

# Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

Pertuzumab (Perjeta) i  
kombinasjon med trastuzumab  
og kjemoterapi til adjuvant  
behandling av tidlig HER-2  
positiv brystkreft

ID2017\_107

Vurdering av innsendt  
dokumentasjon

14-01-2019

Statens legemiddelverk

## FORORD

---

Implementering av Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i det nye systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til etablering og implementering av det nye systemet. Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen utarbeidet av MT-innehaver, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet.

Legemiddelverket vurderer relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten ([www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no)).

## OPPSUMMERING

---

### Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Perjeta (pertuzumab) i henhold til godkjent preparatomtale og bestilling ID2017\_107 «Pertuzumab i kombinasjon med trastuzumab og kjemoterapi (PHC) til adjuvant behandling av tidlig HER-2 positiv brystkreft». Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og ressursbruk. Disse tre kriteriene vurderes samlet og veies mot hverandre. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Roche.

### Bakgrunn

Perjeta er godkjent til behandling av brystkreft som er HER2-positiv. Denne metodevurderingen gjelder bruk av Perjeta etter operasjon (adjuvant behandling) hos pasienter med brystkreft uten spredning, men som har høy tilbakefallsrisiko. Dette omfatter pasienter med lokal spredning til lymfeknuter og/eller negativ hormonreseptorstatus. Perjeta gis som drypp (intravenøs infusjon) én gang hver tredje uke i ett år. Trastuzumab og kjemoterapi gis i tillegg. Om lag 140 pasienter kan være aktuelle for adjuvant behandling med Perjeta hvert år i Norge.

### Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Dagens behandling til pasienter med HER2-positiv tidlig brystkreft er operasjon (med/uten stråling) etterfulgt av adjuvant behandling med trastuzumab og kjemoterapi for å redusere risiko for tilbakefall. I studien APHINITY er det vist at tillegg av Perjeta til trastuzumab og kjemoterapi kan gi en liten, men statistisk signifikant reduksjon i tilbakefall hos pasienter med høy risiko for tilbakefall. Det er foreløpig ikke vist forskjell i overlevelse.

### Alvorlighet og helsetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at med dagens behandling har pasienter med tidlig HER2-positiv brystkreft et absolutt prognosetap (APT) på ca. 2 QALY. De fleste pasienter med HER2-positiv tidlig brystkreft, får ikke tilbakefall av sykdommen med dagens standardbehandling. Men til tross for at dagens behandling har til hensikt å kurere, vil pasienter fortsatt ha risiko for tilbakefall i lang tid etter diagnosen. Tilbakefall med fjernspredning er alvorlig.

### Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av Perjeta står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. I analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, med dagens legemiddelpriser (maks AUP) er merkostnad for å legge til Perjeta til adjuvant behandling med trastuzumab og kjemoterapi:

Lymfeknute-positive pasienter:

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

1,1 millioner NOK per vunnet leveår.

Hormonreseptor-negative pasienter:

2,0 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

1,7 millioner NOK per vunnet leveår.

### **Budsjettkonsekvenser**

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen (med maks AUP) for sykehusene ved å ta i bruk pertuzumab ved adjuvant behandling av HER2-positiv tidlig brystkreft vil være om lag 45 millioner NOK for lymfeknutepositive pasienter, om lag 31 millioner NOK for hormonreseptornegative pasienter og om lag 58 millioner NOK for lymfeknutepositive og/eller hormonreseptornegative pasienter per år i år fem. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

### **Legemiddelverkets vurdering**

Studien APHINITY har foreløpig resultater etter kun 4 års oppfølging, og dette er relativt kort tid for å evaluere effekten av adjuvant behandling ved brystkreft. Effektfordelen som er vist for Perjeta er beskjeden, og det er usikkert hvor lenge denne vil vare og om den kan føre til økt overlevelse.

## 3-SIDERS SAMMENDRAG

---

### Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Perjeta (pertuzumab) i kombinasjon med trastuzumab og kjemoterapi ved behandling etter operasjon (adjuvant behandling) av voksne pasienter med HER2-positiv tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall. Høy risiko for tilbakefall er definert som lymfeknutepositiv (N+) eller hormonreseptornegativ (HR-) sykdom. Vurderingen er i henhold til godkjent preparatomtale og bestilling ID2017\_107 «Pertuzumab i kombinasjon med trastuzumab og kjemoterapi (PHC) til adjuvant behandling av tidlig HER-2 positiv brystkreft». Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og ressursbruk. Disse tre kriteriene vurderes samlet og veies mot hverandre. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Roche.

### Pasientgrunnlag i Norge

Om lag 140 pasienter med HER2-positiv tidlig brystkreft og høy risiko for tilbakefall er aktuelle for adjuvant behandling med pertuzumab hvert år i Norge.

### Behandling i norsk klinisk praksis

Dagens behandling til pasienter med HER2-positiv tidlig brystkreft er operasjon (med/uten stråling) etterfulgt av adjuvant behandling med trastuzumab og kjemoterapi for å fjerne mikrometastaser og dermed redusere risikoen for tilbakefall.

### Alvorlighet og prognosetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at med dagens behandling har pasienter med tidlig HER2-positiv brystkreft et absolutt prognosetap (APT) på ca. 2 QALY. De fleste pasienter med HER2-positiv tidlig brystkreft, får ikke tilbakefall av sykdommen med dagens standardbehandling. Men til tross for at dagens behandling har til hensikt å kurere, vil pasienter fortsatt ha risiko for tilbakefall i lang tid etter diagnosen. Tilbakefall med fjernspredning er alvorlig.

### Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Dokumentasjon av sikkerhet og effekt er fra en randomisert, dobbeltblindet, multisenter, fase 3 studie, APHINITY (1). I studien sammenlignes adjuvant behandling med pertuzumab kombinert med trastuzumab og kjemoterapi (PHC) med trastuzumab og kjemoterapi (HC). Pasientene (N = 4805) hadde operabel, HER2-positiv tidlig brystkreft. Primært utfallsmål var invasiv sykdømsfri overlevelse (IDFS), dvs. den tiden en pasient lever uten tilbakefall av brystkreft eller død.

Tillegg av pertuzumab til trastuzumab og kjemoterapi viste en liten, men statistisk signifikant effektfordel hos pasienter med høy risiko for tilbakefall. Etter 4 år var IDFS for PHC versus HC henholdsvis 89,9 % og 86,7 % hos lymfeknutepositive (N+) pasienter, og 91,0 % og 88,7 % hos hormonreseptornegative (HR-) pasienter. Det var ingen forskjell i overlevelse

## Sikkerhet

Tillegg av pertuzumab til et standardregime med trastuzumab og kjemoterapi gir økt forekomst av bivirkninger. I APHINITY opplevde signifikant flere pasienter i PHC-armen enn i HC-armen bivirkninger grad  $\geq 3$  (64,2 % vs. 57,3 %,  $p < 0,001$ ). For bivirkninger av alle grader ble høyest forskjell mellom armene observert for diaré (71,2 % vs. 45,2 %), mukositt (57,0 % vs 49,1 %) og infusjonsrelaterte reaksjoner (54,7 % vs. 51,3 %). Pertuzumab kan også gi økt risiko for hjertesvikt. I APHINITY var det 17 pasienter (0,7 %) i PHC-armen vs. 8 pasienter (0,3 %) i HC-armen som opplevde en primær hjertehendelse.

## Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av pertuzumab (PHC) står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn er de samme som i basecase til Roche av 20-08-2018, bortsett fra følgende:

- Resultater presenteres for pasientgruppene N+ og HR- hver for seg
- Fordeling av metastatisk og ikke-metastatisk tilbakefall er ikke den samme i PHC- og HC- armen, men slik den ble observert for hhv PHC og HC i APHINITY.
- Ekstrapolering av IDFS er endret
- Overgangssannsynlighet fra remisjon til 1. linje metastatisk brystkreft er endret
- Metastatiske tilbakefall – kostnader, effekt og helsenytte ved behandling er endret
- Bivirkningskostnader er endret
- Hjertesvikt er inkludert som en egen helsetilstand
- Trastuzumab subkutan formulering (ikke intravenøs)
- Kostnad ved livets slutfase er inkludert ved død uansett årsak

Resultatene fra Legemiddelverkets analyser er vist i tabellene under, for hhv. lymfeknutepositive (N+) og hormonreseptornegative (HR-) pasienter, dvs. de pasientgruppene som er omfattet av godkjent indikasjon.

Tabell 1 Resultater fra Legemiddelverkets helseøkonomiske analyse for N+ subgruppe. Per pasient. Diskonterte tall.

	Pertuzumab + trastuzumab + kjemoterapi	trastuzumab + kjemoterapi	Differanse
Totale kostnader	1 288 762	974 700	314 062
Totale QALYs	13,037	12,797	0,240
Totale leveår	16,518	16,239	0,280
Merkostnad per vunnet QALY			1 309 341
Merkostnad per vunnet leveår			1 123 326

Tabell 2 Resultater fra Legemiddelverkets helseøkonomiske analyse for HR- subgruppe. Per pasient. Diskonterte tall.

	Pertuzumab + trastuzumab + kjemoterapi	trastuzumab + kjemoterapi	Differanse
Totale kostnader	1 205 298	834 410	370 888
Totale QALYs	13,494	13,312	0,182
Totale leveår	16,920	16,698	0,222
Merkostnad per vunnet QALY			2 037 484
Merkostnad per vunnet leveår			1 671 401

Merkostnad for PHC sammenliknet med HC ved å bruke maksimalpriser (maks AUP) er:

- **N+ pasienter:**  
1,3 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).  
1,1 millioner NOK per vunnet leveår.
- **HR- pasienter:**  
2,0 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).  
1,7 millioner NOK per vunnet leveår.

Roches basecase analyse avviker fra den Legemiddelverket mener er mest sannsynlig. Analysen er med dagens maksimalpris (maks AUP) for legemidlene. Resultatene er gjengitt i tabellen under.

Tabell 3 Resultater fra firmaets analyse. N+ og/eller HR-populasjon. Per pasient. Diskonterte tall.

	Pertuzumab + trastuzumab + kjemoterapi	trastuzumab + kjemoterapi	Differanse
Totale kostnader	1 284 356	1 041 072	243 284
Totale QALYs	13,36	12,88	0,48
Totale leveår	16,84	16,28	0,57
Merkostnad per vunnet QALY			503 118
Merkostnad per vunnet leveår			429 686

### Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen (med maks AUP) for sykehusene ved å ta i bruk pertuzumab ved adjuvant behandling av HER2-positiv tidlig brystkreft vil være om lag 45 millioner NOK for N+ pasienter, om lag 31 millioner NOK for HR- pasienter og om lag 58 millioner NOK for N+ og/eller HR- pasienter per år i år fem. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

**Legemiddelverkets vurdering**

Studien APHINITY har foreløpig resultater etter kun 4 års oppfølging, og dette er relativt kort tid for å evaluere effekten av adjuvant behandling ved brystkreft. Studien hadde ikke statistisk styrke til å sammenligne IDFS for PHC og HC i subgruppene N+ og HR-, dvs. de pasientgruppene som er relevante for denne metodevurderingen. Effektfordelen som er vist for pertuzumab er beskjeden, og det er usikkert hvor lenge denne vil vare og om den kan føre til økt overlevelse. Overlevelsedata fra APHINITY er svært umodne, med under 4 % døde i hhv. PHC- og HC-armen. I den helseøkonomiske modellen er overlevelse ikke modellert direkte fra APHINITY-data, men framkommer i stedet indirekte basert på usikre antagelser om hvordan pasientene forflytter seg gjennom helsetilstandene i modellen.



## INNHALDFORTEGNELSE

---

FORORD.....	2
OPPSUMMERING .....	3
3-SIDERS SAMMENDRAG .....	5
INNHALDFORTEGNELSE .....	9
LOGG .....	11
ORDLISTE .....	12
<b>1 BAKGRUNN.....</b>	<b>13</b>
1.1 PROBLEMSTILLING .....	13
1.2 BRYSTKREFT .....	13
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP .....	14
1.4 ADJUVANT BEHANDLING AV HER-2 POSITIV TIDLIG BRYSTKREFT .....	15
1.4.1 <i>Behandling med pertuzumab i kombinasjon med trastuzumab og kjemoterapi (PHC).....</i>	<i>15</i>
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis.....</i>	<i>16</i>
1.4.3 <i>Komparator.....</i>	<i>17</i>
1.4.4 <i>Behandling med trastuzumab i kombinasjon med kjemoterapi (HC).....</i>	<i>17</i>
<b>2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT .....</b>	<b>18</b>
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER .....	18
2.2 STUDIER SOM PÅGÅR .....	21
<b>3 PICO.....</b>	<b>22</b>
3.1 PASIENTPOPULASJON .....	22
3.2 INTERVENSJON .....	24
3.3 KOMPARATOR .....	25
3.4 UTFALLSMÅL .....	27
3.4.1 <i>Effekt.....</i>	<i>27</i>
3.4.2 <i>Bivirkninger.....</i>	<i>29</i>
3.4.3 <i>Helsenytte/helsetap.....</i>	<i>31</i>
<b>4 ØKONOMISK ANALYSE .....</b>	<b>35</b>
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER .....	35

4.1.1	Analyseperspektiv.....	36
4.1.2	Ekstrapolering av IDFS.....	37
4.1.3	Type tilbakefall.....	43
4.1.4	Tidlige tilbakefall (< 18 måneder).....	44
4.1.5	Ikke-metastatiske tilbakefall.....	45
4.1.6	Metastatiske tilbakefall (≥18 måneder).....	47
4.1.7	Overlevelse.....	48
4.1.8	Kostnader (input data).....	49
4.2	RESULTATER.....	54
4.2.1	Firmaets hovedanalyse.....	54
4.2.2	Legemiddelverkets analyse.....	54
4.2.3	Sensitivitets- og scenarioanalyser.....	57
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	59
5.1	ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING.....	59
5.2	ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN.....	60
5.3	BUDSJETTVIRKNING.....	61
6	OPPSUMMERING OG KONKLUSJON.....	63
	REFERANSER.....	65
	APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER.....	67
	APPENDIKS 2: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN.....	71
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT.....	75

## LOGG

<b>Bestilling:</b>	ID2017_107 Pertuzumab i kombinasjon med trastuzumab og kjemoterapi til adjuvant behandling av tidlig HER-2 positiv brystkreft
<b>Forslagstiller:</b>	Statens Legemiddelverk
<b>Legemiddelfirma:</b>	Roche AS
<b>Preparat:</b>	Perjeta
<b>Virkestoff:</b>	Pertuzumab
<b>Indikasjon:</b>	Perjeta er indisert til bruk i kombinasjon med trastuzumab og kjemoterapi ved adjuvant behandling av voksne pasienter med HER2-positiv tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall
<b>ATC-nr:</b>	L01X C13
<b>Prosess</b>	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	09-11-2017
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	18-01-2018
Klinikere kontaktet for første gang	30-05-2018
LIS/HINAS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	21-03-2018
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon første gang	23-04-2018
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket første gang	30-04-2018
Rapport ferdigstilt:	14-01-2019
Saksbehandlingstid:	260 dager hvorav 119 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma.
Saksutredere:	Kirsti Hjelme Mathyn Vervaart Søren Toksvig Klitkou Reidun Os Husteli
Kliniske eksperter:	Bjørn Naume Erik Wist
<p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>	

## ORDLISTE

---

AC	Doksorubicin + syklofosfamid
AIC	Akaike informasjonskriterium
BIC	Bayesiansk informasjonskriterium
DFS	Disease Free Survival
EC	Epirubicin + syklofosfamid
FAC	Fluorouracil + doksorubicin + syklofosfamid
FEC	Fluorouracil + epirubicin + syklofosfamid
HC	Trastuzumab + kjemoterapi
HER2	Human epidermal vekstfaktor 2
HR	Hazard ratio
HR-	Hormonreseptornegativ
IDFS	Invasiv sykdomsfri overlevelse
ITT	Intention – to – treat
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
LYG	Vunne leveår
mBC	Metastatis brystkreft
N+	Lymfeknutepositiv
NOK	Norske kroner
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PHC	Pertuzumab + trastuzumab + kjemoterapi
PICO	Pasientpopulasjon – Intervensjon – Komparator – Utfallsmål
QALY	Kvalitetsjustert leveår
RCT	Randomisert kontrollert studie

# 1 BAKGRUNN

---

## 1.1 PROBLEMSTILLING

Hurtig metodevurdering av pertuzumab i kombinasjon med trastuzumab og kjemoterapi til adjuvant behandling av HER2-positiv tidlig brystkreft hos pasienter med høy risiko for tilbakefall, dvs. pasienter med lymfeknutepositiv (N+) og/eller hormonreseptornegativ (HR-) sykdom. Adjuvant behandling til disse pasientene i dag, er trastuzumab og kjemoterapi. Prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og ressursbruk vurderes. Disse tre kriteriene vurderes samlet og veies mot hverandre. Pertuzumab i kombinasjon med trastuzumab og kjemoterapi er sammenlignet med trastuzumab og kjemoterapi i en kostnad per QALY-analyse.

## 1.2 BRYSTKREFT

Brystkreft er den hyppigste formen for kreft hos kvinner. I 2016 fikk 3636 kvinner brystkreft i Norge (2). Brystkreft rammer i hovedsak kvinner over 50 år. Sykdommen karakteriseres ved svært varierende forløp, fra langsomt voksende tumorer som holder seg til brystkjertelen uten å metastasere, til raskt voksende tumorer med tidlig fjernmetastasering. HER2 og hormonreseptorer (HR) for østrogen og progesteron er naturlig til stede, men ved brystkreft kan antallet være økt. Alle nye tilfeller av brystkreft undersøkes derfor for økt antall av HER2 og HR på kreftcellene, og behandlingsvalg gjøres bl.a. utfra disse biomarkørene. HER2-positiv brystkreft er assosiert med aggressiv sykdom, men prognosen har bedret seg etter at trastuzumab ble tatt i bruk. Man ser ennå ikke hele effekten på overlevelse av adjuvant behandling med trastuzumab (3).

Denne metodevurderingen gjelder adjuvant behandling av pasienter med HER2-positiv, lymfeknutepositiv (N+) og/eller hormonreseptornegativ (HR-) tidlig brystkreft. Tidlig brystkreft er svulster <5 cm som ikke har spredd seg forbi brystet eller de aksillære (nærmeste) lymfeknutene, dvs. stadium 1 og 2 (4). Adjuvant medikamentell behandling gis etter kirurgi og ev. strålebehandling med den hensikt å fjerne eventuelle gjenværende kreftceller. Risikoen for senere metastaser etter kun lokal behandling av brystkreft (kirurgi med/uten stråleterapi) øker med økende tumorstørrelse, ved lymfeknutespredning og økende antall affiserte lymfeknuter.

I 2016 er det rapportert at 13 % av brystkrefttilfellene er HER2-positive, 14 % er negative for østrogenreseptor, 31 % er negative for progesteronreseptor og 28 % har positive lymfeknuter i aksillen. I 2016 fikk 785 pasienter adjuvant medikamentell behandling, og av disse fikk 31% ikke-hormonell behandling, 47% hormonell behandling og 22% både hormonell og ikke-hormonell behandling (2).

Roche anslår at om lag 220 kvinner vil bli diagnostisert med tidlig HER2-positiv brystkreft som er N+ og/eller HR- i Norge in 2019, og at halvparten av disse vil være aktuelle for adjuvant behandling med pertuzumab.

### **1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP**

De fleste pasienter med HER2-positiv tidlig brystkreft, får med dagens standardbehandling aldri tilbakefall av sykdommen. Men til tross for at dagens behandling har til hensikt å kurere, vil det fortsatt være risiko for tilbakefall i lang tid etter diagnosen. Tilbakefall i form av brystkreft med fjernspredning er alvorlig.

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet.

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter med tidlig brystkreft og høy risiko for tilbakefall. Nærmere omtale finnes i Appendiks 1: Alvorlighetsberegninger.

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 2 QALY.

## 1.4 ADJUVANT BEHANDLING AV HER-2 POSITIV TIDLIG BRYSTKREFT

### 1.4.1 Behandling med pertuzumab i kombinasjon med trastuzumab og kjemoterapi (PHC)

#### Indikasjon

##### *Tidlig brystkreft:*

*Perjeta er indisert til bruk i kombinasjon med trastuzumab og kjemoterapi ved*

- *neoadjuvant behandling av voksne pasienter med HER2-positiv, lokalavansert, inflammatorisk eller tidlig stadium brystkreft med høy risiko for tilbakefall*
- *adjuvant behandling av voksne pasienter med HER2-positiv tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall*

##### *Metastatisk brystkreft:*

*Perjeta er indisert til bruk i kombinasjon med trastuzumab og docetaxel hos voksne pasienter med HER2-positiv metastatisk eller lokalt tilbakevendende inoperabel brystkreft, som tidligere ikke har fått HER2-rettet behandling eller kjemoterapi for metastatisk sykdom.*

Denne metodevurderingen gjelder adjuvant behandling. I adjuvant setting er pasienter med høy risiko for tilbakefall definert som de med lymfeknutepositiv (N+) eller hormonreseptornegativ (HR-) sykdom.

Pertuzumab til behandling av metastatisk brystkreft ble metodevurdert i 2014 (5), og er besluttet innført med en pasienttilgangsavtale som innebar en rabattert pris (6). Neoadjuvant behandling ble metodevurdert i 2016 (7). Beslutningsforum besluttet å ikke innføre pertuzumab til neoadjuvant behandling av lokalavansert, inflammatorisk eller tidlig stadium brystkreft (8).

#### Virkningsmekanisme

Pertuzumab er et monoklonalt antistoff med affinitet for dimeriserings-domenet (subdomene II) til HER2. Hemming av HER2 signalveier stopper cellevekst og medfører celledød.

#### Dosering

Pertuzumab administreres som intravenøs infusjon. En startdose på 840 mg etterfølges av 420 mg hver tredje uke i ett år (18 behandlingssykluser). Den første dosen administreres over 60 minutter, og de senere over 30-60 minutter. En observasjonsperiode på 30-60 minutter anbefales etter avslutning av hver infusjon før påfølgende infusjon med trastuzumab eller kjemoterapi.

Behandling bør omfatte standard antrasyklin- og/eller taksan-basert kjemoterapi. Pertuzumab og trastuzumab bør startes på dag 1 av den første syklusen som inneholder taksan, og bør fortsette selv om kjemoterapi avsluttes.

#### Bivirkninger

Sikkerheten av pertuzumab har blitt undersøkt hos mer enn 6000 pasienter i fase I-, II- og III-studier hos pasienter med ulike kreftsykdommer der pertuzumab i hovedsak har blitt brukt i kombinasjon med andre antineoplastiske midler. Sikkerheten var generelt konsistent på tvers av studiene, selv om forekomsten og

de mest vanlige bivirkningene varierte avhengig av om pertuzumab ble administrert som monoterapi eller med andre antineoplastiske legemidler.

De vanligste bivirkningene ( $\geq 30\%$ ) fra disse sammenslåtte dataene var diaré, alopesi, kvalme, fatigue, nøytropeni og oppkast. De vanligste grad 3-4 bivirkningene ( $\geq 10\%$ ) var nøytropeni og febril nøytropeni.

Reduksjon i venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (LVEF) er rapportert med legemidler som blokkerer HER2-aktivitet, inkludert pertuzumab. Forekomsten av hjertesvikt er høyere hos pasienter behandlet med pertuzumab i kombinasjon med trastuzumab og kjemoterapi, sammenlignet med trastuzumab og kjemoterapi. Pasienter bør ha en LVEF på  $\geq 55\%$  før adjuvant behandling ( $\geq 50\%$  etter fullført av antrasyklinbehandling, dersom dette gis). Preparatomtalen gir retningslinjer for å holde tilbake doser eller seponere pertuzumab og trastuzumab ved reduksjon i LVEF under behandlingen.

Se preparatomtalen til Perjeta for en nærmere beskrivelse (9).

#### **1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis**

Helsedirektoratet har utgitt «Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft» forfattet av Norsk Bryst Cancer Gruppe (NBCG) og sist oppdatert i august 2018 (3).

Til HER2-positive pasienter anbefaler handlingsprogrammet adjuvant behandling med trastuzumab og kjemoterapi (HC) etter lokal behandling av brystkreft (kirurgi med/uten stråleterapi).

Trastuzumab med totalt ett års behandlingsvarighet er anbefalt. Trastuzumab doseres hver 3. uke, 6 mg/kg intravenøst (8 mg/kg første gang) eller 600 mg subkutant (fast dose).

Behandlingen starter samtidig med taxan-behandling. Følgende regimer er aktuelle:

- Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> hver 3. uke x 4, eller
- Paklitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> hver uke x 12

Stadium pT1a-bpN0 beskriver brystkreft uten spredning til lymfeknuter og med liten tumorstørrelse. Stadier > pT1a-bpN0 betegnes i denne sammenhengen som høyrisiko sykdom, og her gis i tillegg et antrasyklinbasert regime før taxanbehandlingen, dette er fire EC90 kurer bestående av:

- Epirubicin 90 mg/m<sup>2</sup>, kombinert med
- Syklofosamid 600 mg/m<sup>2</sup>

Dersom det er klare motforestillinger/kontraindikasjoner mot å gi antrasycliner, kan 6 sykluser docetaxel 75mg/m<sup>2</sup> + karboplatin (AUC 6 mg/ml/min) hver 3. uke benyttes som alternativt regime.



### 1.4.3 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er adjuvant behandling med trastuzumab i kombinasjon med kjemoterapi (HC).

### 1.4.4 Behandling med trastuzumab i kombinasjon med kjemoterapi (HC)

#### Indikasjon

Indikasjonen som er relevant for denne metodevurderingen er adjuvant behandling av HER2-positiv brystkreft i tidlig stadium, dvs. følgende indikasjoner:

- etter kirurgi, kjemoterapi (neoadjuvant eller adjuvant) og stråleterapi (hvis aktuelt)
- etter adjuvant kjemoterapi med doksorubicin og cyklofosamid, i kombinasjon med paklitaxel eller docetaxel.
- i kombinasjon med adjuvant kjemoterapi som består av docetaxel og karboplatin.
- i kombinasjon med neoadjuvant kjemoterapi etterfulgt av adjuvant Herceptin-behandling, for lokalavansert (inkludert inflammatorisk) sykdom eller tumor > 2 cm i diameter

Trastuzumab er også indisert ved metastatisk brystkreft og metastatisk ventrikkelkreft.

#### Virkningsmekanisme

*Trastuzumab* er et monoklonalt antistoff som binder til transmembran-domenet (subdomene IV) til HER2. Hemming av HER2 signalveier stopper cellevekst og medfører celledød.

#### Doseringer

Trastuzumab finnes i to formuleringer: intravenøs infusjon og subkutan injeksjon. For intravenøs infusjon finnes biotilsvarende trastuzumab, mens subkutan injeksjon (Herceptin) har patent.

Intravenøs formulering: 6 mg/kg kroppsvekt hver 3. uke, 8 mg/kg som startdose. Startdosen administreres som infusjon over 90 minutter, og senere doser over 30 minutter dersom startdosen tolereres godt.

Subkutan formulering: 600 mg fast dose hver 3. uke. Injiseres subkutan over 2-5 minutter.

Pasienter skal observeres i minst seks timer etter start av første infusjon/injeksjon og i to timer etter senere infusjoner/injeksjoner, for symptomer som feber og frysninger eller andre infusjonsrelaterte symptomer.

Pasienter med brystkreft i tidlig stadium bør behandles i 1 år eller til sykdomsresidiv, alt etter hva som inntreffer først.

#### Bivirkninger

De mest alvorlige bivirkningene er nedsatt hjertefunksjon, infusjonsrelaterte reaksjoner, hematotoksisitet (spesielt nøytropeni), infeksjoner og pulmonære bivirkninger. Insidensen av alvorlige bivirkninger er lignende for subkutan og intravenøs formulering av trastuzumab, men administrasjonsrelaterte reaksjoner, infeksjoner og hypertensjon er hyppigere observert med subkutan administrering.

Se preparatomtalen til Herceptin eller Kanjinti for en nærmere beskrivelse (10).

## 2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Pertuzumab i kombinasjon med trastuzumab og kjemoterapi til adjuvant behandling av pasienter med HER2-positiv tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall (indikasjonsutvidelse) fikk markedsføringstillatelse i Europa 31-05-2018.

Dokumentasjon for sikkerhet og effekt er basert på studien APHINITY. APHINITY er en fase III, prospektiv, randomisert, dobbelblindet, placebokontrollert klinisk studie som fortsatt pågår (1). APHINITY har inkludert en videre pasientpopulasjon enn den som er omfattet av godkjent indikasjon. Metodevurderingen baserer seg derfor på effektdata fra subgruppene med høy risiko for tilbakefall i APHINITY, dvs. lymfeknutepositive (N+) og/eller hormonreseptornegative (HR-) pasienter.

### 2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

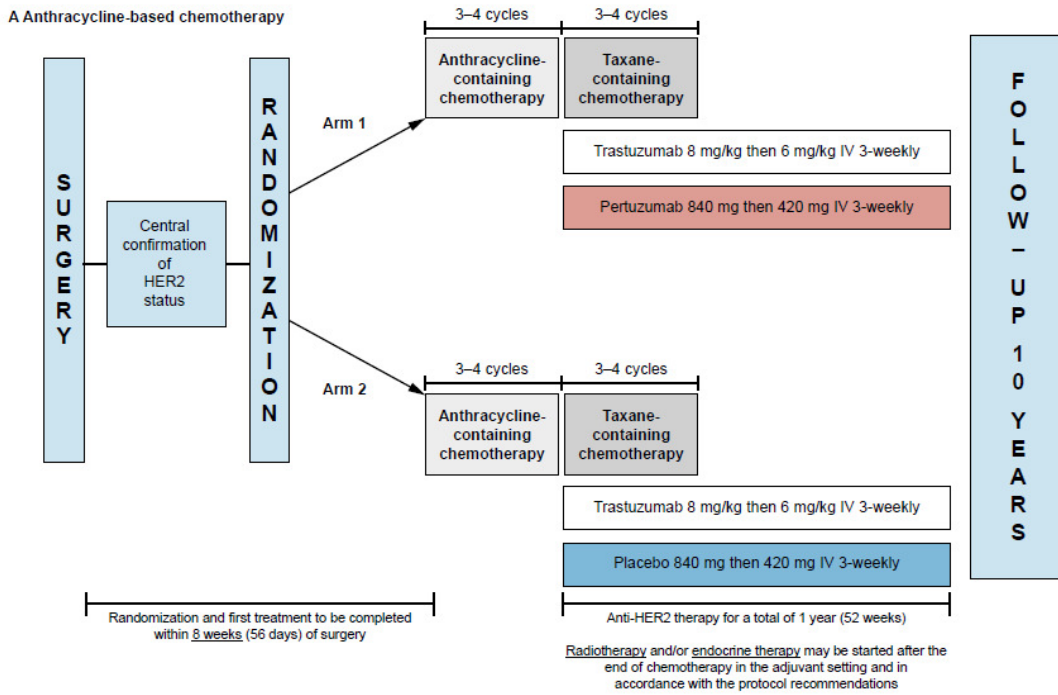
Følgende studie ble identifisert, og er relevant for metodevurderingen.

Tabell 4 Oversikt over relevante, innsendte studier

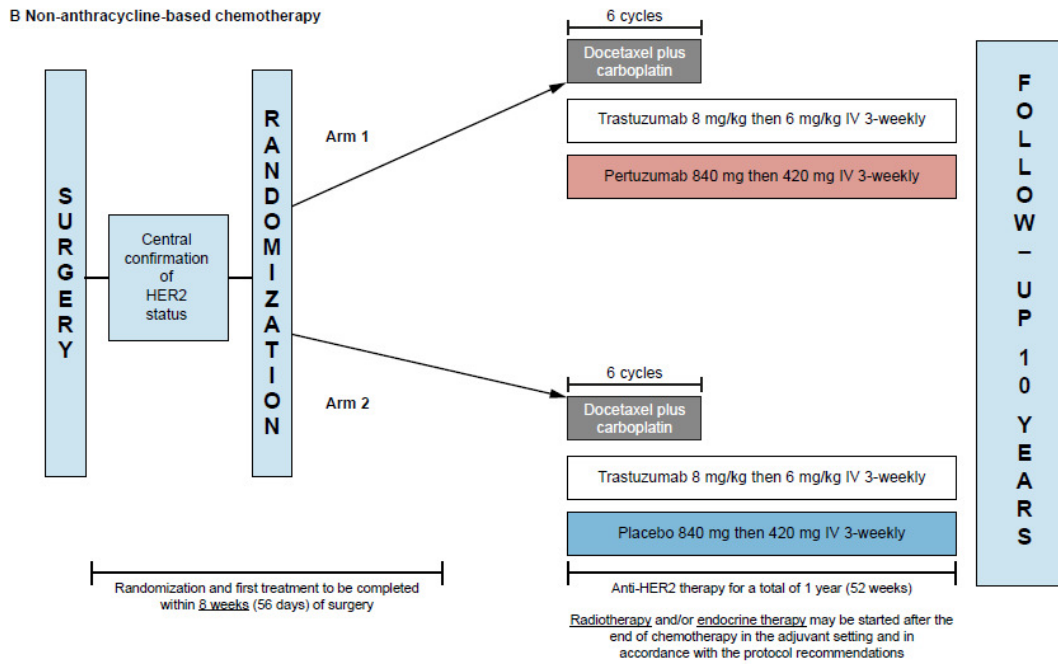
Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/ kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
<b>APHINITY (1)</b>  Fase III  <a href="#">NCT01358877</a>	Pasienter med operabel HER2-positiv primær brystkreft (N=4805)	Pertuzumab + trastuzumab + kjemoterapi (N=2400)	Placebo + trastuzumab + kjemoterapi (N=2405)	Varighet av modifisert IDFS* (Invasive Disease-Free Survival)	OS, DFS, IDFS definerte ved STEEP (ikke-modifisert), intervall uten tilbakefall, intervall uten fjerntliggende tilbakefall, sikkerhet, hjertesikkerhet, HRQoL

DFS = sykdomsfri overlevelse, IDFS = invasiv sykdomsfri overlevelse, OS = totaloverlevelse.

\*modifisert IDFS: definert som tiden fra randomisering til en av følgende hendelser; tilbakefall av ipsilateral regional, lokoreginal eller kontralateral invasiv brystkreft, fjernspredning, død uansett årsak. Denne definisjonen skiller seg fra IDFS definert ved STEEP, ved at den ekskluderer ny primær ikke-brystkreft (dvs kreft som ikke er tilbakefall av opprinnelig brystkreft).



Figur 1 Studiedesign i APHINITY ved antrasyklinbasert regime



Figur 2 Studiedesign i APHINITY ved ikke-antrasyklinbasert regime

For APHINITY finnes det en opprinnelig protokoll (A), samt en tilleggsprotokoll (B). Det ble inkludert nesten dobbelt så mange pasienter med N- sykdom enn hva man forventet basert på en tidligere studie (BCIRG 006, adjuvant behandling med trastuzumab). Etter inklusjon av 76% av pasientene ble protokollen endret slik at N- pasienter ikke lenger kunne inkluderes. Pasientene ble stratifisert for protokoll A og B (11).

### **Legemiddelverkets vurdering**

APHINITY er en randomisert, dobbeltblindet, internasjonal, multisenter, fase III studie, som fortsatt pågår. Behandlingsarmene i studien var godt balansert mht. demografiske og prognostiske faktorer.

Basert på resultatene fra APHINITY, vurderte EMA at det er vist et positivt nytte-risikoforhold for pertuzumab for subgruppene med hhv. N+ og HR- pasienter, men ikke for ITT-populasjonen (alle randomiserte pasienter) (11). Markedsføringstillatelsen for pertuzumab i adjuvant behandling er derfor avgrenset til høyrisiko pasienter med N+ og/eller HR- sykdom. I metodevurderingen har Legemiddelverket derfor sett på subgruppene med N+ og/eller HR- status, og ikke ITT-populasjonen. Subgruppene var predefinert i APHINITY, og pasientene var stratifisert på lymfeknutestatus og hormonreseptorstatus.

Sykdomsfri overlevelse (DFS) regnes som en et relevant surrogatendepunkt for totaloverlevelse (OS) ved adjuvant behandling av brystkreft (12). Primært utfallsmål i APHINITY er modifisert IDFS (invasiv sykdomsfri overlevelse), definert som tiden fra randomisering til en av følgende hendelser; tilbakefall av ipsilateral regional, lokoregional eller kontralateral invasiv brystkreft, fjernspredning eller død uansett årsak. Denne definisjonen skiller seg fra den standardiserte definisjonen for utfallsmålet IDFS (STEEP), ved at den ekskluderer ny primær ikke-brystkreft. I APHINITY var modifisert IDFS det primære endepunktet, mens STEEP-IDFS var sekundært endepunkt. I analysen var det derfor mulig å benytte seg av begge endepunktene, og Legemiddelverket drøfter valg for modellering i kapittel 3.4.1.

Legemiddelverket vurderer at APHINITY er egnet for denne metodevurderingen, men vil påpeke:

- Resultatene fra primæranalysen er etter kun 4 års oppfølging, og dette er relativt kort tid for å evaluere effekten av adjuvant behandling ved brystkreft. Ved dette tidspunktet er det 171 pasienter (7,1 %) i pertuzumab-armen og 210 pasienter (8,7 %) i placebo-armen som har hatt en IDFS hendelse, og dette er relativt få hendelser.
- OS-data er svært umodne, med kun 80 (3,3 %) og 89 (3,7 %) hendelser i hhv. pertuzumab- og placebo-armen.
- APHINITY var ikke designet for en formell statistisk sammenligning av IDFS for pertuzumab versus placebo i subgruppene, dvs. de pasientgruppene som er relevant for denne metodevurderingen. Subgruppeanalysene er utforskende. Studien hadde statistisk styrke til å kunne vise en forskjell i IDFS mellom armene i ITT populasjonen.
- Endringer i inklusjonskriterier i APHINITY underveis i studien, der N- pasienter ikke lenger ble inkludert, kan ha medført at det i HR- subgruppen i APHINITY, som består av pasienter som er både N- og N+, er en annen fordeling av hhv. N- og N+ pasienter enn hva vi vil finne i klinisk praksis.

## 2.2 STUDIER SOM PÅGÅR

Roche opplyser at følgende studier av pertuzumab ved tidlig (adjuvant) brystkreft er pågående:

- APHINITY (ClinicalTrials.gov Identifiser: NCT01358877), beskrevet over
- KRISTINE (ClinicalTrials.gov Identifiser: NCT02131064) – evaluerer effekt og sikkerhet av trastuzumabemtansin (Kadcyla) + pertuzumab versus kjemoterapi + trastuzumab + pertuzumab brukt neoadjuvant og adjuvant hos pasienter med HER2-positiv tidlig brystkreft
- ClinicalTrials.gov Identifiser: NCT02586025 – randomisert, fase III, placebokontrollert studie som evaluerer pertuzumab + docetaxel + trastuzumab brukt neoadjuvant og deretter 5-fluorouracil, epirubicin, syklofosamid (FEC) og pertuzumab + trastuzumab brukt adjuvant hos pasienter med HER2-positiv tidlig brystkreft.

## 3 PICO<sup>1</sup>

### 3.1 PASIENTPOPULASJON

#### Norsk klinisk praksis

Adjuvant behandling med pertuzumab i kombinasjon med trastuzumab og kjemoterapi er aktuell for pasienter med HER2-positiv, N+ og/eller HR- tidlig brystkreft. Tidlig brystkreft er svulster <5 cm som ikke har spredd seg forbi brystet eller de aksillære (nærmeste) lymfeknutene, dvs stadium 1 og 2 (4).

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

APHINITY inkluderte pasienter med HER2-positiv tidlig brystkreft. Pasientene måtte enten være N+ eller N- med en tumor >1 cm. Pasienter med N- tumor mellom 0,5 – 1 cm kunne inkluderes hvis de hadde risikofaktorer i tillegg (histologisk grad 3 eller HR- eller alder <35 år). Pasientene måtte ha en LVEF på  $\geq 55$  % ved baseline. Pasienter som hadde fått HER2-rettet behandling tidligere ble ekskludert.

Behandlingsarmene i APHINITY studien var godt balansert med hensyn på pasientkarakteristika og risikofaktorer, både i ITT populasjonen og i N+ og HR- subgruppene. Baseline karakteristika for pasienter med N+ og/eller HR- sykdom er vist i tabellen under.

Tabell 5 Baseline pasientkarakteristika APHINITY, N+ og/eller HR- populasjon

	PHC (N=1811)	HC (N=1823)
<b>Generelle karakteristika</b>		
Alder, median, range	51,0 (24 – 86)	51,0 (19 – 85)
Vekt, median, range	64,6 (37 – 154)	65,0 (37 – 162)
Kjønn, kvinner/menn	99,9 % / 0,1 %	99,7 % / 0,3 %
Rase, hvite/asiatisk/andre	69,3 % / 26,4 % / 4,3 %	68,9 % / 26,6 % / 4,5 %
<b>Histologisk grad, primærtumor</b>		
Grad 1	32 (1,8 %)	24 (1,3 %)
Grad 2	554 (30,5 %)	559 (30,6 %)
Grad 3	1162 (64,1 %)	1174 (64,3 %)
Ikke evaluerbar	66 (3,6 %)	68 (3,7 %)
Ukjent	0	1 (< 0,1 %)
<b>Lymfeknutestatus</b>		
0 positive lymfeknuter og tumor $\leq$ 1 cm	51 (2,8 %)	43 (2,4 %)
0 positive lymfeknuter og tumor > 1 cm	257 (14,2 %)	278 (15,2 %)
1-3 positive lymfeknuter	907 (50,1 %)	900 (49,4 %)
$\geq$ 4 positive lymfeknuter	596 (32,9 %)	602 (33,0 %)
<b>Adjuvant kjemoterapiregime</b>		
Antrasyklinbasert	1439 (79,5 %)	1448 (79,4 %)
Uten antrasyklin	372 (20,4 %)	375 (20,6 %)

<sup>1</sup> Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Hormonreseptorstatus		
Negativ	864 (47,7 %)	858 (47,1 %)
Positiv	947 (52,3 %)	965 (52,9 %)
Protokollversjon		
A	1240 (68.5%)	1246 (68.3%)
B	571 (31.5%)	577 (31.7%)

Armene i ITT populasjonen var balansert med hensyn på HER2 status (IHC resultater) og type primærkirurgi. I ITT populasjonen hadde om lag 55% av pasientene fått utført mastektomi og om lag 44% brystbevarende kirurgi.

### Innsendt helseøkonomisk modell

Populasjonen i basecase til Roche er pasienter med N+ og/eller HR- HER2-positiv tidlig brystkreft. I modellen kan det også gjøres analyser for hele ITT-populasjonen fra APHINITY og for subgruppene N+ og HR- hver for seg.

Ved modellstart er alder (51 år), kroppsvekt (67,4 kg), høyde (161,7 cm) og kroppsoverflate (1,72 m<sup>2</sup>) satt lik gjennomsnittet ved baseline i APHINITY.

### Legemiddelverkets vurdering

Adjuvant behandling med pertuzumab er godkjent til pasienter med høy risiko for tilbakefall av brystkreft. Høy risiko er ikke nærmere definert i indikasjonen. I preparatomtalen vises det til at, basert på data fra APHINITY, er pasienter med høy risiko for tilbakefall definert som de med N+ eller HR- sykdom. Det er derfor disse subgruppene som inngår i denne metodevurderingen. Tilbakemelding fra kliniske eksperter tyder på at det særlig vil være pasienter med N+ sykdom som kan være aktuelle å behandle med pertuzumab. Det er imidlertid også andre faktorer som kan gjøre at behandlende lege vil vurdere at en pasient har høy risiko for tilbakefall, eksempelvis ung alder, stor tumor, høy histologisk grad og genetisk profil. Betydningen av disse risikofaktorene på effekt og kostnadseffektivitet av adjuvant behandling med pertuzumab er ikke vurdert.

Legemiddelverket mener N+ og HR- populasjonen i APHINITY og i den helseøkonomiske modellen i stor grad gjenspeiler relevant norsk pasientpopulasjon.

Flere av pasientene i norsk klinisk praksis vil imidlertid ha mottatt systemisk (neoadjuvant) behandling med trastuzumab og kjemoterapi før operasjon og/eller strålebehandling. Pasienter som tidligere hadde mottatt anti-HER2 behandling var ekskludert fra APHINITY.

I APHINITY og innsendt modell er det adjuvant behandling med pertuzumab som er studert, dvs. behandling etter operasjon. Denne metodevurderingen er derfor avgrenset til adjuvant bruk av pertuzumab. Pertuzumab har også godkjent indikasjon for neoadjuvant behandling, dvs. brukt før operasjon. Preparatomtalen for pertuzumab omtaler neoadjuvant og adjuvant behandling som del av et komplett behandlingsregime for tidlig brystkreft, uavhengig av tidspunkt for operasjon: «I adjuvant setting bør Perjeta administreres i kombinasjon med trastuzumab i totalt ett år (opptil 18 sykluser eller inntil det som oppstår først av sykdomstilbakefall eller uhåndterbar toksisitet) som del av et komplett behandlingsregime for tidlig brystkreft, uavhengig av tidspunkt for operasjon». Legemiddelverket gjorde

en metodevurdering av pertuzumab til neoadjuvant behandling i 2016 (7). Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder var at pertuzumab ikke innføres til neoadjuvant behandling (8).

## 3.2 INTERVENSJON

### Norsk klinisk praksis

Pasienter med HER2-positiv brystkreft får adjuvant behandling med trastuzumab og kjemoterapi i norsk klinisk praksis i dag. Pertuzumab vil komme *i tillegg til* denne behandlingen, og gis sekvensielt med trastuzumab hver tredje uke.

Behandling med trastuzumab og kjemoterapi er omtalt under kapittel 3.3.

### Innsendt klinisk dokumentasjon

Intervensjon i APHINITY var pertuzumab + trastuzumab + kjemoterapi.

Pertuzumab ble gitt intravenøst, først 840 mg som startdose og deretter 420 mg hver tredje uke som vedlikeholdsdoser. Denne doseringen er i tråd med godkjent preparatomtale.

Pasientene ble behandlet med pertuzumab i totalt 52 uker, dvs. maksimalt 18 sykluser. Det var 84,5% av pasientene i pertuzumab-armen som fullførte 1 års behandling. Behandlingsstopp pga. bivirkninger skjedde hos 7,8% av pasientene som fikk pertuzumab (1).

Behandling med trastuzumab og kjemoterapi var tilsvarende i intervensjons- og komparatorarmen i APHINITY, og er omtalt under kapittel 3.3.

### Innsendt helseøkonomisk modell

Intervensjon i modellen er pertuzumab + trastuzumab + kjemoterapi (PHC).

Dosering av pertuzumab og trastuzumab er i basecase til Roche basert på anbefalt dosering i preparatomtalen, se kapittel 3.1. Videre antar Roche at hetteglass ikke deles mellom pasienter. Dette kan endres i modellen.

Behandlingslengde for pertuzumab og trastuzumab er i basecase til Roche satt lik observert gjennomsnittlig behandlinglengde i APHINITY. Dette var 16,63 sykluser for pertuzumab og 16,65 sykluser for trastuzumab i intervensjonsarmen. Behandlingslengde kan i modellen også endres til å være fram til progresjon og maksimalt 18 sykluser. Dette tilsvarer 17,79 sykluser for både pertuzumab og trastuzumab.

Kjemoterapi i modellen er omtalt i kapittel 3.3.

### Legemiddelverkets vurdering

Dosering av pertuzumab i klinisk dokumentasjon og i modellen vurderes representativt for slik behandlingen antas å bli brukt i klinisk praksis.



### 3.3 KOMPARATOR

#### Norsk klinisk praksis

Handlingsprogrammet anbefaler adjuvant behandling med trastuzumab og kjemoterapi til HER2-positive pasienter etter lokal behandling av brystkreft (3).

Til pasienter med høy risiko for tilbakefall gis det først fire sykluser med antrasyklinbasert kjemoterapi (EC90 x 4), dvs. epirubicin 90 mg/m<sup>2</sup> kombinert med syklofosamid 600 mg/m<sup>2</sup>. Deretter gis behandling med taxan og trastuzumab i 12 uker, etterfulgt av trastuzumab monoterapi til total behandlingstid 1 år (18 sykluser trastuzumab). Anbefalte taxan-regimer er enten docetaxsel 100 mg/m<sup>2</sup> hver tredje uke x 4, eller paklitaxsel 80 mg/m<sup>2</sup> hver uke x 12.

Trastuzumab gis hver tredje uke, enten intravenøst (startdose 8 mg/kg og vedlikeholdsdoser 6 mg/kg) eller subkutant (600 mg fast dose).

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

Komparator i APHINITY var placebo + trastuzumab + kjemoterapi.

Trastuzumab ble gitt intravenøst, 8 mg/kg som startdose, og deretter 6 mg/kg hver tredje uke. Pasientene ble behandlet med trastuzumab i totalt 52 uker, dvs. maksimalt 18 sykluser. Det var 87,4% av pasientene i komparatorarmen som fullførte 1 års behandling. Behandlingsstopp pga. bivirkninger skjedde hos 6,4 % av pasientene (1).

Kjemoterapiregime ble valgt av behandler i APHINITY, og en rekke ulike regimer var tillatt i studieprotokollen. De fleste pasientene (78,3 %) fikk antrasyklinbasert kjemoterapi.

Antrasyklinbasert kjemoterapi ble gitt hver tredje uke i 3-4 sykluser, etterfulgt av 3-4 sykluser med taxan.

Antrasyklinbaserte regimer som var tillatt i APHINITY var FEC, FAC, EC eller AC bestående av:

- Fluoruracil (F) 500-600 mg/m<sup>2</sup>, og/eller
- Epirubicin (E) 90-120 mg/m<sup>2</sup> eller doksorubicin (A) 50 mg/m<sup>2</sup>, i kombinasjon med
- Syklofosamid (C) 500-600 mg/m<sup>2</sup>

Taxan-regimer som var tillatt i APHINITY var:

- Docetaxsel 75-100 mg/m<sup>2</sup> hver tredje uke i 3 – 4 sykluser, eller
- Paklitaxsel 80 mg/m<sup>2</sup> hver uke i 12 sykluser, eller
- Docetaxsel 75 mg/m<sup>2</sup> + karboplatin dosert med 6 x AUC (maks 900 mg) hver tredje uke i 6 sykluser

#### Innsendt helseøkonomisk modell

Komparator i modellen er trastuzumab + kjemoterapi.

Roche har i basecase gjort de samme antagelsene som for intervensjonen når det gjelder dosering (anbefalt dosering i preparatomtalen), behandlingens lengde (observert i APHINITY) og svinn (ja). Dette kan endres i innsendt modell. Behandlingslengde var 16,78 sykluser for trastuzumab i komparatorarmen i APHINITY.

Kjemoterapiregimene er hentet fra APHINITY, og er satt likt i intervensjons- og komparatorarmen. I modellen har de ulike kjemoterapiregimene kun betydning for legemiddelkostnaden, og påvirker ikke effekten mellom intervensjon og komparator.

Tabell 6 Kjemoterapiregimer brukt i modellen

Kjemoterapi	Andel pasienter
<b>Antrasyklinbasert kjemoterapi</b>	<b>78,3 %</b>
FEC (fluorouracil, epirubicin, syklofosfamid) → docetaxel	36,0 %
FAC (fluorouracil, doksorubicin, syklofosfamid) → docetaxel	1,3 %
EC (epirubicin, syklofosfamid) → docetaxel	19,1 %
AC (doksorubicin, syklofosfamid) → docetaxel	21,9 %
<b>Paklitaxel + karboplatin (uten antrasyklin)</b>	<b>21,7 %</b>

### Legemiddelverkets vurdering

Relevant komparator i denne metodevurderingen er trastuzumab + kjemoterapi. Dette er i samsvar med komparator i klinisk dokumentasjon og innsendt helseøkonomisk modell.

Trastuzumab er tilgjengelig i to administrasjonsformer, til intravenøs infusjon og til subkutan injeksjon. I APHINITY og i innsendt modell er det brukt intravenøs infusjon av trastuzumab. I norsk klinisk praksis er det imidlertid subkutan injeksjon som er mest brukt per nå. I gjeldende LIS-avtale for onkologipreparater er det Herceptin (trastuzumab) som subkutan injeksjon som er førstevalg. Effekten av trastuzumab er likeverdig ved subkutan og intravenøs administrering (10), men legemiddelkostnad og administrasjonskostnad er forskjellig. I egne analyser har Legemiddelverket brukt trastuzumab subkutan med tilhørende kostnader.

Det er noen forskjeller i kjemoterapiregimene som ble benyttet i APHINITY, og de som benyttes i norsk klinisk praksis. Handlingsprogrammet anbefaler antrasyklinbasert kjemoterapi før behandling med taxan og trastuzumab til pasienter med høy risiko for tilbakefall. Det antas derfor at de fleste pasientene som er aktuelle for adjuvant behandling med pertuzumab i norsk klinisk praksis, vil få antrasyklinbasert kjemoterapi. I APHINITY var det i underkant av 80 % av pasientene som fikk antrasyklinbasert kjemoterapi. Videre anbefaler handlingsprogrammet 4 x EC90 som antrasyklinregime. Tidligere ble FEC anbefalt, men dette ble endret til EC i september 2015 da det kom data som ikke viste mereffekt av FEC90 sammenlignet med EC90. I APHINITY var FEC det mest brukte antrasyklinregimet (36 %), mens det var 19 % som fikk EC. Legemiddelverket antar at i norsk klinisk praksis vil flere få antrasyklinbasert kjemoterapi, og da i hovedsak EC, enn det som ble brukt APHINITY. Det er imidlertid ikke trolig at dette påvirker overførbarheten av studiedata til norsk klinisk praksis i særlig grad.

## 3.4 UTFALLSMÅL

### 3.4.1 Effekt

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

Fra APHINITY er resultater fra primært data cutoff (dco) 19. desember 2016 tilgjengelig, med median oppfølgingstid 45,3 måneder.

For ITT populasjonen viste studien en reduksjon i risiko for tilbakefall eller død på 19 % for PHC versus HC. EMA vurderte at nytte-risikoforholdet ikke var positivt for ITT-populasjonen. Dette ble begrunnet med at effekten var helt i grenseland med tanke på statistisk signifikans, samtidig som den ikke ble vurdert støttet av sekundære endepunkt og sensitivitetsanalyser (11).

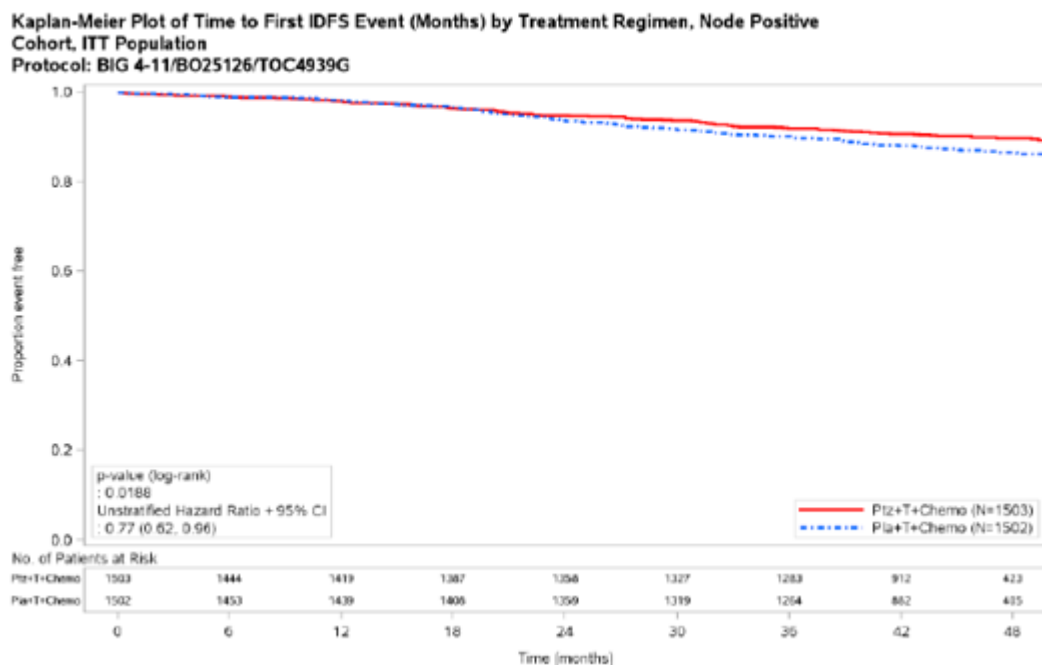
EMA vurderte imidlertid at nytte-risikoforholdet var positivt for pasienter med N+ og/eller HR- sykdom. Tabellen under viser første IDFS hendelser som ble observert i APHINITY for N+ og/eller HR-populasjonen.

Tabell 7 Første IDFS hendelse\* i APHINITY. N+ og/eller HR- pasienter (kilde Roche).

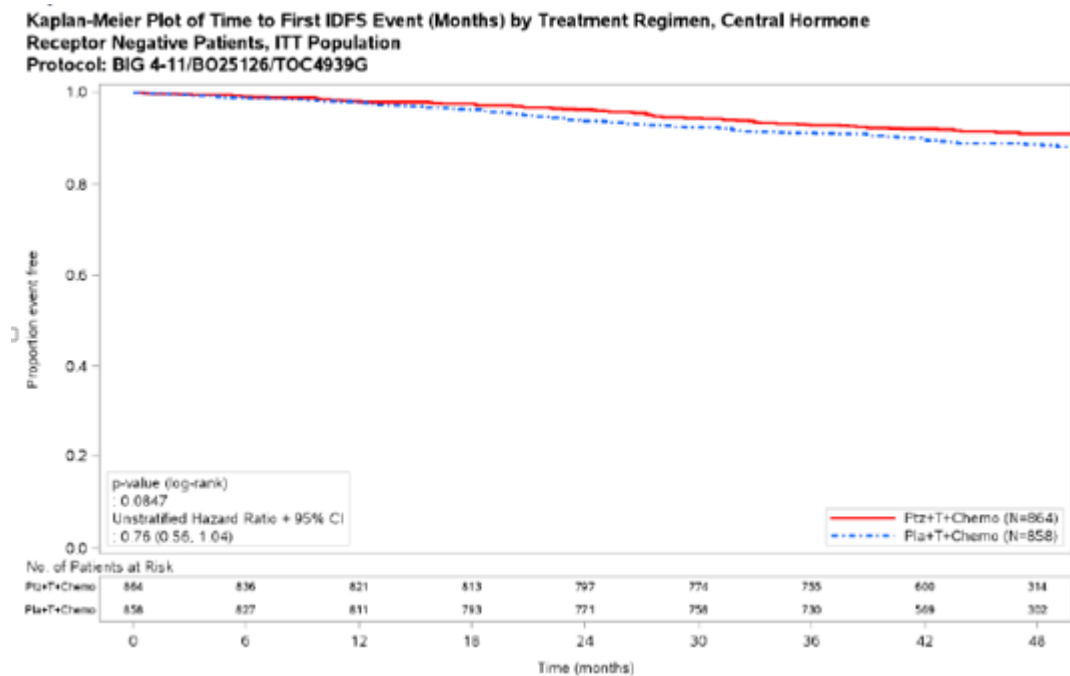
	PHC (n = 1 811)	HC (n = 1 823)	Totalt (PHC + HC) (n = 3 634)
Totalt antall hendelser	150	192	342
<b>Tilbakefall</b>	<b>127</b>	<b>171</b>	<b>298</b>
- metastatisk tilbakefall	103	132	235
- ikke-metastatisk tilbakefall	24	39	63
<b>Død</b>	<b>23</b>	<b>21</b>	<b>44</b>

\* ny IDFS hendelse innen 61 dager etter første IDFS hendelse er inkludert

KM-data fra APHINITY for hhv. N+ og HR- pasienter er vist i figurene under.



Figur 3 KM data for IDFS for N+ populasjon fra APHINITY (11)



Figur 4 KM data for IDFS for HR- populasjon fra APHINITY (11)

Det primære endepunktet i APHINITY studien var en modifisert utgave av IDFS. Tabellen under viser resultater for modifisert IDFS og ikke-modifisert IDFS (sekundært endepunkt) for pasienter med N+ og/eller HR- sykdom.

Tabell 8 Resultater for modifisert IDFS og STEEP definert IDFS fra APHINITY (kilde Roche)

N+/HR-	IDFS (modifisert)		IDFS (STEEP)	
	PHC	HC	PHC	HC
	3-yr : 92.79%	3-yr : 91.46%	3-yr : 92.17%	3-yr : 90.83%
	Δ 3-yr: 1.33% HR=0.78 (95%CI=0.63 – 0.96)		Δ 3-yr: 1.34% HR=0.79 (95%CI=0.64 – 0.97)	

Ettersom OS analysene fra ITT analysen var svært umodne, med hhv 3,3% og 3,7% døde i PHC og HC armen, var det ikke mulig å konkludere om effekt på OS i subgruppene N+ og HR- ved eksplorative analyser (11).

### Legemiddelverkets vurdering

APHINITY studien var en dobbelblindet RCT, og Legemiddelverket vurderer at risiko for bias var liten. Subgruppene N+ og HR- var prespesifiserte, og behandlingsarmene var godt balansert med hensyn på pasientkarakteristika og risikofaktorer også i subgruppene.

Sykdomsfri overlevelse (DFS) regnes som en et relevant surrogatendepunkt for totaloverlevelse (OS) ved adjuvant behandling av brystkreft (12). Det er mange ulike definisjoner av DFS. Invasiv sykdomsfri overlevelse (IDFS) inkluderer invasive kliniske hendelser (invasive tilbakefall/progresjoner). Både forskergruppene bak STEEP (13) og DATECAN (14) foreslo i hhv 2007 og 2015 at ny primær ikke-brystkreft skal inngå i endepunktet IDFS ved brystkreft. I APHINITY er primært endepunkt modifisert IDFS, hvor ny primær ikke-brystkreft er utelatt. Dette endepunktet brukes også i den helseøkonomiske analysen. Dersom en av behandlingene fører til en annen hyppighet av nye krefttilfeller, mener Legemiddelverket at dette er verdifull informasjon med betydning for vurdering av relativ effekt. Legemiddelverket aksepterer imidlertid at modifisert IDFS modelleres i denne metodevurderingen, ettersom både den relative og absolutte forskjellen mellom armene er tilsvarende for modifisert IDFS og STEEP-definert IDFS, jfr Tabell 8.

OS-data fra APHINITY er svært umodne og etter 4 års oppfølging var under 4% av pasientene døde.

Samlet vurderes en oppfølgingstid på fire år som relativt kort tid for denne populasjonen gitt at behandlingen har kurativ intensjon og at man kan forvente at majoriteten av pasientene vil leve i flere tiår. Ved framskrivning av effekt på OS har vi i praksis ingen OS-data fra APHINITY som vi kan bruke i analysen, og vi må basere framskrivning på eksterne data og antagelser, noe som bidrar til usikkerhet i en helseøkonomisk modell hvor resultatene i stor grad drives av dødelighet. Dette drøftes nærmere i kapittel 4.

### 3.4.2 Bivirkninger

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

Tillegg av pertuzumab til et standardregime med trastuzumab og kjemoterapi gir økt forekomst av bivirkninger. De vanligste bivirkningene i APHINITY ( $\geq 30\%$  i en av armene, ITT populasjon) var diaré (71,2

% vs. 45,2 %), kvalme (69,0 % vs. 65,5 %), hårravfall (66,7 % vs. 66,9 %), fatigue (48,8 % vs. 44,3 %), oppkast (32,5 % vs. 30,5 %), artralgi (28,7 % vs. 32,5 %) og forstoppelse (28,9 % vs. 31,6 %).

Høyest forskjell mellom armene ble observert for diaré (71,2 % vs. 45,2 %). Dette er også reflektert i målingene av helserelatert livskvalitet, se Figur 5 i kapittel 3.4.3. Det var også forskjell mellom armene for mukositt (57,0 % vs 49,1 %), infusjonsrelaterte reaksjoner (54,7 % vs. 51,3 %) og hjertehendelser (se under).

Signifikant flere pasienter i pertuzumab-armen enn i placebo-armen opplevde bivirkninger grad  $\geq 3$  (64,2 % vs. 57,3 %,  $p < 0,001$ ). Pasienter i pertuzumab-armen hadde større sannsynlighet for å utvikle grad  $\geq 3$  diaré (9,8 % vs. 3,7 %,  $p < 0,001$ ), anemi (6,9 % vs. 4,7 %,  $p=0,001$ ) og symptomatisk hjertesvikt (0,6 % vs. 0,2 %,  $p=0,04$ )

#### Hjertesvikt

Pertuzumab kan gi økt risiko for hjertesvikt. I APHINITY var det 17 pasienter (0,7 %) i PHC-armen vs. 8 pasienter (0,3 %) i HC-armen som opplevde en primær hjertehendelse («Primary Cardiac Event»). Totalt 4 pasienter døde på grunn av en hjertehendelse; 2 pasienter i hver arm. Hjertesvikt (NYHA klasse III eller IV) med reduksjon i LVEF ble rapportert hos 15 pasienter (0,6 %) i PHC-armen vs. 6 pasienter (0,2 %) i HC-armen. Nesten alle disse hjertehendelsene ble rapportert i løpet av de første 2 årene etter randomisering, og de fleste hendelsene skjedde hos pasienter som var behandlet med antracyclin. Median tid til restitusjon var lenger i PHC-armen (27 uker, fra 3,1 til 52,4 uker) enn i PH-armen (16,3 uker, fra 11,0 til 30,1 uker). Ved data cut-off var 7/15 (47 %) i PHC-armen og 4/6 (67 %) i HC-armen restituert. Det vil si at 8 pasienter i PHC-armen og 2 pasienter i HC-armen fortsatt ikke var restituert.

#### **Innsendt helseøkonomisk modell**

Kostnader for behandling av bivirkninger grad 3-4 fra APHINITY er inkludert i modellen, se kapittel 4.1.8. Tap av helserelatert livskvalitet (nyttetap) ved bivirkninger er ikke inkludert i modellen.

#### **Legemiddelverkets vurdering**

I innsendt modell fra Roche er hjertesvikt inkludert som en engangskostnad i første modellsyklus, dvs. som en bivirkningskostnad. Legemiddelverket mener at dette underestimerer betydningen av hjertesvikt når det gjelder kostnader, helserelatert livskvalitet og risiko for død. Selv om risikoen for hjertesvikt ikke er stor ved behandling med pertuzumab, mener Legemiddelverket at denne risikoen er av klinisk relevans sett i forhold til den begrensede mereffekten pertuzumab gir i å redusere tilbakefall av brystkreft.

På forespørsel fra Legemiddelverket, har Roche levert en oppdatert modell der primær hjertehendelse kan legges til som en egen helsetilstand («IDFS with Primary Cardiac Event»), med tilhørende helserelatert livskvalitet, prognose og kostnader. Livskvalitetsvekt for helsetilstanden er satt til 0,673. Denne er hentet fra en publikasjon av Göhler et al 2009 (15) som har estimert helserelatert livskvalitet for NYHA-klasse I-IV basert på EQ-5D data fra studien EPHEBUS av hjertesviktmedisinen eplerenon. Roche har brukt livskvalitetsvekten for NYHA-klasse III fra denne studien. For NYHA-klasse IV rapporterer Göhler et al en livskvalitetsvekt på 0,532. Denne er ikke brukt i analysen til Roche. Mortalitätsrisiko (RR) for helsetilstanden er satt til 3,4. Denne er hentet fra en publikasjon av Miasaka et al 2006 (16), som har studert overlevelse hos pasienter med hjertesvikt etter atrieflimmer. Kostnad for helsetilstanden er satt til 1 230 NOK per måned. Roche har beregnet risiko for overgang til helsetilstanden «IDFS with Primary

Cardiac Event» for hhv PHC og HC basert på andel pasienter med hjertesvikt som ikke er restituert fra APHINITY. Hjertesvikt som er restituert, modelleres som en bivirkningskostnad.

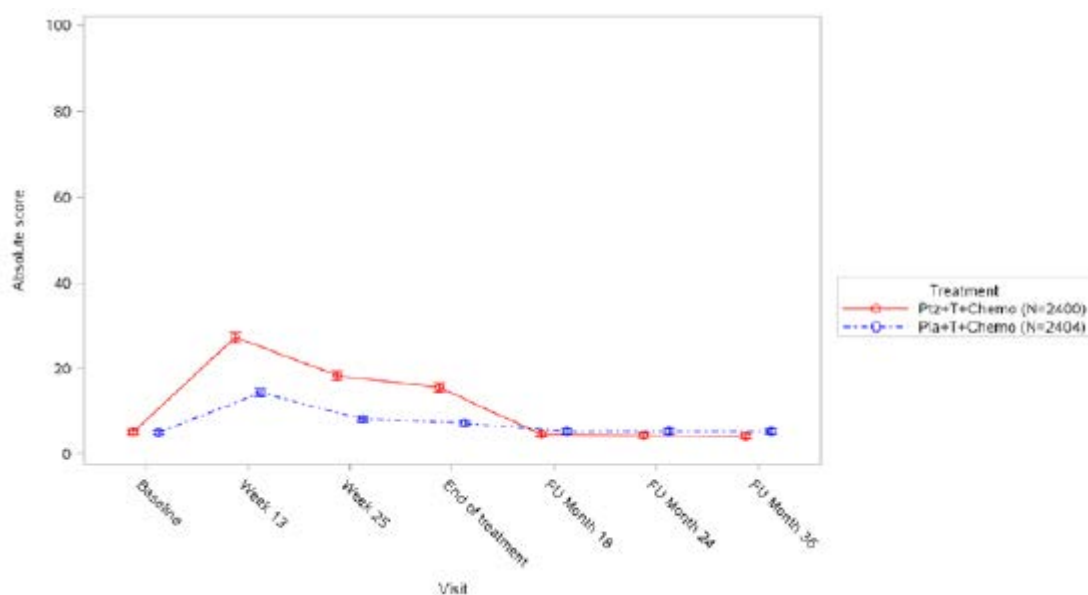
Legemiddelverket har brukt de samme estimatene for helserelatert livskvalitet, mortalitetsrisiko og kostnader for helsetilstanden hjertesvikt som foreslått av Roche. Det har ikke stor effekt på resultatet å legge til denne helsetilstanden, så disse estimatene er ikke validert av Legemiddelverket.

### 3.4.3 Helsenytte/helsetap

#### Innsendt dokumentasjon

I APHINITY ble helserelatert livskvalitet målt ved bruk av tre validerte verktøy: EQ-5D (generisk instrument), EORTC QLQ-C30 (kreftspesifikt instrument) og EORTC QLQ-BR23 (brystkreftspesifikt instrument). Pasientene besvarte spørreskjemaene ved baseline, etter fullført antrasyklinbehandling, etter fullført taksanbehandling, ved uke 25, etter fullført HER2-behandling og deretter ved måned 18, 24 og 36 etter randomisering. Svarprosenten for alle spørreskjemaene var høy gjennom studien (> 85 %). Helserelatert livskvalitet ble ikke målt etter progresjon.

Resultatene fra EORTC QLQ-C30-målingene viste en endring som var av klinisk betydning ( $\geq 10$  poeng endring fra baseline) i skår for fysisk funksjon, global helsestatus og diaré. For fysisk funksjon og global helsestatus var det en klinisk relevant reduksjon i skår under kjemoterapibehandling. Reduksjonen var tilsvarende i begge armer. Skår ble forbedret og gikk tilbake til baselinenivå i løpet av HER2-behandlingen. Diarésymptomer ga høyest skår (dvs. var verst) etter fullført taksanbehandling, og var forhøyet i løpet av HER2-behandlingen i begge armer, se Figur 5. I PHC-armen var endringen fra baseline klinisk relevant ( $\geq 10$  poeng). Pasientenes evne til å utføre daglig aktiviteter ble opprettholdt i begge armer gjennom hele behandlingen. Etter fullført HER2-behandling (måned 18, 24 og 36) var målingene på samme nivå som ved baseline.



Figur 5 Gjennomsnittlig skår på EORTC QLQ-C30 diaré. APHINITY, ITT populasjon

For EQ-5D ble det ikke vist noen forskjeller av betydning ( $\geq 5$  prosentpoeng) mellom behandlingsarmene i de fem områdene (gange, personlig stell, vanlige gjøremål, smerter/ubehag, angst/depresjon).

### Innsendt helseøkonomisk modell

I modellen fra Roche er det brukt nyttevekter fra pasienter som besvarte EQ-5D i APHINITY. Svarene er konvertert til nyttevekter ved hjelp av den befolkningsbaserte britiske tariffen (17). Det er brukt samme nyttevekter i begge behandlingsarmer i basecase, og Roche har beregnet disse ved å slå sammen resultatene for de to behandlingsarmene i APHINITY. nyttevekter per behandlingsarm kan også velges i modellen.

Det ble ikke samlet inn livskvalitetsdata etter progresjon i APHINITY. nyttevekter for de metastatiske helsetilstandene er derfor hentet fra litteraturen. Lloyd et al 2006 (18) er brukt som kilde i basecase. nyttevekter fra andre kilder kan også velges i modellen.

Tabell 9 nyttevekter brukt i basecase. N+/HR- populasjon

Helsetilstand	Nyttevekt	Kilde
IDFS – adjuvant behandling med kjemoterapi	0,779	APHINITY, EQ-5D
IDFS – adjuvant behandling uten kjemoterapi	0,782	APHINITY, EQ-5D
IDFS – uten behandling	0,827	APHINITY, EQ-5D
Ikke-metastatisk tilbakefall	0,779	Antagelse (lik IDFS med kjemoterapi)
Remisjon	0,827	Antagelse (lik IDFS uten behandling)
Metastatisk tilbakefall 1. linje	0,773	Lloyd et al 2006
Metastatisk tilbakefall >2. linje	0,520	Lloyd et al 2006

Utviklingen av livskvalitetsvekter er aldersjustert i modellen.

Nyttetap pga. bivirkninger er ikke inkludert i modellen.

### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er en styrke at livskvalitetsdata er hentet direkte fra APHINITY, den samme kliniske studien som ligger til grunn for dokumentasjonen av relativ effekt. Bruk av EQ-5D med britiske tariffen er også i tråd med anbefalt standard for metodevurderinger (19).

Roche har brukt samme nyttevekter i begge behandlingsarmer i basecase, og Legemiddelverket støtter dette. Roche mener imidlertid at dersom Legemiddelverket velger å modellere fordelingen mellom metastatisk og ikke-metastatisk tilbakefall slik det ble observert for hver behandlingsarm i APHINITY, og ikke sammenslått (se kapittel 4.1.3), så bør også nyttevekter modelleres per behandlingsarm. I APHINITY ble det målt noe høyere EQ-5D verdier i PHC-armen enn i HC-armen. Forskjellen var ikke statistisk signifikant. Legemiddelverket er ikke enig i at denne forskjellen skal modelleres. For det første ble det målt høyere livskvalitet i PHC-armen enn i HC-armen allerede ved baseline, uten at det er noe medisinsk eller klinisk rasjonale for dette. For det andre er tidspunktene som var satt opp for måling av EQ-5D i APHINITY egnet til å fange opp endringer i livskvalitet gjennom de ulike behandlingsfasene, og ikke for å måle forskjell mellom behandlingsarmene. Målingene er trolig ikke hyppige nok til å fange opp i hvilken grad bivirkninger påvirker livskvaliteten. Det er høyere forekomst av bivirkninger i PHC-armen enn i HC-armen, og det er forventet at dette kan påvirke livskvaliteten i PHC-armen negativt. Det ble vist en klinisk



relevant endring i EORTC QLQ-C30 diaré-skår i PHC-armen fra baseline, men dette ser ikke ut til å være fanget opp i EQ-5D målingene.

Nyttevekter for de metastatiske helsetilstandene er hentet fra litteraturen. Roche har ikke gjort rede for hvordan de har identifisert og valgt ut de studiene som er brukt, og dette er en mangel ved innsendt dokumentasjon.

Ved metastatisk tilbakefall i 2. linje og senere, er det i modellen antatt at pasientene får behandling med trastuzumabemtansin (Kadcyla). Nyttevekten for denne helsetilstanden er for pasienter med progresjon, og er satt til 0,520 i basecase til Roche. Denne nyttevekten tar dermed ikke høyde for at pasienter som får 2. linjebehandling ved metastatisk brystkreft kan ha en progresjonsfri periode. Legemiddelverket mener dette må reflekteres i nyttevektene. I metodevurderingen av trastuzumabemtansin ved metastatisk brystkreft 2. linje (20), var nyttevekten satt til 0,803 for helsetilstanden progresjonsfri i trastuzumabemtansin-armen og 0,532 for helsetilstanden progresjon. Disse var også beregnet basert på Lloyd et al 2006, og data for respons, progresjon og bivirkninger fra EMILIA. Nyttevekten for progresjonsfri i 2. linje fra metodevurderingen av trastuzumabemtansin (0,803) er imidlertid høyere enn nyttevekten som er satt for progresjonsfrie pasienter i 1. linje (0,773). Legemiddelverket har derfor nedjustert nyttevekten for progresjonsfri i 2. linje til 0,773, og bruker *differansen* mellom helsetilstandene fra metodevurderingen av trastuzumabemtansin ( $0,803 - 0,532 = 0,271$ ) for å beregne nyttevekten i progresjon ( $0,773 - 0,271 = 0,502$ ). Dette vil justere for forskjeller i livskvalitet ved baseline. Legemiddelverket har deretter beregnet en nyttevekt for helsetilstanden metastatisk tilbakefall >2. linje basert på nyttevektene for progresjonsfri (0,773) og progrediert helsetilstand (0,502), justert for gjennomsnittlig tid i hhv. progresjonsfri og progrediert helsetilstand i trastuzumabemtansin-armen. Dette gir en nyttevekt på 0,596 for helsetilstanden metastatisk tilbakefall >2. linje.

Alternativt foreslår Roche å bruke en justeringsfaktor basert på forholdstallet mellom nyttevektene for PFS 1. linje og respondere i 2. linje (fra metodevurdering trastuzumabemtansin). Legemiddelverket mener imidlertid at det i dette tilfellet er mer hensiktsmessig å kalibrere nyttevektene med absolutt differanse. Videre mener Roche at tid i hhv. progresjonsfri og progrediert helsetilstand bør settes til 1,18 år og 4,21 år. Til sammen gir dette en nyttevekt på 0,545 for helsetilstanden metastatisk tilbakefall >2. linje. Dette er basert på eksponentiell ekstrapolering av PFS-data fra EMILIA, dvs. med samme funksjon som ved ekstrapolering av OS. For OS-data er imidlertid eksponentiell funksjon valgt fordi pertuzumab adjuvant modellen fra Roche mangler «tunnel helsetilstander» (se kapittel 4.1.6), og ikke fordi dette er funksjonen med best tilpasning. Legemiddelverket mener derfor det er riktigere å hente data for tid i hhv. progresjonsfri og progrediert helsetilstand fra modellen brukt i metodevurderingen av trastuzumabemtansin i 2014, hvor PFS og OS var ekstrapolert med parametriske funksjoner som var godt tilpasset studiedata fra EMILIA og som var biologisk og klinisk plausible. Det er heller ingen grunn til at forholdstallet mellom tid i progresjonsfri og progrediert helsetilstand skal endres selv om OS endres.

Legemiddelverket bruker nyttevekten 0,596 i egne analyser, og har gjort en sensitivitetsanalyse med nyttevekten 0,545 beregnet av Roche.

Tabell 10 Nyttevekter i Legemiddelverkets analyse

Helsetilstand	Nyttevekter i Legemiddelverkets analyse
IDFS – adjuvant behandling med kjemoterapi	0,779
IDFS – adjuvant behandling uten kjemoterapi	0,782
IDFS – uten behandling	0,827
Ikke-metastatisk tilbakefall	0,779
Remisjon	0,827
Metastatisk tilbakefall 1. linje	0,773
Metastatisk tilbakefall >2. linje	0,596

Tillegg av pertuzumab til et standardregime med trastuzumab og kjemoterapi gir økt forekomst av bivirkninger. Redusert helse relatert livskvalitet (nyttetap) på grunn av bivirkninger er ikke inkludert i modellen, selv om dette ble etterspurt av Legemiddelverket for de bivirkningene som forekom hyppigere i pertuzumab-armen i APHINITY. Størst forskjell mellom armene ble observert for diaré (71,2 % vs. 45,2 %, grad  $\geq 3$  9,8 % vs. 3,7 %). Diaré er forventet å gi nyttetap, noe som også ble reflektert i målingene av helse relatert livskvalitet med EORTC QLQ-C30 i APHINITY. Andre bivirkninger, som var hyppigere i pertuzumab-armen, var mukositt, infusjonsrelaterte reaksjoner, anemi og hjertesvikt. Hjertesvikt er lagt inn som en egen helsetilstand i modellen, og er derfor langt på vei ivaretatt når det gjelder nyttetap, kostnader og prognose.

## 4 ØKONOMISK ANALYSE

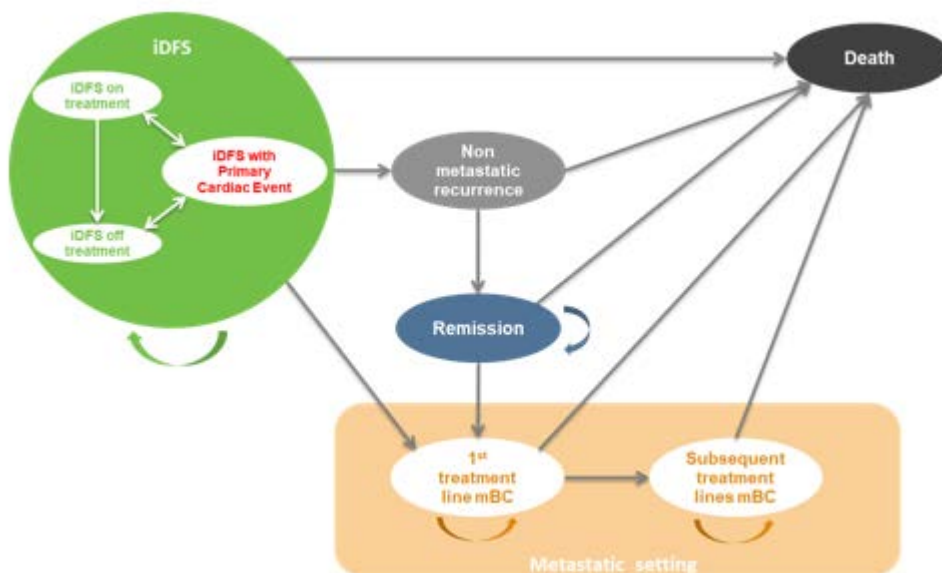
I den økonomiske analysen sammenlignes PHC med HC i en kostnad per QALY-analyse.

### 4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

#### Modellbeskrivelse

I denne metodevurderingen anvender Roche en CUA-modell fordi tidlig HER2 positiv brystkreft påvirker både dødelighet og livskvalitet. Modellen (Figur 6) er en Markov-modell med 6 helsetilstander:

- IDFS (på eller av adjuvant behandling)
- Ikke-metastatisk tilbakefall (som inkluderer lokoregional og kontralateral tilbakefall)
- Remisjon etter ikke-metastatisk tilbakefall
- Førstelinje metastatisk tilbakefall
- Andre og senere behandlingslinjer etter metastatisk tilbakefall
- Død



Figur 6 Modellstruktur. Modell av 20-08-2018. Helsetilstanden «IDFS with Primary Cardiac Event» er ikke i bruk i basecase til Roche

Pasientene går inn i modellen i helsetilstanden «IDFS på adjuvant behandling». Pasientene forflytter seg til «IDFS av behandling» når de har fullført eller avbrutt adjuvant behandling. Kostnader og livskvalitet for pasienter på adjuvant behandling er forskjellig fra pasienter som er av behandling. På slutten av hver måned (sykluslengden i modellen) kan pasientene enten forbli i IDFS tilstanden, eller forflytte seg til tilstandene non-metastatisk tilbakefall, førstelinje metastatisk tilbakefall eller død.

Ikke-metastatisk tilbakefall er en "tunnel tilstand", hvor pasientene som går inn i denne tilstanden gjennomgår ytterligere 12 måneder adjuvant behandling. Så snart pasientene har fullført behandlingen, antas alle pasientene å være i remisjon og forflytter seg til tilstanden remisjon. Pasientene i remisjon kan enten forbli i denne tilstanden, forflytte seg til død eller til førstelinje metastatisk tilbakefall.

Pasienter i førstelinje metastatisk tilbakefall kan enten forbli i denne tilstanden, dø eller oppleve sykdomsprogresjon. Ved sykdomsprogresjon forflytter pasientene seg til metastatisk tilbakefall i andre og senere linjer. Pasientene i denne tilstanden kan enten forbli her eller dø. Ulike behandlingsoalternativer ved metastatisk tilbakefall påvirker både kostnader og prognosen til pasientene.

Pasientene kan dø fra enhver helsetilstand i modellen.

Kostnader og helseeffekter (nyttevekter) tilordnes separat for hver helsetilstand. Kostnader og nytte summeres per behandlingsarm for den angitte tidshorisonten.

### **Legemiddelverkets vurdering**

Modellen er godt beskrevet i dokumentasjon, og implementeringen av modellen i Excel er relativt transparent, oversiktlig og viktige forutsetninger er enkle å endre. Modellen tar hensyn til effekten av behandling på overlevelse, sykdomsrelaterte symptomer og på behandlingsrelaterte bivirkninger. Legemiddelverket mener modelleringen av behandlingsforløpet er klinisk plausibel og at modellstrukturen kan brukes til å estimere helseeffekter og kostnader av de alternative behandlingene. I Markov modeller estimeres overgangssannsynligheter eksplisitt, noe som vanligvis gir mulighet til å anslå plausibiliteten til for eksempel overlevelse etter progresjon. Fraværet av «tunnel tilstander» reduserer modellkompleksiteten, men en viktig begrensning blir dermed at det ikke er mulig å bruke tidsavhengige overgangssannsynligheter i modellen – det er derfor ikke mulig å sette ulike prognoser for pasienter som akkurat har hatt tilbakefall og pasienter som har hatt tilbakefall mange år tidligere.

#### **4.1.1 Analyseperspektiv**

Hovedanalysen til Roche er gjort i et helsetjenesteperspektiv hvor indirekte kostnader ikke er inkludert. Diskonteringsrate årlig er satt til 4 % for kostnader, QALY og leveår. Tidshorisonten er 52 år, noe som tilsvarer et livstidsperspektiv. Modellen benytter en sykluslengde på en måned.

### **Legemiddelverkets vurdering**

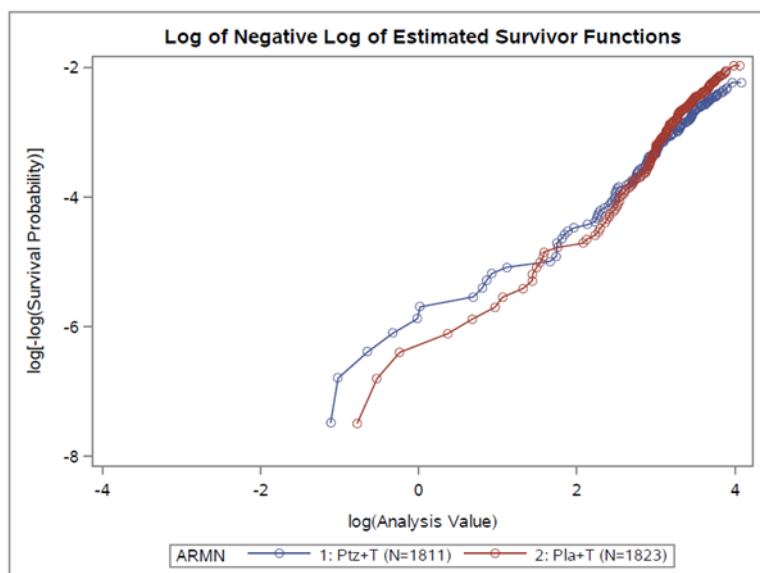
Analyseperspektivet og diskonteringsraten er i henhold til retningslinjene for legemiddeløkonomiske analyser (19). Legemiddelverket mener videre at sykluslengde på en måned er kort nok til å fange opp tidspunkt for hendelser (som for eksempel behandlingsavbrutt, eller tilbakefall). Tidshorisonten på 52 år er rimelig siden adjuvant behandling potensielt er kurativ behandling.

#### 4.1.2 Ekstrapolering av IDFS

##### Innsendt modell

Roche har modellert IDFS i tre faser gjennom tidshorisonten.

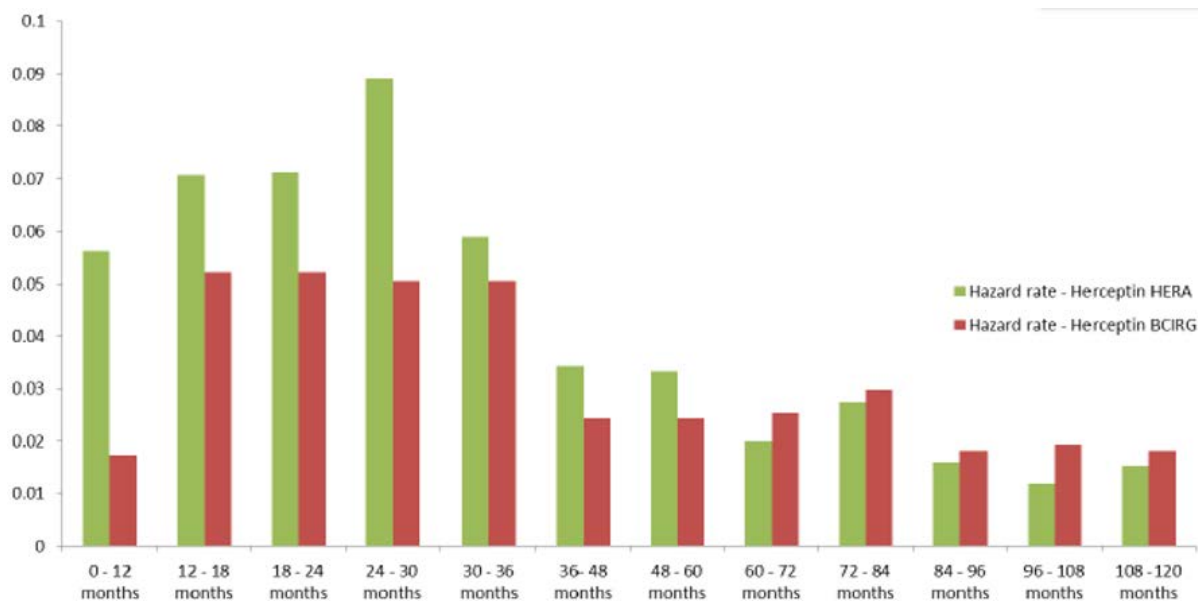
I fase 1 (år 1 til 4) er IDFS parametrisk ekstrapolert basert på Kaplan-Meier data fra APHINITY. Antagelsen om proporsjonal hasard (PH) mellom de to armene for IDFS ble testet ved hjelp av log-kumulativ hasard plot. PH antagelsen ble vurdert som ikke oppfylt og behandlingsarmene ble dermed parametrisert uavhengig av hverandre.



Figur 7 log-kumulativ hasard plot, IDFS utfallsmål fra APHINITY, N+ og/eller HR- pasienter

Ulike parametriske funksjoner er testet: Eksponentiell, Weibull, Log-logistisk, Log-normal, Generalisert Gamma og Gompertz. Statistisk modellfit (AIC og BIC) viste at eksponentiell funksjon ga best tilpasning for intervensjonsarmen mens log-logistisk ga best tilpasning for komparatorarmen. I basecase ble log-logistisk funksjon valgt for begge armer. Dette ble begrunnet med at forskjellen i AIC og BIC mellom eksponentiell og log-logistisk er liten for intervensjonsarmen, mens forskjellen er større for komparatorarmen. Videre viser log-kumulativ hasard plot at hasard ikke er konstant over tid. Dette indikerer også at eksponentiell kurve ikke er egnet.

I fase 2 (år 5 til 10), har Roche justert de ekstrapolerte IDFS-kurvene i begge armer slik at en andel pasienter som er kurert øker lineært fra 0 % ved 4 år til 90 % ved 10 år. Dette er basert på langtidsdata fra studiene BCIRG-006 (21) og HERA (22), som viser at risiko for tilbakefall reduseres over tid. Det skjer en tydelig endring i tilbakefallsrate etter 3 år i BCIRG-006 og HERA. Roche har likevel startet justering for kurasjon fra 4 år, og ikke 3 år, og begrunner dette med at data fra APHINITY er tilgjengelig fram til 4 år. Maksimal andel kurerte pasienter er satt til 90 %, uten at dette er nærmere begrunnet i innsendt dokumentasjon.

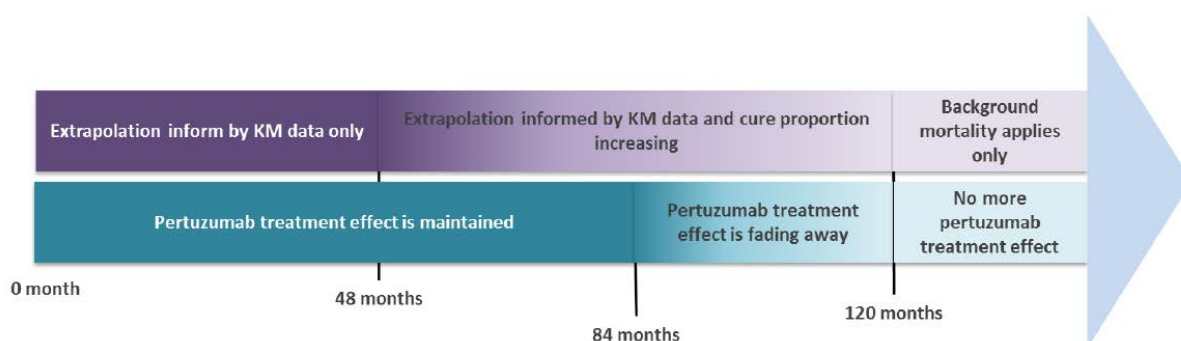


Figur 8 Årlig tilbakefallsrate (DFS) fra HERA og BCIRG-006

I fase 3 (etter 10 år) antar Roche at 90 % av de sykdomsfrie pasientene ikke lenger har risiko for tilbakefall. Det antas med andre ord at denne andelen pasienter har en overlevelse lik overlevelsen i den generelle befolkningen.

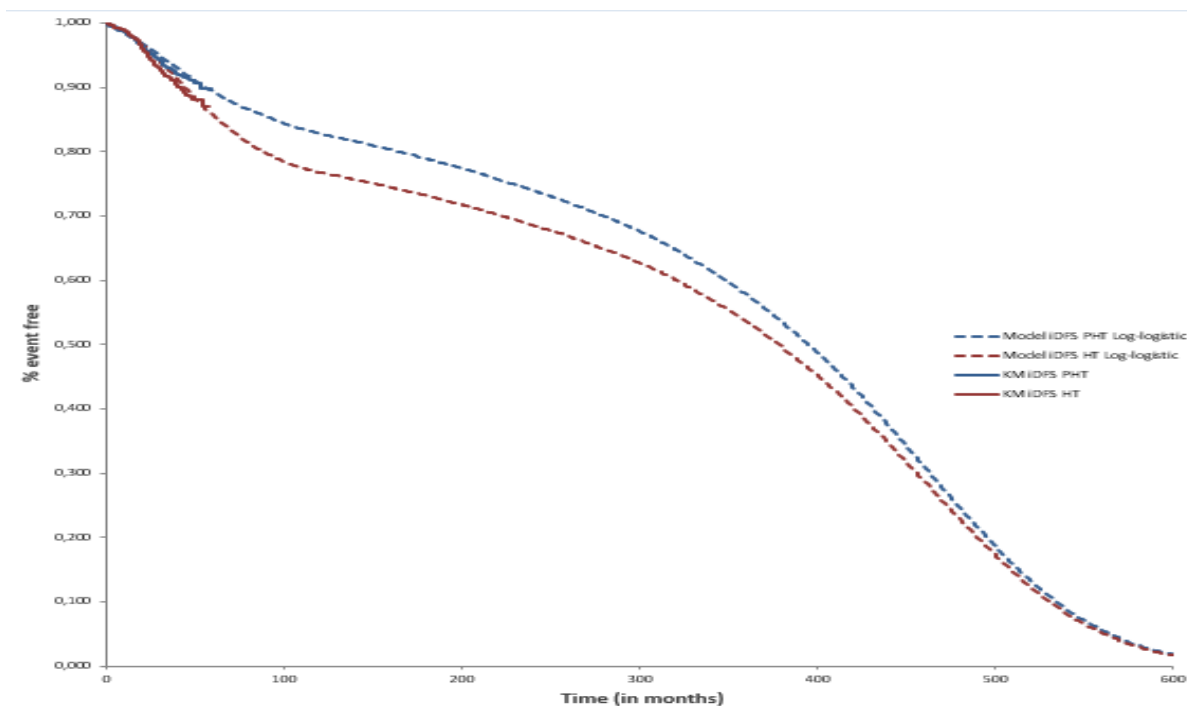
Roche har antatt at mereffekten av pertuzumab varer i 7 år, for deretter å avta lineært slik at risiko for tilbakefall er lik mellom armene fra år 10. Til støtte for denne antagelsen viser Roche til langtidsdata fra BCIRG-006 og HERA, samt til OS-data fra CLEOPATRA.

En oppsummering av hvordan Roche har ekstrapolert IDFS data fra APHINITY gjennom modellens tidshorisont er vist i figuren under.



Figur 9 Oppsummering av metode for ekstrapolering av IDFS i basecase fra Roche.

Figuren under viser ekstrapolering av IDFS i basecase fra Roche.



Figur 10 Ekstrapolering av IDFS i basecase fra Roche. Kilde: Innsendt modell av 20-08-2018

## Legemiddelverkets vurdering

### Parametrisk ekstrapolering

Legemiddelverket er enig med Roches valg av Log-logistisk kurveframskriving gitt klinisk plausibilitet og statistisk tilpasning til studiedata.

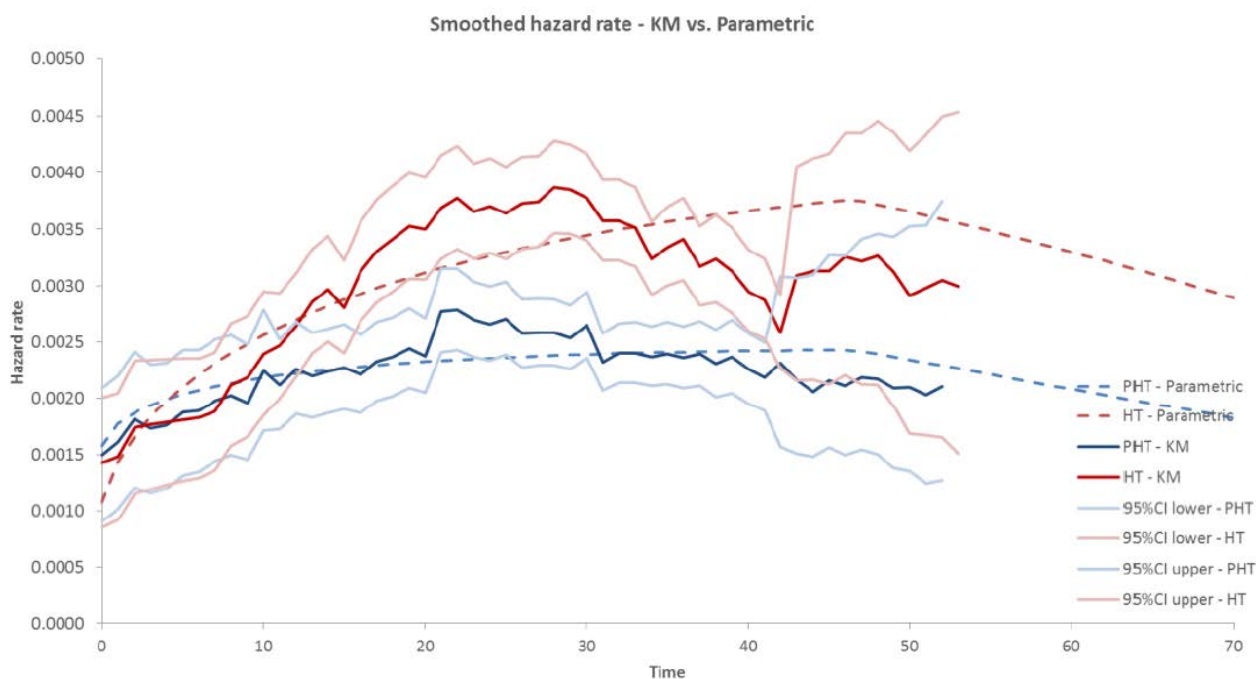
IDFS for PHC-armen og HC-armen er parametrisk ekstrapolert uavhengig av hverandre. Roche har testet antagelsen om proporsjonal hasard (PH) mellom de to armene for IDFS ved bruk av log-kumulativ hasard plot, og PH antagelsen ble vurdert som ikke oppfylt fordi disse kurvene var sammenflettet.

Legemiddelverket mener imidlertid at det kan være biologisk rasjonale for PH mellom armene i dette tilfellet. Både pertuzumab og trastuzumab er HER2 målrettet terapi. Trastuzumab gis dessuten i begge armer. Videre gis adjuvant behandling i 1 år, dvs. en kort periode av den totale tidshorizonten, og deretter er det ingen forskjell i behandling mellom armene. Studiedata er svært umodne, og at kurvene i log-kumulativ hasard plot er sammenflettet kan i dette tilfellet like godt skyldes begrenset med data/liten forskjell i IDFS hendelser mellom armene. På forespørsel fra Legemiddelverket har Roche derfor lagt inn en mulighet i modellen til å ekstrapolere IDFS basert på PH eller accelerated failure time (AFT). Legemiddelverket viser hvordan dette påvirker IKER i en scenarioanalyse.

### Justering for kurasjon

Legemiddelverket mener at justering for kurasjon i modellen skal starte etter 3 år, og ikke 4 år som i analysen til Roche, siden det er ved 3 år at endringen i tilbakefallsrate er observert, både i BCIRG-006 og HERA. Se Figur 8.

I vurderingen gjort av NICE (23), ble Roche bedt om å levere smoothed hazard plots for IDFS. Smoothed hazard plot for IDFS for N+ populasjon med log-logistisk kurveframskriving er gjengitt under. Figur 11 viser at selv om den parametriske kurveframskriving, som er valgt av Roche, er basert på hele observasjonstiden (4 år) fra APHINITY, begynner denne funksjonen å overestimere hazard rater i begge armene fra omtrent 36 måneder, sammenlignet med studiedata. Justering for kurasjon fra 3 år i modellen reduserer denne overestimeringen av observerte hazard rater i noen grad.



Figur 11 Smoothed hazard plot for IDFS for N+ populasjon med log-logistisk kurveframskriving i Roches basecase. Kilde: NICE STA (23)

Figur 11 viser altså at estimater for tilbakefallsrisiko er noe høyere i HC-armen enn i PHC-armen fram til 3 år. Etter dette tidspunktet synker tilbakefallsrisiko i HC-armen og nærmer seg PHC-armen. Legemiddelverket mener at dette støttes av observasjoner fra både BCIRG-006 og HERA. Konsekvensen av å godta de parametriske framskrivningene levert av Roche ville dermed medført en større forskjell i observert vs. predikert tilbakefallsrisiko i HC-armen over tid.

#### Andel kurerte pasienter

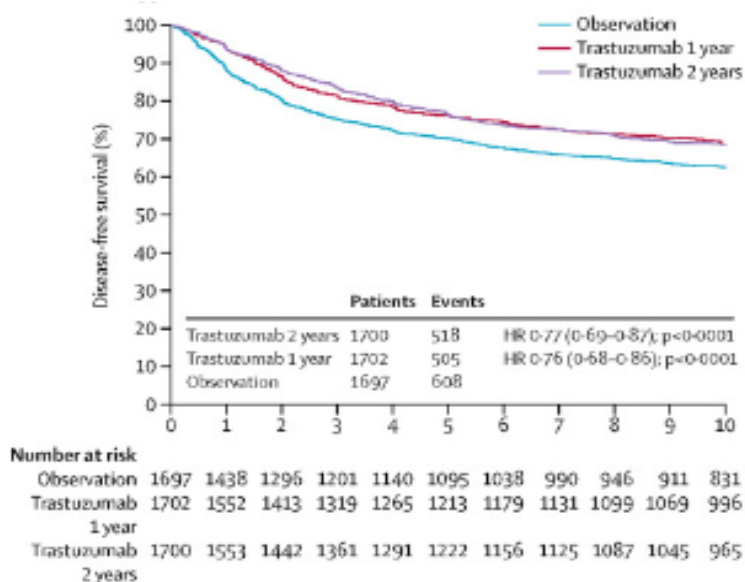
Legemiddelverket setter andelen kurerte pasienter etter 10 år til 95 %, og ikke 90 % som i analysen til Roche. Dette er basert på en vurdering gjort av NICE (23). NICE viser til at i basecase til Roche estimerer modellen at 3 % av pasientene i komparatorarmen får tilbakefall etter 10 år. Dette er høyere enn det som NICE har funnet er rapportert i litteraturen (ca. 1 %). Ved å endre justering av de ekstrapolerte IDFS-kurvene slik at andelen pasienter som er kurert øker lineært fra 0 % ved 3 år (ikke 4 år) og til 95 % (ikke 90 %) ved 10 år, vil modellen estimere 1,6 % tilbakefall etter 10 år. Dette vurderes å være et mer sannsynlig estimat.



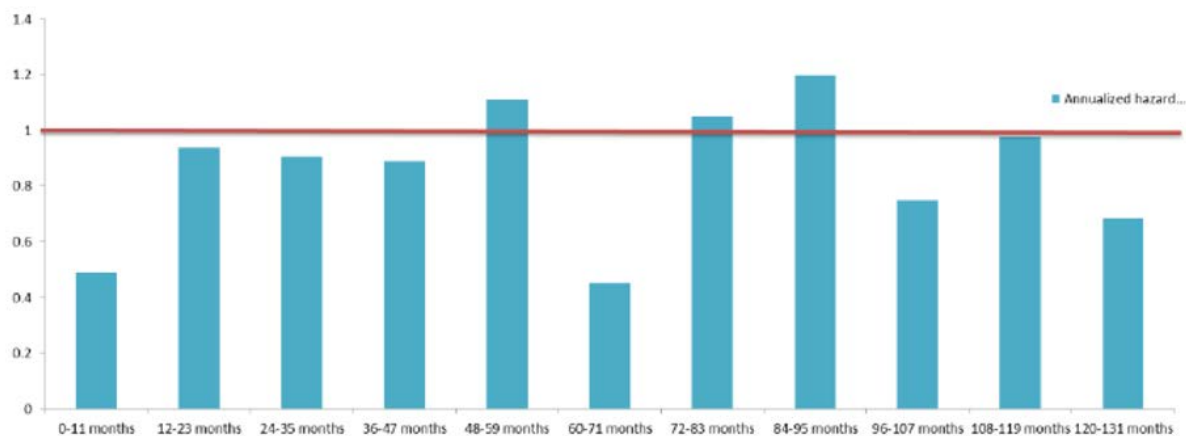
### Variighet av pertuzumab mereffekt

Roche har antatt at mereffekten av pertuzumab varer i 7 år, for deretter å avta lineært slik at risiko for tilbakefall er lik mellom armene fra år 10. Dette er modellert ved at de individuelle hazard ratene fra de parametriske framskrivningene for hver arm er brukt de første 7 årene. Deretter blir hazard raten i PHC-armen gradvis redusert slik at den blir lik hazard raten i HC-armen fra år 10. Dette medfører at forskjellen mellom de to armene fortsetter å øke i nærmere 10 år, se Figur 10.

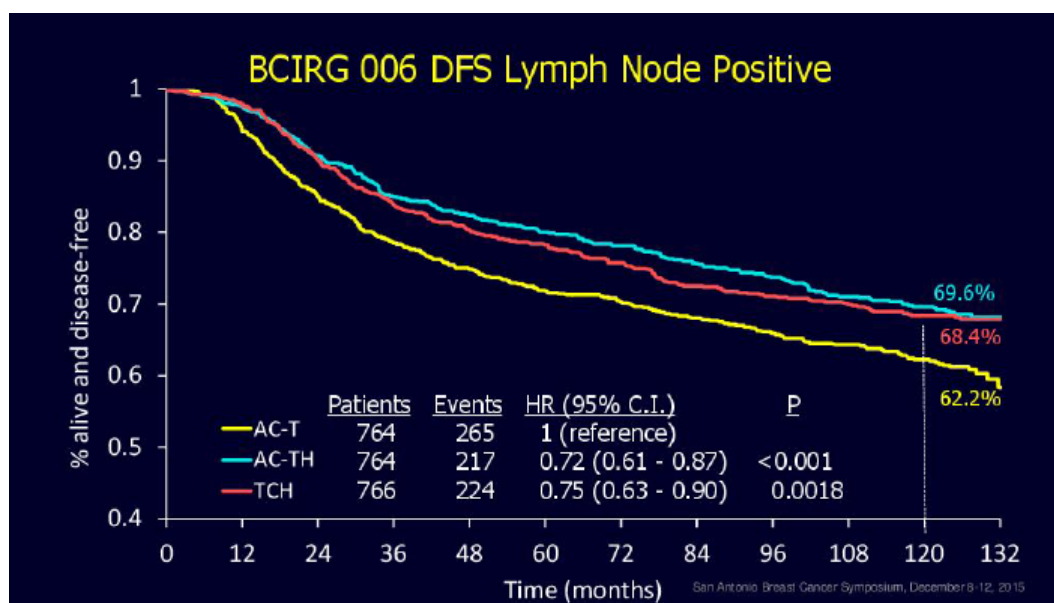
Roche mener at langtidsdata fra BCIRG-006 og HERA støtter denne antagelsen. Legemiddelverket har to hovedinnvendinger mot dette. For det første er det ikke vist noen tilsvarende økning i forskjell over tid mellom DFS-kurvene for trastuzumab og komparator i BCIRG-006 og HERA (se figurene under), slik Roche har modellert for PHC vs. HC. For det andre er det HER2-rettet behandling (trastuzumab + kjemoterapi) som sammenlignes med ikke HER2-rettet behandling (kjemoterapi) i BCIRG-006 og HERA, til forskjell fra APHINITY hvor det gis HER2-rettet behandling i begge armer. Effektstørrelsen av trastuzumab sammenlignet med komparator i BCIRG-006 og HERA var også betydelig større enn det som er vist for pertuzumab i APHINITY. Legemiddelverket finner derfor ikke data som kan støtte antagelsen til Roche om at mereffekten av pertuzumab vedvarer etter oppfølgingstiden i APHINITY, dvs. at separasjonen mellom KM kurvene for PHC og HC fortsetter å øke i nærmere 10 år.



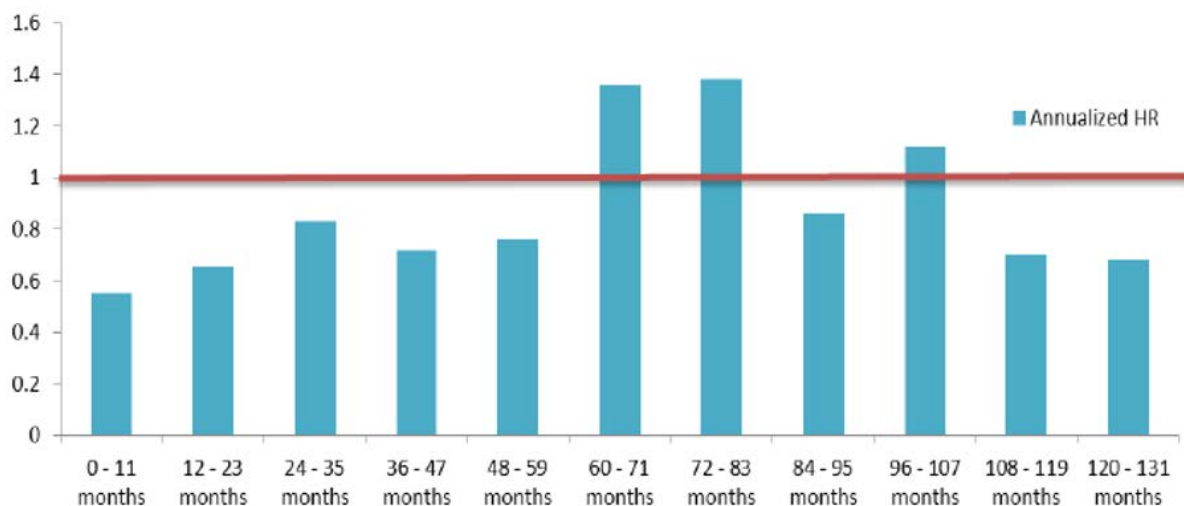
Figur 12 Kaplan-Meier kurve av DFS (Disease-free survival) i HERA. HC (hhv 1 og 2 års behandlingstid med Herceptin) og kjemoterapi alene (ITT populasjon) (22)



Figur 13 Årlig HR over tid for HC (1 års behandlingstid Herceptin) vs. kjemoterapi alene i HERA. Kilde: Roche



Figur 14 Kaplan-Meier kurve av DFS (Disease-free survival) i BCIRG 006 (N+ populasjon) (21)



Figur 15 Årlig HR over tid for HC vs. kjemoterapi i BCIRG 006. Kilde: Roche

I egne analyser bruker Legemiddelverket de samme forutsetningene som NICE (23) om at inkrementell behandlingseffekt for pertuzumab varer i 4 år for så å gradvis synke til 0 ved 7 år. Dette medfører en svak separasjon av KM-kurvene fra 4 år til 6,5 år. Etter 7 år er risiko for tilbakefall lik i begge armer.

#### 4.1.3 Type tilbakefall

##### Innsendt modell

I innsendt modell skiller Roche mellom metastatisk og ikke-metastatisk tilbakefall. Fordelingen mellom metastatisk og ikke-metastatisk tilbakefall i APHINITY for N+ og/eller HR- populasjonen er vist i tabellen under. Roche har satt at fordelingen er den samme i de to armene i modellen, og har beregnet fordelingen ved å slå sammen resultatene for de to behandlingsarmene i APHINITY, dvs. 78,9 % metastatiske tilbakefall og 21,1 % ikke-metastatiske tilbakefall. Denne fordelingen er brukt gjennom hele tidshorisonten i modellen.

Tabell 11 Fordeling av type tilbakefall i APHINITY. N+ og/eller HR- pasienter.

	PHC	HC	Totalt (PHC + HC)
Andel metastatisk tilbakefall	81,1 %	77,2 %	78,9 %
Andel ikke-metastatisk tilbakefall	18,9 %	22,8 %	21,1 %

##### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at fordelingen mellom de ulike typene tilbakefall må modelleres slik det ble observert for hver behandlingsarm i APHINITY, se Tabell 12 for hhv PHC-armen og HC-armen.

Resultatene fra APHINITY indikerer at tillegg av pertuzumab først og fremst kan redusere antall tilbakefall *utenfor* CNS, se tabell under. Insidensen av CNS metastaser er tilsvarende i de to behandlingsarmene (2,0 %, for N+ og/eller HR-). Dette påvirker fordelingen av type tilbakefall i de to armene og taler for at fordelingen må modelleres slik det ble observert for hver behandlingsarm i APHINITY, og ikke sammenslått slik Roche har gjort.

Tabell 12 Fordeling av type tilbakefall\* i APHINITY, inkludert CNS tilbakefall. N+ og/eller HR- pasienter.

	PHC	HC
Totalt antall tilbakefall	127	171
Metastatisk tilbakefall utenfor CNS	51,2 % (65/127)	52,0 % (89/171)
CNS tilbakefall	29,1 % (37/127)	21,1 % (36/171)
Ikke-metastatisk tilbakefall	19,7 % (25/127)	26,9 % (46/171)

\*Første IDFS hendelse

I egne analyser har Legemiddelverket brukt fordeling mellom metastatisk (inkl. CNS tilbakefall) og ikke-metastatisk tilbakefall slik det ble observert for hhv. PHC og HC i APHINITY for N+ og/eller HR-populasjonen, dvs. at andelen metastatiske tilbakefall er satt til 81,1 % i PHC-armen og 77,2 % i HC-armen, se Tabell 11. Denne fordelingen er også brukt for subgruppene N+ og HR- hver for seg. Fortrinnsvis skulle fordelingen vært modellert slik den ble observert i hver av subgruppene. Antall hendelser er imidlertid få i N+ og HR- subgruppene hver for seg. I HR- subgruppen var det eksempelvis kun 15 og 16 ikke-metastatiske tilbakefall i hhv. PHC-armen (n=864) og HC-armen (n=858) i løpet av 4 år i APHINITY. Videre er antall hendelser heller ikke justert for at det i modellen er antatt at alle tilbakefall som skjer innen 18 måneder etter oppstart av adjuvant behandling, er metastatiske tilbakefall, se kapittel 4.1.4. Fordelingen reflekterer derfor ikke lenger de observerte hendelsene. Legemiddelverket vurderer derfor at anslagene for fordeling mellom metastatiske- og ikke-metastatiske tilbakefall blir mer robuste ved å se på N+ og/eller HR- populasjonen samlet, og bruker dette i egne analyser av hhv. N+ og HR- subgrupper.

Metastaser i CNS er forbundet med dårligere prognose (24). Legemiddelverket ba om at CNS metastaser ble inkludert som en egen helsetilstand i modellen, med tilhørende prognose, kostnader og helsesrelatert livskvalitet. Dette ble ikke levert av Roche pga. manglende data, og fordi Roche mente det ville være rimelig også å se på andre typer metastaser (eks. skjelettmetastaser) hvis CNS metastaser skulle inkluderes. Legemiddelverket tar dette til etterretning, men påpeker at det ville vært ønskelig å se hvordan resultatet ble påvirket dersom metastaser i CNS ble inkludert i modellen.

#### 4.1.4 Tidlige tilbakefall (< 18 måneder)

##### Innsendt modell

I modellen skiller Roche mellom tidlig og sent tilbakefall. Roche har antatt at alle tilbakefall som skjer innen 18 måneder etter oppstart av adjuvant behandling, er metastatiske tilbakefall med dårlig prognose og behov for aggressiv behandling.

Ved tidlige metastatisk tilbakefall i 1. linje, har Roche satt at 65 % av pasientene får behandling med trastuzumab + docetaxel og 44 % med trastuzumabemtansin. Behandling i 2. linje og senere er satt til trastuzumabemtansin 65 % og trastuzumab + kapecitabin 35 %.

Data fra studien EMILIA (25) (trastuzumabemtansin vs. lapatanib og kapecitabin) er brukt til å modellere overlevelse for disse pasientene.

##### Legemiddelverkets vurdering

Kliniske eksperter er enige i at tidlige tilbakefall er forbundet med mer aggressiv sykdom, men påpeker samtidig at grensen på 18 måneder og antagelsen om at alle tidlige tilbakefall er metastatiske er en

forenkling. Risiko for tilbakefall er imidlertid tilsvarende for intervensjon og komparator de første 18 månedene, så dette har liten betydning for resultatet av analysen. Legemiddelverket bruker de samme forutsetningene som Roche i egne analyser.

#### **4.1.5 Ikke-metastatiske tilbakefall**

##### **Innsendt modell**

Ved ikke-metastatiske tilbakefall får pasientene i modellen 1 års behandling med trastuzumab + docetaxel. Pasienter som ikke dør i denne behandlingsperioden, havner i helsetilstanden remisjon.

Fra remisjon har Roche satt en månedlig sannsynlighet på 0,0076 for progresjon til metastatisk sykdom. Kilde for overgangssannsynligheten er en kohortstudie av Hamilton et al 2015 (26). Denne studien har inkludert 12 836 pasienter fra en provins i Canada, som var diagnostisert med tidlig brystkreft mellom 1989 og 2005, og som hadde fått adjuvant stråleterapi. Pasienter som hadde fått ny kreft innen 3 år var ekskludert. Formålet med studien var å undersøke om regional stråleterapi ga økt risiko for ny kreft sammenlignet med lokal stråleterapi. Median tid til ny kreft var 7,6 år for kohorten som hadde fått lokal stråleterapi og 7,0 år for kohorten som hadde fått regional stråleterapi. Roche har brukt estimatet 7,6 år til å beregne overgangssannsynligheten fra remisjon til metastatisk tilbakefall i modellen.

##### **Legemiddelverkets vurdering**

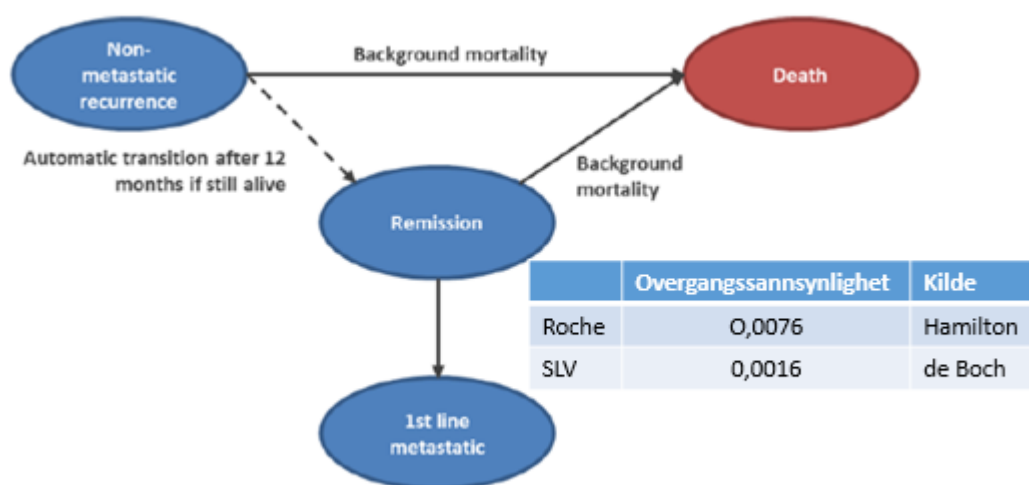
Modellen til Roche har ikke «tunnel helsetilstander», og gir derfor ikke mulighet for å bruke tidsavhengige overgangssannsynligheter. Dette er en begrensning ved modellen. Vi er derfor nødt til å bruke konstante overgangssannsynligheter, selv om det er plausibelt at risiko for tilbakefall avtar med tiden.

Legemiddelverket mener data fra Hamilton er lite egnet til å beregne overgangssannsynligheten fra remisjon til metastatisk tilbakefall. Median tid til ny kreft er beregnet uten at konkurrerende risiko for død er tatt hensyn til, og dette fører til en overestimering av risiko. Videre måler Hamilton et al ikke tilbakefall av brystkreft, som er det modellen ser på, men forekomst av ny kreft. Studien gir heller ikke svar på risiko for metastatisk tilbakefall etter et ikke-metastatisk tilbakefall. Med denne overgangssannsynligheten (0,0076) beregner modellen (Roches basecase) at hele 91 % av pasientene får metastatisk sykdom fra helsetilstanden remisjon i løpet av modellens tidshorison, mens 9 % av pasientene dør av andre årsaker.

Legemiddelverket har funnet en studie av de Bock et al (27) som har sett på hvordan lokoregionalt tilbakefall påvirker metastatisk progresjon ved tidlig brystkreft. Studiepopulasjonen bestod av 3 601 kvinner med tidlig brystkreft fra tidligere randomiserte studier. Studien fant at lokoregionalt tilbakefall i seg selv er en signifikant prognostisk faktor, HR 3,64 (95 % KI 2,02 – 6,5). Som i Hamilton, er populasjonen i studien til de Bock også heterogen, og delvis forskjellig fra populasjonen i APHINITY. Utfallsmålet (risiko for metastatisk tilbakefall etter lokoregionalt tilbakefall) i denne studien vurderes imidlertid å være relevant for formålet i denne metodevurderingen.

Legemiddelverket har tilpasset HR på 3,64 fra de Bock et al i modellen til raten av metastatisk tilbakefall i IDFS, for å estimere en livslang sannsynlighet for metastatisk tilbakefall hos pasienter som er i helsetilstanden remisjon etter ikke-metastatiske tilbakefall. Den estimerte sannsynligheten for å få metastatisk tilbakefall i N+ og/eller HR- populasjonen var 47 % ved startalder 51 år. Sannsynligheten for eldre pasienter kan forventes å være lavere, fordi de har en kortere gjenværende levetid hvor de har

risiko for tilbakefall. Legemiddelverket har brukt disse estimatene til å kalibrere overgangssannsynligheten fra remisjon til metastatisk tilbakefall i modellen, slik at modellen predikerer denne sannsynligheten over et livsløp for en pasient som starter modellen i remisjon etter et ikke-metastatisk tilbakefall. Denne beregningen ga en overgangssannsynlighet på 0,0016, som Legemiddelverket har brukt i egne analyser.



Figur 16 Overgangssannsynligheter ved ikke-metastatisk tilbakefall

Roche har også gjort egne beregninger basert på HR fra de Bock. I disse beregningene er pasienter som døde eller fikk ikke-metastatisk tilbakefall ekskludert fra IDFS, noe som innebærer at konkurrerende risiko for disse hendelsene ikke er tatt hensyn til. Videre har Roche basert overgangssannsynligheten kun på de første 10 årene, hvor risiko for tilbakefall er høyest, og tilpasset denne konstante sannsynligheten i 52 år i modellen. Dette innebærer at pasienter som har vært i remisjon i for eksempel 30 år i modellen har den samme høye risikoen for tilbakefall som en pasient som akkurat har kommet i remisjon etter et ikke-metastatisk tilbakefall. Med Roches metode for å beregne overgangssannsynligheten fra remisjon, blir sannsynligheten i et livstidsperspektiv for å få metastatisk tilbakefall 87% for disse pasientene. I Legemiddelverkets analyse er denne sannsynligheten 47% i et livstidsperspektiv. Til sammenligning er sannsynligheten for å gå fra IDFS til metastatisk tilbakefall 16% gjennom modellens tidshorisont i Legemiddelverkets analyse.

Roche har videre stilt spørsmål ved om det bør beregnes separate overgangssannsynligheter for hhv. N+ og HR- subgruppene, siden det er modellert ulik risiko for tilbakefall fra IDFS mellom disse subgruppene i APHINITY. Legemiddelverket mener det ikke er grunnlag for separate overgangssannsynligheter for subgruppene etter tilbakefall. Roche har ikke fremvist data som støtter at det er ulik risiko for metastatisk tilbakefall etter et ikke-metastatisk tilbakefall for hhv N+ og HR- pasienter. Det er heller ikke tatt hensyn til N+ og HR- status i beregningen av HR i de Bock.

#### 4.1.6 Metastatiske tilbakefall ( $\geq 18$ måneder)

##### Innsendt modell

Ved metastatisk tilbakefall i 1. linje, har Roche antatt at 95 % av pasientene får behandling med PHC og 5 % med HC. Ved metastatisk tilbakefall i 2. linje og senere, har Roche antatt at 60 % av pasientene får behandling med trastuzumabemtansin, 38 % med trastuzumab + kapecitabin og 2 % med lapatinib + kapecitabin.

Roche beregner overgangssannsynlighetene fra 1. linje metastatisk tilbakefall til >2. linje metastatisk tilbakefall, og fra metastatisk tilbakefall >2. linje til død, basert på data fra CLEOPATRA (28). CLEOPATRA sammenlignet behandling med PHC og HC hos pasienter med HER2-positiv metastatisk brystkreft som var tidligere ubehandlet.

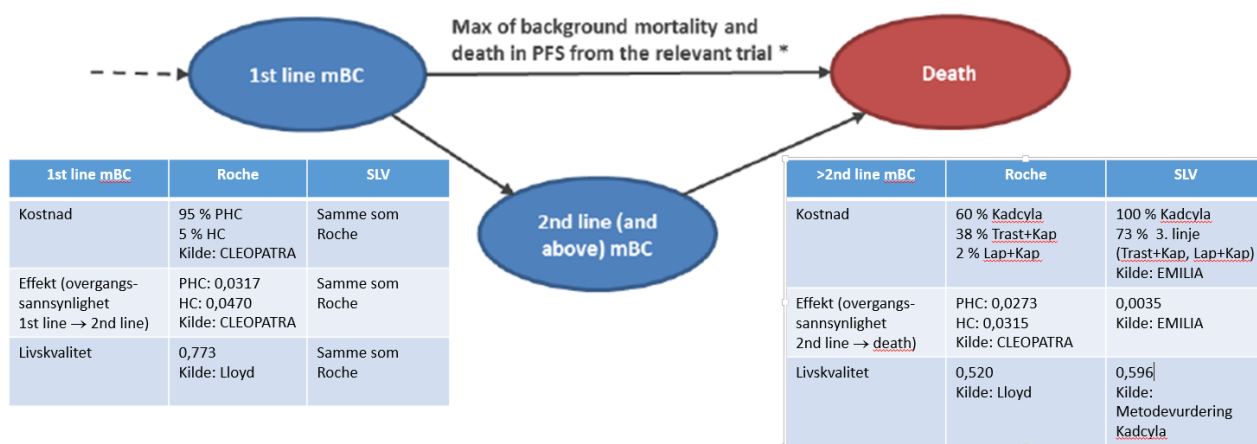
##### Legemiddelverkets vurdering

Ved metastatisk tilbakefall i 1. linje, mener Legemiddelverket at anslagene til Roche er rimelige både når det gjelder legemiddelbehandling og overgangssannsynlighet til 2. linje.

Ved metastatisk tilbakefall i 2. linje og senere, antar imidlertid Legemiddelverket at 100 % av pasientene får behandling med trastuzumabemtansin, basert på innspill fra kliniske eksperter. Videre antar Legemiddelverket at 73 % av pasientene deretter får legemiddelbehandling i 3. linje og senere. Dette er basert på data fra EMILIA (25). Denne andelen støttes også av kliniske eksperter, som anslår at tilsvarende tall i norsk klinisk praksis kan være 75 – 80 %.

Roche beregner overgangssannsynligheten fra metastatisk tilbakefall >2. linje til død, basert på data fra CLEOPATRA for overlevelse etter progresjon. I CLEOPATRA fikk pasientene behandling med PHC eller HC for metastatisk brystkreft i 1. linje. Det var ca. 12 % som fikk behandling med trastuzumabemtansin etter seponering av studiemedisin. Effektdata for 2. linjebehandling fra CLEOPATRA er dermed ikke representative for norsk klinisk praksis hvor omtrent alle pasienter får behandling med trastuzumabemtansin i 2. linje.

Legemiddelverket har derfor beregnet overgangssannsynligheten fra metastatisk tilbakefall >2. linje til død basert på data fra EMILIA. Modellen fra metodevurderingen av trastuzumabemtansin i 2014 er brukt til å modellere overlevelse i trastuzumabemtansin-armen. OS-data fra EMILIA er parametrisk ekstrapolert med en eksponentiell funksjon, fordi pertuzumab adjuvant modellen ikke har «tunnel helsetilstander» som tillater overgangssannsynligheter som ikke er konstante over tid (for eksempel basert på en Weibull eller log-logistic parameterisering). Dette gir en overestimering av OS. Tilnærmingen er tilsvarende som i Roches basecase, hvor alle typer tilbakefall er ekstrapolert med en eksponentiell funksjon for å unngå kompleksiteten ved å modellere «tunnel helsetilstander».



Figur 17 Legemiddelbehandling, overgangssannsynligheter og livskvalitet ved metastatiske tilbakefall

I modellen er det antatt at pasienter som har fått adjuvant behandling med pertuzumab, har samme effekt av pertuzumab ved metastatisk sykdom som pasienter som ikke har fått pertuzumab tidligere. Legemiddelverket er ikke kjent med at det finnes studier som har sett på effekten av pertuzumab ved metastatisk sykdom, hos pasienter som tidligere har fått pertuzumab i neoadjuvant eller adjuvant behandling. Effektdata for pertuzumab ved metastatisk tilbakefall er hentet fra CLEOPATRA. I denne studien var det ingen som hadde fått pertuzumab tidligere. Det var imidlertid en liten subgruppe som hadde fått trastuzumab i neoadjuvant eller adjuvant behandling. Hazard ratio for OS (PHC vs HC) for subgruppene som enten hadde fått trastuzumab neoadjuvant/adjuvant eller ikke var hhv. 0,70 (95 % KI 0,53 – 0,93) og 0,64 (95 % KI 0,48 – 0,85).

#### 4.1.7 Overlevelse

##### Innsendt modell

I den helseøkonomiske modellen er OS ikke modellert direkte fra Kaplan-Meier-data fra APHINITY, men framkommer i stedet indirekte basert på eksterne data og antagelser om hvordan pasientene forflytter seg gjennom helsetilstandene i modellen.

##### Legemiddelverkets vurdering

Sykdomsfri overlevelse (DFS) regnes som en et relevant surrogatendepunkt for OS ved adjuvant behandling av brystkreft (12). Effektfordelen på IDFS som er vist for pertuzumab er beskjedne, og det er usikkert hvor lenge denne vil vare og om den kan føre til økt overlevelse. Overlevelsedata fra APHINITY er svært umodne, med hhv 3,3% og 3,7% døde i PHC og HC armen. EMA konkluderte ikke om effekt av pertuzumab på overlevelse i subgruppene N+ og HR- (11). En oppfølgingstid på fire år er relativt kort tid når man vurderer effekten av adjuvant behandling hvor man kan forvente at majoriteten av pasientene vil leve i flere tiår.



I den helseøkonomiske modellen er OS ikke modellert direkte fra Kaplan-Meier-data fra APHINITY, men framkommer i stedet indirekte basert på eksterne data. Kilder som er brukt er eksempelvis CLEOPATRA (pertuzumab i 1. linje metastatisk brystkreft), EMILIA (trastuzumabemtansin i 2. linje metastatisk brystkreft) og de Boch. Effektestimater fra disse studiene er ikke nødvendigvis overførbare til en pasientpopulasjon som har fått PHC eller HC i adjuvant behandling. Legemiddelverket er ikke kjent med at det finnes studier som har sett på effekten av pertuzumab ved metastatisk sykdom, hos pasienter som tidligere har fått pertuzumab som neoadjuvant eller adjuvant behandling.

Legemiddelverket har sett på resultatene fra den helseøkonomiske analysen (52 års tidshorisont) i lys av resultatene fra APHINITY (4 års data). Legemiddelverkets basecase er brukt.

For N+ pasienter viser APHINITY at etter 4 år er hhv. 89,9 % av pasientene i PHC-armen og 86,7 % i HC-armen fortsatt sykdomsfri (helsetilstand IDFS), se kapittel 3.4.1. Dette er en forskjell på 3,2 %-poeng. Dvs. at etter 4 år hindrer PHC vel 3 flere tilbakefall/dødsfall per 100 pasienter sammenlignet med HC. Modellen beregner en total leveårsgevinst (udiskontert) for PHC vs. HC på 66 år per 100 pasienter, dvs. i gjennomsnitt 0,66 år per pasient.

For HR- pasienter viser APHINITY at etter 4 år er hhv. 90,96 % av pasientene i PHC-armen og 88,67 % i HC-armen fortsatt sykdomsfri. Dette er en forskjell på 2,3 %-poeng. Dvs. at etter 4 år hindrer PHC vel 2 flere tilbakefall/dødsfall per 100 pasienter sammenlignet med HC. Modellen beregner en total leveårsgevinst (udiskontert) for PHC vs. HC på 48 år per 100 pasienter, dvs. i gjennomsnitt 0,48 år per pasient.

Legemiddelverket er ikke kjent med at det finnes eksterne data som kan brukes til å validere det effektestimatet modellen beregner. Det er rimelig at det gir større leveårsgevinst å forebygge et metastatisk tilbakefall sammenlignet med et ikke-metastatisk tilbakefall. I APHINITY var det 44 færre metastatiske og 15 færre ikke-metastatiske tilbakefall i PHC-armen sammenlignet med HC-armen etter 4 år, se Tabell 7. Legemiddelverket kan ikke utelukke at den estimerte leveårsgevinsten er plausibel. Imidlertid har Legemiddelverket som påpekt over en rekke innsigelser til input-data i modellen, og det er derfor vanskelig å vurdere om anslagene er plausible.

#### **4.1.8 Kostnader (input data)**

##### **Innsendt dokumentasjon**

###### Legemiddelkostnader

Det er lagt inn kostnader for pertuzumab med fast dose på 420 mg hver tredje uke som vedlikeholdsdose, og med 840 mg som startdose. Det benyttes ikke vial sharing for pertuzumab.

Det er lagt inn kostnader for trastuzumab gitt intravenøst, 8 mg/kg som startdose, og deretter 6 mg/kg hver tredje uke. Det benyttes ikke vial sharing for trastuzumab.

Kostnader for kjemoterapi er satt likt i intervensjons- og komparatorarmen, se kapittel 3.3 for kjemoterapiregimer brukt i modellen.

### Administrasjonskostnader

Roche har beregnet administrasjonskostnader basert på infusjonstid per legemiddel fra godkjent preparatomtale, med tillegg av 0,25 time for observasjon/annet arbeid, og timekostnad for en sykepleier (NOK 359). Kostnader for tilberedning og materiell (NOK 672) er lagt til.

Figur 18 Administrasjonskostnad (NOK) per behandling. Kilde: Roche

Legemiddel	Infusjonstid	Kostnad for infusjonstid	Kostnad for tilberedning og materiell	Total administrasjonskostnad
Pertuzumab 1. dose	1,25	449	672	1 121
Pertuzumab >2. dose	1	359	672	1 031
Trastuzumab iv 1. dose	1,75	628	672	1 300
Trastuzumab iv >2. dose	0,75	269	672	941
Trastuzumab sc	0,25	90	672	762
Antracyklinbasert kjemoterapi	1	359	672	1 300

### Behandlingskostnader ved tilbakefall

I Roches basecase antas det at pasientene i hhv. PHC og HC armen mottar samme medikamentelle etterfølgende behandling dersom de får tilbakefall av brystkreftsykdom.

Tabell 13 Behandling av tilbakefall i Roches analyse

Helsetilstand	Behandling	Andel
Ikke-metastatisk tilbakefall	trastuzumab + docetaxsel	100 %
	Rekonstruksjon av bryst – mastektomi	30 %
	Kirurgi	50 %
	Post-operativ stråling	50 %
Metastatisk tilbakefall i 1. linje (<18 mnd)	trastuzumab + docetaxsel	56 %
	trastuzumabemtansin	44 %
Metastatisk tilbakefall i 2. linje og senere (<18 mnd)	Trastuzumab + kapecitabin	35 %
	trastuzumabemtansin	65 %
Metastatisk tilbakefall i 1. linje (≥18 mnd)	Pertuzumab + trastuzumab + docetaxsel	95 %
	Trastuzumab + docetaxsel	5 %
Metastatisk tilbakefall i 2. linje og senere (≥18 mnd)	Trastuzumab + kapecitabin	38 %
	trastuzumabemtansin	60 %
	Lapatinib + kapecitabin	2 %

Roche har estimert total kostnader for tilbakefall ved å beregne legemiddelkostnader (Tabell 14) justert for behandlingsvarighet og doseintensitet som observert i eksterne studier. I tillegg er kostnader for kirurgi, oppfølging og diagnostiske tester inkludert. Roche har konvertert disse estimatene til månedlige estimater ved å dele total kostnaden med behandlingsvarigheten for de forskjellige legemidlene i hver linje. Kostnader for øvrig ressursbruk er også konvertert til månedlige kostnader. De samlede månedlige estimatene (ressursbruk og legemiddelkostnader) ble deretter inkludert for hver syklus i modellen og ble gjentatt så lenge pasienten var i den aktuelle helsetilstanden.

Tabell 14: Legemiddelkostnader (maks AUP) benyttet i Roches analyse.

Treatments	Description	Composition (mg)	List price (NOK)	Discount on list price(%)	Net price price (NOK)	Net price / mg (NOK)
Perjeta						
Unique vial size	IV - Vial	420	23 660,32	0,0%	23 660,32	56,33
Herceptin (Perjeta combo)						
Small vial	IV - Vial	150	4 923,60	0,0%	4 923,60	32,82
Large vial	IV - Vial	150	4 923,60	0,0%	4 923,60	32,82
Herceptin						
Small vial	IV - Vial	150	4 923,60	0,0%	4 923,60	32,82
Large vial	IV - Vial	150	4 923,60	0,0%	4 923,60	32,82
Herceptin Sc (Perjeta combo)						
Unique vial size	SC - Injection	600	14 819,92	0,0%	14 819,92	24,70
Herceptin Sc						
Unique vial size	SC - Injection	600	14 819,92	0,0%	14 819,92	24,70
Trastuzumab biosimilar						
Small vial	IV - Vial	150	4 923,60	0,0%	4 923,60	32,82
Large vial	IV - Vial	150	4 923,60	0,0%	4 923,60	32,82
Docetaxel						
Small vial	IV - Vial	20	1 185,44	0,0%	1 185,44	59,27
Large vial	IV - Vial	80	4 238,88	0,0%	4 238,88	52,99
Paclitaxel						
Small vial	IV - Vial	30	1 054,32	0,0%	1 054,32	35,14
Large vial	IV - Vial	100	3 440,72	0,0%	3 440,72	34,41
Doxorubicin						
Small vial	IV - Vial	10	115,92	0,0%	115,92	11,59
Large vial	IV - Vial	50	468,80	0,0%	468,80	9,38
Epirubicin						
Small vial	IV - Vial	10	160,64	0,0%	160,64	16,06
Large vial	IV - Vial	50	682,48	0,0%	682,48	13,65
Cyclophosphamide						
Small vial	IV - Vial	500	95,60	0,0%	95,60	0,19
Large vial	IV - Vial	1 000	166,16	0,0%	166,16	0,17
5-FU						
Small vial	IV - Vial	2 500	148,08	0,0%	148,08	0,06
Large vial	IV - Vial	5 000	269,76	0,0%	269,76	0,05
Carboplatin						
Small vial	IV - Vial	150	773,52	0,0%	773,52	5,16
Large vial	IV - Vial	450	2 251,68	0,0%	2 251,68	5,00

**Bivirkningskostnader**

Kostnader for behandling av bivirkninger grad 3-4 fra APHINITY er inkludert i modellen, Bivirkningskostnader er lagt inn som en engangskostnad i første modellsyklus.

I opprinnelig innsendt modell (av 19-01-2018) er behandlingsrelaterte bivirkninger inkludert, og kostnad per bivirkning er beregnet basert på ulike DRG-vekter. Totalkostnad per pasient er 1 817 NOK for PHC og 1 103 NOK for HC (N+ eller HR- populasjon).

I oppdatert modell (av 20-08-2018) er alle bivirkninger som ble observert i APHINITY inkludert, ikke bare behandlingsrelaterte. Det er brukt samme DRG-vekt for alle bivirkninger (DRG 449: forgiftning inkludert toksisk effekt av legemiddel >17 år med komplikasjoner). Totalkostnad per pasient er 46 974 NOK for PHC og 42 121 NOK for HC (N+ eller HR- populasjon).

Kostnader for håndtering av bivirkninger ved behandling av tilbakefall er også lagt inn.

#### Kostnad ved livets slutfase

Roche har i basecase lagt inn en kostnad på NOK 125 817 for hvert brystkreftrelaterte dødsfall. Det er ikke beregnet kostnader ved død pga. andre årsaker.

### **Legemiddelverkets vurdering**

#### Legemiddelkostnader

For trastuzumab intravenøs formulering finnes biotilsvarende legemidler, og trastuzumab inngår i LIS-anbud. Trastuzumab subkutan er anbefalt i gjeldende LIS-avtale per i dag, og er brukt i Legemiddelverkets basecase. Ny anbudsperiode gjelder f.o.m. 1. april 2019, da vil intravenøs formulering være anbefalt. Endring til nye anbudspriser og i.v. administrering for trastuzumab påvirker IKER i liten grad.

#### Administrasjonskostnader

Roche har beregnet administrasjonskostnadene detaljert og transparent. Legemiddelverket bruker de samme administrasjonskostnadene som Roche i egne analyser, med unntak av kostnader til apotektilvirkning og loading dose for trastuzumab subkutan. Kostnad for tilberedning og materiell (NOK 672) er ikke relevant å inkludere for trastuzumab subkutan siden oppløsningen er klar til bruk og ikke skal blandes eller fortynnes med andre preparater.

I LIS anbefalinger for onkologiske legemidler brukes følgende administrasjonskostnader:

- 2 389 NOK per infusjon for intravenøs trastuzumab
- 175 NOK per administrering med subkutan trastuzumab

Kilde for disse kostnadene er Kreftklinikken Oslo universitetssykehus HF. Beregningene baserer seg på et gjennomsnitt av regnskapsførte kostnader for 2017 med en 3% prisstigning (NOK 1 756).

Arbeidskostnader ved sykehusapotek (NOK 499) og kostnader for engangsutstyr og tilsetningsstoffer er lagt til. Administrasjonskostnader for pertuzumab og kjemoterapi er ikke med i dataene fra OUS. Det skiller heller ikke mellom første dose og senere doser i disse dataene. Legemiddelverket har brukt administrasjonskostnadene fra LIS anbefalingene i en sensitivitetsanalyse. Legemiddelverket antar samme administrasjonskostnad for pertuzumab som for trastuzumab intravenøs, og bruker samme kostnad som Roche for kjemoterapi.

*Tabell 15 Administrasjonskostnader i Legemiddelverkets basecase og sensitivitetsanalyse*

Legemiddel	Total administrasjonskostnad	
	Basecase	Sensitivitetsanalyse
Pertuzumab 1. dose	1 121	2 389
Pertuzumab >2. dose	1 031	2 389
Trastuzumab iv 1. dose	1 300	2 389
Trastuzumab iv >2. dose	941	2 389
Trastuzumab sc	90	150
Antracyklinbasert kjemoterapi	1 300	1 300

### Behandlingskostnader ved tilbakefall

Ved ikke-metastatiske tilbakefall, tidlige tilbakefall (<18 mnd) og metastatisk tilbakefall i 1. linje ( $\geq 18$  mnd), mener Legemiddelverket at anslagene til Roche for andelen pasienter på legemiddelbehandlingene er rimelige, og bruker de samme anslagene i egne analyser.

Ved metastatisk tilbakefall i 2. linje og senere ( $\geq 18$  mnd), antar Legemiddelverket at 100 % av pasientene får behandling med trastuzumabemtansin, basert på innspill fra kliniske eksperter. Videre antar Legemiddelverket at 73 % av pasientene deretter får legemiddelbehandling i 3. linje og senere. Dette er basert på data fra EMILIA (25). Denne andelen støttes også av kliniske eksperter, som anslår at tilsvarende tall i norsk klinisk praksis kan være 75 – 80 %. I EMILIA fikk 51 % av pasientene etterfølgende behandling med kapecitabin, og 49 % fikk lapatinib (hver for seg eller sammen). I norsk klinisk praksis er lapatinib lite brukt. Ifølge kliniske eksperter er fordelingen mellom lapatinib + kapecitabin og trastuzumab + kapecitabin (ca. 1:30) i Roches basecase rimelig. Tabellen under viser anslagene som er brukt i Legemiddelverkets analyse.

Tabell 16 Behandling av metastatisk tilbakefall i 2. linje og senere i Legemiddelverkets analyse

Metastatisk tilbakefall (tilbakefall <u>senere</u> enn 18 mnd etter oppstart av adjuvant behandling)		2. linje	>3. linje
Andel pasienter i live som behandles		100 %	73 %
Medikamentell behandling	trastuzumabemtansin	100 %	0 %
	trastuzumab + kapecitabin	0 %	69 %
	lapatinib + kapecitabin	0 %	4 %

Roche har beregnet månedlige kostnader ved tilbakefall (ressursbruk og legemiddelkostnader) som er inkludert for hver syklus i modellen og gjentatt så lenge pasienten var i den aktuelle helsetilstanden. Legemiddelverket påpeker at dette fører til en total kostnad på over 4 millioner kroner i modellen for hvert tilbakefall (lokalt og metastatisk). Dette er mer enn to ganger høyere enn total kostnaden i den tidligere metodevurderingen av pertuzumab til behandling av metastatisk brystkreft.

I egne analyser har Legemiddelverket i stedet inkludert behandlingstidene som en engangskostnad ved hvert tilbakefall. For å beregne behandlingstidene, har Legemiddelverket brukt samme anslag som Roche på behandlingstid ved metastatisk tilbakefall. Legemiddelverket har imidlertid økt behandlingstiden med samme faktor (1,53) som modellen overestimerer OS ved tilbakefall, se kapittel 4.1.6. Denne justeringen er gjort for å få bedre samsvar mellom behandlingstid (kostnader) og overlevelse (effekt) i modellen. Oppfølgingskostnader er uendret og anvendes som månedlig estimat i modellen.

### Bivirkningskostnader

I egne analyser bruker Legemiddelverket bivirkningskostnader fra opprinnelig innsendt modell (av 19-01-2018). I denne modellen er kostnadene for de ulike bivirkningene differensiert ved at det er brukt ulike DRG-vekter. Legemiddelverket har oppdatert med 2018 enhetspris per DRG.

Kostnad ved livets slutfase

I egne analyser inkluderer Legemiddelverket en kostnad ved livets slutfase for alle dødsfall (NOK 125 817), og ikke kun ved brystkreftrelaterte dødsfall som i basecase til Roche.

**4.2 RESULTATER****4.2.1 Firmaets hovedanalyse**

Resultater fra Roches basecase for lymfeknutepositive (N+) og/eller hormonreseptornegative (HR-) populasjon er vist i tabellen under (fra modell av 20-08-2018). Analysen er med dagens maksimalpris (maks AUP) for legemidlene.

Tabell 17 Resultater fra Roches basecase datert 20.08.2018. N+/HR- populasjon samlet. Per pasient. Diskonterte tall

	Pertuzumab + trastuzumab + kjemoterapi	trastuzumab + kjemoterapi	Differanse
Totale kostnader	1 284 356	1 041 072	243 284
Totale QALYs	13,36	12,88	0,48
Totale leveår	16,84	16,28	0,57
Merkostnad per vunnet QALY			503 118
Merkostnad per vunnet leveår			429 686

**4.2.2 Legemiddelverkets analyse**

Tabellen under oppsummerer de endringene Legemiddelverket har gjort i egne analyser.

Tabell 18 Endringer i Legemiddelverkets analyser

Parameter	Roches basecase (20-08-2018)	Legemiddelverkets basecase
Pasientgrupper	N+ og/eller HR- samlet	N+ og HR- separat
Fordeling metastatisk og ikke-metastatisk tilbakefall	Fordelingen er den samme i hhv. PHC- og HC-armen. Beregnet ved å slå sammen resultatene fra de to behandlingsarmene i APHINITY.	Fordeling er ikke den samme i PHC- og HC-armen. Den er slik det ble observert for hhv PHC og HC i APHINITY.
Ekstrapolering av IDFS-data fra APHINITY: Justering for kurasjon	Justerer for kurasjon fra år 4	Justerer for kurasjon fra år 3
Ekstrapolering av IDFS-data fra APHINITY:	90 % kurert ved 10 år	95 % kurert ved 10 år

Andel kurerte pasienter		
Ekstrapolering av IDFS-data fra APHINITY: Varighet av mereffekt PHC-arm sammenlignet med HC-arm	Inkrementell behandlingseffekt varer i 7 år for så å synke til 0 ved 10 år. Dvs. lik risiko for tilbakefall i begge armer etter 10 år.	Inkrementell behandlingseffekt varer i 4 år for så å synke til 0 ved 7 år. Dvs. lik risiko for tilbakefall i begge armer etter 7 år.
Overgangssannsynlighet remisjon → metastatisk tilbakefall	0,0076 Kilde: Hamilton et al (26)	0,0016 Kilde: beregnet av Legemiddelverket, basert på de Bock et al (27)
Metastatisk tilbakefall* >2. linje: Kostnader	Andel pasienter behandlet: Kadcyla: 60 % Herceptin+ kapecitabin: 38 % Lapatinib + kapecitabin: 2 %	Andel pasienter behandlet: 2. linje: 100% med Kadcyla 3. linje: 73 % behandles: Herceptin + kapecitabin: 69 % Lapatinib + kapecitabin: 4 % Kilde: kliniske eksperter, EMILIA final analysis (25)
Metastatisk tilbakefall* >2.linje: Effekt	Effektestimert fra CLEOPATRA	Effektestimert fra EMILIA
Metastatisk tilbakefall* >2. linje: Helserelatert livskvalitet	0,520 Kilde: Lloyd et al 2006	0,596 Kilde: Metodevurdering av Kadcyla (2014). Justert for tid i hhv. PFS og PD helsetilstand.
Bivirkningskostnader	Alle bivirkninger >grad 3 Samme DRG-vekt Fra Roche sin modell av 20-08-2018	Behandlingsrelaterte bivirkninger >grad 3 Ulike DRG-vekter, 2018 enhetspris Fra Roche sin modell av 19-01-2018
Hjertesvikt	Engangskostnad i første modellsyklus	Egen helsetilstand
Trastuzumab	Intravenøs	Subkutan
Behandlingskostnader ved metastatiske tilbakefall	Månedlig	Engangskostnad ved tilbakefall (oppfølgingskostnader uendret)
Behandlingslengde ved metastatiske tilbakefall	Behandlingslengde som i tidligere metodevurderinger	Behandlingslengde som i tidligere metodevurderinger, justert med samme ratio (1,53) som OS
Kostnad ved livets slutfase	Ved død pga. tilbakefall	Ved død uansett årsak
Administrasjonskostnader	Beregnet av Roche	Som beregnet av Roche, men uten apotektilvirkning for s.c.

		trastuzumab, og uten loading dose i første syklus
--	--	---

\* tilbakefall > 18 mnd.

Resultatene fra Legemiddelverkets analyser er vist i tabellene under, for hhv. lymfeknutepositive (N+) og hormonreseptornegative (HR-) pasienter, dvs. de pasientgruppene som er omfattet av godkjent indikasjon.

Tabell 19 Resultater fra Legemiddelverkets helseøkonomiske analyse for N+ subgruppe (diskontert). Per pasient. Legemiddelpriser maks AUP eks mva

	Pertuzumab + trastuzumab + kjemoterapi	trastuzumab + kjemoterapi	Differanse
Totale kostnader	1 288 762	974 700	314 062
Totale QALYs	13,037	12,797	0,240
Totale leveår	16,518	16,239	0,280
Merkostnad per vunnet QALY			1 309 341
Merkostnad per vunnet leveår			1 123 326

Tabell 20 Resultater fra Legemiddelverkets helseøkonomiske analyse for HR- subgruppe (diskontert). Per pasient. Legemiddelpriser maks AUP eks mva

	Pertuzumab + trastuzumab + kjemoterapi	trastuzumab + kjemoterapi	Differanse
Totale kostnader	1 205 298	834 410	370 888
Totale QALYs	13,494	13,312	0,182
Totale leveår	16,920	16,698	0,222
Merkostnad per vunnet QALY			2 037 484
Merkostnad per vunnet leveår			1 671 401

I hovedanalysen er merkostnad for PHC sammenlignet med HC, med dagens legemiddelpriser (maks AUP)

N+ pasienter:

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

HR- pasienter:

- 2,0 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
- 1,7 millioner NOK per vunnet leveår



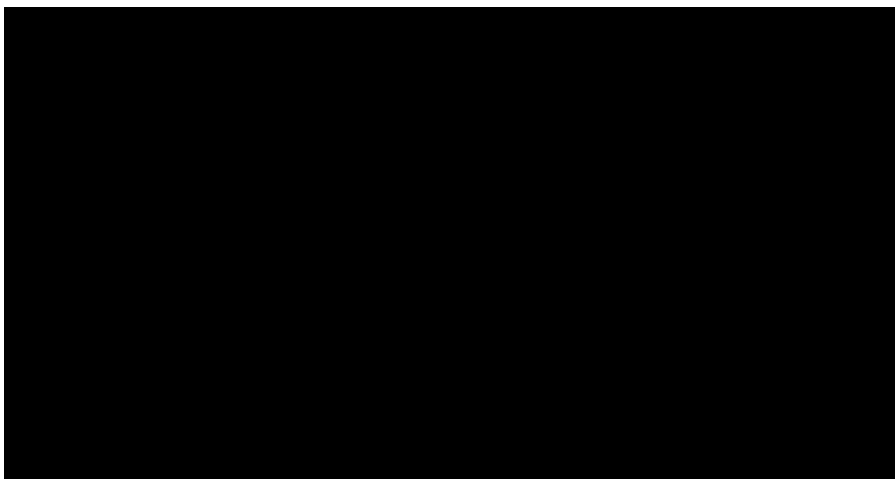
#### 4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Legemiddelverket har gjort følgende sensitivitets- og scenarioanalyser:

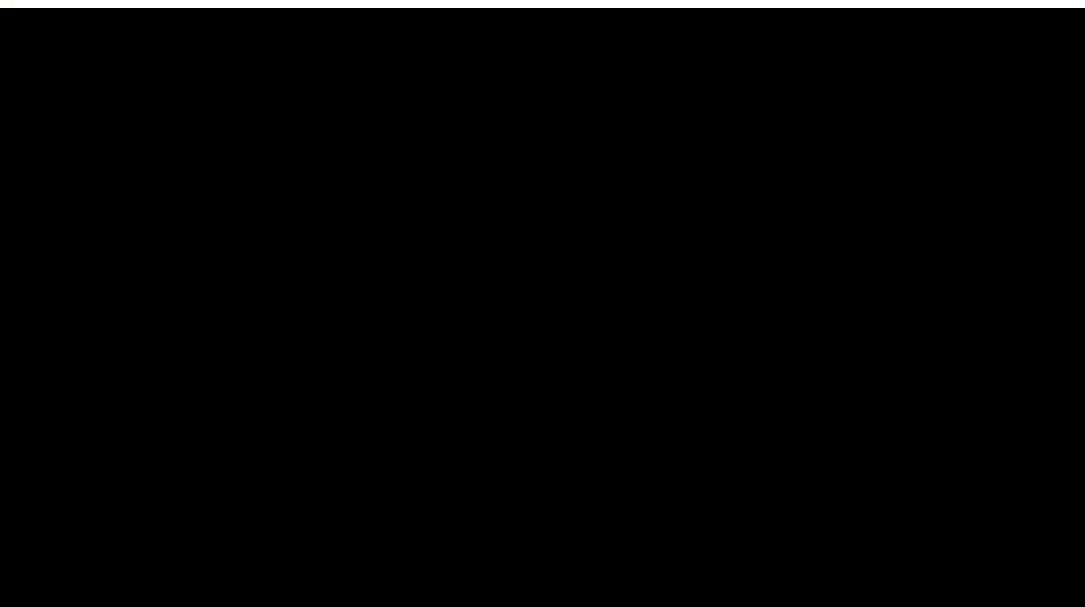
Parameter	Legemiddelverkets basecase	Sensitivitets- og scenarioanalyse	IKER i scenarioanalyse (merkostnad per vunnet QALY)
Legemiddelverkets basecase	-	-	N+: 1 309 341 HR-: 2 037 484
Pasientpopulasjon	N+ og HR- hver for seg	N+ og/eller HR- samlet	1 724 489
Administrasjonskostnader	Anslag Roche, men uten apotektilvirkning for s.c. trastuzumab, og uten loading dose i første syklus	LIS-anbefalinger for onkologiske legemidler, basert på tall fra Kreftklinikken OUS	N+: 1 388 854 HR-: 2 149 844
Pris trastuzumab subkutan	maksimalpris	LIS-pris	
Ekstrapolering av IDFS	IDFS for PHC-armen og HC-armen er parametrisk ekstrapolert uavhengig av hverandre	IDFS for PHC-armen og HC-armen er parametrisk ekstrapolert basert på loglogistic accelerated failure time (AFT) modell	N+: 1 728 671 HR-: 2 005 829
Overgangssannsynlighet fra remisjon til metastatisk tilbakefall	0,0016	0,0076	N+: 1 060 903 HR-: 1 734 407
Nyttevekt i 2. linje mBC	0,596	0,520	N+: 1 270 481 HR-: 1 992 024
		0,545	N+: 1 283 006 HR-: 2 006 753

For å vise hvilken effekt prisen på pertuzumab har på kostnad per vunnet QALY, har Legemiddelverket gjort analyser med ulike nivå av legemiddelprisen for pertuzumab, se figurene under for hhv N+ og HR-subgruppe.

Figur 19 IKER ved ulike nivå av legemiddelpris for pertuzumab i N+ subgruppe. Legemiddelverkets basecase. LIS priser på Herceptin SC, IV og Docetaxel.



Figur 20 IKER ved ulike nivå av legemiddelpris for pertuzumab i HR- subgruppe. Legemiddelverkets basecase. LIS priser på Herceptin SC, IV og Docetaxel.



## 5 BUDSJETTKONSEKVENSER

---

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring basert på antagelsen om at metoden vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene og evt. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet er beregnet.

En ser derfor på to scenarier:

- A) Metoden blir anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene – for indikasjonen denne rapporten dreier seg om
- B) Metoden blir ikke anbefalt for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene

### 5.1 ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING

Denne metodevurderingen gjelder Perjeta (pertuzumab) til adjuvant behandling av HER2-positiv tidlig brystkreft, i tillegg til trastuzumab og kjemoterapi. For å gi et estimat på antall aktuelle pasienter har Legemiddelverket benyttet seg av følgende estimater, basert på tall fra Kreftregisteret og tabulering av data fra Kreftregisteret overlevert fra Roche.

Roche anslo i sin dokumentasjon:

1. Økende insidens (+100 pasienter årlig) fra predikert 3671 pasienter i 2019, basert på fremskriving av tall fra Kreftregisteret (29).
2. Andel HER2 positive på 13%, basert på Kreftregisteret (30).
3. Andel pasienter i stadie I-III på 87% (29).
4. Andel av pasientene som egner seg for adjuvant behandling på 79%. Basert på tabulering av data fra Kreftregisteret om pasienter som var N+, N-/T $\geq$ 1cm og Ki67 $\geq$ 30%.
5. Andeler med ulike kombinasjoner N $\pm$  og HR $\pm$ , basert på tabulering av data fra Kreftregisteret.

I tillegg antok Roche at andelen testet for HER2 var 95%. Seneste tall fra Kreftregisteret viser imidlertid at denne andelen er tilnærmet 100% og Legemiddelverket ser derfor bort fra denne antakelsen (30). En ytterligere kommentar til Roche sine antakelser er at andelen stadie I-III, i tabulering av data fra Kreftregisteret, er oppgitt å være 91%. Legemiddelverket godtar imidlertid antakelsen om 87% ettersom det antas at en andel i stadie III ikke vil være relevante for adjuvant behandling. Den antatte pasientstørrelsen relevant for adjuvant behandling gjengis i Tabell 21.

Tabell 21. Antatt pasientstørrelse relevant for adjuvant behandling med Perjeta.

Year	2019	2020	2021	2022	2023
Predicted number of new breast cancer patients	3671	3771	3871	3971	4071
HER2 positive (13%)	470	483	495	508	521
Patients stage I-III (87%), excl stage IV and unknown stage	409	420	431	442	453
Patients eligible for adjuvant treatment (79%), N+,N-/T=>1cm, Ki67=>30%	322	330	339	348	357
N+ and HR – patients (21%)	68	69	71	73	75
N+ and HR + patients (33%)	106	109	112	115	118
N- and HR – patients (13%)	42	43	44	45	46
N- and HR+ patients (33%)	106	109	112	115	118
<b>N+ and/or HR- patients (67%)</b>	<b>216</b>	<b>221</b>	<b>227</b>	<b>233</b>	<b>239</b>
Perjeta market share in adjuvant setting, Roche assumption	30 %	40 %	50 %	50 %	50 %

## 5.2 ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN

Legemiddelverket har regnet på budsjettvirkninger for 2 scenarier:

- budsjettvirkninger som følge av legemiddelkostnader av Perjeta, Herceptin og kjemoterapi i adjuvant setting i N+ subgruppe og i HR- subgruppe
- budsjettvirkninger som følge av legemiddelkostnader i adjuvant setting og ved tilbakefall, oppfølging og monitorering og behandling av bivirkninger og terminalpleie i Legemiddelverkets hovedscenarier som beskrevet i kapittel 4 i N+ subgruppe og i HR- subgruppe.

Legemiddelverket har tatt hensyn til dosering, behandlingsvarighet, overlevelse og kostnader som estimert i den helseøkonomiske modellen (se kap. 4 i denne rapporten). Legemiddelkostnader per pasient per år (maks AUP, inkl. mva og uten diskontering) etter start av behandling er presentert i Tabell 22 og Tabell 23.

Tabell 22: Legemiddelkostnader (NOK) i adjuvant setting per pasient per år etter start av behandling i N+ subgruppe. Maks AUP inkl. mva på legemiddelpriser og uten diskontering.

	Behandlingsår 1	Behandlingsår 2	Behandlingsår 3	Behandlingsår 4	Behandlingsår 5
Perjeta (pertuzumab)	748 328	127 649	0	0	0
Herceptin (trastuzumab)	309 228	49 905	0	0	0

Tabell 23: Legemiddelkostnader (NOK) i adjuvant setting per pasient per år etter start av behandling i HR- subgruppe. Maks AUP inkl. mva på legemiddelpriser og uten diskontering.

	Behandlingsår 1	Behandlingsår 2	Behandlingsår 3	Behandlingsår 4	Behandlingsår 5
Perjeta (pertuzumab)	756 707	129 526	0	0	0
Herceptin (trastuzumab)	308 352	49 166	0	0	0

### 5.3 BUDSJETTVERKNING

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden som følge av kun legemiddelkostnader (maks AUP, inkl. mva og uten diskontering) i adjuvant setting vises i Tabell 24 og Tabell 25.

Tabell 24: Legemiddelkostnader (NOK) i adjuvant setting ved aktuell indikasjon i N+ subgruppe. Maks AUP inkl. mva på legemiddelpriser og uten diskontering.

	2019	2020	2021	2022	2023
Perjeta (pertuzumab) anbefalt tatt i bruk	38 913 056	59 769 010	77 909 219	82 086 494	83 838 447
Perjeta (pertuzumab) ikke anbefalt tatt i bruk	16 079 863	24 550 234	31 992 211	33 658 662	34 376 928
<b>Budsjettvirkning av anbefaling</b>	<b>22 833 192</b>	<b>35 218 776</b>	<b>45 917 008</b>	<b>48 427 832</b>	<b>49 461 519</b>

Tabell 25: Legemiddelkostnader (NOK) i adjuvant setting ved aktuell indikasjon i HR- subgruppe. Maks AUP inkl. mva på legemiddelpriser og uten diskontering.

	2019	2020	2021	2022	2023
Perjeta (pertuzumab) anbefalt tatt i bruk	24 971 327	38 326 167	49 717 668	52 158 212	53 801 152
Perjeta (pertuzumab) ikke anbefalt tatt i bruk	10 175 600	15 498 296	20 096 858	21 044 368	21 710 237
<b>Budsjettvirkning av anbefaling</b>	<b>14 795 727</b>	<b>22 827 870</b>	<b>29 620 809</b>	<b>31 113 844</b>	<b>32 090 915</b>

De estimerte samlede budsjettvirkninger ved innføring av metoden som følge av legemiddelkostnader i adjuvant setting og ved tilbakefall (maks AUP, inkl. mva og uten diskontering), oppfølging og monitorering, behandling av bivirkninger og terminalpleie er presentert i Tabell 26 og Tabell 27.

Tabell 26: Forventet samlet budsjettvirkning av Perjeta (pertuzumab) ved aktuell indikasjon i N+ subgruppe. Maks AUP inkl. mva på legemiddelpriser og uten diskontering.

	2019	2020	2021	2022	2023
Perjeta (pertuzumab) anbefalt tatt i bruk	42 668 543	67 160 157	90 688 007	100 415 436	108 388 488
Perjeta (pertuzumab) ikke anbefalt tatt i bruk	18 962 910	31 014 390	44 731 651	53 949 246	63 333 736
<b>Budsjettvirkning av anbefaling</b>	23 705 633	36 145 767	45 956 356	46 466 190	45 054 752

Tabell 27: Forventet samlet budsjettvirkning av Perjeta (pertuzumab) ved aktuell indikasjon i HR- subgruppe. Maks AUP inkl. mva på legemiddelpriser og uten diskontering.

	2019	2020	2021	2022	2023
Perjeta (pertuzumab) anbefalt tatt i bruk	27 333 924	42 913 959	57 537 397	63 223 382	68 477 817
Perjeta (pertuzumab) ikke anbefalt tatt i bruk	12 132 305	19 722 040	27 929 602	32 840 956	37 866 501
<b>Budsjettvirkning av anbefaling</b>	15 201 619	23 191 919	29 607 796	30 382 426	30 611 316

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Perjeta (pertuzumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens i det femte budsjettåret på:

- 45 millioner NOK inkl. mva for N+ pasienter
- 31 millioner NOK inkl. mva for HR- pasienter
- 58 millioner NOK inkl. mva for N+ og/eller HR- pasienter

Med gjeldende LIS-pris inkl. mva for Herceptin subkutan, vil total årlig budsjettkonsekvens bli om lag [redacted] NOK for N+ pasienter og om lag [redacted] NOK for HR- pasienter i det femte budsjettåret.

Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

## 6 OPPSUMMERING OG RESULTAT

---

Tiltak i helsetjenesten skal vurderes ut fra tre prioriteringskriterier – nyttekriteriet, ressurskriteriet og alvorlighetskriteriet. Prioriteringskriteriene skal vurderes samlet og veies mot hverandre. Jo mer alvorlig en tilstand er, jo høyere kostnad-effektbrøk kan aksepteres. En totalvurdering av tiltak vil være basert på metodevurderingen og skjønnsmessige vurderinger. Det siste er primært knyttet til vurderinger av kvalitet og usikkerhet i dokumentasjonen, samt til budsjettkonsekvenser.

### Legemiddelverkets vurdering av nytte

Dokumentasjon for sikkerhet og effekt av adjuvant behandling med pertuzumab er basert på studien APHINITY, som inkluderte 4 805 pasienter med HER2-positiv tidlig brystkreft. APHINITY er en pågående, fase III, randomisert, dobbelblindet, placebokontrollert klinisk studie. APHINITY har foreløpig resultater etter kun 4 års oppfølging, og dette er relativt kort tid for en adjuvant studie av brystkreft. Ved dette tidspunktet var det 171 pasienter (7,1 %) i pertuzumab-armen og 210 pasienter (8,7 %) i placebo-armen som hadde hatt en IDFS hendelse i ITT populasjonen, og dette er relativt få hendelser.

OS-data fra APHINITY er svært umodne, med kun 80 (3,3 %) og 89 (3,7 %) hendelser i hhv. pertuzumab- og placebo-armen i ITT-populasjonen. I den helseøkonomiske modellen er OS ikke modellert direkte fra Kaplan-Meier-data fra APHINITY, men framkommer i stedet indirekte basert på antagelser om hvordan pasientene forflytter seg gjennom helsetilstandene i modellen.

APHINITY var ikke designet for en formell statistisk sammenligning av IDFS for pertuzumab versus placebo i subgruppene N+ og HR-, dvs. de pasientgruppene som er relevant for denne metodevurderingen. Suppruppeanalysene er utforskende. Studien hadde statistisk styrke til å kunne vise en forskjell i IDFS mellom armene i ITT populasjonen.

I Legemiddelverkets basecase, var gjennomsnittlig mereffekt av PHC sammenlignet med HC 0,24 QALYs per pasient for N+ subgruppe og 0,18 QALYs per pasient for HR- subgruppe.

### Legemiddelverkets vurdering av ressursbruk

I analysen kostnader for følgende inkludert: legemiddelbehandling (adjuvant og ved tilbakefall), administrasjon av legemidler, oppfølging, bivirkninger og ved livets slutfase.

Med listepriis for pertuzumab (maks AUP), er merkostnad for legemiddel per pasient omlag 400 000 NOK hvis pertuzumab legges til i den adjuvant behandlingen. Gjennomsnittlig diskontert totalkostnad var ca. 1,2 – 1,3 millioner NOK per pasient for PHC (hhv. HR- og N+) og ca. 800 000 – 1 millioner NOK per pasient for HC (hhv. HR- og N+) i Legemiddelverkets basecase, dvs. en gjennomsnittlig merkostnad på 300 000 – 400 000 NOK per pasient (hhv. N+ og HR-). Kostnaden for adjuvant behandling er høyere for PHC sammenlignet med HC, og kostnaden for behandling av tilbakefall er lavere. Ulike totalkostnader for subgruppene N+ og HR- skyldes ulik risiko for tilbakefall.

Merkostnad for PHC sammenlignet med HC, er 1,3 millioner NOK per vunnet QALY for N+ pasienter og 2,0 millioner NOK per vunnet QALY for HR- pasienter i Legemiddelverkets basecase.

Legemiddelverkets vurdering av alvorlighet

Beregning av alvorlighetsgrad med dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 2 QALY.

Legemiddelverkets vurdering av budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk pertuzumab ved adjuvant behandling av HER2-positiv tidlig brystkreft hos pasienter med N+ sykdom ved bruk av maks AUP vil være om lag 45 millioner NOK per år i år fem. For HR- sykdom vil budsjettvirkningene være om lag 30 millioner NOK per år i år fem.

Legemiddelverkets vurdering av kvalitet og usikkerhet i dokumentasjonen

Studien APHINITY har foreløpig resultater etter kun 4 års oppfølging, og dette er relativt kort tid for å evaluere effekten av adjuvant behandling ved brystkreft. Studien hadde ikke statistisk styrke til å sammenligne IDFS for PHC og HC i subgruppene N+ og HR-, dvs. de pasientgruppene som er relevante for denne metodevurderingen. Effektfordelen som er vist for pertuzumab er beskjeden, og det er usikkert hvor lenge denne vil vare og om den kan føre til økt overlevelse. Overlevelsedata fra APHINITY er svært umodne, med under 4 % døde i hhv. PHC- og HC-armen. I den helseøkonomiske modellen er overlevelse ikke modellert direkte fra APHINITY-data, men framkommer i stedet indirekte basert på antagelser om hvordan pasientene forflytter seg gjennom helsetilstandene i modellen.

Statens legemiddelverk, 14-01-2019

Elisabeth Bryn (e.f.)  
Enhetsleder

Reidun Os Husteli

Mathyn Vervaart

Søren Toksvig Klitkou

Kirsti Hjelme



## REFERANSER

---

1. von Minckwitz M. D. et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(2):122-31.
2. Kreftregisteret. Årsrapport for brystkreft 2016. Utgitt 2017.
3. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft. 2018.
4. early-stage breast cancer. 2018. NCI Dictionary of Cancer Terms.
5. Hurtig metodevurdering - Pertuzumab (Perjeta) til behandling av tidlige ubehandlet HER2-positiv metastatisk brystkreft: Statens legemiddelverk; 2014 [Available from: [https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/P/Perjeta\\_brystkreft\\_oppdatert\\_2014.pdf](https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/P/Perjeta_brystkreft_oppdatert_2014.pdf)].
6. Beslutningsforum for nye metoder - Protokoll 16. mars 2015 [Available from: <https://nyemetoder.no/Documents/Beslutninger/Beslutningsforum%2020150316%20-%20protokoll%20foreløpig.pdf>].
7. Hurtig metodevurdering - pertuzumab (Perjeta) til neoadjuvant behandling av lokalavansert, inflammatorisk eller tidlig stadium brystkreft 2016 [Available from: [https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/P/Perjeta\\_neoadjuvant\\_brystkreft\\_2016.pdf](https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/P/Perjeta_neoadjuvant_brystkreft_2016.pdf)].
8. Beslutningsforum for nye metoder - Protokoll 14. november 2016 [Available from: <https://nyemetoder.no/Documents/Beslutninger/Beslutningsforum%20%2814112016%29%20-%20protokoll%20endelig.pdf>].
9. Preparatomtale Perjeta [Available from: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/perjeta-epar-product-information\\_no-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/perjeta-epar-product-information_no-0.pdf)].
10. Preparatomtale Herceptin [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/herceptin-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/herceptin-epar-product-information_no.pdf)].
11. EMA. Assessment report for Perjeta. 2018.
12. EMA. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2017.
13. Hudis C. A. et al. Proposal for standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials: the STEEP system. *J Clin Oncol.* 2007;25(15):2127-32.
14. Gourgou-Bourgade S. et al. Guidelines for time-to-event end point definitions in breast cancer trials: results of the DATECAN initiative (Definition for the Assessment of Time-to-event Endpoints in CANcer trials)†. *Annals of Oncology.* 2015;26:873-9.
15. Gohler A, Geisler BP, Manne JM, Kosiborod M, Zhang Z, Weintraub WS, et al. Utility estimates for decision-analytic modeling in chronic heart failure--health states based on New York Heart Association classes and number of rehospitalizations. *Value Health.* 2009;12(1):185-7.
16. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna W, et al. Incidence and mortality risk of congestive heart failure in atrial fibrillation patients: a community-based study over two decades. *European heart journal.* 2006;27(8):936-41.
17. Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Medical care.* 1997;35(11):1095-108.

18. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer*. 2006;95(6):683-90.
19. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler: Statens legemiddelverk; 2018 [Available from: <https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Dokumentasjon%20til%20metodevurdering/Retningslinjer%20151018.pdf>].
20. Hurtig metodevurdering - trastuzumabemtansin (Kadcyla) til behandling av HER2-positiv, inoperabel lokalavansert eller metastatisk brystkreft: Statens legemiddelverk; 2014 [Available from: [https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/K/Kadcyla\\_brystkreft\\_2014.pdf](https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/K/Kadcyla_brystkreft_2014.pdf)].
21. TEN YEAR FOLLOW-UP OF THE BCIRG-006 TRIAL COMPARING DOXORUBICIN PLUS CYCLOPHOSPHAMIDE FOLLOWED BY DOCETAXEL (ACT) WITH DOXORUBICIN PLUS CYCLOPHOSPHAMIDE FOLLOWED BY DOCETAXEL AND TRASTUZUMAB (ACTH) WITH DOCETAXEL, CARBOPLATIN AND TRASTUZUMAB (TCH) IN HER2+ EARLY BREAST CANCER PATIENTS [Available from: [https://www.oncoletter.ch/files/cto\\_layout/Kongressdateien/SABCS2015/S5-04.pdf](https://www.oncoletter.ch/files/cto_layout/Kongressdateien/SABCS2015/S5-04.pdf)].
22. Cameron D et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *the Lancet*. 2017;389:1195 - 205.
23. NICE. Single Technology Appraisal, Pertuzumab for adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer (ID1192). 2018.
24. Witzel I, Laakmann E, Weide R, Neunhoffer T, Park-Simon TJ, Schmidt M, et al. Treatment and outcomes of patients in the Brain Metastases in Breast Cancer Network Registry. *Eur J Cancer*. 2018;102:1-9.
25. Dieras V, Miles D, Verma S, Pegram M, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(6):732-42.
26. Hamilton SN et al. Second malignancies after adjuvant radiation therapy for early stage breast cancer: Is there increased risk with addition of regional radiation to local radiation? *Int J Radiation Oncol Biol Phys*. 2015;91(5):977-85.
27. de Bock GH, Putter H, Bonnema J, van der Hage JA, Bartelink H, van de Velde CJ. The impact of loco-regional recurrences on metastatic progression in early-stage breast cancer: a multistate model. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;117(2):401-8.
28. Swain SM et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(8):724-34.
29. Krefregisteret. Cancer in Norway 2016 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. 2017.
30. Krefregisteret. Årsrapport 2017 – Nasjonalt kvalitetsregister for brystkreft. 2018.

# APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

---

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut i fra dagens adjuvante behandling med trastuzumab og kjemoterapi (HC).

Legemiddelverkets beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen.

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Vi har brukt median alder for pasientpopulasjonen i APHINITY. Kliniske eksperter bekrefter at denne er representativ for norske pasienter.
- 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 (2016) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre<sup>2</sup>. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. I påvente av gode norske data har vi brukt svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Sun et al (2012)<sup>3</sup> og Burström et al (2001)<sup>4</sup>. Tabell 29 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)  $APT = QALY_{SA} - P_A$

---

<sup>2</sup> SSB. *Dødelighetstabeller, 2016*. Tilgjengelig fra: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode/aar/2017-03-09?fane=tabell&sort=nummer&tabell=297661>

<sup>3</sup> Sun S, Irestig R, Burstrom B, Beijer U, Burstrom K. Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006. *Scand J Public Health*. 2012;40(2):115-25.

<sup>4</sup> Burström K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of life research*. 2001;10(7):621-35.

Tabell 28 Beregnet alvorlighetsgrad

Alder	A	51
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	$QALY_{SA}$	25,9
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	$P_A$	23,6
<b>Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)</b>	<b>APT</b>	<b>2,3</b>

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 2 QALY.

### **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 sentralbyrå (2016) og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

I påvente av gode norske tall, er det brukt livskvalitetsvekter fra to svenske studier (Burstrøm et al (2001) og Sun et al (2012)). I studiene kombineres svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, Dolan et al (1997)<sup>5</sup>.

Livskvalitetsvektene for aldersgruppene 21-73 år er hentet fra Sun et al (2012), som er den nyeste av de to svenske studiene samtidig som den har flest respondenter. I denne publikasjonen er ikke livskvalitetsvekter for de andre aldersgruppene presentert. For aldersgruppen 0-20 år har vi antatt at livskvalitetsvektene er noe høyere enn for aldersgruppen 20-33 år, vi har satt den lik 0,89.

For å få noenlunde jevnstore aldersintervaller har vi etablert en aldersgruppe 74-88 år basert på data fra Burstrøm et al (2001). For denne gruppen har vi beregnet et forenklet veid snitt som gir en livskvalitet på 0,76 (avrundet). Snittberegningen er basert på følgende: For aldersgruppen 74-79 år antar vi en livskvalitet lik 0,79 basert på Burstrøm et al (2001). For aldersgruppen 80-88 år henter vi en livskvalitetsvekt lik 0,74 fra Burstrøm et al (2001).

Dette gir et fall fra 0,80 til 0,76 fra aldersgruppen 55-73 til 74-88 år. Vi antar et tilsvarende (relativt) fall fra aldersgruppen 74-88 år til siste aldergruppe 89-105 år, noe som gir en vekt på ca. 0,72 for denne aldersgruppen.

---

<sup>5</sup> Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. Medical care. 1997;35(11):1095-108.

Tabell 29: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

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

## APPENDIKS 2: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

---

Legemiddelverket har i flere år vurdert kostnadseffektivitet av legemidler som søker opptak til forhåndsgodkjent refusjon. Slike vurderinger baserer seg på "Forskrift om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften)".

Følgende faglige kriterier vurderes:

- Om legemidlet skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer eller av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom
- Om sykdommen eller risiko for sykdom som nevnt i punktet over medfører behov eller risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode
- Om legemidlet har en vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon
- Om kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den behandlingsmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.

Produsenten av legemiddelet utarbeider en legemiddeløkonomisk analyse for å dokumentere at disse kriteriene er oppfylt hvorpå Legemiddelverket kritisk vurderer den innsendte analysen med tilhørende dokumentasjon.

Legemiddelverket har fra 2013 fått i oppdrag fra Helse-og omsorgsdepartementet å vurdere kostnadseffektiviteten av legemidler som vurderes innført i spesialisthelsetjenesten. Vurderingen baseres i hovedsak på legemiddeløkonomiske analyser utarbeidet av legemiddelprodusenten etter tilsvarende mal som for blåreseptsaker.

Vurdering av kostnadseffektivitet kan bidra til at samfunnet kan velge de tiltakene som maksimerer nytte gitt hensyn til fordeling m.m.

For lettere å forstå innholdet i rapporten gis det nedenfor en kort innføring i helseøkonomiske begreper som også i denne saken vil kunne forekomme.

**Legemiddeløkonomisk evaluering** – er en helseøkonomisk evaluering der intervensjonene som evalueres er legemidler

**Intervensjon** – er det behandlingsalternativet/legemidlet som vurderes og som er utgangspunkt for analysen.

**Komparator** – er det behandlingsalternativet/legemidlet som sannsynligvis vil foretrekkes dersom intervensjonen tas i bruk.

**ICER** – er en måleenhet for kostnader i forhold til effekt, for vurdering av kostnadseffektivitet. ICER står for incremental cost-effect ratio, og angir den inkrementelle kostnads-effekt raten (IKER på norsk):

$$\text{ICER} = \frac{\text{Kostnader Intervensjon} - \text{Kostnader Komparator}}{\text{Helseeffekt Intervensjon} - \text{Helseeffekt Komparator}}$$

Dette betyr at ICER påvirkes av både kostnader og effekter. Usikkerheter rundt en eller begge av disse, kan ha stor betydning for ICER. I analysene inngår legemiddelkostnader, men også kostnader til sykehusinnleggelse, primærhelsetjenesten m.m. knyttet til de to behandlingene (intervensjon og komparator). ICER angir således netto merkostnad per vunnet enhet helseeffekt for den nye behandlingen sammenliknet med komparator, for eksempel merkostnader per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALYs).

**Kostnadseffektivitet** – en intervensjon vurderes gjerne som kostnadseffektiv (sammenliknet med komparator) dersom ICER er lavere enn det man er villig til å betale for helseeffekten som oppnås. Betalingsvilligheten kan variere med alvorlighetsgrad, effektstørrelse m.m.

**Modeller** – For vurdering av kostnadseffektivitet brukes ofte helseøkonomiske beregningsmodeller. Dette fordi datagrunnlaget fra kliniske studier ofte er for begrenset til å vurdere alle relevante helseeffekter og kostnader over tilstrekkelig lang tidsperiode. I modellene kombineres best mulig informasjon fra ulike kilder matematisk for å anslå forventede effekter på helse, livskvalitet og kostnader av ulike behandlinger.

**QALY** – er et mål på størrelsen av helsegevinster. QALY står for quality adjusted life year, og angir effekt både på levetid og helserelatert livskvalitet. Til beregningene benyttes QALY-vekter (også kalt nyttevekter) for ulike helsetilstander, fra 0 ved død til 1 ved full helse. Ett år med perfekt helse tilsvarer 1 QALY. Dersom et tiltak øker levetiden til en pasient med 1 år, men at kvaliteten på dette året vurderes som lavere enn perfekt helse, vil denne gevinsten få en lavere verdi enn 1. Også effekten av tiltak som ikke er livsforlengende kan måles i QALY, i det de kan bedre helsetilstanden til pasienten i en gitt periode.

**LYG** – er en måleenhet som angir helseeffekten i vunne leveår (life years gained). Denne måleenheten kobles ofte opp mot kostnaden for en behandling og uttrykkes som merkostnad per vunne leveår. I motsetning til QALY tar LYG ikke hensyn til livskvaliteten i de vunne leveårene.

**TTO** – er en måte å måle QALY på. TTO står for "time trade off", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir bedt om å angi hvor mye tid i perfekt helse, av en fremtidig periode på 10 år, individet er villig til å oppgi for å unngå 10 år i tilstanden man vil verdsette.

**SG** – er en måte å måle QALY på. SG står for "standard gamble", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir presentert for to alternativer: Alternativ 1 er å leve resten av livet med tilstanden man vil verdsette; alternativ 2 er en fiktiv intervensjon som enten vil gjøre



individet frisk fra tilstanden for resten av individets levetid eller være dødelig. Individet blir så spurt om hvor liten sannsynlighet for overlevelse ved intervensjonen individet vil være villig til å akseptere, og fortsatt takke ja til intervensjonen. Er tilstanden veldig alvorlig og lite ønskelig, vil pasienten være villig til å risikere livet i større grad og akseptere en lavere sannsynlighet for å overleve intervensjonen.

**Analyseperspektiv** – angir hvilket perspektiv analysen har. Her skiller man gjerne mellom helsetjenesteperspektiv og samfunnsperspektiv. Mens helsetjenesteperspektivet kun tar hensyn til effekter og kostnader i helsetjenesten vil man i et samfunnsperspektiv i tillegg også inkludere andre gevinster/kostnader utenom spesialisthelsetjenesten som endringer i produktivitetstap, spart tid osv.

**Ekstrapolering** – innebærer framskrivning av data utover tidsperioden med konkrete studiedata. Dette vil si en form for modellering av sannsynligheten for fremtidige hendelser basert på tilgjengelige data. Dette gjøres for eksempel i analyser hvor det kun finnes studiedata for en kortere periode. Sannsynligheten for overlevelse vurderes da utover tidsperioden dekket av tilgjengelige studiedata, og man lager en prognose på bakgrunn av dette. En slik ekstrapolering vil kunne brukes som grunnlag for et tidsperspektiv som er lengre enn det finnes studiedata for.

**Diskontering** – er en metode som benyttes for å kunne sammenlikne og summere helseeffekter og kostnader som oppstår i ulike år. De årlige helse- og kostnadsvirkninger omregnes til en nåverdi og i en slik nåverdiberegning blir både helseeffekter og kostnader diskontert med en rate som i skrivende stund er 4 prosent per år. Dette antas å gjelde de fleste tiltak innen helsesektoren. Nåverdien regnes ut etter følgende formel hvor P er nåverdi, F er kostnaden (eller helseeffekten), t er tiden og r er diskonteringsraten:

$$P = \frac{F}{(1 + r)^t}$$

**Deterministisk sensitivitetsanalyse (DSA)** – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. DSA tar utgangspunkt i en deterministisk hovedanalyse. I den deterministiske hovedanalysen bruker man en fastsatt verdi for hver parameter uten å ta hensyn til usikkerheten rundt parameteren. I en deterministisk *sensitivitets*analyse endrer man en og en eller kun et mindre antall variabler om gangen. Ved å gjøre dette får man se effekten en bestemt variabel har på utfallet.

**Probabilistisk sensitivitetsanalyse (PSA)** – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. De enkelte parametre i den økonomiske beregningsmodellen tilordnes en sannsynlighetsfordeling. I en probabilistisk sensitivitetsanalyse utføres en rekke (f.eks. 2000) simuleringer med modellen. I hver simulering trekkes en verdi for hver parameter ut ifra sannsynlighetsfordelingene. Modellen simuleres så med disse parameterverdiene. Hver simulering gir et anslag på kostnader og effekt. En kan derfor si at i en PSA endrer man en rekke gitte variabler innenfor et forhåndsbestemt intervall samtidig i hver simulering. Resultatene av simuleringene presenteres gjerne som en «sky» i et diagram med merkostnader og mereffekt på hver akse.

**Cost effect acceptability curve (CEAC)** – er en kurve som viser sammenhengen mellom betalingsvillighet og sannsynligheten for kostnadseffektivitet (dvs at ICER er lavere enn ulike nivåer for betalingsvillighet). Kurven er basert på probabilistiske simuleringer og brukes for å vurdere om et tiltak er kostnadseffektivt eller ikke avhengig av hvor tiltaket kan plasseres, over eller under CEAC.

## VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT

Behandling med Perjeta har vist redusert risiko for tilbakefall hos pasienter med brystkreft, med størst effekt hos den lymfeknute positive (N+) pasientgruppen hvor også norske klinikere først og fremst forventer at de vil ta i bruk Perjeta. APHINITY viser at behandling med Perjeta i tidlig brystkreft, en potensiell kurativ setting, kan ytterligere redusere risikoen for tilbakefall og død sammenlignet med dagens standardbehandling.

Det å estimere kostnadseffektivitet for behandling i kurativ setting er ofte utfordrende og forbundet med stor usikkerhet. Dette er et kjent problem da man ofte har oppfølgingsdata for kun en relativt kort tidsperiode sammenlignet med den gjenværende levetiden til flere av pasientene. Dette medfører at man må foreta en rekke antagelser som vil kunne gi et bredt spekter med forskjellige utfall. Det handler da om å finne de antagelsene og det resultatet som blir antatt som mest sannsynlig.

Etter en omfattende og lang evaluering, har SLV konkludert med en forventet kostnad per QALY (ICER) lik 1,3 millioner kr i N+ gruppen. Dette fremstår som overraskende høyt.

Perjeta i adjuvant setting har også blitt vurdert i flere andre land. Fra TLV i Sverige, og NICE i UK har det blitt vurdert en kostnadseffektivitet som ligger rett over NOK 1 millioner for den kombinerte hormonreseptor negative (HR-) og node positive (N+) gruppen (se tabell 1). Dette er altså rundt 700,000 lavere enn det SLV har estimert for den kombinerte populasjonen.

For N+ populasjonen var NICE sin ICER på rundt 840,000 kr. I Sverige konkluderte TLV med en ICER på omtrent 890,000 SEK for N+ gruppen, dette på tross av at Sverige har en betydelig mye høyere listepris på Perjeta sammenlignet med i Norge (brukt i modellen er SEK 27,946 i Sverige mot NOK 23,660 i Norge). Med norske legemiddelpriser ville ICER i den N+ populasjonen, gitt TLV sitt base case, ligge på NOK 725,000.

Selv om det er stor usikkerhet, fremstår det merkelig for oss at det skal være så stor forskjell i vurdering mellom relativt like HTA land. Roche finner også disse resultatene bekymringsverdig med hensyn til fremtidig nordisk samarbeid gjennom FINOSE.

	TLV ICER NOK* (SEK)	UK ICER NOK**	SLV ICER NOK
<b>N+</b>	725,130 (890,382)	840,738	1,309,098
<b>HR- and/or N+</b>	919,355 (1,119,312)	1,062,437	1,724,204
<b>HR-</b>	1,104,000 (1,329,139)	1,335,995	2,037,330

\*med bruk av norske legemiddelpriser (listepris) på Perjeta, Herceptin og chemo \*\*estimert basert på ERG basecase med norske kostnader

**Basert på resultatene fra andre land mener vi et mer realistisk kostnadseffektivitetsestimert vil ligge i underkant av 1 million kr i den høyrisiko N+ populasjonen, noe som fremdeles ville være konservativt sammenlignet med det TLV og NICE har estimert.**

SLV har i stor grad basert seg på NICE mht. flere av sine antagelser. I tillegg er det også gjort en hel rekke andre modellendringer som vi frem til nå ikke har sett i noe annet HTA land og som fremstår særnorske. Vi ber Bestillerforum og Beslutningsforum vurdere rimeligheten i disse endringene. Av hensyn til begrenset mulighet til kommentarer, har vi dermed utdypet noen av Legemiddelverkets endringer som vi frem til nå bare har sett i Norge, og som vi er uenige i.

**Fordeling av metastatisk og ikke metastatisk tilbakefall (ICER øker med 292,000 i den N+ gruppen):**

SLV har valgt å anta en ulik fordeling av type tilbakefall (metastatisk og ikke metastatisk) mellom de to behandlingsarmene Perjeta+Herceptin og kjemo (PHC) og Herceptin chemo (HC) - som oppsummert i tabell 18 av legemiddelverket sin rapport. Dette fører til at en høyere andel av de N+ pasientene på PHC med tilbakefall får metastatisk tilbakefall sammenlignet med pasientene som har mottatt HC, basert på observert data i APHINITY. Etter hva Roche kjenner til er det ingen klinisk dokumentasjon som antyder at Perjeta modifierer risikoen for om et sykdomstilbakefall blir metastatisk eller ikke. I tillegg er disse resultatene funnet å være inkonsistente over APHINITY studien - konklusjonen fra de hormonreseptor negative (HR-) pasientene er det omvendte av det som er sett i de node positive (N+) pasientene, nemlig at en høyere andel pasienter på HC får metastatisk tilbakefall, sammenlignet med pasientene på PHC. Dette er en antagelse som også har blitt vurdert av NICE i Storbritannia, men til slutt ikke inkludert i det endelige basecase da det ble ansett til å gi lite kliniske plausible resultater. NICE gikk derfor tilbake til den opprinnelige Roche antagelsen om at denne parameteren burde bli modellert likt mellom både PHC og HC armene.

**Overgangssannsynlighet remisjon → metastatisk tilbakefall (ICER øker med 248,445 i den N+ gruppen):**

SLV har endret overgangssannsynligheter fra remisjon til metastatisk tilbakefall i henhold til egne utregninger basert på de Bock et al. Ulikt fra tilnærmingen brukt av SLV i punktet nevnt tidligere (*fordeling av metastatisk og ikke metastatisk tilbakefall*) har SLV her valgt å bruke den samme fordelingen mellom armene. Videre er denne parameteren beregnet kun basert på den kombinerte populasjonen, og ikke den separate N+ populasjonen. Totalt fører dette til en estimert overgangssannsynlighet som er betydelig mye lavere enn det som er antatt av både Sverige og Storbritannia, noe som igjen fører til en betydelig ICER økning (+NOK 248,000 i den N+ populasjonen). SLV sine beregningene av denne parameteren fremstår for oss kontroversielle og knyttet til stor usikkerhet. Det fremstår som uforståelig at SLV mener at deres utregninger gir mer nøyaktig estimater enn de foreslått av Roche, og det som har blitt anvendt i både Sverige og Storbritannia. Videre mener vi det er tvilende om et parameter utregnet for den kombinerte populasjonen også kan bli anvendt i modellen for den N+ populasjonen. Vi mener heller denne parameteren, gitt SLV sin tilnærming, burde bli beregnet separat for hver av pasientgruppene.

**Alvorlighetsberegning:**

Pasienter med spredning til lymfeknute(r) er ansett å være i en høyrisikogruppe og omfatter ofte pasienter med primært inoperable tumorer, som vil være aktuelle for å også motta neoadjuvant behandling. Resultatene fra APHINITY understøtter den gode effekten av Perjeta i tidlig brystkreft vist i de neoadjuvante studiene, NEOSPHERE, TRYPHAENA og BERENICE. Kombinert viser de neoadjuvante og adjuvante studiene totaliteten av Perjeta sin effekt i tidlig brystkreft, spesielt hos pasienter med mer alvorlig sykdom, hvor kurasjon er hensikten.

I sine analyser presenterer SLV kun alvorlighetsberegninger for den kombinerte populasjonen (HR- og/eller N+), noe som gir et absolutt prognosetap (APT) på 2 QALY. Dersom de samme beregningene hadde blitt gjort for den N+ populasjonen alene, som blir vurdert som en mer høy-risiko pasientgruppe, ville alvorligheten blitt vurdert noe høyere. Dette kommer frem i den tidligere SLV metodevurdering av Perjeta i neoadjuvant setting (Perjeta indikasjon II - ID2015\_023), hvor alvorligheten av brystkreft ved neoadjuvant behandling blir vurdert som en moderat alvorlig sykdom med APT på 5 QALY.