

Trastuzumabderukstekan (Enhertu)

Som monoterapi til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastaserende hormonreseptor (HR)-positiv, HER2-lav eller HER2-ultralav brystkreft som har fått minst én endokrin behandling i metastatisk setting og som ikke anses som egnet for endokrin behandling som nestelinjebehandling.

ID2024_061

Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

17.12.2025

Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016) og 21 (2024-2025), og vedtatt av Stortinget. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, www.nyemetoder.no.

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

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

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

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

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

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

DMP har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene

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

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

Sammendrag

Metode

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

DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av AstraZeneca (AZ). De regionale helseforetakene har oppnevnt to medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Disse har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av legemiddelet i behandlingsalgoritmen, pasientanslag, overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon samt forventede effekter av behandling på lang sikt.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2024_061 En metodevurdering, med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse), basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter for trastuzumabderukstekan (Enhertu) som monoterapi for behandling av pasienter med inoperabel eller metastaserende hormonreseptor (HR)-positiv, HER2-lav eller HER2-ultralav brystkreft som har fått minst én endokrin behandling i metastatisk setting og som ikke anses som egnet for endokrin behandling som nestelinjebehandling. Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.
Legemiddelfirma	AstraZeneca AS
Preparat	Enhertu
Virkestoff	Trastuzumabderukstekan
ATC-kode	L01FD04
Aktuell indikasjon	Enhertu som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastaserende hormonreseptor (HR)-positiv, HER2-lav eller HER2-ultralav brystkreft som har fått minst én endokrin behandling i metastatisk setting og som ikke anses som egnet for endokrin behandling som nestelinjebehandling
Virkningsmekanisme	Trastuzumabderukstekan er et antistoff-legemiddelkonjugat som består av antistoffet trastuzumab festet til derukstekan som er en cellegift. Trastuzumab binder til HER2 reseptorer på kreftceller, og frisetter derukstekan 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 DMP	Ja ☒ Type: Kostnad-per-QALY og budsjettanalyse Nei ☐
Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Sykdom

Inoperabel eller metastaserende hormonreseptor (HR) positiv, HER2-lav eller HER2-ultralav brystkreft	
Om sykdommen	Denne metodevurderingen omfatter pasienter med inoperabel eller metastatisk brystkreft som er HR-positiv, HER2-lav eller HER2-ultralav, dvs. at kreftcellene uttrykker små mengder HER2 på celleoverflaten. HER2-ultralav er en relativt ny definisjon innenfor brystkreftfeltet og denne subgruppen har frem til nå vært definert som HER2-negativ. Basert på studiedata estimeres det at pasienter med HR-positiv, HER2-ultralav sykdom utgjør om lag 18 % av de som tradisjonelt har vært definert som HER2-negative, mens om lag 65 % av denne gruppen har HER2-lav sykdom.
Pasientgrunnlag i Norge	Det estimeres at om lag 166 pasienter med HR-positiv, HER2-lav eller HER2-ultralav metastatisk brystkreft per år kan være aktuelle for behandling med T-DXd. Anslaget er betydelig lavere enn DMP tidligere har anslått at kunne være aktuelle for behandlingen i senere linjer, men baserer seg delvis på tall fra Kreftregisteret over bruk av Enhertu hos registrerte HER2-lave pasienter. Majoriteten av pasientene aktuelle for foreliggende metode har i dag tilgang til T-DXd i senere behandlingslinjer. Basert på litteratur og innspill fra medisinske fageksperter anslås det at antallet pasienter med HR-positiv, HER2-ultralav metastatisk brystkreft er 36 per år.
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 HR-positiv, HER2-lav eller HER2-ultralav brystkreft aktuelt for pasienter som ikke anses egnet for endokrin behandling som nestelinje. For disse pasientene er kjemoterapi aktuell komparator.

Helseøkonomisk analyse

Beskrivelse av den helseøkonomiske analysen DMP har lagt til grunn	
Populasjon	Voksne pasienter med inoperabel eller metastaserende hormonreseptor (HR)-positiv, HER2-lav eller HER2-ultralav brystkreft som har fått minst én endokrin behandling i metastatisk setting og som ikke anses som egnet for endokrin behandling som nestelinjebehandling.
Intervensjon	Trastuzumabderukstekan
Komparator	Utprøvers valg av kjemoterapi (kapecitabin, paklitaksel eller nab-paklitaksel)
Utfall	QALYs, leveår, ressursbruk
Hovedkilde til effektdata	Destiny-Breast 06, en randomisert, åpen, fase III studie
Analyseperspektiv	Helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livstid, tilsvarende 30 år

DMP har vurdert innsendt helseøkonomisk analyse fra AZ og forutsetningene for denne. DMP har gjennomført egne analyser med utgangspunkt i den innsendte analysen. Resultatene fra analysen DMP mener er mest sannsynlig, er presentert i tabellen under. Resultater vises per pasient, basert på diskonterte tall og maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen.

	T-DXd	Utpørers valg av kjemoterapi (ICC)	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 695 552	1 143 902	551 650
Totale QALYs Totale leveår	2,64 3,48	2,35 3,12	0,29 0,36
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			1 919 818 1 534 865

I den helseøkonomiske modellen endrer DMP framskrivning av OS i komparatorarmen fra AZs grunnanalyse for å bedre reflektere prognosen for norske pasienter. De fleste pasienter i Norge med HER2 lav sykdom forventes å motta T-DXd i en senere behandlingslinje, noe som betyr at OS er undervurdert i komparatorarmen som er basert på den kliniske studien DB06, der en mindre andel mottok etterfølgende behandling med T-DXd.

For HER2-ultralav populasjon er datagrunnlaget begrenset, men tilgjengelige subgruppeanalyser for PFS og OS peker mot en behandlingsrespons på linje med den som observeres i HER2-lav populasjon. DMP vurderer derfor at legemidlet kan ha særlig nytte for pasienter med metastatisk brystkreft som har HER2-ultralav sykdom, ettersom denne pasientgruppen i dag ikke har tilgang på T-DXd som behandlingsalternativ i senere linjer. DMP presenterer derfor en scenarioanalyse for denne populasjonen. Denne analysen estimerer større QALY-gevinst og høyere inkrementelle kostnader, men i sum er IKER nokså lik hovedanalysen.

	T-DXd	Utpørers valg av kjemoterapi (ICC)	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 727 478	383 689	1 343 789
Totale QALYs Totale leveår	2,83 3,73	2,18 2,87	0,65 0,87
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			2 056 600 1 550 856

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

DMPs vurdering av nytte:

Effekten og sikkerheten av T-DXd sammenlignet med utpørers valg av kjemoterapi (kapecitabin, nab-paklitaksel eller paklitaksel) (Investigators Choice of chemotherapy: ICC) er dokumentert i den åpne randomiserte, multisenter fase-III studien Destiny-Breast06 (DB06). Studien inkluderte totalt 866 pasienter med inoperabel eller metastatisk brystkreft som var HR-positive og hadde enten HER2-lav eller HER2-ultralav status. Basert på innspill fra de medisinske fageksperterne, har DMP konkludert med at kjemoterapi er relevant komparator og at sammensetningen av behandlingsalternativene med kjemoterapi i DB06-studien er tilstrekkelig representativt for det som gis i norsk klinisk praksis.

Resultatene fra ITT-populasjonen i DB06-studien viste at behandling med T-DXd forlenger median PFS med 5,1 måneder sammenlignet med kjemoterapi. PFS-dataene er modne og statistisk signifikante, med mer enn 60 % hendelser i begge armer etter en median oppfølgingstid på 19,0 måneder. Median progresjonsfri overlevelse (PFS) var 13,2 måneder (95 % KI: 12,0–15,2) i T-DXd-

armen og 8,1 måneder (95 % KI: 7,0–9,0) i komparatorarmen. For pasienter med HER2-lav eller HER2-ultralav sykdom viste subgruppeanalyser sammenlignbare resultater for PFS.

Overlevelsesdataene fra andre interimsanalyse for ITT populasjonen er modne, og resultatene viser

sammenlignet med komparatorarmen [REDACTED]. Ved tolkning av OS-resultatene er det imidlertid viktig å ta hensyn til at en vesentlig lavere andel pasienter i komparatorarmen i DB06-studien [REDACTED] mottok T-DXd som etterfølgende behandling enn det som forventes i norsk klinisk praksis (om lag 80 %). T-DXd er innført til behandling av pasienter med HER2-lav metastatisk brystkreft etter minst en linje med kjemoterapi, og ifølge de rekrutterte medisinske fagekspertene vil de aller fleste pasientene motta T-DXd. Dette innebærer at den observerte OS-gevinsten i studien trolig er høyere enn den effekten som kan forventes i norsk klinisk praksis, der en større andel pasienter allerede mottar T-DXd i senere behandlingslinjer. DMP har hensyntatt dette ved vurdering av framskrivning av overlevelse over tid i den helseøkonomiske analysen.

I DMPs hovedanalyse estimeres det at pasienter som behandles med T-DXd i gjennomsnitt får 0,29 flere gode leveår (QALY) sammenlignet med pasienter som behandles med kjemoterapi, men hvor en stor andel får T-DXd i senere behandlingslinjer. Behandling med T-DXd, sammenlignet med kjemoterapi, gjør at pasienter forblir progresjonsfri lengre, og det er den forlengede tiden i dette sykdomsstadiet hvor helsegevinsten oppnås. DMP har vurdert at nytten sannsynligvis er høyere for HER2-ultralave pasienter, og har presentert en scenarioanalyse for denne subgruppen der det estimeres en QALY-gevinst på 0,65 sammenlignet med kjemoterapi. Denne nyttegevinsten er i samme størrelsesorden som estimert i metodevurdering for HER2-lav populasjon i senere linje (ID2022_123).

Data fra DB06-studien og et utvidet datasett viser at det generelt ble rapportert en høyere forekomst av bivirkninger i T-DXd-armen sammenlignet med utprøvers valg av kjemoterapi, inkludert flere hendelser med alvorlige bivirkninger. Alle pasienter i DB06-studien opplevde minst en uønsket medisinsk hendelse. De vanligste behandlingsrelaterte bivirkningene for pasienter behandlet med T-DXd var kvalme, fatigue/astheni, oppkast, alopeci, anemi og nøytropeni. Den mest alvorlige risikoen forbundet med behandling med T-DXd er interstitiell lungesykdom /pneumonitt. De medisinske fagekspertene rapporterer at erfaringer fra behandling av brystkreftpasienter i dagens kliniske praksis indikerer at T-DXd generelt tolereres godt.

DMPs vurdering av ressursbruk:

Legemiddelkostnaden for tre ukers behandling med T-DXd er om lag 65 000 NOK, basert på maksimal AUP uten mva. I den helseøkonomiske analysen er det også inkludert kostnader forbundet med svinn, livets slutfase, støttebehandling, bivirkninger, bruk av andre legemidler, administrasjon av IV legemidler og kostnader knyttet til behandling i ulike helsetilstander. Gjennomsnittlig totalkostnad for et behandlingsløp med T-DXd er ca. 1 700 000 NOK per pasient (diskontert). Dette er 550 000 NOK mer per pasient sammenlignet med totalkostnadene estimert for behandling med utprøvers valg av kjemoterapi (etterfulgt av T-DXd i senere behandlingslinje).

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

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

1,5 millioner NOK per vunnet leveår

DMPs vurdering av alvorlighet:

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Inoperabel eller metastatisk HR-positiv brystkreft med HER2-lav eller HER2-ultralav status er en alvorlig sykdom uten kurativ behandlingsmulighet. Tilstanden kjennetegnes av dårlig prognose og kort forventet levetid. DMP har estimert at pasientpopulasjonen med inoperabel eller metastatisk HR-positiv, HER2-lav eller HER2-ultralav brystkreft behandlet med utprøvers valg av

kjemoterapi har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 16 QALY. DMP har tatt utgangspunkt i en gjennomsnittlig alder for pasientpopulasjonen på 61 år ved beregning av alvorlighet, i tråd med innspill fra medisinske fageksperter, publisert litteratur^{1,2}, og for konsistens med tidligere metodevurderinger på området.

AZ mener at pasientpopulasjonen aktuell for T-DXd har en noe lavere gjennomsnittsalder, se avsnittet *DMPs vurdering av usikkerhet*. Dersom en gjennomsnittsalder på 58 år legges til grunn, estimeres APT til ca. 19 QALY.

DMPs vurdering av budsjettvirkninger:

DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusenes legemiddelbudsjett ved å ta i bruk T-DXd i en tidligere behandlingslinje ved behandling av HR-positiv, HER2-lav metastatisk brystkreft, samt for nye pasienter med HR-positiv, HER2-ultralav metastatisk brystkreft, vil være om lag 109 millioner NOK i det femte budsjettåret. Budsjettvirkningene inkluderer både nye pasienter i det femte budsjettåret og pasienter fra tidligere budsjettår som får behandling utover ett år. Det er lagt til grunn 172 nye pasienter i det femte budsjettåret, hvorav om lag 135 vil være HER2-lave og motta T-DXd i en senere behandlingslinje dersom denne metoden ikke innføres. Kostnader for dette er derfor trukket fra i beregningene. Beregningene er basert på maksimal AUP med mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

DMPs vurdering av usikkerhet:

Destiny-Breast06-studien (DB06) er i utgangspunktet godt egnet som dokumentasjonsgrunnlag for en metodevurdering. T-DXd er sammenlignet med relevant komparator i en randomisert klinisk studie, og det foreligger modne data for PFS og OS fra studien for ITT-populasjonen. Videre vurderer de medisinske fagekspertene at pasientene i DB06 studien er tilstrekkelig representative for pasienter i norsk klinisk praksis. Likevel er det flere forhold som bidrar til usikkerhet.

Median alder ved diagnosetidspunkt er 62 år for norske pasienter uavhengig av stadium¹. I studiepopulasjonen ble det rapportert gjennomsnitt og median alder på 58 år, mens de rekrutterte medisinske fagekspertene har spilt inn at norske pasienter aktuelle for behandling med T-DXd i denne metoden er om lag 61 år. Dette er lavere enn en real-world analyse fra Kreftregisteret som rapporterer en medianalder på 64 år for pasienter med metastatisk HR+ HER2- brystkreft som hadde fått utlevert CDK 4/6-hemmere etter registrert metastatisk sykdom². Tidligere metodevurderinger med lignende indikasjoner har lagt til grunn 61 år, basert på klinikerinnspill, for beregning av alvorlighet i en norsk pasientpopulasjon ([ID2023 026](#) og [ID2022 123](#)). Også i disse metodene har studiealder vært lavere. AZ har hentet inn tall fra Kreftregisteret som rapporterer median alder 58 år (2023) og 59 år (2024-25) for oppstart med T-DXd blant pasienter med HER2-lav metastatisk brystkreft. DMP mener det er utfordrende å vurdere hvor representativt dette datauttrekket er basert på tilgjengelig informasjon, bl.a. inkluderer datauttrekket ikke informasjon om pasienter fra Helse Nord og det mangler informasjon om HER2-status for 18 % av alle pasienter som hadde fått T-DXd i aktuell tidsperiode; disse er dermed ekskludert fra uttrekket.

Samlet sett, basert på disse kildene som varierer fra 58-64 år, vurderer DMP at det er knyttet en del usikkerhet til den faktiske alderen for denne pasientgruppen i norsk klinisk praksis. Alder (i dette spennet) har svært liten påvirkning på IKER, men er av betydning for estimatet på alvorlighet. DMP presenterer derfor også en alvorlighetsberegning som legger til grunn 58 år, i tråd med alderen i den kliniske studien og datauttrekket levert av AZ.

¹ <https://www.fhi.no/contentassets/05617de38c4f432e93f4132262477f6c/arsrapport-2024-nasjonalt-kvalitetsregister-for-brystkreft.pdf>

² https://www.fhi.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/inspire/oppdatert_statistikk_fra_kreftregisteret_om_cdk46hemmere_og_overlevelse-19-juni-2024.pdf

Det foreligger usikkerhet knyttet til nytten ved å flytte behandling med T-DXd frem i behandlingssekvensen sammenlignet med dagens praksis, der T-DXd benyttes ved HER2-lav metastatisk brystkreft etter førstelinje kjemoterapi. Innføringen i senere linje er basert på den kliniske studien DB04 som dokumenterte en relevant klinisk effekt på PFS og OS av T-DXd sammenlignet med kjemoterapi i senere behandlingslinjer. Det foreligger imidlertid ingen direkte evidens som belyser om effekten av T-DXd i tidligere behandlingslinjer er bedre enn ved bruk i senere linjer. De medisinske fagekspertene vurderer at behandlingssekvensen med T-DXd sannsynligvis har begrenset betydning for totaloverlevelse. Samtidig fremhever de at pasienter generelt responderer bedre på behandling tidligere i sykdomsforløpet, noe som kan indikere et potensial for tilsvarende eller større behandlingsnytte ved tidligere bruk.

DMP vurderer at den relative effekten av T-DXd på overlevelse trolig er lavere i norsk klinisk praksis enn det som rapporteres i DB06-studien. I DB06-studien mottok en vesentlig lavere andel av pasientene i kontrollarmen T-DXd som etterfølgende behandling (omtrent [REDACTED] mens andelen i norsk klinisk praksis anslås å være rundt 80 %. Kontrollarmen i studien fremstår dermed som dårligere behandlet enn det som er vanlig i norsk klinisk praksis. DMP har i sin hovedanalyse forsøkt å hensynta at forventet nytte over tid for norske pasienter kan være annerledes enn i studien, gjennom valg av framskrivningsfunksjon for totaloverlevelse i komparatorarmen.

For pasienter med HER2-ultralav metastatisk brystkreft, som per i dag *ikke* har tilgang på T-DXd i en senere linje, mener DMP at det sannsynligvis kan forventes en større relativ nytte enn det som genereres for totalpopulasjonen i DMPs hovedanalyse, illustrert i en scenarioanalyse. Dette baseres på at det observeres en sammenlignbar effekt på PFS og OS som hos HER2-lave pasienter i DB06, samtidig som komparatorarmen i studien ikke vurderes å være underbehandlet for denne sammenligningen. Resultatene for HER2-ultralav populasjon er noe mer usikker enn for totalpopulasjonen grunnet relativt få pasienter i denne gruppen (n=76), og viser ikke statistisk signifikans. Den numeriske forskjellen fremstår likevel som klinisk relevant og samsvarer med effekten observert i de øvrige populasjonene. Randomisering i den kliniske studien var stratifisert etter HER2-status, og pasientkarakteristika i HER2-ultralav-gruppen fremstår som godt balansert mellom armene med hensyn til alder, ECOG-status, metastasemønster, tidligere behandling og behandlingslinje. Det foreligger enkelte mindre forskjeller, blant annet en noe høyere andel pasienter med de-novo metastatisk sykdom i kontrollarmen. Dette kan i prinsippet gi en liten prognostisk fordel for T-DXd-armen. Det lave pasientantallet innebærer at små numeriske forskjeller kan få større betydning og bidrar til økt usikkerhet i estimatene, og resultatene må derfor tolkes med forsiktighet.

Pasienter med HER2-ultralav metastatisk brystkreft representerer en ny pasientgruppe, og det foreligger usikkerhet knyttet til klassifisering, noe som bekreftes av de rekrutterte medisinske fagekspertene. Variabilitet i HER2-uttrykk vurdert ved immunohistokjemi og in situ hybridisering kan påvirkes av hvilket vevssnitt som analyseres, samt av endringer i uttrykk over tid hos den enkelte pasient. Dette kan gjøre det utfordrende å identifisere HER2-ultralav-populasjonen presist, og kan føre til ulik klassifisering på tvers av studier og i klinisk praksis. Slik variabilitet bidrar til usikkerhet ved tolkning av effektdata og ved estimering av antall pasienter som kan være aktuelle for behandling med T-DXd.

Innholdsfortegnelse

Forord	1
Sammendrag	3
Metode.....	3
Sykdom.....	4
Helseøkonomisk analyse	4
Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden.....	5
Innholdsfortegnelse	9
Liste over tabeller.....	11
Liste over figurer	13
Logg	14
Forkortelser	16
1. Bakgrunn	18
1.1 Oversikt over oppdraget	18
1.1.1 Intervensjon.....	18
1.1.2 Oppdragsramme	19
1.2 Inoperabel eller metastatisk HER2-lav eller HER2-ultralav brystkreft.....	19
1.2.1 Diagnostikk og behov for sykdomsspesifikk test.....	20
1.3 Behandling av inoperabel eller metastatisk HER2-lav eller HER2-ultralav brystkreft i norsk klinisk praksis	20
1.4 Forventet plassering av trastuzumabderukstekan (T-DXd) i behandlingsalgoritmen	21
2. Klinisk evidensgrunnlag	22
2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier	22
2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier	22
3. Analysemetode og PICO	24
3.1 Problemstilling	24
3.2 Helseøkonomisk modell	24
3.2.1 DMPs vurdering.....	25
3.3 Pasientpopulasjon	25
3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon	25
3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell.....	27
3.3.3 Norsk klinisk praksis.....	27
3.3.4 DMPs vurdering.....	28
3.4 Intervensjon	29
3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis	29
3.4.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen	30
3.4.3 DMPs vurdering.....	31
3.5 Komparator.....	32
3.5.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis	32

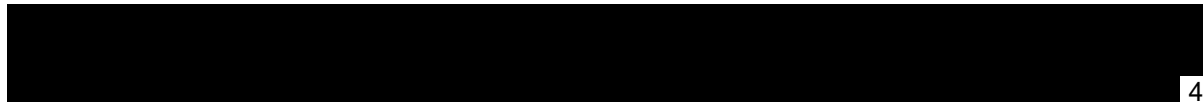
3.5.2 Implementering av komparator(er) i den helseøkonomiske modellen	34
3.5.3 DMPs vurdering	35
3.6 Kliniske utfallsmål	35
3.6.1 Relativ effekt	36
3.6.2 Uønskede medisinske hendelser	48
3.6.3 Livskvalitet	49
3.7 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell	51
3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator	51
3.7.2 Andre relevante legemiddelkostnader	53
3.7.3 Administrasjonskostnader	54
3.7.4 Kostnader ved uønskede hendelser	55
3.7.5 Kostnader forbundet med helsestadier i helseøkonomiske modell	56
3.7.6 Øvrige kostnader	56
4. Analyseresultater	58
4.1 Kostnad-per-QALY analyse	58
4.1.1 Firmaets grunnanalyse	58
4.2 DMPs hovedanalyse	58
4.2.1 Analyser av usikkerhet	59
4.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap	61
4.4 DMPs vurdering av analyseresultater	62
5. Budsjettberegninger	63
5.1 Estimat av antall pasienter aktuelle for behandling med Enhertu ved HR-positiv, HER2-lav eller HER2-ultralav metastaserende brystkreft i Norge	63
5.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient	63
5.3 Budsjettkonsekvenser	64
5.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett	64
Referanser	65
Appendiks 1 Baselinekarakteristika for ITT, HER2-lav og HER2-ultralav i Destiny-Breast06 studien (3)	66
Appendiks 2: Oversikt over relevante utfallsmål i studie DB06- studien (ITT, HER2-lav og HER2-ultralav) (5)	67
Appendiks 3: Undersøkelser av parametrisk kurvetilpasning	68
Appendiks 4: Dokumentasjon av livskvalitet	83
Appendiks 5: Alvorlighetsberegninger	86
Appendiks 6: Uønskede medisinske hendelser	89
Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	91
Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent	92

Liste over tabeller

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder	18
Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen.....	19
Tabell 3. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen	22
Tabell 4. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen	25
Tabell 5. Baselinekarakteristika for ITT-populasjonen i DB06-studien (6).....	26
Tabell 6. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen.	27
Tabell 7. Karakteristikk ved intervensjonen	30
Tabell 8. Framskrivning av behandlingsvarighet av T-DXd i AZ sin grunnanalyse (6).	31
Tabell 9. Karakteristikk ved komparator	33
Tabell 10. Framskrivning av behandlingsvarighet av ICC i AZ sin grunnanalyse (6).	34
Tabell 11. Oversikt over effektutfall vurdert av uavhengig sentral vurdering (BICR) i ITT-populasjonen i DB06-studien (fra primært datakutt) (6).	36
Tabell 12. Framskrivning av PFS i AZ sin grunnanalyse (6).....	38
Tabell 13. Framskrivning av OS i AZ sin grunnanalyse (6).	42
Tabell 14. Estimert 5-års overlevelse med ulike framskrivningskurver, komparatorarm, datakutt mars 2025.....	43
Tabell 15. 5-års overlevelse i intervensjonsarm og komparatorarm, DMPs valgte framskrivning.....	45
Tabell 16. Nyttevekter som er brukt i modellen	50
Tabell 17. Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva.	52
Tabell 18. Kostnader relatert til etterfølgende behandling (6).	54
Tabell 19. Totale kostnader relatert til uønskede behandlingsrelaterte hendelser, per pasient, i de to behandlingsarmene (6).....	55
Tabell 20. Behandlingskostnader per 3-ukers syklus tilknyttet de ulike helsestadiene (6).	56
Tabell 21. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.	58
Tabell 22. Enkeltvis virkning på IKER av endringene DMP gjør i AZs grunnanalyse, og som inngår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.	59
Tabell 23. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.....	59
Tabell 24. Scenarioanalyser på DMPs hovedanalyse basert på maksimal AUP uten mva.	60
Tabell 25. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs scenario 2, HER2-ultralav subgruppe. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.	61
Tabell 26. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT).	61
Tabell 27. APT for hovedanalysen og scenarioanalyser dersom alder er 58 år.....	62
Tabell 28. Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.....	63
Tabell 29. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for T-DXd og ICC. Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert.	64
Tabell 30. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av T-DXd til behandling av HER2-lav eller HER2-ultralav brystkreft (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).	64
Tabell 31. Dokumentasjon levert av AZ for vurdering av parametrisk kurvetilpasning av forløpsdata, sett opp mot DMPs retningslinjer	68
Tabell 32. Statistisk tilpasning for ICC til DB06 TTD data basert på AIC og BIC verdier	71
Tabell 33. Statistisk tilpasning for T-DXd til DB06 TTD data basert på AIC og BIC verdier	71
Tabell 34. Statistisk tilpasning for ICC til DB06 PFS data basert på AIC og BIC verdier	76
Tabell 35. Statistisk tilpasning for T-DXd til DB06 PFS data basert på AIC og BIC verdier	76
Tabell 36. Statistisk tilpasning for T-DXd og ICC til DB06 PFS data basert på AIC og BIC verdier	82
Tabell 37. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av AZ, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet.....	83

Tabell 38. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av AZ, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til beskrivelse av hvordan kliniske data for livskvalitet har blitt implementert i helseøkonomisk modell.....	83
Tabell 39. EQ-5D-5L etterlevelse av spørreskjema - ITT populasjon.....	83
Tabell 40. Regresjonskoeffisienter nyttevekter fra lineære mixed modeller - UK tariff ITT populasjon.	85
Tabell 41. Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning	88
Tabell 42. Kostnader for uønskede medisinske hendelser.....	89

Liste over figurer

Figur 1 Partitioned survival analyse – modellstruktur (6)	24
Figur 2 Alle distribusjoner for framskrivning av TTD for T-DXd	31
Figur 3 Alle distribusjoner for framskrivning av TTD for ICC	34
Figur 4 Kaplan-Meier kurve for PFS for ITT-populasjonen i Destiny-Breast06, vurdert ved BIRC, primært datakutt (6)	38
Figur 5 Framskrivning av PFS med log-logistisk modell for intervensjonsarmen og komparatorarmen (AZs grunnanalyse)	39
Figur 6 Framskrivning av PFS med generalisert gamma modell for intervensjonsarmen og komparatorarmen	39
	45
Figur 9 Forestplot av progresjonsfri overlevelse (PFS) vurdert ved blindet uavhengig sentral vurdering (BICR) - subgrupper i ITT-populasjon (5)	47
Figur 11 Log-kumulativt hasard plott, TTD i ITT populasjonen	68
Figur 12 Schoenfeld residualer for TTD i ITT populasjonen	69
Figur 12 Kvantil-kvantil plott for TTD i ITT populasjonen	69
Figur 13 KM kurve fra DB06 med alle framskrivningsalternativer for TTD, ICC	70
Figur 14 KM kurve fra DB06 med alle framskrivningsalternativer for TTD, T-DXd	70
Figur 16 $\text{Log}(S(t)/(1-S(t)))$ vs. $\text{log}(t)$ PFS basert på BICR	72
Figur 17 $\text{Invers.normal}(1-S(t))$ vs. $\text{log}(t)$ PFS basert på BICR	72
Figur 18 Hasard rater, glattet og uglattet, PFS	73
Figur 19 Hasard funksjoner, glattet og ekstrapolert av PFS	73
Figur 20 Log-kumulativt hasard plott, PFS i ITT populasjonen	74
Figur 21 Schoenfeld residualer for PFS i ITT populasjonen	74
Figur 22 Kvantil-kvantil plott for PFS i ITT populasjonen	75
Figur 23 KM kurve fra DB06 med alle framskrivningsalternativer for PFS, ICC	75
Figur 24 KM kurve fra DB06 med alle framskrivningsalternativer for PFS, T-DXd	76
Figur 25 $\text{Log}(S(t)/(1-S(t)))$ vs. $\text{log}(t)$ OS basert på BICR	77
Figur 26 $\text{Invers.normal}(1-S(t))$ vs. $\text{log}(t)$ OS basert på BICR	78
Figur 27 Hasard rater, glattet og uglattet, OS	78
Figur 28 Hasard funksjoner, glattet og ekstrapolert av OS	79
Figur 29 Log-kumulativt hasard plott, OS i ITT populasjonen	79
Figur 30 Schoenfeld residualer for OS i ITT populasjonen	80
Figur 31 Kvantil-kvantil plott for OS i ITT populasjonen	80
Figur 32 KM kurve fra DB06 med alle framskrivningsalternativer for OS, ICC	81
Figur 33 KM kurve fra DB06 med alle framskrivningsalternativer for OS, T-DXd	81
Figur 34 Utvikling over tid av manglende data for EQ-5D	85

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	31-03-2025
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	18-11-2024
Dokumentasjon mottatt hos DMP	31-03-2025
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	05-05-2025
Saken tildelt saksutreder(e)	28-04-2025
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	21-05-2025
Rapport ferdigstilt	17-12-2025
Total tid hos DMP ³	261 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	89 dager
Saksbehandlingstid hos DMP⁴	172 dager
Herunder ⁵ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	35 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	28 dager

³ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

⁴ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

⁵ Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

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

DMP		
Navn	Rolle i metodevurderingen	Stillingstittel
Ailan Phan	Utretningsleder	Seniorrådgiver
Per Anders Svor	Saksutreder	Seniorrådgiver
Anne Jorunn Stokka	Saksveileder/kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Ingrid Albert	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Elisabeth Bryn	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

Forkortelser

Forkortelse	Betydning
AE	Adverse event
AFT	Accelerated failure time
AIC	Akaike information criterion
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
AZ	AstraZeneca
BIC	Bayesian information criterion
BICR	Blindet uavhengig sentral vurdering
DB04	Destiny-Breast04
DB06	Destiny-Breast06
DOR	Behandlingsvarighet
EQ-5D-3L	EuroQol 5 dimension, 3 levels
EQ-5D-5L	EuroQol 5 dimension, 5 levels
HR-positiv	Hormonreseptor-positiv
HRQoL	Helserelatert livskvalitet
ICC	Utprøvers valg av kjemoterapi
IHC	Immunohistokjemi
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
ILD	Interstitiell lungesykdom
ISH	In situ hybridisering
ITT	Intention-to-treat
MAR	Missing at random
MVA	Merverdiavgift
ORR	Objektiv responsrate
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PSM	Partitioned survival model
QALY	Kvalitetsjustert leveår
RDI	Relativ doseintensitet
T-DXd	Trastuzumabderukstekan

TTD	Tid til behandlingsavbrudd
-----	----------------------------

1. Bakgrunn

1.1 Oversikt over oppdraget

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

1.1.1 Intervensjon

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder

Trastuzumabderukstekan (Enhertu)	
Indikasjon relevant for metodevurderingen	Enhertu som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastaserende hormonreseptor (HR)-positiv, HER2-lav eller HER2-ultralav brystkreft som har fått minst én endokrin behandling i metastatisk setting og som ikke anses som egnet for endokrin behandling som nestelinjebehandling.
Andre godkjente indikasjoner og status i Nye metoder	Brystkreft: Behandling av pasienter med inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft som har fått ett eller flere tidligere anti-HER2-baserte regimer, ID2022_041, besluttet innført. Som monoterapi til behandling av voksne med inoperabel eller metastaserende HER2-lav brystkreft som har fått tidligere kjemoterapi ved metastaserende sykdom eller fått sykdomstilbakefall under eller innen 6 måneder etter fullført adjuvant kjemoterapi, ID2022_123, besluttet innført. Lungekreft: Monoterapi til behandling av voksne med avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) der tumorene har en aktivert HER2 (ERBB2)-mutasjon og som behøver systemisk behandling etter platinumbasert kjemoterapi med eller uten immunterapi, ID2023_050, besluttet ikke innført. Ventrikkelfreft: Behandling av voksne med avansert HER2-positivt adenokarsinom i ventrikkelfreft eller gastroøsofageal overgang som tidligere har fått ett trastuzumab basert regime, ID2022_007, ikke innført - oppdrag avbestilt grunnet manglende dokumentasjon fra leverandør. Leverandør har i ettertid signalisert at de nå ønsker å levere dokumentasjon, og Bestillerforum har gitt et nytt oppdrag om metodevurdering. DMP venter på dokumentasjon fra leverandør.
Virkningsmekanisme	Trastuzumabderukstekan er en målrettet kreftmedisin som består av to deler; et antistoff og en cellegift. Antistoffet, trastuzumab, gjenkjenner og binder seg til et protein kalt HER2, som finnes på overflaten av enkelte kreftceller. Når medisinen binder seg til disse cellene, fraktes cellegiften, derukstekan, inn i kreftcellene. inne i cellen frigjøres cellegiften og ødelegger både cellene som uttrykker HER2 og nærliggende kreftceller. Resultatet er omfattende celledød og redusert vekst av svulsten.
Dosering ved relevant indikasjon	Trastuzumabderukstekan (T-DXd), 5,4 mg/kg intravenøst hver 3. uke (Q3W)

1.1.2 Oppdragsramme

Tabellen under oppsummerer bestillingen og rammen for metodevurderingen. Metoden er en indikasjonutvidelse og fikk markedsføringstillatelse 31.03.2025. Bestillingen er i samsvar med godkjent indikasjon.

Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen

Tabell 2: Oppdragsrammen for metodevurderingen

Oversikt over oppdragsrammen		
Bestilling	ID2024_061 En metodevurdering, med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse), basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter for trastuzumabderukstekan (Enhertu) som monoterapi for behandling av pasienter med inoperabel eller metastaserende hormonreseptor (HR)-positiv, HER2-lav eller HER2-ultralav brystkreft som har fått minst én endokrin behandling i metastatisk setting og som ikke anses som egnet for endokrin behandling som nestelinjebehandling.	
Analysetyper	Kostnad-per-QALY og budsjettkonsekvensanalyse	
PICO		
	Beskrivelse	Kapittel for utredning
Populasjon	Voksne pasienter med inoperabel eller metastaserende HR-positiv, HER2-lav eller HER2-ultralav brystkreft (ITT-populasjonen) som har fått minst en endokrin behandling i metastatisk setting og som ikke anses som egnet for endokrin behandling som nestelinjebehandling.	3.3
Intervensjon	Trastuzumabderukstekan (T-DXd), 5,4 mg/kg intravenøst hver 3. uke (Q3W)	3.4
Komparator	Utrøvers valg av kjemoterapi (ICC) mellom kapecitabin, paklitaksel eller nab-paklitaksel	3.5
Utfallsmål	OS, PFS, EQ-5D (QALYs), objektiv responsrate (ORR), varighet av respons (DOR), sikkerhet (uønskede hendelser/bivirkninger)	3.6

Innsendt dokumentasjon fra AstraZeneca baserer seg på den randomiserte, kontrollerte, åpne, multisenter, fase-III studien Destiny-Breast06 (DB06). Innsendt dokumentasjon og studiedataene er av god kvalitet og egnet for en kostnad-per-QALY analyse.

1.2 Inoperabel eller metastatisk HER2-lav eller HER2-ultralav brystkreft

Brystkreft er ondartede forandringer som oppstår i brystkjertelvevet og er den vanligste kreftformen blant kvinner i Norge. I 2024 ble 4199 kvinner diagnostisert med brystkreft for første gang. Sykdommen rammer først og fremst kvinner over 50 år og median alder ved diagnosetidspunkt er 62 år (1). 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 eller metastatisk brystkreft er de mest avanserte formene for brystkreft, og tilsvarende 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.

I perioden 2019-2023 var den femårige relative overlevelsen for brystkreft, uavhengig av stadium, 92,6 %. For pasienter med fjernmetastatisk sykdom er prognosen vesentlig dårligere, med en estimert femårig overlevelse på 41,8 % (1).

Sykdomsforløpet etter brystkreftdiagnose påvirkes av flere prognostiske og prediktive faktorer, inkludert tumorbiologiske egenskaper som hormonreseptorstatus og HER2-status, i tillegg til

sykdomsutbredelse ved diagnose og respons på tidligere behandling. Disse faktorene har betydning for risiko for tilbakefall, tidlig død og forventet effekt av videre behandling. Videre har pasienter med tidlig metastatisk debut generelt dårligere prognose sammenlignet med dem som utvikler metastaser senere i sykdomsforløpet. Behandlingslinje utgjør også en viktig prognostisk indikator (2). Basert på innspill fra de medisinske fagekspertene anslås forventet totaloverlevelse til om lag 2–3 år for pasienter med endokrinresistent sykdom i den aktuelle populasjonen. De medisinske fagekspertene oppgir at omkring 10–15 % av pasientene med metastatisk, hormonreseptorpositiv (HR-positiv) sykdom lever fem år etter utvikling av endokrinresistens.

Den aktuelle pasientpopulasjonen i denne metodevurderingen omfatter pasienter med HR-positiv inoperabel eller metastatisk brystkreft med lavt eller ultralavt HER2-uttrykk, som ikke anses egnet for endokrin behandling i andre linje (endokrinresistente pasienter). HER2-lav og HER2-ultralav sykdom kjennetegnes ved lavt uttrykk av HER2-protein på celleoverflaten. HER2-ultralav er en ny undergruppe innen brystkreft og defineres som et svakt uttrykk av HER2, spesifisert som en immunhistokjemisk (IHC) score > 0 og $< 1+$. I norsk klinisk praksis klassifiseres denne gruppen per i dag som HER2-negativ.

Basert på data fra den pivotale studien som ligger til grunn for aktuell indikasjon (Destiny-Breast06-studien (DB06)) estimeres det at omtrent 18 % av pasientene med HR-positiv metastatisk brystkreft som i dag klassifiseres som HER2-negativ, har HER2-ultralav status innenfor IHC-spekteret (3). De medisinske fagekspertene antar en tilsvarende andel som AZ rapporterer basert på data fra DB06-studien. Samtidig påpekes det at variasjon i HER2-uttrykk på celleoverflaten kan bidra til usikkerhet i klassifiseringen.

1.2.1 Diagnostikk og behov for sykdomsspesifikk test

Det gjennomføres i dag undersøkelse av HER2-uttrykk for alle pasienter som har blitt diagnostisert med brystkreft og diagnostikken gjentas ved metastatisk sykdom. Klassifiseringen av HER2-status følger et standardisert analyseoppsett og gjøres hovedsakelig ved hjelp av immunohistokjemi (IHC) og ved behov supplert med in situ hybridisering (ISH) (2).

Basert på innspill fra de medisinske fagekspertene vil HER2-ultralav klassifiseringen være svært variabel, avhengig av uttrykket i snittet. En annen utfordring er at kreftceller kan konvertere fra HER2-negativ til HER2-lav, og omvendt (4). Dersom metoden tas i bruk for pasienter med HER2-ultralav sykdom, vil den ikke medføre endringer i dagens diagnostiske praksis for klassifisering av HER2.

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

Det foreligger et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft, sist oppdatert mars 2025 (2).

Inoperabel eller metastatisk brystkreft behandles individuelt. Aktuelle behandlingsformer er strålebehandling, endokrin behandling samt annen målrettet behandling og kjemoterapi. Målet med systemisk behandling av inoperabel eller metastatisk brystkreft er å hindre sykdomsprogresjon og å lindre symptomer med så liten toksisitet som mulig, samt om mulig, forlenge overlevelsen (2).

I norsk klinisk praksis får de aller fleste pasienter med HR-positiv, metastaserende eller inoperabel brystkreft endokrin behandling i kombinasjon med en CDK4/6-hemmer som førstelinjebehandling. Etter sykdomsprogresjon på slik behandling vil mange pasienter få ytterligere en linje med endokrinbasert behandling, eventuelt i kombinasjon med andre målrettede legemidler som PI3K-, mTOR- eller AKT-hemmere, avhengig av molekylære funn, tidligere behandlingsrespons og individuell toleranse. Ved progresjon initieres kjemoterapi deretter. Valg av kjemoterapi er individuelt tilpasset og baseres i stor grad på pasientens toleranse, tidligere behandlinger og bivirkningsprofil. Anbefalt førstelinje kjemoterapi omfatter hovedsakelig behandling med antrasykliner, taksaner eller kapecitabin

i norsk klinisk praksis. For pasienter med HR-positiv, HER2-lav metastatisk brystkrefter er T-DXd i dag innført fra 2.–3. behandlingslinje etter minst en tidligere kjemoterapilinje. Ved videre progresjon benyttes igjen kjemoterapi etter klinisk skjønn (2). Ifølge de medisinske fagekspertene får nesten alle pasienter i dag behandling med T-DXd etter kjemoterapi, bortsett fra de eldste pasientene. For pasienter med HR-positiv HER2-ultralav sykdom er behandlingssekvensen den samme for de som i dag diagnostiseres som HER2-negative.

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

For pasienter med HR-positiv metastatisk brystkreft som har HER2-lav status, er T-DXd innført og etablert som en del av behandlingsforløpet i senere linjer. Behandlingen er i dag aktuell for pasienter som tidligere har mottatt kjemoterapi for metastatisk sykdom, eller som har fått sykdomstilbakefall under eller innen 6 måneder etter fullført adjuvant kjemoterapi. Ifølge de medisinske fagekspertene får nesten alle disse pasientene i dag behandling med T-DXd etter kjemoterapi, bortsett fra de eldste pasientene. Klinisk erfaring med T-DXd tilsier at det tolereres godt av de aller fleste pasienter, og at enkelte pasienter har stått på behandlingen i flere år uten særlig toksisitet. Det rapporteres imidlertid også at et mindretall pasienter ikke tolererer T-DXd. De medisinske fagekspertene oppgir at det er vanskelig å vurdere på forhånd hvem disse pasientene er.

Basert på innspill fra de medisinske fagekspertene er det et klinisk behov for behandlingsalternativer som gir lengre responsvarighet enn det som oppnås med dagens kjemoterapi. Ved endokrinresistens observeres ofte rask sykdomsprogresjon, og kjemoterapi gir i dag en begrenset responsvarighet. Videre er det ønskelig med effektiv behandling i tidligere behandlingslinjer, ettersom responsvarigheten generelt blir kortere utover i behandlingslinjene.

Basert på innspill fra de rekrutterte fagekspertene mener DMP det er rimelig å anta at en mulig innføring av T-DXd for pasienter med HER2-lav eller HER2-ultralav status vil påvirke behandlingssekvensen, ved at behandling med T-DXd flyttes frem en linje for majoriteten av pasientene (HER2-lave). Dette vil innebære en utsettelse av førstelinje kjemoterapi etter endokrine regimer ikke lenger har effekt.

DMPs konklusjon om komparator

DMP vurderer at den relevante komparatoren for denne metodevurderingen er kjemoterapi. For pasienter med HER2-lav sykdom anses den aktuelle komparatoren å være kjemoterapi, etterfulgt av T-DXd. Basert på innspill fra medisinske fageeksperter anses flere ulike kjemoterapiregimer som aktuelle alternativer.

2. Klinisk evidensgrunnlag

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier

AZ har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er tilstrekkelig dokumentert. Litteratursøket ble gjennomført 07.mars 2024 og 21.februar 2025. Ingen studier utover DB06 ble identifisert som relevante for denne metodevurderingen.

2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier

Tabell 3. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen

Destiny-Breast06 (DB06) (5)	
Studie ID	NCT04494425
Design	Fase III, randomisert, åpen, multisenter
Studielokasjon	Global
	Viktige inklusjonskriterier • ≥18 år ved inklusjon • Patologisk bekreftet avansert eller metastatisk brystkreft • Dokumentert HER2-lav uttrykk definert som IHC 1+ eller IHC 2+ og negativ ISH eller ikke testet, eller • Dokumentert HER2-ultralav definert som IHC>0 og <1+ • Har dokumentert hormonreseptor positiv (HR+) sykdom i metastatisk setting. • Ingen tidligere kjemoterapi for avansert eller metastatisk brystkreft. Pasientene måtte oppfylle ett av følgende progresjonskriterier: • sykdomsprogresjon innen 6 måneder etter oppstart av førstelinjebehandling i metastatisk setting med endokrin behandling i kombinasjon med en CDK4/6-hemmer, eller • sykdomsprogresjon etter minst to tidligere behandlingslinjer med endokrin behandling, med eller uten målrettet terapi, i metastatisk setting. Det presiseres at sykdomsresidiv innen de første 24 månedene etter oppstart av adjuvant endokrin behandling regnes som én behandlingslinje; disse pasientene trenger dermed kun én (ytterligere) behandlingslinje i metastatisk setting. Pasientene ble stratifisert 1:1 etter randomisering etter tidligere bruk av CDK4/6 hemmer, tidligere bruk av taksaner i en ikke-metastatisk setting og HER2 IHC-status. Viktige eksklusjonskriterier • Tilstedeværelse av pågående eller klinisk betydningsfulle lungespesifikke samtidige sykdomstilstander. • Ukontrollert eller klinisk signifikant kardiovaskulær sykdom eller infeksjon. • Tidligere dokumentert interstitiell lungesykdom (ILD)/pneumonitt som krevde behandling med steroider, pågående ILD/pneumonitt, eller mistanke om ILD/pneumonitt som ikke kunne utelukkes ved bildeundersøkelse ved screening. • Pasienter med ryggmargskompresjon eller klinisk aktive metastaser til sentralnervesystemet. ITT-populasjon for DB06 (inkludert HER2-lav og HER2-ultralav) - N =866, HER2-lav N =713, HER2-ultralav N =153.

Intervensjon	Trastuzumabderukstekan (T-DXd), 5,4 mg/kg intravenøst hver 3. uke (Q3W) til progresjon eller uakseptabel toksisitet
Komparator	Utprøvers valg av kjemoterapi (ICC): • Paklitaksel: 80 mg/m² intravenøst ukentlig i 3-ukers sykluser • Kapecitabin: 1000-1250 mg/m² to ganger daglig oralt i 2 uker etterfulgt av 1 ukes pause (3-ukers sykluser) • Nab-paklitaksel: 100 mg/m² intravenøst ukentlig i 3 uker etterfulgt av 1 ukes pause (4-ukers sykluser)
Primært endepunkt	Progresjonsfri overlevelse (PFS) i HER2-lav populasjon vurdert av en blindet uavhengig sentral vurdering (BICR)
Viktige sekundære endepunkter	• PFS i ITT-populasjonen (HER2-lav og HER2-ultralav) vurdert ved BICR • Total overlevelse (OS) i ITT-populasjonen og HER2-lav populasjonen • Objektiv responsrate (ORR) • Responsvarighet (DoR) • Livskvalitet (HRQoL) • Sikkerhet og tolerabilitet
Observasjonstid	Median oppfølging for OS var ■■■ måneder i HER2-lav populasjon.
Datakutt	Primæranalyse datakutt: 18. mars 2024 for endelig PFS-analyse. OS-analyse: April 2025
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja

Relevante pågående studier

Det er ikke identifisert pågående studier som vurderes relevante for dokumentasjon av legemidlets kliniske effekt og sikkerhet for den aktuelle indikasjonen.

DMPs vurdering

Destiny-Breast06 studien ligger til grunn for markedsføringstillatelsen av T-DXd til pasienter med HR-positiv, HER2-lav eller HER2-ultralav metastatisk brystkreft, og er en randomisert fase 3 studie vurdert av EMA. Komparator i studien er relevant. DMP vurderer at data fra Destiny-Breast06 kan være egnet som dokumentasjonsgrunnlag for å gjøre en helseøkonomisk analyse. Studiens overførbarhet til norske forhold vurderes i Kapittel 3.

3. Analysemetode og PICO

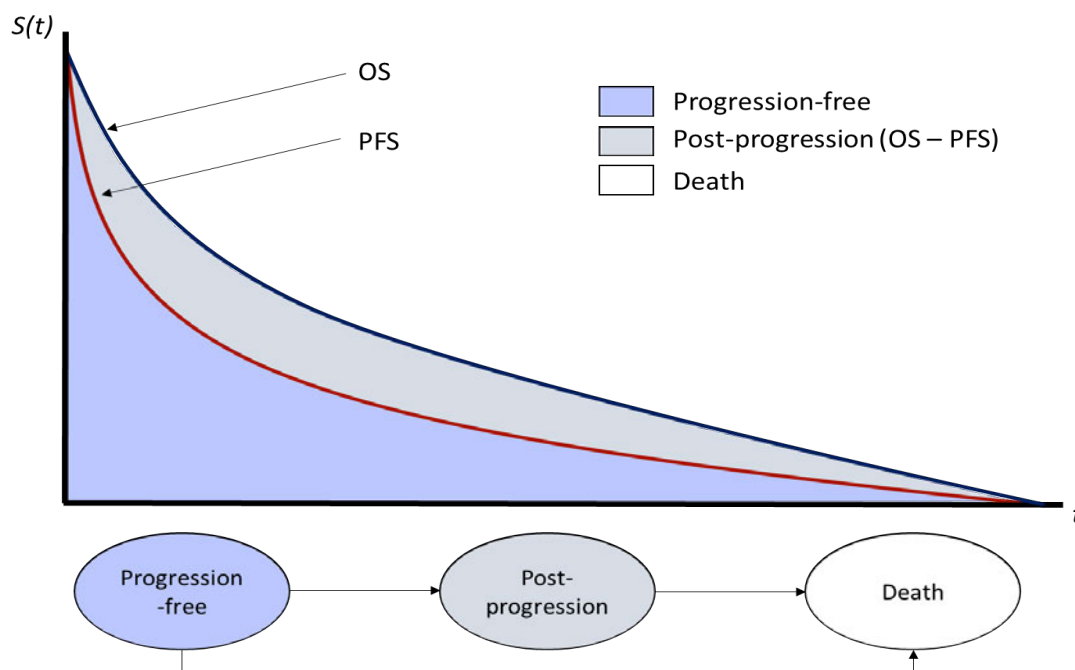
3.1 Problemstilling

For å estimere kostnadseffektiviteten av T-DXd har AstraZeneca levert en kostnad-per-QALY analyse hvor T-DXd sammenlignes med utprøvers valg av kjemoterapi (ICC) for behandling av pasienter med inoperabel eller metastaserende brystkreft som er HR-positiv og har HER2-lavt eller HER2-ultralav uttrykk. Resultatene fra analysen skal belyse prioriteringskriteriene nytte og ressursbruk, og ligger til grunn i beregningen av alvorlighet av sykdommen.

3.2 Helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske analysen er en modell av typen «partitioned survival model» (PSM). Modellen (se Figur 1) består av tre helsetilstander som representerer ulike sykdomsstadier ved inoperabel eller metastatisk HR-positiv, HER2-lav eller HER2-ultralav brystkreft:

- Progresjonsfri: I dette stadiet har pasienten stabil sykdom og får behandling med enten T-DXd eller ICC. Alle pasienter er i dette stadiet ved oppstart av modellen.
- Progrediert sykdom: I dette stadiet har pasienter opplevd progresjon av sykdommen, og er tatt av den opprinnelige behandlingen.
- Død: Et absorberende stadium.



Figur 1 Partitioned survival analyse – modellstruktur (6).

Tabell 4. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen

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

I den innsendte helseøkonomiske modellen inngår effektdata fra DB06, basert på ITT-populasjonen. Behandlingsvarighet (TTD) og de kliniske effektdataene for PFS og OS er framskrevet med parametriske forløpsdatakurver for å estimere relevante kostnader og andel pasienter i helsestadiene progresjonsfri, progrediert sykdom og død gjennom modellens tidshorisont. Forløpsdatakurvene for PFS og TTD er i de to behandlingsarmene modellert uavhengig, mens OS er modellert avhengig.

Følgende parametriske kurver er tilgjengelig i modellen: eksponentiell, Weibull, Gompertz, log-logistisk, log-normal, generalisert gamma og gamma.

AZ sin generelle metode for vurdering av parametrisk kurvetilpasning av forløpsdata til Kaplan-Meierdataene fra DB06, sett opp mot DMPs retningslinjer, er vist i Appendix 3.

3.2.1 DMPs vurdering

Modellstrukturen er godt beskrevet i innlevert dokumentasjon fra AZ. Modellen i Excel er oversiktlig, fleksibel og transparent, og DMP har mulighet til å utforske, validere og endre majoriteten av inputdata som inngår. Etter DMPs vurdering er den innsendte helseøkonomiske modellen hensiktsmessig for å belyse kostnadseffektiviteten av T-DXd sammenlignet med utprøvers valg av kjemoterapi til behandling av inoperabel eller metastatisk HR-positiv, HER2-lav eller HER2-ultralav brystkreft. Modellen er av en type som ofte er brukt for å belyse kostnadseffektiviteten av behandlinger for avansert kreftsykdom, og er svært lik modellen som ble brukt for samme legemiddel i en metodevurdering av annen indikasjon innen brystkreft (ID2022_123).

Analyseperspektivet, diskonteringsraten, tidshorisont og halvsykluskorrigerings er i tråd med DMPs retningslinjer. AZ har levert den nødvendige dokumentasjonen for å vurdere framskrivning av relevante effektendepunkter i den helseøkonomiske modellen. Modellen er fleksibel nok til å velge både avhengig og uavhengig framskrivning av endepunkter med relevante parametriske modeller.

DMPs konklusjon om helseøkonomisk modell

DMP vurderer at den innsendte helseøkonomiske modellen er godt egnet til å analysere sykdoms- og behandlingsforløpet, med hensikt å belyse kostnadseffektiviteten av T-DXd for pasienter med inoperabel eller metastatisk HR-positiv, HER2-lav eller HER2-ultralav brystkreft som har fått minst én endokrin behandling i metastatisk setting og som ikke anses som egnet for endokrin behandling som nestelinjebehandling.

3.3 Pasientpopulasjon

3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

Primærendepunktet for DB06-studien er basert på pasienter med HER2-lav sykdom, men det foreligger også baselinedata og resultater for både ITT-populasjonen (HER2-lav og HER2-ultralav) og

HER2-ultralav-subgruppen alene. Her fokuserer DMP på ITT-populasjonen, men øvrige resultater er presentert i Appendiks 1 og Appendiks 2.

Totalt ble 866 pasienter inkludert i DB06-studien og utgjorde ITT-populasjonen. Av disse hadde 713 pasienter (82,3 %) tumorer klassifisert som HER2-lav (IHC 1+ eller IHC 2+/ISH-), mens 153 pasienter (17,6 %) hadde tumorer klassifisert som HER2-ultralav (IHC 0 med svak membranmarkering i ≤ 10 % av tumorcellene).

Inklusjons og eksklusjonskriteriene er presentert tidligere (se kapittel 2.2.1).

ITT-populasjonen besto i all hovedsak av kvinner, med unntak av én mannlig pasient som ble inkludert i kontrollarmen og mottok kjemoterapi. Ved baseline var medianalder blant deltakerne omtrent 58 år for ITT, HER2-lav og HER2-ultralav populasjonene. Omtrent én tredel av pasientene hadde tumorer med primær endokrin resistens, mens resten hadde sekundær endokrin resistens. 67 % av pasientene hadde levermetastaser, 32 % hadde lungemetastaser, 8 % hadde CNS – eller hjernemetastaser, og 3 % hadde kun skjelettmetastaser. Baselinekarakteristika for ITT-populasjonen, HER2-lav og HER2-ultralav var godt balansert mellom subgruppene og armer (5).

I begge behandlingsarmene og på tvers av alle populasjoner (ITT, HER2-lav og HER2-ultralav) hadde pasientene mottatt median to tidligere behandlingslinjer med endokrin behandling for metastatisk sykdom. Fordelingen av antall tidligere endokrine behandlingslinjer var godt balansert mellom behandlingsarmene.

Pasient- og sykdomskarakteristika for ITT-populasjonen er presentert i Tabell 5.

Tabell 5. Baselinekarakteristika for ITT-populasjonen i DB06-studien (6).

	Alle pasienter (ITT)	
	T-DXd (n = 436)	ICC (n = 430)
Alder (år)		
Gjennomsnitt (spenn)	58,2 (28-87)	58,2 (32-83)
Median	58	57
Vekt (kg)		
Gjennomsnitt	64,1	66,1
Rase n (%)†		
Hvit	231 (53,0)	230 (53,5)
Svart	4 (0,9)	3 (0,7)
Asiatisk	154 (35,3)	151 (35,1)
Annet	7 (1,6)	12 (2,8)
Ikke rapportert	39 (8,9)	34 (7,9)
HER2 status (%)		
ICH >0 < 1+ (HER2-ultra lav)	76 (17,4)	76 (17,7)
IHC 1+ (HER2-lav)	239 (54,8)	234 (54,4)
IHC 2+ and ISH-negativ (HER2-Lav)	117 (26,8)	118 (27,4)
ECOG performance status skår		
0	252 (57,8)	257 (59,8)
1	178 (40,8)	163 (37,9)
Primær endokrinesistens	128 (29,4)	140 (32,6)
Metastaser – n (%)		
Do-novo sykdom ved diagnose n (%)	133 (30,5)	132 (30,7)

	Alle pasienter (ITT)	
	T-DXd (n = 436)	ICC (n = 430)
Kun skjelettsykdom n (%)	13 (3,0)	13 (3,0)
Visceralsykdom n (%)	376 (86,2)	364 (84,7)
Levermetastaser n (%)	296 (67,9)	283 (65,8)
Hjerne- eller CNS -metastaser n (%)	37 (8,5)	33 (7,7)
Endokrin behandling i metastatisk setting		
Antall linjer, median (spenn)	2,0 (1-4)	2,0 (1-5)
1 linje — n/total (%)	65/435 (14,9)	82/428 (19,2)
Førstelinjebehandling med CDK4/6 hemmer i ≤6 måneder — n/total (%)	37/435 (8,5)	40/428 (9,3)
2 linjer — n/total (%)	295/435 (67,8)	288/428 (67,3)
≥3 linjer — n/total (%)	75/435 (17,2)	58/428 (13,6)
Tidligere behandling for metastatisk sykdom — n (%)		
Endokrin monoterapi	230 (52,8)	223 (51,9)
Enhver endokrinterapi	435 (99,8)	428 (99,5)
Endokrin behandling med CDK4/6-hemmer	388 (89,0)	385 (89,5)
Endokrin behandling med målrettet terapi annet enn CDK4/6-hemmer**	143 (32,8)	127 (29,5)
Adjuvant/neoadjuvant setting		
Endokrin behandling	275 (63,1)	256 (59,5)
Cytotoksisk kjemoterapi	228 (52,3)	234 (54,4)
Taksaner	179 (41,1)	177 (41,2)
Antrasykliner	197 (45,2)	206 (47,9)

† Rase ble rapportert av pasientene selv.

|| Enhver endokrin behandling inkluderte både monoterapi og kombinasjonsbehandling.

** Andre målrettede behandlinger i trastuzumabderukstekan-gruppen og kjemoterapigruppen ITT-populasjonen) omfattet mTOR-hemmere (hos 23,9 % i trastuzumab deruxtecan-gruppen og 23,7 % i kjemoterapigruppen), PI3K-hemmere (hos henholdsvis 5,5 % og 2,8 %), eller PARP-hemmere (hos henholdsvis 0,7 % og 1,2 %).

3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell

Pasientkarakteristika i den helseøkonomiske modellen er basert på ITT populasjonen i DB06.

Pasientkarakteristika inkludert i den helseøkonomiske analysen er vist i Tabell 6.

Tabell 6. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen.

Variabel	Inputvariabel	Kilde
Startalder (år)	58 år	Gjennomsnitt i DB06
Andel kvinner (%)	99,8 %	Fordeling i klinisk studie DB06
Kroppsvekt (kg)	65,1	DB06
Kroppareal (m ²)	1,695	DB06

3.3.3 Norsk klinisk praksis

Pasientpopulasjonen som er relevant for denne metodevurderingen omfatter pasienter med inoperabel eller metastatisk brystkreft som er HR-positive, HER2-lave eller HER2-ultralave. Sistnevnte blir i dag klassifisert som HER2-negative i norsk klinisk praksis, men ifølge de rekrutterte medisinske fagekspertene vil eksisterende testpraksis være tilstrekkelig for å identifisere pasienter med HER2-

ultralav status. En eventuell innføring av metoden vil derfor ikke medføre endringer i dagens testpraksis.

Basert på innspill fra de medisinske fagekspertene utgjør pasienter med metastatisk HR-positiv, HER2-lav eller HER2-ultralav status i Norge en heterogen gruppe og inkluderer blant annet langtidsrespondere og eldre som sjelden er kandidater for mer enn én linje endokrin behandling.

Den aktuelle pasientpopulasjonen i Norge er noe eldre, med en gjennomsnittsalder på over 60 år, og har en høyere andel pasienter med ECOG skår 1-2 sammenlignet med studiepopulasjonen. Videre har norsk klinisk praksis en høyere andel pasienter med skjelettmetastaser som ifølge fagekspertene ofte responderer lengre på endokrin behandling. Til sammenligning har studiepopulasjonen i DB06-studien en høyere andel pasienter med viscerale metastaser som er forbundet med mer aggressiv sykdom.

3.3.4 DMPs vurdering

Basert på innspill fra medisinske fageksperter vurderer DMP at studiepopulasjonen i DB06 i all hovedsak er representativ for pasienter i norsk klinisk praksis. Avsnittene under oppsummerer forskjeller av ulik grad og betydning.

Median alder ved diagnosetidspunkt er 62 år for norske pasienter uavhengig av stadium⁶. I studiepopulasjonen ble det rapportert gjennomsnitt og median alder på 58 år, mens de rekrutterte medisinske fagekspertene har spilt inn at norske pasienter aktuelle for behandling med T-DXd i denne metoden er om lag 61 år. Dette er lavere enn en real-world analyse fra Kreftregisteret som rapporterer en medianalder på 64 år for pasienter med metastatisk HR+, HER2- brystkreft som hadde fått utlevert CDK 4/6-hemmere etter registrert metastatisk sykdom⁷. Tidligere metodevurderinger med lignende indikasjoner har lagt til grunn 61 år, basert på klinikerinnspill, for beregning av alvorlighet i en norsk pasientpopulasjon ([ID2023_026](#) og [ID2022_123](#)). Også i disse metodene har studiealder vært lavere.

Ved ferdigstilling av rapporten, leverte AZ tall fra Kreftregisteret som rapporterer median alder 58 år (2023) og 59 år (2024-25) for oppstart med T-DXd blant pasienter med HER2-lav metastatisk brystkreft (i senere linje). DMP mener det er utfordrende å vurdere hvor representativt dette datauttrekket er basert på tilgjengelig informasjon, bl.a. inkluderer datauttrekket ikke informasjon om pasienter fra Helse Nord og det mangler informasjon om HER2-status for 18 % av alle pasienter som hadde fått T-DXd i aktuell tidsperiode; disse er dermed ekskludert fra uttrekket.

Samlet sett, basert på disse kildene som varierer fra 58-64 år, vurderer DMP at det er knyttet en del usikkerhet til den faktiske alderen for denne pasientgruppen i norsk klinisk praksis. Alder (i dette spennet) har svært liten påvirkning på IKER, men er av betydning for estimatet på alvorlighet. DMP legger til grunn 61 år i sin hovedanalyse, i tråd med innspill fra de medisinske fagekspertene og for konsistens med tidligere metodevurderinger, men presenterer også en alvorlighetsberegning som legger til grunn 58 år, i tråd med alderen i den kliniske studien og datauttrekket levert av AZ.

Vekt og kroppsoverflate fra DB06-studien som benyttes i den helseøkonomiske modellen vurderes ikke som representativ for norske pasienter. Det har likevel ingen eller minimal påvirkning på IKER, se kapittel 3.7.1, derfor endrer heller ikke DMP vekt og kroppsoverflate.

⁶ <https://www.fhi.no/contentassets/05617de38c4f432e93f4132262477f6c/arsrapport-2024-nasjonalt-kvalitetsregister-for-brystkreft.pdf>

⁷ https://www.fhi.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/inspire/oppdatert_statistikk_fra_kreftregisteret_om_cdk46hemmere_og_overlevelse-19-juni-2024.pdf

Basert på innspill fra de medisinske fageksperter og tilgjengelige subgruppeanalyser, vurderer DMP den høyere andelen pasienter med asiatisk bakgrunn i studien ikke å ha vesentlig betydning for overførbarheten av resultatene til norsk klinisk praksis. I DB06-studien besto ITT-populasjonen av pasienter med ECOG performance status 0–1. Medisinske fageksperter antar imidlertid at andelen pasienter med ECOG 1–2 er høyere i den aktuelle norske pasientpopulasjonen. Det foreligger ikke tilgjengelige subgruppeanalyser fra AZ som vurderer ECOG som en prognostisk eller prediktiv faktor. Det er derfor vanskelig å fastslå hvordan forskjeller i funksjonsstatus vil påvirke den relative behandlingseffekten. DMP vurderer likevel at dette representerer et begrenset usikkerhetsmoment, og har derfor ikke hensyntatt dette særskilt i den videre vurderingen.

Hos pasienter med HR-positiv, HER2-negativ eller HER2-lav metastatisk brystkreft er standard førstelinjebehandling endokrinbehandling i kombinasjon med en CDK4/6-hemmer. Overgang til kjemoterapi skjer først når sykdommen utvikler endokrin resistens (2). De medisinske fageksperter vurderer at tidligere behandling i DB06-studien er tilstrekkelig representativ for norsk klinisk praksis.

Pasienter med HER2-ultralav sykdom kan identifiseres i norsk klinisk praksis gjennom etablert testpraksis. Ifølge innspill fra medisinske fageksperter vil dagens testprosedyrer kunne inkludere denne pasientgruppen uten vesentlige utfordringer. Det foreligger imidlertid usikkerhet knyttet til variasjon i uttrykket av HER2 på celleoverflaten som kan skape utfordringer rundt klassifisering av HER2-ultralav og HER2-negativ.

DMPs konklusjon om pasientpopulasjon

DMP vurderer ITT-populasjonen i DB06 og den helseøkonomiske modellen som tilstrekkelig representativ for populasjonen i norsk klinisk praksis. DMP legger til grunn det samme som AZ, bortsett fra alder som endres til 61 år i modellen. Alvorlighetsberegninger basert på en lavere alder (58 år) presenteres også.

3.4 Intervensjon

3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabell 7 viser dosering, administrasjonsform, behandlingsvarighet og annen behandling i innsendt dokumentasjon og norsk klinisk praksis. Klinisk dokumentasjon refererer til DB06-studien (6). Andelen pasienter som mottok påfølgende behandling er oppdatert etter at DMP mottok data fra interimsanalyse.

Tabell 7. Karakteristikk ved intervensjonen

	Klinisk dokumentasjon	Helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis
Dosering	T-DXd, 5,4 mg/kg intravenøst hver 3. uke (Q3W)	5,02 mg/kg hver 3. uke, (justert for RDI)	Det antas at T-DXd vil doseres i henhold til preparatomtalen. Anbefalt dosering er 5,4 mg/kg intravenøst hver 3. uke (Q3W)
Administrasjonsform	Intravenøs infusjon	Intravenøs infusjon	Intravenøs infusjon
Behandlingsvarighet	Frem til progresjon eller uakseptabel toksisitet. Median: 10,4 måneder (ITT populasjon)	10,4 måneder	Frem til progresjon eller uakseptabel toksisitet
Relativ doseintensitet (%)	92,9 %	92,9 %	Ukjent
Premedisinering og/eller samtidig behandling	Samtidig behandling: ble gitt til 99,3% av pasientene hovedsakelig i form av antiemetika som glukokortikoider eller serotoninantagonister, samt legemidler for å motvirke bivirkninger, protonpumpehemmere, samt avføringsmidler.	Ikke inkludert	Preparatomtalen angir: Før hver dose av T-DXd bør pasienter premedisineres med et kombinasjonsregime av to eller tre legemidler (f.eks. deksametason med enten en 5-HT3-reseptorantagonist og/eller en NK1-reseptorantagonist, samt andre legemidler som indisert) til forebygging av kjemoterapiindusert kvalme og oppkast.
Påfølgende behandling	Andel studiepasienter som fikk påfølgende behandling av de som progredierte, var 89,7 %. Legemidler som ble benyttet: capecitabine: 58,7 % eribulin: 21,2 % paklitaksel: 47,8 % vinorelbin: 12,8 %	Modellen legger til grunn de samme andelen som ble observert i studien.	Påfølgende behandling fra DB06 antas å være tilstrekkelig representativ ifølge de rekrutterte medisinske fagekspertene.

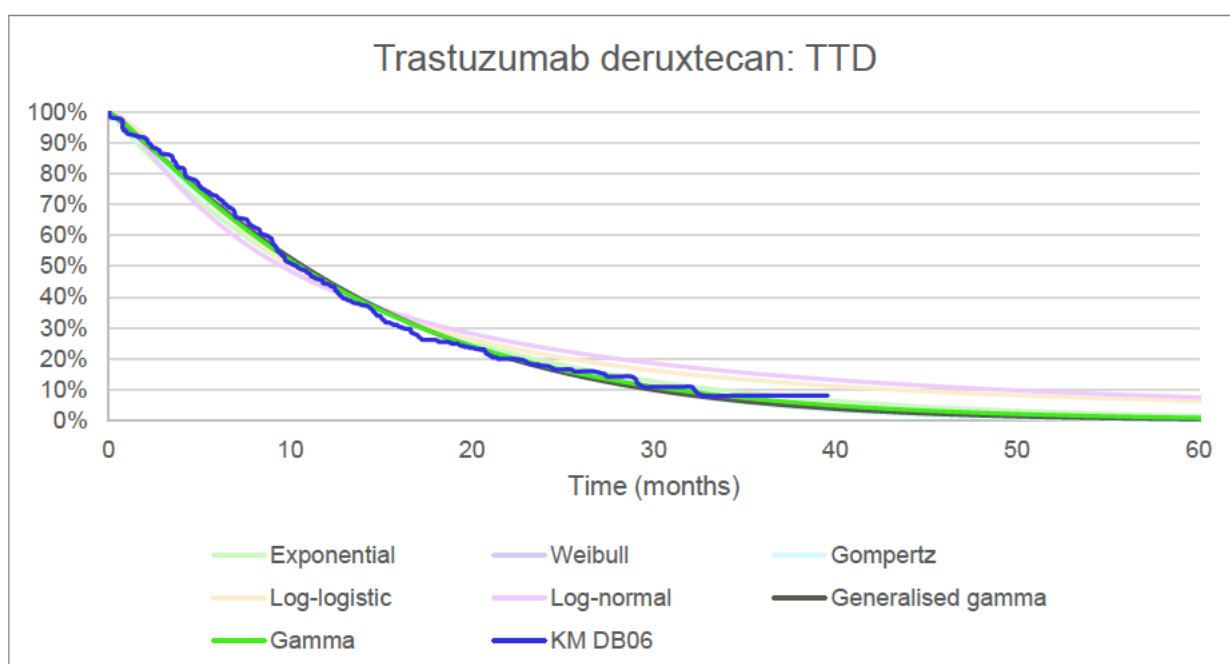
3.4.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen

Ved datakutt 18-03-2024 hadde 79,5 % av pasientene avsluttet behandlingen med T-DXd, mens 20,5 % var fortsatt på behandling. Tabell 8 viser hvilke undersøkelser AZ har gjort for å støtte opp om sine valg for framskrivning av behandlingsvarighet (TTD) for T-DXd utover den observerte studieperioden:

Tabell 8. Framskrivning av behandlingsvarighet av T-DXd i AZ sin grunnanalyse (6).

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

På bakgrunn av at antagelsen om proporsjonale hasarder ikke holdt, har AZ valgt å framskrive TTD uavhengig av behandlingsarm. Figur 2 viser de ulike distribusjonene for framskrivning av TTD i intervensjonsarmen. Basert på AIC og BIC verdier utelukket AZ log-logistisk og log-normal distribusjon. De resterende funksjonene ble sammenlignet visuelt mot KM kurven, og alle fulgte trenden fra KM kurven. Funksjonene ble også vurdert klinisk, der ble det særlig lagt vekt på at forskjellen mellom PFS og TTD burde være så liten som mulig. Dette er basert på antakelsen om at T-DXd administreres tett opp til tidspunktet for progresjon. Blant de vurderte funksjonene, viste gammafunksjonen både den laveste gjennomsnittlige forskjellen og den laveste maksimale forskjellen mellom PFS og TTD. På bakgrunn av dette ble gammafunksjonen valgt i AZ sin grunnanalyse.



Figur 2 Alle distribusjoner for framskrivning av TTD for T-DXd

3.4.3 DMPs vurdering

Det forventes at bruk av T-DXd til behandling av inoperabel eller metastatisk HR-positiv, HER2-lav eller HER2-ultralav brystkreft i norsk klinisk praksis vil gjenspeile doseringen av T-DXd i den kliniske studien. DMP legger til grunn doseintensiteten (92,9 %) fra den kliniske studien i den helseøkonomiske modellen.

Valg av kjemoterapi baseres i dag i stor grad på pasientens toleranse, tidligere behandlingslinjer og forventet bivirkningsprofil. De medisinske fagekspertene vurderer at behandling med T-DXd, for hovedparten av pasientene, ikke vil påvirke hvilken type kjemoterapi som gis som påfølgende behandling.

Til tross for forskjeller mellom kjemoterapiregimene som ble anvendt i DB06-studien og de som benyttes i norsk klinisk praksis, anses den påfølgende behandlingen i DB06-studien i hovedsak å være tilstrekkelig representativ for norsk klinisk praksis, ettersom den i hovedsak består av kjemoterapi.

DMP er enige i at log-logistisk og log-normal framskrivning av TTD skiller seg fra de øvrige framskrivningsalternativene. Begge metodene ser ut til å underestimere TTD i starten og overestimere TTD mot slutten av tidsperioden. Basert på vurdering av AIC og BIC, samt visuell tilpasning, har DMP valgt å ekskludere disse funksjonene.

De fem gjenværende framskrivningsfunksjonene viser alle god tilpasning, men gir noe ulike resultater. Ved maksimal AUP varierer IKER med 200 000 kroner fra den laveste til den høyeste verdien. Framskrivning med gamma-funksjonen, som benyttes i AZs base case, gir en IKER som ligger midt mellom disse ytterpunktene. DMP støtter AZs begrunnelse for å bruke gamma-funksjonen, basert på forskjellen mellom PFS og TTD.

DMPs konklusjon om intervensjon

DMP legger til grunn det samme som AZ i sin egen hovedanalyse.

3.5 Komparator

3.5.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabell 9 beskriver de ulike kjemoterapiregimene (paklitaksel, kapecitabin og nab-paklitaksel) i komparatorarmen i DB06-studien og helseøkonomisk modell, sett opp mot norsk klinisk praksis.

Tabell 9. Karakteristikk ved komparator

	Klinisk dokumentasjon	Helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis
Dosering	• Paklitaksel 80 mg/m² IV ukentlig i 3-ukers sykluser, eller • Kapecitabin: 1000 eller 1250 mg/m² tablett to ganger daglig i 2 uker, etterfulgt av 1 uke pause (3-ukers sykluser), eller • Nab-paklitaksel: 100 mg/m² IV ukentlig i 3 uker, etterfulgt av 1 uke pause (4-ukers sykluser)	Paklitaksel: 175 mg/m ² IV hver 3. uke Kapecitabin: 1250 mg/m ² tablett, 28 doser per syklus Nab-paklitaksel: 260 mg/m ² IV hver 3. uke	Dagens standardbehandling er kjemoterapi. Flere ulike kjemoterapiregimer er aktuelle og disse tilpasses individuelt (2). Dosering er slik AZ har brukt i den helseøkonomiske modellen.
Administrasjonsform	Intravenøs infusjon/tablett	Intravenøs infusjon/tablett	Intravenøs infusjon/tablett
Behandlingsvarighet	Til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Median: 5,62 måneder	Median: 5,62 måneder	Til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.
Relativ doseintensitet (%)	Kapecitabin: 87,1% Paklitaksel: 82,3 % Nab-paklitaksel: 92,2 %	Kapecitabin: 87,1% Paklitaksel: 82,3 % Nab-paklitaksel: 92,2 %	Ikke kjent
Fordeling av de ulike kjemoterapi regimene	Kapecitabin: 59,8 % Paklitaksel: 15,8% Nab-paklitaksel: 24,4%	Kapecitabin: 60 % Paklitaksel: 16 % Nab-paklitaksel: 24 %	Antrasykliner: 40 % Taksaner: 40 % Kapecitabin: 20 %
Premedisinering og/eller samtidig behandling	Samtidig behandling: ble gitt til 94,9 % av pasientene, hovedsakelig i form av antiemetika som glukokortikoider eller serotoninantagonister, samt legemidler for å motvirke bivirkninger, protonpumpe hemmere, samt avføringsmidler.	Ikke angitt	Individuelt tilpasset eller ved behov.
Påfølgende behandling	Andel studiepasienter som fikk påfølgende behandling var 88,8%. Legemidler som ble benyttet: Kapecitabin: 26,9 % Eribulin: 28,3 % Paklitaksel: 24,7 % Vinorelbin: 13,9 % T-DXd: 27,2 %	88,8 % av de som progredierer mottar påfølgende behandling. Legemidler som benyttes: Kapecitabin: 23,2 % Eribulin: 24,7 % Paklitaksel: 26,2 % Vinorelbin: 10,9 % T-DXd: 78,3 %	Det anses som en rimelig antakelse, basert på innspill fra de rekrutterte medisinske fageksperter, at om lag 80 % av pasientene som progredierer mottar T-DXd i en senere linje i norsk klinisk praksis

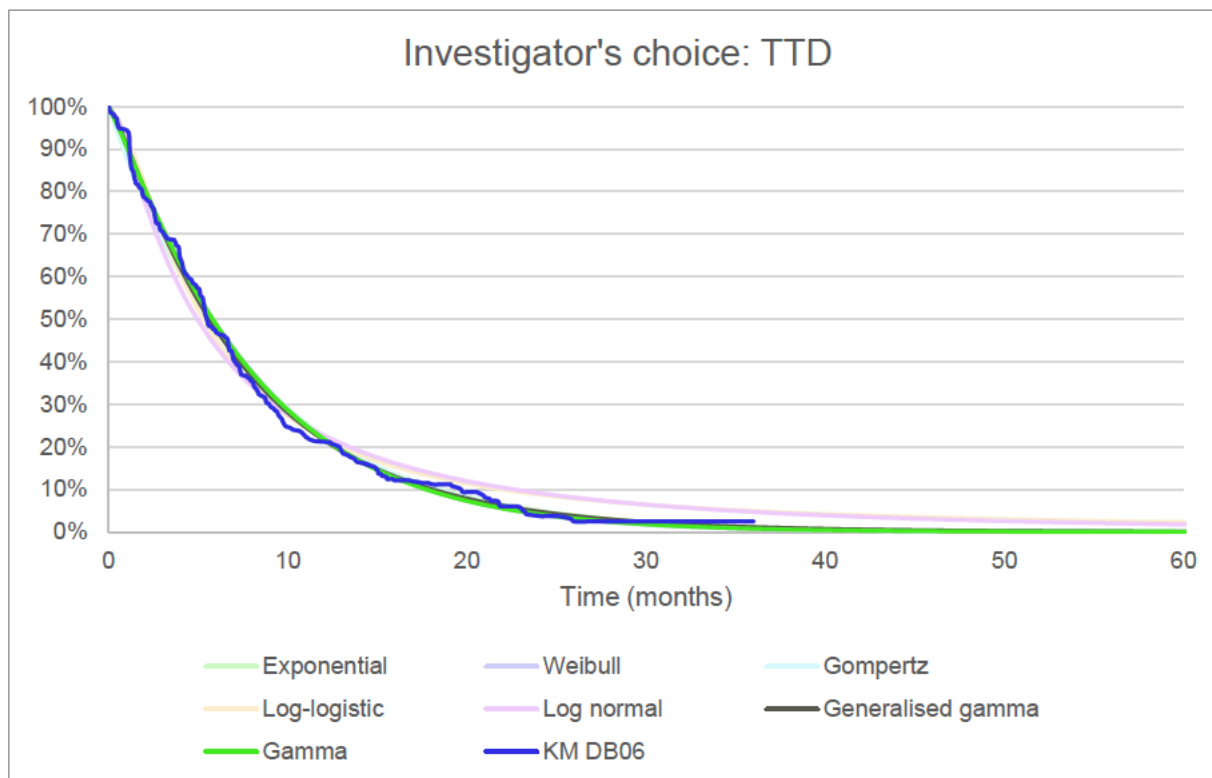
3.5.2 Implementering av komparator(er) i den helseøkonomiske modellen

Ved datakutt 18-03-2024 var 7,2 % av pasientene fortsatt på behandling med ICC, mens 92,8 % hadde avsluttet behandlingen. Tabell 10 viser hvilke undersøkelser AZ har gjort for å støtte opp om sine valg for framskrivning av behandlingsvarighet (TTD) for ICC utover den observerte studieperioden:

Tabell 10. Framskrivning av behandlingsvarighet av ICC i AZ sin grunnanalyse (6).

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

Som beskrevet i kapittel 3.4.2 for intervensjonsarmen ble TTD framskrevet uavhengig. De ulike distribusjonene for framskrivning av komparatorarmen er vist i Figur 3. Som i intervensjonsarmen ble log-logistisk og log-normal utelukket av AZ i komparatorarmen basert på høye AIC og BIC verdier. Visuelt passet de resterende funksjonene godt. AZ valgte å framskrive intervensjonsarmen og komparatorarmen med samme framskrivningsfunksjon, basert på analysen gjengitt i kapittel 3.4.2.



Figur 3 Alle distribusjoner for framskrivning av TTD for ICC

3.5.3 DMPs vurdering

Komparatoren i denne metodevurderingen er utprøvers valg av kjemoterapi (ICC). De tillatte behandlingsregimene i komparatorarmen fra den kliniske studien inkluderte monoterapi med kapecitabin, paklitaksel eller nab-paklitaksel.

Ifølge de medisinske fagekspertene er antrasykliner, taksaner og kapecitabin etablert som førstelinjehandling med kjemoterapi for pasienter med HR-positiv brystkreft som har HER2-lav eller HER2-ultralav status (sistnevnte er i dag klassifisert som HER2-negativ), etter utvikling av endokrinresistens. Valg av kjemoterapi tilpasses individuelt basert på pasientens kliniske tilstand, toleranse for behandling og tidligere behandlingslinjer (2). Basert på innspill fra de medisinske fagekspertene anses en realistisk fordeling av kjemoterapiregimer i norsk klinisk praksis å være: antrasykliner (40 %), taksaner (40 %), og kapecitabin (20 %).

Til tross for mindre forskjeller i kjemoterapiregimer/ andeler, vurderer de medisinske fagekspertene at ICC i DB06-studien er tilstrekkelig representativt for norsk klinisk praksis, og oppgir at det ikke er betydelige effektforskjeller mellom de tilgjengelige kjemoterapiregimene. Dette, sammen med en vurdering av kostnadene for disse legemidlene (se kapittel 3.7.1) gjør at DMP ikke endrer sammensetning av komparatorarmen.

Andelen som fikk T-DXd som påfølgende behandling etter ICC i DB06-studien, ved andre interimanalyse, er betydelig lavere (27,2 %) enn hva som er forventet i norsk klinisk praksis (ca. 80 %). Ved beregning av legemiddelkostnader i analysen, har AZ derfor lagt til grunn at en høyere andel enn i studien vil få T-DXd i påfølgende behandlingslinje. De rekrutterte medisinske fagekspertene mener det er rimelig å legge til grunn, som AZ, at omtrent 80 % av pasientene får behandling med T-DXd etter kjemoterapi i norsk klinisk praksis i dag. DMP understreker at å justere på andelen som mottar T-DXd i modellen kun endrer på legemiddelkostnader. Dette er en svakhet, ettersom forskjell i påfølgende behandling også vil ha betydning for (relativ) effekt. DMP vurderer at den lave andelen som mottok T-DXd som påfølgende behandling i studien svekker overførbareheten av studieresultatene til norsk pasienter, og at den relative effekten av T-DXd som rapporteres i studien mest sannsynlig er overestimert sammenlignet med hva som kan forventes i en norsk klinisk setting.

DMPs konklusjon om komparator

DMP legger til grunn det samme som AZ i egen hovedanalyse, men påpeker at komparatorarmen i den kliniske studien er underbehandlet sammenlignet med hva som forventes i norsk klinisk praksis. Dette er fordi en betydelig lavere andel fikk T-DXd som påfølgende behandling enn det som forventes i Norge. DMP forsøker å hensynta dette når forventet relativ effekt over tid, for norske pasienter, skal vurderes (Kap. 3.6).

3.6 Kliniske utfallsmål

Effekt og sikkerhet av T-DXd sammenlignet med utprøvers valg av kjemoterapi (ICC) for pasienter med metastatisk brystkreft som er HR-positive med HER2-lav eller HER2-ultralav sykdom er basert på resultater fra den randomiserte multisenter fase III studien Destiny-Breast06 (5). Studien er presentert i Kapittel 2.

Utvagte klinisk relevante utfallsmål fra DB06-studien presenteres nedenfor.

Det primære utfallsmålet i DB06-studien var progresjonsfri overlevelse (PFS) vurdert ved blindet uavhengig sentral vurdering (BICR) i HER2-lav populasjon. Studien var styrkeberegnet for å påvise statistisk signifikans for det primære endepunktet. Sentrale sekundære utfallsmål inkluderer PFS i ITT-populasjonen vurdert ved BICR, samt totaloverlevelse (OS) i ITT-populasjonen og HER2-lav populasjon. Andre sekundære utfallsmål var varighet av respons (DOR) og objektiv responsrate (ORR) i begge populasjonene.

Basert på innsendt dokumentasjon fra AZ og godkjent indikasjon presenterer DMP i de neste kapitlene primært resultater fra ITT-populasjonen i DB06-studien, som både inkluderer pasienter med HER2-lav og HER2-ultralav sykdom. Effektdata for HER2-lav og HER2-ultralav gruppene isolert, omtales i kapittel 3.6.1 og Appendiks 2.

Sikkerhet og helserelatert livskvalitet i den helseøkonomiske modellen er også basert på resultater fra ITT-populasjonen i DB06 studien.

3.6.1 Relativ effekt

Primært datakutt for analysen av effektdata var 18.03.2024.

Median oppfølgingstid i ITT-populasjonen var om lag 18 måneder i begge behandlingsarmer. I den helseøkonomiske modellen inngår utfallsmålene PFS og OS.

Resultatene fra primærdatakuttet er presentert i tabellen under for ITT-populasjonen. Resultater for relevante utfallsmål for HER2-lav og HER2-ultralav er inkludert i Appendiks 2.

I tillegg har DMP mottatt oppdaterte OS-data med datakutt april 2025, disse er presentert i kapittel 3.6.1.2

Sammenhengen mellom relativ effekt basert på klinisk dokumentasjon og den modellerte relative effekten i den helseøkonomiske analysen er vurdert for hvert av utfallsmålene. Dette er nærmere beskrevet under og visualisert i Kaplan-Meier-plott og framskrivningskurver nedenfor.

Tabell 11. Oversikt over effektutfall vurdert av uavhengig sentral vurdering (BICR) i ITT-populasjonen i DB06-studien (fra primært datakutt) (6).

	ITT-populasjonen	
	T-DXd (N=436)	ICC (N=430)
PFS		
Median (95 % KI) ^b	13,2 (12,0 – 15,2)	8,1 (7,0 – 9,0)
HR (95 % KI) ^c	0,64 (0,54 – 0,76)	
P-verdi (2-sidig) ^d	< 0,0001	
OS		
Median (95 % KI) ^b	28,9 (26,4 – 32,7)	27,4 (23,9 – 29,9)
HR (95 % KI) ^c	0,81 (0,66 – 1,01)	
P-verdi (2-sidig) ^d	NA	
PFS2^a		
Median (95 % KI) ^b	20,3 (18,9 – 23,8)	14,7 (13,5 – 15,9)
HR (95 % KI) ^c	0,62 (0,52 – 0,74)	
P-verdi (2-sidig) ^d	< 0,0001	

ORR^{a,e}		
Komplett respons	14 (3,2 %)	0
Partiell respons	254 (58,3 %)	158 (36,7 %)
Stabil sykdom	130 (29,8 %)	188 (43,7 %)
Progresjon	28 (6,4 %)	50 (11,6 %)
Ikke evaluerbar	6 (1,4 %)	31 (7,2 %)
ORR: N (%)	268 (61,5 %)	158 (36,7 %)
Odds ratio (95% KI)	2,76 (2,10-3,64)	
P-verdi (2-sidig) ^d	<0,0001	
DoR^{a,f}		
Median (95 % KI)	13,7	7,3

DoR, duration of response; ICC, Investigator's choice of chemotherapy; ITT, Intention to treat; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; PFS2, time to second progression or death; T-DXd, Trastuzumabderukstekan

^a Utfallsdata er basert på blindet, uavhengig sentral vurdering (BICR)

^b Beregningene er gjort ved bruk av Kaplan-Meier-metoden. Konfidensintervall (KI) for median er beregnet etter Brookmeyer-Crowley-metoden.

^c Hazard ratio (HR) og tilhørende konfidensintervall er beregnet ved hjelp av en Cox proporsjonal-hazardmodell uten stratifikasjonsfaktorer. Ties er håndtert etter Efrons metode. En HR < 1 indikerer at T-DXd er assosiert med lengre progresjonsfri overlevelse (PFS) sammenlignet med utprøvers valg av kjemoterapi.

^d P-verdiene er beregnet ved hjelp av en stratifisert log-rank test. En p-verdi < 0,05 anses som statistisk signifikant.

^e Responsrater inkluderer også ikke-bekreftede responser.

^f Responsvarighet er definert som tiden fra første dokumenterte komplette eller partielle respons (inkludert ikke-bekreftet respons) til første dokumenterte progresjon eller død, dersom progresjon ikke foreligger. Pasienter uten progresjon eller død er sensurert ved tidspunkt for PFS-sensurering

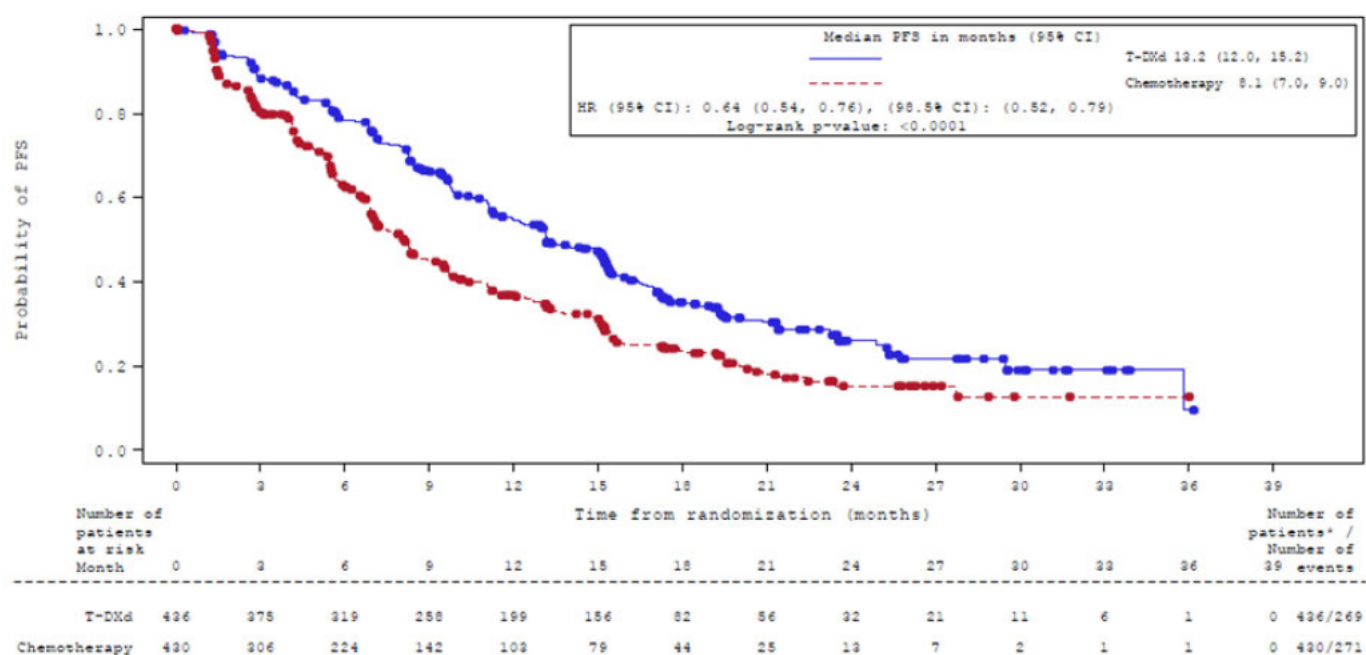
3.6.1.1 Progresjonsfri overlevelse (PFS)

Innsendt klinisk dokumentasjon

PFS ble definert som tiden fra randomiseringsdato til tidspunkt for objektiv radiologisk dokumentert sykdomsprogresjon, vurdert i henhold til RECIST versjon 1.1, eller død uansett årsak dersom progresjon ikke var dokumentert.

Ved primærdatakutt var median PFS for ITT-populasjonen 13,2 (95% KI: 12-15,2) måneder i T-DXd armen og 8,1 (95% KI: 7,0- 9,0) måneder i komparatorarmen. Hasardratioen for sykdomsprogresjon eller død var 0,64 (95% KI: 0,54-0,76; P<0.001) (Se Tabell 11 og Figur 4) (6).

Totalt ble 167 pasienter (38,3 %) i T-DXd-armen og 159 pasienter (37,0 %) i kjemoterapiarmen sensurert i analysen (5).



* Number of patients in ITT population.

Circle indicates a censored observation.

2-sided p-value. A p-value < 0.015 is significant.

Progression is determined by BICR according to RECIST 1.1.

1 month = 30.4375 days.

BICR = blinded independent central review. CI = confidence interval. HR = hazard ratio. PFS = progression-free survival. T-DXd = trastuzumab deruxtecan.

Figur 4 Kaplan-Meier kurve for PFS for ITT-populasjonen i Destiny-Breast06, vurdert ved BIRC, primært datakutt (6).

Implementering av PFS i helseøkonomisk modell

Ved primærdatakutt hadde 61,7 % og 63,0 % av pasientene i henholdsvis intervensjons- og komparatorarmen progrediert. Tabell 12 viser hvilke undersøkelser AZ har gjort for å støtte opp om sine valg for framskrivning av PFS utover den observerte studieperioden:

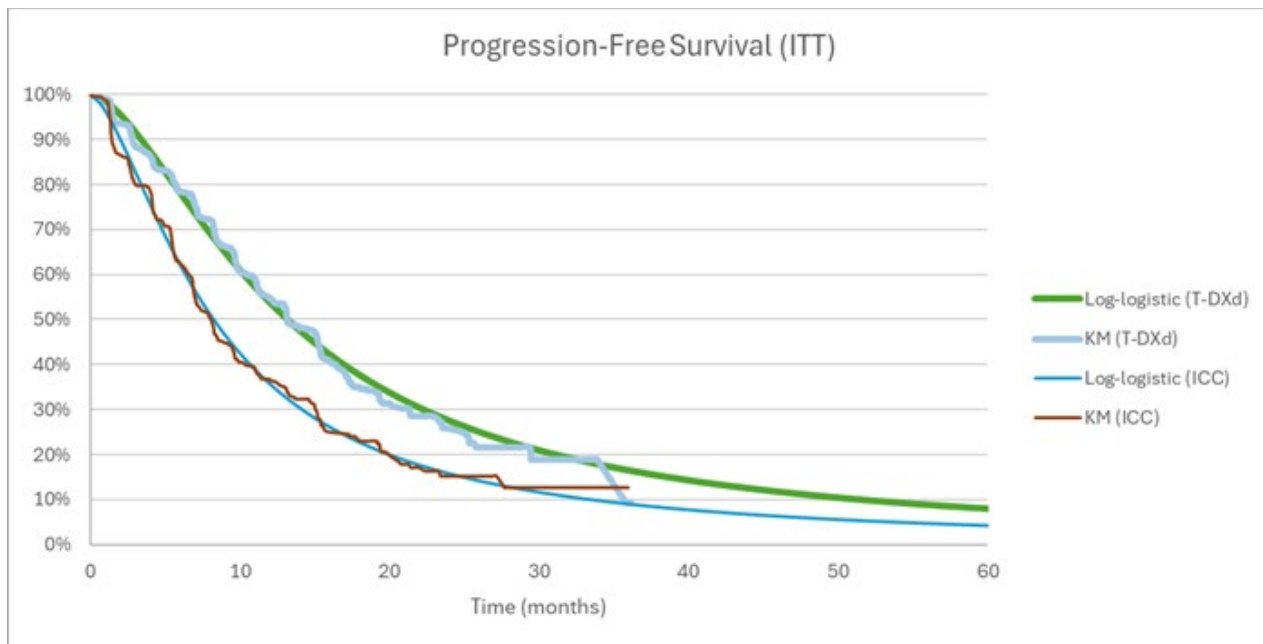
Tabell 12. Framskrivning av PFS i AZ sin grunnanalyse (6).

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

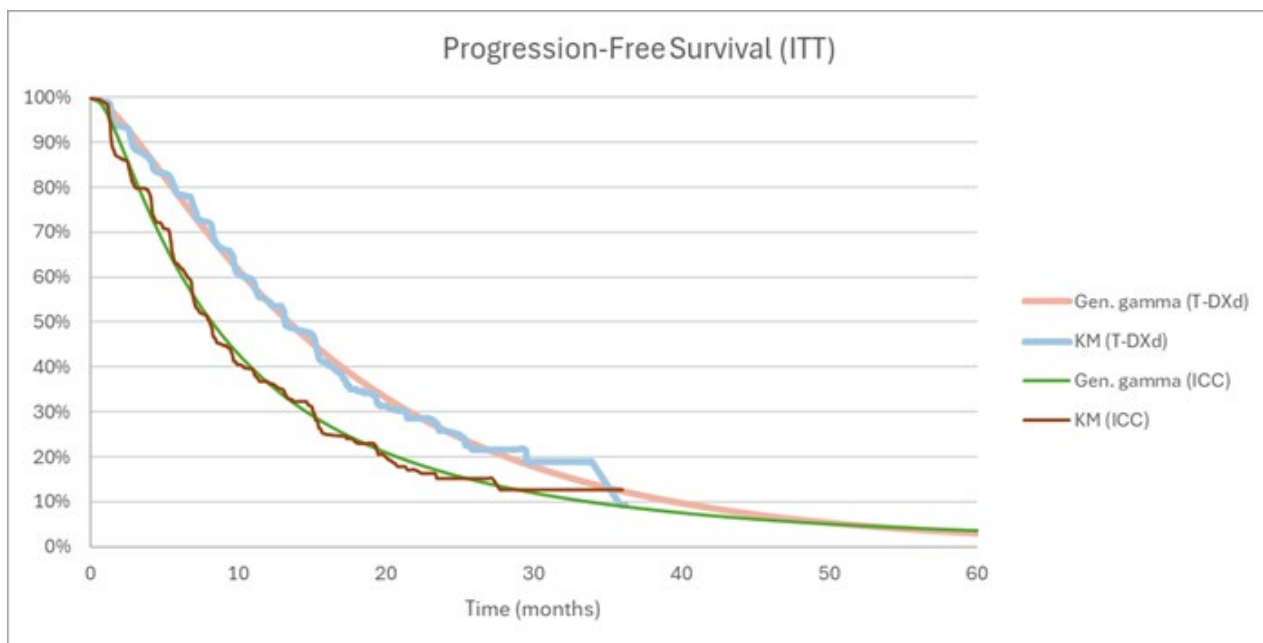
AZ har tolket AIC og BIC verdiene til de ulike funksjonene, og kommet frem til at log-logistisk, log-normal og generalisert gamma passer best til komparatorarmen, mens Weibull, log-logistisk, generalisert gamma og gamma passer best til intervensjonsarmen. Disse funksjonene ble deretter visuelt vurdert sammen med KM-data. AZ beskriver at alle tre funksjonene i komparatorarmen viste god tilpasning. I intervensjonsarmen skilte derimot framskrivningskurvene seg etter 25 måneder og ga

ganske ulike resultater. Log-logistisk framskrivning var betydelig mer optimistisk enn de andre funksjonene.

Grunnet en preferanse for å benytte den samme funksjonen i begge armer, gikk AZ videre med log-logistisk og generalisert gamma, som var de eneste AZ mente var aktuelle i begge behandlingsarmer. Videre viser AZ at bruk av generalisert gamma fører til at framskrivningskurvene krysser (Figur 6). Dette mener de at er klinisk usannsynlig, siden de observerte en signifikant PFS fordel i DB06. Log-logistisk framskrivning ble derfor benyttet i AZs grunnanalyse.



Figur 5 Framskrivning av PFS med log-logistisk modell for intervensjonsarmen og komparatorarmen (AZs grunnanalyse)



Figur 6 Framskrivning av PFS med generalisert gamma modell for intervensjonsarmen og komparatorarmen

DMPs vurdering

For ITT-populasjonen anses PFS-dataene som modne, med mer enn 60 % hendelser i begge armer etter en median oppfølgingstid på 19,0 måneder i T-DXd-armen og 18,3 måneder i kjemoterapiarmen.

Det foreligger en høy andel sensurering i KM-analysene for PFS, hvor om lag 1/3 av pasientene i ITT-populasjonen er sensurert. For å vurdere potensiell effekt av ubalanse i sensurering har det blitt gjennomført en tipping point analyse og flere subgruppeanalyser. EMA har i sin vurdering lagt til grunn at disse sensitivitetsanalysene støtter opp om hovedresultatene for PFS (5).

De medisinske fagekspertene har gitt innspill om at median PFS observert i komparatorarmen for ITT-populasjonen i DB06 studien, på om lag 8 måneder, er sammenlignbart med det som er forventet i norsk klinisk praksis. DMP vurderer at behandling med T-DXd har klinisk relevans for pasienter med metastatisk, HR-positiv brystkreft med enten HER2-lav eller HER2-ultralav sykdom i en norsk setting.

I DB04-studien, som inkluderte pasienter som tidligere hadde mottatt én til to behandlingslinjer med kjemoterapi, ble det observert en forbedring i PFS på om lag fem måneder sammenlignet med kjemoterapi. Effekstørrelsen i DB04 er sammenlignbar med resultatene fra DB06, som i hovedsak inkluderte kjemoterapinaive pasienter. Dette indikerer at T-DXd har en robust effekt på PFS, uavhengig av tidligere kjemoterapibehandling. DMP vurderer derfor at T-DXd har en dokumentert og klinisk relevant effekt på progresjonsfri overlevelse både ved tidlig og senere innføring i behandlingsforløpet for pasienter med metastatisk HER2-lav brystkreft. Det foreligger imidlertid ingen direkte sammenlignende studier som vurderer effekten av T-DXd ved tidligere versus senere bruk i behandlingsforløpet. Det er derfor usikkert om tidligere bruk av T-DXd gir en klinisk relevant merverdi sammenlignet med senere bruk hos pasienter med metastatisk HER2-lav brystkreft.

Basert på resultater fra de tre populasjonene (ITT, HER2-lav og HER2-ultralav) i DB06-studien vurderer DMP at effektdataene i stor grad er sammenlignbare mellom gruppene, noe som underbygger en konsistent behandlingseffekt på tvers av populasjonene.

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

Som AZ har beskrevet, vil PFS-kurvene krysse dersom man benytter generalisert gamma-funksjon. Dette fører til en økning i IKER på rundt 100 000 NOK, mens de øvrige framskrivningsmodellene gir relativt like resultater. Basert på tilbakemeldinger fra de medisinske fagekspertene vurderer DMP at en PFS-gevinst over tid er sannsynlig, og at kryssing av PFS-kurvene derfor er usannsynlig, slik AZ også har argumentert for. Siden de øvrige modellene produserer svært lik IKER, vurderer DMP at det ikke har stor betydning hvilken modell som benyttes. DMP støtter bruk av log-logistisk funksjon, basert på god visuell og statistisk tilpasning (AIC og BIC for begge armer).

DMPs konklusjon om framskrivning av PFS

DMP legger til grunn det samme som AZ, dvs. uavhengig modellering med log-logistisk framskrivning i begge behandlingsarmer, i egen hovedanalyse.

3.6.1.2 Totaloverlevelse (OS)

Innsendt klinisk dokumentasjon

Resultater for totaloverlevelse (OS) i ITT-populasjonen ved primær- og andre interimsanalyse

I den opprinnelige innsendte dokumentasjonen presenterte AZ OS-data fra første interimsanalyse (datakutt 18.03.2024). På tidspunktet for primæranalysen var OS-data umodne for ITT-populasjonen. Ved 18 måneders oppfølging var estimert sannsynlighet for å være i live hhv. 74,8% (95% KI: 70,3-78,8%) og 68,7% (95% KI: 63,8 – 73,1%) i T-DXd- og ICC armen (6).

Etter forespørsel fra DMP har AZ senere fremlagt oppdaterte OS-data for ITT-populasjonen fra andre interimsanalyse, basert på datakutt fra mars 2025. Den oppdaterte analysen baserer seg på ett års lengre observasjonstid, noe som har bidratt til økt datamodenhet. Andelen observerte hendelser for totaloverlevelse for ITT-populasjonen har økt fra [REDACTED]

En økning i andelen pasienter som mottok påfølgende behandling med T-DXd etter progresjon i ICC-armen ble rapportert fra primærdatakuttet til andre interimsanalyse (24,2 % versus [REDACTED])

Etter 30 måneders oppfølging var estimert sannsynlighet for å være i live [REDACTED] i ICC armen, sammenlignet med [REDACTED] i T-DXd armen. Kaplan-Meier analysen viste at median OS var [REDACTED] i T-DXd armen og [REDACTED] i komparatorarmen (se Figur 7).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Implementering av OS i helseøkonomisk modell

Ved siste datakutt, andre interimsanalyse, var [REDACTED] av pasientene i henholdsvis intervensjons- og komparatorarmen døde. Tabell 13 viser hvilke undersøkelser AZ har gjort for å støtte opp om sine valg for framskrivning av OS utover den observerte studieperioden:

Tabell 13. Framskrivning av OS i AZ sin grunnanalyse (6).

AZ sin analyse	
Grunnanalyse	AZ mener antakelse om proporsjonal hasard (PH) holder. Behandlingsarmer modellert avhengig av hverandre ved fullparametrisering av KM-data ved bruk av log-logistisk funksjon
Kurvevalg basert på:	
Proporsjonal hasard (PH)	Testing av proporsjonal hasard-antagelsen gjennom log-kumulativt hasardplott og Schoenfeld residualplott. Plottene er vist i Appendiks 3.
Accelerated failure time (AFT)	Testing av om accelerated failure time (AFT) modell er passende gjennom Quantile-Quantile-plott. Plott er vist i Appendiks 3.
Vurdering av ekstrapolering	AIC, BIC, visuell inspeksjon og resultater fra andre studier ga grunnlag for kurvevalg, se Appendiks 3

AZ mener at log-kumulativ hasard plott og Schoenfeld residualer for OS indikerer at PH antakelsen holder. Schoenfeld residualene viser ikke en trend over tid, men har noen små variasjoner. Log-kumulativt hasardplott viser også relativt parallelle linjer ifølge AZ. Den statistiske testen for ikke-proporsjonalitet kunne ikke avvise nullhypotesen ($p\text{-verdi}=0,309$). AZ har også fremlagt kvantil-kvantil plott, den viser en rett linje, som indikerer at AFT modeller er passende. Basert på dette velger AZ å framskrive OS samlet.

Videre har AZ valgt å sammenligne Weibull, log-logistisk, generalisert gamma og gamma funksjoner, som viste best statistisk tilpasning (AIC og BIC). Disse funksjonene ble undersøkt visuelt og ved å se på estimert 5-års overlevelse i komparatorarmen. AZ mener at Weibull og generalisert gamma er utelukket fordi 5 års overlevelse er lavere enn spennet deres klinikere mener er sannsynlig (10-20 %). Av samme årsak mener AZ at gamma er et konservativt valg. Derfor benytter AZ log-logistisk framskrivning i sin grunnanalyse. Tabell 14 viser estimert 5-års overlevelse basert på andre interimsanalyse.

De diagnostiske testene, samt den visuelle vurderingen og kliniske valideringen AZ har gjort er basert på datakuttet fra mars 2024. Dataene fra andre interimsanalyse, mars 2025, er levert i oppdatert modell, men er ikke vurdert ytterligere av AZ. Generelt estimerer framskrivningskurvene høyere 5-års overlevelse i den oppdaterte modellen til AZ. Med det nyeste datakuttet estimeres 5-års overlevelse for pasienter i intervensjonsarmen til 23 % ved bruk av log-logistisk framskrivning. For komparatorarmen er det tilsvarende tallet 18 %. Tabellen nedenfor viser ulike framskrivningsmodeller sett i sammenheng med KM data for komparatorarmen basert på det nyeste datakuttet.

Tabell 14. Estimert 5-års overlevelse med ulike framskrivningskurver, komparatorarm, datakutt mars 2025

Months					
Distribution	12	24	36	48	60
KM-data	81 %	56,1 %	35,1 %	-	-
Weibull	82,79 %	56,58 %	35,22 %	20,03 %	10,10 %
Log-logistisk (AZ grunnanalyse)	82,38 %	54,70 %	36,50 %	25,28 %	17,97 %
Generalisert gamma	82,40 %	55,66 %	35,62 %	21,87 %	12,67 %
Gamma	82,43 %	55,70 %	35,59 %	21,78 %	12,56 %
Log-normal	80,02 %	54,42 %	38,60 %	28,22 %	20,86 %

DMPs vurdering

Resultatene fra den andre interimanalysen i DB06-studien viser at T-DXd gir en statistisk signifikant forbedring i totaloverlevelse sammenlignet med kjemoterapi i ITT-populasjonen.

Basert på innsendt dokumentasjon vurderer DMP at behandling med T-DXd kan gi forbedret OS sammenlignet med standard kjemoterapi også i norsk klinisk praksis. Størrelsen av denne effekten er imidlertid svært usikker, ettersom majoriteten av pasienter med HER2-lav sykdom allerede mottar T-DXd i senere behandlingslinjer. Dette begrenser overførbarheten fra studien til norsk klinisk praksis.

I Nasjonalt handlingsprogram for brystkreft er T-DXd anbefalt som behandlingsalternativ for pasienter med HER2-lav metastatisk brystkreft etter gjennomgått behandling med kjemoterapi (2). Data fra Destiny-Breast04 studien dokumenterer en klinisk relevant forbedring i både PFS og OS når T-DXd benyttes i senere behandlingslinjer (etter førstelinje kjemoterapi). Destiny-Breast06-studien viser også effekt på både PFS og OS når T-DXd brukes i tidligere behandlingslinjer (før kjemoterapi), men det er usikkert om denne bruken vil gi ytterligere overlevelsesgevinst for pasienter med HER2-lav sykdom utover dagens praksis, hvor T-DXd allerede er etablert i senere linjer.

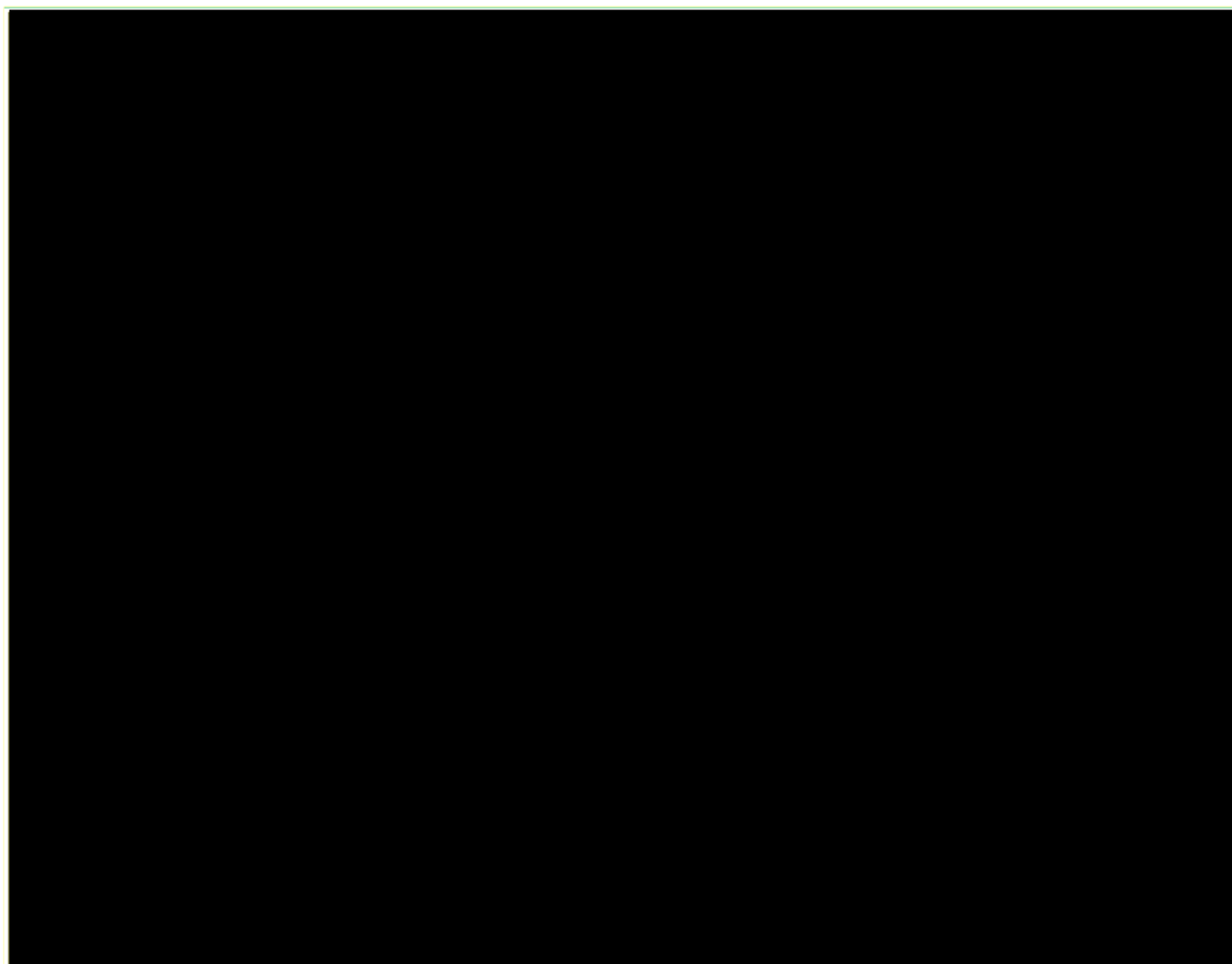
DMP vurderer at DB06-studien dokumenterer en klinisk relevant effekt på både PFS og OS. Forskjeller i etterfølgende behandling mellom DB06-studien og norsk klinisk praksis forventes imidlertid å påvirke overførbarheten av den relative effektstørrelsen på OS til norsk populasjon. I DB06-studien mottok om lag [redacted] av pasientene i kontrollarmen T-DXd som etterfølgende behandling, mens andelen i norsk klinisk praksis anslås å være rundt 80 %. Den relative effekten, i form av forventet overlevelsesgevinst, vurderes derfor å være lavere i en norsk populasjon enn i studiepopulasjonen, som følge av utbredt bruk av T-DXd i senere behandlingslinjer. For pasienter med HER2-ultralav sykdom vurderes relative OS-data fra DB06-studien å være mer overførbare til norske forhold, ettersom T-DXd i senere linje per i dag ikke er etablert behandling i denne pasientgruppen.

AZ leverte en ny modell med oppdaterte OS data 13.10.25. Som nevnt tidligere ble det ikke levert nye diagnostiske plott eller antagelser om kurvevalg. DMP legger til grunn oppdaterte OS data og forutsetter at antagelser om kurvevalg og diagnostiske plott er som i opprinnelig dokumentasjon.

Modellen som AZ har levert, gir mulighet til å modellere behandlingsarmene både avhengig og uavhengig av hverandre, noe som er en styrke. DMP er enige med AZ i at enkelte analyser av data kan støtte antakelsen om proporsjonal hasard (PH). Det finnes også argumenter som taler mot en slik tilnærming. Samlet modellering av OS er en svært sterk antakelse som begrenser valg av funksjonsformer og reduserer fleksibiliteten i modellen. Sett i et livstidsperspektiv er det dessuten begrenset med kliniske data tilgjengelig for å underbygge PH-antakelsen. Log-kumulativt hasard-plott viser kryssende kurver og linjer, noe som indikerer at behandlingsarmene bør framskrives individuelt. Det finnes imidlertid sterke argumenter for å legge mindre vekt på optimal statistisk tilpasning til studiedata i denne saken, ettersom komparatorarmen ikke er representativ for norsk klinisk praksis grunnet den lave andelen pasienter som mottok T-DXd som påfølgende behandling i DB06-studien. Dersom log-logistisk framskrivning benyttes, som er AZs foretrukne valg, vil overlevelsen i komparatorarmen i den helseøkonomiske modellen sannsynligvis underestimere forventet overlevelse for norske pasienter. DMP vurderer at dette gir grunnlag for å velge en mer optimistisk framskrivningskurve for komparatorarmen. For å få et bedre grunnlag for vurderingen, ba DMP AZ om OS-data spesifikt for pasientene som fikk T-DXd som etterfølgende behandling, da denne gruppen trolig er mer representativ for pasientene i norsk klinisk praksis. Disse dataene ble imidlertid ikke levert, noe som gjør det utfordrende å estimere den forventede overlevelsesgevinsten.

DMP støtter AZs valg av log-logistisk funksjon i intervensjonsarmen, da denne både har god statistisk tilpasning og fremstår som klinisk plausibel. Når det gjelder komparatorarmen, har DMP undersøkt alle tilgjengelige kurvealternativer levert i modellen. Det har vist seg utfordrende å identifisere framskrivningsvalg som er fullt ut representative for norsk klinisk praksis.

Ettersom det vurderes som viktigere at overlevelsesgevinsten i modellen samsvarer med forventet overlevelse i virkeligheten enn at den har optimal statistisk tilpasning, har DMP valgt å vektlegge ekstern validitet ved valg av framskrivningsfunksjon for komparatorarmen. Derfor har DMP i dette tilfellet valgt å tilpasse framskrivningskurvene avhengig av hverandre, slik AZ har gjort, hvilket innebærer at behandling er inkludert som et kovariat. Imidlertid har DMP valgt å endre framskrivningsfunksjonen i komparatorarmen fra log-logistisk til log-normal. Denne metodiske tilnærmingen er ikke standard praksis, men DMP vurderer at tilnærmingen i denne spesifikke saken gir en riktigere framstilling av den forventede overlevelsesgevinsten. Dette samsvarer med vurderingen til medisinske fageksperter, som mener at tidspunktet for når T-DXd gis (nåværende eller neste behandlingslinje) ikke påvirker langtidsoverlevelsen. DMPs hovedanalyse er presentert i Figur 8 og Tabell 15.



Tabell 15. 5-års overlevelse i intervensjonsarm og komparatorarm, DMPs valgte framskrivning

Health technology	1	2	3	4	5
Trastuzumab deruxtecan	86,5%	62,4%	44,2%	31,8%	23,2%
Investigator's choice	80,0%	54,4%	38,6%	28,2%	20,9%

DMP velger i tillegg å presentere en scenarioanalyse som er mer i tråd med studiedata med hensyn til effekt og kostnader.

Den gjeldende indikasjonen omfatter også pasienter som er HER2-ultralave. Disse pasientene har per i dag ingen tilgang på behandling med T-DXd i senere behandlingslinjer. DMP vurderer at det også er behov for en egen analyse av denne subgruppen. Begge analysene presenteres i kapittel 4.2.1.

DMPs konklusjon om framskrivning av OS

DMP godtar ikke AZs framskrivning av OS og endrer følgende:

Intervensjonsarmen og komparatorarmen framskrives avhengig av hverandre, med log-logistisk framskrivning i intervensjonsarmen og log-normal framskrivning i komparatorarmen.

Scenarioanalyser som hensyntar intern validitet og HER2-ultralav subgruppe inkluderes.

3.6.1.3 Subgrupper

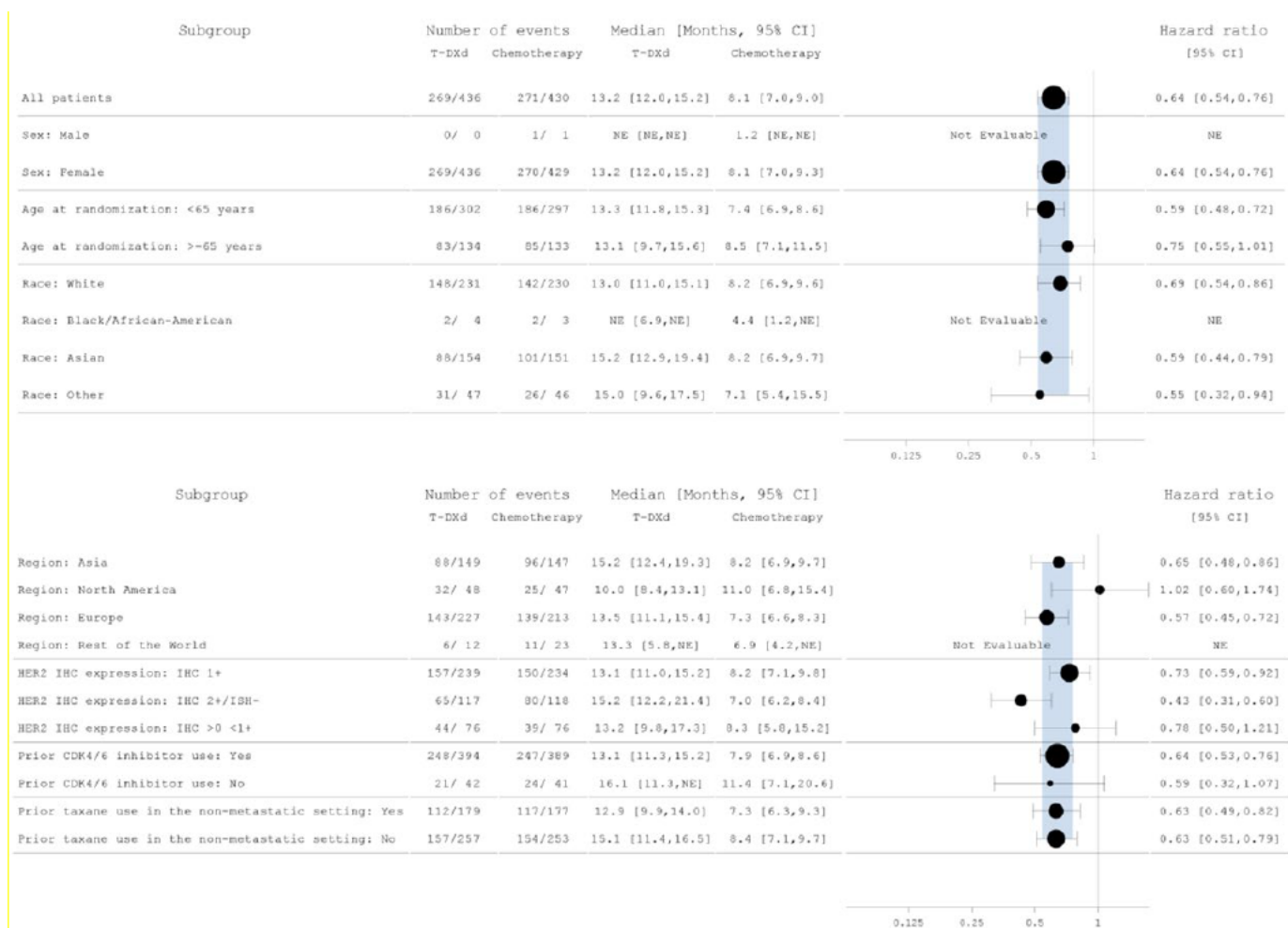
Klinisk dokumentasjon

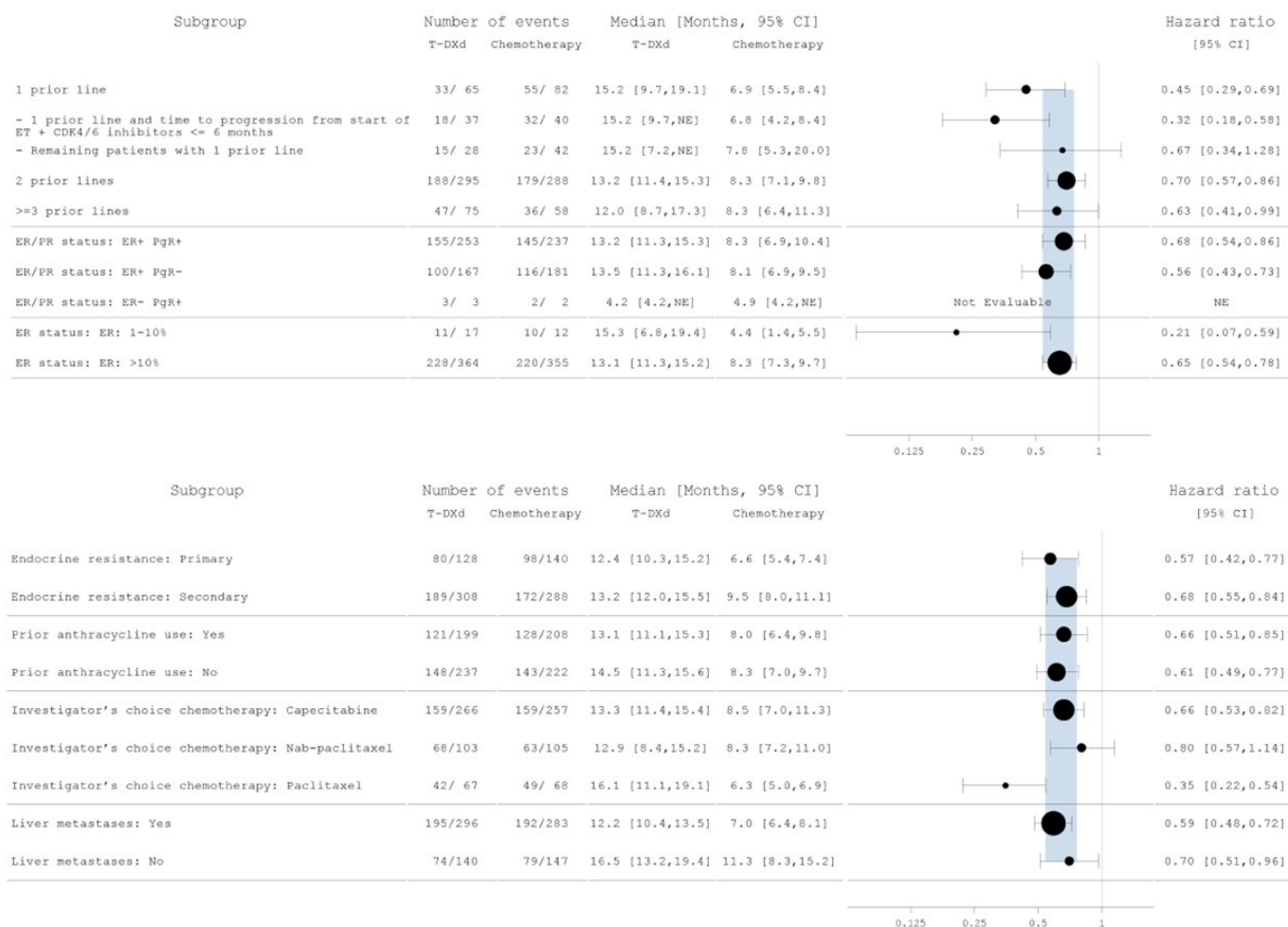
Figur 9 viser et balansediagram «forestplot» for PFS vurdert ved BICR for ulike subgrupper i ITT-populasjonen. Samlet viser subgruppeanalysene konsistente resultater med behandlingsfordel for T-DXd på tvers av de fleste undergrupper.

Effekten på PFS viste en behandlingsfordel for T-DXd uavhengig av HER2-ekspresjonsnivå (inkludert HER2-lav og HER2-ultralav), tidligere bruk av CDK4/6-hemmer, bruk av taksaner i ikke-metastatisk setting og antall tidligere endokrine behandlingslinjer i metastatisk setting (se Figur 9).

Subgruppeanalysene viste også en behandlingsfordel uavhengig av moderat nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Pasienter med alvorlig nyresvikt eller moderat/alvorlig leversvikt var ikke inkludert i studien (5).

Resultatene fra primæranalysen indikerer at effekten av T-DXd i HER2-lav og HER2-ultralav-populasjonen er sammenlignbar med den som er observert i ITT-populasjonen for sentrale utfallsmål som PFS, OS, objektiv responsrate (ORR) og varighet av respons (DoR) (Se Appendix 2). I HER2-ultralav-populasjonen viser imidlertid resultatene for de sentrale endepunktene ikke statistisk signifikans. Den numeriske forskjellen fremstår likevel som klinisk relevant og samsvarer med effekten observert i de øvrige populasjonene (5).





Figur 9 Forestplot av progresjonsfri overlevelse (PFS) vurdert ved blindet uavhengig sentral vurdering (BICR) - subgrupper i ITT-populasjon (5).

DMPs vurdering

Subgruppeanalysene fra studien demonstrerer en konsekvent og gjennomgående behandlingseffekt av T-DXd i favør av intervensjonen sammenlignet med kontrollarmen, uavhengig av variasjoner i pasientkarakteristika. Dette understøtter en robust behandlingseffekt på tvers av de analyserte undergruppene.

Effektdataene for HER2-lav og HER2-ultralav samsvarer med resultatene i ITT-populasjonen. For HER2-lav-populasjonen ble det vist en statistisk signifikant forbedring i PFS sammenlignet med kjemoterapi, og resultatene for HER2-ultralav viste en numerisk effekt i samme retning. Indikasjonen som er godkjent av EMA omfatter hele ITT-populasjonen, inkludert både HER2-lav og HER2-ultralav sykdom.

Pasientkarakteristika i HER2-ultralav-gruppen vurderes som godt balansert mellom armene, med sammenlignbar fordeling av alder, ECOG-status, metastasemønster, tidligere behandling og behandlingslinje. Det foreligger imidlertid mindre forskjeller mellom armene, herunder en noe høyere andel pasienter med de-novo metastatisk sykdom og en høyere andel med CNS-metastaser i kontrollarmen (Se Appendiks 1).

For pasienter med HER2-ultralav metastatisk brystkreft har DMP presentert en scenarioanalyse. Bakgrunnen er at pasienter med HER2-ultralav sykdom per i dag ikke har tilgang til T-DXd i senere behandlingslinjer, og forutsetningene i DMPs hovedanalyse vurderes derfor ikke å være fullt ut dekkende for denne pasientgruppen. Randomiseringen i DB06 studien var stratifisert blant annet etter HER2-status, og armene i HER2-ultralav-gruppen fremstår som tilstrekkelig balansert med hensyn til viktige prognostiske faktorer. Dette gir et rimelig grunnlag for å presentere en scenarioanalyse for denne undergruppen.

3.6.2 Uønskede medisinske hendelser

Innsendt klinisk dokumentasjon

Dokumentasjonen for sikkerheten av T-DXd er basert på pivotalstudien DB06 og et utvidet datasett (All tumours pool, ATT pool) som inkluderte 2335 pasienter behandlet med 5,4 mg T-DXd /kg intravenøst hver tredje uke (5).

Alle pasienter i DB06 studien opplevde minst en bivirkning (AE). De vanligste behandlingsrelaterte bivirkningene i DB06 for T-DXd armen var kvalme (71,1 %), fatigue/astheni (52 %, samlet), oppkast (37,3 %), alopeci (36,1 %), anemi (35,3 %) og nøytropeni (35,1 %). Forekomsten av disse bivirkningene samsvarer med det som er observert i det utvidede sikkerhetsdatasettet (ATT Pool). Bivirkninger av grad 3 eller høyere forekom hos 52,8 % av pasientene i T-DXd-armen og hos 44,4 % av pasientene i kjemoterapiarmen. De tre hyppigst rapporterte bivirkningene av grad 3 eller høyere i begge behandlingsgrupper var nøytropeni, leukopeni og anemi (3).

Alvorlige bivirkninger av spesiell interesse etter behandling med T-DXd er interstitiell lungesykdom (ILD) / pneumonitt og redusert venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (LVEF). ILD/pneumonitt forekom hos over 10 % av pasientene i T-DXd-armen og klassifiseres dermed som en svært vanlig bivirkning. Behandlingsavbrudd (grunnet bivirkninger) ble observert hos 14,1 % av pasientene i T-DXd-armen, sammenlignet med 9,8 % i komparatorarmen. Hovedårsaken til seponering i T-DXd-armen var ILD/pneumonitt, som sto for 8,8 % av tilfellene. Hematologisk toksisitet førte sjelden til behandlingsavbrudd i den pivotale studien; det ble rapportert tre tilfeller av seponering grunnet trombocytopeni og ett tilfelle grunnet anemi i T-DXd-armen. I kjemoterapiarmen ble det kun rapportert ett behandlingsavbrudd relatert til hematologisk toksisitet (nøytropeni). Dette er i samsvar med funnene i ATT pool (5).

Innsendt helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske modellen inkluderer uønskede hendelser fra DB06. AZ har inkludert de som inntreffer hos minst 2 % av pasientene i en av behandlingsarmene og som har en alvorlighetsgrad på 3 eller høyere. I tillegg har AZ inkludert interstitiell lungesykdom og redusert ejeksjonsfraksjon i venstre ventrikkelen siden disse uønskede hendelsene var av særskilt interesse i DB06. AZ har ikke inkludert nyttetap som følge av uønskede hendelser i den helseøkonomiske modellen, da de mener dette fører til en dobbelttelling når behandlingsspesifikke nyttevekter fra studien brukes. Dette er drøftet i Kap. 3.6.3. AZ har inkludert kostnader som følge av uønskede hendelser i den helseøkonomiske modellen. Kostnader er presentert i Kap. 3.7.5.

DMPs vurdering

EMA har vurdert at sikkerhetsprofilen til T-DXd er akseptabel sett opp mot forventet nytte gjennom prosedyren for innvilgelse av markedsføringstillatelse. Forskjeller mellom intervensjon og komparator i forekomst av bivirkninger med særlig betydning for livskvalitet og/eller ressursbruk, og hvordan dette ivaretas i den helseøkonomiske modellen, er det som er mest relevant for metodevurderingen. Data fra DB06-studien viser at det generelt ble rapportert en høyere forekomst av bivirkninger i T-DXd-armen sammenlignet med kjemoterapi, inkludert flere hendelser med alvorlige bivirkninger. Dette kan potensielt ha negativ innvirkning på pasientenes helse- og livskvalitet under behandling. Den mest

alvorlige risikoen forbundet med behandling med T-DXd er interstitiell lungesykdom (ILD)/pneumonitt, som vurderes som den mest alvorligste behandlingsrelaterte risikoen.

Basert på innspill fra de medisinske fagekspertene med erfaring fra bruk av T-DXd i norsk klinisk praksis, fremkommer det likevel at pasientene generelt tolererer behandlingen godt, og at enkelte har stått på behandlingen over lengre tid. Det er et fåtall som ikke tolererer behandlingen, men det er ukjent hvorfor. Det rapporteres videre at ved mistanke om pneumonitt, inkludert asymptomatiske funn ved radiologisk bildeundersøkelse, seponeres behandlingen med T-DXd umiddelbart i tråd med gjeldende praksis for å redusere risiko for alvorlig forløp.

I og med at livskvalitet er målt i studien, er det sannsynlig at nyttetap forbundet med uønskede hendelser er fanget opp i målingene som allerede er gjort. Inkludering av nyttetap vil i så fall føre til dobbelttelling av nyttetapet. Siden nyttevektene brukes i begge armer, og lignende uønskede hendelsene er forventet i begge armer, så vil ekskludering av nyttetap gjelde i begge armer. DMP legger derfor til grunn at nyttetap allerede er inkludert i nyttevektene som benyttes i den helseøkonomiske modellen, uavhengig av om behandlingsspesifikke nyttevekter benyttes eller ikke.

DMPs konklusjon om uønskede medisinske hendelser

DMP legger til grunn det samme som AZ med hensyn til hvordan bivirkninger er inkludert i den helseøkonomiske modellen

3.6.3 Livskvalitet

Innsendt klinisk dokumentasjon

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

Data for helserelatert livskvalitet ble innsamlet direkte i DB06, den samme kliniske studien som ligger til grunn for effektdataene for T-DXd og denne metodevurderingen. Livskvalitetsdata ble innhentet ved bruk av følgende spørreskjemaer: EQ-5D-5L, EORTC QLQ-BR45 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. EORTC QLQ-BR45 og EORTC QLQ-C30 var sekundære utfallsmål, mens EQ-5D-5L ble definert som et eksplorativt utfallsmål. Resultatene fra EQ-5D-5L ble konvertert til EQ-5D-3L ved hjelp av Hernandez Alava-metoden (7).

EQ-5D-5L skjema ble gitt til pasientene i DB06 før infusjon på syklus 1, dag 1 (baseline), og deretter hver 3. uke på dag 1 (± 3 dager) av hver syklus til progresjon på første etterfølgende behandling (PFS2). Skjemaet ble også utfyllt ved avslutning av behandlingen og dersom pasienten avbrøt behandlingen av andre årsaker enn progressiv sykdom (8). Etterlevelse for utfylling av spørreskjemaene var rundt 60 % i begge behandlingsarmene, med en tendens til lavere etterlevelse over tid. En fullstendig oversikt over etterlevelse er vist i Appendiks 4.

I regresjonsmodellene som er brukt for å beregne koeffisienter for nyttevekter inkluderte AZ EQ-5D-5L data fra alle målingene i studien (ITT populasjonen). De benyttet en lineær mixed model med unstructured correlation matrix for å ta hensyn til korrelasjon mellom målingene for hver enkelt pasient. AZ har levert seks modeller, men kun to av dem inkluderer progresjonsstatus som kovariat. Den ene inkluderer kun progresjonsstatus som kovariat, mens den andre inkluderer både progresjonsstatus og planlagt behandling (om pasienten er på behandling eller ikke). Resultatene fra de to regresjonsmodellene er vist i Appendiks 4.

Manglende data ble håndtert som en del av de statistiske metodene som ble brukt for å evaluere HRQoL. Modellene antar at manglende data er «missing at random» (MAR), hvilket betyr at sannsynligheten for at en verdi mangler er knyttet til de observerte dataene, men ikke til verdien av de

manglende dataene i seg selv. I en lineær mixed model, under MAR-antakelsen, blir manglende verdier predikert ved bruk av informasjon fra de observerte verdiene. AZ oppgir at det var en økende mengde manglende data over tid i studien, noe som beskrives som forventet i palliative onkologistudier. AZ har også levert en figur som viser utviklingen av manglende data over tid, denne er lagt ved i Appendiks 4.

Innsendt helseøkonomisk modell

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

Modellen har 2 stadier der nyttevekter er benyttet: progresjonsfri og progredierte sykdom, med mulighet for å skille på om pasienten er på behandling. Den helseøkonomiske modellen gir derfor flere muligheter for å modellere helserelatert livskvalitet:

1. Livskvalitetsvekter knyttet til helsetilstandene progresjonsfri og progredierte sykdom i modellen, avhengig av behandling.
2. Livskvalitetsvekter knyttet til helsetilstandene progresjonsfri og progredierte sykdom i modellen, uavhengig av hvilken behandling som ble gitt i helsetilstanden progresjonsfri.
3. En kombinasjon der progresjonsfri er avhengig av behandling, mens progredierte sykdom er uavhengig av behandling. Denne er benyttet i AZ sin grunnanalyse og er presentert i Tabell 16.

Tabell 16. Nyttevekter som er brukt i modellen

Helsetilstand	Nyttevekt	Referanse
Progresjonsfri, T-DXd	0,802400 (0,7865, 0,8183)	DB06 (Data on file)
Progresjonsfri, ICC	0,755700 (0,7390, 0,7725)	
Progredierte sykdom, T-DXd	0,738600 (0,7242, 0,7530)	
Progredierte sykdom, ICC	0,738600 (0,7242, 0,7530)	

Key: T-DXd: trastuzumab deruxtecan, ICC: Investigator's choice chemotherapy (6).

Nyttevektene som er benyttet i modellen er hentet fra regresjonsanalysene beskrevet tidligere, og kommer fra DB06, den samme studien som effektdataene er basert på. AZ argumenterer for bruk av behandlingsspesifikke nyttevekter i progresjonsfri helsetilstand, basert på påståtte forskjeller i behandlingsarmene som følge av responsrate og uønskede hendelser.

Nyttetap forbundet med bivirkninger er inkludert i nyttevektene, som følge av at livskvaliteten er målt i den kliniske studien, og er ikke modellert i tillegg. Nyttetap er likevel lagt inn som en mulighet i modellen, og er basert på målinger fra DB04 og DB06.

Nyttevektene er konvertert til EQ-5D-3L med verdsettet fra UK og er aldersjustert basert på studien fra Stavem.

DMPs vurdering

Den innsendte dokumentasjonen gir en god beskrivelse av hvordan helserelatert livskvalitet (HRQoL) ble målt og analysert i DB06-studien, samt hvordan nyttevekter ble beregnet og implementert i den helseøkonomiske modellen. Dokumentasjonen er i tråd med DMPs retningslinjer, men enkelte svakheter og usikkerheter knyttet til behandlingsspesifikke nyttevekter må adresseres.

Det er en styrke at livskvalitetsdata i modellen er hentet direkte fra DB06-studien, det sikrer konsistens mellom kliniske og økonomiske data. Bruken av EQ-5D-5L og konvertering til EQ-5D-3L er i tråd med DMPs retningslinjer på innsendelsestidspunktet. Den statistiske modellen er godt beskrevet, med tydelig valg av kovariater og bruk av AIC og BIC for modellseleksjon. Dette sikrer at analysen tar hensyn til korrelasjon i dataene.

Grunnen til manglende spørreskjemaer i DB06-studien er ikke dokumentert, noe som skaper usikkerhet rundt representativiteten av HRQoL-dataene. I tillegg var DB06 en åpen studie, der både pasienter og behandlere visste hvilken behandling som ble gitt. Dette gir risiko for skjevhet i pasientrapporterte utfallsmål, da pasientenes forventninger til behandlingen kan ha påvirket svarene.

Ifølge DMPs retningslinjer godtas det som hovedregel ikke behandlingsspesifikke nyttevekter. Ulike behandlingsspesifikke nyttevekter bør ha en klinisk forklaring, og forskjeller bør være vist i kliniske studier. DMP mener at behandlingsspesifikke nyttevekter ikke er tilstrekkelig begrunnet, særlig fordi det er en åpen studie, som ikke er egnet til å dokumentere forskjeller i behandlingsarmene. 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.

I tillegg er det forventet at en høy andel av pasientene i komparatorarmen vil få T-DXd som etterfølgende behandling, noe som med samme argumentasjon vil medføre at pasientene i komparatorarmen har høyere nyttevekter enn de i intervensjonsarmen i progrediert helsestadium.

DMP velger derfor i egen hovedanalyse å benytte nyttevektene fra det firmaet har kalt modell 1, som kun bruker progresjonsstatus som uavhengig variabel. I modell 1 er nyttevekten for progresjonsfri og progrediert sykdom hhv. 0,78 og 0,74. DMP er enige med AZ om at nyttetap forbundet med bivirkninger kan ekskluderes, siden det er fanget opp i målingene som er utført i samme studie.

I oppdatert modell av 13.10.25 har AZ levert mulighet for bruk av nye norske tariffer for nyttevekter og normdata for EQ-5D-5L. Etter DMPs retningslinjer skal disse benyttes i nye innsendelser etter 1. september 2025. I og med at dokumentasjonspakken ble sendt DMP før dette, er det fremdeles verdisatt fra UK som benyttes i hovedanalysen, men DMP inkluderer en scenarioanalyse med norske nyttevekter.

DMPs konklusjon om livskvalitet

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

Samlede nyttevekter for både progresjonsfri og progrediert helsestadium, uavhengig av behandling. Scenarioanalyse med norske tariffer og normdata for EQ-5D-5L.

3.7 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell

3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

Innsendt dokumentasjon

Legemiddelprisene i AZ sin innsendte grunnanalyse er basert på apotekets maksimale utsalgspris (maksimal AUP) uten merverdiavgift (mva.), slik gjeldende retningslinjer krever. Tabellen under oppsummerer forutsetningene AZ har lagt til grunn i sin analyse for beregning av legemiddelkostnad av T-DXd og utprøvers valg av kjemoterapi (ICC). DMP har oppdatert kostnader i tabellen til gjeldende prisnivå.

For T-DXd er doseringen modellert som milligram per kilogram kroppsvekt (mg/kg), mens de øvrige legemidlene i analysen er modellert som milligram per kvadratmeter kroppsoverflate (mg/m²). Kapecitabin administreres som tabletter daglig, mens de andre legemidlene gis intravenøst hver tredje uke, tilsvarende én behandlingssyklus. Gjennomsnittlig kroppsvekt og kroppsoverflate er basert på data fra AZ, som har antatt en gjennomsnittlig vekt på 65,1 kg og en gjennomsnittlig kroppsoverflate på 1,695 m².

AZ legger til grunn at det vil være deling av hetteglass, men 50 % svinn, på bakgrunn av påstått klinisk praksis i Norge. Kostnadene per syklus, som presenteres i Tabell 17, reflekterer denne antagelsen om svinn og deling. Relativ doseintensitet for T-DXd og legemidlene som inngår i ICC er basert på DB06.

Tabell 17. Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva.

Behandling	Pakningsstørrelse og form	Dose (mg)	Kostnad pr. pakning (NOK)	Relativ doseintensitet (RDI)	Fordeling i behandlings-arm	Kostnad pr. syklus (NOK)
T-DXd	1 hetteglass 100 mg	5,4 mg/kg	17 432*	92,9 %	100 %	64 776
ICC					100 %	
Kapecitabin	60 tabletter 150 mg	1 250 mg/m ²	290	87,1 %	59,8 %	1 511
	120 tabletter 500 mg		1 755			
Nab-Paklitaksel (Abraxane)	1 hetteglass 100 mg	239 mg/m ²	2 628	92,2 %	15,8 %	11 287
Paklitaksel	1 hetteglass 30 mg	144 mg/m ²	1 046	82,3 %	24,4 %	8 531
	100 mg		3 427			
	150 mg		5 116			
	300 mg		10 202			

*Oppdatert pris ihht. legemiddelsøk

DMPs vurdering

Kostnadene for legemidlene i analysen er beregnet med utgangspunkt i maksimal AUP uten mva. og doseringen er modellert basert på relevante parametere for hvert legemiddel. Disse parameterne har direkte innvirkning på doseringen og dermed kostnadene, da de avgjør hvor stor mengde legemiddel som skal administreres per syklus. I tillegg påvirker de potensielt hvor mange hetteglass som må brukes i behandlingen.

DMP mener at det i praksis sjelden forekommer deling av hetteglass for legemidler som administreres intravenøst (ID2022_054). Dette støttes av de medisinske fagekspertene, som har opplyst at hetteglassdeling av T-DXd ikke praktiseres i norsk klinisk praksis. På bakgrunn av dette antar DMP at det vil være 100 % svinn, noe som innebærer at administreringen av legemidlet rundes opp til nærmeste hele hetteglass. DMP er enig i metodikken AZ har brukt for å beregne antall milligram som administreres basert på RDI (Relative Dose Intensity). Med disse forutsetningene har vekt og kroppsoverflate mindre betydning. Den helseøkonomiske modellen produserer samme resultat med

vekt mellom 56 og 74 kg, gitt ingen hetteglassdeling. Kroppsoverflate påvirker IKER, men i svært liten grad, siden det påvirker begge behandlingsarmer (i påfølgende behandling). DMP har derfor ikke vurdert disse tallene opp mot norsk klinisk praksis, og lagt til grunn AZs data.

Videre har DMP mottatt innspill fra medisinske fageksperter om at legemiddelfordelingen i komparatorarmen som AZ har presentert, ikke fullt ut reflekterer norsk praksis. En mer korrekt fordeling er at 40 % av pasientene mottar taksaner (paklitaksel/nab-paklitaksel), 40 % mottar antrasykliner, og 20 % mottar kapecitabin.

Ulik fordeling av kjemoterapi i komparatorarmen i norsk klinisk praksis, sammenlignet med firmaets grunnanalyse, kan potensielt påvirke IKER. Det som skiller seg ut ifølge de medisinske fagekspertene er lavere andel kapecitabin og at en stor andel får antrasykliner. Kapecitabin er et rimelig legemiddel, i tillegg administreres det oralt som betyr at det ikke vil være knyttet kostnader til selve administreringen. Antrasykliner administreres derimot intravenøst, og særlig den liposomale varianten er mer kostbar enn kapecitabin. I sum vurderer DMP at kostnaden i komparatorarmen er underestimert. Denne problemstillingen forekommer imidlertid også i intervensjonsarmen. AZ har inkludert en stor andel kapecitabin som etterfølgende behandling for pasienter i intervensjonsarmen, mens antrasykliner ikke er inkludert. DMP mener derfor at kostnadene for etterfølgende behandling i intervensjonsarmen også er underestimert.

DMP har undersøkt effekten av å redusere bruken av kapecitabin og introdusere antrasykliner i komparatorarmen og som etterfølgende behandling i intervensjonsarmen. Dette hadde liten innvirkning på IKER. Av pragmatiske årsaker har DMP valgt å benytte fordelingen av legemidler i ICC og etterfølgende behandling fra DB06 i sin egen hovedanalyse, men påpeker at legemiddelkostnadene kan være noe høyere i begge behandlingsarmer.

DMPs konklusjon om legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

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

Oppdatering av legemiddelkostnaden for T-DXd

Svinn inkluderes

3.7.2 Andre relevante legemiddelkostnader

Innsendt dokumentasjon

AZ baserer sin modell på data fra DB06-studien og tilpasser denne til norsk klinisk praksis. I modellen antar AZ at [REDACTED] av pasientene i intervensjonsarmen og [REDACTED] pasientene i komparatorarmen vil motta påfølgende behandling (basert på data fra det oppdaterte datakuttet 13.10.25). Kostnader relatert til påfølgende behandling er beregnet ved å multiplisere andelen pasienter som mottar hver type behandling med gjennomsnittlig behandlingstid for den aktuelle behandlingen.

Det bemerkes at en pasient kan motta mer enn én linje påfølgende behandling, noe som medfører at den totale andelen overstiger 100 %. Tabellen nedenfor oppsummerer kostnadene knyttet til andre relevante legemidler som inngår i analysen. Kostnadene for disse legemidlene er modellert med en antakelse om 50 % svinn ved beregning av legemiddelkostnadene per syklus.

Tabell 18. Kostnader relatert til etterfølgende behandling (6).

Legemidler	Pakningsstørrelse og form	Dose (mg)	Kostnad pr. pakning (NOK)	Kostnad pr. syklus (NOK)
Kapecitabin	150 mg 60 tabletter	1 250 mg/m ² 28/syklus	290	1 970
Eribulin	0,88 mg 1 hetteglass	1,2 mg/m ² 2/syklus	3 252	17 460
Paklitaksel	100 mg 1 hetteglass	175 mg/m ² 1/syklus	3 427	10 223
Vinorelbin	50 mg 1 hetteglass	60 mg/m ² 3/syklus	735*	5 552
T-DXd	100 mg 1 hetteglass	5,4 mg/kg 1/syklus	17 432*	65 504

*Oppdatert pris ihht. legemiddelsøk

DMPs vurdering

Legemiddelkostnadene i modellen samsvarer i stor grad med maksimal apotekutsalgspris (AUP), med unntak av pakningsprisene for T-DXd og vinorelbin. DMP har oppdatert pakningsprisen for vinorelbin og T-DXd i Tabell 18 og i den tilhørende modellen. En mer detaljert diskusjon av andelen pasienter som mottar påfølgende behandling, samt fordelingen av denne behandlingen, finnes i kapittel 3.4.3 og 3.5.3.

AZ har lagt til grunn at det vil være deling av hetteglass i 50 % av legemiddeladministreringene, slik som de la til grunn for T-DXd. Dette innebærer at svinn som følge av legemiddeladministrasjon reduseres med 50 %. DMP erfarer imidlertid at det i praksis ikke er deling av hetteglass, slik det også ble konkludert i ID2022_123. Derfor er svinn inkludert i analysen for legemidler som administreres intravenøst. For disse legemidlene er doseringen rundet opp til nærmeste hele hetteglass.

Når det gjelder kapecitabin, som administreres oralt, anser DMP at det kan være noe svinn. Imidlertid er kostnaden for kapecitabin relativt lav, og DMP har derfor valgt å ikke inkludere svinn i beregningen for dette legemiddelet.

DMPs konklusjon om andre relevante legemiddelkostnader

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

Oppdatering av legemiddelkostnadene for T-DXd og vinorelbin.

Svinn inkluderes i beregningen av kostnaden for legemidler som administreres intravenøst.

3.7.3 Administrasjonskostnader

Innsendt dokumentasjon

AZ har basert administrasjonskostnadene på data hentet fra DMPs enhetskostnadsdatabase. I henhold til denne databasen er kostnaden for oral administrasjon satt til 0, mens kostnaden for intravenøs (IV) administrasjon er beregnet til 3 368 kroner per administrasjon.

I modellen har AZ tatt hensyn til variasjoner i administrasjonsfrekvens for legemidler som inngår i etterfølgende behandling. Enkelte legemidler administreres to eller tre ganger per syklus, og dette er reflektert i modelleringen av de totale administrasjonskostnadene.

DMPs vurdering

AZs antagelser om administrasjonskostnader er i tråd med DMPs retningslinjer, og kostnadene for oral og intravenøs administrasjon er hentet fra DMPs enhetskostnadsdatabase. Kostnadene er imidlertid basert på 2022 data, DMP justerer derfor dette opp til 2025-kroner.

DMPs konklusjon om administrasjonskostnader

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som AZ, men endrer administrasjonskostnaden for IV til 3 738 NOK.

3.7.4 Kostnader ved uønskede hendelser

Innsendt dokumentasjon

AZ har sendt inn en oversikt over uønskede hendelser fra Destiny-Breast06 (DB06)-studien, som er vedlagt i Appendiks 6. De uønskede hendelsene er kategorisert basert på alvorlighetsgrad, der hendelser med CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) grad ≥ 3 , og som forekommer hos ≥ 2 % av pasientene i en av behandlingsarmene, er inkludert i analysen.

For å beregne kostnader knyttet til hver enkelt uønsket hendelse har AZ benyttet relevante DRG-koder (Diagnose Relaterte Grupper) som tilsvarer de respektive sykdomsområdene. I hovedsak er kostnadene knyttet til én poliklinisk konsultasjon per hendelse. Kostnadene per pasient er beregnet ved å multiplisere sannsynligheten for hver enkelt uønsket hendelse med kostnaden for hendelsen. Disse kostnadene er lagt inn i modellens første syklus.

Tabell 19. Totale kostnader relatert til uønskede behandlingsrelaterte hendelser, per pasient, i de to behandlingsarmene (6).

	Total kostnad (NOK)
T-DXd	3 663
Utprøvers valg av kjemoterapi (ICC)	1 901

DMPs vurdering

DMP vurderer at antagelsene som er brukt for de ulike uønskede hendelsene er rimelige og i tråd med tilgjengelig dokumentasjon.

Blant de uønskede hendelsene som er inkludert i analysen, skiller interstitiell lungesykdom og redusert ejeksjonsfraksjon seg ut med betydelig høyere kostnader, beregnet til over 70 000 kroner per hendelse. Redusert ejeksjonshastighet forekommer like mye i begge armer (0,7 %), mens interstitiell lungesykdom kun forekommer i intervensjonsarmen (1,4 %).

Medisinske fageksperter nevner pneumonitt som en potensielt alvorlig bivirkning, men dette er ikke inkludert i den helseøkonomiske modellen.

DMP bemerker at kostnadene knyttet til uønskede hendelser er relativt små og har begrenset innvirkning på resultatene av den helseøkonomiske analysen. På denne bakgrunn vurderer DMP at det ikke er nødvendig å gjøre endringer i hovedanalysen.

DMPs konklusjon om kostnader ved uønskede hendelser

DMP legger til grunn det samme som AZ.

3.7.5 Kostnader forbundet med helsestadier i helseøkonomiske modell

Innsendt dokumentasjon

AZ har valgt å bruke en lik frekvens for ressursbruk gjennom hele sykdomsforløpet, men har samtidig lagt til rette for å skille kostnadene mellom progresjonsfri og progrediert helsetilstand. Frekvensen for ressursbruk er basert på tidligere metodevurderinger og har blitt validert av kliniske eksperter.

Tabellen nedenfor oppsummerer frekvensen per syklus for de ulike ressursene, samt kostnadene knyttet til hver ressurs. 1 syklus er tre uker, en frekvens på 0,23 tilsvarer dermed 4 ganger årlig. Kostnadene er hentet fra DMPs enhetskostnadsdatabase og andre kilder.

Tabell 20. Behandlingskostnader per 3-ukers syklus tilknyttet de ulike helsestadiene (6).

Ressurs	Frekvens per syklus pre- og post-progresjon	Kostnad (NOK)	Kilde
Legebesøk spesialist/onkolog	0,23	1 319	NOMA enhetskostnadsdatabase. Enhetskostnader V1.4 [58]
Blodprøver	1,00	133	NOMA enhetskostnadsdatabase. Enhetskostnader V1.4 [58]
ECHO/MUGA-scanning, kardiologisk undersøkelse	0,23	6 030	Volvat: konsultasjon inkl EKG + EKKO [59]
CT-scanning	0,23	2 900	Evidia prislister [60]

DMPs vurdering

DMP viser til at de samme typene ressursbruk ble akseptert i en tidligere metodevurdering av T-DXd (ID2022_123), men bemerker at frekvensen i innsendt dokumentasjon denne gangen er noe annerledes. De medisinske fageksperter mener at ressursbruken reflekterer norsk klinisk praksis og er lik i begge armer. Kostnadene for ressursbruk er også relativt like den tidligere metodevurderingen, med unntak av noe høyere kostnad for EKG + EKKO og CT. DMP vurderer at disse kostnadsforskjellene er marginale og ikke har vesentlig påvirkning på analysen. Videre er det forventet liten forskjell i ressursbruk mellom progresjonsfri og progrediert sykdom.

DMP mener at «verdien av tid» som er lagt til grunn for legebesøk spesialist/onkolog ikke reflekterer kostnaden for denne ressursen best. DRG-kodeverket kan gi et riktigere anslag, for eksempel kode 930A «Poliklinisk konsultasjon vedr ondartet svulst i bryst». DMP velger derfor å benytte denne kostnaden, samt oppdaterer enhetskostnaden blodprøver til 2025 tall. Dette påvirker IKER lite.

DMPs konklusjon om kostnader forbundet med helsestadier

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som AZ, men endrer kostnaden for blodprøver til 148 NOK og for legebesøk spesialist/onkolog til 2 503 NOK.

3.7.6 Øvrige kostnader

Innsendt dokumentasjon

AZ har lagt til grunn en inflasjonsjustert engangskostnad ved livets slutfase på 67 459 kr, basert på DMPs enhetskostnadsdatabase. Kostnaden inntreffer ved død i modellen.

AZ har ikke lagt til grunn transportkostnader eller andre kostnader i analysen.

DMPs vurdering

DMP vurderer at AZs antagelse om en inflasjonsjustert engangskostnad ved livets på slutfase, basert på DMPs enhetskostnadsdatabase, er rimelig og i tråd med tidligere metodevurderinger. DMP oppdaterer enhetskostnaden, slik at den reflekterer år 2025.

DMP bemerker at transportkostnader og kostnader knyttet til reise ikke er inkludert i analysen. Selv om slike kostnader kan ha innvirkning på analysen i tilfeller der pasienter har behov for hyppigere transport til behandlingssted, vurderer DMP at dette ikke er relevant i den foreliggende analysen. Årsaken er at både intervensjonen, komparatorene og legemidlene som brukes i etterfølgende behandling administreres intravenøst, noe som krever at pasientene oppholder seg på sykehus uavhengig av behandlingsarm.

Videre er ressursbruken forventet å være lik mellom intervensjons- og komparatorarmen så lenge pasientene lever. Dette innebærer at behovet for transport ikke vil variere vesentlig mellom behandlingsalternativene. På bakgrunn av dette vurderer DMP at eksklusjonen av transportkostnader i analysen er rimelig, og at det ikke er nødvendig å inkludere disse kostnadene i hovedanalysen.

DMPs konklusjon om øvrige kostnader

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som AZ, men endrer kostnaden for livets slutfase til 73 118 NOK.

4. Analyseresultater

4.1 Kostnad-per-QALY analyse

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

AZ leverte ny modell 13.10.25, resultatet og analysene er basert på denne modellen.

4.1.1 Firmaets grunnanalyse

Tabell 21. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	T-DXd	Utprovers valg av kjemoterapi (ICC)	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 609 008	1 056 726	552 283
Totale QALYs	2,68	2,25	0,43
Totale leveår	3,48	3,02	0,46
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			1 275 433
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			1 203 448

4.2 DMPs hovedanalyse

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

- OS framskrives samlet med log-logistisk funksjon i intervensjonsarmen og log-normal funksjon i komparatorarmen.
- Like nyttevekter i samme helsetilstand for intervensjon og komparator.
- Ingen hetteglassdeling.
- Oppdaterte enhetskostnader for blodprøver, legebesøk/onkolog, IV administrasjonskostnader og kostnader forbundet med livets slutfase, samt oppdatert legemiddelkostnad for vinorelbin og T-DXd.
- Startalder i modellen er 61 år.

I tabellen under presenteres effekten av de ulike endringene DMP har gjort med utgangspunkt i AZs grunnanalyse. Effekten av de ulike endringene presenteres enkeltvis, ikke aggregert. Endring i de ulike forutsetningene kan påvirke hverandre i samme retning eller motvirke hverandre. Det er dermed ikke mulig å summere alle endringene i tabellen under.

Tabell 22. Enkeltvis virkning på IKER av endringene DMP gjør i AZs grunnanalyse, og som inngår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

Forutsetning	AZs grunnanalyse	DMPs hovedanalyse	Begrunnet i kapittel	IKER (± endring) (NOK)
IKER i AZs grunnanalyse				1 275 433
Alder	58,2 år	61 år	3.3.4	1 277 723 (+ 2 290)
Framskrivning OS	Avhengig modellering, log-logistisk i begge armer	Avhengig modellering, log-logistisk i intervensjonsarmen og log-normal i komparatorarmen	3.6.2	1 523 970 (+ 248 537)
Nyttevekter	Behandlings-spesifikke nyttevekter	Like nyttevekter i samme helsetilstand for intervensjon og komparator	3.6.3	1 524 885 (+ 249 452)
Enhetskostnader	Basert på 2022-tall	Oppdatert til 2025 og oppdatert pris for vinorelbine og trastuzumab deruksteran	3.7	1 253 625 (- 21 808)
Hetteglassdeling	50 %	0 %	3.7.1	1 308 106 (+ 32 673)

Resultater fra DMPs hovedanalyse:

Tabell 23. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	T-DXd	Utprovers valg av kjemoterapi (ICC)	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 695 552	1 143 902	551 650
Totale QALYs	2,64	2,35	0,29
Totale leveår	3,48	3,12	0,36
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			1 919 818
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			1 534 865

4.2.1 Analyser av usikkerhet

Scenarioanalyse

DMP ønsker å belyse usikkerhet knyttet til forutsetningene i analysen av kostnadseffektivitet som kan tenkes å ha betydning for beslutningen om T-DXd skal innføres eller ikke. En stor kilde til usikkerhet er langtidsoverlevelse, da kun en liten andel pasienter (cirka [REDACTED]) i komparatorarmen fikk T-DXd som påfølgende behandling i DB06, mens om lag 80 % av pasientene i norsk klinisk praksis forventes å motta T-DXd i en senere linje. DMPs hovedanalyse forsøker å ta hensyn til dette ved å velge framskrivinger som anses å være mer tilpasset forventet relativ effekt i norsk klinisk praksis, ved at overlevelsen i komparatorarmen på lang sikt vil konvergere med overlevelse i intervensjonsarmen.

Den første scenarioanalysen som presenteres er mer i tråd med studiedataene og legger til grunn at det kan være større overlevelsesgevinst i studiepopulasjonen, der færre pasienter mottok T-DXd som påfølgende behandling. I dette scenarioet er kostnadene for T-DXd som påfølgende behandling i komparatorarmen beregnet basert på andelen fra studiepopulasjonen som mottok T-DXd. Dette sikrer intern validitet, ved at modellerte effekt- og kostnadsdata følger studiedata.

Andre scenarioanalyser er beskrevet under tabellen.

Tabell 24: Scenarioanalyser på DMPs hovedanalyse basert på maksimal AUP uten mva.

	Parameter/ forutsetning	DMPs hovedanalyse	Scenario- analyse	IKER (± endring fra hovedanalyse) (NOK)	APT (± endring fra hovedanalyse) (QALY)
Resultat i DMPs hovedanalyse				1 919 818	16,4
1	Framskrivning av OS, påfølgende behandling i ICC	Ekstern validitet	Intern validitet	2 582 182 (+ 662 364)	16,6 (+ 0,2)
2	Subgruppe	ITT populasjonen	HER2-ultralave pasienter	2 056 600 (+ 136 782)	16,7 (+ 0,3)
3	Nyttevekter	UK tariff for EQ-5D-3L slik retningslinjene var på innsendingstidspunkt	Norsk tariff for EQ-5D-5L som ikke var gjeldende på innsendingstidspunkt	1 714 018 (- 205 800)	17,7 (+ 1,3)
4	Subgruppe og nyttevekter	ITT populasjonen og UK tariff for EQ-5D-3L og	HER2-ultralave pasienter og norsk tariff for EQ-5D-5L	1 850 256 (- 69 562)	18,1 (+ 1,7)

Beskrivelse av scenarioanalyser:

- Intern validitet.** Individuell parametrisering, framskrevet med log-logistisk i begge behandlingsarmer. Andel pasienter som fikk ulike typer påfølgende behandling som det var i studien. Dette scenarioet øker inkrementell QALY, samtidig øker de inkrementelle kostnadene betydelig grunnet lavere andel pasienter i komparatorarmen som mottar T-DXd som påfølgende behandling. I sum øker IKER.
- HER2-ultralav subgruppe.** Benyttet HER2-ultralav subgruppe i modellen. Individuell parametrisering, framskrevet med log-logistisk i begge armer, lik etterfølgende behandling i komparatorarmen som i intervensjonsarmen. Detaljerte resultater i Tabell 25 viser større QALY-gevinst, men de inkrementelle kostnadene øker også, siden pasienter med HER2-ultralav uttrykk i dag ikke har tilgang på T-DXd som påfølgende behandling. I sum er IKER nokså lik hovedanalysen.
- Norske nyttevekter.** DMP varslet overgang fra britiske til norske nyttevekter gjeldende for nye innsendinger fra 1. september 2025. AZ leverte dokumentasjonspakken før dette, men har inkludert norske nyttevekter i ettertid. Bruk av norske nyttevekter øker inkrementell QALY, og reduserer dermed IKER.
- HER2-ultralav subgruppe med norske nyttevekter.** En kombinasjon av scenarioanalyse 2 og 3. Som i scenario 3 øker inkrementell QALY, og IKER blir dermed redusert, sammenlignet med scenario 2.

Tabell 25. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs scenario 2, HER2-ultralav subgruppe. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	T-DXd	Utprovers valg av kjemoterapi (ICC)	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 727 478	383 689	1 343 789
Totale QALYs Totale leveår	2,83 3,73	2,18 2,87	0,65 0,87
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			2 056 600 1 550 856

4.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorlighetsgraden av den aktuelle tilstanden. Alvorlighetsgraden påvirker om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet.

DMP benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter behandlet med ICC. Nærmere omtale finnes i Appendiks 5.

Tabell 26. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT).

Alder	A	61
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY _{SA}	19,2
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P _A	2,7
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	16,4

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 16 QALY.

Som diskutert i kapittel 3.3.4 er det knyttet usikkerhet rundt alderen til pasientene. Alder påvirker IKER i svært liten grad, men har større betydning ved beregning av APT. DMP presenterer derfor APT for hovedanalysen og scenarioanalyser basert på forventede gjenværende QALY for pasienter som er 58 år i tillegg til 61 år. Absolutt prognosetap når alder settes til 58 år er ca. 19 QALY. APT for pasienter som er 61 år er inkludert i Tabell 24, mens APT basert på lavere alder er presentert i Tabell 27.

Tabell 27 APT for hovedanalysen og scenarioanalyser dersom alder er 58 år

	Parameter/ forutsetning	DMPs hovedanalyse	Scenario- analyse	APT (± endring fra hovedanalyse) (QALY)
Resultat i DMPs hovedanalyse, alder = 58 år				18,6
1	Framskrivning av OS, påfølgende behandling i ICC	Ekstern validitet	Intern validitet	18,8 (+ 0,2)
2	Subgruppe	ITT populasjonen	HER2-ultralave pasienter	18,9 (+ 0,3)
3	Nyttevekter	UK tariff for EQ-5D-3L slik retningslinjene var på innsendingstidspunkt	Norsk tariff for EQ-5D-5L som ikke var gjeldende på innsendingstidspunkt	20,1 (+ 1,5)
4	Subgruppe og nyttevekter	ITT populasjonen og UK tariff for EQ-5D-3L og	HER2-ultralave pasienter og norsk tariff for EQ-5D-5L	20,4 (+ 1,8)

4.4 DMPs vurdering av analyseresultater

I hovedanalysen er merkostnad for T-DXd sammenlignet med ICC, basert på maksimal AUP uten mva., om lag:

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

1,5 millioner NOK per vunnet leveår

Vurderingen som har størst innvirkning på IKER er hvordan langtidsoverlevelse ekstrapoleres. I og med at studiedataene inkluderer en svært lav andel pasienter i komparatorarmen som mottar T-DXd som påfølgende behandling sammenlignet med norsk klinisk praksis er det utfordrende å vurdere overlevelsesgevinsten av å motta T-DXd i en tidligere behandlingslinje.

5. Budsjettberegninger

5.1 Estimat av antall pasienter aktuelle for behandling med Enhertu ved HR-positiv, HER2-lav eller HER2-ultralav metastaserende brystkreft i Norge

Ved en eventuell innføring av Enhertu i tidligere behandlingslinjer forventes det at pasienter med HR-positivt, HER2-ultralav sykdom i hovedsak vil drive både kostnader og budsjettkonsekvensen. Dette er fordi dagens pasienter med HER2-lav metastatisk brystkreft i norsk klinisk praksis i stor grad mottar Enhertu i senere behandlingslinjer. Det er derfor usikkert hvordan pasientfordelingen vil endre seg dersom legemiddelet tas i bruk tidligere i behandlingsforløpet.

Data AZ har innhentet fra kreftregisteret viser at det var 117 nye pasienter med registrert HER2-lav brystkreft som startet behandling med T-DXd i 2024. Dette antallet er uten pasienter fra Helse-Nord, som anslås av AZ å stå for rundt 10 % av T-DXd salget i Norge. Basert på dette anslår DMP at det er 130 HER2-lave pasienter som er aktuelle for behandling med T-DXd. Reelt antall kan også være noe høyere da informasjon om HER2-status ikke er tilgjengelig for alle pasienter som startet behandling med Enhertu i uttrekket fra Kreftregisteret, og fordi bruken omfattet av denne metodevurderingen gjelder en tidligere linje. Ifølge studiedata utgjør HER2-lav om lag 65% av pasientene av den (tradisjonelt kalt) HR-positive, HER2-negative, populasjonen (6). Tar man så utgangspunkt i at det i 2024 var 130 HER2-lave pasienter som mottok behandling med Enhertu, kan det estimeres at det totale antallet HR-positive og (tradisjonelt) HER2-negative pasienter som er funksjonsmessig kvalifisert for behandling med Enhertu, er om lag 200 pasienter ($130/0,65$). Ved å fordele dette etter prosentandeler, hvor 18 % anslås å være HER2-ultralav, gir dette omtrent 130 pasienter med HER2-lav, 36 pasienter med HER2-ultralav og 34 pasienter med HER2-negativ sykdom.

Basert på dette vurderer DMP at det er rimelig å legge til grunn 166 pasienter fra år en, hvorav 36 antas å ha HER2-ultralav sykdom. Dette tallet er justert for forventet årlig vekst i pasientpopulasjonen i budsjettberegningene (Tabell 27).

Tabell 28. Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med Enhertu dersom Enhertu blir innført*	166	168	169	171	172

* Tallene er justert for en årlig populasjonsvekst på 0,96 %

5.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

DMP har hentet legemiddelkostnader per pasient per år for de første fem årene fra den helseøkonomiske modellen som representerer DMPs hovedanalyse. Påfølgende behandling, herunder T-DXd i komparatorarmen, er inkludert. Kostnadene er inkludert merverdiavgift (mva.) og er udiskonterte.

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

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

Tabell 29. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for T-DXd og ICC. Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
T-DXd	1 034 131	450 111	187 552	68 808	27 931
ICC	747 316	246 785	84 805	35 069	19 031

5.3 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

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

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

5.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og er inkludert merverdiavgift. DMP har lagt til grunn pasientantall som vist i Tabell 27, mens legemiddelkostnadene per pasient er som vist i Tabell 28.

Tabell 30. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av T-DXd til behandling av HER2-lav eller HER2-ultralav brystkreft (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
T-DXd blir innført	171 665 788	248 452 404	281 520 463	295 836 039	302 732 166
T-DXd blir ikke innført	124 054 403	166 515 374	181 833 925	189 566 385	194 121 418
Budsjettvirkning av anbefaling	47 611 384	81 937 030	99 686 537	106 269 654	108 610 749

Konklusjon for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

De totale budsjettvirkningene er estimert til omtrent 109 millioner NOK i det femte budsjettåret basert på maksimal AUP inkludert mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklete, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen.

Referanser

1. Folkehelseinstituttet [Internett]. 2025 [sitert 1. oktober 2025]. Nasjonalt kvalitetsregister for brystkreft: Årsrapport 2024. Tilgjengelig på: <https://www.fhi.no/publ/2025/nasjonalt-kvalitetsregister-for-brystkreft2024/>
2. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft.
3. Trastuzumab Deruxtecan after Endocrine Therapy in Metastatic Breast Cancer | New England Journal of Medicine [Internett]. [sitert 29. april 2025]. Tilgjengelig på: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2407086>
4. Dowling GP, Keelan S, Cosgrove NS, Daly GR, Giblin K, Toomey S, mfl. Receptor Discordance in Metastatic Breast Cancer; a review of clinical and genetic subtype alterations from primary to metastatic disease. Breast Cancer Res Treat. 1. oktober 2024;207(3):471–6.
5. European Medicine Agency. Assessment report Enhertu [Internett]. 2025. Tilgjengelig på: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/enhertu-h-c-005124-ii-0048-epar-assessment-report-variation_en.pdf
6. Trastuzumab deruxtecan ID2024_061 Submission dossier DB06 NoMA final. AstraZeneca/Daiichi Sankyo;
7. 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. februar 2023;41(2):199–207.
8. Hu X, Curigliano G, Yonemori K, Bardia A, Barrios CH, Sohn J, mfl. Patient-reported outcomes with trastuzumab deruxtecan in hormone receptor-positive, HER2-low or HER2-ultralow metastatic breast cancer: results from the randomized DESTINY-Breast06 trial. ESMO Open. 1. mai 2025;10(5):105082.
9. Statens legemiddelverk. Metodevurdering av enkeltlegemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten Trastuzumabderuxtecan (Enhertu) ID2022_123 [Internett]. Nye metoder; 2023. Tilgjengelig på: https://www.nyemetoder.no/4a2938/siteassets/documents/rapporter/id2022_123_trastuzumabderuxtekan_enhertu_her2-lav-brystkreft-subgruppe---hurtig-metodevurdering-offentlig-versjon.pdf

Appendiks 1 Baselinekarakteristika for ITT, HER2-lav og HER2-ultralav i Destiny-Breast06 studien (3)

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline (All Populations).*						
Characteristic	HER2-Low Population		Intention-to-Treat Population		HER2-Ultralow Population	
	Trastuzumab Deruxtecan (N=359)	Chemotherapy (N=354)	Trastuzumab Deruxtecan (N=436)	Chemotherapy (N=430)	Trastuzumab Deruxtecan (N=76)	Chemotherapy (N=76)
Median age (range) — yr	58.0 (28–87)	57.0 (32–83)	58.0 (28–87)	57.0 (32–83)	58.0 (33–85)	57.5 (34–82)
Female sex — no. (%)	359 (100.0)	353 (99.7)	436 (100.0)	429 (99.8)	76 (100.0)	76 (100.0)
Race — no. (%)†						
White	194 (54.0)	186 (52.5)	231 (53.0)	230 (53.5)	36 (47.4)	44 (57.9)
Black	1 (0.3)	3 (0.8)	4 (0.9)	3 (0.7)	3 (3.9)	0
Asian	122 (34.0)	127 (35.9)	154 (35.3)	151 (35.1)	32 (42.1)	24 (31.6)
Other	6 (1.7)	10 (2.8)	7 (1.6)	12 (2.8)	1 (1.3)	2 (2.6)
Not reported	35 (9.7)	28 (7.9)	39 (8.9)	34 (7.9)	4 (5.3)	6 (7.9)
ECOG performance-status score — no. (%)‡						
0	207 (57.7)	218 (61.6)	252 (57.8)	257 (59.8)	44 (57.9)	39 (51.3)
1	148 (41.2)	128 (36.2)	178 (40.8)	163 (37.9)	30 (39.5)	35 (46.1)
2	1 (0.3)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (1.3)
HER2 expression — no. (%)						
IHC 0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	—	—
IHC 0 with membrane staining	—	—	76 (17.4)	76 (17.7)	76 (100)	76 (100)
IHC 1+	238 (66.3)	234 (66.1)	239 (54.8)	234 (54.4)	—	—
IHC 2+ and ISH-negative	117 (32.6)	118 (33.3)	117 (26.8)	118 (27.4)	—	—
IHC 2+	3 (0.8)	1 (0.3)	3 (0.7)	1 (0.2)	—	—
Primary endocrine resistance — no. (%)§	105 (29.2)	116 (32.8)	128 (29.4)	140 (32.6)	23 (30.3)	24 (31.6)
Stage IV disease at diagnosis — no. (%)	111 (30.9)	104 (29.4)	133 (30.5)	132 (30.7)	22 (28.9)	28 (36.8)
Bone-only disease — no. (%)	11 (3.1)	10 (2.8)	13 (3.0)	13 (3.0)	2 (2.6)	3 (3.9)
Visceral disease — no. (%)	309 (86.1)	299 (84.5)	376 (86.2)	364 (84.7)	66 (86.8)	65 (85.5)
Liver metastasis — no. (%)	243 (67.7)	232 (65.5)	296 (67.9)	283 (65.8)	52 (68.4)	51 (67.1)
Brain or CNS metastasis — no. (%)¶	33 (9.2)	25 (7.1)	37 (8.5)	33 (7.7)	4 (5.3)	8 (10.5)
Median no. of disease sites (range)	3 (1–10)	3 (1–11)	3 (1–10)	3 (1–11)	3 (1–6)	3 (1–8)
Endocrine therapy for metastatic disease						
Median no. of lines (range)	2 (1–4)	2 (1–5)	2 (1–4)	2 (1–5)	2 (1–4)	2 (1–5)
1 line — no./total no. (%)	54/358 (15.1)	67/352 (19.0)	65/435 (14.9)	82/428 (19.2)	11/76 (14.5)	15/76 (19.7)
First-line endocrine therapy with CDK4/6 inhibitor for ≤6 mo — no./total no. (%)	33/358 (9.2)	33/352 (9.4)	37/435 (8.5)	40/428 (9.3)	4/76 (5.3)	7/76 (9.2)
2 lines — no./total no. (%)	242/358 (67.6)	236/352 (67.0)	295/435 (67.8)	288/428 (67.3)	52/76 (68.4)	52/76 (68.4)
≥3 lines — no./total no. (%)	62/358 (17.3)	49/352 (13.9)	75/435 (17.2)	58/428 (13.6)	13/76 (17.1)	9/76 (11.8)
Previous therapies for metastatic disease — no. (%)						
Endocrine monotherapy	189 (52.6)	183 (51.7)	230 (52.8)	223 (51.9)	41 (53.9)	40 (52.6)
Any endocrine therapy	358 (99.7)	352 (99.4)	435 (99.8)	428 (99.5)	76 (100.0)	76 (100.0)
Endocrine therapy with CDK4/6 inhibitor	318 (88.6)	316 (89.3)	388 (89.0)	385 (89.5)	69 (90.8)	69 (90.8)
Endocrine therapy with targeted therapy other than CDK4/6 inhibitor**	120 (33.4)	105 (29.7)	143 (32.8)	127 (29.5)	22 (28.9)	22 (28.9)

Appendiks 2: Oversikt over relevante utfallsmål i studie DB06- studien (ITT, HER2-lav og HER2-ultralav) (5)

	ITT Population		HER2-low Population		HER2-ultralow Population	
	T-DXd	Chemotherapy	T-DXd	Chemotherapy	T-DXd	Chemotherapy
	(N = 436)	(N = 430)	(N = 359)	(N = 354)	(N = 76)	(N = 76)
Median duration of follow-up (range)	18.6 (0.1, 40.5)	17.8 (0.0, 42.9)	19.0 (0.1, 40.5)	18.3 (0.0, 42.9)	17.2 (3.4, 32.7)	16.1 (0.0, 38.1)
PFS by BICR						
Total progression events, n (%)	269 (61.7)	271 (63.0)	225 (62.7)	232 (65.5)	44 (57.9)	39 (51.3)
Median PFS (95% CI) (months) ^a	13.2 (12.0, 15.2)	8.1 (7.0, 9.0)	13.2 (11.4, 15.2)	8.1 (7.0, 9.0)	13.2 (9.8, 17.3)	8.3 (5.8, 15.2)
HR (95% CI)	0.64 (0.54, 0.76) ^b		0.62 (0.52, 0.75) ^c		0.78 (0.50, 1.21) ^b	
P-value (2-sided)	< 0.0001 ^d		< 0.0001 ^e		NA	
PFS by Investigator						
Total progression events, n (%)	315 (72.2)	341 (79.3)	263 (73.3)	284 (80.2)	52 (68.4)	57 (75.0)
Median PFS (95% CI) (months) ^a	13.1 (11.2, 13.4)	7.0 (6.3, 7.5)	12.8 (11.1, 13.2)	7.0 (6.4, 7.5)	14.6 (9.5, 15.4)	6.8 (4.6, 9.4)
HR (95% CI)	0.51 (0.44, 0.60) ^b		0.50 (0.42, 0.60) ^c		0.60 (0.41, 0.88) ^b	
P-value (2-sided) [nominal]	< 0.0001 ^d		< 0.0001 ^f		NA	
Interim OS						
Total death events, n (%)	161 (36.9)	174 (40.5)	136 (37.9)	146 (41.2)	25 (32.9)	28 (36.8)
Median OS (95% CI) (months) ^a	28.9 (26.4, 32.7)	27.4 (23.9, 29.9)	28.9 (25.7, 33.7)	27.1 (23.5, 29.9)	29.5 (27.9, NE)	27.4 (19.4, NE)
HR (95% CI) ^b	0.81 (0.66, 1.01)		0.83 (0.66, 1.05)		0.75 (0.43, 1.29)	
P-value (2-sided)	NA		0.1299 ^g		NA	
Overall survival rate at 12 months (%)	87.0	81.1	87.6	81.7	84.0	78.7
Overall survival rate at 18 months (%)	74.8	68.7	74.0	69.6	79.5	63.9
ORR by BICR, Logistic Regression Model						
Number (%) of patients with response ^h	268 (61.5)	158 (36.7)	217 (60.4)	134 (37.9)	51 (67.1)	24 (31.6)
Odds ratio (95% CI) ⁱ	2.76 (2.10, 3.64)		2.51 (1.86, 3.41)		4.42 (2.27, 8.86)	
P-value (2-sided) [nominal]	<0.0001		<0.0001		NA	
Confirmed ORR by BICR, Logistic Regression Model						
Number (%) of patients with response ^j	250 (57.3)	134 (31.2)	203 (56.5)	114 (32.2)	47 (61.8)	20 (26.3)
Odds ratio (95% CI) ⁱ	2.98 (2.26, 3.94)		2.74 (2.02, 3.73)		4.54 (2.31, 9.20)	
P-value (2-sided) [nominal]	< 0.0001		< 0.0001		NA	
DoR by BICR ^k						
Median (months)	13.7	7.3	13.6	7.3	13.7	11.4
PFS2^l						
Number of events (%) ^m	228 (52.3)	278 (64.7)	191 (53.2)	239 (67.5)	37 (48.7)	39 (51.3)
Median PFS2 (95% CI) (months) ^a	20.3 (18.9, 23.8)	14.7 (13.5, 15.9)	20.0 (18.9, 23.8)	14.5 (12.9, 15.5)	20.3 (16.8, 27.9)	16.4 (12.8, 32.3)
HR (95% CI) ^b	0.62 (0.52, 0.74)		0.59 (0.49, 0.72)		0.81 (0.52, 1.28)	
P-value (2-sided) [nominal]	< 0.0001 ^d		< 0.0001 ^d		NA	

^a Calculated using the Kaplan-Meier technique. CI for median is derived based on Brookmeyer-Crowley method.

^b The HR and CI were calculated using a Cox proportional hazards model with no stratification factors.

^c The HR and CI were calculated using a stratified Cox proportional hazards model, adjusting for prior CDK 4/6 inhibitor use (yes vs no) and, HER2 IHC expression (IHC 1+ vs IHC 2+/ISH-) and ties handled by Efron approach. A HR < 1 favors T-DXd to be associated with a longer event time than investigator's choice chemotherapy.

^d The p-value was calculated using a log-rank test, with no stratification factors.

^e The p-value was calculated using a stratified log-rank test, adjusting for prior CDK 4/6 inhibitor use (yes vs no) and HER2 IHC expression (IHC 1+ vs IHC 2+/ISH-). A p-value < 0.05 is significant.

^f The p-value was calculated using a stratified log-rank test, adjusting for prior CDK 4/6 inhibitor use (yes vs no), HER2 IHC expression (IHC 1+ vs IHC 2+/ISH-).

^g The p-value was calculated using a log-rank test, with no stratification factors. A p-value < 0.0046 is significant.

^h Responses include unconfirmed responses.

ⁱ An odds ratio > 1 favors T-DXd. The odds ratio in the ITT and HER2-low populations and CI were calculated using a logistic regression model adjusting for prior CDK 4/6 inhibitor use (yes vs no) and HER2 IHC expression (IHC > 0 < 1+ vs IHC 1+ vs IHC 2+/ISH- for ITT, IHC 1+ vs IHC 2+/ISH- for HER2-low) as covariates in the model. No covariates were included for HER2-ultralow population.

^j Responses include confirmed responses only.

^k DoR is the time from the first documentation of CR/PR (including unconfirmed response) until the date of first documented progression, or death in the absence of progression. Patients who have not progressed or died are censored at their PFS censoring date. Median calculated using Kaplan-Meier technique.

^l Second progression is determined by the investigator according to local standard clinical practice.

^m Patients alive and for whom a second disease progression has not been observed are censored at the earliest of: date of study termination, date last known alive, DCO or, if a patient has not had a first subsequent therapy, the date last known not to have received a first subsequent therapy.

1 month = 30.4375 days.

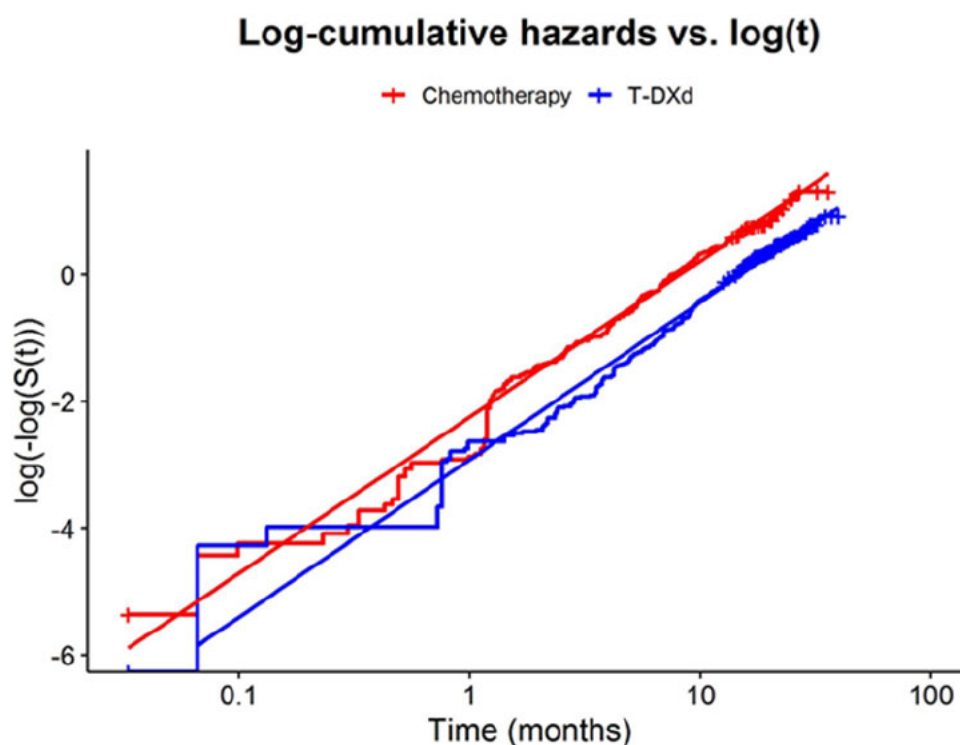
Appendiks 3: Undersøkelser av parametrisk kurvetilpasning

Generelt

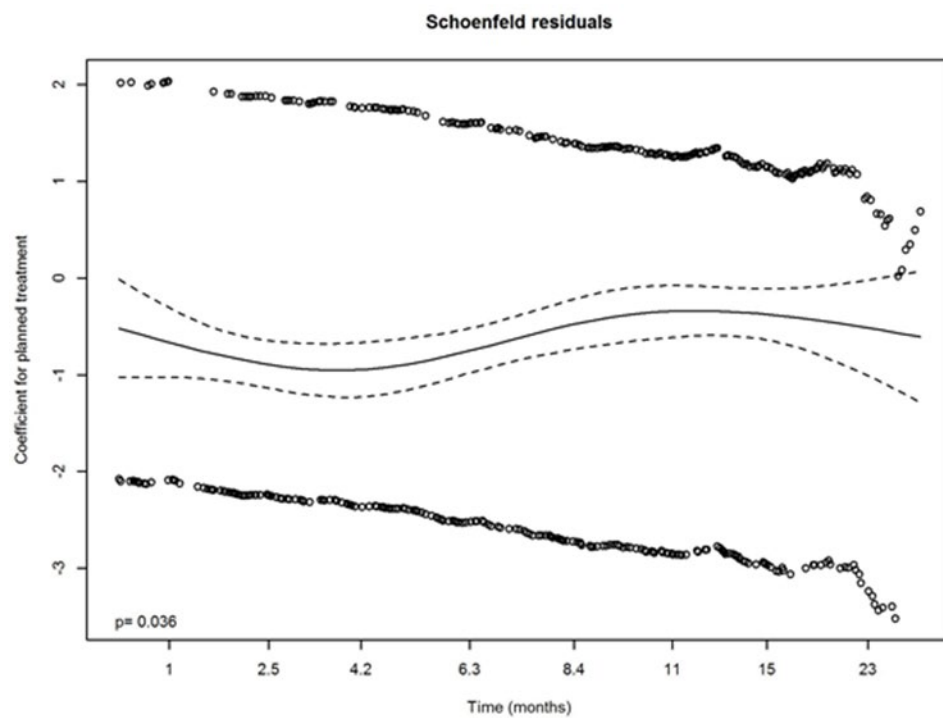
Tabell 31. Dokumentasjon levert av AZ for vurdering av parametrisk kurvetilpasning av forløpsdata, sett opp mot DMPs retningslinjer

Krav til metode/dokumentasjon iht. DMPs retningslinjer	Levert av AZ
Teste antagelsen om proporsjonal hasard og accelerated failure time modell (for alle parametriserte endepunkter) ved: <i>Log-kumulativ hasardplott</i> <i>Schoenfeld residualplott</i> <i>Quantile-Quantile-plot</i>	Ja
Beregne goodness-of-fit parameter (for alle parametriserte endepunkter) ved: <i>Akaike Information Criterion (AIC)</i> <i>Bayesian Information Criterion (BIC)</i>	Ja
Visuelt vurdere tilpasningen mellom Kaplan-Meierdata fra DB06 og de ulike parametriske kurvene	Ja
Vurdere uglattet og glattet plott av hasardraten fra DB06 (for alle parametriserte endepunkter)	Ja
Vurdere klinisk og biologisk plausibilitet av de framskrevne kurvene for endepunktene ved hjelp av: <i>Eksterne data (f.eks. registerdata, resultater fra studier i tidligere faser, sammenlignbare metodevurderinger, etc.)</i> <i>Innspill fra medisinske fageksperter med kjennskap til norsk klinisk praksis</i>	Ja

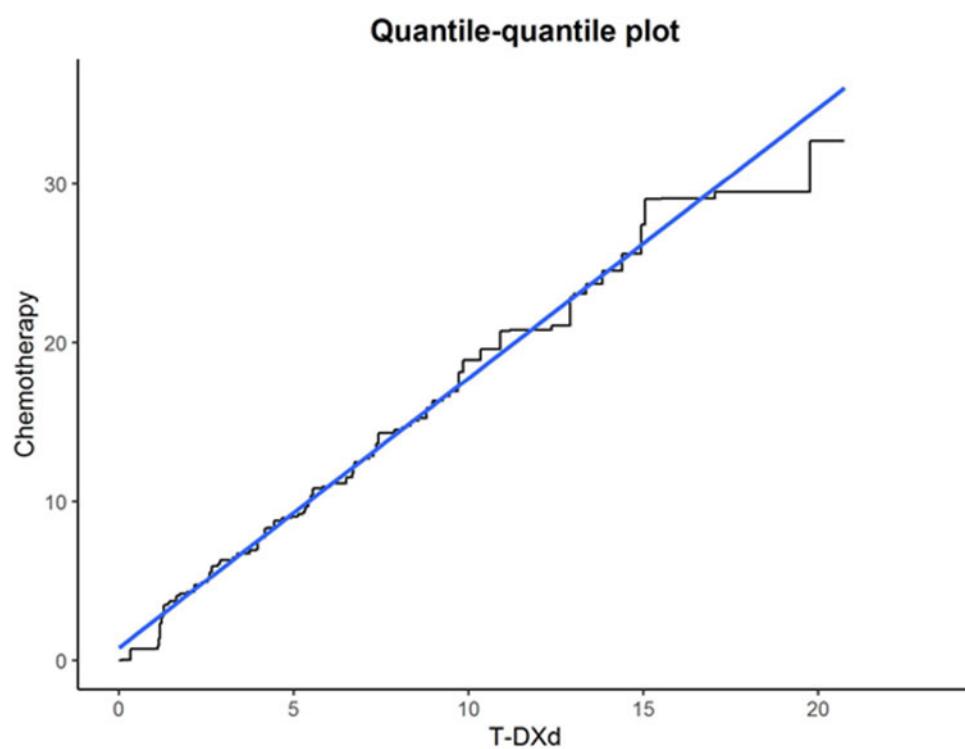
Behandlingsvarighet



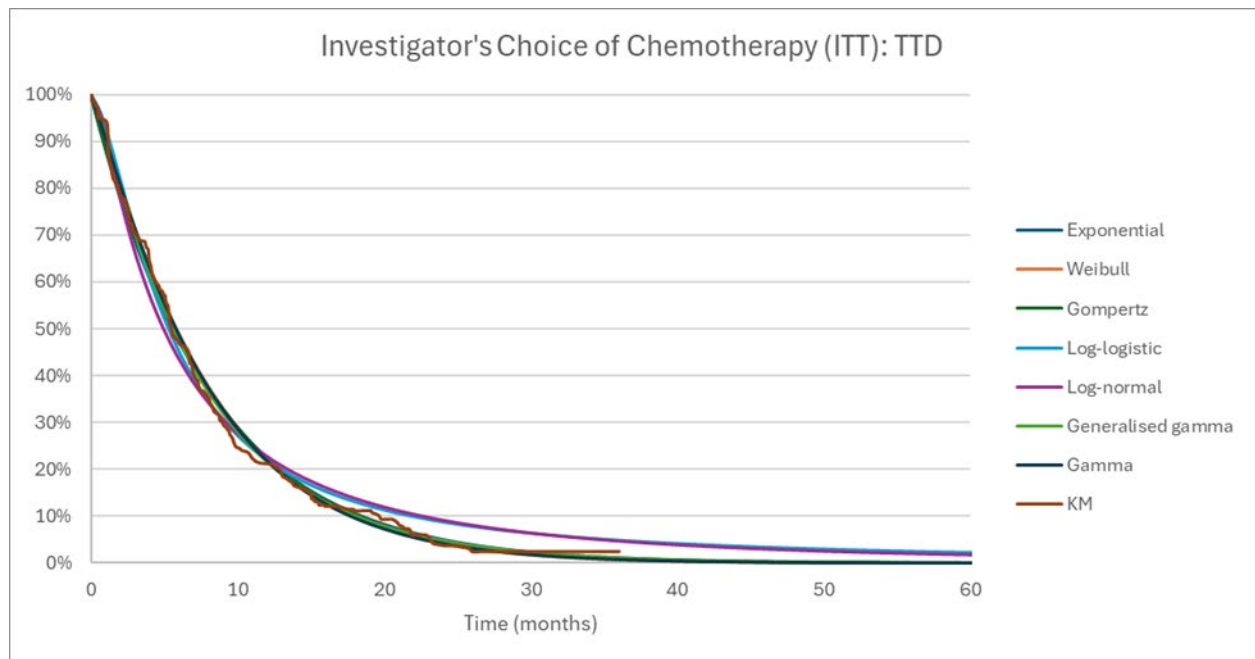
Figur 10 Log-kumulativt hasard plott, TTD i ITT populasjonen



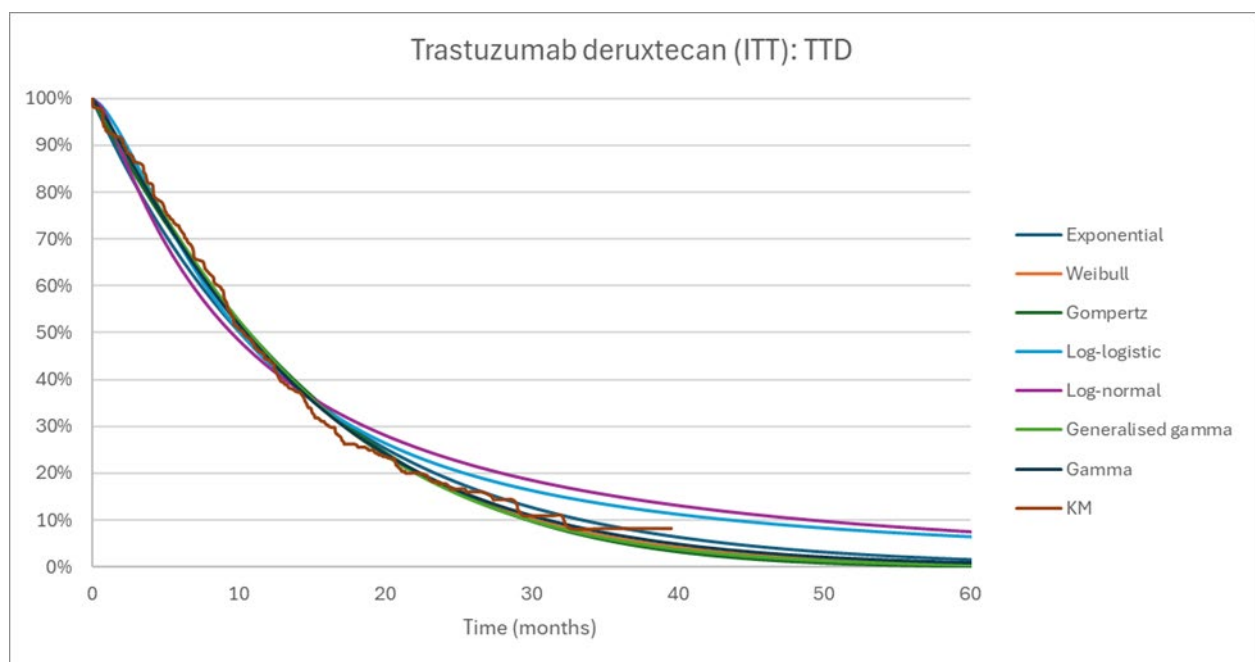
Figur 11 Schoenfeld residualer for TTD i ITT populasjonen



Figur 12 Kvantil-kvantil plott for TTD i ITT populasjonen



Figur 13 KM kurve fra DB06 med alle framskrivningsalternativer for TTD, ICC



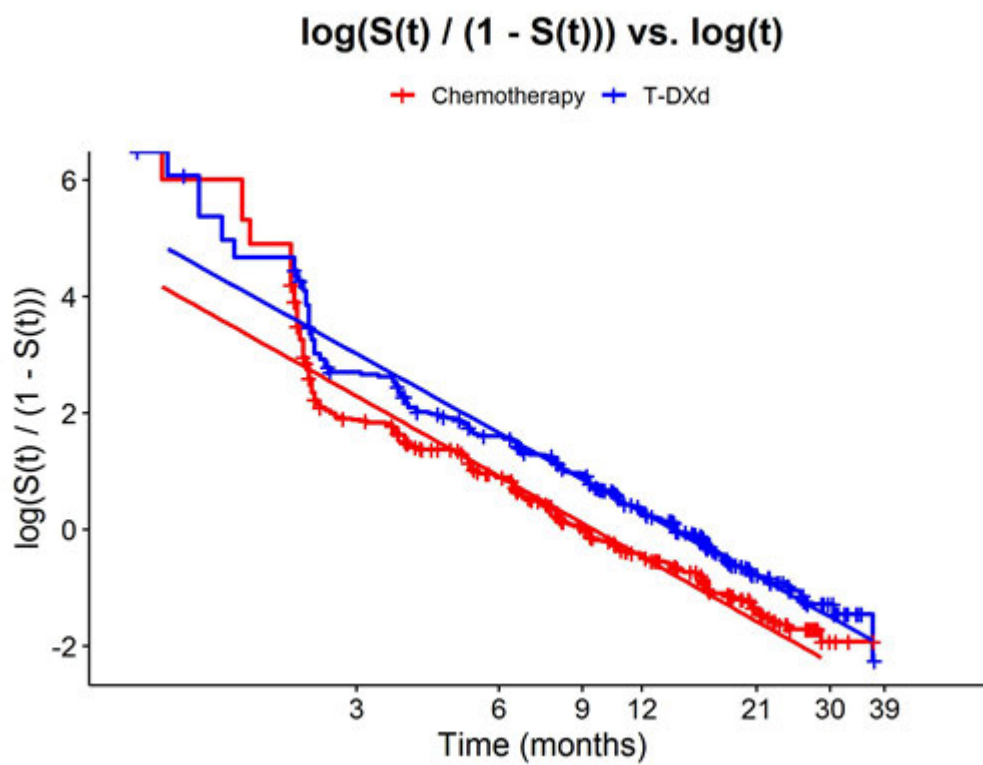
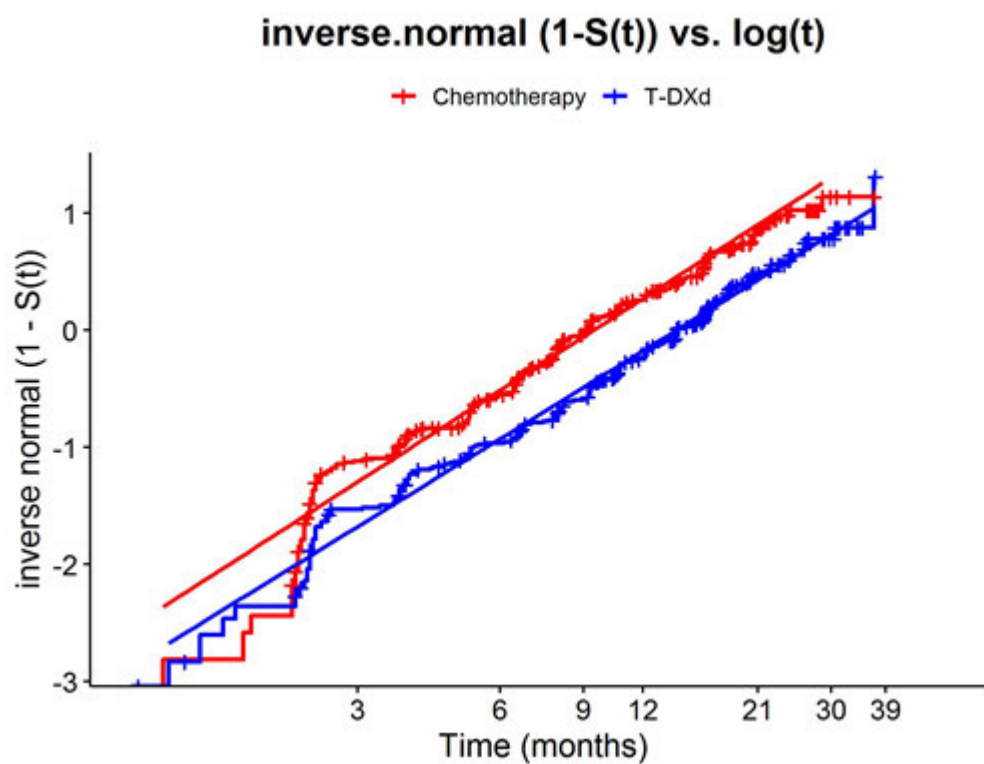
Figur 14 KM kurve fra DB06 med alle framskrivningsalternativer for TTD, T-DXd

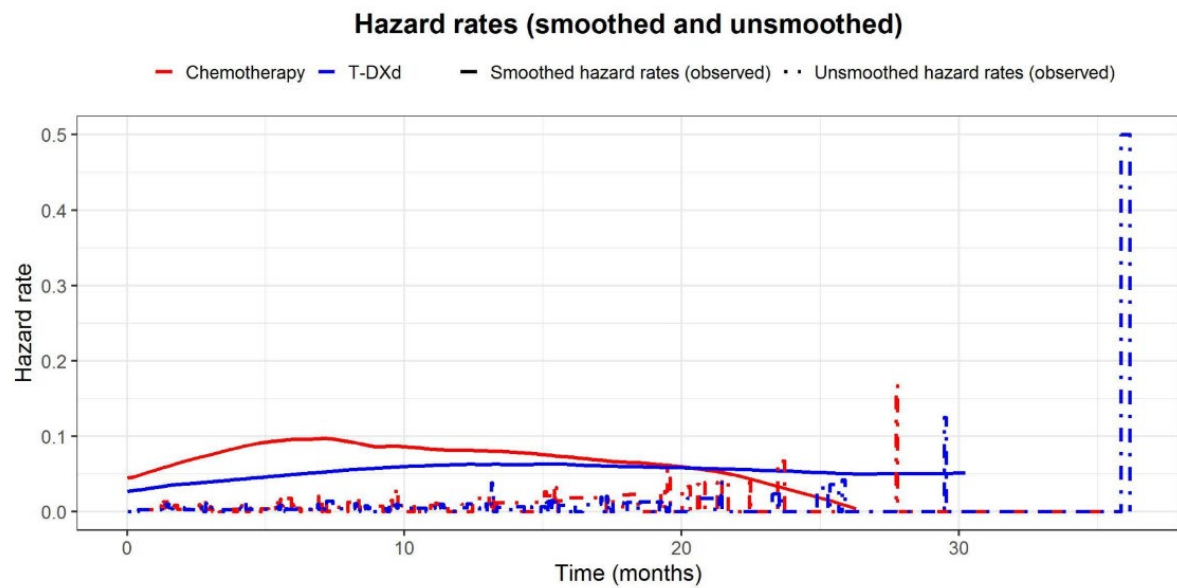
Tabell 32. Statistisk tilpasning for ICC til DB06 TTD data basert på AIC og BIC verdier

Distribution	AIC	BIC
Exponential	2394.262	2398.326
Weibull	2393.028	2401.156
Gompertz	2396.065	2404.193
Log-logistic	2407.045	2415.172
Log-normal	2432.030	2440.158
Generalised gamma	2392.378	2404.569
Gamma	2391.773	2399.901
Notes: The distribution highlighted in green has the best statistical fit to the KM data based on the lowest AIC and BIC scores. Abbreviations: AIC, Akaike information criterion; BIC, Bayesian information criterion.		

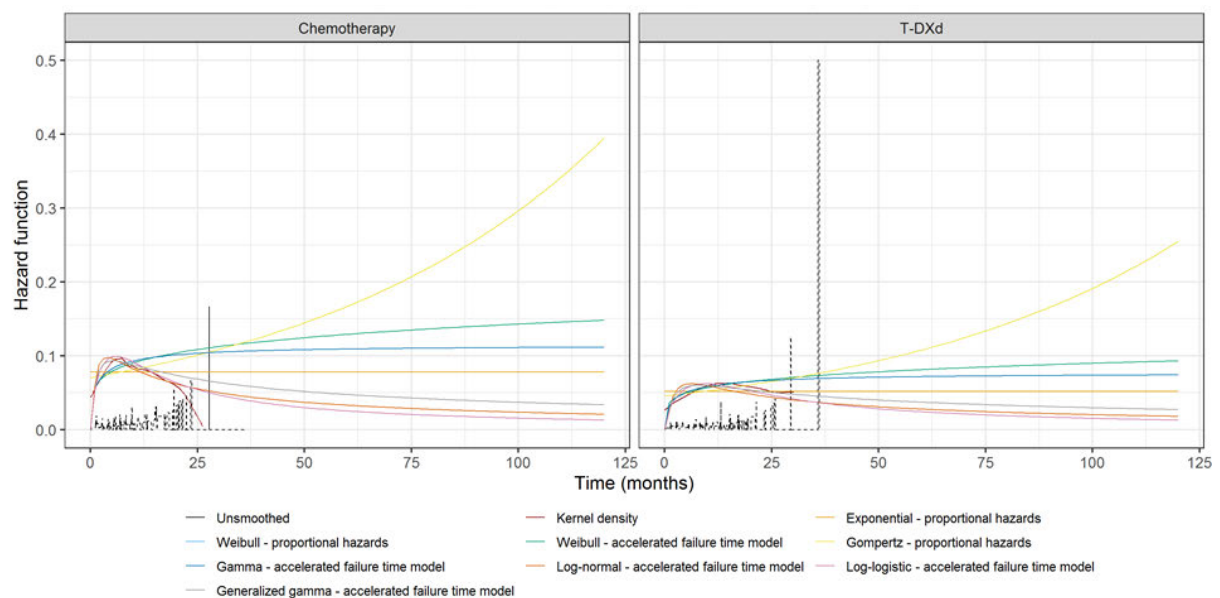
Tabell 33. Statistisk tilpasning for T-DXd til DB06 TTD data basert på AIC og BIC verdier

Distribution	AIC	BIC
Exponential	2556.546	2560.623
Weibull	2550.414	2558.570
Gompertz	2553.421	2561.577
Log-logistic	2569.376	2577.531
Log-normal	2616.857	2625.013
Generalised gamma	2552.113	2564.346
Gamma	2551.496	2559.652
Notes: The distribution highlighted in green has the best statistical fit to the KM data based on the lowest AIC and BIC scores. Abbreviations: AIC, Akaike information criterion; BIC, Bayesian information criterion.		

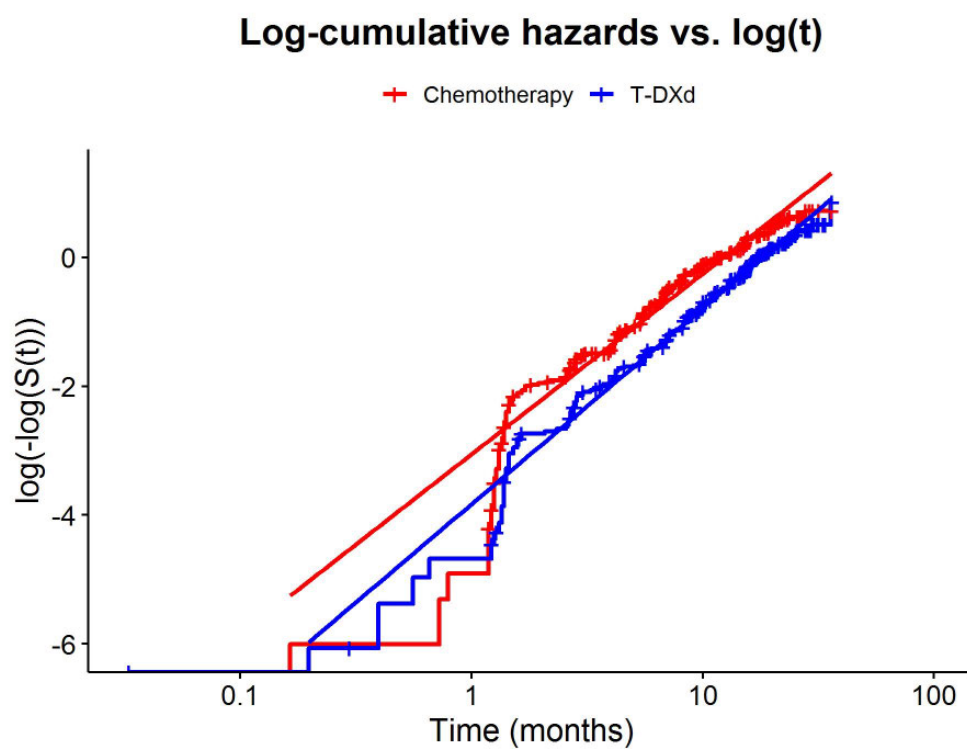
PFSFigur 15 $\log(S(t)/(1-S(t)))$ vs. $\log(t)$ PFS basert på BICRFigur 16 Invers.normal($1-S(t)$) vs. $\log(t)$ PFS basert på BICR



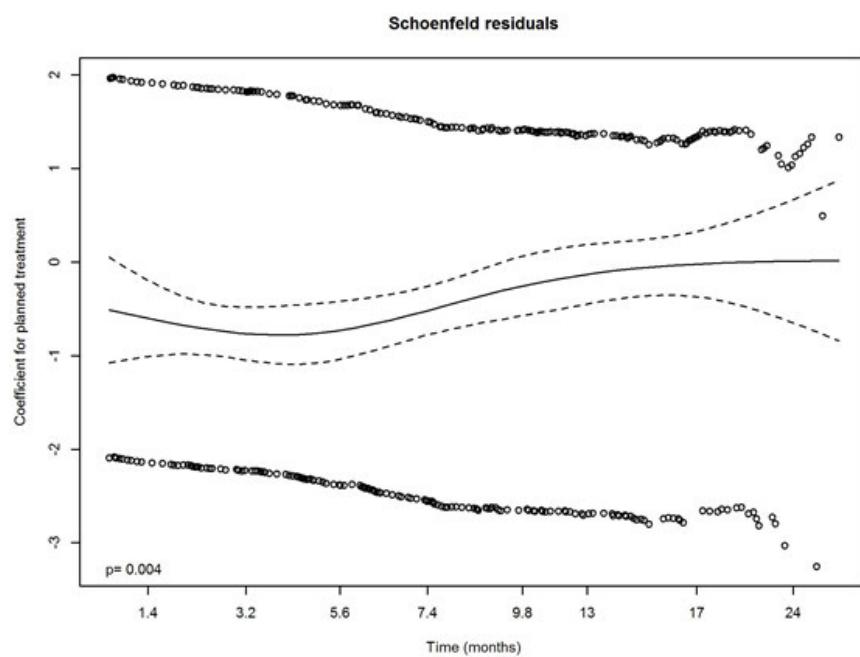
Figur 17 Hasard rater, glattet og uglattet, PFS



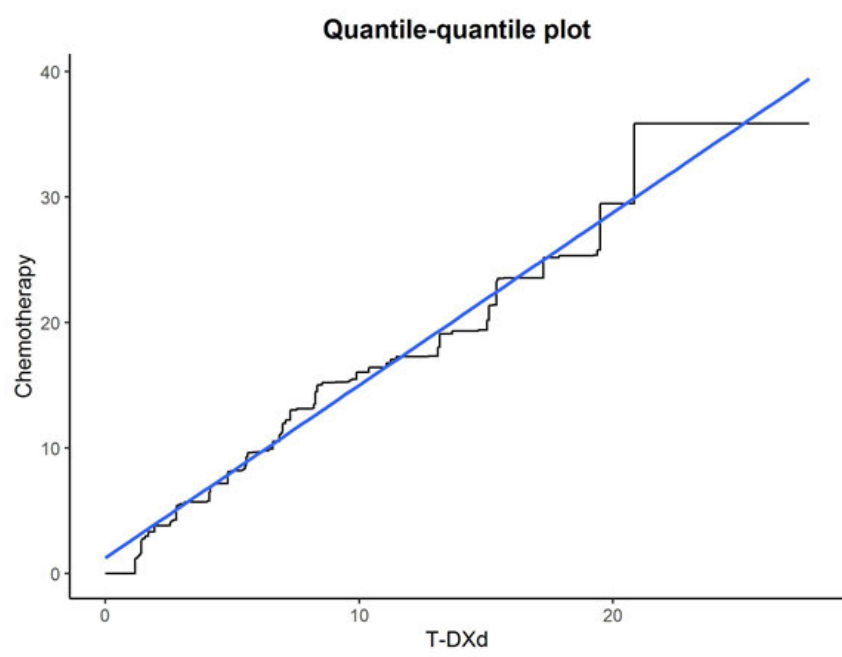
Figur 18 Hasard funksjoner, glattet og ekstrapolert av PFS



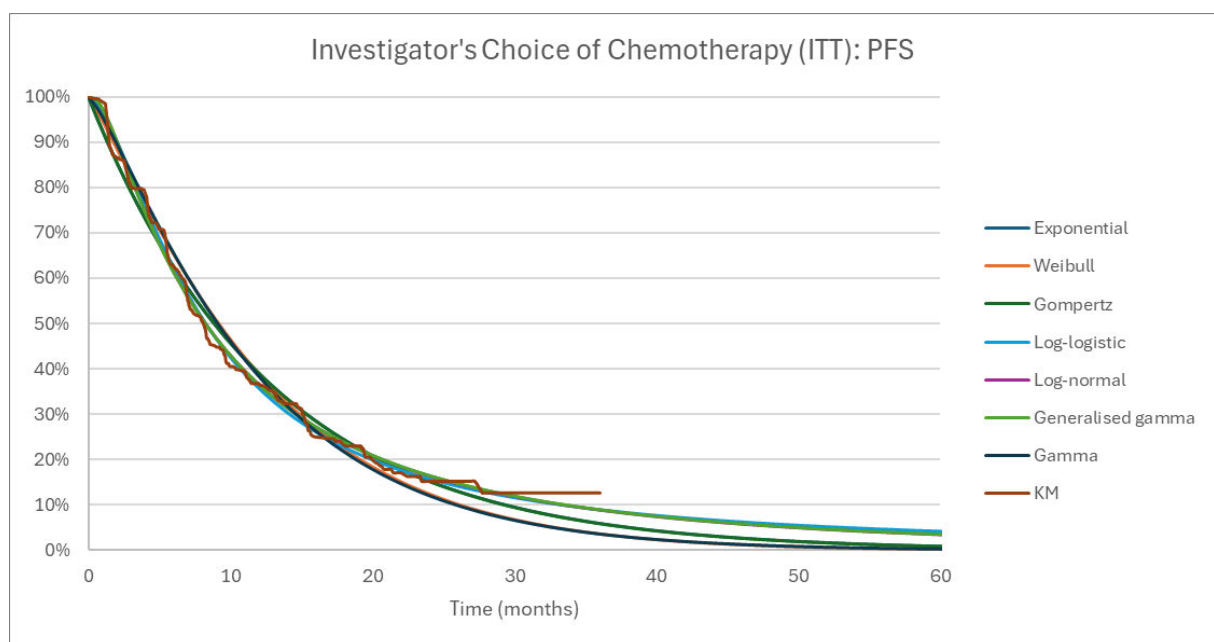
Figur 19 Log-kumulativt hasard plott, PFS i ITT populasjonen



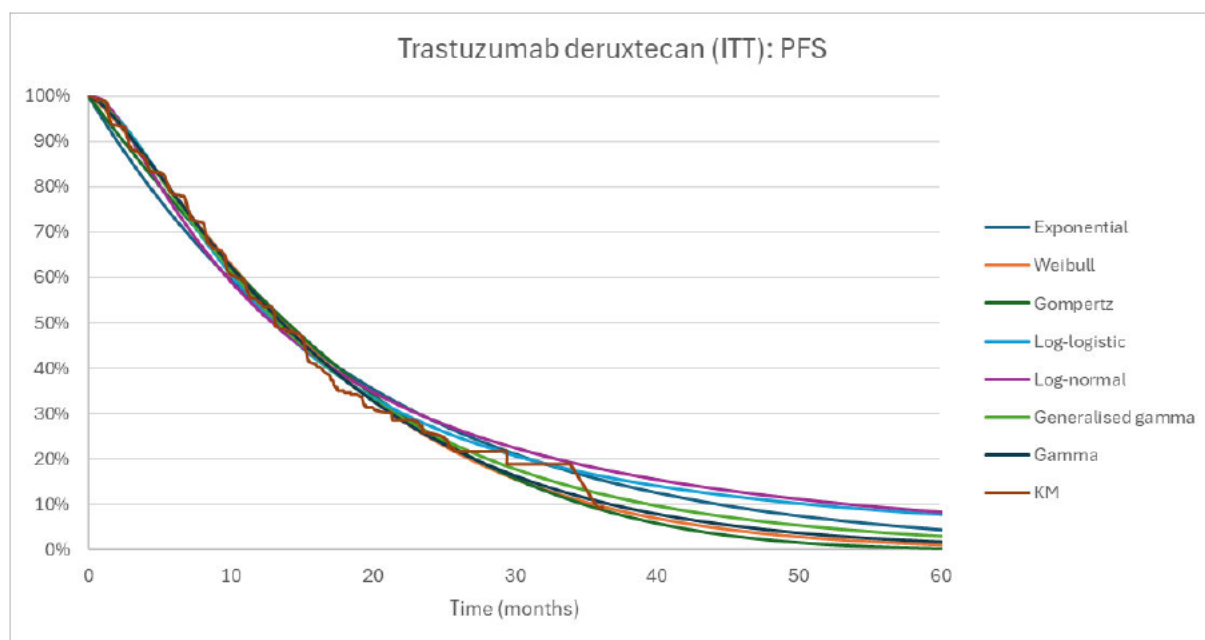
Figur 20 Schoenfeld residualer for PFS i ITT populasjonen



Figur 21 Kvantil-kvantil plott for PFS i ITT populasjonen



Figur 22 KM kurve fra DB06 med alle framskrivningsalternativer for PFS, ICC



Figur 23 KM kurve fra DB06 med alle framskrivningsalternativer for PFS, T-DXd

Tabell 34. Statistisk tilpasning for ICC til DB06 PFS data basert på AIC og BIC verdier

Distribution	AIC	BIC
Exponential	1924.578	1928.642
Weibull	1919.332	1927.459
Gompertz	1926.577	1934.705
Log-logistic	1899.817	1907.945
Log-normal	1894.951	1903.079
Generalised gamma	1896.949	1909.140
Gamma	1914.564	1922.691

Notes: The distribution highlighted in green has the best statistical fit to the KM data based on the lowest AIC and BIC scores.
Abbreviations: AIC, Akaike information criterion; BIC, Bayesian information criterion.

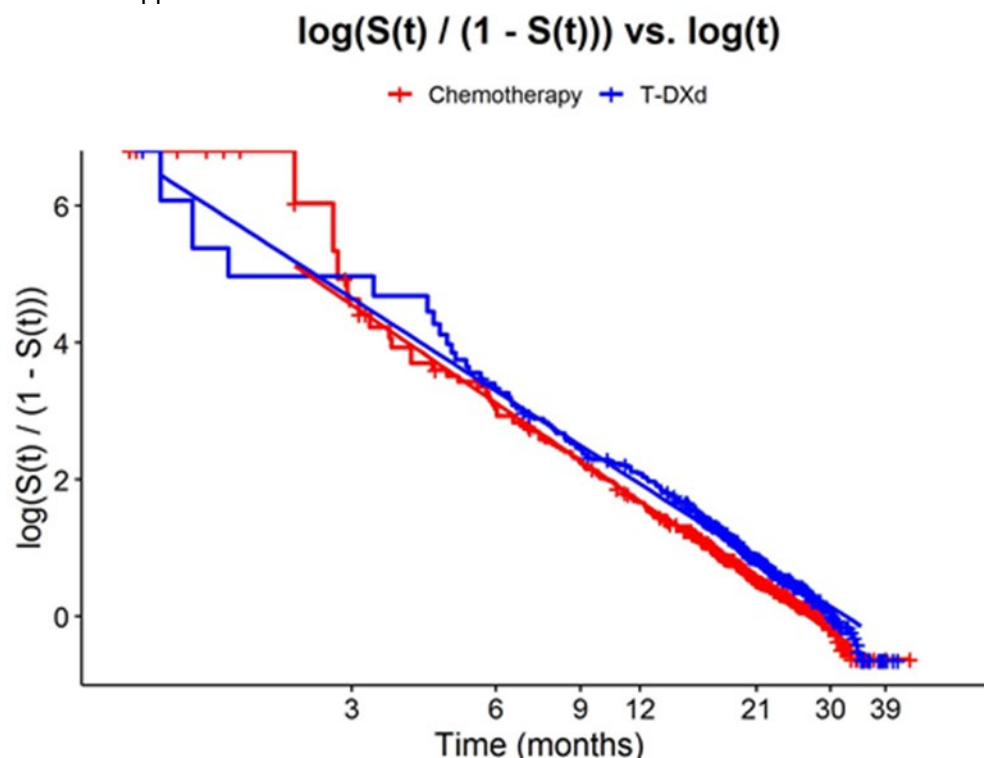
Tabell 35. Statistisk tilpasning for T-DXd til DB06 PFS data basert på AIC og BIC verdier

Distribution	AIC	BIC
Exponential	2133.379	2137.457
Weibull	2116.199	2124.355
Gompertz	2127.095	2135.250
Log-logistic	2115.466	2123.622
Log-normal	2123.044	2131.199
Generalised gamma	2115.049	2127.282
Gamma	2114.110	2122.265

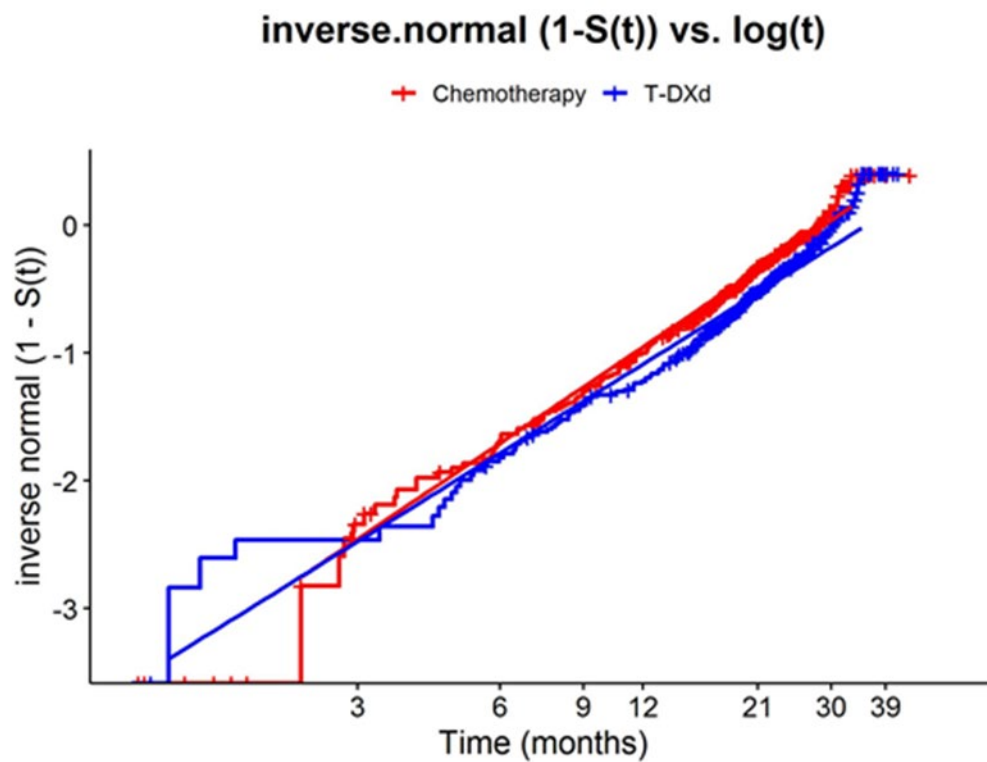
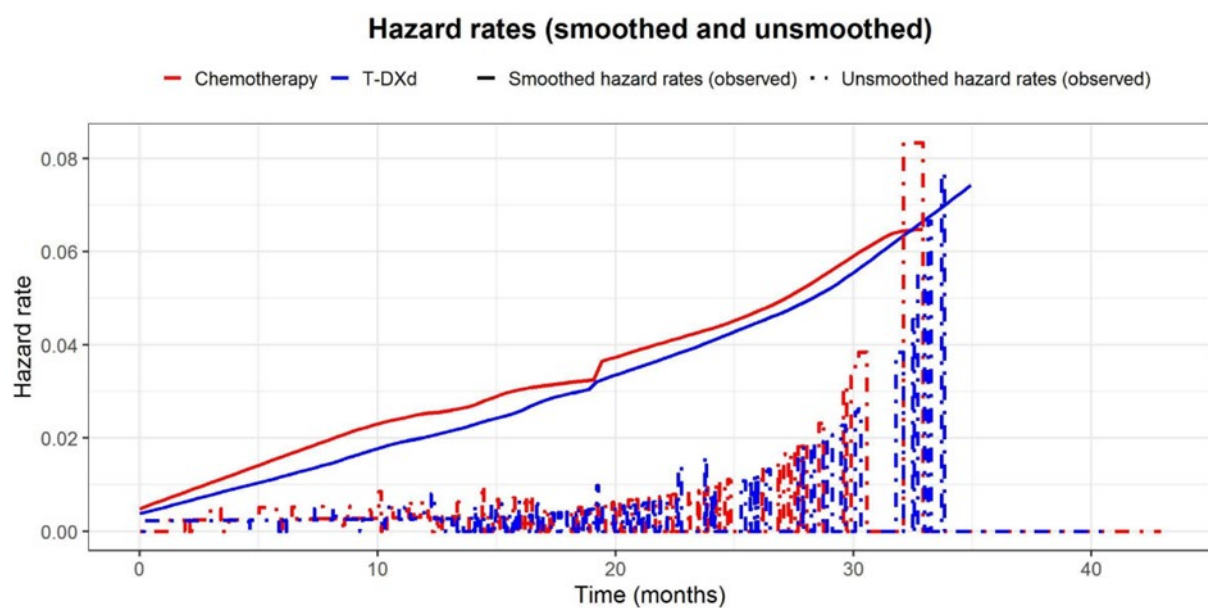
Notes: The distribution highlighted in green has the best statistical fit to the KM data based on the lowest AIC and BIC scores.
Abbreviations: AIC, Akaike information criterion; BIC, Bayesian information criterion.

OS

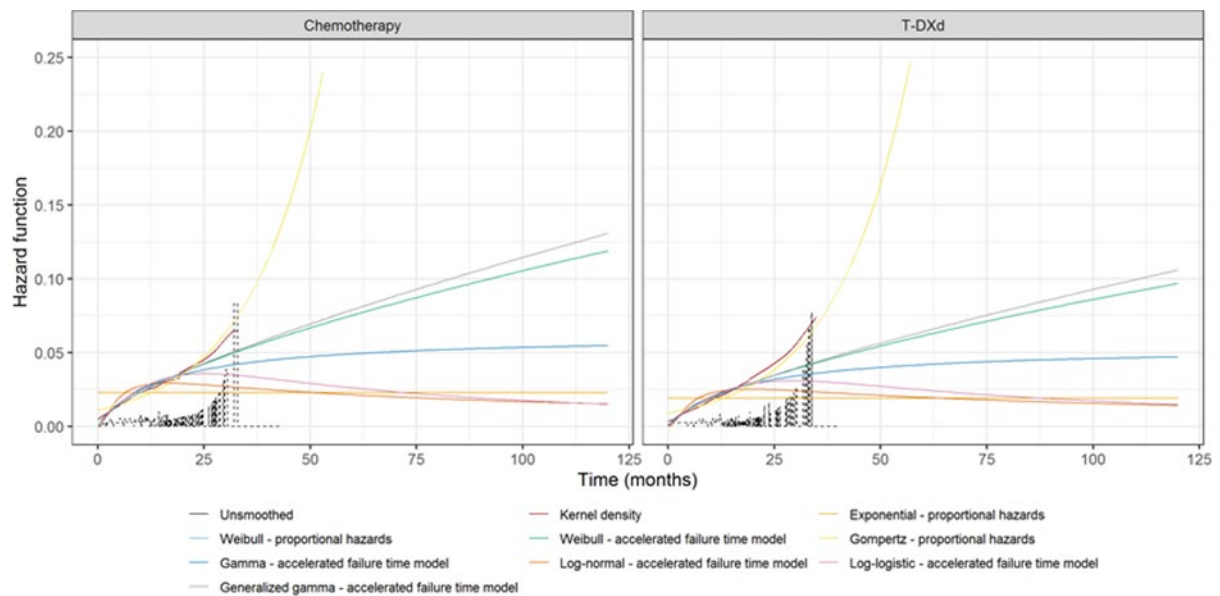
AZ leverte en ny modell med oppdaterte OS data 13.10.25. Som nevnt tidligere ble det ikke levert nye diagnostiske plott eller antagelser om kurvevalg. Diagnostiske plott og matematisk tilpasning som presenteres her er fra første innsendelse, de kan derfor se noe annerledes ut enn de som er presentert i rapporten.



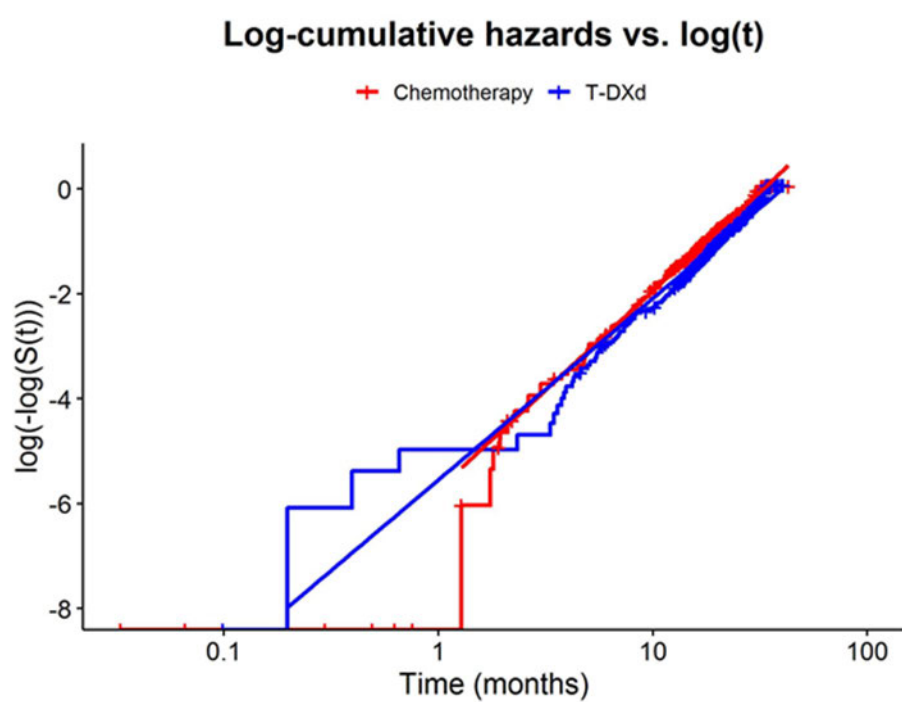
Figur 24 $\log(S(t)/(1-S(t)))$ vs. $\log(t)$ OS basert på BICR

Figur 25 Invers.normal($1-S(t)$) vs. $\log(t)$ OS basert på BICR

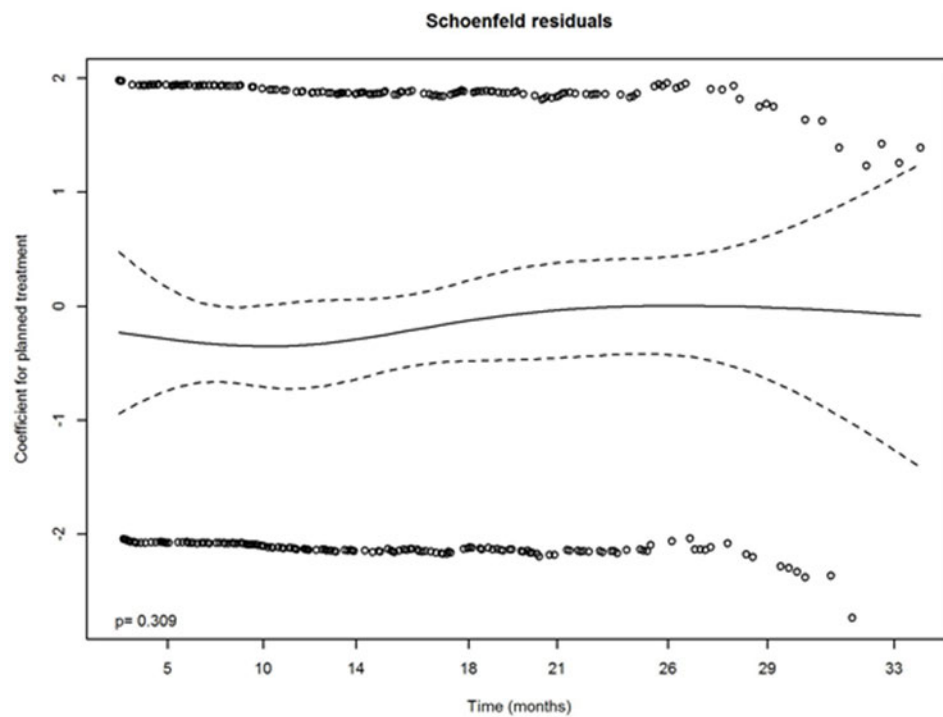
Figur 26 Hasard rater, glattet og uglattet, OS



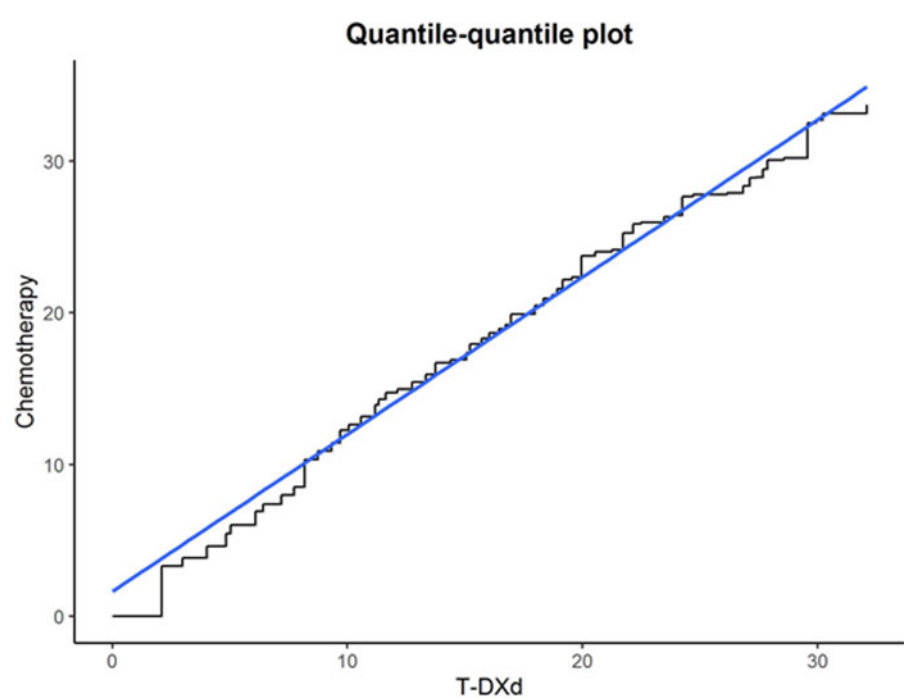
Figur 27 Hasard funksjoner, glattet og ekstrapolert av OS



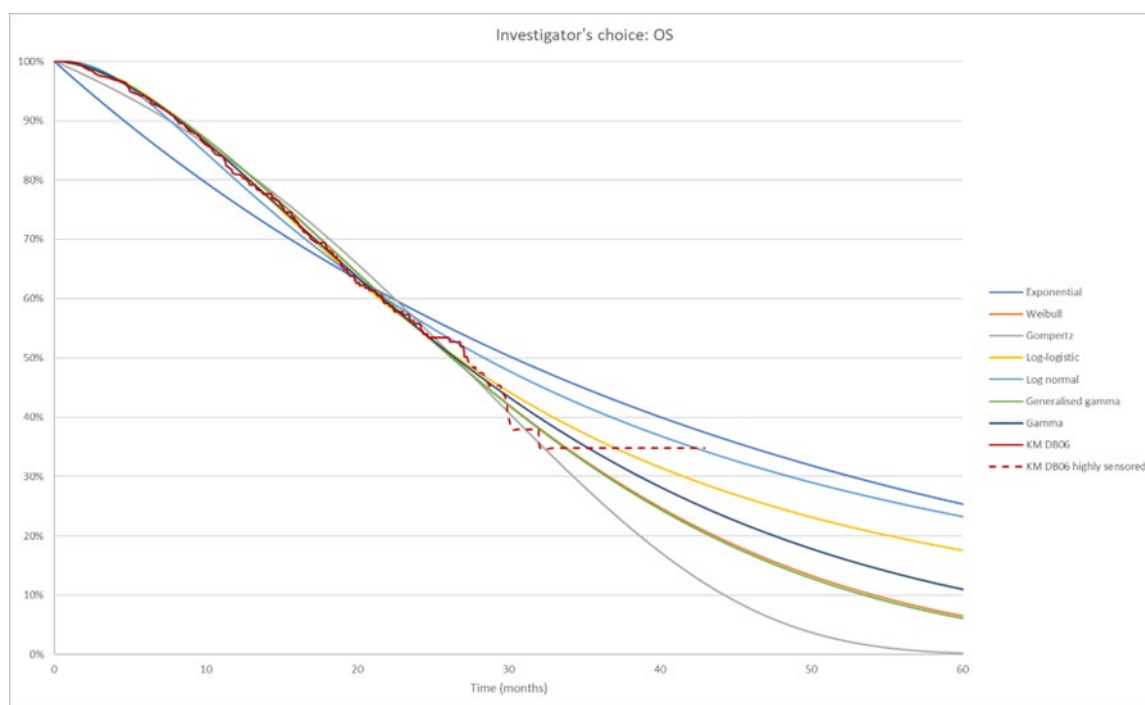
Figur 28 Log-kumulativt hasard plott, OS i ITT populasjonen



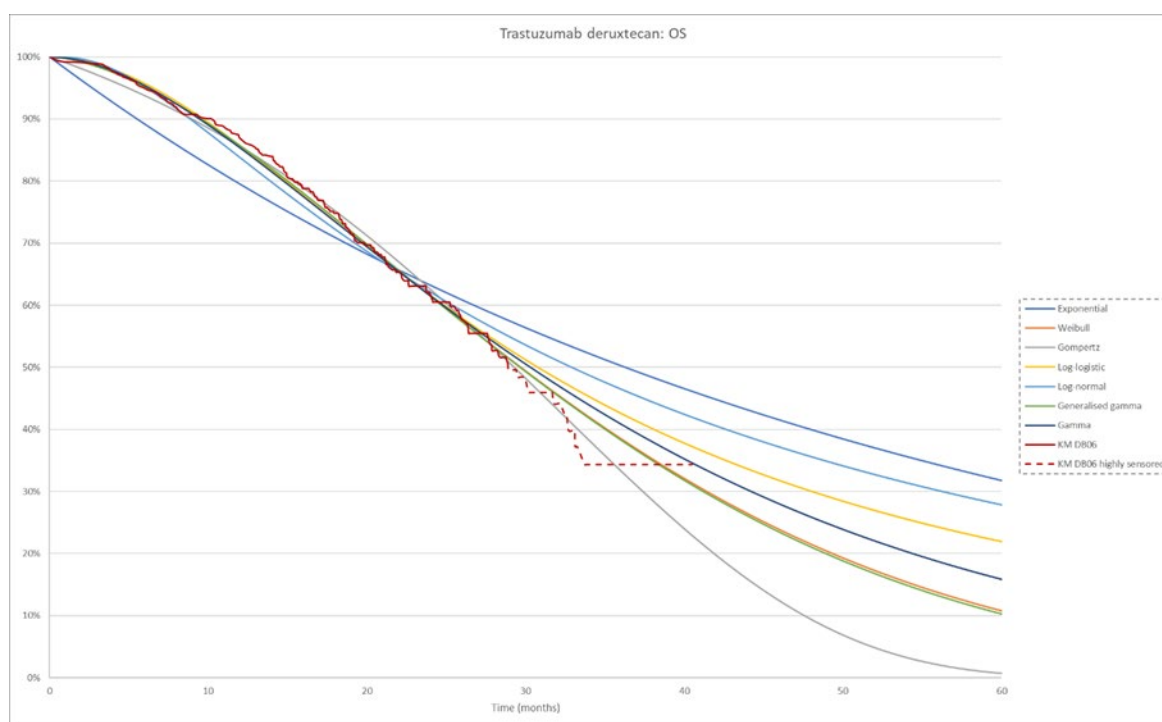
Figur 29 Schoenfeld residualer for OS i ITT populasjonen



Figur 30 Kvantil-kvantil plott for OS i ITT populasjonen



Figur 31 KM kurve fra DB06 med alle framskrivningsalternativer for OS, ICC



Figur 32 KM kurve fra DB06 med alle framskrivningsalternativer for OS, T-DXd

Tabell 36. Statistisk tilpasning for T-DXd og ICC til DB06 PFS data basert på AIC og BIC verdier

Distribution	AIC	BIC
Exponential	3263.312	3272.839
Weibull	3175.218	3189.510
Gompertz	3190.247	3204.539
Log-logistic	3179.436	3193.728
Log-normal	3207.371	3221.663
Generalised gamma	3177.201	3196.256
Gamma	3177.466	3191.758
Notes: The distribution highlighted in green has the best statistical fit to the KM data based on the lowest AIC and BIC scores. Abbreviations: AIC, Akaike information criterion; BIC, Bayesian information criterion.		

Appendiks 4: Dokumentasjon av livskvalitet

Tabell 37. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av AZ, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet

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

Tabell 38. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av AZ, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til beskrivelse av hvordan kliniske data for livskvalitet har blitt implementert i helseøkonomisk modell

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

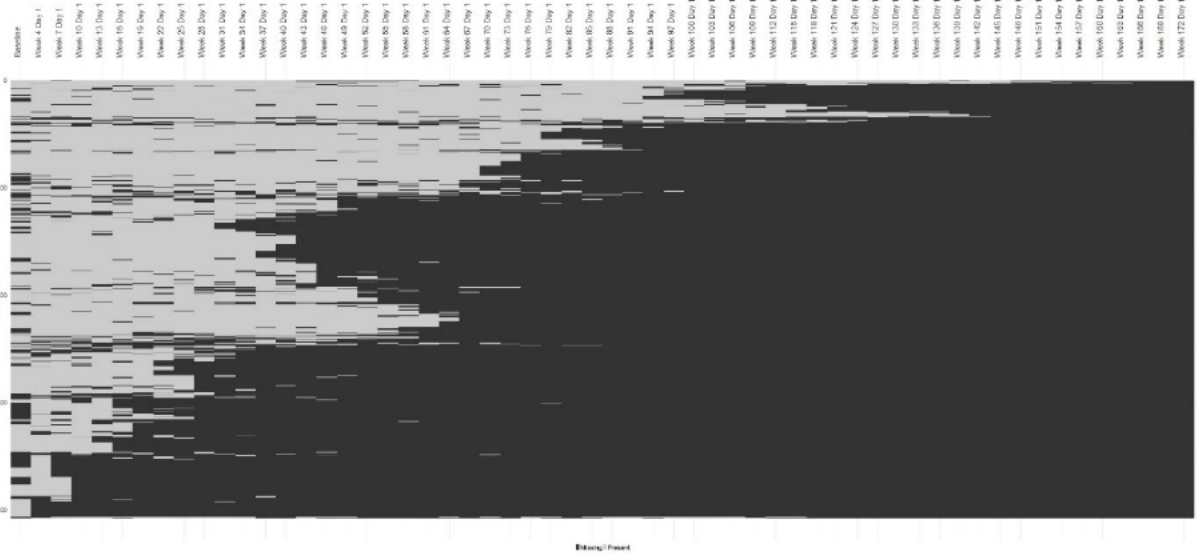
Tabell 39. EQ-5D-5L etterlevelse av spørreskjema - ITT populasjon

Progression status	T-DXd (N=436)		Chemotherapy (N=430)	
	Pre-Progression	Post-Progression	Pre-Progression	Post-Progression
	Compliance rate	Compliance rate	Compliance rate	Compliance rate
Time point	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Baseline	268/436 (61.5)	0/0	310/430 (72.1)	0/0
Week 4 Day 1	374/433 (86.4)	1/1 (100)	318/411 (77.4)	2/3 (66.7)
Week 7 Day 1	341/416 (82.0)	9/16 (56.3)	279/365 (76.4)	30/44 (68.2)
Week 10 Day 1	330/406 (81.3)	15/25 (60.0)	258/354 (72.9)	23/47 (48.9)
Week 13 Day 1	298/388 (76.8)	28/43 (65.1)	243/333 (73.0)	35/60 (58.3)
Week 16 Day 1	285/380 (75.0)	29/46 (63.0)	218/324 (67.3)	26/60 (43.3)
Week 19 Day 1	276/366 (75.4)	28/53 (52.8)	214/306 (69.9)	29/73 (39.7)
Week 22 Day 1	265/358 (74.0)	32/52 (61.5)	189/289 (65.4)	39/78 (50.0)
Week 25 Day 1	262/342 (76.6)	33/58 (56.9)	168/266 (63.2)	45/95 (47.4)
Week 28 Day 1	241/333 (72.4)	34/61 (55.7)	152/249 (61.0)	46/103 (44.7)
Week 31 Day 1	239/319 (74.9)	30/68 (44.1)	134/230 (58.3)	47/112 (42.0)
Week 34 Day 1	220/307 (71.7)	34/73 (46.6)	129/212 (60.8)	52/122 (42.6)
Week 37 Day 1	207/288 (71.9)	39/81 (48.1)	114/190 (60.0)	48/125 (38.4)
Week 40 Day 1	192/277 (69.3)	40/89 (44.9)	102/184 (55.4)	39/121 (32.2)
Week 43 Day 1	186/260 (71.5)	35/104 (33.7)	92/167 (55.1)	37/126 (29.4)
Week 46 Day 1	164/249 (65.9)	39/105 (37.1)	82/156 (52.6)	35/115 (30.4)
Week 49 Day 1	161/240 (67.1)	34/109 (31.2)	74/146 (50.7)	28/109 (25.7)
Week 52 Day 1	144/229 (62.9)	32/106 (30.2)	67/135 (49.6)	28/107 (26.2)
Week 55 Day 1	131/219 (59.8)	30/103 (29.1)	68/130 (52.3)	22/97 (22.7)
Week 58 Day 1	121/204 (59.3)	28/102 (27.5)	62/121 (51.2)	23/93 (24.7)

Progression status	T-DXd (N=436)		Chemotherapy (N=430)	
	Pre-Progression	Post-Progression	Pre-Progression	Post-Progression
	Compliance rate	Compliance rate	Compliance rate	Compliance rate
Time point	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Week 61 Day 1	120/197 (60.9)	31/93 (33.3)	56/114 (49.1)	23/90 (25.6)
Week 64 Day 1	111/192 (57.8)	23/88 (26.1)	50/107 (46.7)	17/77 (22.1)
Week 67 Day 1	100/166 (60.2)	26/91 (28.6)	40/93 (43.0)	21/78 (26.9)
Week 70 Day 1	82/150 (54.7)	30/84 (35.7)	37/82 (45.1)	19/73 (26.0)
Week 73 Day 1	76/139 (54.7)	32/81 (39.5)	32/77 (41.6)	14/63 (22.2)
Week 76 Day 1	61/117 (52.1)	26/73 (35.6)	27/66 (40.9)	14/57 (24.6)
Week 79 Day 1	60/107 (56.1)	23/71 (32.4)	23/61 (37.7)	10/44 (22.7)
Week 82 Day 1	54/99 (54.5)	20/65 (30.8)	24/57 (42.1)	8/39 (20.5)
Week 85 Day 1	52/88 (59.1)	19/60 (31.7)	21/50 (42.0)	10/39 (25.6)
Week 88 Day 1	43/78 (55.1)	16/54 (29.6)	18/44 (40.9)	9/35 (25.7)
Week 91 Day 1	43/74 (58.1)	13/48 (27.1)	16/39 (41.0)	8/30 (26.7)
Week 94 Day 1	34/67 (50.7)	12/46 (26.1)	13/37 (35.1)	6/29 (20.7)
Week 97 Day 1	32/61 (52.5)	10/43 (23.3)	12/34 (35.3)	5/27 (18.5)
Week 100 Day 1	30/58 (51.7)	10/41 (24.4)	12/33 (36.4)	3/23 (13.0)
Week 103 Day 1	28/47 (59.6)	10/38 (26.3)	10/30 (33.3)	1/18 (5.6)
Week 106 Day 1	22/42 (52.4)	10/31 (32.3)	11/29 (37.9)	2/17 (11.8)
Week 109 Day 1	21/37 (56.8)	7/26 (26.9)	8/28 (28.6)	1/12 (8.3)
Week 112 Day 1	16/28 (57.1)	10/25 (40.0)	8/24 (33.3)	1/12 (8.3)
Week 115 Day 1	13/26 (50.0)	8/21 (38.1)	9/22 (40.9)	0/10
Week 118 Day 1	15/26 (57.7)	5/17 (29.4)	6/18 (33.3)	1/8 (12.5)
Week 121 Day 1	13/25 (52.0)	3/11 (27.3)	4/12 (33.3)	2/8 (25.0)
Week 124 Day 1	11/21 (52.4)	3/11 (27.3)	3/11 (27.3)	2/7 (28.6)
Week 127 Day 1	10/19 (52.6)	2/9 (22.2)	3/8 (37.5)	1/6 (16.7)
Week 130 Day 1	7/17 (41.2)	2/8 (25.0)	3/6 (50.0)	0/5
Week 133 Day 1	7/14 (50.0)	3/7 (42.9)	3/6 (50.0)	0/5
Week 136 Day 1	7/13 (53.8)	3/7 (42.9)	3/6 (50.0)	0/3
Week 139 Day 1	5/11 (45.5)	1/3 (33.3)	3/6 (50.0)	0/3
Week 142 Day 1	5/10 (50.0)	1/3 (33.3)	2/4 (50.0)	0/2
Week 145 Day 1	3/10 (30.0)	1/3 (33.3)	2/3 (66.7)	0/2
Week 148 Day 1	2/8 (25.0)	½ (50.0)	1/1 (100)	0/2
Week 151 Day 1	2/8 (25.0)	0/1	1/1 (100)	0/1
Week 154 Day 1	2/5 (40.0)	0/0	1/1 (100)	0/1
Week 157 Day 1	0/4	1/1 (100)	1/1 (100)	0/1
Week 160 Day 1	1/3 (33.3)	1/1 (100)	0/0	0/1
Week 163 Day 1	½ (50.0)	1/1 (100)	0/0	0/1
Week 166 Day 1	0/1	1/1 (100)	0/0	0/1
Week 169 Day 1	0/0	1/1 (100)	0/0	0/0
Week 172 Day 1	0/0	1/1 (100)	0/0	0/0
Overall patient compliance (%)	116/186 (62.4)	147/250 (58.8)	103/183 (56.3)	185/247 (74.9)

Tabell 40. Regresjonskoeffisienter nyttevekter fra lineære mixed modeller - UK tariff ITT populasjon

	Model 1	Model 2
Intercept	0.78 (0.769, 0.792); <0.0001	0.756 (0.739, 0.772); <0.0001
Treatment arm (T-DXd vs Chemotherapy)		0.047 (0.024, 0.070); <0.0001
Progression status (progression vs progression-free)	-0.042 (-0.051, -0.032); <0.0001	-0.041 (-0.051, -0.032); <0.0001



Figur 33 Utvikling over tid av manglende data for EQ-5D

Appendiks 5: Alvorlighetsberegninger

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

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 DB06, og er understøttet av medisinske fagekspert.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette $QALY_{SA}$. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2022) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre⁸. 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)⁹. Tabellen under 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) $APT = QALY_{SA} - P_A$

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen

Tabellen under viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå⁶ og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

DMP har oppdatert livskvalitetsvektene¹⁰ for den generelle befolkningen med normtallene til Stavem et al¹¹. 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 (56), delt inn i aldersgruppene 19-30 (0,906), 31-40 (0,870), og 41-50 (0,846). Aldersgruppene 51-70¹² (0,811) og 71-80 (0,808) er beregnet med vektet snitt¹³ av rådata fra Stavem et al¹⁴. For aldersgruppen over 80

⁸ SSB. Dødelighetstabeller, 2022 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>].

⁹ 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.

¹⁰ Vi har fulgt samme strategi for beregninger og ekstrapoleringer av de norske normtallene som for de tidligere brukte svenske normtallene.

¹¹ 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.

¹² 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 DMP har jevnet ut livskvalitetsvektene ved å lage et vektet snitt for hele gruppa.

¹³ I rådata er livskvalitetsvektene beregnet i 5-årsintervall; snittet er vektet etter andelen respondenter i hver aldersgruppe.

¹⁴ Stavem- personlig kommunikasjon

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 Europa¹⁵. DMP 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).

¹⁵ Janssen MF, Szende A, Cabases J, Ramos-Goni JM, Vilagut G, König 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.

König 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 41. Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

Age	Expected remaining QALYs	HSUV	Age	Expected remaining QALYs	HSUV	Age	Expected remaining QALYs	HSUV
0	70,98	0,926	36	38,85	0,870	72	11,68	0,808
1	70,19	0,926	37	38,01	0,870	73	11,05	0,808
2	69,29	0,926	38	37,16	0,870	74	10,44	0,808
3	68,37	0,926	39	36,32	0,870	75	9,83	0,808
4	67,45	0,926	40	35,48	0,870	76	9,24	0,808
5	66,54	0,926	41	34,65	0,846	77	8,66	0,808
6	65,62	0,926	42	33,84	0,846	78	8,09	0,808
7	64,70	0,926	43	33,03	0,846	79	7,53	0,808
8	63,78	0,926	44	32,22	0,846	80	6,99	0,808
9	62,86	0,926	45	31,40	0,846	81	6,48	0,730
10	61,94	0,926	46	30,60	0,846	82	6,05	0,730
11	61,01	0,926	47	29,79	0,846	83	5,62	0,730
12	60,09	0,926	48	28,98	0,846	84	5,21	0,730
13	59,17	0,926	49	28,18	0,846	85	4,83	0,730
14	58,25	0,926	50	27,37	0,846	86	4,45	0,730
15	57,33	0,926	51	26,59	0,811	87	4,11	0,730
16	56,41	0,926	52	25,82	0,811	88	3,78	0,730
17	55,50	0,926	53	25,07	0,811	89	3,47	0,730
18	54,59	0,926	54	24,32	0,811	90	3,19	0,730
19	53,70	0,906	55	23,57	0,811	91	2,93	0,730
20	52,81	0,906	56	22,82	0,811	92	2,68	0,730
21	51,92	0,906	57	22,08	0,811	93	2,47	0,730
22	51,04	0,906	58	21,34	0,811	94	2,29	0,730
23	50,15	0,906	59	20,60	0,811	95	2,10	0,730
24	49,27	0,906	60	19,88	0,811	96	1,94	0,730
25	48,38	0,906	61	19,15	0,811	97	1,83	0,730
26	47,50	0,906	62	18,43	0,811	98	1,71	0,730
27	46,61	0,906	63	17,72	0,811	99	1,55	0,730
28	45,72	0,906	64	17,02	0,811	100	1,41	0,730
29	44,83	0,906	65	16,32	0,811	101	1,30	0,730
30	43,95	0,906	66	15,64	0,811	102	1,29	0,730
31	43,08	0,870	67	14,96	0,811	103	1,19	0,730
32	42,24	0,870	68	14,29	0,811	104	1,09	0,730
33	41,39	0,870	69	13,62	0,811	105	0,87	0,730
34	40,54	0,870	70	12,97	0,811	106	0,37	0,730
35	39,70	0,870	71	12,31	0,808			

Appendiks 6: Uønskede medisinske hendelser

Tabell 42. Kostnader for uønskede medisinske hendelser

Adverse event	Incidence*		Cost per event (NOK)	Source
	T-DXd N=434 (%)	ICC N=417 (%)		
Neutrophil count decreased	13.8%	8.6%	3 972	DRG code: 916O, Poliklinisk konsultasjon vedr sykdommer ved bloddannelse eller i immunsystemet DRG weight: 0.063
Anaemia	8.8%	4.3%	3 972	DRG code: 916O, Poliklinisk konsultasjon vedr sykdommer ved bloddannelse eller i immunsystemet DRG weight: 0.063
White blood cell decrease / Leukopenia	5.8%	4.8%	3 972	DRG code: 916O, Poliklinisk konsultasjon vedr sykdommer ved bloddannelse eller i immunsystemet DRG weight: 0.063
Thrombocytopenia / Platelet count decreased	4.1%	0%	3 972	DRG code: 916O, Poliklinisk konsultasjon vedr sykdommer ved bloddannelse eller i immunsystemet DRG weight: 0.063
Palmar-Plantar Erythrodysesthesia	0%	7.4%	1 796	DRG code: 909O Poliklinisk konsultasjon vedrørende andre sykdommer i hud og underhud DRG weight: 0.028
Nausea	2.1%	0.5%	2 231	DRG code: 906O, Poliklinisk konsultasjon vedrørende andre fordøyelsessykdommer DRG weight: 0.038
Diarrhoea	2.3%	2.6%	2 503	DRG code 930A. DRG weight: 0.046.
Fatigue	2.1%	1.4%	2 231	DRG code: 906O, Poliklinisk konsultasjon vedrørende andre fordøyelsessykdommer DRG weight: 0.038
Asthenia	2.3%	1.2%	2 231	DRG code: 906O, Poliklinisk konsultasjon vedrørende andre fordøyelsessykdommer DRG weight: 0.038
Hypertension	2.8%	2.6%	2 503	DRG code 930A. DRG weight: 0.046
Gamma-glutamyltransferase increased	2.3%	0.5%	2 938	DRG code: 907A, Poliklinisk konsultasjon vedr hepatitt og andre ikke-maligne leverlidelser DRG weight 0.052
Lymphocyte count decreased	2.3%	0.5%	3 972	DRG code: 916O, Poliklinisk konsultasjon vedr sykdommer ved bloddannelse eller i immunsystemet DRG weight: 0.063

Adverse event	Incidence*		Cost per event (NOK)	Source
	T-DXd N=434 (%)	ICC N=417 (%)		
Neutropenia	8.5%	8.4%	3 972	DRG code: 916O, Poliklinisk konsultasjon vedr sykdommer ved bloddannelse eller i immunsystemet DRG weight: 0.063
Hypokalaemia	4.4%	1.2%	2 231	DRG-code: 911I, Poliklinisk konsultasjon vedr andre sykdommer i nyre og urinveier DRG weight 0.040
Interstitial lung disease	1.4%	0%	73 293	DRG code: 92, Interstitielle lungesykdommer m/bk DRG weight: 1.429
Ejection fraction decreased	0.7%	0.7%	76 014	DRG code: 127, Hjertesvikt og ikke-traumatisk sjokk DRG weight: 1.421

Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget

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

De medisinske fagekspertene har i tillegg fått mulighet til å levere et 1-2 siders innspill til metodevurderingen.

Det foreligger ingen ytterligere innspill fra de medisinske fagekspertene utover det som fremgår av rapporten.

Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent

AstraZeneca/Daiichi Sankyo comments to the ID2024_061 draft report

AstraZeneca/Daiichi Sankyo (AZ/DS) appreciate the extensive work conducted by the Norwegian Medical Products Agency (NOMA) in this assessment. AZ/DS agree with most conclusions of the report, including that patients with HR positive, HER2-low/ultralow metastatic breast cancer (mBC) face a poor prognosis with a significant unmet clinical need, and that the efficacy of Enhertu is clinically meaningful for the population in scope. We note that NOMA has chosen to present a base case analysis to enhance external validity that better reflect Norwegian clinical practice, which AZ/DS consider an appropriate and constructive approach.

There are nevertheless some important considerations AZ/DS would like to highlight and ask Decision Forum to consider in its deliberations:

1. The analysis informing the decision-making process should be based on the Norwegian value set for health-related quality of life (HRQoL) (Scenarioanalyse 3 Nyttevekter, from the NOMA report)
2. Estimates of severity and absolute shortfall (APT) are conservative, as the age estimated in the NOMA report is higher than what is observed in Norwegian registry data
3. Evaluation of the benefit of moving Enhertu into an earlier treatment line

Use Norwegian Value Set to Inform Norwegian Decision-Making

Effective from 1st of September 2025¹⁶, NOMA requires the use of the Norwegian EQ-5D-5L data to document HRQoL in health technology assessments (HTA). In line with this, AZ/DS have incorporated the Norwegian value set to provide the most up-to-date, guideline-recommended evidence for decision-making. AZ/DS appreciate that NOMA has highlighted this in a scenario analysis 3, and we believe that this scenario should inform the final access decision in Norway.

The availability of country-specific data on utility is a significant methodological advancement for health economic evaluations, and AZ/DS find it difficult to understand why it should not be used in all cases where it is available, regardless of submission date. While it made sense to have a cut-off date in order to give the manufacturers time to adapt, constraining the analysis by the submission date rather than using the most relevant analysis, would create unfair differences between similar assessments, with outcomes driven by timing rather than quality.

To summarize: AZ/DS would like to emphasize that using the Norwegian value set for health-related quality of life yields the most fair and relevant analysis to inform a decision in the Norwegian setting. Applying this value set (scenario analysis 3) aligns the analysis with how Norwegian society values health states, improving external validity and thereby strengthening both the quality and legitimacy of the final decision.

Age, Severity and Absolute shortfall

NOMA has adjusted the age used in the model and severity calculation from 58 years to 61 years. This matches the age applied in the Enhertu ID2022_123 (HER2-low mBC) but is higher than in the Trodelvy ID2023_026 (HR+, HER2-negative mBC), where a range of 55–61 years was used. AS/DZ want to highlight that both these patient populations had exhausted endocrine therapy (ET) and undergone 1-2 lines of chemotherapy (CT) (ID2022_123) or at least two lines of systemic treatments after ET (ID2023_026). For the indication in scope, we are moving earlier in the treatment algorithm, i.e. after ET but before CT.

AZ/DS have presented newly available Norwegian Cancer Registry data (2023–2025) to NOMA showing that the average age at Enhertu initiation for HER2-low patients in Norway is 58 years in the later line setting (reflecting ID2022_123 population). As NOMA notes in the assessment report, first-line mBC patients are expected to mirror the second-line cohort but would be treated

¹⁶ <https://www.dmp.no/nyheter/viktig-informasjon-til-alle-som-utarbeider-dokumentasjonspakker-til-metodevurdering>

one line earlier under the proposed positioning; if anything, this would shift the mean age estimate further downward, and hence the NOMA adjustment of age is considered conservative.

To summarize: AZ/DS consider real-world evidence from the Norwegian Cancer Registry to align with the population in scope, reinforcing 58 years as the appropriate age for the model and severity calculation, consistent with AZ clinical expert input. The direct consequence of using the wrong age negatively affects the severity calculation, which could lead to rejection of a cost-effective treatment.

Extrapolation of OS in the comparator arm

While AZ/DS recognize the uncertainty in the OS extrapolation of the comparator arm, we consider that NOMA has not adequately incorporated the feedback from its medical experts.

The report cites experts to justify assumption of near equivalence in the long-term survival between the treatment because many Norwegian patients will later receive Enhertu as subsequent therapy. Given that Enhertu is an effective treatment also in later lines, it is relevant to test the impact in the economic evaluation of higher subsequent use of Enhertu. However, NOMA's assumption of near equivalence in the long-term OS biases the model against Enhertu due to mainly two reasons:

- The ITT population consists of both HER2-low patients and HER2-ultralow patients (18%); for the ultralow patients no such adjustment is justified as they do not have access to Enhertu in later lines. It is therefore unreasonable to assume that the curves of the intervention arm and control arm should fully converge over time.
- The experts consulted by NOMA stated that patients generally respond and tolerate treatment better earlier in the disease course. According to these experts, moving Enhertu 1–2 lines earlier should yield an incremental OS gain. Later use of Enhertu is subject to performance status decline, shorter duration of response and some patients will die before being able to receive second line treatment.

To summarize: NOMA has taken a pragmatic approach in adjusting the OS extrapolation of the comparator arm. However, this approach underestimates the OS benefits in moving Enhertu one treatment line earlier, which overestimates the ICER. The true ICER is plausibly between the NOMA base case and AZ/DS base case. Decision Forum should consider this range when assessing Enhertu's benefits for reimbursement.

In closing

AZ/DS thank NOMA for the rigorous assessment of Enhertu (ID2024_061, 1L treatment after ET). For the final decision, we respectfully ask that the following points are taken into account:

- 1) The decision should be based on analyses using the Norwegian EQ-5D-5L value set, as this reflects Norwegian preferences and strengthens external validity and legitimacy.
- 2) The age used in NOMA's severity calculation is too high for the patient population in scope. Real-world evidence from the Cancer Registry shows that HER2-low patients initiating Enhertu in Norway are younger with an average age of 58 years, leading to a higher estimate of absolute shortfall.
- 3) Enhertu's clinical benefits, particularly the sustained improvements in OS, are greater than those shown in NOMA's base case, indicating that the true ICER is likely lower.

These considerations ensure that the reimbursement decision is grounded in the most current, representative Norwegian evidence. Not recognizing these points risks denying a cost-effective treatment to a population with poor prognosis and substantial unmet need. AZ/DS ask for a fair evaluation by the Decision Forum to enable patients' timely access to a medicine with well-documented efficacy.