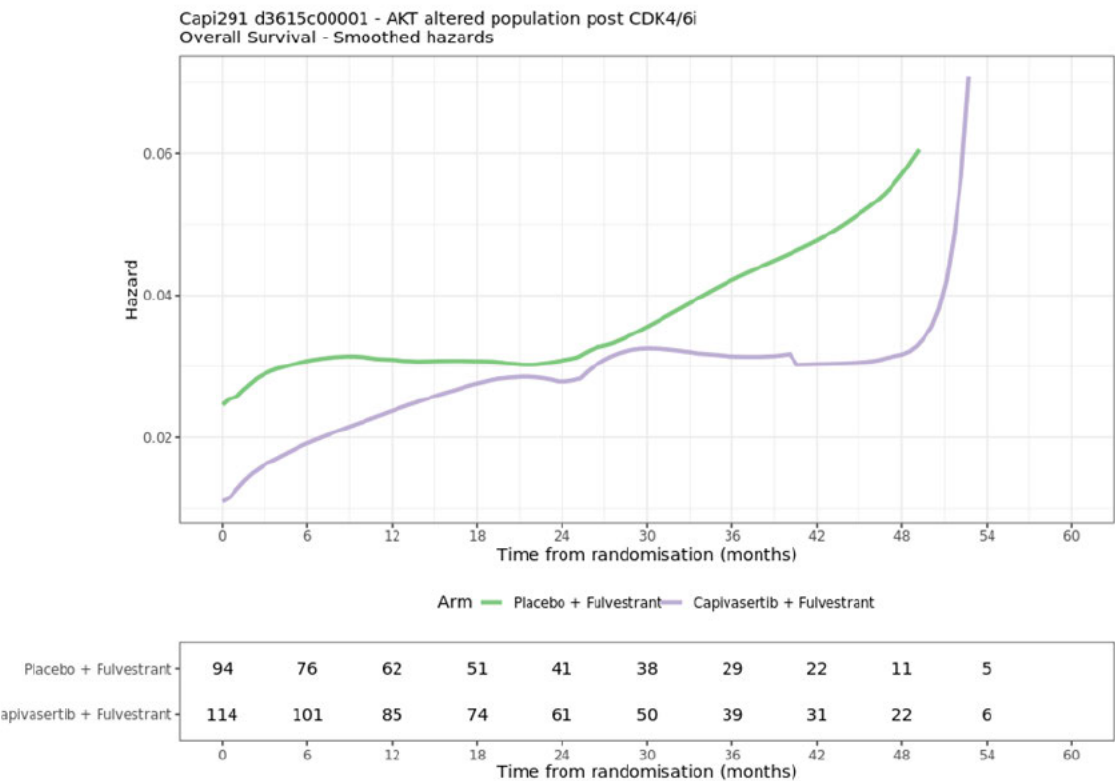
Figur 55. Glattede hasarder og parametriske modeller for kapivasertib + fulvestrant og for fulvestrant monoterapi for CDK4/6-hemmer-undergruppen (kilde: innsendt dokumentasjon).



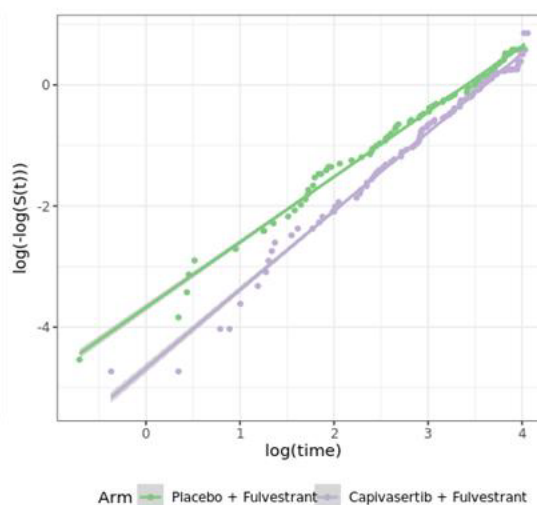
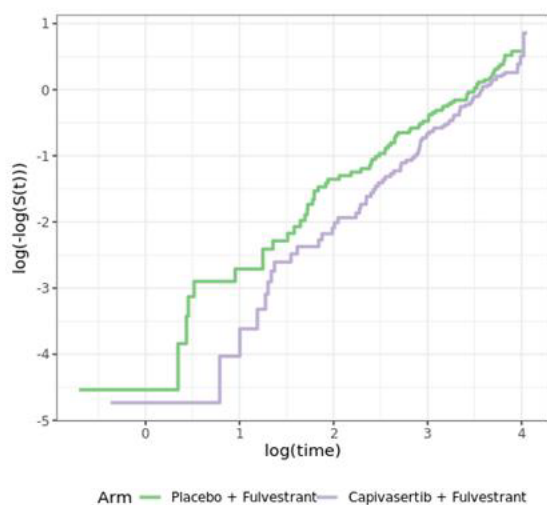
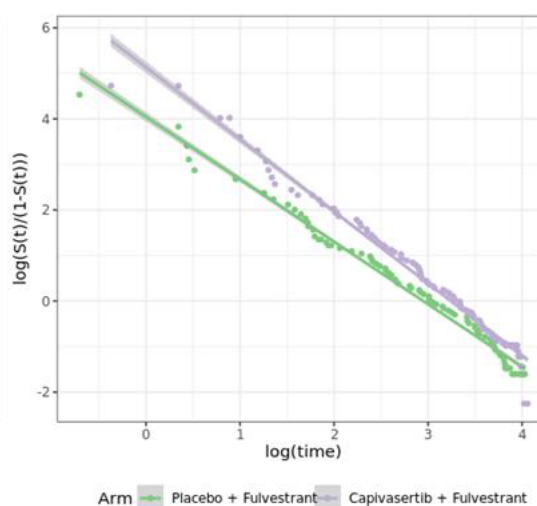
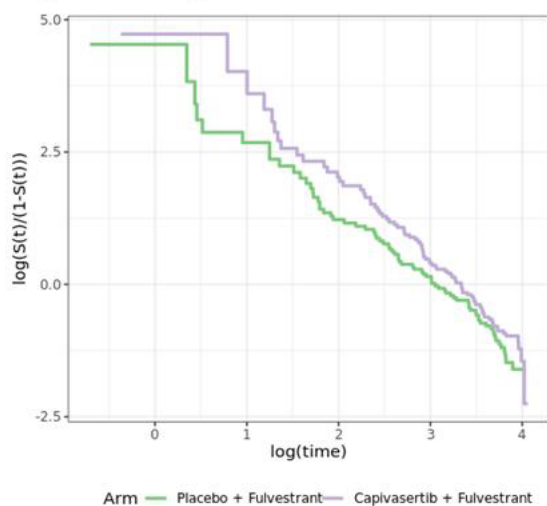
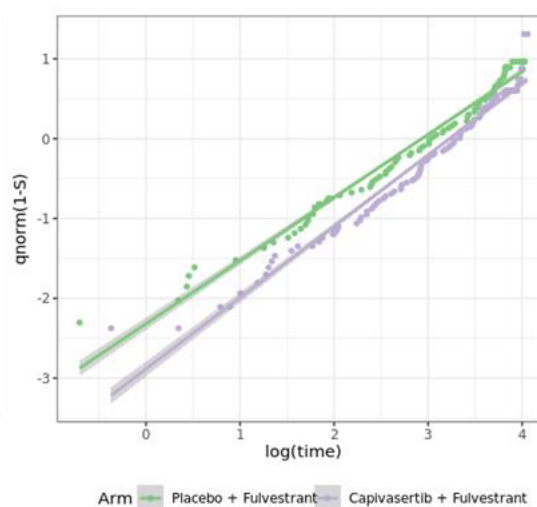
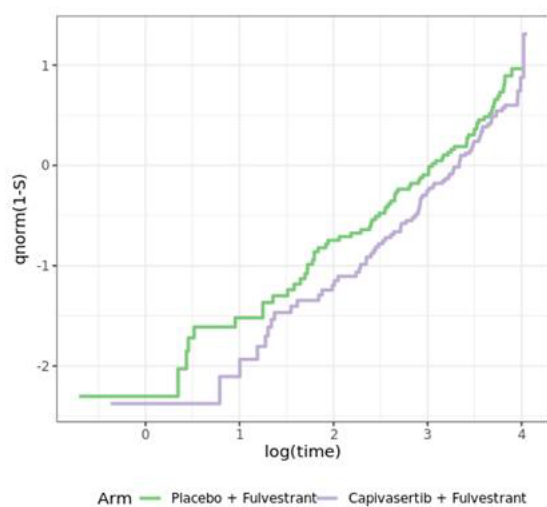
Figur 56. OS Schoenfeld residualplot for CDK4/6-hemmer-undergruppen (kilde: innsendt dokumentasjon).



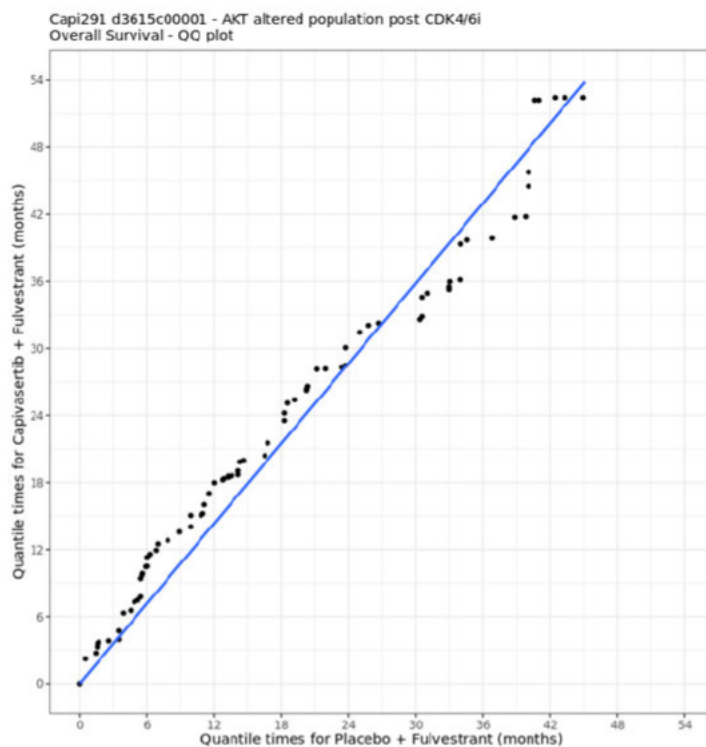
Figur 57. Uglattede hasarder for OS i CDK4/6-hemmer-undergruppen (kilde: innsendt dokumentasjon).



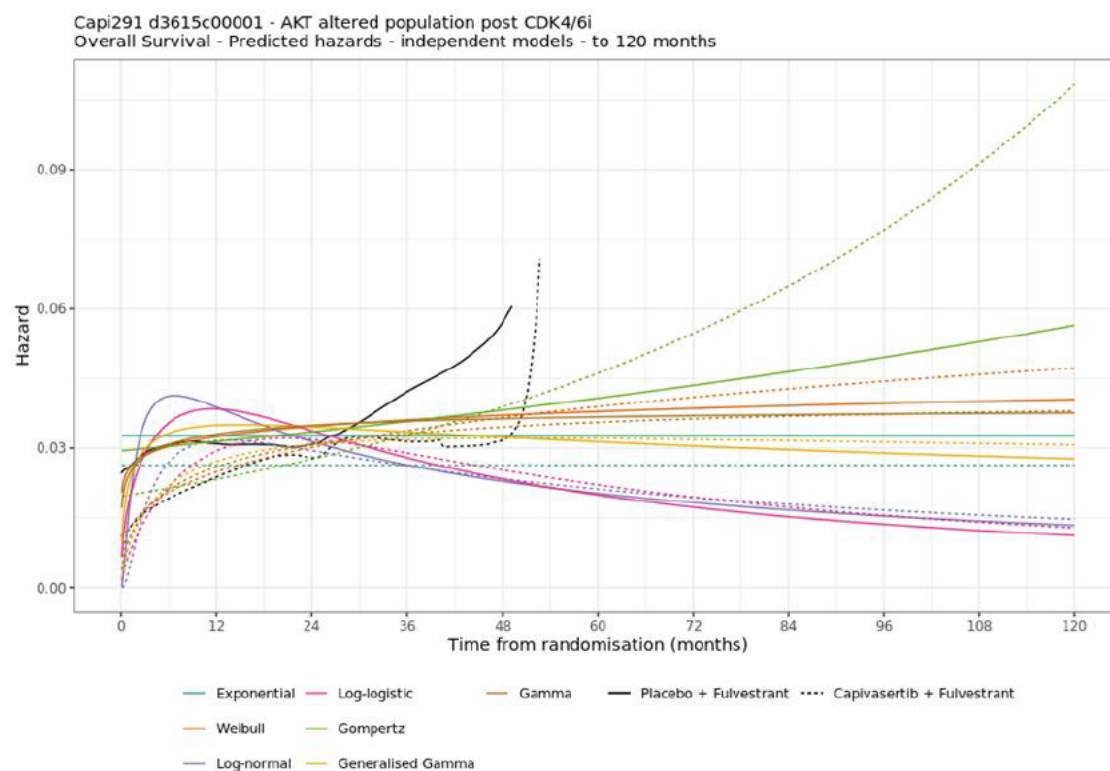
Figur 58. Glattede hasarder for OS i CDK4/6-hemmer-undergruppen (kilde: innsendt dokumentasjon).

Log cumulative hazards vs. log time**Log odds vs. log time****Log normal vs. log time**

Figur 59. Log-kumulativ hasard, log-odds og log-normal, samt plottet vs. log tid for OS i CDK4/6-hemmer-undergruppen (kilde: innsendt dokumentasjon).

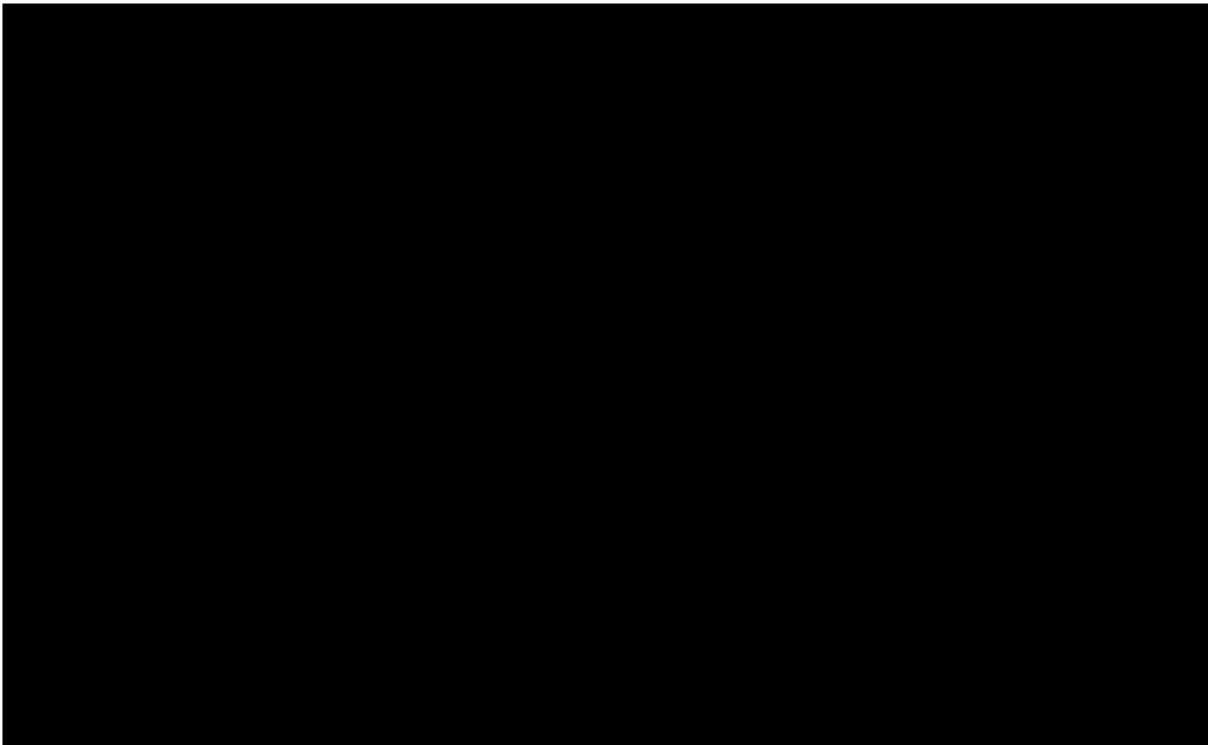


Figur 60. Kvantil-kvantil plot for OS i CDK4/6-hemmer-undergruppen (kilde: innsendt dokumentasjon).



Figur 61. Forespeilede hasarder vs. glattede faktiske OS-hasarder for begge behandlingsarmene i CDK4/6-hemmer-undergruppen (kilde: innsendt dokumentasjon).

Appendiks 2: Real World Evidence (RWE) studier



Figur 62. Danish and Finnish *rwOS* for 2L Fulvestrant and 2L ET monotherapy treated patients after progression on 1L CDK4/6i, respectively vs CAPItello-291 Fulvestrant OS for the AKT pathway altered post-CDK4/6i subgroup (DCO3)

Tabell 46. Patient characteristics of the RWE cohorts and the CAPItello291 Fulvestrant treated AKT altered, post-CDK4/6i subgroup (kilde: innsendt dokumentasjon)

Patient characteristics	CAPItello291 Fulvestrant AKT altered, post- CDK4/6i subgroup	Danish RWE 2L Fulvestrant, post 1L CDK4/6i	Finnish RWE 2L ET monotherapy, post 1L CDK4/6i
N	94		45
% Prior CDK4/6i	100%		100%
Median age at 2L Fulvestrant initiation (years)	58		
% 1L CDK 4/6i duration > 12 months	53.2%		
Median months to 2L treatment with 1L CDK 4/6i (months)	14.4		
Median age at 2L treatment initiation (years)	58 (range: 34, 81)		75 (IQR: 67, 81)
Median age at 1L CDK4/6i initiation (years)	56.4		73 (IQR: 67, 80)

Appendiks 3: Dokumentasjon av livskvalitet

Tabell 47. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av AstraZeneca, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet

Krav til dokumentasjon iht. DMPs retningslinjer	Leveret av AstraZeneca?
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
Håndtering av manglende data, inkludert beskrivelse av ev. mønster, forutsetninger bak og metoder for imputering, skal være redegjort for	Ja

Tabell 48. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av AstraZeneca, 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	Leveret av AstraZeneca?
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

Appendiks 4: Kostnader

Ressurs	Enhetskostnad (NOK)	Kilde
Lege – allmennpraktiserende	990	DMPs enhetskostnadsdatabase v1.7.
Lege – spesialist	1 198	
Sykepleier	658	
Spesialsykepleier	705	
Blodprøve	149	
Subkutan administrasjon	278	
Intravenøs administrasjon	3 778	
Pasientreise	890	
Verdien av pasientens tid (1 time)	334	
Livets slutfase	81 044	
CT pakke to regioner (toraks og abdomen)	7 000	Akershus Universitetssykehus - Prisliste for eksterne prosjekter ved Bildediagnostisk avdeling
MR totalcolumna	4 250	
Enhetsrefusjon for somatikk 2026	55 704	https://www.helsedirektoratet.no/tilskudd-og-finansiering/finansiering/innsatsstyrt-finansiering-isf
182 Øsofagitt, gastroenteritt og diverse >17 år m/bk (kostnadsvekt 0,961)	53 532	
806P Mindre gastroenterologisk abdominal prosedyre (kostnadsvekt 0,066)	3 677	
809T Mindre hudprosedyre (kostnadsvekt 0,071)	3 955	
910A Poliklinisk konsultasjon vedrørende diabetes mellitus (kostnadsvekt 0,044)	2 451	

816R Transfusjon av fullblod eller røde blodlegemer (kostnadsvekt 0,111)	6 183	
--	-------	--

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 sentrale forutsetninger i analysen, ba. estimerer for langtidsoverlevelse og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis. 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 sin kommentar til hurtig metodevurdering (ID2024_010) av kapivasertib (Truqap) i kombinasjon med fulvestrant til behandling av voksne med østrogenreseptor (ER)-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med én eller flere PIK3CA/AKT1/PTEN-forandringer etter tilbakefall eller progresjon under eller etter et endokrin-basert regime

AstraZeneca anerkjenner jobben Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har gjort ifm. revurderingen av ID2024_010/kapivasertib. Rapporten viser tydelig at pasienter med ER+/HER2-brystkreft har en alvorlig prognose, hvor pasienten mister nesten 20 gode leveår i gjennomsnitt, og at det er et stort behov for nye behandlinger. De norske retningslinjene viser også til kapivasertib som en lovende behandlingsmulighet for disse pasientene⁴

Etter AstraZenecas vurdering gir den oppdaterte metodevurderingen et vesentlig bedre beslutningsgrunnlag enn den opprinnelige vurderingen. Dette skyldes i hovedsak to forhold:

- 1) Nye analyser basert på oppdaterte og mer modne data fra CAPItello-291-studien bekrefter behandlingseffekten av kapivasertib og reduserer usikkerheten i analysene sammenlignet med den opprinnelige metodevurderingen.
- 2) DMP presenterer nå to hovedanalyser, hvorav én er basert på pasienter som tidligere har fått behandling med CDK4/6-hemmer. Dette er en viktig endring i beslutningsgrunnlaget. Tilbakemeldinger fra kliniske eksperter tilsier at det store flertallet av pasientene som er aktuelle for behandling med kapivasertib, tidligere vil ha mottatt en CDK4/6-hemmer i kombinasjon med endokrin behandling i førstelinje. De tilgjengelige effektdataene indikerer også at behandlingsgevinsten ved kapivasertib er størst hos pasienter som tidligere har fått behandling med en CDK4/6-hemmer⁵. Det er videre enighet mellom de kliniske ekspertene AstraZeneca har konsultert i denne saken og de kliniske ekspertene DMP har innhentet innspill fra i metodevurderingen, om at denne populasjonen er den mest relevante for norsk klinisk praksis. Etter AstraZenecas vurdering bør analysen for denne pasientgruppen derfor tillegges avgjørende vekt i beslutning om innføring. Dette understøttes også av at beslutninger i England⁶ og Danmark⁷, har lagt til grunn en pasientpopulasjon som tidligere har mottatt CDK4/6-hemmer i førstelinje.

Avsluttende merknader:

Truqap har, i Capitello-291-studien^{5,8}, vist signifikant bedre effekt- og sikkerhetsprofil enn dagens standardbehandling, som den første studien hvor de fleste pasientene allerede hadde fått en CDK 4/6-hemmer. Nye analyser fra DMP, basert på oppdaterte data fra CAPItello-291, bekrefter behandlingseffekten av kapivasertib og bidrar til et sikrere analysegrunnlag. I tillegg fremhever DMP nå resultater for pasienter som tidligere har fått CDK4/6-hemmer i førstelinje som en hovedanalyse, i tråd med innspill fra det kliniske fagmiljøet.

Oppsummert mener AstraZeneca at Beslutningsforum nå, basert på den oppdaterte metodevurderingen, har et mer robust og klinisk relevant grunnlag for å vurdere innføring av Truqap enn ved forrige behandling. AstraZeneca mener at beslutningen om innføring bør baseres på analysen av pasientgruppen som tidligere har

⁴ Helsedirektoratet, Brystkreft – handlingsprogram, <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/brystkreft--handlingsprogram>

⁵ Rugo HS, et al. Capivasertib (C) and fulvestrant (F) for patients (pts) with HR+/HER2_ advanced breast cancer (ABC): final overall survival (OS) results from the phase 3 CAPItello-291 trial. Presented at: 2025 ESMO Breast Cancer Congress. May 6-8, 2026; Berlin, Germany. Abstract 417O.

⁶ NICE, Capivasertib with fulvestrant for treating hormone receptor-positive HER2-negative advanced breast cancer after endocrine treatment, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1063>

⁷ <https://filer.medicinraadet.dk/media/w10ftqjt/medicinradets-vurdering-af-capivasertib-til-erplus-her2-negativ-lokalt-fremskreden-eller-metastatisk-brystkraeft-vers-1-0-x.pdf>

⁸ Hugo RS et al Capivasertib and fulvestrant for patients with hormone receptor-positive advanced breast cancer: characterization, time course, and management of frequent adverse events from the phase III CAPItello-291 study, ESMO Open. 2024 Sep;9(9):103697, doi: 10.1016/j.esmoop.2024.103697

fått CDK4/6-hemmer, og ber om at det fattes en beslutning så raskt som mulig, slik at aktuelle pasienter med et betydelig umøtt medisinsk behov kan få tilgang til et legemiddel med dokumentert effekt.

For ytterligere kommentarer vises det til våre kommentarer til den opprinnelige rapporten fra 2025.