

Metodevurdering av enkeltlegemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

Trastuzumabderukstekan (Enhertu)

ID2022_123

Enhertu som monoterapi til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastaserende HER2-lav brystkreft som har fått tidligere kjemoterapi ved metastaserende sykdom eller fått sykdomstilbakefall under eller innen 6 måneder etter fullført adjuvant kjemoterapi.

Vurdering av innsendt dokumentasjon

09.07.2023

Statens legemiddelverk

Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, nyemetoder.no.

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

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

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

Noe av informasjonen i Legemiddelverkets rapporter kan være taushetsbelagt. Legemiddelverket vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på Legemiddelverkets hjemmesider (www.legemiddelverket.no).

Enkel oppsummering

Hva er Enhertu (trastuzumabderukstekan)?

Enhertu er et legemiddel til behandling av pasienter som har brystkreft med spredning. For å kunne bruke Enhertu, må kreftcellene produsere visse mengder av proteinet HER2. HER2 sitter på overflaten av kreftcellene og gjør at kreftcellene vokser raskere. Pasienter med HER2-positiv brystkreft med spredning kan allerede få behandling med Enhertu i det offentlige helsevesenet. Det som er nytt nå, er at Enhertu blir vurdert for pasienter med HER2-lav brystkreft. HER2-lav er en relativt ny definisjon innenfor brystkreftfeltet og denne gruppen har frem til nå vært definert som HER2-negativ. Ved HER2-lav brystkreft produseres mindre mengder HER2 enn ved HER2-positiv brystkreft.

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

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

Hva er brystkreft? Du kan lese om brystkreft på helsenorge.no.

Hvor alvorlig er sykdommen?

Det er alvorlig å få brystkreft som sprer seg til andre deler av kroppen eller ikke kan opereres vekk. Pasientene lever kortere og har en dårligere livskvalitet sammenlignet med resten av Norges befolkning. Pasienter med brystkreft som har spredd seg har også en dårligere prognose enn brystkreftpasienter totalt sett, og sykdommen kan som regel ikke helbredes.

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

Denne metodevurderingen gjelder voksne pasienter:

- Med HER2-lav brystkreft som har spredd seg til andre deler av kroppen og/eller ikke kan opereres vekk, og
- Som har forsøkt én eller flere behandlinger med cellegift etter at kreften har spredd seg.

Dette utgjør omtrent 240 pasienter i Norge i året.

Hvordan virker Enhertu?

Enhertu binder seg til HER2 på kreftceller og frigir en cellegift som forårsaker celledød. Dette kan bremse vekst av brystkreften. I Norge i dag benyttes andre typer cellegift for å behandle disse pasientene. Ulike varianter av cellegift er sammenligningsgrunnlaget når vi vurderer nytten av Enhertu.

Hvordan er nytten av behandlingen undersøkt?

En klinisk studie har undersøkt nytten av og risikoen med Enhertu til behandling av HER2-lav brystkreft som har spredd seg til andre deler av kroppen. Studien ble gjennomført på 557 personer i pasientgruppen spesifisert ovenfor. I studien ble pasientene tilfeldig valgt ut til å få behandling enten med Enhertu eller med cellegift. Studien sammenligner hvor lang tid pasientene i de to gruppene lever uten tilbakefall av kreften, hvor lenge pasientene lever totalt sett, hvordan behandlingen påvirker livskvalitet og hvilke bivirkninger de opplever.

Studien er ikke ferdig ennå, og pasientene har foreløpig blitt fulgt opp i overkant av et år. Resultatene viser at pasientene som fikk behandling med Enhertu levde lengre uten tilbakefall av sykdommen enn pasientene som fikk cellegift. I «typiske» tilfeller (median) levde pasientene som fikk behandling med

Enhertu 9,9 måneder uten tilbakefall mot 5,1 måneder for de som fikk cellegift. Overlevelsestid uten tilbakefall sier ikke nødvendigvis noe om hvor lenge pasienten lever totalt sett, men det er sannsynlig at pasienter som får Enhertu lever lengre etter behandling sammenlignet med de som får cellegift. Det ser ut til å være litt flere bivirkninger ved behandling med Enhertu enn ved behandling med cellegift.

Legemiddelfirmaet Daiichi-Sankyo/AstraZeneca har laget en modell for å beregne hvordan behandling med Enhertu påvirker sykdommen og livskvaliteten til pasientene omfattet av denne metodevurderingen. Modellen prøver å forutsi hva slags effekt behandlingen har så lenge pasientene lever.

Legemiddelverkets vurdering av dokumentasjonen

Legemiddelverket har vurdert studien og beregningsmodellen som legemiddelfirmaet Daiichi-Sankyo/AstraZeneca har laget.

Den kliniske studien er av god kvalitet, og egnet for metodevurderingen. Legemiddelverket har vurdert en rekke forutsetninger som Daiichi-Sankyo/AstraZeneca har gjort for å forutsi hvor god effekt pasientene har av Enhertu. Legemiddelverket mener det er noen utfordringer ved å vurdere hvilken nytte behandlingen med Enhertu vil ha for norske pasienter over tid når det gjelder å hindre død fordi oppfølgingstiden i studien er kort. Legemiddelverket har brukt innspill fra brystkreftspesialister i Norge for å vurdere hva disse svakheterne betyr for analysene våre, og derfor mener vi at vi kan akseptere usikkerhetene knyttet til utfordringene over.

Hva koster Enhertu?

Enhertu doseres ut ifra kroppsvekt, og gis intravenøst på sykehuset hver 3. uke. Daiichi-Sankyo/AstraZeneca har satt prisen på Enhertu slik at det koster om lag 90 000 kroner (maksimal pris med moms) for en måneds legemiddelbehandling med Enhertu for en person på 74 kg (rundet opp til nærmeste hele dose). I tillegg kommer kostnader for intravenøs infusjon, oppfølging hos spesialist og annen støttebehandling, slik som behandling av eventuelle bivirkninger. Daiichi-Sankyo/AstraZeneca har tilbudt en konfidensiell rabatt på Enhertu.

Hva er forholdet mellom nytte og kostnad?

Dokumentasjonen tyder på at pasienter som behandles med Enhertu lever lenger uten tilbakefall. Effekten er god i oppfølgingsperioden, men vi vet ikke nok om langtidseffekten. Det må vi ta hensyn til når vi vurderer forholdet mellom nytte og kostnad.

Legemiddelprisen per pasient er om lag 90 000 kroner per måned. Det tilsvarer rundt 1 million kroner hvert år. Pasientene får behandling så lenge den virker, det betyr frem til sykdommen forverrer seg (progresjon). For å kunne vurdere nytte og kostnad må vi beregne og sammenligne kostnad og effekt ved behandling med Enhertu med kostnad og effekt av dagens standardbehandling, som er andre typer kjemoterapi. Dette presenteres som hvor mye det koster at pasientene skal vinne et «godt leveår»¹ ved behandling med Enhertu sammenlignet med dagens standardbehandling. Med et godt leveår mener vi ett år helt uten sykdom. Dette er en standardisert måte å regne på som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som blir brukt mot ulike sykdommer.

¹ På fagspråket heter det «kvalitetsjustert leveår»

Selv med god behandling vil ikke sykdommen kunne kureres. En person med metastatisk brystkreft vil derfor kunne oppleve lavere livskvalitet enn en person helt uten sykdom. En pasient som får behandling med Enhertu kan i gjennomsnitt få 0,72 ekstra «gode leveår». Vi har beregnet at kostnaden for et «godt leveår» ved behandling med Enhertu vil være rundt 1,3 millioner kroner uten konfidensiell rabatt.

Hvem avgjør om Enhertu skal tas i bruk?

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

Sammendrag

Metode

Metodevurdering av legemiddelet Enhertu (trastuzumabderukstekan). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Daichii Sankyo/AstraZeneca.

Bestilling		ID2022_123
Bestillingsordlyd	En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte-vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for trastuzumabderukstekan (Enhertu) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastaserende HER2-lav brystkreft som har fått tidligere kjemoterapi ved metastaserende sykdom eller fått sykdomstilbakefall under eller innen 6 måneder etter fullført adjuvant kjemoterapi.	
Legemiddelfirma	Daichii Sankyo/AstraZeneca	
Preparat	Enhertu	
Virkestoff	Trastuzumabderukstekan (T-DXd)	
ATC-kode	L01F D04	
Aktuell indikasjon	Enhertu som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastaserende HER2-lav brystkreft som har fått tidligere kjemoterapi ved metastaserende sykdom eller fått sykdomstilbakefall under eller innen 6 måneder etter fullført adjuvant kjemoterapi (se pkt 4.2). Punkt 4.2 i produktomtalen beskriver følgende: Pasienter behandlet med trastuzumabderukstekan skal ha dokumentert HER2-lav tumorstatus, definert som en skår på IHC 1+ eller IHC 2+/ISH-, undersøkt med CE-merket medisinsk utstyr til IVD. Hvis CE-merket IVD ikke er tilgjengelig, skal HER2-status undersøkes med en annen validert test.	
Virkningsmekanisme	Trastuzumabderukstekan (T-DXd) er et antistoff-legemiddelkonjugat som består av antistoffet trastuzumab festet til derukstekan som er en cellegift. Trastuzumab (T) binder til HER2 reseptorer på kreftceller, og frisetter derukstekan (DXd) både til målcellen og nærliggende celler som ikke nødvendigvis uttrykker HER2. Dette fører til utstrakt celledød.	
Dosering	5,4 mg/kg gitt som en intravenøs infusjon hver 3. uke (21-dagerssyklus) til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.	
Helseøkonomisk analyse vurdert av Legemiddelverket	Ja ☒ Type: Kostnad-per-QALY analyse (CUA) Nei ☐	

Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater i form av IKER og budsjett med disse konfidensielle prisene vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.
------------------------------------	--

Sykdom

Metastatisk eller inoperabel HER2-lav brystkreft	
Om sykdommen	Denne metodevurderingen omfatter pasienter med inoperabel eller metastatisk brystkreft som er HER2-lav, dvs. at kreftcellene uttrykker små mengder HER2 på celleoverflaten. HER2-lav er en relativt ny definisjon innenfor brystkreftfeltet og denne subgruppen har frem til nå vært definert som HER2-negativ og inkluderer både pasienter som er trippel negative og HR-positive. En norsk medisinsk fagekspert anslår andelen HER2-lav brystkreft i metastatisk sykdom til å være 45-55 % og i litteraturen rapporteres denne andelen til å være fra 53 % til 60 %.
Pasientgrunnlag i Norge	Norske medisinske fageksperter, som har gitt innspill til Legemiddelverket i denne metodevurderingen, estimerer at om lag 240 pasienter med HER2-lav metastatisk brystkreft per år kan være aktuelle for behandling med T-DXd.
Behandling i norsk klinisk praksis	Inoperabel/metastatisk brystkreft behandles individuelt. Aktuelle behandlingsformer er strålebehandling, endokrin behandling samt annen målrettet behandling og kjemoterapi. I henhold til indikasjon, er T-DXd ved HER2-lav brystkreft kun aktuell for pasienter som tidligere har blitt behandlet med kjemoterapi. Dagens standardbehandling for den aktuelle pasientgruppen er ytterligere kjemoterapi og flere ulike regimer kan være aktuelle. Behandlers valg av kjemoterapi er komparator i denne metodevurderingen.

Helseøkonomisk analyse

Beskrivelse av den helseøkonomiske analysen Legemiddelverket har lagt til grunn	
Populasjon	Pasienter med inoperabel eller metastatisk HER2-lav brystkreft som tidligere har mottatt kjemoterapi i metastatisk setting eller fått tilbakefall under eller innen seks måneder etter behandling med adjuvant kjemoterapi
Intervensjon	Trastuzumabderukstekan (T-DXd)
Komparator	Behandlers valg av kjemoterapi (TPC)
Resultater	QALYs, leveår, kostnader

Hovedkilde til effektdata	DESTINY-Breast04: randomisert (2:1 til intervensjon/komparator), aktiv-kontrollert, åpen, fase 3-studie
Analyseperspektiv	Helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livstid, tilsvarende 30 år

Resultatene fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, per pasient, diskontert og basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen, er følgende:

	T-DXd	TPC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 312 604	374 038	938 565
Totale QALYs	2,41	1,69	0,72
Totale leveår	2,91	2,06	0,86
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			1 305 795
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			1 093 371

I Daichii Sankyo/AstraZeneca sin grunnanalyse er merkostnad for T-DXd sammenliknet med behandlers valg av kjemoterapi basert på maksimal AUP uten mva.:

1 130 231 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

1 071 454 NOK per vunnet leveår.

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse fra Daichii Sankyo/AstraZeneca, og forutsetninger for denne. Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn er de samme som i grunnanalysen til Daichii Sankyo/AstraZeneca, bortsett fra følgende:

- Kroppsvekten endres fra 63,4 kg til 71,6 kg basert på tall fra relevante registre og tilbakemeldinger fra norske medisinske fageksperter.
- Framskrivning av TTD i TPC-armen endres fra generalisert gamma til log-logistisk, etter vurderinger av intern validitet, AIC, BIC og glattet hasardplott, samt klinisk plausibilitet.
- Modellering av behandlingsarmene endres fra avhengig til uavhengig for framskrivning av progresjonsfri overlevelse (PFS) og totaloverlevelse (OS), av hensyn til fleksibilitet og lite overbevisende argumentasjon, inkludert tvil om antagelsen om proporsjonalitet – for å bruke behandling som en kovariat for å tvinge framskrivningen av armene sammen.
- Framskrivning av PFS endres fra bruk av generalisert gamma (avhengig modellert) til log-logistisk funksjon (uavhengig modellert) i begge behandlingsarmer, etter vurderinger av intern validitet, AIC, BIC og glattet hasardplott, samt klinisk plausibilitet.
- Framskrivning av OS endres fra bruk av log-normal (avhengig modellert) til log-logistisk funksjon (uavhengig modellert) i begge behandlingsarmer etter vurderinger av intern validitet, visuell tilpasning og tilbakemelding fra medisinske fageksperter.

- Endrer fra behandlingsspesifikke nyttevekter til studiespesifikke nyttevekter i både progresjonsfri og progrediert fase vurdert ut fra forhold ved studiedesignet (åpen studie), type utfallsmål (eksplorativt) og manglende statistisk styrke.
- Endrer fra antagelse om deling av hetteglass til ingen deling av hetteglass er basert på innspill fra Sykehusapoteket Radiumhospitalet som opplyser om at dette ikke praktiseres i dag.

Prioriteringskriteriene og usikkerhet ved innføring av trastuzumabderukstekan til behandling av inoperabel eller metastatisk HER2-lav brystkreft

Legemiddelverket har vurdert nytte:

Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at T-DXd (Enhertu) har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt utvidelse av markedsføringstillatelsen (indikasjonsutvidelse). For metodevurderingen er det relativ effekt av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som vurderes.

Effekt og sikkerhet av T-DXd sammenlignet med behandlers valg av kjemoterapi (kapecitabin, eribulin, gemcitabin, paklitaksel og nab-paklitaksel: TPC) er dokumentert i den åpne, randomiserte, fase 3-studien DESTINY-Breast04. Studien inkluderte 557 pasienter med inoperabel eller metastatisk HER2-lav brystkreft. Basert på innspill fra medisinske fageksperter har Legemiddelverket konkludert med at TPC er relevant som komparator og at sammensetningen av behandlingsalternativ er tilstrekkelig representativt for det som gis i norsk klinisk praksis.

Resultatene fra studien viste at T-DXd forlenger median PFS med 4,8 måneder sammenlignet med TPC. Resultatene var statistisk signifikante med median PFS på 9,9 måneder (95 % KI 9,0-11,3) i T-DXd armen og 5,1 måneder (95 % KI 4,2-6,8) i komparatorarmen. Overlevelsedata er delvis modne, og viser en statistisk signifikant bedre median OS i T-DXd armen (23,4 måneder [95% KI: 20-24,8]) sammenlignet med TPC armen (16,8 måneder [95 % KI: 14,5-20]), etter henholdsvis 16,1 og 13,5 måned oppfølgingstid. I den helseøkonomiske modellen blir behandlingsvarighet (TTD) og de kliniske effektdataene for PFS og OS fra DESTINY-Breast04 framskrevet med parametriske forløpskurver for å estimere relevante kostnader og andel pasienter i helsestadiene progresjonsfri, progrediert og død gjennom modellens tidshorisont (30 år).

De vanligste behandlingsrelaterte bivirkningene for pasienter behandlet med T-DXd var kvalme, fatigue, oppkast, anemi, nøyтроpeni og redusert appetitt. Resultater fra DESTINY-Breast04 viser at T-DXd har høyere forekomst av bivirkninger. Medisinske fageksperter Legemiddelverket har konferert med forteller imidlertid at erfaringer hos andre brystkreftpasienter har vist at T-DXd tolereres godt. Det er ikke inkludert nyttetap som følge av bivirkninger i den helseøkonomiske modellen, men ressursbruk i forbindelse med håndtering av bivirkninger er hensyntatt.

I Legemiddelverkets hovedanalyse estimeres det at pasienter som behandles med T-DXd i gjennomsnitt får 0,72 flere gode leveår (QALY) sammenlignet med pasienter som behandles med TPC.

Legemiddelverket har vurdert ressursbruk:

Legemiddelkostnaden for en måneds behandling med T-DXd er om lag 71 000 NOK, basert på maksimal AUP uten mva. I den helseøkonomiske analysen er det også inkludert kostnader forbundet med bruk av legemidler, ressursbruk, bivirkningskostnader og livets slutfase. Gjennomsnittlig totalkostnad for et behandlingsløp med T-DXd er ca. 1,3 millioner NOK per pasient (diskontert). Dette er omtrent 940 000 NOK mer per pasient sammenlignet med totalkostnadene estimert for behandling med TPC.

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

Ca. 1,3 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

Ca. 1,1 millioner NOK per vunnet leveår

Legemiddelverket har vurdert alvorlighet:

Inoperabel eller metastatisk HER2-lav brystkreft er en alvorlig sykdom.

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

Legemiddelverket har beregnet at inoperabel eller metastatisk HER2-lav brystkreft for denne populasjonen behandlet med TPC har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 17 QALY.

Legemiddelverket har vurdert budsjettvirkninger:

De totale budsjettvirkningene er estimert til i rett over 300 millioner med maksimal AUP inkludert mva. i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklede, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen.

Legemiddelverket har vurdert usikkerhet:

T-DXd er sammenlignet direkte med relevant komparator i en randomisert klinisk studie, og det er modne data for PFS og relativt modne OS data fra studien. Videre vurderer de medisinske fagekspertene at pasientene i DESTINY-Breast04 er representative for aktuelle norske pasienter. Legemiddelverket vurderer derfor at det er liten usikkerhet i estimatet for relativ effekt mellom T-DXd og dagens behandling i den perioden studien varte (ca. 2 år). Modne data reduserer også usikkerheten i ekstrapoleringen av behandlingsvarighet, PFS og i noen grad OS.

Deterministiske sensitivitetsanalyser og undersøkelser av enkeltparametere viser at nytteverdier og legemiddelkostnaden for T-DXd har stor betydning på resultatet (IKER). Videre viser scenarioanalyser at valg av framskrivningskurve for totaloverlevelse (OS) også har betydning for resultatet (IKER).

Rapporterte bivirkninger fra DESTINY-Breast04 viser at T-DXd har høyere forekomst av bivirkninger generelt, også av lavere alvorlighetsgrad. Medisinske fagekspertene Legemiddelverket har konferert med forteller imidlertid at erfaringer hos andre brystkreftpasienter har vist at T-DXd tolereres godt, noe som kan være forbundet med en høyere livskvalitet for pasientene. Et alternativt mulig scenario for modellering av helserelatert livskvalitet der man antar at pasienter behandlet med T-DXd har høyere livskvalitet i progresjonsfri fase reduserte IKER med om lag NOK 46 000.

Pasientene som er aktuelle for behandling med T-DXd gjennom denne metodevurderingen er en ny pasientgruppe (HER2-lav) som man ikke tidligere har differensiert med hensyn til behandling. En medisinsk fagekspert påpeker at det er rapportert noen utfordringer knyttet til klassifisering av HER2-lav (IHC1+) versus HER2-negativ (IHC0). Dette er ikke en ukjent utfordring innenfor brystkreftdiagnostikk,

men vil muligens kunne føre til mindre presis bruk av T-DXd i noen tilfeller for denne indikasjonen. Det har derfor vært krevende å anslå dagens langtidsoverlevelse etter behandling med T-DXd, samt å anslå antall pasienter aktuelle for behandling. Budsjettberegningene, som bygger på data fra ulike rapporter fra Kreftregisteret og tilbakemeldinger fra norske fageksperter, må derfor tolkes med varsomhet. Videre vil budsjettberegningene kunne være overvurdert dersom det i fremtiden innføres en praksis med hetteglassdeling på norske sykehus. Legemiddelverket har vist betydningen av deling av hetteglass på IKER i en scenarioanalyse, men budsjettberegningene tar utgangspunkt i at det ikke forekommer hetteglassdeling mellom pasienter for T-DXd.

Innholdsfortegnelse

FORORD.....	2
ENKEL OPPSUMMERING.....	3
SAMMENDRAG	6
Metode	6
Sykdom	7
Helseøkonomisk analyse	7
Prioriteringskriteriene og usikkerhet ved innføring av trastuzumabderukstekan til behandling av inoperabel eller metastatisk HER2-lav brystkreft	9
INNHOLDSFORTEGNELSE	12
LISTE OVER TABELLER.....	15
LISTE OVER FIGURER	17
LOGG.....	19
ORDLISTE	20
1 BAKGRUNN	21
1.1 Prosjektramme	21
1.2 Inoperabel eller metastatisk HER2-lav brystkreft	22
1.2.1 Diagnostikk og behov for sykdomsspesifikk test	23
1.3 Behandling av inoperabel eller metastatisk HER2-lav brystkreft i norsk klinisk praksis	23
1.4 Forventet plassering av trastuzumaderukstekan (T-DXd) i behandlingsalgoritmen	25
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	26
2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier	26
2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier	26

3	HELSEØKONOMISK ANALYSE - METODE OG PICO	28
3.1	Problemstilling	28
3.2	Helseøkonomisk modell og egnethet	28
3.3	Pasientpopulasjon	31
3.4	Intervensjon	36
3.5	Komparator	40
3.6	Kliniske utfallsmål og implementering i helseøkonomisk modell	44
3.6.1	Relativ effekt	44
3.6.2	Sikkerhet	61
3.6.3	Helsenytte/helsetap	62
3.7	Ressursbruk, kostnader og relaterte input i helseøkonomisk modell	66
3.7.1	Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator	66
3.7.2	Andre relevante legemiddelkostnader	68
3.7.3	Administrasjonskostnader	69
3.7.4	Kostnader forbundet med bivirkningshåndtering	69
3.7.5	Kostnader forbundet med helsestadier i helseøkonomiske modell	69
3.7.6	Andre kostnader	71
4	HELSEØKONOMISK ANALYSE - RESULTATER	73
4.1	Kostnad-per-QALY analyse	73
4.1.1	Firmaets grunnanalyse	73
4.1.2	Legemiddelverkets hovedanalyse	73
4.1.3	Sensitivitets- og scenarioanalyser	75
4.2	Alvorlighetsgrad og prognosetap	77
4.3	Legemiddelverkets vurdering av inkrementell kostnadseffektivitetsratio	78
5	BUDSJETTBEREGNINGER	79
5.1	Introduksjon/bakgrunn	79
5.1.1	Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling med trastuzumabderukstekan i HER2-lav brystkreft i Norge	79
5.1.2	Estimat av legemiddelkostnad per pasient	81
5.2	Budsjettkonsekvenser	81
5.2.1	Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett	81
	REFERANSER	83

APPENDIKS 1 PÅGÅENDE STUDIER FOR INTERVENSJONEN	85
APPENDIKS 2 ALVORLIGHETSBEREGNINGER	86
APPENDIKS 3 UNDERSØKELSER AV PARAMETRISK KURVETILPASNING	89
3.1 Tid til behandlingsavbrudd (TTD)	89
3.2 Progresjonsfri overlevelse (PFS)	92
3.3 Totaloverlevelse (OS)	95
APPENDIKS 4 SIKKERHET OG RELATERTE KOSTNADER	100
APPENDIKS 5 DETALJERTE BUDSJETTBEREGNINGER	104

Liste over tabeller

Tabell 1. Prosjektrammen for metodevurderingen.	21
Tabell 2. Oversikt over DESTINY-Breast04 studien (kilde: Daiichi Sankyo/AstraZeneca).	26
Tabell 3. Nøkkelinformasjon og perspektiv i den innsendte helseøkonomiske analysen.	29
Tabell 4. Undersøkelser av parametrisk kurvetilpasning.	29
Tabell 5. Baseline pasientkarakteristika fra DESTINY-Breast04 (kilde: Daiichi Sankyo/AstraZeneca).	31
Tabell 6. De mest benyttede tidligere systemiske behandlingene hos pasientpopulasjonen (Kilde: Daiichi Sankyo/AstraZeneca).	33
Tabell 7. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen. (Kilde: Daiichi Sankyo/AstraZeneca)	33
Tabell 8. Karakteristikk ved intervensjon (T-DXd) (kilde: Daiichi Sankyo/AstraZeneca, (12), medisinsk fagekspert).	36
Tabell 9. Kort beskrivelse av valg og argumentasjon for framskrivning av behandlingsvarighet (TTD) av T-DXd (kilde: Daiichi Sankyo/AstraZeneca).	37
Tabell 10. Karakteristikk ved komparator (TPC) (kilde: Daiichi Sankyo/AstraZeneca,(13-17))	40
Tabell 11. Kort beskrivelse av valg og argumentasjon for framskrivning av behandlingsvarighet (TTD) av TPC (kilde: Daiichi Sankyo/AstraZeneca).	41
Tabell 12. Oversikt over effektresultater i DESTINY-Breast04 studien (kilde: Daiichi Sankyo/AstraZeneca)	44
Tabell 13. Kort beskrivelse av valg og argumentasjon for framskrivning av progresjonsfri overlevelse (PFS) for begge behandlingsarmer (kilde: Daiichi Sankyo/AstraZeneca).	49
Tabell 14. Modellert 5-års PFS-rater og median PFS ved ulike funksjonsformer, for T-DXd- og TPC-armen ved avhengig modellering (kilde: Daiichi Sankyo/AstraZeneca).	50
Tabell 15. Kort beskrivelse av valg og argumentasjon for framskrivning av OS for begge behandlingsarmer (kilde: Daiichi Sankyo/AstraZeneca).	55
Tabell 16. Modellert 5-års overlevelse og median OS ved ulike kurvevalg i Daiichi Sankyo/AstraZeneca sin modell/grunnanalyse.	57
Tabell 17. Krav til beskrivelse av innsendt klinisk dokumentasjon for livskvalitet i hht. Legemiddelverkets retningslinjer	63
Tabell 18. Daiichi Sankyo/AstraZeneca sin modell for helserelatert livskvalitet	64
Tabell 19. Inkluderte nyttevekter i Daiichi Sankyo/AstraZeneca sin helseøkonomiske modell (95% KI). (Kilde: Daiichi Sankyo/AstraZeneca)	65
Tabell 20. Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva.	67
Tabell 21. Antatt hetteglassdeling i de ulike helseregionene (Kilde: Daiichi Sankyo/AstraZeneca).	67
Tabell 22: Sykluskostnad (NOK) relatert til etterfølgende behandling. (Kilde: Daiichi Sankyo/AstraZeneca).	69
Tabell 23. Totale bivirkningsrelaterte kostnader for de to behandlingsarmene. Basert på innsendt dokumentasjon fra Daiichi Sankyo/AstraZeneca.	69
Tabell 24. Behandlingskostnader per uke tilknyttet de ulike helsestadiene (Kilde: Daiichi Sankyo/AstraZeneca).	71
Tabell 25. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunnet leveår i firmaets grunnanalyse. Per pasient. Pris NOK maksimal AUP uten mva. Diskonterte tall (Kilde: Daiichi Sankyo/AstraZeneca)	73

Tabell 26. Endrede forutsetninger i Legemiddelverkets hovedanalyse og enkeltvis påvirkning på IKER sammenlignet med firmas grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.	74
Tabell 27. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i Legemiddelverkets hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. per pasient. Diskonterte tall.	75
Tabell 28. Scenarioanalyser med utgangspunkt i Legemiddelverkets hovedanalyse.	76
Tabell 29. Legemiddelverkets beregning av absolutt prognosetap (APT).	77
Tabell 30. Antall pasienter som inngår i budsjettberegningene. TPC: utprøvers valg av kjemoterapi.	80
Tabell 31. Gjennomsnittlig legemiddelkostnad per pasient per år for Enhertu og TPC. Maks. AUP. inkl. mva. TPC: Utprøvers valg av kjemoterapi.	81
Tabell 32. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Enhertu til behandling av metastatiske eller inoperabel HER2-lav brystkreft (NOK, maksimal AUP inkludert mva.). ..	81
Tabell 33. AIC og BIC for begge behandlingsarmer for tid til behandlingsavbrudd (TTD) – ved uavhengig modellering. Fet skrift indikerer best statistisk tilpasning.	90
Tabell 34. AIC og BIC for begge behandlingsarmer for progresjonsfri overlevelse (PFS) – ved uavhengig modellering. Fet skrift indikerer best statistisk tilpasning.	93
Tabell 35. AIC og BIC for begge behandlingsarmer for totaloverlevelse (OS) – ved uavhengig modellering. Fet skrift indikerer best statistisk tilpasning.	96
Tabell 36. Legemiddelutgifter (NOK, maksimal AUP inkludert mva.) per år – dersom Enhertu IKKE blir tatt i bruk. TPC: Utprøvers valg av kjemoterapi.	104
Tabell 37. Legemiddelutgifter (NOK, maksimal AUP inkludert mva.) per år – dersom Enhertu blir tatt i bruk. TPC: Utprøvers valg av kjemoterapi.	105

Liste over figurer

Figur 1. Behandlingsalgoritme ved HER2-lav metastatisk/avansert brystkreft (8).....	24
Figur 2. Illustrasjon over modellstruktur og metodikken bak partitioned survival modell (PSM). (Kilde: Daichii Sankyo/AstraZeneca).	28
Figur 3. Observert tid til behandlingsavbrudd (TTD) (KM-kurve i svart) og ulike alternative framskrivningsmuligheter i T-DXd-armen.....	38
Figur 4. Observert tid til behandlingsavbrudd (TTD) (KM-kurve i svart) og ulike alternative framskrivningsmuligheter i TPC-armen.	42
Figur 5. Kaplan-Meier kurve for PFS i DESTINY-Breast04, vurdert ved BIRC i ITT populasjonen (Kilde: Daichii Sankyo/AstraZeneca).	47
Figur 6. Forest plott for PFS subgruppeanalyse (kilde: Daiichi Sankyo/AstraZeneca).	49
Figur 7. Observert progresjonsfri overlevelse (PFS) (KM-kurve i svart) og ulike alternative framskrivningsmuligheter i T-DXd-armen (kilde: Daiichi Sankyo/AstraZeneca).	51
Figur 8. Observert progresjonsfri overlevelse (PFS) (KM-kurve i svart) og ulike alternative framskrivningsmuligheter i TPC-armen (kilde: Daiichi Sankyo/AstraZeneca).....	51
Figur 9. Kaplan-Meier kurve for OS i DESTINY-Breast04. (Kilde: Daichii Sankyo/AstraZeneca).....	54
Figur 10. Observert totaloverlevelse (OS) (KM-kurve i svart) og ulike alternative framskrivningsmuligheter i T-DXd-armen (med uavhengig modellering) (kilde: Daiichi Sankyo/AstraZeneca).....	55
Figur 11. Observert totaloverlevelse (OS) (KM-kurve i svart) og ulike alternative framskrivningsmuligheter i TPC-armen (kilde: Daiichi Sankyo/AstraZeneca).	56
Figur 12. Ulike framskrivningskurver ved uavhengig OS-modellering for begge behandlingsarmer. Heltrukne kurver er representere KM-data og kurvevalg for TPC armen, mens stiplede kurver er representere KM-data og kurvevalg for T-DXd-armen.	60
Figur 13. KM-kurve for tid til definitiv forverring (TTDD) med EQ-5D-5L fra DESTINY-Breast04 (kilde: Daiichi Sankyo/AstraZeneca).	63
Figur 14. Algoritme for beregning av aktuell pasientpopulasjon (kilde: Daichii Sankyo/AstraZeneca).....	80
Figur 15. Log-kumulativ hasard plott for tid til behandlingsavbrudd (TTD) for begge behandlingsarmer... ..	89
Figur 16. Schoenfeld residualplott for tid til behandlingsavbrudd (TTD) for alle pasienter	89
Figur 17. Quantile-Quantile plot for tid til behandlingsavbrudd (TTD) for alle pasienter	90
Figur 18. Glattet og uglattet hasardplott fra DestinyBreast-04 for begge behandlingsarmer for tid-til-behandlingsarmer (TTD).	91
Figur 19. Log-kumulativ hasard plott for progresjonsfri overlevelse (PFS) for begge behandlingsarmer. ...	92
Figur 20. Schoenfeld residualplott for PFS for alle pasienter (BICR-vurdert).	92
Figur 21. Quantile-Quantile plot for PFS for alle pasienter (BICR-vurdert).	93
Figur 22. Glattet og uglattet hasardplott fra DestinyBreast-04 for begge behandlingsarmer for progresjonsfri overlevelse (PFS).....	94
Figur 23. Log-kumulativ hasard plott for totaloverlevelse (OS) for begge behandlingsarmer.	95
Figur 24. Schoenfeld residualplott for totaloverlevelse (OS) for alle pasienter (BICR-vurdert).	95
Figur 25. Quantile-Quantile plot for totaloverlevelse (OS) for alle pasienter (BICR-vurdert).	96
Figur 26. Glattet og uglattet hasardplott fra DestinyBreast-04 for begge behandlingsarmer for totaloverlevelse (OS).....	97

Figur 27. Validering av ekstrapolering av OS i TPC-armen, med KM-kurven fra DB04 og valideringskurven fra Twelves et al. 97

Figur 28. Zoomet versjon av Figur 10..... 98

Figur 29. Zoomet versjon av Figur 11..... 99

Logg

Prosess	
Tidspunkt for MT for legemiddelet/indikasjonsutvidelsen	26-01-2023
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	18-10-2022
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	22-12-2022
Saken tildelt saksutreder(e)	02-02-2023
Medisinske fageksperter kontaktet for første gang	17-02-2023/03-03-2023
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket	16-02-2023
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma:	10 dager
Rapport ferdigstilt:	10-07-2023
Saksbehandlingstid:	200 dager. Dette innebærer 41 dager i kø i påvente av tildeling til saksutredere og 10 dager i påvente av ytterligere informasjon fra firma. Reell saksbehandlingstid på 149 dager.
Saksutredere:	Anne Jorunn Stokka Ida Kommandantvold
Medisinske fageksperter:	Sindre Molvær Bjørn Naume
Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

Ordliste

APT	Absolutt prognosetap
AIC	Akaike information criterion
AUP	Apotekenes utsalgspris
BIC	Bayesian information criterion
BIRC	Blinded independent central review
BRCA	BReast CANcer susceptibility genes
CUA	Kostnad-per-QALY analyse
HER2	Human epidermal vekstfaktor reseptor 2
HR	Hormonreseptor
IHC	Immunohistochemistry
ISH	In situ hybridisation
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
ITT	Intention to Treat
MVA	Merverdiavgift
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
QALY	Kvalitetsjustert leveår
T-DXd	Trastuzumabderukstekan
TPC	Behandlers valg av kjemoterapi
TTD	Behandlingsvarighet

1 Bakgrunn

1.1 Prosjektramme

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Tabellen under oppsummerer bestillingen og rammen for metodevurderingen. Metoden er en indikasjonutvidelse som fikk utvidet markedsføringstillatelse 26. januar 2023. Bestillingen er i samsvar med godkjent indikasjon.

Tabell 1. Prosjektrammen for metodevurderingen.

Oversikt over prosjektrammen		
Bestilling	ID2022_123: En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte-vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for trastuzumabderukstekan (Enhertu) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastaserende HER2-lav brystkreft som har fått tidligere kjemoterapi ved metastaserende sykdom eller fått sykdomstilbakefall under eller innen 6 måneder etter fullført adjuvant kjemoterapi.	
Godkjent indikasjon for trastuzumabderukstekan relevant for metodevurderingen	Enhertu som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastaserende HER2-lav brystkreft som har fått tidligere kjemoterapi ved metastaserende sykdom eller fått sykdomstilbakefall under eller innen 6 måneder etter fullført adjuvant kjemoterapi (se pkt 4.2). Punkt 4.2 i produktomtalen beskriver følgende: Pasienter behandlet med trastuzumabderukstekan skal ha dokumentert HER2-lav tumorstatus, definert som en skår på IHC 1+ eller IHC 2+/ISH-, undersøkt med CE-merket medisinsk utstyr til IVD. Hvis CE-merket IVD ikke er tilgjengelig, skal HER2-status undersøkes med en annen validert test.	
Tidligere metodevurderinger av trastuzumabderukstekan	ID2021_006/ID2022_041 – Innført til behandling av pasienter med inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft som har fått ett eller flere tidligere anti-HER2-baserte regimer.	
Analysetype levert	CUA (kostnad-per-QALY) og budsjettkonsekvensanalyse	
PICO (fra innsendt dokumentasjon)		Kapittel for utredning
Populasjon	Pasienter med inoperabel eller metastatisk HER2-lav brystkreft som tidligere har mottatt kjemoterapi i metastatisk setting eller fått tilbakefall under eller innen seks måneder etter behandling med adjuvant kjemoterapi	Kapittel 3.3
Intervensjon	Trastuzumabderukstekan (T-DXd)	Kapittel 3.4
Komparator	Behandlers valg av kjemoterapi (TPC)	Kapittel 3.5

Utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse (PFS) Totaloverlevelse (OS) HRQoL (EQ-5D) Uønskede hendelser/bivirkninger (AE)	Kapittel 3.6
------------	--	------------------------------

Innsendt dokumentasjon fra Daichii Sankyo/AstraZeneca baserer seg på den randomiserte, aktiv-kontrollerte, åpne, multisenter, fase 3-studien DESTINY-Breast04. Innsendt dokumentasjon og studiedataene er av god kvalitet og egnet for en kostnad-per-QALY analyse.

1.2 Inoperabel eller metastatisk HER2-lav brystkreft

Brystkreft er ondartede forandringer som oppstår i brystkjertelvevet og den vanligste kreftformen blant kvinner i Norge. I 2022 ble 23 menn og 4224 kvinner diagnostisert med brystkreft for første gang (1). Sykdommen rammer først og fremst kvinner over 50 år og median alder ved diagnosetidspunkt er 62 år (2). Brystkreft er en heterogen sykdom og karakteriseres ved et svært variert forløp; fra raskt voksende tumorer med tidlig fjernmetastasering, til langsomt voksende tumorer som holder seg til brystkjertelen uten å metastasere. Lokalavansert og inoperabel/metastatisk brystkreft er de mest avanserte formene for brystkreft, og tilsvarer i hovedsak kreft i stadium III og IV. Ved metastatisk kreft har kreften spredt seg til andre deler av kroppen, som oftest lunger, lever, hjerne og skjelett. Det finnes ingen kurativ behandling ved metastatisk brystkreft, og prognosen er dårlig for disse pasientene.

For perioden 2018–2022 var fem års relativ overlevelse 39,1 % for pasienter med fjernspredning, mens 92,5 % fortsatt er i live etter 5 år dersom man ser på alle diagnostiserte brystkrefttilfeller uavhengig av stadium (2).

Brystkreft kan kategoriseres i forskjellige subtyper basert på ulike kombinasjoner og overuttrykk av hormonreseptor (HR) og human epidermal vekstfaktor reseptor 2 (HER2) på celleoverflaten. Alle nye tilfeller av brystkreft undersøkes i dag for overuttrykk av disse biomarkørene som vil gi informasjon om sykdommen og styre valg av systemisk behandling.

Den aktuelle pasientpopulasjonen for denne metodevurderingen omfatter pasienter med inoperabel eller metastatisk HER2-lav brystkreft, som betyr at kreftcellene uttrykker mindre mengder HER2 på celleoverflaten. HER2-lav er en relativt ny definisjon (se avsnitt 1.2.1 for definisjon av HER2-lav) innenfor brystkreftfeltet og denne subgruppen har frem til nå vært definert som HER2-negativ. Dagens HER2-negative brystkreftpopulasjon består av både HR-positive og HR-negative pasienter, sistnevnte omtales som trippel negativ (østrogen-, progesteron- og HER2-negativ). Trippel negativ brystkreft regnes som en mer aggressiv form for brystkreft, med dårligere prognose.

Omtrent 10 % av alle brystkreftpasienter er trippel negative, mens omtrent 70 % er HR positive/HER2-negative (3, 4). Begge disse populasjonene inkluderer HER2-lave pasienter. En publikasjon anslår at blant trippel negative vil omtrent 37 % av pasientene defineres som HER2-lave, mens for HR-positive/HER2-negative pasienter vil andelen være rundt 65 % (5). To norske medisinske fageksperter anslår andelen HER2-lav brystkreft i metastatisk sykdom til å være 45-55 % totalt sett, og fra litteraturen rapporteres samsvarende tall (6, 7).

1.2.1 Diagnostikk og behov for sykdomsspesifikk test

Det skal alltid gjennomføres undersøkelse av HER2-uttrykk for pasienter som har blitt diagnostisert med brystkreft, og diagnostikken skal gjentas ved metastatisk sykdom (8). I tråd med internasjonal praksis anvender nesten alle nasjonale fagmiljøer en todelt algoritme: Først undersøkelse og klassifisering ved immunhistokjemi (IHC), deretter in-situ hybridisering (ISH) (8). Svulster som er IHC3+ eller IHC2+ i kombinasjon med positiv ISH klassifiseres som HER2-positive. Ved IHC0, IHC1+ eller IHC2+ i kombinasjon med negativ ISH regnes prøven i dag for HER2-negativ. HER2-lav subpopulasjon, som i dag er en del av den HER2-negative populasjonen, defineres av IHC1+ eller IHC2+, sistnevnte i kombinasjon med negativ ISH. Selv om dagens standard diagnostikk i norsk klinisk praksis informerer om HER2 uttrykket er lavt (HER2-lav status) så vil grenseoppgangen mellom HER2-lav og HER2-negativ kunne være vanskelig, ifølge en medisinsk fagekspert. En annen utfordring er at kreftceller kan konvertere fra HER2-negativ til HER2-lav og motsatt. Det forventes metodetilpasninger i fremtiden, men samtidig vil det nok fortsatt være gråsoner og noe usikkerhet knyttet til HER2-lav bestemmelse.

Dersom metoden innføres til bruk i HER2-lave pasienter vil det ikke føre til endringer i dagens diagnostiske praksis for HER2 klassifisering.

1.3 Behandling av inoperabel eller metastatisk HER2-lav brystkreft i norsk klinisk praksis

Det foreligger et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft, sist oppdatert januar 2023 (8).

Inoperabel/metastatisk brystkreft behandles individuelt. Aktuelle behandlingsformer er strålebehandling, endokrin behandling samt annen målrettet behandling og kjemoterapi. Målet med systemisk behandling av inoperabel/metastatisk brystkreft er å hindre sykdomsprogresjon og å lindre symptomer med så liten toksisitet som mulig, samt om mulig, forlenge overlevelsen (8).

Retningslinjene beskriver systemisk behandling av HER2-negativ metastatisk brystkreft, oppsummert i figuren under (Figur 1Figur 1). Den samme behandlingssekvensen vil være relevant også for pasienter med HER2-lav metastatisk brystkreft.

Trippel negative pasienter behandles i første linje metastatisk setting med immunterapi (PD-L1 hemmer) i kombinasjon med kjemoterapi, hovedsakelig taksanholdig. Andrelinjebehandling vil være antracyklinholdig kjemoterapi dersom pasienten ikke har benyttet dette i adjuvant setting eller har fått tilbakefall (<1 år) etter adjuvant antracyklinholdig behandling. Aktuelle regimer er skissert i Figur 1. Dersom det ikke er aktuelt med antracyklinholdig kjemoterapi vil behandlingsvalget oftest være eribulin eller capecitabin.

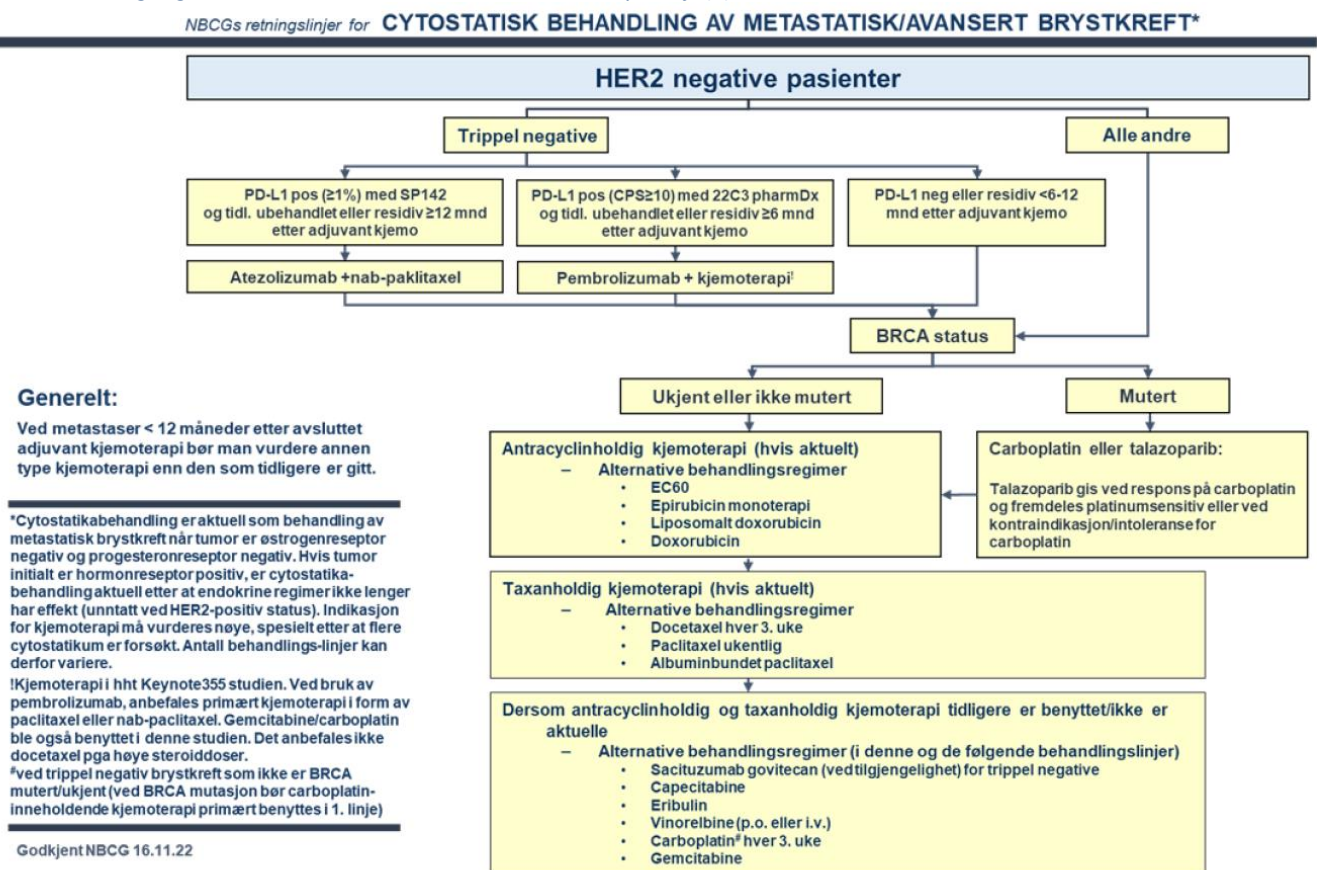
For hovedandelen av HR-positive pasienter («alle andre» i Figur 1) vil endokrin behandling i kombinasjon med CDK4/6-hemmer være førstevalget i metastatisk setting. Påfølgende behandling vil være en ny runde med endokrin behandling for omtrent 50 % av pasientene, mens den andre halvparten får kjemoterapibehandling. I norsk klinisk praksis er både antracyklinholdige og taksanholdige regimer aktuell i førstelinje kjemoterapi, men hvis pasienten har fått tilbakefall (<1 år) i adjuvant setting med disse regimene så gis ikke samme type kjemoterapibehandling igjen. Ved tilbakefall senere enn et år etter adjuvant kjemoterapi (eller i tilfeller hvor kjemoterapi ikke ble benyttet i adjuvant setting), som gjelder de

fleste pasientene, så vil pasientene ved indikasjon for kjemoterapi bli behandlet enten med antracycliner eller taksanholdig kjemoterapi, ofte paclitaxel. Andrelinje kjemoterapibehandling vil variere, og påvirkes av hva pasienten har fått i tidligere linje(r).

En medisinsk fagekspert Legemiddelverket har konferert med påpeker at alle kjemoterapiregimene skissert i Figur 1 er, i litt ulikt omfang, i bruk i norsk klinisk praksis. Behandlingsrekkefølgen kan variere noe fra sykehus til sykehus, erfaring med de ulike regimene samt pasientens almenntilstand, og kan derfor avvike fra den skisserte sekvensen.

En liten andel av brystkreftpasientene har en mutasjon i BRCA-genet og behandles målrettet med poly - ADP ribose polymerase (PARP) hemmer i første linje. Deretter behandles disse pasientene basert på HR status (trippe negativ/alle andre) som beskrevet i Figur 1.

Figur 1. Behandlingsalgoritme ved HER2-lav metastatisk/avansert brystkreft (8)



1.4 Forventet plassering av trastuzumaderukstekan (T-DXd) i behandlingsalgoritmen

T-DXd er et antistoff-legemiddelkonjugat som består av antistoffet trastuzumab festet til derukstekan, som er en cellegift. Trastuzumab (T) binder til HER-2 reseptorer på kreftceller, og frisetter derukstekan (DXd) både til målcellen og nærliggende celler som ikke nødvendigvis uttrykker HER2, noe som fører til utstrakt celledød. Se preparatomtale for utfyllende informasjon om virkningsmekanismen til T-DXd (9).

Trippel negative pasienter behandles i første linje metastatisk setting med immunterapi i kombinasjon med kjemoterapi, og i henhold til indikasjonsordlyden vil T-DXd kunne være aktuell som etterfølgende behandling. For hovedandelen av HR-positive pasienter vil T-DXd først være aktuell i en senere behandlingslinje for metastatisk sykdom, dvs. etter at pasienten har mottatt minst en linje med endokrin behandling og en linje kjemoterapibehandling.

Dagens standard behandling for pasienter med HER2-lav inoperabel eller metastatisk brystkreft som har mottatt minst en linje med kjemoterapi i metastatisk setting eller progrediert under eller innen 6 måneder med adjuvant kjemoterapibehandling er videre kjemoterapi, og som beskrevet i kapittelet over er det flere ulike regimer som kan være aktuelle i 2. linje. To medisinske fageksperter er tydelige på at en eventuell innføring av T-DXd til aktuell populasjon ikke nødvendigvis fortrenger annen behandling, men vil heller komme i tillegg slik at dagens kjemoterapi i 2. linje vil forskyves til en senere linje. Hvilken type kjemoterapi det vil være, avhenger av sykdomsforløp og kan derfor variere fra pasient til pasient. Pasientene kan sannsynligvis ha god respons av T-DXd også lengre ut i sykdomsforløpet slik at det vil kunne variere litt når man benytter legemiddelet.

Sacituzumab govitecan ble nylig (19. juni 2023) besluttet innført til behandling av inoperabel eller metastatisk trippel-negativ brystkreft som har fått to eller flere tidligere systemiske behandlinger, hvorav minst en av dem for avansert sykdom. Metodevurderingen beskrev, basert på innspill fra medisinske fageksperter, at sacituzumab govitecan vil kunne inngå flere steder i behandlingsalgoritmen (10). Dette vil igjen kunne påvirke hvordan T-DXd plasserer seg i behandlingssekvensen for den trippel negative populasjonen.

T-DXd har en annen virkningsmekanisme enn de eksisterende kjemoterapiregimene og vil representere en ny type behandling med en noe ulik bivirkningsprofil for denne pasientgruppen, hvis metoden innføres.

Legemiddelverkets konklusjon om plassering i behandlingsalgoritmen og relevant komparator i norsk klinisk praksis

Legemiddelverket mener at relevant komparator for denne metodevurderingen er kjemoterapi, og basert på innspill fra medisinske fageksperter vil flere ulike regimer være aktuelle.

Det er forventet at de fleste pasientene aktuelle for behandling med T-DXd vil befinne seg i det som med dagens behandling er beskrevet som 2. linje kjemoterapi for trippel negativ og HR positiv populasjon.

Samtidig påpeker en medisinsk fagekspert at pasienter i 3. linje også vil kunne være aktuelle, men fordelingen mellom 2. og 3. linje er ukjent.

2 Dokumentasjon for å vise relativ effekt

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier

Daichii Sankyo/AstraZeneca har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er tilstrekkelig dokumentert. Litteratursøket ble gjennomført 25. februar 2022. Ingen studier utover DESTINY-Breast04 ble identifisert som relevante for denne metodevurderingen.

2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier

Tabell 2. Oversikt over DESTINY-Breast04 studien (kilde: Daichii Sankyo/AstraZeneca).

DESTINY-Breast04 – Study U303	
Studiedesign	Randomisert (2:1), multisenter, åpen, aktiv-kontrollert fase 3-studie
Studielokasjoner	Global
Populasjon	Pasienter med inoperable eller metastaserende HER2-lav (IHC 1+ eller IHC 2+/ISH-) brystkreft. Pasienter måtte ha fått kjemoterapi ved metastaserende sykdom eller fått sykdomstilbakefall under eller innen 6 måneder etter fullført adjuvant kjemoterapi. Pasienter som var HR-positive måtte ha fått minst én endokrin behandling og ikke være aktuelle for ytterligere endokrin behandling. Randomiseringen ble stratifisert etter HER2 IHC-status for tumorprøver (IHC 1+ eller IHC 2+/ISH-), antall tidligere linjer med kjemoterapi ved metastaserende sykdom (1 eller 2) og HR-status/tidligere behandling med CDK4/6 hemmer (HR positiv med tidligere behandling med CDK4/6-hemmer, HR positiv uten tidligere behandling med CDK4/6-hemmer eller HR negativ). n =557
Intervensjon	Trastuzumabderukstekan (T-DXd) Anbefalt dose er 5,4 mg/kg gitt som intravenøs infusjon én gang hver 3. uke (21-dagerssyklus) frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.
Komparator	Behandlers valg av kjemoterapi (TPC).
Primærendepunkt	Progresjonsfri overlevelse (PFS) vurdert ved blindet uavhengig sentral vurdering (BICR).
Relevante sekundære endepunkt	Totaloverlevelse (OS), Objektiv responsrate (ORR), varighet av respons (DOR), Sikkerhet, HRQoL (EQ-5D)

Varighet av studien (median)	16,1 måneder i T-DXd armen og 13,5 måneder i TPC armen
Datakutt	22. januar 2022 for primæranalysen. (Endelig OS analyse er planlagt Q4 2024).
Ligger studien til grunn for EMAs vurdering om markedsføringstillatelse?	Ja

Se Appendiks 1 for relevante pågående studier for T-DXd i HER2-lav brystkreft.

Legemiddelverkets konklusjon

DESTINY-Breast04, som ligger til grunn for indikasjonsutvidelsen av T-DXd, er en randomisert fase 3-studie som er vurdert av EMA. Komparator i studien er relevant. Legemiddelverket vurderer at data fra DESTINY-Breast04 kan være egnet som dokumentasjonsgrunnlag for å gjøre en helseøkonomisk analyse.

3 Helseøkonomisk analyse - Metode og PICO

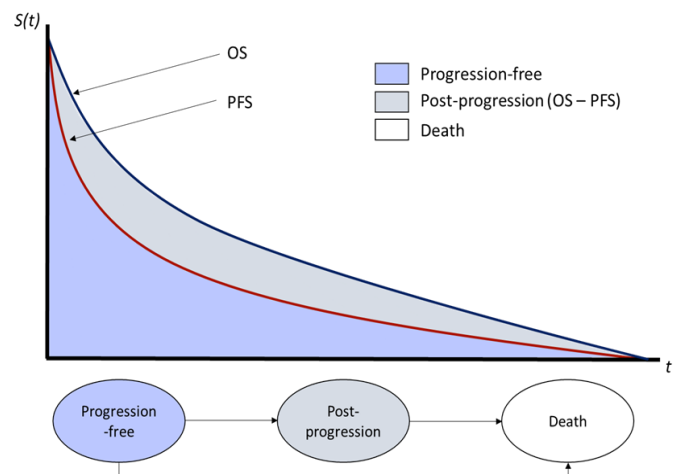
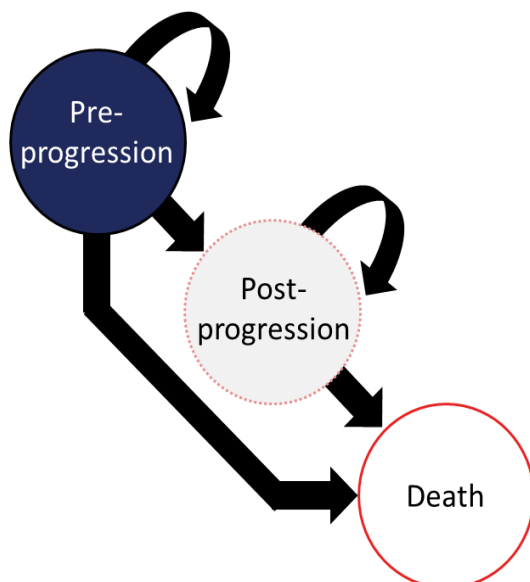
3.1 Problemstilling

For å estimere kostnadseffektiviteten av T-DXd har Daichii Sankyo/AstraZeneca levert en kostnad-per-QALY analyse hvor T-DXd sammenlignes med TPC for pasienter med inoperabel eller metastatisk HER2-lav brystkreft. Resultatene fra analysen belyser prioriteringskriteriene knyttet til nytte og ressursbruk, samt ligger til grunn for beregningen av alvorligheten av inoperabel eller metastatisk HER2-lav brystkreft.

3.2 Helseøkonomisk modell og egnethet

Den innsendte helseøkonomiske analysen er en modell av typen «partitioned survival model» (PSM). Modellen (Figur 2) består av tre gjensidig ekskluderende helsetilstander som representerer ulike sykdomsstadier ved inoperabel eller metastatisk HER2-lav brystkreft:

- «Pre-progression» (Progresjonsfri): I dette stadiet har pasienten en stabil sykdom uten aktiv sykdomsprogresjon og får behandling med enten T-DXd eller TPC. Alle pasienter er i dette stadiet ved oppstart av modellen.
- «Post-progression» (Progrediert): I dette stadiet har pasienter opplevd progresjon av sykdommen, og er tatt av den opprinnelige behandlingen.
- «Death» (Død): Et absorberende stadium.



Figur 2. Illustrasjon over modellstruktur og metodikken bak partitioned survival modell (PSM). (Kilde: Daichii Sankyo/AstraZeneca).

Tabell 3. Nøkkelinformasjon og perspektiv i den innsendte helseøkonomiske analysen.

Tema	Beskrivelse
Modelltype	Partitioned survival model (PSM)
Halvsykluskorrigerings	Ja
Sykluslengde	3 uker
Diskonteringsrate	4 % for både helsegevinster og kostnader gjennom hele modellens tidshorisont
Aldersjustering av nyttevekter	Ja
Perspektiv	Helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	30 år

I den helseøkonomiske modellen inngår effektdata fra DESTINY-breast04. Behandlingsvarighet (TTD) og de kliniske effektdataene for PFS og OS er framskrevet med parametriske forløpskurver for å estimere relevante kostnader og andel pasienter i helsestadiene progresjonsfri, progrediert og død gjennom modellens tidshorisont.

Følgende parametriske kurver er tilgjengelig i modellen: *Eksponentiell*, *Weibull* (skilt på AFT og PH), *log-normal*, *log-logistisk*, *Gompertz*, *generalisert gamma* og *gamma*.

Daiichi Sankyo/AstraZeneca har undersøkt parametrisk kurvetilpasning til Kaplan-Meierdataene for PFS, OS og TTD fra DESTINY-Breast04 studien, se oppsummering i tabellen under. Legemiddelverkets vurderinger og undersøkelser av parametrisk kurvetilpasning for TTD og de kliniske utfallsmålene PFS og OS er gjort under delkapitlene.

Tabell 4. Undersøkelser av parametrisk kurvetilpasning

Krav i hht Legemiddelverkets retningslinjer	Levert
Teste antagelsen om proporsjonal hasard (for alle parametriserte endepunkter) eller AFT ved: <i>Log-kumulativ hasardplott</i> <i>Schoenfeld residualplott</i> <i>Quantile-Quantile-plot</i> $\log(S(t)/(1-S(t)))$ vs. $\log(t)$ $\text{inverse.normal}(1-S(t))$ vs. $\text{Log}(t)$	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 den kliniske studien og de ulike parametriske kurvene.	Ja
Vurdere uglettet og glattet plott av hasardraten fra DESTINY-Breast04 (for alle parametriserte endepunkter): <i>Behandlingsvarighet (TTD)</i> <i>Progresjonsfri overlevelse (PFS)</i> <i>Totaloverlevelse (OS)</i>	Ja, men opprinnelig ikke sammen med KM-data i samme figur. Mottatt på forespørsel.
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 klinikere med kjennskap til norsk klinisk praksis</i>	Ja

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

- Krysning av PFS og OS kurven skal minimeres i behandlingsarmen siden det indikerer at modellen ikke er klinisk plausibel da det er lite sannsynlig at pasientene dør uten først å ha hatt en PFS-hendelse.

Legemiddelverkets vurdering

Modellstrukturen er godt beskrevet i innlevert dokumentasjon fra Daiichi Sankyo/AstraZeneca. Modellen i Excel er oversiktlig, fleksibel og transparent, og Legemiddelverket har mulighet til å utforske og validere majoriteten av inputdata som inngår. Etter Legemiddelverkets vurdering er den innsendte helseøkonomiske modellen hensiktsmessig for å belyse kostnadseffektiviteten av T-DXd sammenlignet med TPC til behandling av inoperabel eller metastatisk HER2-lav brystkreft. Modellen er av en type som ofte er brukt for å belyse kostnadseffektiviteten av behandlinger for avansert kreftsykdom.

Analyseperspektivet, diskonteringsraten og halvsykluskorrigerer er i tråd med Legemiddelverkets retningslinjer. Flere tidligere metodevurderinger fra Legemiddelverket knyttet til metastatisk brystkreft har benyttet en tidshorisont på 20 år. I den innsendte helseøkonomiske modellen er 99 % av pasientene døde etter 26,3 år T-DXd-armen, og etter 20 år i TPC-armen. Legemiddelverkets retningslinjer angir at tidshorisonten i modellen må være av tilstrekkelig lengde for å fange opp alle relevante effekter og kostnader. Legemiddelverket vurderer at tidshorisonten i modellen kunne vært forkortet til 20 år, men velger å beholde det tilsvarende som i Daiichi Sankyo/AstraZeneca sin grunnanalyse (30 år).

Behandlingslandskapet har endret seg over tid, overlevelsen har økt for den aktuelle pasientgruppen, og en eventuell endring til 20 år har svært liten innvirkning på resultatet i analysen.

I tråd med Legemiddelverkets retningslinjer har Daiichi Sankyo/AstraZeneca levert den nødvendige dokumentasjonen for å vurdere parametriske kurvetilpasning til Kaplan-Meierdataene. Dette er nødvendig for at Legemiddelverket videre kan vurdere framskrivning av relevante effektendepunkter i den helseøkonomiske modellen.

Legemiddelverkets konklusjon om den helseøkonomiske modellens egnethet til å belyse problemstillingen

Legemiddelverket vurderer at den innsendte helseøkonomiske modellen er godt egnet til å analysere sykdoms- og behandlingsforløpet, med hensikt å belyse kostnadseffektiviteten av T-DXd for pasienter med inoperabel eller metastatisk HER2-lav brystkreft. Legemiddelverkets retningslinjer er fulgt. Daiichi Sankyo/AstraZeneca har i innsendelsen levert tilstrekkelig med dokumentasjon til å kunne vurdere modellen videre med hensyn til framskrivning av relevante effektendepunkter.

3.3 Pasientpopulasjon

Innsendt klinisk dokumentasjon

I DESTINY-Breast04 studien var baseline pasientkarakteristika generelt godt balansert mellom de to studiearmene. Median alder var 56,5 år (intervall: 30 til 80 år), og 35-40 % av pasientene var av asiatisk opprinnelse. Pasientene var jevnt fordelt med en baseline ECOG-funksjonsstatus på 0 eller 1 i begge behandlingsarmer. HER2-lav ICH 1+ og ICH2+ status var henholdsvis 58 % og 42 % i begge armene. Fordelingen av hormonreseptor negative (trippel negative) og positive (HR-positive) var henholdsvis omtrent 10 % og 90 %. Majoriteten av pasientene hadde levermetastase (71,3 % av pasientene i T-DXd-armen og hos 66,8 % i TPC-armen), mens omtrent 1/3 i begge armene hadde lungemetastase. En mindre andel (<7 %) hadde hjernemetastase. Median antall tidligere behandlinger for metastatisk sykdom var tre behandlinger i begge armene. Tabell 5 viser en oversikt over baseline pasientkarakteristika i DESTINY-Breast04.

Tabell 5. Baseline pasientkarakteristika fra DESTINY-Breast04 (kilde: Daiichi Sankyo/AstraZeneca).

Parameter	Alle pasienter (ITT-populasjon)	
	T-DXd (N = 373)	TPC (N = 184)
Median alder (min, max)	57,5 (31,5-80,2)	55,9 (28,4-80,5)
Andel kvinner, n (%)	371 (99,5)	184 (100)
Vekt (kg)	63,4	63,4
Region – antall pasienter (%)		
Asia	147 (39,4)	66 (35,9)
Europa og Israel	166 (44,5)	85 (46,2)
Nord Amerika	60 (16,1)	33 (17,9)
HER2-lav status – antall pasienter (%)		

IHC 1+	215 (57,6)	106 (57,6)
IHC 2+ and ISH-negative	158 (42,4)	78 (42,4)
Hormon reseptor – antall pasienter (%)		
Positive	333 (89,3)	166 (90,2)
Negative	40 (10,7)	18 (9,8)
ECOG status - antall pasienter (%)		
0	200 (53,6)	105 (57,1)
1	173 (46,4)	79 (42,9)
Metastase – antall pasienter (%)		
Hjerne	24 (6,4)	8 (4,3)
Lever	266 (71,3)	123 (66,8)
Lunge	120 (32,3)	63 (34,2)
Tidligere behandlingslinjer for metastatisk sykdom		
Median antall tidligere behandlingslinjer (spredning)	3 (1–9)	3 (1–8)
Antall behandlingslinjer – antall pasienter (%)		
1	39 (10,5)	19 (10,3)
2	100 (26,8)	53 (28,8)
≥3	234 (62,7)	112 (60,9)

For å bli inkludert i DESTINY-Breast04 måtte pasientene ha fått kjemoterapi ved metastaserende sykdom, eller fått tilbakefall av sykdommen under eller innen 6 måneder etter fullført adjuvant kjemoterapi. Pasienter som var HR-positive måtte ha fått minst én endokrin behandling og ikke være aktuelle for

ytterligere endokrin behandling. Tabellen under viser hvilken systemisk behandling studiepasientene hadde mottatt tidligere.

Tabell 6. De mest benyttede tidligere systemiske behandlingene hos pasientpopulasjonen (Kilde: Daiichi Sankyo/AstraZeneca).

Parameter	Alle pasienter	
	T-DXd (N = 373)	TPC (N = 184)
Tidligere systemisk kreftbehandling, n (%)		
Måltrettet behandling	279 (74,8)	140 (76,1)
CDK4/6 inhibitor	239 (64,1)	119 (64,7)
Immunterapi	20 (5,4)	12 (6,5)
Andre målrettede behandlinger	140 (37,5)	76 (41,3)
Endokrin behandling	347 (93)	165 (89,7)
Kjemoterapi	373 (100)	183 (99,5)
Tidligere bruk av antracykliner	239 (64,1)	113 (61,4)

Innsendt helseøkonomisk modell

Pasientpopulasjonen i den helseøkonomiske modellen er basert på populasjonen som inngikk i DESTINY-Breast04. Pasientkarakteristika inkludert i den helseøkonomiske analysen er vist i Tabell 7.

Tabell 7. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen. (Kilde: Daiichi Sankyo/AstraZeneca)

Variabel	Inputvariabel	Kilde
Startalder (år)	56,5	Median alder i DESTINY-Breast04
Andel kvinner (%)	99,6	Fordeling i DESTINY-Breast04
Kroppsvekt (kg)	63,4	Gjennomsnitt i DESTINY-Breast04
Kroppsareal (m ²)	1,671	Gjennomsnitt i DESTINY-Breast04

Norsk klinisk praksis

Pasientpopulasjonen relevant for denne metodevurderingen faller i dag inn under gruppen av HER2-negative pasienter i norsk klinisk praksis og består av både trippel negative og HR-positive pasienter (for

fordeling, se kapittel 1.2). Dette skyldes at det per i dag ikke foreligger en spesifikk behandling rettet mot den HER2-lave pasientpopulasjonen. Disse pasientene omfattes allikevel av dagens diagnostikk, og hvis T-DXd innføres for HER2-lave pasienter vil disse kunne defineres og behandles i henhold til godkjent indikasjon.

Ifølge Kreftregisteret er median alder for norske brystkreftpasienter ved diagnosetidspunkt 62 år (1). Medisinske fageksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med anslår median alder for norske pasienter med metastatisk brystkreft som faller innunder den aktuelle indikasjonen, til å være omtrent 61 år.

Legemiddelverkets vurdering

Medisinske fageksperter Legemiddelverket har konferert med bekrefter at studiepopulasjonen i DESTINY-Breast04 i all hovedsak er representativ for pasienter i norsk klinisk praksis. Avsnittene under oppsummerer forskjeller av ulik grad og betydning.

Median alder hos pasientene i DESTINY-Breast04 er noe lavere enn i norsk klinisk praksis (56,5 år vs. 61 år). Det forekommer ofte at pasienter i kliniske studier er yngre enn målpopulasjonen i klinisk praksis, noe som i all hovedsak skyldes strenge kriterier knyttet til funksjonsstatus og komorbiditeter for studieinkludering. Til tross for at alder typisk er korrelert med funksjonsstatus og komorbiditeter i en aldrende populasjon, er ikke alder i seg selv en entydig effektmodifiserende faktor. Andre direkte funksjons- og sykdomsparametere som ECOG-status og eksklusjonskriterier vil kunne ha en større innvirkning på overførbarehet av effektresultater til klinisk praksis. Daiichi Sankyo/AstraZeneca har i den innsendte helseøkonomiske modellen lagt til grunn 56,5 år, og basert på argumentasjon over velger Legemiddelverket å legge studiealderen til grunn også i sin hovedanalyse. Endring av alder viser seg også å ha liten innvirkning på IKER i den helseøkonomiske analysen. For å reflektere norsk klinisk praksis vil Legemiddelverket imidlertid legge til grunn medianalderen til norske pasienter med HER2-lav metastatisk brystkreft i alvorlighetsberegningene.

Studien inkluderte en forholdsvis høy andel pasienter med asiatisk opprinnelse (ca. 37 %). Imidlertid viser subgruppeanalyser at det ikke er signifikant forskjell i effekt mellom den asiatiske og den europeiske populasjonen, og det er heller ingen grunn til å tro at dette er av betydning for denne krefttypen. Legemiddelverket legger derfor til grunn hele ITT-populasjonen i sin hovedanalyse.

I den helseøkonomiske modellen er det benyttet en gjennomsnittsvikt på 63,4 kg, som representerer pasientene i DESTINY-Breast04 studien. Som beskrevet over inkluderte studien omtrent 37 % pasienter av asiatisk opprinnelse, som har en lavere gjennomsnittsvikt enn norske kvinner. Gjennomsnittsvikten blant norske kvinner i 2021 var 71,6 kg for alle over 18 år, og i aldersspennet 50-66 år var den 73,3 kg. To medisinske fageksperter Legemiddelverket har konferert med mener at sykdommen i seg selv og assosiert behandling normalt ikke medfører særlig vektneidgang i denne pasientpopulasjonen. T-DXd doseres ut fra kroppsvekt og vekt har derfor påvirkning på den helseøkonomiske analysen. Legemiddelverket endrer derfor, basert på tall fra relevante registre og tilbakemeldinger fra norske medisinske fageksperter, vekten fra 63,4 kg til 71,6 kg i hovedanalysen. Dette er også i tråd med en tidligere metodevurdering for T-DXd (9).

I den kliniske studien var kun pasienter med ECOG 0-1 inkludert. Tilbakemelding fra medisinske fageksperter er at også pasienter med ECOG 2 (og noen få med ECOG 3) vil være aktuelle for behandling

med T-DXd i norsk klinisk praksis. En medisinsk fagekspert bekrefter at tidligere behandling som beskrevet i Tabell 6 er tilstrekkelig representativt for norsk klinisk praksis, men anslår at en høyere andel vil ha fått CDK4/6 hemmer i norsk klinisk praksis enn det som var tilfelle i DESTINY-Breast04 studien. Ingen pasienter hadde blitt behandlet med sacituzumab govitecan som nylig ble innført i Norge til behandling av inoperabel eller metastatisk trippel-negativ brystkreft som har fått to eller flere tidligere systemiske behandlinger, hvorav minst en av dem for avansert sykdom (se kapittel 1.4). Subgruppeanalyser for +/- tidligere CDK4/6-hemmer behandling viste ingen signifikante forskjeller i effekt (Figur 6). I tillegg viste en post-hoc-analyse basert på studiedata at effekten av T-DXd er uavhengig av tidligere behandling med antracykliner (11). Det er vanskelig å vurdere om disse forskjellene i ECOG og tidligere behandling vil påvirke effektstørrelsen i den norske pasientpopulasjonen, men det er mer sannsynlig at det påvirker prognose enn relativ effekt. Legemiddelverket vurderer at dette er mindre usikkerhetsmomenter som ikke vil bli hensyntatt i egne analyser.

En medisinsk fagekspert påpeker at det er rapportert noen utfordringer knyttet til klassifisering av HER2-lav (IHC1+) versus HER2-negativ (IHC0), se kapittel 1.2.1 for detaljer rundt diagnostikk. Dette er ikke en ukjent utfordring innenfor brystkreftdiagnostikk, men vil muligens kunne føre til mindre presis bruk av T-DXd i noen tilfeller for denne indikasjonen.

Legemiddelverkets konklusjon om pasientpopulasjon

Legemiddelverket vurderer pasientpopulasjonen i studien og den helseøkonomiske modellen som tilstrekkelig lik populasjonen i norsk klinisk praksis, men endrer kroppsvekt i modellen til 71,6 kg for å bedre samsvare med forventet vekt og legemiddelforbruk blant norske pasienter.

Legemiddelverket benytter median alder fra DESTINY-Breast04 i den helseøkonomiske analysen, men vil legge til grunn en noe høyere alder i alvorlighetsberegningen for å bedre reflektere den norske pasientpopulasjonen som er forventet å bli behandlet med T-DXd dersom metoden innføres.

3.4 Intervensjon

Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabellen under beskriver intervensjonen; T-DXd.

Tabell 8. Karakteristikk ved intervensjon (T-DXd) (kilde: Daiichi Sankyo/AstraZeneca, (12), medisinsk fageksperter).

Intervensjon	Innsendt klinisk dokumentasjon	Helseøkonomisk modell	Foreventet i norsk klinisk praksis
Dosering	5,4 mg/kg hver 3. uke (21-dagerssyklus) til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Justert for RDI var den faktiske doseringen i studien [REDACTED]	[REDACTED] (justert for RDI)	Det antas at T-DXd vil doseres i henhold til preparatomtale (12). Anbefalt dose er 5,4 mg/kg hver 3. uke. Det kan være nødvendig med midlertidig behandlingsavbrudd, dosereduksjon eller seponering av behandling i hht. retningslinjer angitt i preparatomtalen.
Administrasjonsform	Intravenøs infusjon	Intravenøs infusjon	Intravenøs infusjon
Behandlingsvarighet	Median ~8,2 måneder	Median ~7,6 måneder Uavhengig modellert, fullparametrisert med generalisert gamma	Behandles til progresjon eller uakseptabel toksisitet. Ved meget god effekt tross intoleranse vil det sannsynligvis også være pasienter som får behandlingspauser.
Doseintensitet, median (RDI %)	[REDACTED]	[REDACTED]	ukjent
Ko- eller premedisinering	ukjent	Ikke inkludert i den helseøkonomiske modellen	I følge preparatomtalen skal pasientene premedisineres før hver dose av T-DXd med kombinasjonsbehandling (f eks deksametason med enten 5-HT3 reseptorantagonist og/eller NK1 reseptor antagonist) for å forebygge kjemoterapiindusert kvalme og brekninger.
Påfølgende behandling	Kapecitabin (13,3 %) Eribulin (11,8 %) Gemcitabin (7,6 %)	De syv mest benyttet fra DESTINY-Breast04 (til	Påfølgende behandling fra DESTINY-Breast04 antas å være representativ.

	Paclitaxel (15,1 %) Vinorelbin (4,2 %) Fulvestrant (9,7 %) Epirubicin (2,1 %) Carboplatin (5,7 %) Tamoksifen (1,8 %) (Totalt 71,3 %)	venstre) (Totalt 63,1 %)	En medisinsk fagekspert antar at 8 av 10 pasienter kan være aktuelle for påfølgende behandling.
--	--	-----------------------------	--

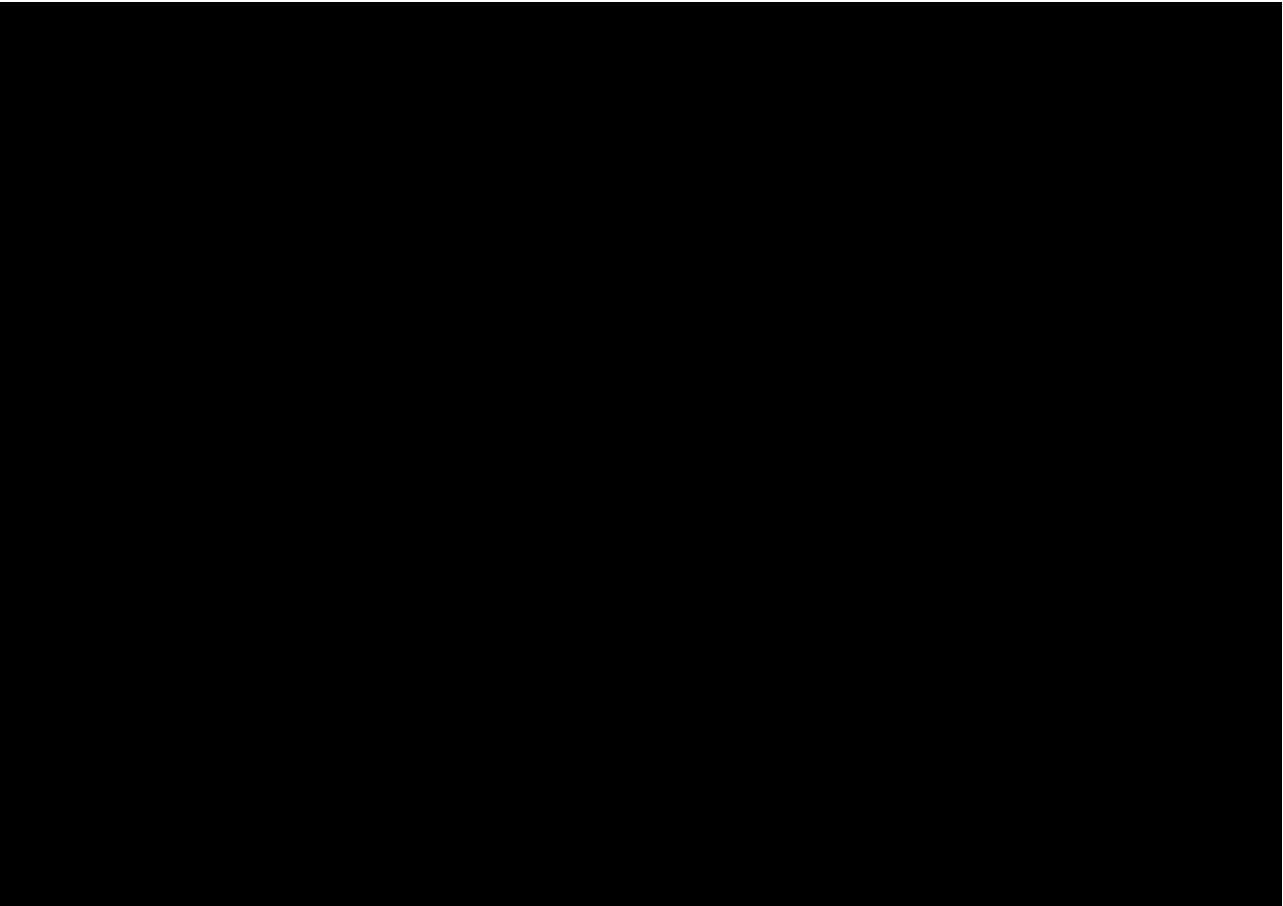
RDI: relativ dose intensitet

Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen

Ved datakutt var 15,6 % av pasientene fortsatt under behandling med T-DXd, mens 84,4 % hadde avsluttet behandlingen. Daiichi Sankyo/AstraZeneca har i sin grunnanalyse anvendt følgende metode for å fremskrive behandlingsvarighet (TTD) utover den observerte studieperioden:

Tabell 9. Kort beskrivelse av valg og argumentasjon for framskrivning av behandlingsvarighet (TTD) av T-DXd (kilde: Daiichi Sankyo/AstraZeneca).

Valg og argumentasjon - Daiichi Sankyo/AstraZeneca sin analyse	
Grunnanalyse	Modellert uavhengig med fullparametrisering av KM-data ved bruk av generalisert gamma funksjon.
Proporsjonal hasard (PH)	Testing av proporsjonal hasard (PH)-antagelsen gjennom Log-kumulativt hasardplott og Schoenfeld residualplott. Plottene er vist i Appendiks 3.
Accelerated failure time (AFT)	Testing av accelerated failure time (AFT) modell gjennom Quantile-Quantile-plot. Plott er vist i Appendiks 3.
Ekstrapolering	Antatt å følge lignende form som PFS-kurven, grunnet en <i>behandling inntil progresjon</i> -intensjon. Deretter vurdering av visuell og statistisk tilpasning basert på AIC/BIC.



Figur 3. Observert tid til behandlingsavbrudd (TTD) (KM-kurve i svart) og ulike alternative framskrivningsmuligheter i T-DXd-armen.

Daiichi Sankyo/AstraZeneca vurderte at PH-antagelsen ikke holdt og at individuelle kurver burde brukes for å modellere framskriving av TTD. Daiichi Sankyo/AstraZeneca har videre lagt stor vekt på at TTD-kurven burde ligge under, samt følge en lignende form som, den valgte framskrivningskurven av PFS (vurderes i Kap. 3.6.1.1). Basert på overnevnte, i kombinasjon med vurdering av AIC og BIC (vist i Appendiks 3) ble generalisert gamma anvendt i Daiichi Sankyo/AstraZeneca sin grunnanalyse. Visuell fremstilling av de ulike tilgjengelige parametriske funksjonene i modellen, samt KM-data, er vist i Figur 3.

Legemiddelverkets vurdering

Det forventes at bruk av T-DXd til behandling av inoperabel eller metastatisk HER2-lav brystkreft i norsk klinisk praksis vil gjenspeile dosering av T-DXd i den kliniske dokumentasjonen.

Legemiddelverket legger til grunn doseintensitet () fra den kliniske studien i den helseøkonomiske modellen.

I den helseøkonomiske modellen har Daiichi Sankyo/AstraZeneca inkludert færre alternativer for påfølgende behandlinger enn det som ble rapportert i den kliniske studien (71,3 %) (Tabell 8). I den helseøkonomiske modellen legger Daiichi Sankyo/AstraZeneca i tillegg til grunn at 63,1 % mottar påfølgende kjemoterapibehandling (nederste høyre kvadrant i Tabell 8), men oppgir ingen forklaring på hvorfor de har valgt å modellere med en lavere andel pasienter. Disse tallene avviker noe fra innspill fra

en medisinsk fagekspert som indikerer at 8 av 10 pasienter kan være aktuelle for påfølgende behandling (kjemoterapi eller endokrin behandling) etter avsluttet behandling med T-DXd. Basert på disse dataene og innspillene er det grunn til å tro at andelen pasienter som får påfølgende behandling er noe høyere i norsk klinisk praksis enn det som er lagt til grunn i den helseøkonomiske modellen. Legemiddelverket har undersøkt betydningen av å øke andelen som mottar påfølgende behandling, men dette har liten betydning på resultatet (IKER) og disse parameterne i modellen endres derfor ikke.

Daiichi Sankyo/AstraZeneca har levert en modell hvor det er mulig å modellere behandlingsarmene både avhengig og uavhengig av hverandre, og dette er en styrke. Legemiddelverket støtter Daiichi Sankyo/AstraZeneca i at PH-antagelsen ikke holder og at individuelle kurveframskrivninger bør brukes for å modellere TTD utover den observerte tidshorisonten. KM-dataene for TTD er tilnærmet komplette.

I DESTINY-Breast04 var median TTD kortere enn median PFS, spesielt for T-DXd som hadde flere tilfeller av avbrutt behandling grunnet toksisitet (16,2%) sammenlignet med TPC-armen (8,1%). Daiichi Sankyo/AstraZeneca har lagt stor vekt på at framskrivningskurvene for TTD burde ligge under, samt i noen grad etterligne formen til den valgte kurven for framskrivning av PFS. Legemiddelverket er til dels enig i dette argumentet, men til tross for at progresjon var hovedårsaken til behandlingsseponering med T-DXd, var det en stor andel som seponerte behandling grunnet toksisitet. Dette innebærer at TTD/PFS-forholdet ikke nødvendigvis behøver å være lineært. Det burde derimot heller ikke være et for stort avvik mellom de parametriserte armene for TTD og PFS. AIC og BIC tyder på at både generalisert gamma (1. på AIC) og log-logistisk (1. på BIC, 2. på AIC) kan passe dataene for behandlingsvarighet med T-DXd (vist i Appendiks 3). Visuell fremstilling viser at samtlige funksjonsformer kan passe de observerte KM-dataene (Figur 3).

Det er svært liten numerisk forskjell i AIC mellom generalisert gamma og log-logistisk, og dataene for TTD fra DESTINY-Breast04 -studien er svært modne. Det kan derfor legges mer vekt på tilpasningen av parametriske funksjoner til KM-data (intern validitet) enn ved umodne data. For T-DXd-armen viser glattet og uglattet hasardplott at hasarden øker noe innledningsvis, men forblir relativt konstant gjennom studieperioden. Generalisert gamma, benyttet i Daiichi Sankyo/AstraZenecas grunnanalyse, viser liknende forløp som hasarden i studiedataene foruten avslutningsvis. Det glattede hasardplottet faller noe avslutningsvis, noe som tilskrives få observasjoner/stor variasjon. Denne delen av plottet blir derfor tillagt liten vekt. Log-logistisk, som viser god statistisk tilpasning viser også god visuell tilpasning til de observerte dataene, men flater ut etter omtrent 40 måneder og produserer en noe lang hale, som fremstår klinisk lite plausibelt.

Valg av TTD-kurve har stor betydning for analysens resultat. Både generalisert gamma og log-logistisk, som Legemiddelverket har vurdert, gir vesentlig forskjellige IKER'e. Dette til tross for at begge funksjonene har god tilpasning til KM-kurvene og ligger ganske likt. Legemiddelkostnaden for T-DXd er en av hoveddriverne i modellen, og sensitiviteten kan i stor grad tilskrives den høye legemiddelkostnaden. Basert på vurderinger av intern validitet, visuell tilpasning og glattet hasardplott vurderer Legemiddelverket at generalisert gamma viser best tilpasning til dataene, og beholder derfor denne likt som i Daiichi Sankyo/AstraZeneca sin grunnanalyse for framskriving av TTD.

Legemiddelverket legger til grunn intervensjonen og modelleringen av denne slik det er innsendt av Daiichi Sankyo/AstraZeneca, og beholder framskrivning av TTD med generalisert gamma. Dette er basert på vurderinger av klinisk plausibilitet, intern validitet, AIC, BIC og glattet hasardplott.

3.5 Komparator

Innsendt klinisk dokumentasjon

Tabellen under beskriver de ulike kjemoterapiregimene (kapecitabin, eribulin, gemcitabin, paklitaksel og nab-paklitaksel) som var tillatt i komparatorarmen i DESTINY-Breast04 studien.

Tabell 10. Karakteristikk ved komparator (TPC) (kilde: Daiichi Sankyo/AstraZeneca, (13-17))

Karakteristikk ved komparator	Innsendt klinisk dokumentasjon	Innsendt helseøkonomisk modell
Dosering	<u>Kapecitabin</u> : 1 250 mg/m ² to ganger daglig i 14 dager etterfulgt av 7-dagers pause <u>Eribulin</u> : 1,23 mg/m ² på dag 1 og 8 i en 21-dagers syklus <u>Gemcitabin</u> : 1 250 mg/m ² på dag 1 og 8 i en 21 dagers syklus <u>Paklitaksel</u> : 175 mg/m ² hver 3. uke <u>Nab-paklitaksel</u> : 260 mg/m ² hver 3. uke	<u>Kapecitabin</u> : 1 250 mg/m ² to ganger daglig i 14 dager etterfulgt av 7-dagers pause <u>Eribulin</u> : 1,23 mg/m ² på dag 1 og 8 i en 21-dagers syklus <u>Gemcitabin</u> : 1 250 mg/m ² på dag 1 og 8 i en 21 dagers syklus <u>Paklitaksel</u> : 175 mg/m ² hver 3. uke <u>Nab-paklitaksel</u> : 260 mg/m ² hver 3. uke
Administrasjonsform	Intravenøs	Intravenøs
Behandlingsvarighet (median, mnd)	~3,5	~3,5 (ekstrapolert) Uavhengig modellert, fullparametrisert med generalisert gamma
Relativ doseintensitet	Kapecitabin: 77 % Eribulin: 93,5 % Gemcitabin: 80,6% Paklitaksel: 104,3 % Nab-paklitaksel: 89,6 %	Kapecitabin: 77 % Eribulin: 93,5 % Gemcitabin: 80,6% Paklitaksel: 104,3 % Nab-paklitaksel: 89,6 %
Fordeling av de ulike behandlingene	Kapecitabin: 20,1 % Eribulin: 51,1 % Gemcitabin: 10,3 % Paclitaksel: 8,2 % Nab-paklitaksel: 10,3 % Totalt 100 %	Kapecitabin: 20,1 % Eribulin: 51,1 % Gemcitabin: 10,3 % Paclitaksel: 8,2 % Nab-paklitaksel: 10,3 % Totalt 100 %
Påfølgende behandling (andel i %)	Kapecitabin: 12,3 % Eribulin: 9,8 % Gemcitabin: 12,9 % Paklitaksel: 13,5 %	De syv mest benyttet fra DESTINY-Breast04 (til venstre) (Totalt 75,5 %)

	Vinorelbin: 10,4 % Fulvestrant: 12,9 % Epirubicin: 3,1 % Karboplatin: 11 % Tamoksifen: 1,8 % <i>Totalt 87,7 %</i>	
--	--	--

Norsk klinisk praksis

Ifølge Handlingsprogrammet (8) og medisinske fagekspert er kjemoterapi dagens standardbehandling for den aktuelle pasientpopulasjonen (kapittel 1.3 og Figur 1). Flere ulike kjemoterapiregimer er aktuelle og disse gis sekvensielt inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Påfølgende legemiddelbehandling som rapportert i DESTINY-Breast04 (Tabell 10) antas å være representativ for norsk klinisk praksis, basert på innspill fra medisinske fagekspert.

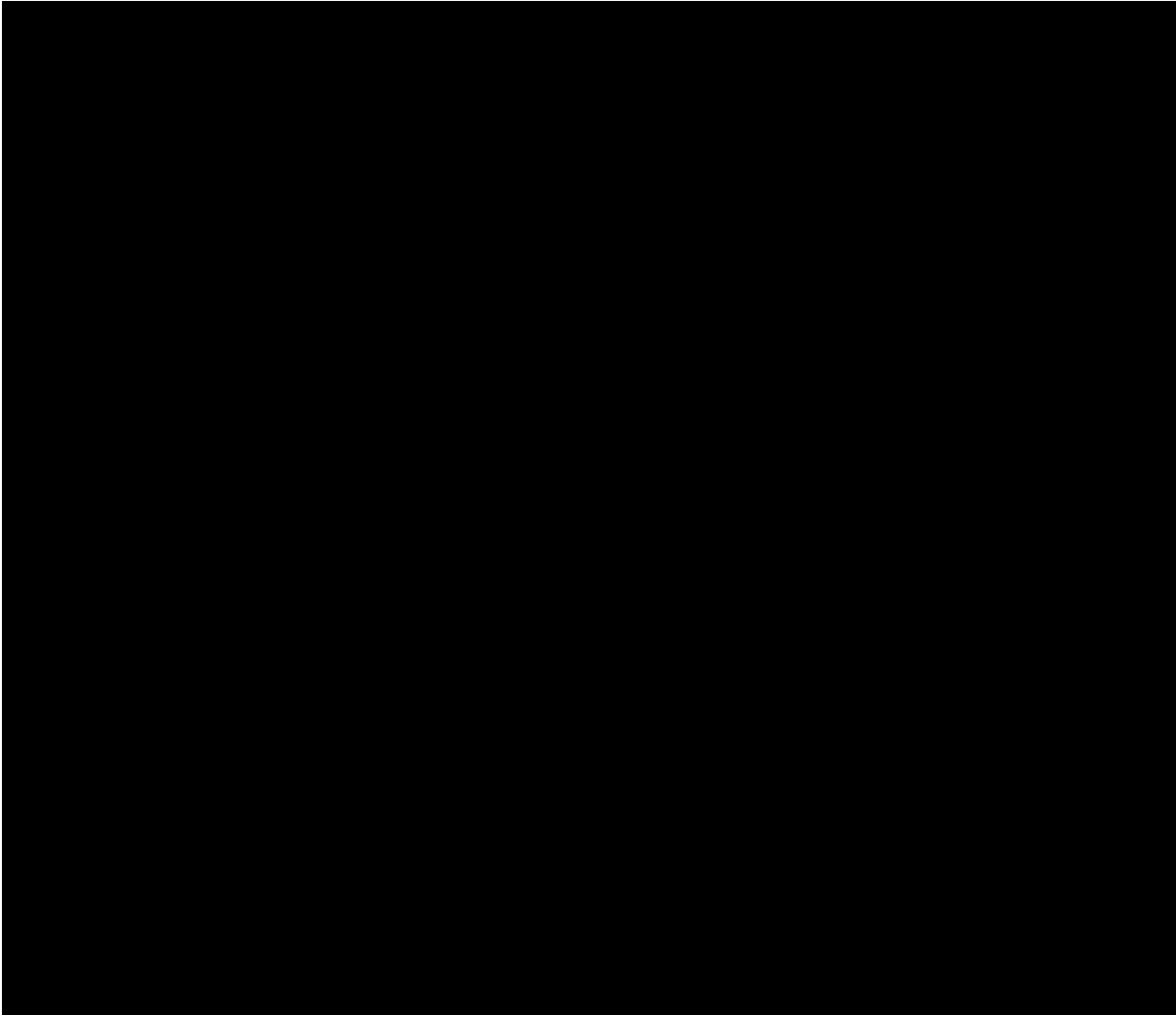
Implementering av komparator(er) i den helseøkonomiske modellen

Ved datakutt var 1,7 % av pasientene fortsatt på behandling med TPC, mens 98,3 % hadde avsluttet behandlingen. Daiichi Sankyo/AstraZeneca har i sin grunnanalyse anvendt følgende metode for å fremskrive behandlingsvarighet utover den observerte studieperioden:

Tabell 11. Kort beskrivelse av valg og argumentasjon for framskrivning av behandlingsvarighet (TTD) av TPC (kilde: Daiichi Sankyo/AstraZeneca).

Valg og argumentasjon - Daiichi Sankyo/AstraZeneca sin analyse	
Grunnanalyse	Modellert uavhengig med fullparametrisering av KM-data ved bruk av generalisert gamma funksjon.
Proporsjonal hasard (PH)	Testing av proporsjonal hasard (PH)-antagelsen gjennom Log-kumulativt hasardplott og Schoenfeld residualplott. Plottene er vist i Appendiks 3.
Accelerated failure time (AFT)	Testing av accelerated failure time (AFT) modell gjennom Quantile-Quantile-plot. Plott er vist i Appendiks 3.
Ekstrapolering	Antatt å følge lignende form som PFS-kurven, grunnet en <i>behandling inntil progresjon</i> -intensjon. Deretter vurdering av visuell og statistisk tilpasning basert på AIC/BIC.

Daiichi Sankyo/AstraZeneca har vurdert at PH-antagelsen ikke holdt og at individuelle kurver burde brukes for å modellere framskriving av TTD for TPC-armen. Daiichi Sankyo/AstraZeneca har videre lagt stor vekt på at TTD-kurven burde ligge under, samt følge en lignende form, som den valgte framskrivningskurven for PFS. Basert på overnevnte, i kombinasjon med vurdering av AIC og BIC (vist i Appendiks 3) ble generalisert gamma anvendt i Daiichi Sankyo/AstraZeneca sin grunnanalyse. Dette er tilsvarende vurderinger og kurvevalg som ble gjort for TTD i T-DXd-armen. Visuell fremstilling av de ulike tilgjengelige parametriske funksjonene i modellen for TPC-armen, samt KM-data, er vist i Figur 4.



Figur 4. Observert tid til behandlingsavbrudd (TTD) (KM-kurve i svart) og ulike alternative framskrivningsmuligheter i TPC-armen.

Legemiddelverkets vurdering

Komparator som ligger til grunn for denne metodevurderingen er utprøves valg av kjemoterapi (TPC), og tillatte regimer var kapecitabin, eribulin, gemcitabin, paklitaksel og nab-paklitaksel som beskrevet i Tabell 10.

Flere ulike kjemoterapiregimer kan være aktuelle for behandling av HER2-lave pasienter med metastatisk brystkreft i henhold til godkjent indikasjon. Handlingsprogrammet skisserer en sekvens for kjemoterapibehandling av HER2-negative pasienter (inkluderer også HER2-lav), men ifølge medisinske fageksperter vil valg av type kjemoterapi samt behandlingsrekkefølgen for de ulike regimene allikevel variere noe og avvike fra Handlingsprogrammet, både fra sykehus til sykehus, erfaring med de ulike regimene samt pasientens almenntilstand. Basert på dette oppgir de medisinske fagekspertene at det er vanskelig å definere et begrenset sett med regimer for en relevant komparator, men er enige om at TPC som benyttet i studien er tilstrekkelig representativt for norsk klinisk praksis og behandling av metastatisk HER2-lav brystkreft i andrelinje kjemoterapi og senere. Fordelingen av disse regimene vil allikevel være noe annerledes i norsk klinisk praksis, blant annet er gemcitabin lite brukt og nab-paklitaksel har også

begrenset bruk ifølge medisinske fageksperter. De mest aktuelle TPC regimene i denne settingen er paklitaxel, kapecitabin og eribulin. I tillegg til de som var tillatt i TPC armen vil andre regimer også kunne være aktuelle, men i varierende omfang. Videre understreker de medisinske fagekspertene at det erfares liten forskjell i effekt mellom de ulike regimene. Basert på disse innspillene velger Legemiddelverket av pragmatiske årsaker å legge til grunn TPC med samme fordeling som i DESTINY-Breast04 i sin hovedanalyse. Legemiddelverket anser det som lite trolig at dette påvirker overførbarheten av studiedata til norsk klinisk praksis i særlig grad. Disse behandlingene er ansett som etablert praksis over en lengre periode og behandlingskostnaden er lav på tvers av legemidlene.

Basert på innspill fra medisinske fageksperter er det grunn til å tro at de fleste pasientene vil få påfølgende behandling i form av en ny linje med kjemoterapi. I den helseøkonomiske modellen har Daiichi Sankyo/AstraZeneca inkludert færre alternativer for påfølgende behandlinger (Tabell 10) enn det som ble rapportert i den kliniske studien. I tillegg så legger Daiichi Sankyo/AstraZeneca til grunn i modellen at 87,7 % mottar påfølgende kjemoterapibehandling (nederste høyre kvadrant i Tabell 10), mens i studien mottok 75,5 % påfølgende behandling (kjemoterapi eller endokrin behandling). Daiichi Sankyo/AstraZeneca har ikke diskutert hvorfor de har valgt å benytte en lavere andel i den helseøkonomiske analysen. Basert på disse tallene og innspill fra medisinsk fagekspert på påfølgende behandling for T-DXd antar Legemiddelverket at andelen pasienter som får påfølgende behandling er noe høyere i norsk klinisk praksis enn det som er benyttet i den helseøkonomiske modellen. Legemiddelverket har undersøkt betydningen av å øke andelen som mottar påfølgende behandling, men dette har liten betydning på resultatet (IKER), og velger å ikke endre på disse parameterne i modellen, på lik linje som for intervensjonsarmen.

Legemiddelverket støtter Daiichi Sankyo/AstraZeneca i at PH-antagelsen ikke holder og at individuelle kurveframskrivninger burde brukes for å modellere TTD utover den observerte tidshorisonten, også for TPC-armen. KM-dataene er tilnærmet komplette.

Daiichi Sankyo/AstraZeneca har lagt stor vekt på at kurven burde ligge under, samt etterligne formen til den valgte kurven for framskrivning av PFS. Legemiddelverket er til dels enig i dette argumentet, da progresjon var hovedårsaken til behandlingseponering med TPC. AIC og BIC tyder på at både log-logistisk (1. på begge) kan passe dataene for behandlingsvarighet med TPC (vist i Appendiks 3). Daiichi Sankyo/AstraZenecas valgte funksjonsform, generalisert gamma, viser noe dårligere statistisk tilpasning (3. på både AIC og BIC). Log-normal er nest best for både AIC og BIC. Visuelt fremstilling viser at samtlige funksjonsformer kan passe den observerte KM-kurven (Figur 4). For TPC-armen viser glattet hasardplott fra studien en endring i hasard over tid, økende for så å avta (bifasisk). Glattet hasard for lognormal, log-logistisk og generalisert gamma viser liknende forløp som hasarden i studiedataene. Basert på vurderinger av intern validitet, AIC, BIC og glattet hasardplott vurderer Legemiddelverket at log-logistisk viser best tilpasning til dataene, og endrer derfor framskriving av TTD i TPC-armen til denne funksjonsformen. Denne endringen alene fører til en mindre nedgang i IKER på omtrent NOK 10 000.

Legemiddelverkets konklusjon om komparator

Legemiddelverket legger til grunn utprøvers valg av kjemoterapi (TPC) tilsvarende det som var benyttet i studien i den helseøkonomiske analysen. Disse behandlingene er ansett som etablert praksis over en lengre periode og behandlingskostnaden er lav.

Basert på vurderinger av intern validitet, AIC, BIC og glattet hasardplott endrer Legemiddelverket framskrivningen av TTD i TPC-armen fra generalisert gamma til log-logistisk. Dette fører til en mindre nedgang i IKER.

3.6 Kliniske utfallsmål og implementering i helseøkonomisk modell

Innsendt dokumentasjon for effekt, sikkerhet og helsenytte/helsetap er hentet fra den kliniske studien DESTINY-Breast04, beskrevet i kapittel 2.

3.6.1 Relativ effekt

Datakutt for analysen av effektdata var 22. januar 2022. Median varighet av studien var 16,1 måned i T-DXd armen og 13,5 måned i TPC armen.

Primærendepunktet i DESTINY-Breast04 er PFS (basert på BICR), i den HR-positive kohorten. Viktige sekundære endepunkt var PFS (basert på BICR) i ITT populasjonen, dvs. uavhengig av HR status, OS i den HR-positive kohorten og OS i ITT populasjonen. Den innsendte helseøkonomiske analysen baserer seg på effektdata fra hele ITT populasjonen, i tråd med godkjent indikasjon. Ved datakutt var 15,6 % i T-DXd armen og 1,7 % i TPC armen fortsatt på behandling med studielegemidler i ITT populasjonen. Tabell 12 viser en oversikt over effektresultater fra DESTINY-Breast04 studien for hele ITT populasjonen.

I den helseøkonomiske modellen inngår utfallsmålene PFS og OS for å etablere relativ effekt. Disse presenteres i tabell under samt separat i avsnitt 3.6.1.1 og 3.6.1.2 med KM-plot og framskrivningskurver.

Tabell 12. Oversikt over effektresultater i DESTINY-Breast04 studien (kilde: Daichii Sankyo/AstraZeneca)

Tabell 12: Oversikt over utførelsesresultater i DELSIN1. Brøstcancerstudien (Kilde: Borchmann et al. 2023)

Parameter	T-DXd (N = 373)	TPC (N = 184)
Progresjonsfri overlevelse (PFS)		
Median PFS, måneder (95% KI)	9,9 (9,0–11,3)	5,1 (4,2–6,8)
Stratifisert Cox hazard ratio (95% KI)	0,50 (0,40-0,63)	
Stratifisert log-rank <i>P</i> -verdi	<0,001	
Andel pasienter i live og progresjonsfri over tid		
3 måneder (95% KI)	84,2 (80,0- 87,5)	58,0 (50,1-65,1)
6 måneder (95% CI)	67,0 (61,9-71,6)	27,3 (20,6-34,4)
9 måneder (95% CI)	49,9 (44,6-55,0)	14,0 (9,1-20,0)
12 måneder (95% CI)	34,6 (29,5-39,6)	8,9 (5,0-14,2)

18 måneder (95% CI)	22,7 (18,0-27,7)	4,2 (1,5-8,9)
24 måneder (95% CI)	14,2 (9,1, 20,5)	0,0 (IE, IE)
Totaloverlevelse (OS)		
Median OS, måneder (95% KI)	23,4 (20,0-24,8)	16,8 (14,5-20,0)
Stratifisert Cox hazard ratio (95% KI)	0,64 (0,49-0,84)	
Stratifisert log-rank test <i>P</i> -verdi	0,001	
Andel pasienter i live over tid		
3 måneder (95% CI)	96,2 (937-97,8)	95,3 (90,9-97,6)
6 måneder (95% CI)	92,4 (89,2-94,7)	88,1 (82,2-92,2)
9 måneder (95% CI)	85,3 (81,3-88,5)	74,0 (66,6-80,0)
12 måneder (95% CI)	78,8 (74,3-82,7)	66,5 (58,8-73,2)
18 måneder (95% CI)	61,7 (55,9-66,9)	45,9 (37,5-54,0)
24 måneder (95% CI)	48,1 (40,8-54,9)	32,0 (21,9-42.4)
Beste totalrespons ved BICR		
Komplett respons, n (%)	13 (3,5)	2 (1,1)
Partiell respons, n (%)	183 (49,1)	28 (15,2)
Stabil sykdom, n (%)	129 (34,6)	91 (49,5)
Progressiv sykdom, n (%)	31 (8,3)	41 (22,3)
Ikke målbart, n (%)	17 (4,6)	22 (12,0)
Sykdomskontroll – (%)	325 (87,1)	121 (65,8)
Klinisk nytte (%)	262 (70,2)	62 (33,7)
Median varighet av respons (DoR) – måneder	10,7	6,8
Median tid til respons (TTR) – måneder	2,73	2,22

Bekreftet objektiv respons rate (ORR; komplett + partiell respons)		
Antall pasienter vurdert	373	184
Respondere, n (%)	195 (52,3)	30 (16,3)
95% KI	47,1–57,4	11,3–22,5
P-verdi	<0,0001	
Forskjell i ORR (95% KI)	36,0 (28,2-43,7)	

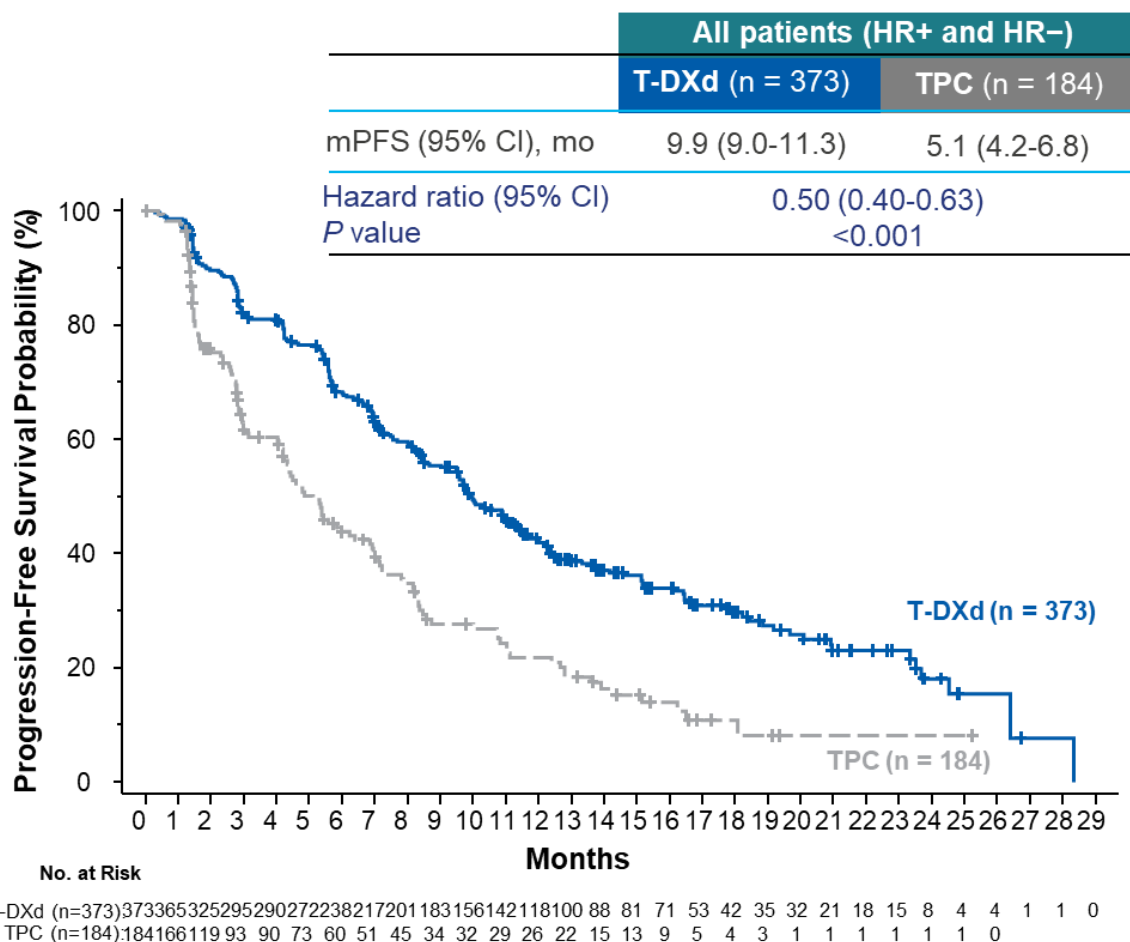
Key: BICR, Blinded independent central review; KI, konfidensintervall; IE, ikke estimert;

3.6.1.1 Progresjonsfri overlevelse

Innsendt klinisk dokumentasjon

Ved datakutt for den primære effektanalysen var median PFS, vurdert ved BIRC for ITT populasjonen, 9,9 måneder (95 % KI 9,0-11,3) i T-DXd armen og 5,1 måneder (95 % KI 4,2-6,8) i komparatorarmen.

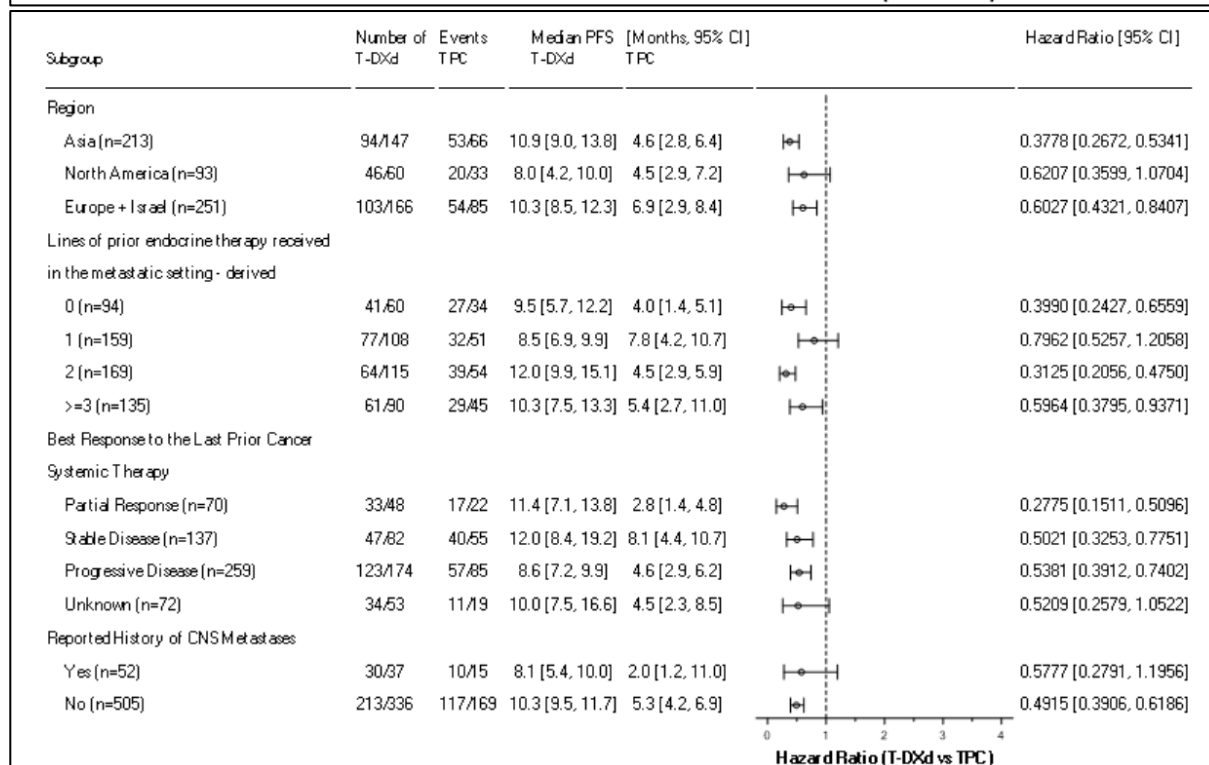
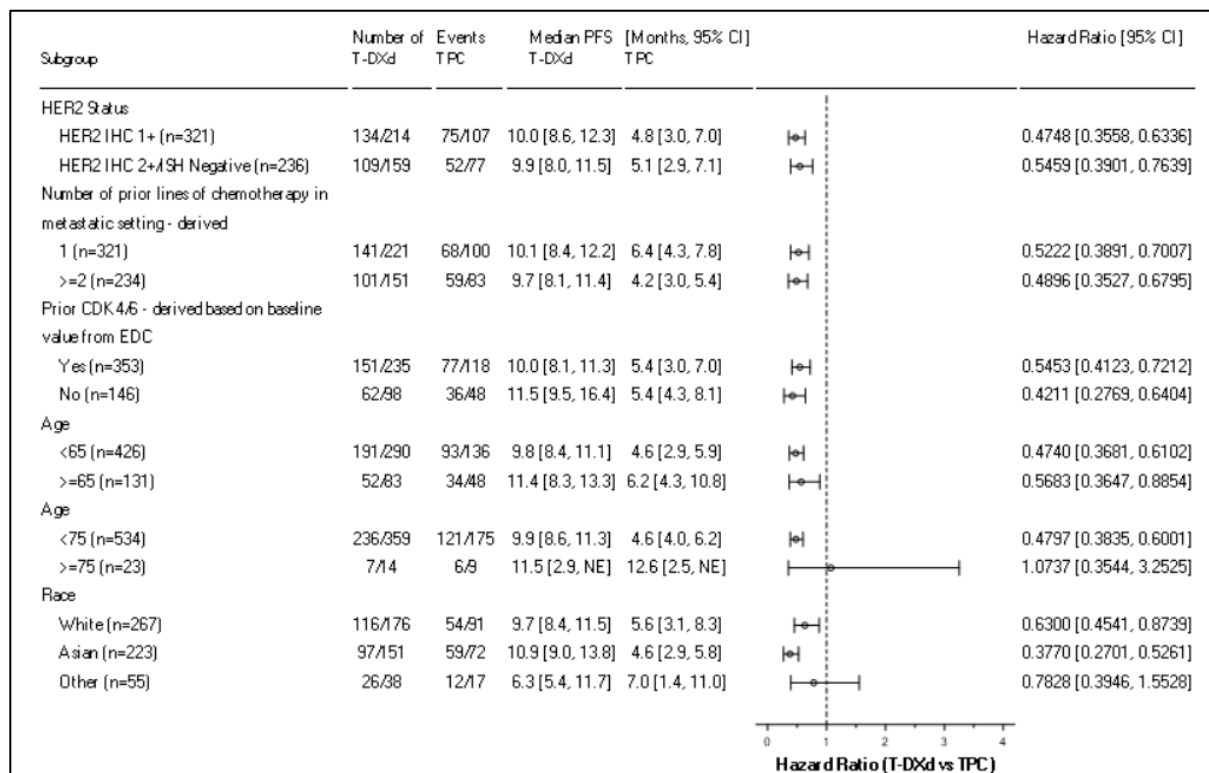
Hasardratio var 0,5 (95 % KI 0,4-0,63; $P < 0,001$) (Tabell 12 og Figur 5).

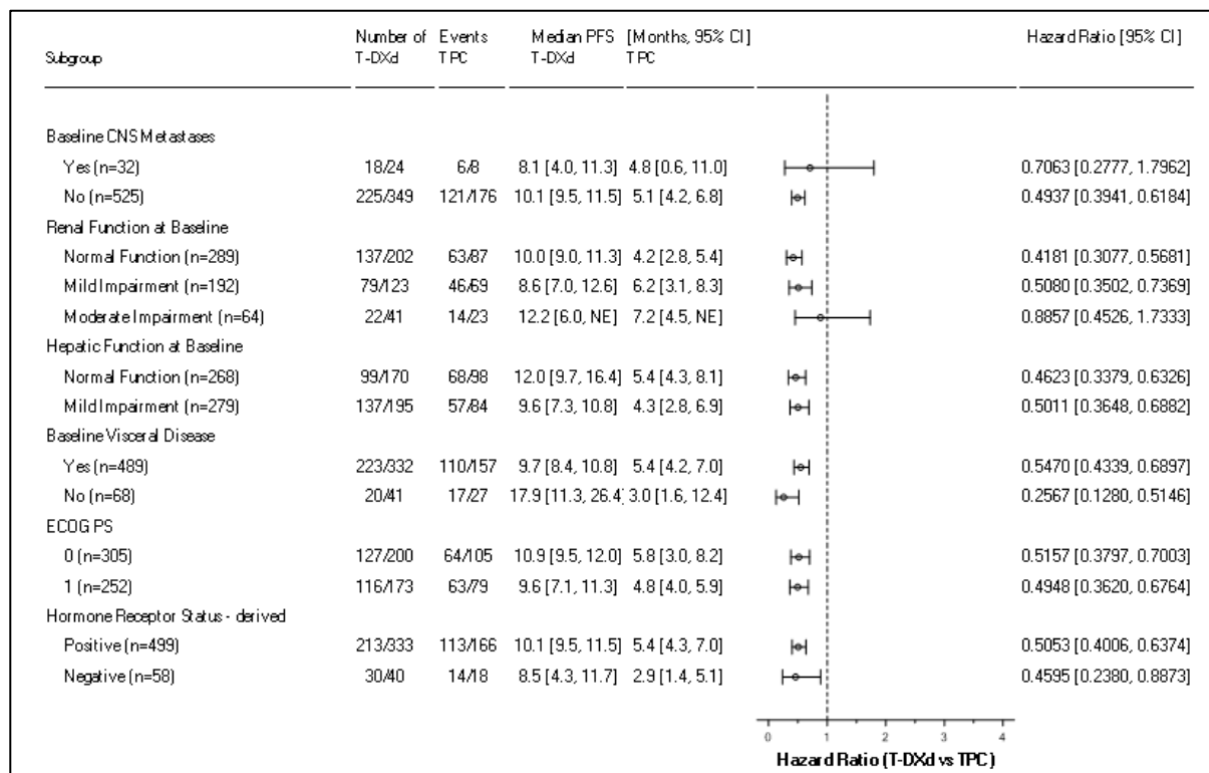


Figur 5. Kaplan-Meier kurve for PFS i DESTINY-Breast04, vurdert ved BIRC i ITT populasjonen (Kilde: Daichii Sankyo/AstraZeneca).

Subgruppeanalyse

Figur 6 viser balansediagram for PFS for ulike subgrupper. Randomiseringen ble stratifisert etter HER2 IHC-status for tumorprøver (IHC 1+ eller IHC 2+/ISH-), antall tidligere linjer med kjemoterapi ved metastaserende sykdom (1 eller 2) og HR-status/tidligere behandling med CDK4/6-hemmer (HR-positiv med tidligere behandling med CDK4/6-hemmer, HR-positiv uten tidligere behandling med CDK4/6-hemmer eller HR-negativ).





Figur 6. Forest plott for PFS subgruppeanalyse (kilde: Daiichi Sankyo/AstraZeneca).

Parametrisering og framskrivning i den helseøkonomiske modellen

Ved siste datakutt var 18,5 % av pasientene fremdeles progresjonsfrie etter behandling med T-DXd, mens den tilsvarende andelen etter TPC-behandling var 4,3 %. Daiichi Sankyo/AstraZeneca har i sin grunnanalyse anvendt følgende metode for å fremskrive PFS utover den observerte studieperioden:

Tabell 13. Kort beskrivelse av valg og argumentasjon for framskrivning av progresjonsfri overlevelse (PFS) for begge behandlingsarmene (kilde: Daiichi Sankyo/AstraZeneca).

Valg og argumentasjon - Daiichi Sankyo/AstraZeneca sin analyse	
Grunnanalyse	Antagelse om proporsjonal hasard (PH). Modellerte behandlingsarmene avhengig av hverandre og fullparametrisering av KM-data ved bruk av generalisert gamma funksjon.
Proporsjonal hasard (PH)	Testing av PH antagelsen gjennom log-kumulativt hasardplott og Schoenfeld residualplott. Plottene er vist i Appendiks 3.
Accelerated failure time (AFT)	Testing av accelerated failure time (AFT) modell gjennom Quantile-Quantile-plot. Plott er vist i Appendiks 3.

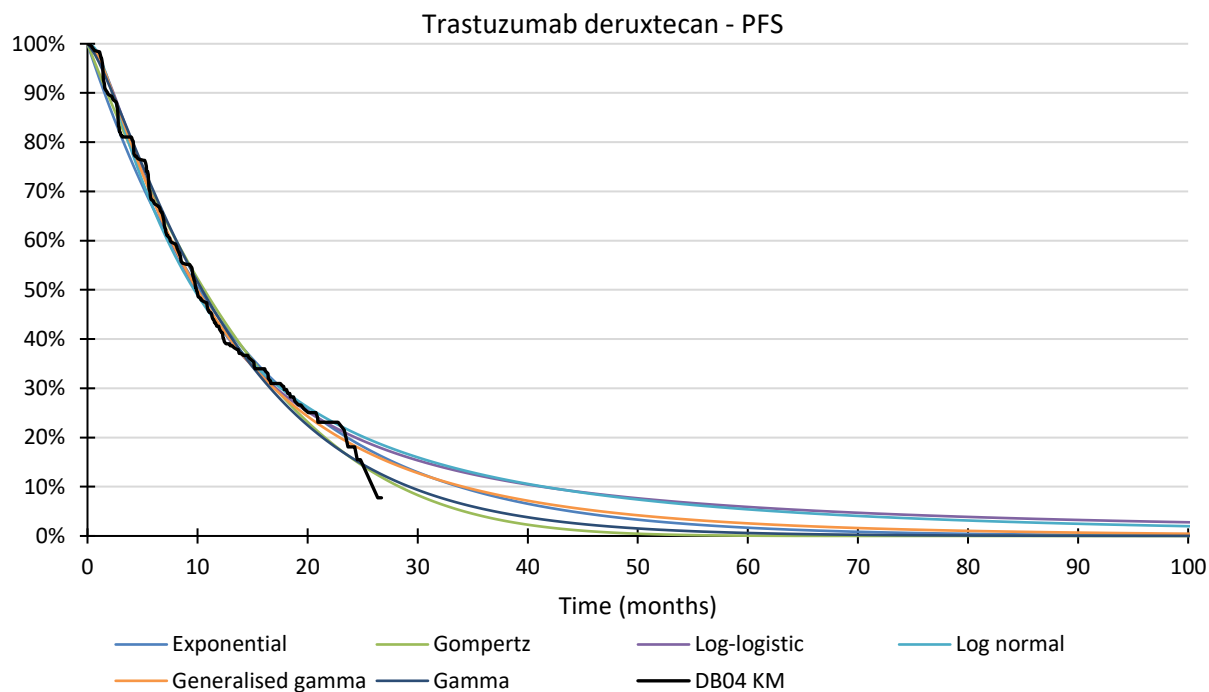
Ekstrapolering	AIC, BIC, visuell inspeksjon og klinisk plausibilitet (etter samtale med norske klinikere) ga grunnlag for valget av fullparametrisering ved hjelp av generalisert gamma funksjon. Figurer er vist i Appendiks 3.
----------------	---

Daiichi Sankyo/AstraZeneca har undersøkt PH-antagelsen for PFS med statistisk testing og visuell inspeksjon av Schoenfeld residualer og log-kumulativ hasard plott, samt testet AFT-antagelsen med Quantile-Quantile-plott. Basert på Schoenfeld residualer som ikke viste en klar trend over tid (testing av Schoenfeld residualer forkastet ikke PH-hypotesen) og relativt parallell log-kumulativ hasard plot har Daiichi Sankyo/AstraZeneca valgt å tilpasse framskrivingskurvene avhengig av hverandre, med behandling som kovariat. Dette innebærer en antagelse om proporsjonal hasard. Daiichi Sankyo/AstraZeneca har valgt å tillegge mer vekt på klinisk plausibilitet og statistisk tilpassing av kurver, da forskjeller i AIC/BIC ble ansett å være marginale. Log-normal, log-logistisk og generalisert gamma funksjon ble, basert på AIC/BIC, ansett å gi beste statistiske tilpassing. Visuell fremstilling av de ulike tilgjengelige parametriske funksjonene i modellen, samt KM-data, er vist i Figur 7 for T-DXd-armen og Figur 8 for TPC-armen.

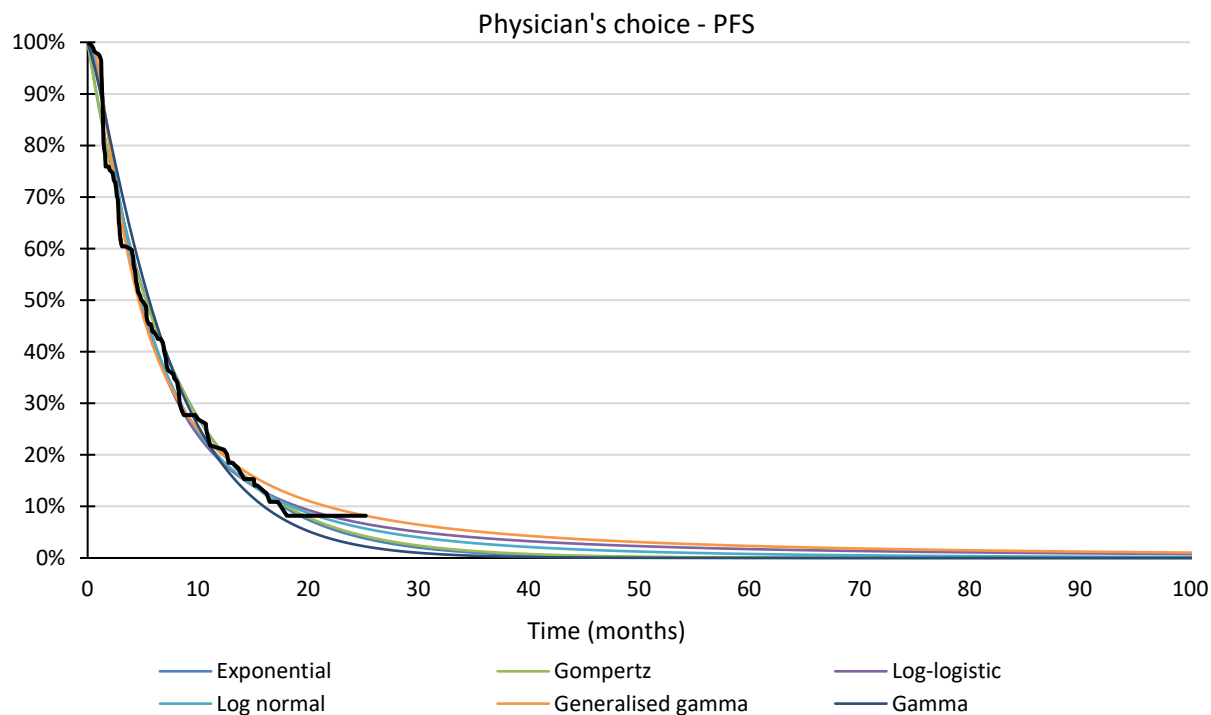
Videre skriver Daiichi Sankyo/AstraZeneca at de har konsultert norske kliniske eksperter. Disse hadde ulike meninger om hvilken kurve som var å foretrekke. En mente log-normal passet best, en annen poengterte at denne kurven gir overestimert 5-års PFS. Samlet, basert på innspill fra kliniske eksperter, vurdering av statistisk tilpassing og visuell inspeksjon av kurver, har Daiichi Sankyo/AstraZeneca valgt generalisert gamma som parametriseringsfunksjon. Denne gir median PFS 9,7 måneder for T-DXd og 4,8 måneder for TPC, mens median PFS i studien var 9,9 (95 % CI, 9,0–11,3) og 5,1 (95% CI, 4,2–6,8) måneder i henholdsvis T-DXd og TPC armen.

Tabell 14. Modellert 5-års PFS-rater og median PFS ved ulike funksjonsformer, for T-DXd- og TPC-armen ved avhengig modellering (kilde: Daiichi Sankyo/AstraZeneca).

Funksjonsform	TPC		T-DXd	
	5-års PFS (%)	Median (måneder)	5-års PFS (%)	Median (måneder)
Eksponentiell	0,04	4,8	1,7	9,7
Weibull	0,002	5,5	0,5	10,4
Gompertz	0,0001	5,5	0,02	10,4
Log-Logistisk	1,9	4,8	5,6	9,7
Log normal	1,2	4,8	4,8	9,0
Generalisert gamma	0,5	4,8	3,8	9,7
Gamma	0,01	5,5	0,6	10,4



Figur 7. Observert progresjonsfri overlevelse (PFS) (KM-kurve i svart) og ulike alternative framskrivningsmuligheter i T-DXd-armen (kilde: Daiichi Sankyo/AstraZeneca).



Figur 8. Observert progresjonsfri overlevelse (PFS) (KM-kurve i svart) og ulike alternative framskrivningsmuligheter i TPC-armen (kilde: Daiichi Sankyo/AstraZeneca).

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket påpeker at primærendepunkt i studien var PFS vurdert av BIRC for den HR-positive kohorten. EMA konkluderte med klinisk nytte i hele populasjonen uavhengig av hormonreseptor status og den godkjente indikasjonen omfatter også hele populasjonen. Flere subgruppeanalyser er presentert i Figur 6 og det er ingen signifikante forskjeller i effektestimater mellom de ulike gruppene. Effektdataene, her målt ved PFS, er modne. Det er en klinisk overbevisende og relevant forskjell mellom de to behandlingsarmene i favør av T-DXd. TPC-armen bekrefter det man erfarer i norsk klinisk praksis i dag at når pasienten er refraktær for endokrin behandling (for HR-positive) eller ved trippel negativ status vil kjemoterapibehandling ikke eller sjelden gi langvarige responser. For brystkreftpasienter som er HR-positive, HER2-negative er gjennomsnittlig overlevelse i norsk klinisk praksis omtrent 5 år fra metastasetidspunkt.

Daiichi Sankyo/AstraZeneca har levert en modell hvor det er mulig å modellere behandlingsarmene både avhengig og uavhengig av hverandre, og dette er en styrke. Daiichi Sankyo/AstraZeneca benyttet en *common shape model*, hvor modellen blir tilpasset behandlingsarmene med behandling som kovariat, for å modellere effekten av en behandling på *shape*-parameteret til en distribusjon. *Shape*-parameteret av en distribusjon er da likt på tvers av behandlingene, som reflekterer en antagelse om proporsjonal hasard eller accelerated failure time (AFT) mellom behandlingene, avhengig av hvilken distribusjonsform som benyttes. Legemiddelverket er enig med Daiichi Sankyo/AstraZeneca i at statistiske tester og grafiske presentasjoner kan tyde på at antagelsene om PH for PFS holder. Log-kumulative hasardplott viser tilnærmet parallelle linjer, dog med tidlige kryssninger av linjene, samt noe avslutningsvis (Appendiks 3). PH for PFS er imidlertid en sterk antagelse, og avhengig modellering av behandlingsarmene begrenser valg av funksjonsformer og således valgmulighetene i modellen. Metodiske restriksjoner gjør også at utvalgte funksjonsformer er lite egnet, blant annet generalisert gamma. Legemiddelverket velger derfor å modellere behandlingsarmene separat for PFS, av hensyn til fleksibilitet og lite overbevisende argumentasjon for å bruke behandling som en kovariat for å tvinge framskrivningen av armene sammen. Med denne endringen øker IKER med omtrent NOK 35 000, men da med uendret funksjonsform for framskrivningen i Daiichi Sankyo/AstraZeneca sin grunnanalyse (generalisert gamma).

Foruten forskjellene mellom avhengig og uavhengig modellering av PFS, gir ulike funksjonsformer noenlunde like resultater på IKER. AIC og BIC tyder på at generalisert gamma (1. på AIC for begge armer, 4. på BIC for T-DXd og 2. på BIC for TPC), som Daiichi Sankyo/AstraZeneca har benyttet, kan passe PFS-dataene (vist i Appendiks 3). Imidlertid er det små numeriske forskjeller i AIC og BIC mellom de fire «beste» (generalisert gamma, log-logistisk, log-normal og gamma). Av disse gir log-normal og log-logistisk relativt like, og således optimistiske estimater for langtids-PFS i T-DXd-armen. Ved bruk av disse funksjonsformene er 10 % progresjonsfrie ved 42 måneder. Samtidig, ved bruk av generalisert gamma som i Daiichi Sankyo/AstraZeneca sin grunnanalyse, fremstår estimatene mer pessimistiske, med en tilsvarende andel progresjonsfrie ved 35 måneder (Figur 7). Som motsetning til dette gir generalisert gamma de mest optimistiske estimater for langtids-PFS i TPC-armen, hvor 10 % fremdeles er progresjonsfrie ved 22 måneder. Imidlertid gir samtlige av de fire «beste» i hht. AIC og BIC for TPC-armen relativt like PFS-estimater (Figur 8). Ved bruk av generalisert gamma er PFS-raten tilsvarende mellom armene ved 62 måneder, hvor TPC-armen etter dette har en høyere andel progresjonsfrie enn T-DXd-armen. Dette er imidlertid svært langt ut i behandlingsforløpet hvor svært få fremdeles er progresjonsfrie uavhengig av valgt funksjonsform.

For både T-DXd- og TPC-armen viser glattet hasardplott fra studien en tilnærmet konstant hasard over tid og samtlige funksjonsformer viser liknende forløp som hasarden i studiedataene. Generelt peker ingen av funksjonsformene seg ut som mer plausibel enn andre i vurdering av dette plottet (Appendix 3.2). I TPC-armen ligger framskrivingskurvene ved bruk av log-logistisk, log-normal og generalisert gamma tilnærmet oppå hverandre, med Daiichi Sankyo/AstraZeneca sitt valg i grunnanalysen, generalisert gamma, som det mest optimistiske. I T-DXd-armen ligger framskrivingskurvene ved bruk av log-logistisk og log-normal tilnærmet oppå hverandre, mens Daiichi Sankyo/AstraZeneca sitt valg i grunnanalysen, generalisert gamma, ligger noe lavere. Det oppstår ingen kryssning innenfor en rimelig tidshorisont av TTD- og PFS-kurvene for noen av behandlingsarmene ved bruk av de to mest aktuelle funksjonsformene, generalisert gamma og log-logistisk.

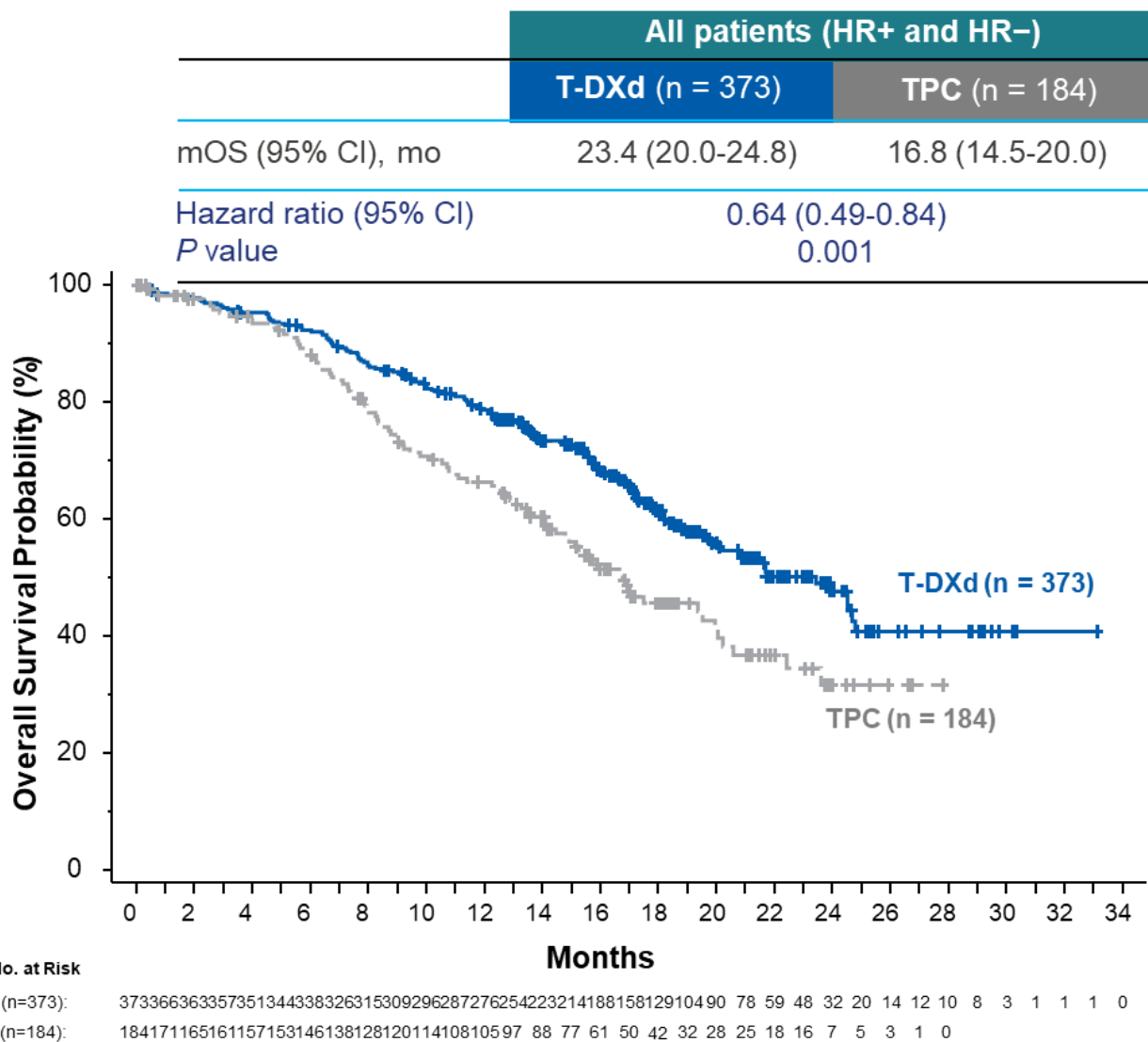
I sammenheng med endring fra avhengig til uavhengig modellering av PFS, vurderer Legemiddelverket at log-normal viser god tilpasning til dataene og benytter denne for framskrivning av PFS i begge behandlingsarmer. Bruk av generalisert gamma med avhengig modellering og/eller log-normal med uavhengig modellering gir tilnærmet likt resultat. Endring fra generalisert gamma til log-logistisk, sammen med endring til uavhengig modellering, fører til en mindre nedgang i IKER på omtrent 18 000 NOK fra Daiichi Sankyo/AstraZeneca sin grunnanalyse.

Legemiddelverkets konklusjon vedrørende framskriving av PFS

Legemiddelverket endrer fra avhengig til uavhengig modellering av PFS. Legemiddelverket endrer fra generalisert gamma, og legger til grunn bruk av log-logistisk funksjon i framskriving av PFS for begge behandlingsarmer.

3.6.1.2 Totaloverlevelse**Innsendt klinisk dokumentasjon**

Ved datakutt for den primære effektanalysen var median totaloverlevelse (OS) 23,4 måneder (95 % KI: 20-24,8) i T-DXd armen og 16,8 måneder (95 % KI: 14,5-20) i komparatorarmen for ITT populasjonen. Hasardratio var 0,64 (95 % KI: 0,49-0,84; $P < 0,001$) (Tabell 12 og Figur 9).



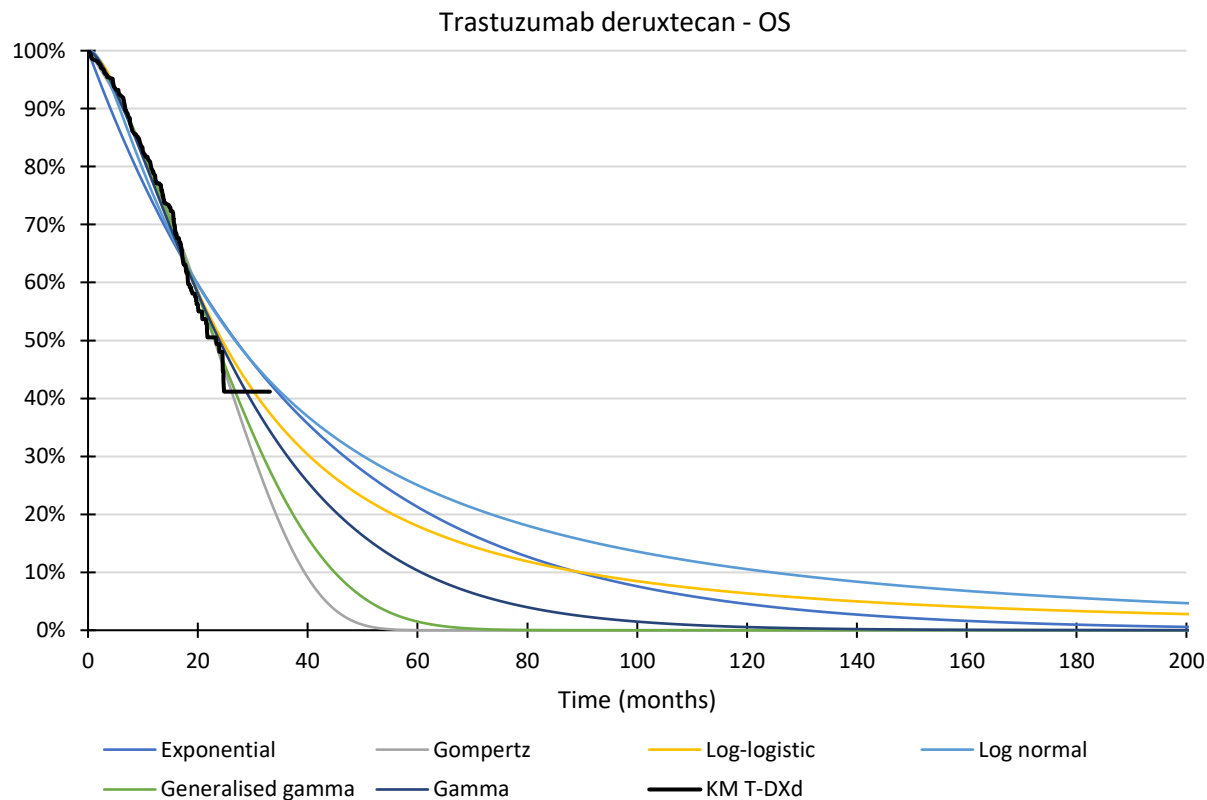
Figur 9. Kaplan-Meier kurve for OS i DESTINY-Breast04. (Kilde: Daiichi Sankyo/AstraZeneca)

Parametrisering og framskrivning i den helseøkonomiske modellen

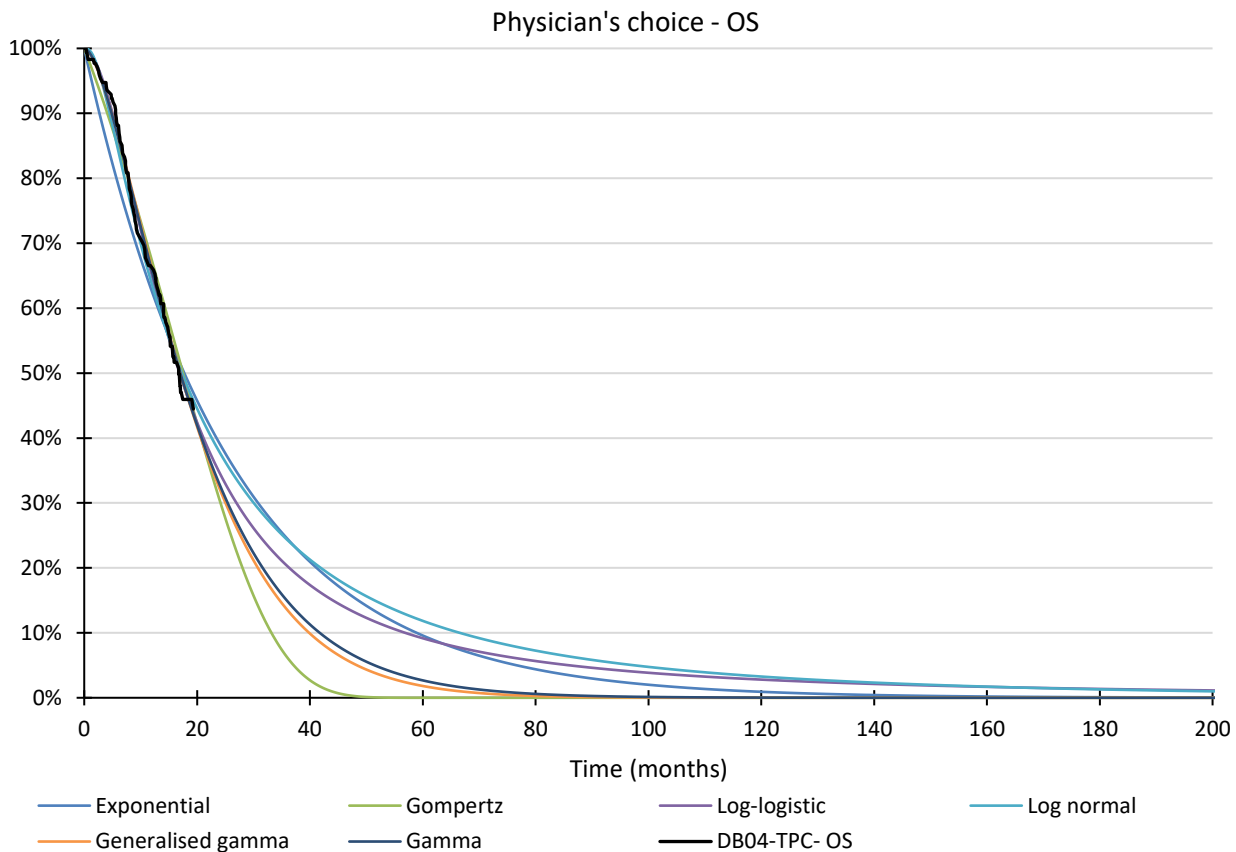
Ved siste datakutt var 60,1 % av pasientene fremdeles i live etter behandling med T-DXd, mens den tilsvarende andelen etter TPC-behandling var 51,1 %. Daiichi Sankyo/AstraZeneca har i sin grunnanalyse anvendt følgende metode for å framskrive OS utover den observerte studieperioden:

Tabell 15. Kort beskrivelse av valg og argumentasjon for framskrivning av OS for begge behandlingsarmer (kilde: Daiichi Sankyo/AstraZeneca).

Valg og argumentasjon - Daiichi Sankyo/AstraZeneca sin analyse	
Grunnanalyse	Antagelse om proporsjonal hasard (PH). Modellerte behandlingsarmene avhengig av hverandre og fullparametrisering ved bruk av Log-normal funksjon.
Proporsjonal hasard (PH)	Testing av PH antagelsen gjennom Log-kumulativt hasardplott og Schoenfeld residualplott. Plottene er vist i Appendiks 3.
Accelerated failure time (AFT)	Testing av accelerated failure time (AFT) modell gjennom Quantile-Quantile-plot. Plott er vist i Appendiks 3.
Ekstrapolering	AIC, BIC, visuell inspeksjon og klinisk plausibilitet (etter samtale med norske klinikere) gav grunnlag for valget av fullparametrisering ved hjelp av log-normal funksjon. Tester vist i Appendiks 3.



Figur 10. Observert totaloverlevelse (OS) (KM-kurve i svart) og ulike alternative framskrivningsmuligheter i T-DXd-armen (med uavhengig modellering) (kilde: Daiichi Sankyo/AstraZeneca).



Figur 11. Observert totaloverlevelse (OS) (KM-kurve i svart) og ulike alternative framskrivningsmuligheter i TPC-armen (kilde: Daiichi Sankyo/AstraZeneca).

Daiichi Sankyo/AstraZeneca har undersøkt PH-antagelsen for OS med statistisk testing og visuell inspeksjon av Schoenfeld residualer og log-kumulativ hasard plott, samt undersøkt AFT-antagelsen med QQ-plott. Basert på Schoenfeld residualer som ikke viste en klar trend over tid (testing av Schoenfeld residualer forkastet ikke PH-hypotesen) og relativt parallell log-kumulativ hasard plot har Daiichi Sankyo/AstraZeneca valgt å tilpasse framskrivningskurvene avhengig av hverandre, med behandling som kovariat. Dette innebærer en antagelse om proporsjonal hasard. Daiichi Sankyo/AstraZeneca har valgt å se klinisk plausibilitet og statistisk tilpassing av kurver sammen da forskjeller i AIC/BIC ble ansett å være marginale. De skriver videre at det var krevende å velge en enkelt kurve, da samtlige funksjonsformer viste god statistisk tilpasning til dataene. Modellert median OS varierte kun fra 23 til 26 måneder mellom de ulike funksjonene, noe som er svært likt som observert median i den kliniske studien, som var 23,4 måneder i T-DXd-armen. Modellert median OS varierte kun fra 16 til 17 måneder i TPC-armen, svært likt den observerte medianen i studien, som var 16,8 måneder.

Videre skriver Daiichi Sankyo/AstraZeneca at de har konsultert norske kliniske eksperter med hensyn til klinisk validitet. Noen funksjonsformer ble umiddelbart ekskludert da de ga svært urealistiske estimater med hensyn til forventet 5-års overlevelse. Tabellen under viser modellert 5-års overlevelse og median OS dersom man benytter avhengig modellering for OS, slik Daiichi Sankyo/AstraZeneca har gjort i sin grunnanalyse.

Tabell 16. Modellert 5-års overlevelse og median OS ved ulike kurvevalg i Daiichi Sankyo/AstraZeneca sin modell/grunnanalyse.

Model	TPC		T-DXd	
	Modellert 5-års OS (%)	Median (måneder)	Modellert 5- års OS (%)	Median (måneder)
Eksponentiell	9,4	17,3	20,9	26,2
Weibull	1,1	16,6	5,9	22,8
Log-normal	14,4	17,9	22,7	25,5
Log-logistisk	10,0	16,6	16,8	23,5
Gompertz	0,0001	17,3	0,02	22,8
Generalisert gamma	0,5	16,6	4,0	22,8
Gamma	3,0	16,6	9,6	23,5

I den videre vurderingen av framskrivning av OS for TPC-armen har Daiichi Sankyo/AstraZeneca valgt å støtte seg på data fra kliniske studier og registerstudier for eribulin, den ene av kjemoterapiene som utgjorde utprøvers valg i TPC-armen. En publisasjon av Twelves et al. (18) fremstiller langtidsresultater for OS fra ulike eribulinstudier. Daiichi Sankyo/AstraZeneca forventer imidlertid at TPC-armen i norsk klinisk praksis vil ligge noe høyere enn dette. Dette begrunnes med bedret behandlingstilbud til pasientpopulasjonen i tidligere linjer og norske registerdata for pasientgruppen. Videre var det flere i denne publikasjonen som var trippel negative (HR/HER2-negative) enn i DESTINY-Breast04, og det er kjent at disse pasientene har dårligere prognose. En visuell fremstilling i valideringen av OS i TPC-armen med data fra Twelves et al. er vist i Appendiks 3. Basert på overnevnte vurdering har Daiichi Sankyo/AstraZeneca valgt å fremskrive OS for TPC-armen med log-normal, da denne både var statistisk passende og ga realistiske estimater med hensyn til langtidsoverlevelse.

I vurderingen av framskrivning av OS for T-DXd-armen har Daiichi Sankyo/AstraZeneca antatt at denne vil ligge høyere og være lengre enn for TPC-armen, men at det var krevende å ekstrapolere overlevelse ettersom behandling av metastatisk brystkreft har forbedret seg i senere år. Imidlertid mener de at det er realistisk å anta at hasarden burde være lavere enn for TPC-armen, ettersom det ble vist proporsjonal hasard i DESTINY-Breast04 -studien. Daiichi Sankyo/AstraZeneca har derfor valgt å modellere OS i T-DXd-armen avhengig av TPC-armen, og fullparametrisering ved bruk av log-normal funksjon.

Legemiddelverkets vurdering

OS data er relativt modne, og median OS er nådd i begge armer. To medisinske fagekspertter påpeker at siden HER2-lave pasienter representerer en ny behandlingsgruppe så er det krevende og usikkert å predikere langtidsoverlevelse med behandling med T-DXd.

Også for modellering av OS har Daiichi Sankyo/AstraZeneca gjort det mulig å modellere behandlingsarmene både avhengig og uavhengig av hverandre, og dette er en styrke. Daiichi Sankyo/AstraZeneca har lagt størst vekt i valideringen av framskrivningen av TPC-armen, for deretter å benytte *common shape models*. Her blir modellen tilpasset behandlingsarmene med behandling som kovariat, for å modellere effekten av en behandling på *shape*-parameteret til en distribusjon. *Shape*-parameteret av en distribusjon er da likt på tvers av behandlingene, som reflekterer en antagelse om proporsjonal hasard eller accelerated failure time (AFT) mellom behandlingene, avhengig av hvilken distribusjonsform som benyttes.

Legemiddelverket er ikke enig med Daiichi Sankyo/AstraZeneca i at statistiske tester og grafiske presentasjoner tyder på at avhengig modellering av OS er passende. Log-kumulative hasardplott viser tvetydighet med flere krysninger av linjene (Appendiks 3). Schoenfeld residualplott (trendlinjen) er svakt kurvet og øker noe, og kan indikere en tendens over tid. Avhengig modellering av OS er også en svært sterk antagelse, og avhengig modellering av behandlingsarmene begrenser valg av funksjonsformer og således valgmulighetene i modellen. Daiichi Sankyo/AstraZeneca presenterer heller ingen kliniske eller kvalitative vurderinger for å underbygge denne antagelsen. Legemiddelverket velger derfor å modellere behandlingsarmene separat (uavhengig av hverandre) for OS, av hensyn til fleksibilitet, lite overbevisende argumentasjon og ingen tydelig antagelse om at hverken PH eller AFT er oppfylt, som begrunner å bruke behandling som en kovariat for å tvinge framskrivningen av armene sammen.

Daiichi Sankyo/AstraZeneca har valgt å se bort ifra AIC/BIC da forskjellene ble ansett for å være marginale. AIC- og BIC-verdiene endres imidlertid når modelleringen endres fra avhengig til uavhengig. Det må derfor bemerkes at Daiichi Sankyo/AstraZeneca sin argumentasjon i innsendt dokumentasjon bygger på andre forutsetninger (avhengig modellering) enn det Legemiddelverket har lagt til grunn i den videre vurderingen (uavhengig modellering). Daiichi Sankyo/AstraZeneca har ikke drøftet andre forutsetninger enn de som er tilknyttet deres egen grunnanalyse. Legemiddelverkets videre vurderinger vil derfor primært ta utgangspunkt i anvendelsen av uavhengig modellering, som Daiichi Sankyo/AstraZeneca ikke har drøftet i sin innsendte dokumentasjon.

Legemiddelverket vurderer, ved uavhengig modellering, at det er vesentlige numeriske forskjeller i AIC/BIC mellom funksjonsformene, for begge behandlingsarmer (vist i Appendiks 3.3). Daiichi Sankyo/AstraZeneca har valgt den funksjonsformen med nest dårligst statistisk tilpasning, log-normal, både når det gjelder tilpasning til T-DXd- og TPC-dataene, og for begge modelleringsmetoder. Forskjellen til beste statistiske funksjon er imidlertid størst for T-DXd-armen. AIC og BIC tyder på at samtlige funksjonsformer, utenom log-normal og eksponentiell, kan passe dataene for OS for begge behandlingsarmer.

Glattet hasardplott for OS fra studien viser endring i hasard over tid, økende for så å avta (bifasisk), for begge behandlingsarmer. Utover tidsperioden, når hasarden begynner å avta er det imidlertid færre observasjoner og stor variasjon. Glattet hasardplott viser at det ikke er et særlig sammenfallende forløp

for hasarden mellom noen av funksjonsformene og studiedataene. På generelt grunnlag utviser kun log-normal og log-logistisk bifasisk hasard (vist i Appendiks 3.3).

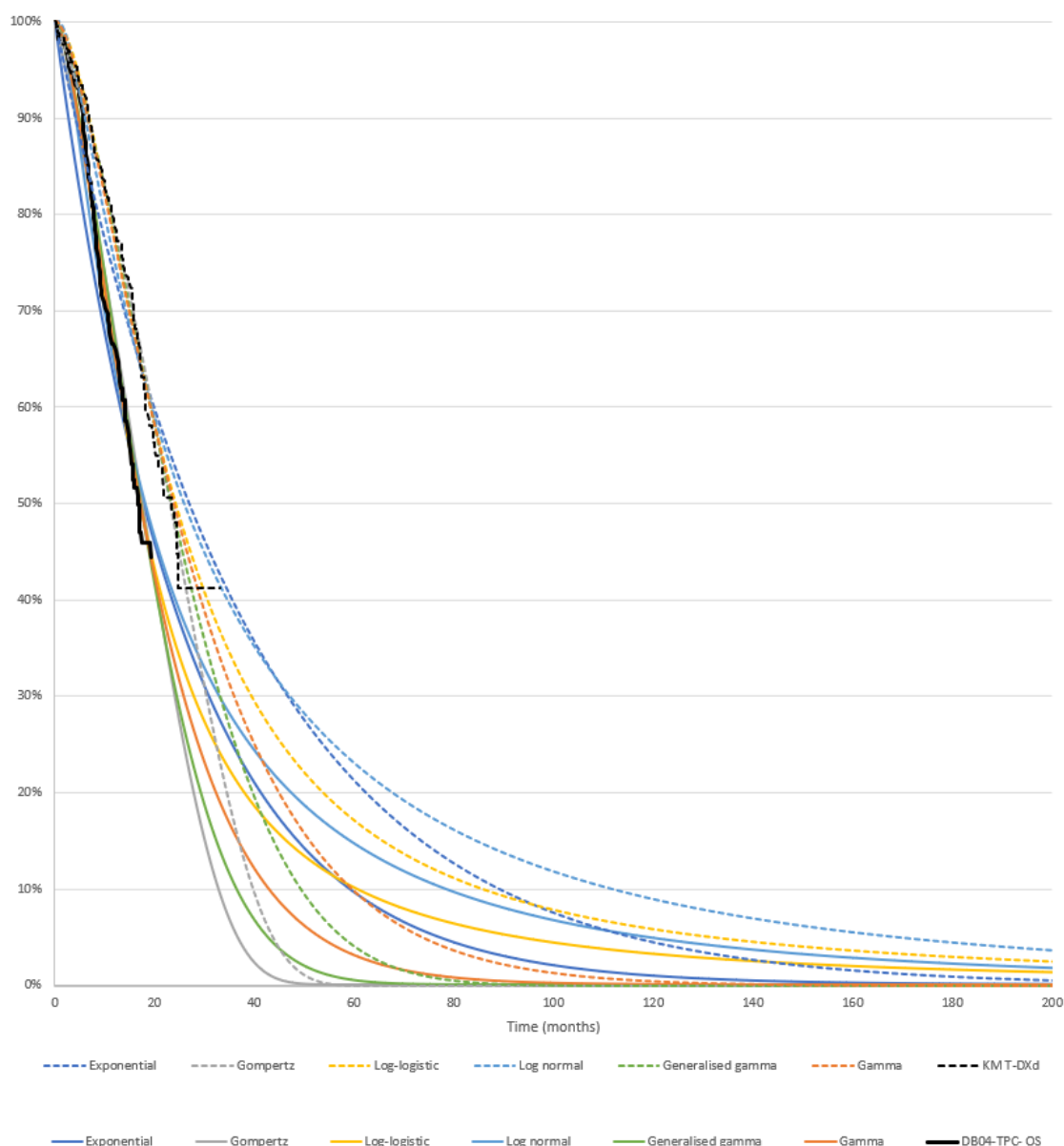
Legemiddelverket er enig med Daiichi Sankyo/AstraZeneca i at modellert median OS for begge behandlingsarmer stemmer godt med de observert studiedataene, uavhengig av hvilken modelleringsmetode eller funksjonsform som anvendes. Imidlertid viser Figur 28 og Figur 29 i Appendiks 3.3 (forstørret utsnitt av henholdsvis Figur 10 og Figur 11) at framskrivingskurvene ved bruk av log-normal og eksponentiell funksjon tidlig divergerer fra KM-kurven (rundt måned 20), mens de samtidig ligger under KM-kurven før dette. Dette gjelder særlig for T-DXd-armen. Videre produserer også disse to funksjonsformene en særlig lang hale, noe som kan tilskrives den bakenforliggende formelen for disse to distribusjonene. Legemiddelverket vurderer derfor at disse to funksjonsformene har dårlig visuell tilpasning til de observerte dataene.

Figur 10 og Figur 11 viser avviket mellom de ekstrapolerte overlevelseskurvene etter modellert og observert median er nådd. Ved bruk av uavhengig OS-modellering av behandlingsarmene varierer 5-års overlevelsesestimater mellom 0% (Gompertz) og ca. 25 % (log-normal) i T-DXd-armen. Kurvene ved bruk av Gompertz, generalisert gamma og gamma gir en relativ kort forventet overlevelse, og faller samtidig raskt for begge behandlingsarmene. Log-normal produserer en lang hale som ligger noe høyt i en lengre periode, og ansees som noe optimistisk med hensyn til langtidsoverlevelse.

I Figur 12 visualiseres mulige kurvevalg (uavhengig modellering) og tilhørende estimert langtidsoverlevelse for OS i både T-DXd-armen (stiplende kurver) og TPC-armen (heltrukne kurver) sammen. Ifølge en medisinsk fagekspert er gjennomsnitt overlevelse fra metastase i norsk klinisk praksis og med dagens behandling omtrent 5 år for HR-positive HER2-negative pasienter. Det er derimot vanskelig og usikkert å anslå hvordan T-DXd, hvis denne innføres, vil påvirke overlevelse i tilsvarende HER2-lav populasjon, men at mellom 10-20 % av pasientene vil kunne være i live etter 5 år er å anse som sannsynlig ifølge fageksperten. Figur 10 viser at det er store sprik i estimert 5-års overlevelse for T-DXd-armen mellom de ulike framskrivingskurvene, hvorav det estimeres at omtrent 18 % fremdeles vil være i live ved bruk av log-logistisk funksjon, som viser best statistisk og visuell tilpasning utover den observerte perioden. Basert på tilbakemeldinger fra medisinske fageeksperter anser Legemiddelverket dette for klinisk plausibelt. Ved bruk av tilsvarende funksjonsform er estimert 5-års overlevelse i TPC-armen 9 %. Ettersom påfølgende behandling vil bestå av de samme behandlingsmetodene uavhengig av om pasientene får T-DXd eller TPC, har påfølgende behandling liten innvirkning på vurderingen eller estimeringen av langtidsoverlevelse.

Til tross for at framskrivning med avhengig modellering med log-normal, som Daiichi Sankyo/AstraZeneca har benyttet, og uavhengig modellering ved bruk av log-logistisk funksjon, som Legemiddelverket vurderer som mer plausibelt, gir ulike estimater med hensyn til andelen i live ved ulike tidspunkter, er forskjellene i resultatet i analysen, IKER, minimale. Dette er fordi den relative effekten for estimert overlevelse mellom armene er tilnærmet like i begge analysene. Legemiddelverket endrer etter vurdering av statistisk og visuell tilpasning fra avhengig til uavhengig OS-modellering, samt funksjonen for framskrivning av OS fra log-normal til log-logistisk. Dette fører til en mindre nedgang i IKER på omtrent NOK 10 000. Legemiddelverket har belyst betydningen ved bruk av avhengig modellering med log-normal funksjon for framskrivningene av OS i en scenarioanalyse. Dette begrunnes med at pasientene aktuelle for T-DXd i denne metodevurderingen er en ny pasientgruppe (HER2-lav) som man ikke tidligere har differensiert med hensyn til behandling. Det har derfor vært krevende å anslå langtidsoverlevelse. Denne

scenarioanalysen belyser derfor betydning av en noe høyere langtidsoverlevelse for begge behandlingsarmer.



Figur 12. Ulike framskrivingskurver ved uavhengig OS-modellering for begge behandlingsarmer. Heltrukne kurver er representert KM-data og kurvevalg for TPC-armen, mens stiplede kurver er representert KM-data og kurvevalg for T-DXd-armen.

Legemiddelverkets konklusjon om modellering og framskrivning av totaloverlevelse

Legemiddelverket endrer fra avhengig til uavhengig modellering for OS, samt framskrivning av OS-data fra log normal til log-logistisk funksjon basert på statistisk og visuell tilpassing til studiedata og uttalelser fra kliniske eksperter om forventet 5-års overlevelse.

3.6.2 Sikkerhet

Innsendt klinisk dokumentasjon

Bivirkningsprofilen til T-DXd i DESTINY-Breast04 var lignende det som er rapport for T-DXd i andre brystkreftstudier (6, 11). Ingen nye sikkerhetssignaler ble identifisert.

De vanligste behandlingsrelaterte bivirkningene i DESTINY-Breast04 for henholdsvis T-DXd og TPC var kvalme (73 % vs. 23,8 %), fatigue (47,7 % vs. 42,4 %), oppkast (34 % vs. 9,9 %), anemi (33,2 % vs. 22,7 %), nøyttropeni (33,2 % vs. 51,2 %) og redusert appetitt (28,6 % vs. 16,3 %) (11). For fullstendig oversikt, se tabell i Appendiks 4.

Interstitiell lungesykdom (ILD)/pneumonitt er en potensielt alvorlig bivirkning. ILD ble rapportert hos 12,4 % av pasientene i T-DXd armen mot 0,6 % i TPC armen i DESTINY-Breast04 studien, tilsvarende det som er rapportert tidligere for denne bivirkningen i brystkreftpasienter. Hjerterbivirkninger, inkludert reduksjon i venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (LVEF), er en annen identifisert utvalgt bivirkning (12).

Seponering av behandlingen på grunn av bivirkninger forekom hos 16,2 % av pasientene behandlet med T-DXd og hos 8,1 % behandlet med TPC. Den hyppigste bivirkningen som forårsaket permanent seponering var interstitiell lungesykdom (8,4 %). Dosereduksjoner forekom hos 22,6 % av pasientene behandlet med T-DXd og 38,4 % for pasientene behandlet med TPC. De hyppigste bivirkningene som forårsaket dosereduksjon i T-DXd armen var kvalme (4,6 %), fatigue (4,6 %), og trombocytopeni (3,5 %). Doseavbrudd på grunn av bivirkninger forekom hos 38,5 % av pasientene behandlet med T-DXd og i 41,9 % for pasienter behandlet med TPC. De hyppigste bivirkningene som forårsaket doseavbrudd var nøyttropeni (9,2 %), fatigue (5,1 %), anemi (4,6 %). For ytterligere detaljer, se (11).

Innsendt helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske modellen inkluderer bivirkninger fra DESTINY-Breast04 av grad 3 og høyere som ble registrert i ≥ 2 % av pasientene i en av behandlingsarmene. Dette gjelder imidlertid kun kostnadene forbundet med håndteringen av bivirkningene, og Daiichi Sankyo/AstraZeneca har ikke spesifikt inkludert nyttetap som følge av bivirkninger i den helseøkonomiske modellen. Dette er drøftet i kapittel 3.6.3. Kostnader forbundet med bivirkninger er omtalt i kapittel 3.7.5.

Legemiddelverkets vurdering

Rapporterte bivirkninger fra DESTINY-Breast04 viser at T-DXd har høyere forekomst av bivirkninger generelt, også av lavere alvorlighetsgrad, som trolig kan påvirke livskvaliteten til pasientene. Bivirkningsforekomsten rapporteres på gruppenivå, men forskjeller i bivirkningsprofil på individnivå vil forekomme. De medisinske fagekspertene Legemiddelverket har konferert med forteller at erfaring med T-DXd så langt har vært positive med hensyn til toleranse.

Legemiddelverkets konklusjon om bivirkninger

Legemiddelverket endrer ikke på innsendt dokumentasjon med hensyn til hvordan bivirkninger er inkludert i den helseøkonomiske modellen.

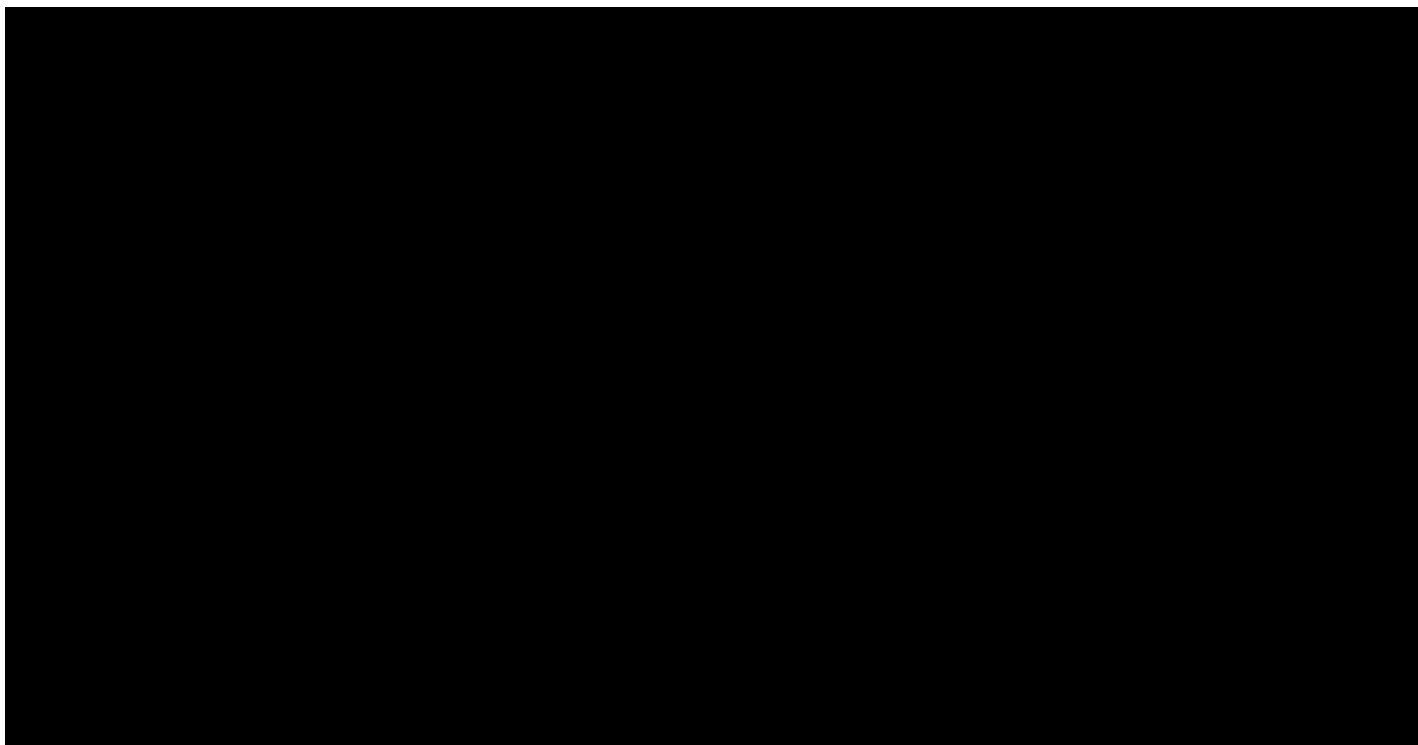
3.6.3 Helsenytte/helsetap

Innsendt dokumentasjon

Data for helserelatert livskvalitet ble innsamlet direkte i DESTINY-Breast04, samme studie som ligger til grunn for effektdataene for T-DXd og denne metodevurderingen. Det ble samlet inn livskvalitetsdata med følgende spørreskjemaer: EQ-5D-3L, EORTC QLQ-BR45/BR23 og EORTC QLQ-C30. De to sistnevnte er sykdomsspesifikke spørreskjemaer, mens EQ-5D-5L er et generisk skjema som kan brukes av samtlige pasientgrupper og den generelle befolkningen. Det primære pasientrapporterte utfallsmålet (PRO) i DESTINY-Breast04 var EORTC QLQ-C30. Sekundære PRO-utfallsmål var EQ-5D-3L og EORTC QLQ-BR45/BR23. Alle PRO-utfallsmålene var eksplorative.

EQ-5D-5L-skjema ble gitt til pasientene i DESTINY-Breast04 på dag 1 i de tre første behandlingssyklusene, og deretter på dag 1 i annen hver syklus frem til behandlingsavbrudd eller progresjon på en av studiebehandlingene. Pasientene ble deretter fulgt opp ved enten dag 40 (+/- 7 dager) etter behandlingsavbrudd eller progresjon, første oppfølgingsmøte etter behandlingsavbrudd eller progresjon eller ved initiering av ny systemisk brystkreftbehandling, avhengig av hva som inntraff først. Deretter ble det gitt et spørreskjema etter 3 måneder.

Etterlevelse for utfyllelse av spørreskjemaer var > 92 % ved baseline og < 80 % fra syklus 1 til syklus 27 for begge behandlingsarmene. Data fra EORTC QLQ-C30-spørreskjema viste at alle skalaer/dimensjoner forble stabile eller var bedret inntil syklus 33. Etter dette var antall respondenter for få til at dataene kunne tolkes. QLQ-C30-skårene forble stabile for begge behandlingsarmer inntil syklus 21. For EQ-5D-5L, ved bruk av visual analoge scale (VAS), var median tid til definitiv forverring (TTDD) med minst 10 poeng nedgang i VAS 8,8 måneder (95 % CI: 7.1, 10.9) i T-DXd-armen vs. 4,7 måneder (95 %CI: 3.9, 6.1) i TPC-armen (stratifisert HR: 0.70 [95 % CI: 0.54, 0.91]) (11). KM-kurve for tid til definitiv forverring (TTDD) med EQ-5D-5L fra DESTINY-Breast04 er vist i figuren under.



Figur 13. KM-kurve for tid til definitiv forverring (TTDD) med EQ-5D-5L fra DESTINY-Breast04 (kilde: Daiichi Sankyo/AstraZeneca).

DESTINY-Breast04 var ikke designet for å kunne påvise statistisk signifikant forskjell i helserelatert livskvalitet, og utfallsmålene knyttet til dette var eksplorative.

Tabell 17. Krav til beskrivelse av innsendt klinisk dokumentasjon for livskvalitet i hht. Legemiddelverkets retningslinjer

Leveransekrav	Levert
Oversikt over hvor mange personer som svarte på studiens måleinstrument(er) (etterlevelsesheter ved hvert målepunkt for hver behandlingsarm), inkludert grunner for manglende etterlevelse og ev. forskjeller i personer som svarte vs. ikke svarte	Ja, etter forespørsel og foruten begrunnelser for manglende etterlevelse.
Redegjørelse for valg av statistisk modell for livskvalitetsanalysene (f.eks. regresjonsmodell), inkludert full modelligning med begrunnelser for valg av variabler og korrelasjonsstruktur	Ja
Beskrivelse av antagelser for den statistiske modellen for livskvalitetsanalysene (f.eks. homoskedastisitet, normalitet av residualer, uavhengighet ved ikke-hierarkiske modeller, lineære sammenhenger mellom prediktor og utfall)	Ja
Beskrivelse av håndtering av manglende data, inkludert beskrivelse av ev. mønster, forutsetninger bak og metoder for imputering.	Nei, med bakgrunn i at det ikke ble benyttet imputering

Innsendt helseøkonomisk modell

I den helseøkonomiske modellen har Daiichi Sankyo/AstraZeneca brukt EQ-5D fra DESTINY-Breast04. Analysene av EQ-5D dataene var basert på FAS-populasjonen (n = 557) i DESTINY-Breast04, som inkluderer alle pasientene som ble randomisert inn i studien. Resultater fra 5L ble konvertert til 3L-verdier etter metoden til Hernandez Alava (19). Nyttevektene ble beregnet ved hjelp av den befolkningsbaserte britiske tariffen fra Dolan et al. (20). Valg av statistisk modell for livskvalitetsanalysene (regresjonsmodell) er inkludert i den innsendte dokumentasjonen. Den fulle statistiske modellen inneholdt følgende kovariater: behandling, alder, antall metastasesteder, ECOG-status, tidligere behandling med CKD4/6-hemmer, progresjonsstatus, behandlingsstatus (on-/off treatment), og interaksjonene progresjonsstatus*behandling og behandlingsstatus*behandling. Nyttevektene ble videre kalkulert ved hjelp av en datadrevet metode («mixed model approach»), med en «backwards stepwise regression». Daiichi Sankyo/AstraZeneca har på bakgrunn av signifikansnivå valgt modellen som inneholdt behandling, ECOG-status, progresjonsstatus, behandlingsstatus (on-/off treatment) som kovariater i den endelige modellen, vist i tabellen under.

Tabell 18. Daiichi Sankyo/AstraZeneca sin modell for helserelatert livskvalitet .

	Regresjonskoeffisient (KI: 95 %)	P-verdi
Skjæringspunkt		
Behandling (T-DXd vs TPC)		
ECOG status (1 vs. 0)		
Progresjonsstatus (progresdiert vs. progresjonsfri)		
Behandlingsstatus (av eller på behandling)		

Den helseøkonomiske modellen har to stadier hvor det er benyttet nyttevekter for helsetilstander: progresjonsfri og progresdiert. Den helseøkonomiske modellen gir flere muligheter for å modellere helserelatert livskvalitet:

1. Livskvalitetsvekter knyttet til helsetilstanden progresjonsfri i modellen, avhengig eller uavhengig av behandling.
2. Livskvalitetsvekter knyttet til helsetilstandene progresdiert i modellen, avhengig eller uavhengig av hvilken behandling som ble gitt i progresjonsfri stadium.
3. Kombinasjoner av de overnevnte.

Daiichi Sankyo/AstraZeneca har benyttet behandlingsspesifikke nyttevekter i både progresjonsfri og progrediert stadium i sin analyse. De argumenterer med at dette er passende for å kunne fange opp forskjellen mellom behandlingsarmene, slik som responsrate og bivirkninger. Daiichi Sankyo/AstraZeneca mener forskjellen i nyttevektene kan forklares av en lavere forekomst av de mer alvorlige bivirkningene og høyere responsrate på behandling. Videre skal pasienter i T-DXd-armen dra nytte av den økte livskvaliteten/sykdomskontrollen sammenlignet med TPC-armen når de går over til progrediert fase, noe som skal forklare forskjellene i nyttevektene også etter progresjon. Nyttevektene som er tilgjengelige i den helseøkonomiske modellen er presentert i Tabell 19. Daiichi Sankyo/AstraZeneca har ikke inkludert nyttetap spesifikt som følge av bivirkninger i den helseøkonomiske analysen. De begrunner dette med at de antar at bivirkninger allerede er fanget opp i livskvalitetsmålingene som ligger til grunn for de behandlingsspesifikke nyttevektene. Nyttevektene er aldersjustert ved bruk av en multiplikativ metode og aldersspesifikke livskvalitetsvekter basert på Stavem et al. (21).

Tabell 19: Inkluderte nyttevekter i Daiichi Sankyo/AstraZeneca sin helseøkonomiske modell (95% KI). (Kilde: Daiichi Sankyo/AstraZeneca)

	Progresjonsfri	Progrediert
T-DXd		
TPC		
Samlet		

Legemiddelverkets vurdering

Det er en styrke at livskvalitetsdata i modellen er hentet direkte fra DESTINY-Breast04, den samme kliniske studien som ligger til grunn for dokumentasjon av relativ effekt. Bruk av EQ-5D og konvertering er også i tråd med Legemiddelverkets retningslinjer. Daiichi Sankyo/AstraZeneca har benyttet konverteringsmetoden til Hernandez Alava (19). NICE i England har gått over til å anbefale denne metoden fremfor metoden til van Hout (22). Legemiddelverket oppdaterer retningslinjene nå til å, på lik linje med NICE, anbefale Hernandez Alava. Legemiddelverket godtar derfor den innsendte konverteringsmetoden til Daiichi Sankyo/AstraZeneca.

Legemiddelverket har etterspurt ytterligere dokumentasjon fra Daiichi Sankyo/AstraZeneca knyttet til helserelatert livskvalitet, vist i Tabell 17. Grunn for manglende spørreskjemaer ble ikke dokumentert i studien, så vi vet ikke årsaken til frafallene. Den statistiske modellen og valg av kovariater er ellers godt beskrevet i innsendt dokumentasjon.

Ifølge Legemiddelverkets retningslinjer godtas det som hovedregel ikke behandlingsspesifikke nyttevekter. Ulike behandlingsspesifikke livskvalitetsvekter bør ha en klinisk forklaring, og forskjeller bør være vist i kliniske studier. DESTINY-Breast04 var ikke designet for å kunne påvise eventuelle statistisk signifikante forskjeller i helserelatert livskvalitet. Videre var DESTINY-Breast04 en åpen studie, slik at både pasienter og behandlere visste hvilken behandling som ble gitt, noe som gir risiko for skjevhet i pasientrapporterte utfallsmål. Forventninger pasienten har til den nye behandlingen kan påvirke besvarelsene om egen livskvalitet, og resultatene må derfor tolkes med forsiktighet. Det vil ikke være mulig å kvantifisere hvor stor andel av forskjellen i behandlingseffekt som kan knyttes til pasientenes forventning av en behandlingseffekt versus den faktiske effekten.

Antagelsen om hvorvidt en økt nytteeffekt også dras med over fra progresjonsfri til progrediert fase, er imidlertid svært usikkert. Til tross for at pasienter kan ha en økt livskvalitet før, og idet de progredierer, vil det gis tilsvarende legemidler for pasienter tidligere behandlet med T-DXd, som i TPC-armen etter progresjon. Legemiddelverket anser derfor det som lite plausibelt at det skal være en systematisk og vedvarende økt livskvalitet over tid i T-DXd-armen sammenlignet med TPC-armen etter progresjon på behandling med T-DXd.

Legemiddelverket mener at begrunnelsen for behandlingsspesifikke nyttevekter ikke er tilstrekkelig, og etterspurte derfor nytteverdier hvor modellen kun tar hensyn til progresjonsstatus, altså progresjonsfri og progrediert fase. Legemiddelverket bruker helsestadium-spesifikke nyttevekter, som er like mellom behandlingsarmene, i egen hovedanalyse.

Medisinske fageksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med, forteller at erfaringer hos andre brystkreftpasienter har vist at T-DXd tolereres godt, noe som kan være forbundet med en høyere livskvalitet for pasientene. Det kan derfor være plausibelt at pasienter i progresjonsfri fase opplever høyere livskvalitet i T-DXd-armen sammenlignet med TPC-armen. Imidlertid er det usikkert hvordan dette vil forløpe på gruppenivå hos norske pasienter. Legemiddelverket vil derfor vise IKER med bruk av behandlingsspesifikke nyttevekter i progresjonsfri fase i en scenarioanalyse (kapittel 4.1.3)

Legemiddelverkets konklusjon om helsenytte/helsetap

Legemiddelverket endrer til samlede nyttevekter for både progresjonsfri og progrediert fase, uavhengig av behandling. Legemiddelverket vil imidlertid vise en scenarioanalyse ved bruk av behandlingsspesifikke nyttevekter i progresjonsfri fase.

3.7 Ressursbruk, kostnader og relaterte input i helseøkonomisk modell

3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

Innsendt dokumentasjon

Legemiddelprisene i Daiichi Sankyo/AstraZeneca sin innsendte grunnanalyse er hentet fra Legemiddelverkets nettsider, og er i henhold til gjeldende retningslinjer basert på apotekets maksimale utsalgspris (maksimal AUP) uten mva. Dosering av T-DXd og TPC i modellen er i henhold til DESTINY-Breast04 og preparatomtale. Fordeling av kjemoterapibehandlingene, herunder også kostnaden forbundet med disse, er i tråd med observert bruk i DESTINY-Breast04. T-DXd og legemidlene som inngår i TPC-armen, med hensyn til pakningsstørrelser, doseringer, relativ doseintensitet (RDI) – og følgelig kostnadene, er vist i Tabell 20.

Tabell 20. Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva.

Behandling	Paknings- størrelse og form	Dose (mg)	Kostnad pr. pakning (NOK)	Relativ dose- intensitet (RDI)	Kostnad pr. dose (med RDI, NOK)	Fordeling i behandlingsarm
T-DXd	1 hetteglass	100	17 873			100 %
TPC						100 %
Kapecitabin	60 tabletter	150	256	77,0 %	45	20 %
	120 tabletter	500	1 692			
Eribulin	1 hetteglass	1	3 160	93,5 %	6 900	51 %
Gemcitabin	1 hetteglass	200	276	80,6 %	2 307	10 %
	1 hetteglass	1 000	1 370			
	1 hetteglass	2 000	2 741			
Paklitaksel	1 hetteglass	100	3 331	104,3 %	10 140	8 %
	1 hetteglass	150	4 987			
	1 hetteglass	300	9 974			
Nab-Paklitaksel	1 hetteglass	100	2 548	89,6 %	9 919	10 %

Videre har Daiichi Sankyo/AstraZeneca antatt at pasienter deler hetteglass. De har lagt til grunn at det i snitt på landsbasis deles hetteglass i 53 % av tilfellene, og begrunner valget med innspill fra kliniske eksperter som beskriver at de etterstreber å samle pasienter til administrasjon og/eller avrunde doser til spesifikke antall hetteglass for å minimere legemiddelsvinn. Daiichi Sankyo/AstraZeneca legger til grunn en antatt fordeling av hetteglassdeling for de ulike helseregionene i Norge som vist i Tabell 21.

Tabell 21. Antatt hetteglassdeling i de ulike helseregionene (Kilde: Daiichi Sankyo/AstraZeneca).

Region	Andel av befolkningen	Hetteglassdeling og doseavrunding
Helse Vest	20%	50%
Helse Nord	8%	20%
Helse Sør-Øst	60%	65%

Helse Midt-Norge	12%	20%
Gjennomsnitt	100%	53%

Legemiddelverkets vurdering

Modellering av legemiddelkostnader skjer på bakgrunn av behandlingsvarighet (TTD), som igjen er påvirket av den tilhørende ekstrapoleringen, vurdert i kapittel 3.4 for T-DXd og kapittel 3.5 for TPC. Størrelsen på populasjonen bestemmes av inkludert halvsykluskorrigerings, slik at selv om pasientene får behandling på første dag i ny syklus, registreres populasjonen og kostnadene halvveis ute i syklusen. Halvsykluskorrigerings kan føre til lavere estimering av kostnader siden pasienter får behandling første dag i syklusen, men innen registrering av kostnader kan pasienten ha beveget seg fra pre-progresjon til post-progresjon. Likevel er det generelt anbefalt å inkludere halvsykluskorrigerings for å ta høyde for at overganger mellom helsestadiene kan skje når som helst i løpet av syklusen.

T-DXd er kun tilgjengelig i en pakningsstørrelse; et hetteglass på 100 mg. Siden T-DXd doseres ut ifra kroppsvekt vil det naturlig forekomme svinn som følge av at en pasient trolig ikke kan benytte alle/hele hetteglassene som må åpnes for å kunne gi en behandlingssyklus. For eksempel må en kvinne på 70 kg ha 378 mg T-DXd ($5,4\text{mg} \cdot 70\text{kg}$) for en behandlingssyklus, og fordi det da må benyttes fire hetteglass (400 mg), må det derfor beregnes et svinn på 22 mg. Legemiddelverket mener at svinn vil forekomme i norsk klinisk praksis, og velger som hovedregel ikke å anta deling av hetteglass. Legemiddelverket har vært i kontakt med Sykehusapoteket på Radiumhospitalet som opplyser at det i dag ikke praktiseres rutinemessig deling av hetteglass. Systemet med lukket legemiddelsløyfe, som er implementert i Helse Sør-Øst, tillater i utgangspunktet heller ikke deling. Dette bekreftes av to medisinske fageksperters Legemiddelverket har vært i kontakt med, som opplyser om at det ikke praktiseres hetteglassdeling av T-DXd i dag. T-DXd er i dag innført til behandling av pasienter med inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft, en populasjon Legemiddelverket har beregnet til omtrent 70 pasienter årlig. En klinisk fagekspert antar at det kan bli aktuelt med en organisering av behandling dersom en større pasientpopulasjon får tilgang til T-DXd. Hvorvidt dette vil være teknisk mulig i praksis er uvisst. Legemiddelverket velger å ikke anta deling av hetteglass i sin hovedanalyse, men vil presentere en scenarioanalyse for å belyse betydningen en eventuell fremtidig organisering av samtidig behandling av pasienter, som viser potensialet for hetteglassdeling.

Legemiddelverkets konklusjon (Kap. 3.7.1)

Legemiddelverket godtar inklusjonen av legemiddelkostnader for T-DXd og TPC slik de er modellert med hensyn til å benytte data fra DESTINY-Breast04 direkte i den helseøkonomiske modellen. Legemiddelverket antar ingen deling av hetteglass i hovedanalysen, men viser en scenarioanalyse hvor dette anvendes.

3.7.2 Andre relevante legemiddelkostnader

Innsendt dokumentasjon

Kostnader relatert til påfølgende legemiddelbehandling er modellert slik at det beregnes så lenge pasienten oppholder seg i den progredierte helsetilstanden. Hvilke legemidler og andel av pasienter i T-

DXd- og TPC-armen i modellen er vist i henholdsvis Tabell 8 og Tabell 10. Basert på fordeling av etterfølgende behandling for de ulike armene, er det beregnet en sykluskostnad for etterfølgende behandling for de to behandlingsarmene (Tabell 22).

Tabell 22: Sykluskostnad (NOK) relatert til etterfølgende behandling. (Kilde: Daiichi Sankyo/AstraZeneca).

	T-DXd	TPC
Kostnad pr. syklus	4 463	6 376

3.7.3 Administrasjonskostnader

Innsendt dokumentasjon

Det er inkludert administrasjonskostnader på 3 039 NOK i begge behandlingsarmer tilknyttet legemidler som gis som intravenøse infusjoner, i henhold til Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase. Alle legemidlene gis intravenøst, foruten kapecitabin som administreres oralt.

3.7.4 Kostnader forbundet med bivirkningshåndtering

Innsendt dokumentasjon

Daiichi Sankyo/AstraZeneca har lagt til grunn bivirkningsrelaterte kostnader hentet fra Helsedirektoratets DRG-liste. Forekomsten av bivirkninger er hentet fra DESTINY-Breast04-studien, og inkluderte bivirkninger $\geq$ grad 3 som forekom i $\geq 2\%$ av pasientene i en av armene. Det er gjort noen unntak for rapportering av alvorlig utvalgte bivirkninger, slik som interstitiell lungesykdom og redusert venstreventrikulær ejeksjonsfraksjon. Forekomsten av bivirkninger i behandlingsarmene kan sees i Appendiks 4. Basert på denne presenterer Daiichi Sankyo/AstraZeneca en bivirkningsrelatert engangskostnad for hver arm (Tabell 23).

Tabell 23. Totale bivirkningsrelaterte kostnader for de to behandlingsarmene. Basert på innsendt dokumentasjon fra Daiichi Sankyo/AstraZeneca.

Totale bivirkningsrelaterte kostnader per pasient (NOK) i de to behandlingsarmene	
T-DXd	3 308
TPC	2 234

3.7.5 Kostnader forbundet med helsestadier i helseøkonomiske modell

Innsendt dokumentasjon

Daiichi Sankyo/AstraZeneca antar lik frekvens for oppfølgingsbesøk hos pasienter i progresjonsfri- og progrediert fase. Typen oppfølging og frekvensen er basert på tidligere metodevurderinger, og validert av kliniske eksperter Daiichi Sankyo/AstraZeneca har snakket med. Der det har vært uenighet mellom de

kliniske ekspertene er det brukt et gjennomsnitt av de angitte svarene. Enhetskostnadene og ressursbruk er basert på Legemiddelverkets *Dokumentasjon av enhetskostnader* og Unilabs prislister.

Tabell 24. Behandlingskostnader per uke tilknyttet de ulike helsestadiene (Kilde: Daiichi Sankyo/AstraZeneca).

Ressurs	Frekvens per uke i progresjonsfri og progredierte fase	Kostnad (NOK)	Kilde
Legebesøk – spesialist	0,10	702	Frekvens: Gjennomsnitt av ekspertuttalelse. Enhetskostnad: SLVs Enhetskostnadsdatabase 2020
Blodprøver	0,34	122	Frekvens: Gjennomsnitt av ekspertuttalelse. Enhetskostnad: SLVs Enhetskostnadsdatabase 2020
Ekkokardiografi/MUGA, hjerteundersøkelse	0,01	4 790	Gjennomsnitt av ekspertuttalelse, Unilabs 2019
CT-undersøkelse	0,10	1 890	Gjennomsnitt av ekspertuttalelse, Unilabs 2019
Totale kostnader per uke tilknyttet helsestadiene (NOK) (basert på tabellen over)			
Progresjonsfri	348,58		
Progredierte	348,58		

3.7.6 Andre kostnader

Innsendt dokumentasjon

Daiichi Sankyo/AstraZeneca har lagt til grunn en inflasjonsjustert engangskostnad ved livets slutfase på 59 001 NOK, basert på Legemiddelverkets *Dokumentasjon av enhetskostnader*.

Legemiddelverkets vurdering (Kap. 3.7.2-3.7.6)

Antagelser knyttet til andel og type påfølgende legemiddelbehandling er vurdert i kapittel 3.4 og 3.5 for henholdsvis T-DXd- og TPC-armen. Oppsummert viser undersøkelser at dette har liten betydning på resultatet (IKER) og parameterne i modellen endres derfor ikke. Kostnadene for de påfølgende legemiddelbehandlingene er beregnet med maksimal AUP uten mva.

De inkluderte administrasjonskostnadene er hentet fra Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase, og godtas.

Rapporterte bivirkninger i DESTINY-Breast04 viser en høyere forekomst av bivirkninger i T-DXd-armen sammenlignet med TPC-armen, og det er beregnet en høyere engangskostnad for håndtering av bivirkninger i T-DXd-armen. Særlig trekker interstitiell lungesykdom opp kostnadene. En medisinsk

fagekspert Legemiddelverket har vært i kontakt med omtaler T-DXd som et legemiddel med en mildere bivirkningsprofil enn TPC-legemidlene. Imidlertid er engangskostnaden for bivirkningshåndtering tilnærmet lik mellom armene og har liten betydning for resultatet. DRG-kodene fremstår rimelige, og andelen pasienter som opplever bivirkningene er hentet direkte fra DESTINY-Breast04, noe som er en styrke. Legemiddelverket godtar kostnadene forbundet med bivirkningshåndtering.

Daiichi Sankyo/AstraZeneca har modellert ressursbruk basert på helsestadium (uavhengig av behandling), samt antatt lik ressursbruk i progresjonsfri og progredierte fase. Medisinske fageksperter Legemiddelverket har snakket med opplyser om at det i praksis vil være liten forskjell i ressursbruk mellom gruppene progresjonsfri og progredierte, og Legemiddelverket godtar derfor dette.

Kostnadene knyttet til livets slutfase er hentet fra Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase, og godtas.

Legemiddelverkets konklusjon (Kap. 3.7.2-3.7.6)

Legemiddelverket godtar modelleringen og kostnadene fra Daiichi Sankyo/AstraZeneca.

4 Helseøkonomisk analyse - resultater

4.1 Kostnad-per-QALY analyse

I dette kapittelet presenteres resultater basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater med disse konfidensielle prisene vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

4.1.1 Firmaets grunnanalyse

Tabell 25. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunnet leveår i firmaets grunnanalyse. Per pasient. Pris NOK maksimal AUP uten mva. Diskonterte tall (Kilde: Daiichi Sankyo/AstraZeneca)

	T-DXd	TPC	Differanse
Totale kostnader	1 276 707	402 499	874 208
Totale QALYs	2,69	1,92	0,77
Totale leveår	3,23	2,41	0,82
Merkostnad per vunnet QALY			1 130 231
Merkostnad per vunnet leveår			1 071 454

4.1.2 Legemiddelverkets hovedanalyse

Basert på Legemiddelverkets vurderinger i kapitlene over har Legemiddelverket gjort en egen hovedanalyse. Forutsetningene er som i Daiichi Sankyo/AstraZeneca analyse bortsett fra følgende:

- Kroppsvekten endres fra 63,4 kg til 71,6 kg basert på tall fra relevante registre og tilbakemeldinger fra norske medisinske fageksperter.
- Framskrivning av TTD i TPC-armen endres fra generalisert gamma til log-logistisk, etter vurderinger av intern validitet, AIC, BIC og glattet hasardplott, samt klinisk plausibilitet.
- Modellering av behandlingsarmene endres fra avhengig til uavhengig for framskrivning av progresjonsfri overlevelse (PFS) og totaloverlevelse (OS), av hensyn til fleksibilitet og lite overbevisende argumentasjon, inkludert tvil om antagelsen om proporsjonalitet – for å bruke behandling som en kovariat for å tvinge framskrivningen av armene sammen.
- Framskrivning av PFS endres fra bruk av generalisert gamma (avhengig modellert) til log-logistisk funksjon (uavhengig modellert) i begge behandlingsarmer, etter vurderinger av intern validitet, AIC, BIC og glattet hasardplott, samt klinisk plausibilitet.
- Framskrivning av OS endres fra bruk av log-normal (avhengig modellert) til log-logistisk funksjon (uavhengig modellert) i begge behandlingsarmer etter vurderinger av intern validitet, visuell tilpasning og tilbakemelding fra medisinske fageksperter.
- Endrer fra behandlingsspesifikke nyttevekter til stadiespesifikke nyttevekter i både progresjonsfri og progrediert fase vurdert ut fra forhold ved studiedesignet (åpen studie), type utfallsmål (eksplorativt) og manglende statistisk styrke.

- Endrer fra antagelse om deling av hetteglass til ingen deling av hetteglass er basert på innspill fra Sykehusapoteket Radiumhospitalet som opplyser om at dette ikke praktiseres i dag.

Tabell 26. Endrede forutsetninger i Legemiddelverkets hovedanalyse og enkeltvis påvirkning på IKER sammenlignet med firmas grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

Forutsetning	Daiichi Sankyo/ AstraZeneca sin grunnanalyse	Legemiddelverkets hovedanalyse	ICER (maksimal AUP) (± endring)
Gjennomsnittlig kroppsvekt	63,4 kg	71,6 kg	1 204 650 (+ 74 419)
Framskrivning av TTD i TPC-armen	Generalisert gamma	Log-logistisk	1 120 780 (-9 451)
Modellering av PFS	Avhengig modellering av PFS	Uavhengig modellering av behandlingsarmene for PFS	1 164 816 (+34 585)
Framskrivning av PFS i T-DXd-armen	Generalisert gamma	Log-normal	1 112 281 (-17 950)
Framskrivning av PFS i TPC-armen	Generalisert gamma	Log-normal	
Modellering av OS	Avhengig modellering av OS	Uavhengig modellering av behandlingsarmene for OS	834 224 (-296 007)
Framskrivning av OS i T-DXd-armen	Log-normal	Log-logistisk	1 119 665 (-10 566)
Framskrivning av OS i TPC-armen	Log-normal	Log-logistisk	
Nyttevekter i PFS-stadiet			1 284 502 (+154 271)
Nyttevekter i Post-progresjons-stadiet			
Deling av hetteglass	Ja (50 % deling)	Nei (0 % deling)	1 216 560 (+86 329)

Tabell 27. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i Legemiddelverkets hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. per pasient. Diskonterte tall.

	T-DXd	TPC	Differanse
Totale kostnader	1 312 604	374 038	938 565
Totale QALYs	2,41	1,69	0,72
Totale leveår	2,91	2,06	0,86
Merkostnad per vunnet QALY			1 305 795
Merkostnad per vunnet leveår			1 093 371

4.1.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

4.1.3.1 Sensitivitetsanalyser

Daiichi Sankyo/AstraZeneca har gjennomført deterministiske sensitivitetsanalyser og disse er presentert i innsendt dokumentasjon. I disse analysene varieres ett enkelt parameter, for å undersøke hvilke enkeltparametere som har størst utslag når det varieres innenfor et 95 % KI. Disse analysene viste at parametere med størst utslag på IKER var nyttevektene og legemiddelkostnaden for T-DXd.

Legemiddelverket har ikke gjennomført egne deterministiske analyser, foruten generelle modelltekniske undersøkelser og stresstester. Legemiddelverket er enig med Daiichi Sankyo/AstraZeneca at enkeltparametere som viste størst utslag i gjennomgangen var nytteverdier og legemiddelprisen for T-DXd, foruten valg av modelleringsmetode og framskrivningskurver, som testes i scenarioanalyser.

4.1.3.2 Scenarioanalyser

Legemiddelverket ønsker å belyse beslutningsusikkerhet gjennom scenarioanalyser. I dette kapittelet presenteres ulike mulige scenarier knyttet til Legemiddelverkets hovedanalyse. Dette er scenarioer som representerer alternative, mulige varianter for aktuelle parametere/funksjonsformer. Disse scenarioanalysene er presentert i Tabell 28 og forklart i tekstform under tabellen.

Tabell 28. Scenarioanalyser med utgangspunkt i Legemiddelverkets hovedanalyse

Parameter		Legemiddelverkets hovedanalyse	Scenario analyse	IKER i scenarioanalysene (Maks. AUP) (+/- absolutt endring fra hovedanalysen)
		Se Kap. 4.1.2 for fullstendig endringslogg	-	Se Tabell 27
1	Framskrivning av totaloverlevelse (OS)	Uavhengig modellering med log-logistisk i begge behandlingsarmer	Avhengig modellering med log-normal*	1 348 719 (+ 42 924)
2	Helserelatert livskvalitet i progresjonsfri stadium	Progresjonsbaserte nyttevekter begge stadier	Behandlingsspesifikke nyttevekter i progresjonsfri stadium	1 258 924 (- 46 871)
3	Deling av hetteglass	Ingen deling av hetteglass	50 %	1 293 742 (- 12 053)

* Daiichi Sankyo/AstraZenecas grunnanalyse

Scenario 1

Pasientene aktuelle for T-DXd i denne metodevurderingen er en ny pasientgruppe (HER2-lav) som man ikke tidligere har differensiert i klinisk praksis med hensyn til behandling. Det har derfor vært krevende for fagekspertene å anslå dagens langtids-overlevelse (5-årsoverlevelse). Scenarioet belyser derfor betydning av om overlevelsen i begge behandlingsarmer er underestimert i Legemiddelverkets hovedanalyse.

Legemiddelverket har benyttet Daiichi Sankyo/AstraZenecas avhengige modellering med log-normal i en scenarioanalyse. Ingen av de øvrige funksjonsformene med bruk av uavhengig modellering viser særlig god visuell tilpasning eller klinisk plausibilitet. Legemiddelverket påpeker at vi vurderer antagelsene bak denne modelleringsmetoden (avhengig modellering) som ikke oppfylte. Vi ønsker allikevel med dette å vise et scenario hvor overlevelsen i begge armer ligger noe høyere enn i Legemiddelverkets analyse, og ingen øvrige funksjonsformer med uavhengig modellering produserte et forløp/kurve som samtidig var visuelt eller klinisk plausibel med hensyn til predikert overlevelse.

Til tross for at Legemiddelverkets valgte modellering og framskrivningsmetoder gir ulike estimater med hensyn til andelen i live ved ulike tidspunkter, er forskjellene i analysen, IKER, minimale. Dette er fordi den relative effekten over tid mellom estimert overlevelse er tilnærmet like i begge analysene. Dersom Legemiddelverket benytter log-normal funksjon med uavhengig modellering, som er neste framskrivningskurve som ligger over log-logistisk, så fremstår estimert 5-årsoverlevelse som svært optimistisk, hvor litt i overkant av 25 % fremdeles er i live etter 5 år.

Scenario 2

Legemiddelverket har benyttet helsestadium-spesifikke nyttevekter i hovedanalysen. Dette er primært begrunnet i det åpne studiedesignet og at DESTINY-Breast04-studien ikke var designet for å påvise eventuelle statistisk signifikante forskjeller i livskvalitet for pasientene mellom behandlingsarmene.

Rapporterte bivirkninger fra DESTINY-Breast04 viser også at T-DXd har høyere forekomst av bivirkninger generelt, også av lavere alvorlighetsgrad. Medisinske fageksperter Legemiddelverket har konferert med forteller imidlertid at erfaringer hos andre brystkreftpasienter har vist at T-DXd tolereres godt, noe som kan være forbundet med en høyere livskvalitet for pasientene. Legemiddelverket velger derfor å vise IKER dersom behandlingsspesifikke nyttevekter i progresjonsfri fase blir anvendt i scenarioanalyse 2.

Scenario 3

Legemiddelverket har lagt til grunn at det ikke forekommer hetteglassdeling av T-DXd. Dette bekreftes av to medisinske fageksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med, som opplyser om det ikke praktiseres hetteglassdeling av T-DXd i dag. T-DXd er i dag innført til behandling av pasienter med inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft, en populasjon Legemiddelverket har beregnet til omtrent 70 pasienter årlig. Dersom de regionale helseforetakene aktivt gjør endringer for å legge til rette for deling av hetteglass kan det tenkes å bli aktuelt hvis en større pasientpopulasjon får tilgang til T-DXd. Det er derfor relevant å vise betydningen av å anta hetteglassdeling i en scenarioanalyse, dersom dette vil forekomme i klinisk praksis på et senere tidspunkt. Legemiddelverket har valgt å legge til grunn samme andel for deling av hetteglass som Daiichi Sankyo/AstraZenecas i scenarioanalysen, ettersom vi ikke har andre estimerer for dette. Se Kap. 3.7.1 for bakgrunnsberegningene/vektingen tilknyttet antagelsen.

4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap

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

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter med inoperabel eller metastatisk HER2-lav brystkreft. Nærmere omtale finnes i Appendiks 2.

Tabell 29. Legemiddelverkets beregning av absolutt prognosetap (APT).

Forkortelse		
Gjennomsnittlig alder ved behandlingsoppstart	A	61
Forventet gjenværende QALYs for den generelle befolkningen uten sykdommen	QALY _{SA}	19,1
Forventet gjenværende QALYs for de med sykdommen, men uten den nye behandlingen	P _A	1.88
Antall QALYs tapt pga sykdommen	APT	17.2

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 17 QALY.

4.3 Legemiddelverkets vurdering av inkrementell kostnadseffektivitetsratio

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

Ca. 1,3 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

Ca. 1,1 millioner NOK per vunnet leveår

Legemiddelverket har utført ulike analyser for å belyse usikkerheten i dokumentasjonen, og scenarioanalyser knyttet til Legemiddelverkets hovedanalyse.

T-DXd er sammenlignet direkte med relevant komparator i en randomisert klinisk studie, og det finnes modne data for PFS og relativt modne OS data fra studien. Videre vurderer de medisinske fagekspertene at pasientene i DESTINY-Breast04 er representative for aktuelle norske pasienter. Legemiddelverket vurderer derfor at det er liten usikkerhet i estimatet for relativ effekt mellom T-DXd og dagens behandling i den perioden studien varte (ca. 2 år), og modne data reduserer også usikkerheten i ekstrapoleringen av behandlingsvarighet, PFS og i noen grad OS.

Deterministiske sensitivitetsanalyser og undersøkelser av enkeltparametere viser at nytteverdier og legemiddelkostnaden for T-DXd har stor betydning på resultatet (IKER). Videre viser scenarioanalyser at valg av framskrivningskurve for totaloverlevelse (OS) også har betydning for resultatet (IKER).

Et alternativt mulig scenario for modellering av helserelatert livskvalitet der man antar at pasienter behandlet med T-DXd har høyere livskvalitet i progresjonsfri fase reduserte IKER med om lag NOK 46 000.

Pasientene aktuelle for T-DXd i denne metodevurderingen er en ny pasientgruppe som man ikke tidligere har differensiert med hensyn til behandling. Det har derfor vært krevende å anslå langtidsoverlevelse på dagens behandlingsalternativ, samt å anslå pasientantallet aktuelle for behandlingen.

5 Budsjettberegninger

5.1 Introduksjon/bakgrunn

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

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

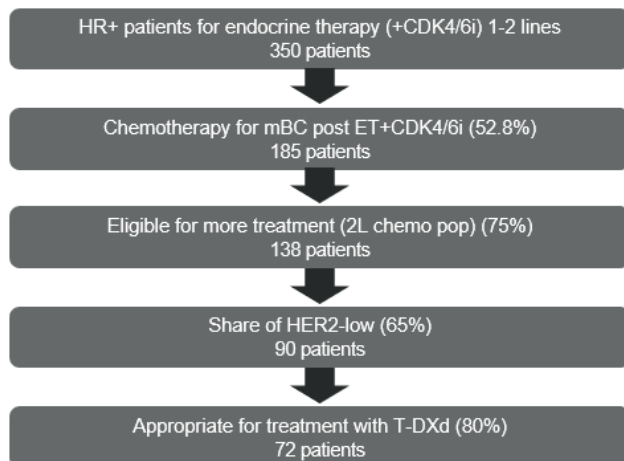
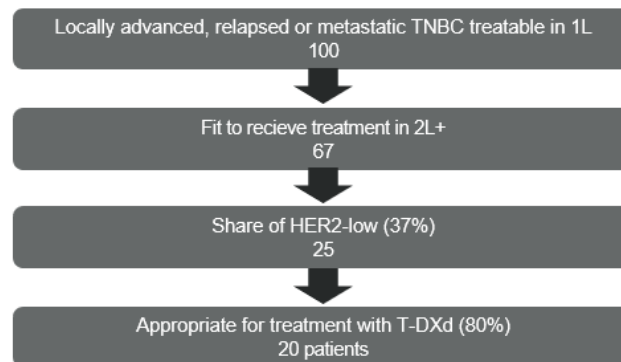
I det øverste punktet listet over, inkluderes kun de direkte legemiddelkostnadene for intervensjon og komparator i analysen. Legemiddelverket velger å kun beregne legemiddelkostnadene for spesialisthelsetjenesten fordi vi mener at virkningen utover legemiddelkostnader ikke vil være av stor budsjettmessig betydning. Administrasjonskostnadene forbundet med intervensjonen er lik som for komparator, og Legemiddelverket mener at andre kostnader er små sammenlignet med legemiddelkostnadene.

I budsjettberegningene presenteres resultatene av disse basert på maksimal AUP inkludert mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater med disse konfidensielle prisene vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

5.1.1 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling med trastuzumabderukstekan i HER2-lav brystkreft i Norge

I 2022 ble 4 247 pasienter diagnostisert med brystkreft (1). Det rapporteres litt ulike tall for hvor stor andel av brystkreftpasientene som er HER2-lave. Basert på litteratur, tall fra Daichii Sankyo/AstraZeneca og innspill fra medisinsk fagekspert legger Legemiddelverket til grunn at andelen pasienter med HER2-lav ligger rundt 45-55 % av totalpopulasjonen med brystkreft, som betyr omtrent 2 000-2 400 pasienter årlig (kapittel 1.2).

Daichii Sankyo/AstraZeneca legger til grunn at omtrent 92 pasienter årlig vil være aktuelle for behandling i relevant populasjon, med en liten stigning grunnet økning i prevalens. Av disse anslår Daichii Sankyo/AstraZeneca at T-DXd vil gis til 80 % av det totale pasientanslaget, mens 20 % av populasjonen vil behandles med dagens kjemoterapier. De antar videre at markedsandelen øker til 90 % i år 2 og holder seg deretter stabil. Daichii Sankyo/AstraZeneca sin beregning/algoritme for å beregne aktuell pasientpopulasjon er vist i Figur 14.

A) HR+Patients**B) HR- (TNBC) patients**

Figur 14. Algoritme for beregning av aktuell pasientpopulasjon (kilde: Daiichi Sankyo/AstraZeneca).

Medisinske fageksperter Legemiddelverket har vært kontakt med understreker at det er vanskelig å anslå antall pasienter aktuelle for behandling med T-DXd, men mener at det er mer sannsynlig at 200-250 pasienter årlig kan være aktuelle for behandling under den relevante indikasjonen. Av disse vil 24-30 pasienter være trippel negative. Disse tallene støttes av et innlegg publisert på healthtalk.no (23) hvor en brystkreftlege anslår at opptil 320 pasienter vil kunne bli diagnostisert med metastatisk HER2-lav brystkreft årlig. Norske data fra Inspire (brystkreft rapporten, som baserer seg på tall fra Kreftregisteret) viser at i 2021 mottok i overkant av 500 pasienter CDK4/6-hemmere ved metastatisk brystkreft (3). Dette tallet er høyere enn Daiichi Sankyo/AstraZeneca sitt anslag som legger til grunn at 350 pasienter er aktuelle for CDK4/6-hemmer (Figur 14).

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket baserer seg på kildene nevnt over (200-250 og 320 pasienter) samt innspill fra medisinske fageksperter og mener det er rimelig å legge til grunn 240 pasienter fra år ett, samt justert for generell økning i insidens i budsjettberegningene (Tabell 30), men påpeker samtidig at dette tallet er beheftet med usikkerhet.

Tabell 30. Antall pasienter som inngår i budsjettberegningene. TPC: utprøvers valg av kjemoterapi.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall nye pasienter årlig som vil bli behandlet med Enhertu, dersom Enhertu blir innført	240	244	247	251	255
Antall nye pasienter årlig som vil bli behandlet med TPC, dersom Enhertu blir innført	60	61	62	63	64

Antall nye pasienter årlig som vil bli behandlet med TPC, dersom Enhertu IKKE blir innført	300	305	309	314	318
--	-----	-----	-----	-----	-----

5.1.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

Legemiddelkostnad per pasient er basert på udiskonterte kostnader og inklusjon av merverdiavgift. Kostnader per pasient er hentet fra den innsendte helseøkonomiske modellen og er basert på Legemiddelverkets hovedanalyse der AUP ligger til grunn for legemiddelprisene.

Tabell 31. Gjennomsnittlig legemiddelkostnad per pasient per år for Enhertu og TPC. Maksimal AUP, inkl. mva.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Enhertu	928 993	272 832	85 522	25 943	9 335
TPC (utprøvers valg av kjemoterapi)	97 705	11 121	3 998	1 878	1 140

5.2 Budsjettkonsekvenser

5.2.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og inklusjon av merverdiavgift. I denne analysen er kostnader per pasient hentet fra den innsendte helseøkonomiske modellen og er basert på Legemiddelverkets hovedanalyse der AUP ligger til grunn for legemiddelprisene. Antall pasienter er hentet fra Tabell 30. En detaljert beregning av budsjettkonsekvensene ved de to scenarioene (innført og ikke innført) er vist i Appendiks 5.

De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden er presentert i Tabell 32 under.

Tabell 32. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Enhertu til behandling av metastatiske eller inoperabel HER2-lav brystkreft (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Enhertu blir besluttet innført	228 820 521	298 781 071	323 699 733	335 080 498	341 925 319
Enhertu ikke blir besluttet innført	29 311 508	33 136 309	34 782 197	35 898 702	36 712 569
Budsjettvirkning av anbefaling	199 509 014	265 644 763	288 917 537	299 181 796	305 212 750

Konklusjon for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

De totale budsjettvirkningene er estimert til rett overkant av 300 millioner med maksimal AUP inkludert mva. i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen.

Statens legemiddelverk, 10-07-2023

Camilla Hjelm
Fung. enhetsleder

Anne Jorunn Stokka
Ida Kommandantvold

Referanser

1. Kreftregisteret. Cancer in Norway 2022 [Available from: https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2022/cin_report-2022.pdf.
2. Kreftregisteret. Temaside - Brystkreft [Available from: <https://www.kreftregisteret.no/Temasider/kreftformer/Brystkreft/>.
3. Kreftregisteret. INSPIRE:brystkreft. Medikamentell kreftbehandling. 2022 [Available from: https://www.kreftregisteret.no/globalassets/bilder/ansatte_portrettbilder/inspire_brystkreft_medikamentell-kreftbehandling_publicert_07_04_2022_hele.pdf.
4. Statens Legemiddelverk. Hurtig metodevurdering: Abemaciclib (Verzenios) i kombinasjon med endokrin terapi for adjuvant behandling ved HR-positiv, HER2-negativ, lymfeknute-positiv tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall. [Available from: [https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2021_038_abemaciclib_Verzenios_i%20komb.%20med%20endokrin%20terapi%20for%20adj.beh_subgruppe_brystkreft%20-%20hurtig%20metodevurdering%20-%20offentlig%20versjon%20\(1\).pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2021_038_abemaciclib_Verzenios_i%20komb.%20med%20endokrin%20terapi%20for%20adj.beh_subgruppe_brystkreft%20-%20hurtig%20metodevurdering%20-%20offentlig%20versjon%20(1).pdf).
5. Schettini F, Chic N, Braso-Maristany F, Pare L, Pascual T, Conte B, et al. Clinical, pathological, and PAM50 gene expression features of HER2-low breast cancer. NPJ Breast Cancer. 2021;7(1):1.
6. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2022;387(1):9-20.
7. Tarantino P, Gandini S, Nicolo E, Trillo P, Giugliano F, Zagami P, et al. Evolution of low HER2 expression between early and advanced-stage breast cancer. Eur J Cancer. 2022;163:35-43.
8. Helsedirektoratet. Nasjonalt Handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft [Available from: https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/brystkreft-handlingsprogram/Brystkreft%20%E2%80%93%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lgning.pdf/_attachement/inline/54aa081b-9a76-409b-850f-abf657174663:ab33a788ac75510aca73ae3ea1c2805dee434810/Nasjonalt%20handlingsprogram%20for%20pasienter%20med%20brystkreft.pdf.
9. Statens Legemiddelverk. Hurtig metodevurdering: Trastuzumabderuxtecan (Enhertu) til behandling av pasienter med inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft som har fått ett eller flere tidligere anti-HER2-baserte regimer (ID2022_041) 2022 [Available from: https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2022_041_trastuzumabderuxtecan_Enhertu_hurtig%20metodevurdering_offentlig%20versjon_oppdateret%2005.10.2022.pdf.
10. Statens Legemiddelverk. Hurtig metodevurdering: Sacituzumab govitecan (Trodelvy) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastatisk trippel-negativ brystkreft som har fått to eller flere tidligere systemiske behandlinger, hvorav minst én av dem for avansert sykdom (ID2021_078) [Available from: https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2021_078_sacituzumab%20govitecan_Trodelvy_i_noper.el.metas.3neg.brystkreft%20subgru._HVM_kun%20off.%20versjon.pdf.

11. European Medicine Agency. Enhertu - European Public Assessment Report [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/enhertu-h-c-005124-ii-0022-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
12. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale - Trastuzumabderukstekan [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enhertu-epar-product-information_no.pdf.
13. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale - Capecitabine [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/capecitabine-accord-epar-product-information_no.pdf.
14. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale - Gemcitabine [Available from: <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/10-8088.pdf>.
15. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale - Eribulin [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/halaven-epar-product-information_no.pdf.
16. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale - Paclitaxel [Available from: <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/10-8088.pdf>.
17. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale - Nab-paclitaxel [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abraxane-epar-product-information_no.pdf.
18. Twelves C, Cortes J, Vahdat L, Olivo M, He Y, Kaufman PA, et al. Efficacy of eribulin in women with metastatic breast cancer: a pooled analysis of two phase 3 studies. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;148(3):553-61.
19. Hernández Alava M, Pudney S, Wailoo A. Estimating the Relationship Between EQ-5D-5L and EQ-5D-3L: Results from a UK Population Study. *PharmacoEconomics.* 2022;41:199-207.
20. Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Med Care.* 1997;35(11):1095-108.
21. Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health Qual Life Outcomes.* 2018;16(1):204.
22. van Hout B, Janssen MF, Feng YS, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. *Value Health.* 2012;15(5):708-15.
23. Health Talk. Brystkreftlege: – Dette er et stort gjennombrudd for svært mange pasienter med metastatisk brystkreft [Available from: <https://www.healthtalk.no/brystkreft-enhertu-jrgen-geisler/brystkreftlege-dette-er-et-stort-gjennombrudd-for-svaert-mange-pasienter-med-metastatisk-brystkreft/167165>.

Appendiks 1 Pågående studier for intervensjonen

Relevante pågående studier for T-DXd i HER2-lav brystkreft.

Trial Name	J101 (376) (377)	DESTINY-Breast06 (NCT04494425)	DESTINY-Breast08 (NCT04556773)
Phase	I	Phase III	Phase Ib
Population	Multi-cohort study including HER2-positive and HER2-low mBC as well as gastric cancer, colorectal cancer, non-small cell lung cancer.	HER2-low HR-positive mBC patients whose disease have progressed on ET	Patients with metastatic or advanced HER2-low breast cancer
Rationale	Designed to assess the safety and tolerability of T-DXd in 115 patients with breast or gastric or gastro-oesophageal carcinomas refractory to standard therapy regardless of HER2 status.	Designed to evaluate the efficacy, safety and tolerability of T-DXd compared with investigators choice of chemotherapy in HER2-low mBC patients	Modular study design (ppacitaxwpart 1 dose finding (part 1) and dose expansion (part 2)) to explore the safety, tolerability, pharmacokinetics and anti-tumor activity of T-DXd in combination with other anti-cancer agents
Comparator	NA	Physician' s choice of chemotherapy: Capecitabine Pacitaxel Nab-pacitaxel	NA
Intervention	T-DXd	T-DXd	T-DXd Durvalumab Pacitaxel Capivasertib Anastrozole Fulvestrant Capecitabine
Starting date	Sep 2015	July 2020	December 2020
Expected end date	Sep 2022	June 2026	August 2023

Appendiks 2 Alvorlighetsberegninger

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut ifra dagens behandling med TPC. Legemiddelverkets beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen.

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Kilder for alder er registerdata og informasjon fra kliniske eksperter.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette $QALY_A$. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2019) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre². Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. Vi har brukt norske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Stavem et al (2018)³. Tabell A1 viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P_A . Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.
- 4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).
- 5) $APT = QALY_A - P_A$

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabellen under viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvektorer fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå⁴ og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne. Legemiddelverket har oppdatert livskvalitetsvektene⁵ for den generelle befolkningen med de nylig publiserte normtallene til Stavem et al⁶. Befolkningsutvalget er representativt for hele Norge, og data er

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

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

⁴ SSB. Dødelighetstabeller

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

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

av nyere dato enn de tidligere brukte normtallene fra Sverige⁷, men antallet respondenter er lavere. De nye livskvalitetsvektene er som tidligere verdsatt med befolkningsbaserte EQ-5D-tariffer (UK)⁸.

De norske normtallene dekker aldersgruppen fra 19 til 97. Livskvalitetsvektene (verdier i parentes) for aldersgruppene 19-50 år har vi hentet direkte fra Stavem *et al* (21), delt inn i aldersgruppene 19-30 (0,906), 31-40 (0,870), og 41-50 (0,846). Aldersgruppene 51-70⁹ (0,811) og 71-80 (0,808) er beregnet med vektet snitt¹⁰ av rådata fra Stavem *et al*¹¹. For aldersgruppen over 80 år bruker vi rådata fra Stavem *et al*, som gir en vekt på 0,730. Et brattere fall i livskvalitet etter fylte 80 år sammenlignet med fall i livskvalitet mellom 50 og 80 år har støtte i funnene i Tromsøundersøkelsen (T7, upublisert) og i helserelaterte livskvalitetsstudier fra Europa¹². Legemiddelverket antar som tidligere en noe høyere livskvalitet i aldersgruppen 0 til 19 år og bruker samme påslaget (0,02) for å beregne denne (0,926).

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

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

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

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

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

¹¹ Stavem- personlig kommunikasjon

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

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

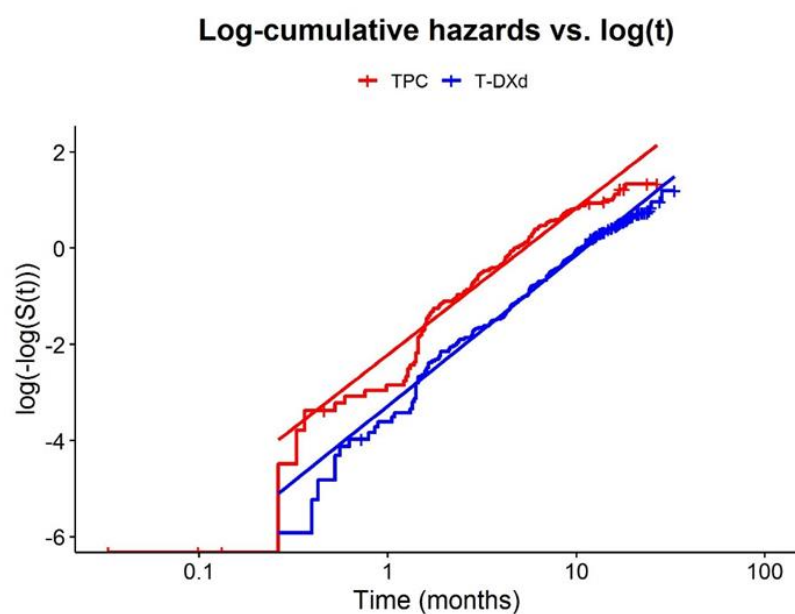
Mangen MJ, Bolkenbaas M, Huijts SM, van Werkhoven CH, Bonten MJ, de Wit GA. Quality of life in community-dwelling Dutch elderly measured by EQ-5D-3L. *Health and quality of life outcomes*. 2017;15(1):3.

Tabell A 1: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

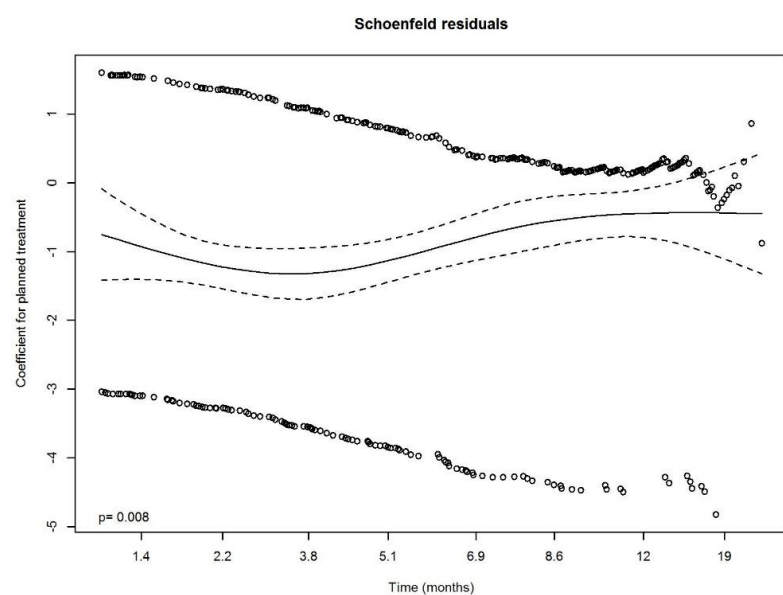
Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter
0	70,9	0,926	36	38,8	0,870	72	11,6	0,808
1	70,2	0,926	37	37,9	0,870	73	11,0	0,808
2	69,2	0,926	38	37,1	0,870	74	10,4	0,808
3	68,3	0,926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

Appendiks 3 Undersøkelser av parametrisk kurvetilpasning

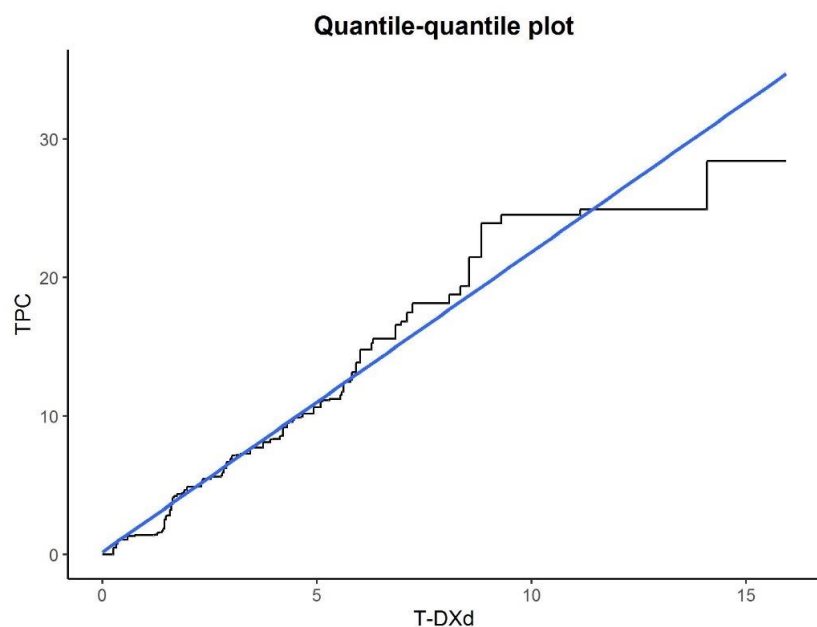
3.1 Tid til behandlingsavbrudd (TTD)



Figur 15. Log-kumulativ hasard plott for tid til behandlingsavbrudd (TTD) for begge behandlingsarmer.



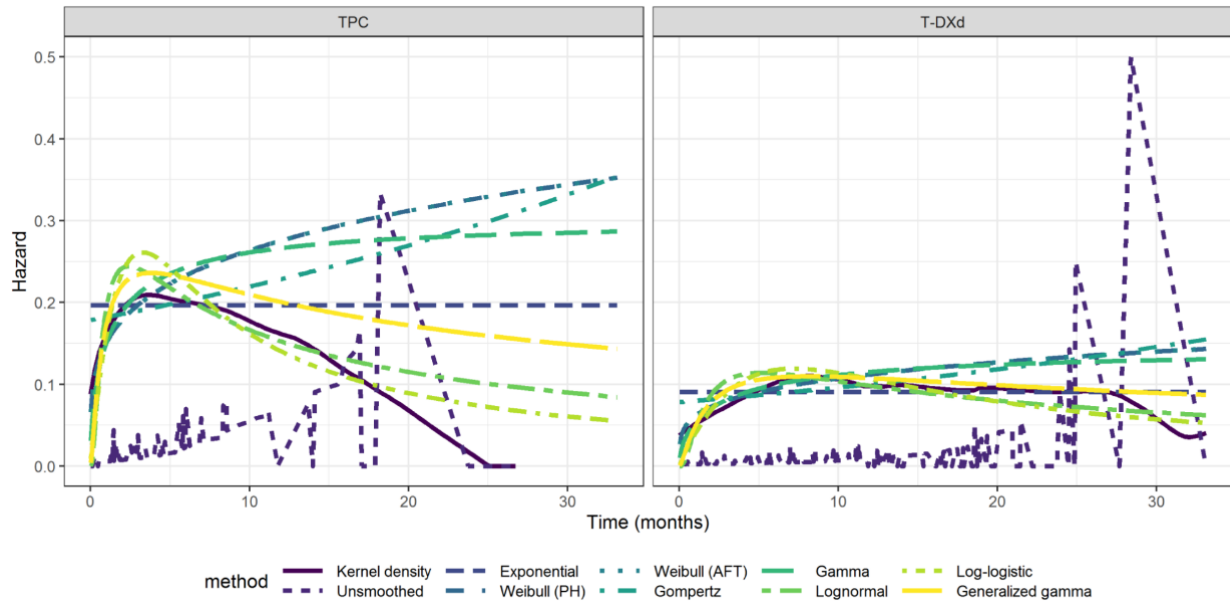
Figur 16. Schoenfeld residualplott for tid til behandlingsavbrudd (TTD) for alle pasienter



Figur 17. Quantile-Quantile plot for tid til behandlingsavbrudd (TTD) for alle pasienter

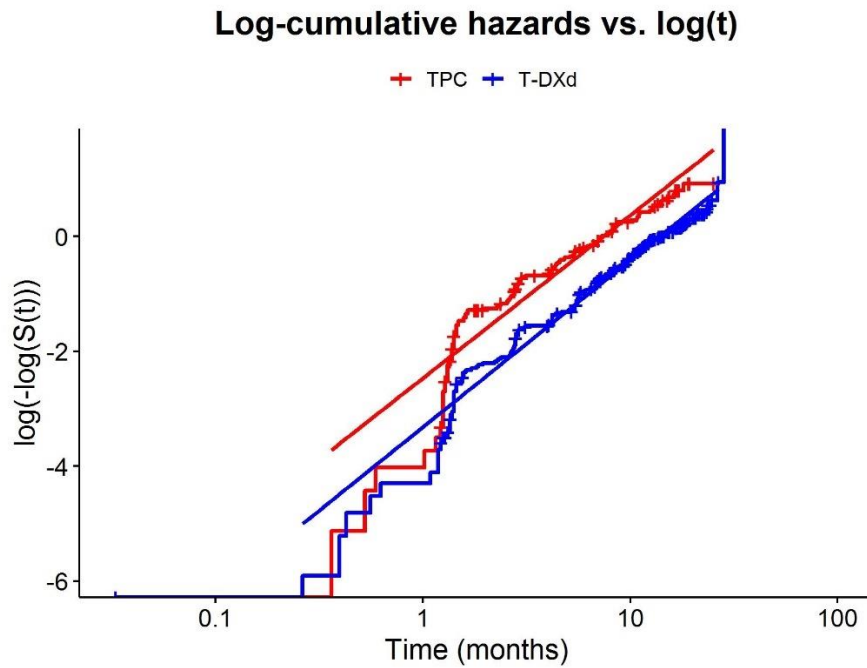
Tabell 33. AIC og BIC for begge behandlingsarmer for tid til behandlingsavbrudd (TTD) – ved uavhengig modellering. Fet skrift indikerer best statistisk tilpasning.

Modell	TPC		T-DXd	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Ekspontentiell	900.677	903.892	2137.869	2141.791
Weibull	893.620	900.050	2115.293	2123.136
Gompertz	902.675	909.105	2132.040	2139.883
Log-Logistisk	870.593	877.023	2108.927	2116.770
Log normal	875.687	882.117	2116.240	2124.083
Generalisert gamma	876.462	886.107	2108.900	2120.665
Gamma	886.685	893.115	2110.390	2118.234

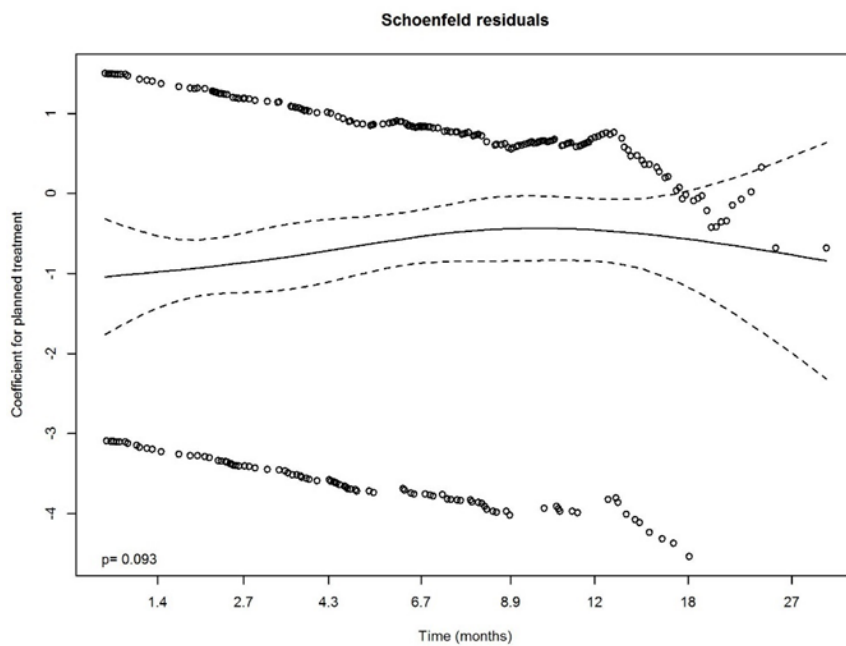


Figur 18. Glattet og uglattet hasardplott fra DestinyBreast-04 for begge behandlingsarmer for tid-til-behandlingsarmer (TTD).

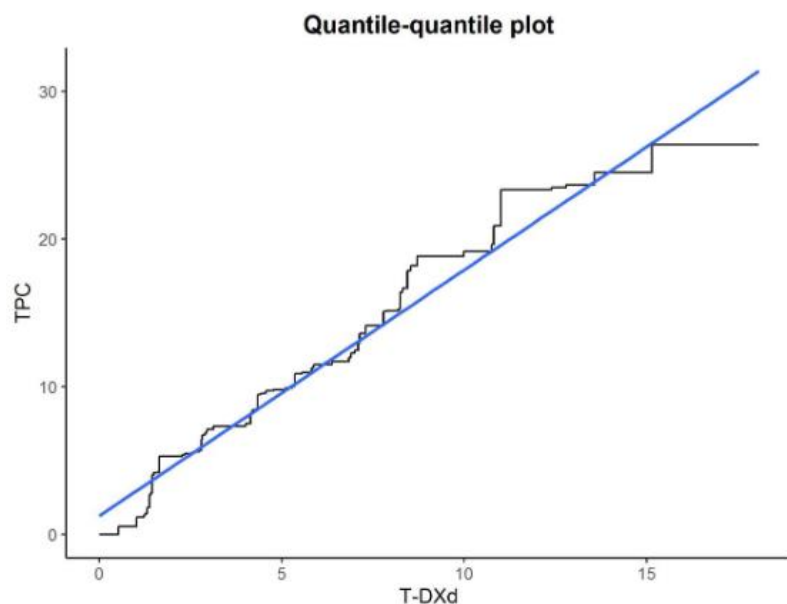
3.2 Progresjonsfri overlevelse (PFS)



Figur 19. Log-kumulativ hasard plott for progresjonsfri overlevelse (PFS) for begge behandlingsarmer.



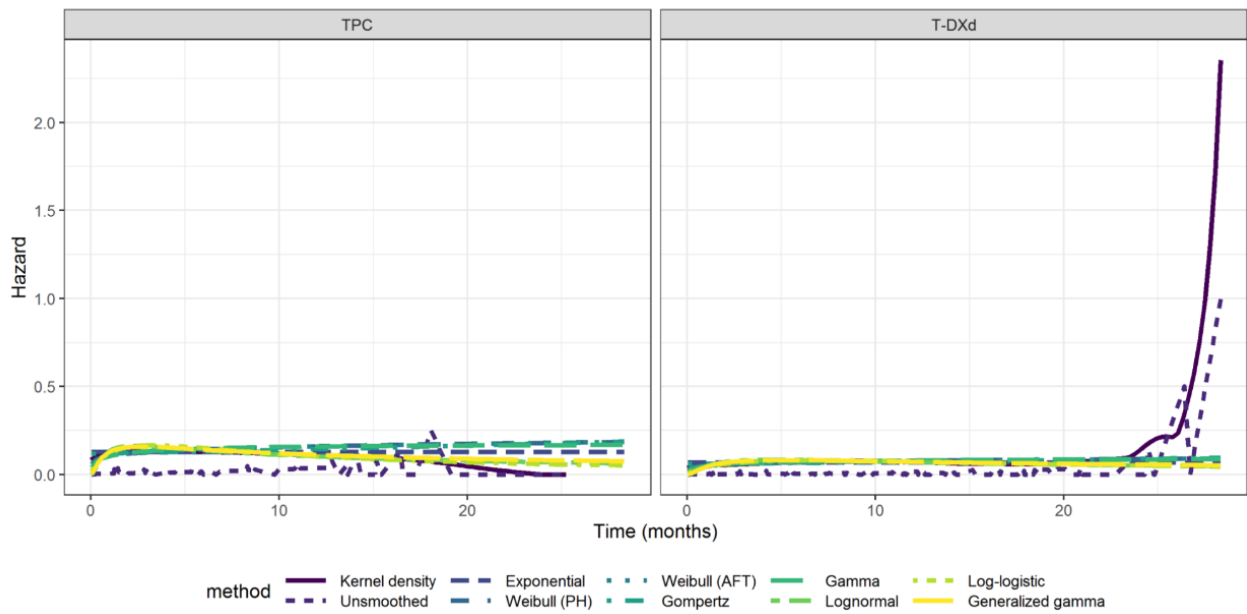
Figur 20. Schoenfeld residualplott for PFS for alle pasienter (BICR-vurdert).



Figur 21. Quantile-Quantile plot for PFS for alle pasienter (BICR-vurdert).

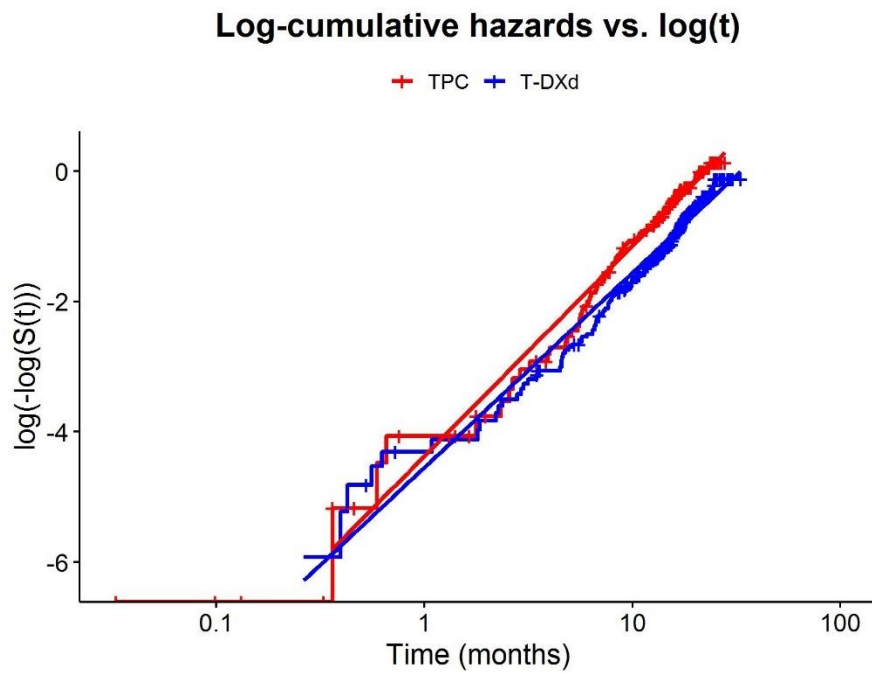
Tabell 34. AIC og BIC for begge behandlingsarmer for progresjonsfri overlevelse (PFS) – ved uavhengig modellering. Fet skrift indikerer best statistisk tilpasning.

Model	TPC		T-DXd	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponential	774,258	777,473	1793,216	1797,138
Weibull	773,770	780,200	1784,937	1792,781
Gompertz	776,203	782,633	1791,186	1799,029
Log-Logistic	761,905	768,335	1783,600	1791,443
Log normal	755,244	761,674	1782,504	1790,347
Generalised gamma	754,837	764,481	1781,292	1793,057
Gamma	771,208	777,638	1782,878	1790,721

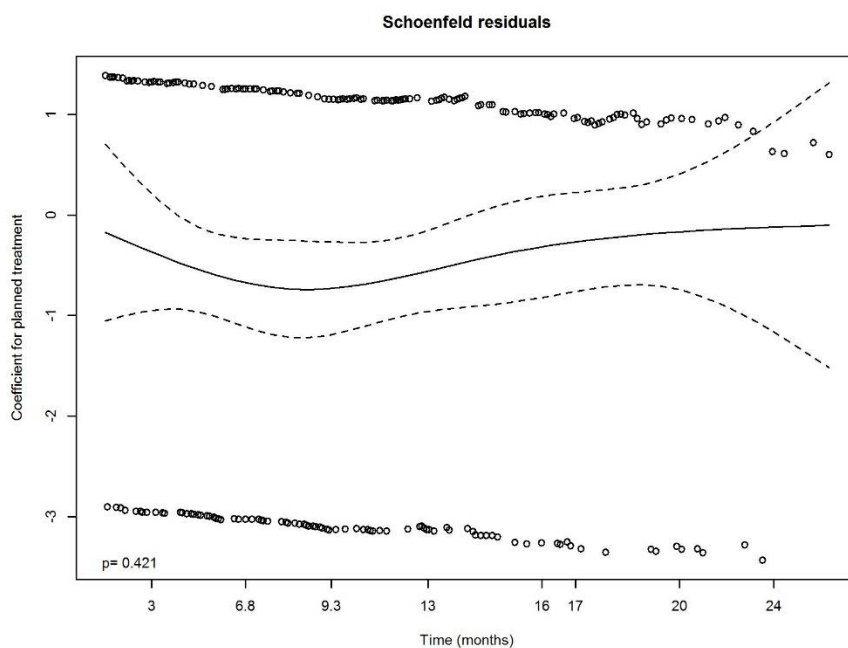


Figur 22. Glattet og uglattet hasardplott fra DestinyBreast-04 for begge behandlingsarmer for progresjonsfri overlevelse (PFS).

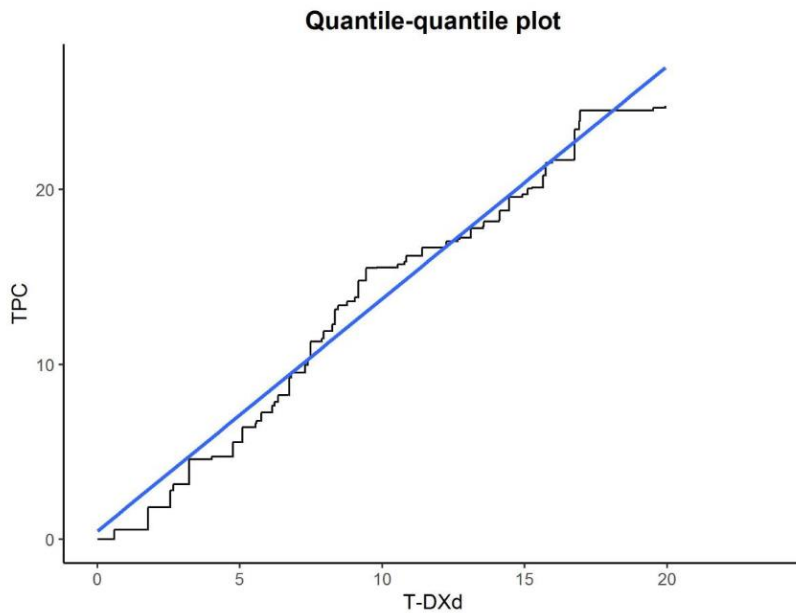
3.3 Totaloverlevelse (OS)



Figur 23. Log-kumulativ hasard plott for totaloverlevelse (OS) for begge behandlingsarmer.



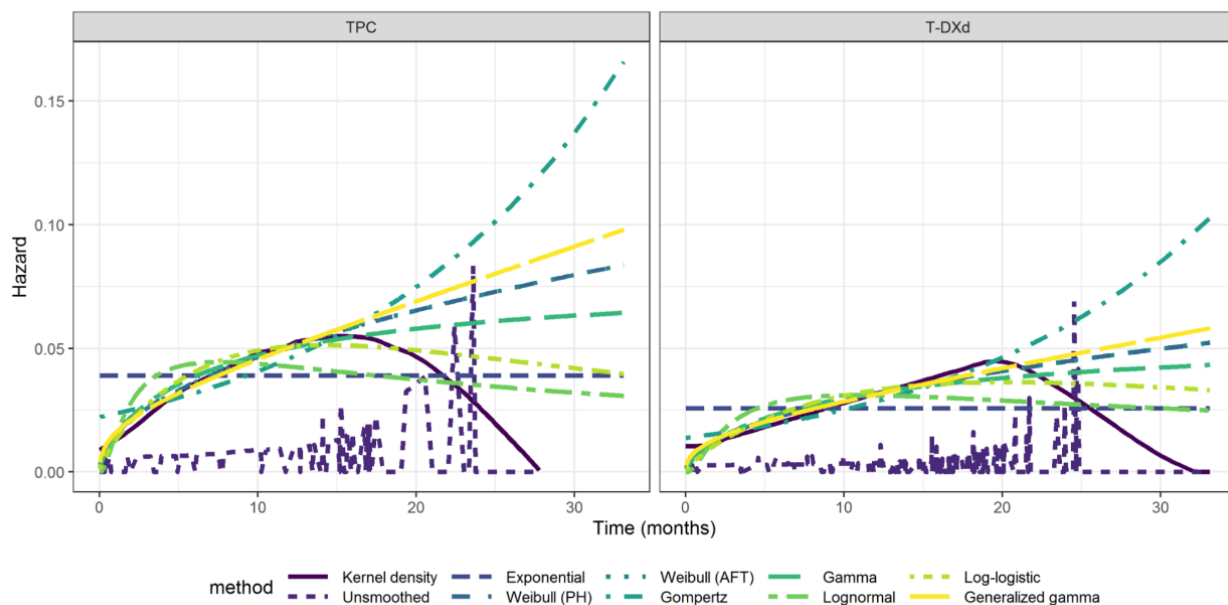
Figur 24. Schoenfeld residualplott for totaloverlevelse (OS) for alle pasienter (BICR-vurdert).



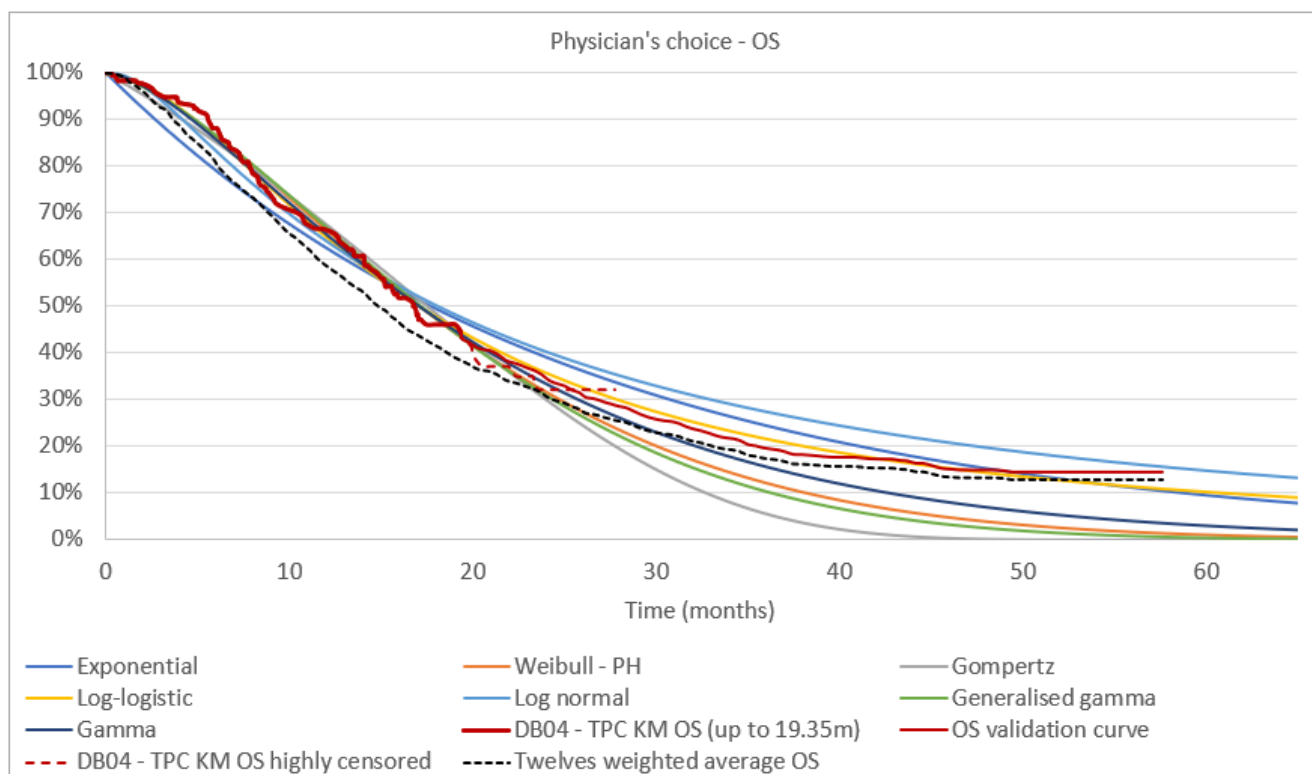
Figur 25. Quantile-Quantile plot for totaloverlevelse (OS) for alle pasienter (BICR-vurdert).

Tabell 35. AIC og BIC for begge behandlingsarmer for totaloverlevelse (OS) – ved uavhengig modellering. Fet skrift indikerer best statistisk tilpasning.

Model	TPC		T-DXd	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponential	765,600	768,815	1389,904	1393,825
Weibull	751,156	757,585	1366,898	1374,741
Gompertz	756,204	762,634	1366,870	1374,713
Log-Logistic	751,099	757,528	1371,379	1379,222
Log normal	759,156	765,586	1390,552	1398,395
Generalised gamma	753,008	762,653	1367,590	1379,355
Gamma	751,124	757,554	1369,341	1377,184

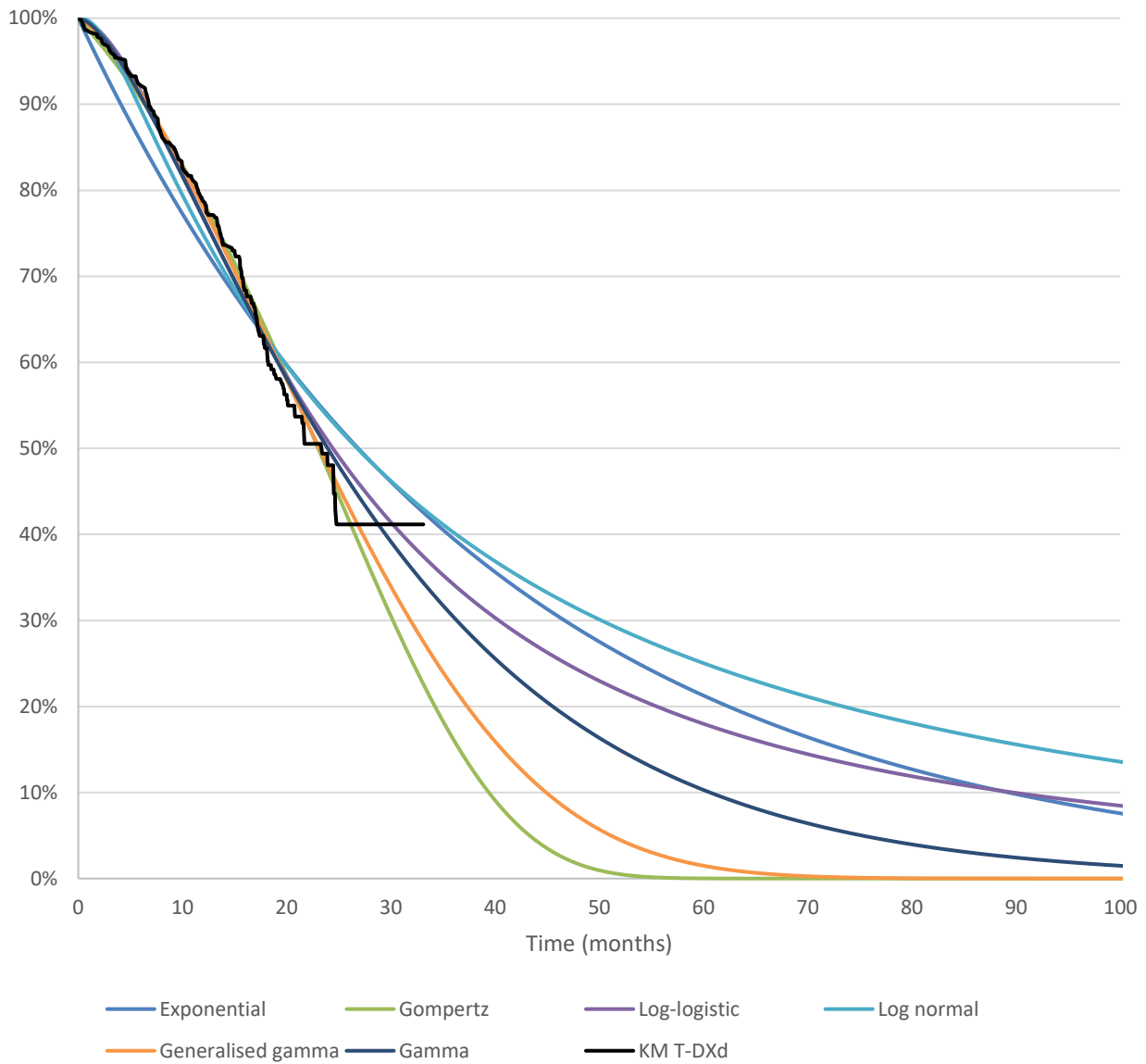


Figur 26. Glattet og uglattet hasardplott fra DestinyBreast-04 for begge behandlingsarmer for totaloverlevelse (OS).

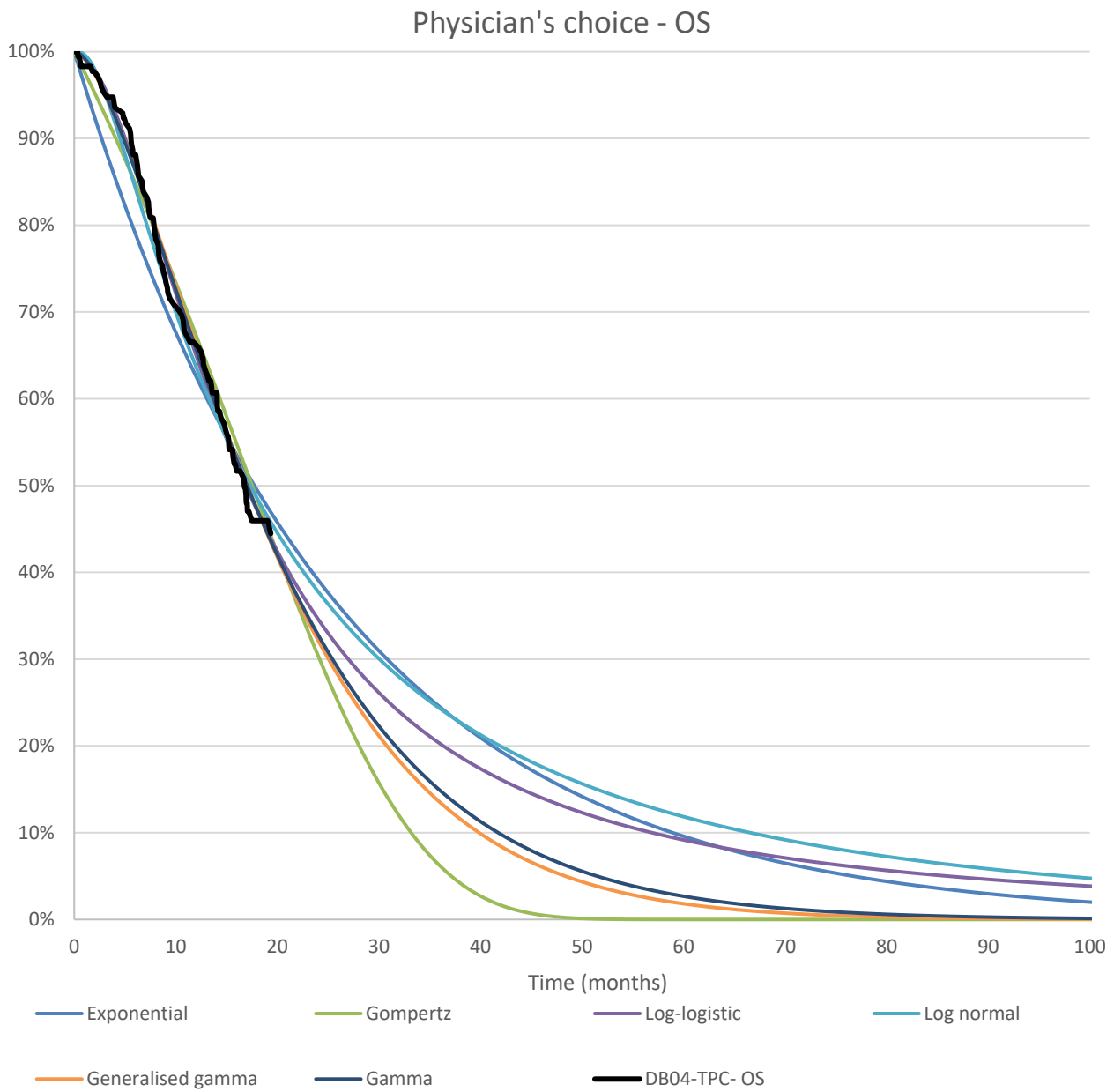


Figur 27. Validering av ekstrapolering av OS i TPC-armen, med KM-kurven fra DB04 og valideringskurven fra Twelves et al.

Trastuzumab deruxtecan - OS



Figur 28. Zoomet versjon av Figur 10.



Figur 29. Zoomet versjon av Figur 11.

Appendiks 4 Sikkerhet og relaterte kostnader

Tabell A3.1. Oversikt over behandlingsrelaterte bivirkninger fra T-DXd og komparatorarm (≥ 2 % av pasientene) (kilde: Daiichi Sankyo/AstraZeneca)

Drug related treatment-emergent AEs					
Event	T-DXd (n=371)	TPC (n=172)	Cost (NOK)	Source	Is the adverse reaction included in the model?
Neutropenia / Neutrophil count decreased	30 (8.1)	27.9%	3008	DRG code: 916O, Poliklinisk konsultasjon vedr sykdommer ved bloddannelse eller i immunsystemet DRG weight: 0.063	Yes
Anaemia	9.4%	48 (4.7)	3008	DRG code: 916O, Poliklinisk konsultasjon vedr sykdommer ved bloddannelse eller i immunsystemet DRG weight: 0.063	Yes
Leukopenia / White blood cell count decreased	25 (6.7)	30 (17.4)	3008	DRG code: 916O, Poliklinisk konsultasjon vedr sykdommer ved bloddannelse eller i immunsystemet DRG weight: 0.063	Yes
Platelet count decreased / Thrombocytopenia	18 (4.9)	1 (0.6)	3008	DRG code: 916O, Poliklinisk konsultasjon vedr sykdommer ved bloddannelse eller i immunsystemet DRG weight: 0.063	Yes
Febrile neutropenia	1 (0.3)	4 (2.3)	3008	DRG code: 916O, Poliklinisk konsultasjon vedr sykdommer ved bloddannelse eller i immunsystemet DRG weight: 0.063	Yes
Palmar-Plantar Erythrodysesthesia	0 (0.0)	7 (4.1)	1337	DRG code: 909O Poliklinisk konsultasjon vedrørende andre sykdommer i hud og underhud DRG weight: 0.028	Yes
Nausea	16 (4.3)	0 (0.0)	1814	DRG code: 906O, Poliklinisk konsultasjon vedrørende andre fordøyelsessykdommer DRG weight: 0.038	Yes

Peripheral neuropathy	0 (0.0)	4 (2.3)	1814	DRG code: 901C; Poliklinisk konsultasjon vedrørende sykdom i perifere nerver DRG weight; 0.054	Yes
Decreased appetite	9 (2.4)	2 (1.2)	1814	DRG code: 906O, Poliklinisk konsultasjon vedrørende andre fordøyelsessykdommer DRG weight: 0.038	Yes
Fatigue	20 (5.4)	3 (1.7)	1814	DRG code: 906O, Poliklinisk konsultasjon vedrørende andre fordøyelsessykdommer DRG weight: 0.038	Yes
Asthenia	7 (1.9)	4 (2.3)	1814	DRG code: 906O, Poliklinisk konsultasjon vedrørende andre fordøyelsessykdommer DRG weight: 0.038	Yes
Increased ALT	4 (1.1)	9 (5.2)	3008	DRG code: 916O, Poliklinisk konsultasjon vedr sykdommer ved bloddannelse eller i immunsystemet DRG weight: 0.063	Yes
Increased AST	12 (3.2)	8 (4.7)	3008	DRG code: 916O, Poliklinisk konsultasjon vedr sykdommer ved bloddannelse eller i immunsystemet DRG weight: 0.063	Yes
Gamma-glutamyltransferase increased	5 (1.3)	5 (2.9)	2483	DRG code: 907A, Poliklinisk konsultasjon vedr hepatitt og andre ikke-maligne leverlidelser DRG weight 0.052	Yes
Lymphocyte count decreased	18 (4.9)	5 (2.9)	3008	DRG code: 916O, Poliklinisk konsultasjon vedr sykdommer ved bloddannelse eller i immunsystemet DRG weight: 0.063	Yes
Hypokalaemia	9 (2.4)	2 (1.2)	1910	DRG-code: 911I, Poliklinisk konsultasjon vedr andre sykdommer i nyre og urinveier DRG weight 0.040	Yes

Interstitial lung disease*	8 (2.2)	0 (0.0)	68 223	DRG code: 92, Interstitielle lungesykdommer m/bk DRG weight: 1.429	Yes
Left ventricular ejection fraction decreased*	2 (0.5)	0 (0.0)	67 841	DRG code: 127, Hjertesvikt og ikke-traumatisk sjøkk DRG weight: 1.421	Yes

*Inkludert da det er en definert utvalgt bivirkning

Appendiks 5 Detaljerte budsjettberegninger

Tabell 36. Legemiddelutgifter (NOK, maksimal AUP inkludert mva.) per år – dersom Enhertu IKKE blir tatt i bruk. TPC: Utprøvers valg av kjemoterapi.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Enhertu, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	0	0	0	0	0
Enhertu, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		0	0	0	0
Enhertu, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			0	0	0
Enhertu, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				0	0
Enhertu, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					0
TPC, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	29 311 508	3 336 276	1 199 463	563 505	342 058
TPC, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		29 800 033	3 391 880	1 219 454	572 897
TPC, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			30 190 853	3 436 364	1 235 447
TPC, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				30 679 378	3 491 969
TPC, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					31 070 198
Totalt pr. år	29 311 508	33 136 309	34 782 197	35 898 702	36 712 569

Tabell 37. Legemiddelutgifter (NOK, maksimal AUP inkludert mva.) per år – dersom Enhertu blir tatt i bruk. TPC: Utprøvers valg av kjemoterapi.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Enhertu, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	222 958 220	65 479 619	20 525 381	6 226 342	2 240 501
Enhertu, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		226 674 190	66 570 946	20 867 471	6 330 114
Enhertu, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			229 646 966	67 444 008	21 141 143
Enhertu, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				233 362 937	68 535 335
Enhertu, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					236 335 713
TPC, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	5 862 302	667 255	239 893	112 701	68 412
TPC, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		5 960 007	678 376	243 891	114 579
TPC, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			6 038 171	687 273	247 089
TPC, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				6 135 876	698 394
TPC, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					6 214 040
Totalt pr. år	228 820 521	298 781 071	323 699 733	335 080 498	341 925 319

VEDLEGG 1 – KOMMENTARER FRA DAIICHI-SANKYO/ASTRAZENECA til ID2023_123

Daiichi-Sankyo/AstraZeneca (DS/AZ) takker for en rask saksbehandling med grundige og balanserte vurderinger i denne metodevurderingen. Vi er enig i Legemiddelverkets (SLV) vurdering av at Enhertu har en betydelig klinisk signifikant effekt og akseptabel sikkerhetsprofil sammenlignet med dagens behandling. SLV har etter DS/AZ syn utført godt faglig begrunnede antagelser om effekt i et lengre tidsperspektiv, og levert en rapport med flere rimelige og pragmatiske vurderinger. SLV beskriver at HER2-lav brystkreft er en ny definisjon innenfor brystkreftfeltet og pasientgruppen har frem til nå vært definert som HER2-negativ. DS/AZ har forståelse for at det er vanskelig å gjøre sikre estimater og antagelser når det gjelder pasientantall og livskvalitet for den aktuelle pasientgruppen, og har noen synspunkter som vi ønsker vektlegges når det skal gjøres en beslutning i denne saken.

1. Helserelatert livskvalitet

Legemiddelverket viser i kapittel 3.6.3 til at kliniske fageksperter bekrefter at pasienter som mottar Enhertu i norsk klinisk praksis tolererer behandlingen godt, og at det dermed er plausibelt at pasienter behandlet med Enhertu kan oppleve en høyere livskvalitet ved progresjonsfri overlevelse, sammenlignet med dagens kjemoterapibehandling (TPC). DS/AZ har også levert data som viser at pasienter behandlet med Enhertu rapporterte bedre livskvalitet relativt til pasienter behandlet med kjemoterapi (målt ved EQ-5D) i DESTINY-Breast04. Disse dataene er også referert til i metodevurderingen fra SLV. SLV bemerker imidlertid at DESTINY-Breast04 studien var en randomisert åpen studie og ikke designet for å kunne påvise statistisk signifikant forskjell i helserelatert livskvalitet. SLV valgte derfor å ikke vektlegge forskjellen i sin hovedanalyse. DS/AZ mener at dette er en konservativ antagelse, ettersom data for livskvalitet viser en tydelig separasjon av kurvene og kliniske fageksperter synes å mene at antagelsen om bedret livskvalitet er plausibel. Når man ekskluderer denne helsefordelen i hovedanalysen favoriseres TPC-armen og IKER øker.

2. Hetteglassdeling

Både DS/AZ, SLV og klinikere mener at hetteglassdeling kan bli mer utbredt i fremtidig praksis om flere pasienter mottar Enhertu. Kliniske fageksperter har også til SLV oppgitt at dette kan bli aktuelt dersom en større pasientpopulasjon får tilgang til Enhertu. SLV viser i en av scenarioanalysene hvilken betydning dette har på IKER. Siden det er rimelig å anta at slik deling blir vanlig praksis for en andel av pasientene når pasienttallet øker som følge av innføring av Enhertu også til HER2-lave brystkreftpasienter, ønsker DS/AZ at scenarioanalysen med hetteglassdeling tillegges vekt ved beslutning.

3. Pasientantall

SLV har antatt et pasientantall aktuelt for Enhertu som er relativt høyt sammenlignet med DS/AZ's estimat, men presiserer samtidig at det er beheftet med usikkerhet. SLV viser i kapittel 5.1 til at 500 pasienter mottok CDK4/6 hemmer i 2021, og viser i kapittel 1.3 at totalt halvparten er aktuelle for kjemoterapi i 2L. Basert på dette beregner SLV at 300 pasienter er aktuelle for kjemoterapi i 2L. Enhertu skal i de fleste tilfeller gis til pasienter som allerede har progrediert på kjemoterapi i en metastatisk setting. Erfaringsmessig vet man at pasienter faller fra mellom behandlingslinjer og at færre pasienter får kjemoterapi i senere linjer. Derfor mener DS/AZ at SLVs anslag hvor omlag 250 pasienter årlig vil motta Enhertu er en estimering langt over hva som kan ansees som realistisk i norsk klinisk praksis. Dette vil derfor overestimere budsjettkonsekvensene for norske sykehus og DS/AZ mener at et lavere tall burde legges til grunn ved beslutning.

Oppsummert

Enhertu har, i Destiny-Breast04-studien¹, vist signifikant bedre effekt- og sikkerhetsprofil enn dagens standardbehandling. Det er store forventninger i fagmiljøet knyttet til totaloverlevens og innføring av Enhertu til aktuell pasientpopulasjon. Å innføre Enhertu til pasienter med HER2-lav metastatisk brystkreft bør baseres på beste tilgjengelige informasjon for en robust beslutning. DS/AZ mener beslutning om å innføre Enhertu til HER2-lav pasienter bør baseres på riktig pasientantall og IKER.

- Beslutning med bakgrunn i forbedret livskvalitet for norske pasienter burde vektlegges som SLV har gjort i sin scenarioanalyse.
- Hetteglassdeling burde vurderes da det er presisert av SLV at dette kan forekomme hyppigere med innføring av Enhertu for HER2-lave pasienter.
- Antatt totale pasientantall aktuell ifølge SLV er i øvre sjikt av hva som vil være rimelig å anta i norsk klinisk praksis. Et lavere tall bør vektlegges ved beslutning.

Vi ber om at en beslutning fattes for Enhertu raskest mulig slik at disse pasientene, som har et stort umøtt medisinsk behov og en alvorlig prognose, får tilgang til et legemiddel med svært godt dokumentert effekt.

PromoMats-ID: NO-10784

Dato: 05.07.2023

¹ Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022;387(1):9-20. doi:10.1056/NEJMoa2203690