

# Hurtig metodevurdering

Trastuzumabemtansin  
(Kadcyla) til behandling av  
HER2-positiv, inoperabel  
lokalavansert eller metastatisk  
brystkreft

Vurdering av innsendt  
dokumentasjon

18-08-2014  
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 Roche, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet ved bruk av innsendt modell.

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

### Bakgrunn

Trastuzumab-emtansin (Kadcyla) er et nytt legemiddel til behandling av brystkreft med spredning. Om lag 100 pasienter er aktuelle for behandling hvert år i Norge. Legemiddelverket har vurdert dokumentasjon som er innsendt av legemiddelprodusenten Roche.

### Alvorlighet og helsetap

Brystkreft med spredning er en svært alvorlig sykdom. Pasientene taper mange leveår og har lavere livskvalitet på grunn av sykdommen.

### Effekt

En studie har vist at behandling med trastuzumab-emtansin kan forlenge overlevelsen med 5,8 måneder (median) sammenlignet med kombinasjonen lapatinib og kapecitabin. Legemiddelverket har antatt at denne overlevelsesgevinsten også gjelder sammenlignet med trastuzumab i kombinasjonsbehandling. Denne antagelsen er basert på studier som har sammenlignet lapatinib og trastuzumab.

### Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av trastuzumab-emtansin står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir, når vi sammenligner med kostnader og nytte av den behandlingen som gis i dag. Legemiddelverket vurderte at det var nødvendig å endre noen av forutsetningene i den opprinnelige analysen fra Roche, bl.a. anslaget for effekt av dagens behandling.

I den justerte analysen er merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for trastuzumab-emtansin, sammenlignet med standard trastuzumab kombinasjonsbehandling:

- 1,4 millioner NOK med dagens pris for trastuzumab-emtansin
- ■ millioner NOK med en prisrabatt for trastuzumab-emtansin tilbudt av Roche

Dette er høyere enn det som vanligvis regnes for kostnadseffektiv behandling. Det er legemiddelkostnaden for trastuzumab-emtansin som påvirker kostnadseffektiviteten mest.

## SAMMENDRAG

### Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Kadcylla (trastuzumab emtansin, T-DM1). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av T-DM1 i henhold til godkjent preparatomtale. Vurderingen er basert på dokumentasjon innsendt av produsenten Roche.

### Pasientene

Pasientene har HER2-positiv, inoperabel lokalavansert eller metastatisk brystkreft og har tidligere fått trastuzumab og et taxan. Om lag 100 pasienter er aktuelle for behandling med T-DM1 hvert år i Norge.

### Alvorlighet og prognosetap

Brystkreft med spredning er en svært alvorlig sykdom. Pasientene taper mange leveår og har lavere livskvalitet på grunn av sykdommen. Tapet tilsvarer 21 gode leveår ifølge våre beregninger, det vil si 93 % av de gode leveårene de ville hatt uten sykdommen.

### Behandling

Nasjonalt handlingsprogram for brystkreft fra Helsedirektoratet gir anbefalinger for valg av behandling. Behandling av metastatisk brystkreft har som mål å øke overlevelse og utsette sykdomsprogresjon, men det finnes ingen kurativ behandling. I 1. linje til HER2-positive anbefales trastuzumab kombinert enten med taxan eller vinorelbin. I 2. - og eventuelt 3. linje foreligger følgende behandlingsvalg: trastuzumab kombinert med cytostatikum, kapecitabin eller lapatinib, eller lapatinib kombinert med kapecitabin.

T-DM1, som monoterapi, er indisert til behandling av HER2-positiv, inoperabel lokalavansert eller metastatisk brystkreft som tidligere har fått behandling med trastuzumab og et taxan, alene eller i kombinasjon. Pasienter bør enten ha:

- mottatt tidligere behandling for lokalavansert eller metastatisk sykdom, eller
- utviklet tilbakefall av sykdommen under eller innen seks måneder etter adjuvant behandling

T-DM1 gis intravenøst hver 3. uke og pasientene bør behandles inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

### Effekt

Effektdokumentasjonen er i hovedsak basert på fase 3-studien EMILIA. Pasientene (N=991) hadde HER2-positiv inoperabel lokalavansert eller metastatisk brystkreft, og hadde tidligere fått trastuzumab og taxan. Pasientene ble randomisert til T-DM1 eller kombinasjonen lapatinib og kapecitabin. Primære endepunkter var progresjonsfri overlevelse (PFS) målt av uavhengig komite, total overlevelse (OS) og bivirkninger.

T-DM1 viste en progresjonsfri overlevelse på 9,6 måneder og en total overlevelse på 30,9 måneder. Sammenlignet med lapatinib + kapecitabin ga dette en forbedring i progresjonsfri

overlevelse på 3,2 måneder, og en forbedring i total overlevelse på 5,8 måneder. Studien er gjennomført med god metodologi og liten risiko for bias.

### Sikkerhet

Bivirkningsdata basert på kliniske studier (fase 1-3) hos 884 pasienter viser at de vanligste bivirkningene ( $\geq 25\%$ ) er blødning (inkl. neseblødning), økte transaminaser, tretthet, muskel- og skjelettsmerter og hodepine. De vanligste alvorlige bivirkningene var feber, trombocytopeni, oppkast, magesmerter, kvalme, forstoppelse, diaré, dyspné og pneumonitt.

### Relevans for norske forhold/overførbarhet

Overførbarheten av resultater fra EMILIA til norsk klinisk praksis vurderes å være god. Den største svakheten med den kliniske dokumentasjonen er at data i all hovedsak er begrenset til EMILIA der T-DM1 er sammenlignet med kombinasjonen lapatinib og kapecitabin. For andre aktuelle sammenligninger, som trastuzumab kombinert med vinorelbin eller kapecitabin, har Roche gjort en indirekte sammenligning. Legemiddelverket vurderer at resultatene av den indirekte sammenligningen er svært usikre.

### Kostnadseffektivitet

#### *Roche sin analyse*

Roche har levert en legemiddeløkonomisk analyse som sammenligner T-DM1 med lapatinib+kapecitabin, trastuzumab+vinorelbin og kapecitabin alene. I analysen er pasientkarakteristika og effekt av T-DM1 og lapatinib+kapecitabin basert på data fra EMILIA. Effekt av trastuzumab+vinorelbin og kapecitabin er hentet fra en indirekte sammenligning. Resultatene er vist i Tabell 1. Disse resultatene forutsetter en prisrabatt (ca. █████) på T-DM1 tilbudt av Roche.

**Tabell 1 Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Kostnader og helseeffekter per pasient.**

	T-DM1 vs lapatinib + kapecitabin	T-DM1 vs trastuzumab + vinorelbin	T-DM1 vs kapecitabin
Totale kostnader*	Kr █████	Kr █████	Kr █████
Totale QALYs	0,44	0,73	0,82
Totale leveår	0,63	1,05	1,15
Merkostnad per vunnet QALY	Kr █████	Kr █████	Kr █████
Merkostnad per vunnet leveår	Kr █████	Kr █████	Kr █████

\*inkl. kostnader for legemiddel, administrasjon, oppfølging hhv. progresjonsfri og progresjon, bivirkninger

*Legemiddelverkets analyse*

Legemiddelverket har gjort egne analyser ved bruk av Roche sin analysemodell. Forutsetningene er de samme som i hovedanalysen til Roche, bortsette fra følgende:

- Sammenligningsalternativer:
  - trastuzumab + vinorelbin
  - trastuzumab + kapecitabin
  - lapatinib + kapecitabin
 Behandlingsalternativene med trastuzumab vurderes å være mest relevante.
- Effekt av trastuzumab+kapecitabin og trastuzumab+vinorelbin antas å være bedre enn i Roche sin analyse, og settes lik effekten av lapatinib+kapecitabin vist i EMILIA.
- Behandlingskostnader i progrediert stadium er inkludert.
- Oppdatert pris for kapecitabin (trinnpris gjeldende fra 01.07.2014)
- Antatt svinn av legemiddel, dvs. at pasienter ikke deler hetteglass
- Tidshorisont på 15 år

Resultatene er presentert i Tabell 2. Disse resultatene forutsetter en prisrabatt (ca. ■■■■■) på T-DM1 tilbudt av Roche.

**Tabell 2 Legemiddelverkets beregninger. Kostnader og helseeffekter per pasient.**

	<b>T-DM1 vs trastuzumab + vinorelbin</b>	<b>T-DM1 vs trastuzumab + kapecitabin</b>	<b>T-DM1 vs lapatinib + kapecitabin</b>
Totale kostnader	Kr ■■■■■	Kr ■■■■■	Kr ■■■■■
Totale QALYs	0,51	0,51	0,51
Totale leveår	0,76	0,76	0,76
Merkostnad per vunnet QALY	Kr ■■■■■	Kr ■■■■■	Kr. ■■■■■
Merkostnad per vunnet leveår	Kr ■■■■■	Kr ■■■■■	Kr ■■■■■

*I den justerte analysen er merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for T-DM1, sammenlignet med standard trastuzumab kombinasjonsbehandling:*

- 1,4 millioner NOK med dagens pris for T-DM1
- ■■■■■ millioner NOK med en prisrabatt for T-DM1 tilbudt av Roche

*Dette er høyere enn det som vanligvis regnes for kostnadseffektiv behandling. Det er legemiddelkostnaden for trastuzumab-emtansin som påvirker kostnadseffektiviteten mest.*

**Budsjettkonsekvenser**

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk T-DM1 i 2. linje behandling vil være om lag ■■■ - ■■■ millioner kroner per år om fem år. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

## INNHOLDFORTEGNELSE

<b>FORORD</b> .....	2
LOGG.....	9
<b>1 BAKGRUNN</b> .....	11
1.1 BRYSTKREFT.....	11
1.2 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	11
1.3 BEHANDLING AV LOKALAVANSERT ELLER METASTATISK HER2-POSITIV BRYSTKREFT .....	12
1.3.1 <i>Behandling med trastuzumab emtansin (Kadcyla)</i> .....	12
1.3.2 <i>Behandlingsalternativer</i> .....	13
1.3.3 <i>Pasientgrunnlag</i> .....	14
<b>2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR TRASTUZUMAB EMTANSINE (KADCYLA)</b> .....	14
2.1 TRASTUZUMAB EMTANSIN VS. LAPATINIB + KAPECITABIN (EMILIA).....	14
2.2 TRASTUZUMAB EMTANSIN VS. LEGENS VALG (TH3RESA).....	15
2.3 PÅGÅENDE STUDIER.....	16
2.4 INDIREKTE SAMMENLIGNING .....	16
<b>3 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON</b>	18
3.1 VURDERING AV EMILIA .....	18
3.1.1 <i>Relevans for norske forhold (PICO)</i> .....	18
3.1.2 <i>Kvalitet av dokumentasjonen</i> .....	19
3.1.3 <i>Oppsummering</i> .....	20
3.2 VURDERING AV INDIREKTE SAMMENLIGNING .....	20
<b>4 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV TRASTUZUMAB EMTANSINE (KADCYLA)</b>	22
4.1 <i>MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER</i> .....	22
4.1.1 <i>Analyseperspektiv</i> .....	23
4.1.2 <i>Pasientpopulasjonen i modellen</i> .....	23
4.1.3 <i>Intervensjon</i> .....	24
4.1.4 <i>Komparator (sammenlignende behandling)</i> .....	24
4.1.5 <i>Effekt</i> .....	24
4.1.6 <i>Parametrisk estimering av PFS og OS</i> .....	25
4.1.7 <i>Bivirkninger</i> .....	27
4.1.8 <i>Nyttevekter/QALY-vekter</i> .....	27
4.1.9 <i>Kostnader (input data)</i> .....	28
4.2 RESULTATER.....	29
4.2.1 <i>Kostnadseffektivitet</i> .....	29
4.3 SENSITIVITETS- OG SCENARIOANALYSER.....	30
<b>5 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE</b>	30
5.1 PASIENTPOPULASJON I ANALYSEN .....	30
5.2 INTERVENSJON.....	30
5.3 KOMPARATOR.....	30
5.4 MODELLSTRUKTUR.....	31
5.5 ANALYSEPERSPEKTIV .....	31
5.6 EFFEKT- OG HELSENYTTEDATA I MODELLEN.....	32

5.6.1	<i>Effekt</i> .....	32
5.6.2	<i>Parametrisk estimering av PFS og OS</i> .....	33
5.6.3	<i>Livskvalitetsdata</i> .....	34
5.7	KOSTNADSDATA.....	34
5.7.1	<i>Svinn</i> .....	34
5.7.2	<i>Subkutan trastuzumab</i> .....	35
5.7.3	<i>Biotilsvarende trastuzumab</i> .....	35
5.8	KOSTNADER ETTER PROGRESJON.....	35
5.9	SENSITIVITETSBEREGNINGER.....	36
6	LEGEMIDDELVERKETS EGNE BEREGNINGER.....	36
7	LEGEMIDDELVERKETS DISKUSJON.....	37
8	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	38
	<b>KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN</b> .....	41
	REFERANSER.....	45



**LOGG**

Bestilling: *ID-nr 2013\_009: «Helseøkonomisk evaluering av behandling med legemidlet Kadcyla (trastuzumab emtansine) sammenlignet med anbefalt standard behandling av pasienter med HER2-positiv metastatisk brystkreft som tidligere har fått behandling med Herceptin og kjemoterapi.»*

Bestiller: Statens legemiddelverk

Legemiddelfirma: Roche Norge AS

Preparat: Kadcyla

Virkestoff: Trastuzumab emtansine

Indikasjon: Kadcyla, som monoterapi, er indisert til behandling av voksne pasienter med HER2-positiv, inoperabel lokalavansert eller metastatisk brystkreft som tidligere har fått behandling med trastuzumab og et taxan, alene eller i kombinasjon. Pasienter bør enten ha:

- mottatt tidligere behandling for lokalavansert eller metastatisk sykdom, eller
- utviklet tilbakefall av sykdommen under eller innen seks måneder etter adjuvant behandling.

ATC-nr: L01XC14

Prosess: Analyse mottatt Statens legemiddelverk: 20-02-2014  
 Rapport ferdigstilt: 18-08-2014  
 Saksbehandlingstid: 179 dager

Kliniske eksperter:

- Erik Wist, Professor, Kreftsenteret, OUS
- Reino Hakkilä, Seksjonsleder, Avdeling for Kreftbehandling, OUS
- Jürgen Geisler, Kreftavdelingen, Akershus Universitetssykehus
- Ivar Tor Jonsson, Avdelingssjef, Akershus Universitetssykehus
- Ingvild Mjaaland, Seksjonsoverlege, Helse Stavanger HF
- Sunil Xavier Raj, Overlege, Kreftklinikken, St. Olavs hospital

Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Totalvurderingen og konklusjonen i utredningen er utført av Legemiddelverket. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.

**ORDLISTE**

AIC	Akaike Informasjonskriterium
AUC	Areal-under-kurven, helseøkonomisk modelltype
BIC	Bayesiansk Informasjonskriterium
CEREBEL	Klinisk studie
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EMILIA	Klinisk studie
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2
HR	Hazard Ratio
ITT	Intention – to – treat
LABK	Lokalavansert brystkreft
LapKap	Lapatinib (Tyverb) og kapecitabin i kombinasjon
LYG	Vunne leveår
MBK	Metastatisk brystkreft
NOK	Norske kroner
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PICO	Pasientpopulasjon – Intervensjon – Komparator - Utfallsmål
PSA	Probabilistisk sensitivitetsanalyse
QALY	Kvalitetsjusterte leveår
RCT	Randomisert kontrollert studie
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
T-DM1	Trastuzumabemtansin (Kadcyla)
TH3RESA	Klinisk studie
Trast	Trastuzumab (Herceptin)
TrastKap	Trastuzumab og kapecitabin i kombinasjon
TrastVin	Trastuzumab og vinorelbin i kombinasjon

## 1 BAKGRUNN

### 1.1 Brystkreft

Brystkreft er kreft i brystkjertelvev, og er den hyppigste kreftformen blant kvinner i Norge (1). I 2012 var det 2956 kvinner og 28 menn som fikk diagnosen. Samme år var det 645 kvinner og 4 menn som døde av brystkreft. Andelen kvinner som er i live fem år etter å ha blitt diagnostisert med brystkreft har økt kraftig, og er nå i underkant av 90 %.

Lokalt avansert brystkreft (LABK) og metastatisk brystkreft (MBK) er de mest avanserte formene for brystkreft. Ved MBK har kreften spredt seg til andre deler av kroppen, som oftest lunger, lever, hjerne og skjelett. Det finnes ingen kurativ behandling og prognosen er dårlig for disse pasientene.

Om lag 15-30 % av kvinner med metastatisk brystkreft er HER2-positive. Overuttrykk av HER2-proteinet gir økt celledeling og cellevekst, og ubehandlet er HER2-positive svulster forbundet med en mer aggressiv sykdom, økt risiko for tilbakefall og kortere overlevelse.

### 1.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap

At metastatisk brystkreft er en meget alvorlig tilstand underbygges også av følgende tentative anslag på prognosetapet eller helsetapet knyttet til tilstanden.

Beregningen tar utgangspunkt i begrepene *absolutt prognosetap* (faktisk helsetap målt i kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden) og *relativt prognosetap* (tapte QALYs i prosent av forventede QALYs uten sykdommen).

Absolutt prognosetap tilsvarende forskjellen mellom forventet antall QALYs uten sykdom, dvs. for gjennomsnittsbefolkningen, og prognose for de aktuelle pasientene med dagens behandling. For å beregne forventet antall QALYs uten sykdom, ofte beskrevet som Quality Adjusted Life Expectancy (QALE), er det tatt utgangspunkt i svenske data som angir livskvalitet pr alderskategori (alder i år) og norske mortalitetstabeller utgitt av Statistisk sentralbyrå.

Pasientene i EMILIA-studien (se kapittel 2) var i gjennomsnitt 53 år, og hadde en forventet levetid på 2,49 år tilsvarende 1,53 QALYs. For en 53-åring uten sykdom er forventet antall QALYs (QALE) beregnet til 22,65 QALYs. Resultatene er oppsummert i Tabell 3.

**Tabell 3 Beregninger av alvorlighetsgrad**

Alder	53
Forventet QALE uten sykdom (udiskontert)	22,65
Forventet QALE med sykdom iht. EMILIA (udiskontert)	1,53
Antall mistede QALYs ved metastaserende brystkreft (absolutt prognosetap)	21,12
Mistet i % av sykdom (relativt prognosetap)	93 %

Resultatene viser at ut fra kvantitativ metode kan denne sykdommen for denne populasjonen karakteriseres som meget alvorlig. Både det absolutte og det relative prognosetapet er høyt.

For nærmere om beregning av alvorlighetsgrad i praksis, se Fredrik Arnebergs hovedfagsoppgave fra 2012 (2).

*Lokalavansert og metastatisk brystkreft er en meget alvorlig sykdom som tilfredsstillende prioriteringskriteriet for alvorlighet.*

### 1.3 Behandling av lokalavansert eller metastatisk HER2-positiv brystkreft

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft inneholder faglige anbefalinger for valg av behandling til pasienter med brystkreft (3).

Ved LABK anbefales multimodal terapi, som inkluderer både optimal systemisk behandling, kirurgisk behandling (hvis mulig) og lokoregional strålebehandling. Til HER2-positive pasienter gis taxan (paklitaxel og docetaxel) i kombinasjon med trastuzumab.

Behandling av MBK er kompleks og varierende, og avhenger av flere faktorer, blant annet tidligere behandling, pasientens preferanser og livskvalitet. Behandlingen har som mål å øke overlevelse og utsette sykdomsprogresjon, men det finnes ingen kurativ behandling.

I 1. linje hos HER2-positive anbefales trastuzumab enten kombinert med taxan eller alternativt med vinorelbin.

I 2. - og eventuelt 3. linje foreligger følgende behandlingsvalg:

- Trastuzumab i kombinasjon med det cytostatikum som ikke ble benyttet i 1. linje
- Lapatinib i kombinasjon med kapecitabin (LapKap)
- Trastuzumab i kombinasjon med kapecitabin (TrastKap)
- Trastuzumab i kombinasjon med lapatinib

#### 1.3.1 Behandling med trastuzumab emtansin (Kadcyla)

##### *Indikasjon*

Trastuzumab emtansin (T-DM1), som monoterapi, er indisert til behandling av voksne pasienter med HER2-positiv, inoperabel lokalavansert eller metastatisk brystkreft som tidligere har fått behandling med trastuzumab og et taxan, alene eller i kombinasjon.

Pasienter bør enten ha:

- mottatt tidligere behandling for lokalavansert eller metastatisk sykdom, eller
- utviklet tilbakefall av sykdommen under eller innen seks måneder etter adjuvant behandling (4).

### *Virkningsmekanisme*

T-DM1 er et antistoff-legemiddelkonjugat (4). Antistoffet trastuzumab er bundet til det cytotoxiske legemidlet DM1 via en stabil binding (MCC). Emtansin refererer til MCC-DM1 komplekset.

Trastuzumab er et monoklonalt antistoff som binder seg selektivt til HER2-reseptoren. DM1 er en mikrotubulinhemmer. På denne måten hemmer trastuzumab emtansin cellevekst og induserer celledød. Konjugering av DM1 til trastuzumab målretter transporten av DM1 til tumorceller med HER2-overuttrykk, og begrenser systemisk frigjøring.

### *Dosering*

Den anbefalte dosen er 3,6 mg/kg kroppsvekt administrert som en intravenøs infusjon hver 3. uke (21-dagers syklus) (4). Pasienter bør behandles inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Startdosen bør administreres som en intravenøs infusjon over 90 minutter, og pasienten observeres for feber, frysninger eller andre infusjonsrelaterte reaksjoner. Hvis den første infusjonen tolereres godt, kan påfølgende doser av T-DM1 gis som en infusjon over 30 minutter.

Symptomatiske bivirkninger kan håndteres ved midlertidig avbrudd, dosereduksjon eller seponering av behandling. Preparatomtalen angir retningslinjer for dosejustering ved økte transaminaser (ASAT/ALAT), hyperbilirubinemia, trombocytopeni, venstre ventrikel dysfunksjon og perifer nevropati.

### *Bivirkninger*

Bivirkningsdata i preparatomtalen for T-DM1 er basert på kliniske studier (fase 1-3) hos 884 pasienter med brystkreft (4). I disse pasientpopulasjonene var de vanligste bivirkningene ( $\geq 25\%$ ) blødning (inkl. neseblødning), økte transaminaser, tretthet, muskel- og skjelettsmerter og hodepine. De vanligste alvorlige bivirkningene var feber, trombocytopeni, oppkast, magesmerter, kvalme, forstoppelse, diare, dyspné og pneumonitt. De vanligste ( $> 2\%$ ) grad 3 eller 4 bivirkninger ved bruk av NCI-CTCAE (National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events) var trombocytopeni, tretthet, økte transaminaser, anemi, hypokalemi, muskel- og skjelettsmerter og nøytropeni.

### **1.3.2 Behandlingsalternativer**

Nasjonale retningslinjer fra Helsedirektoratet anbefaler trastuzumab-baserte regimer (trastuzumab + cytostatikum, trastuzumab + kapecitabin, trastuzumab + lapatinib) eller lapatinib i kombinasjon med kapecitabin i 2. linje behandling av HER2-positiv LABK/MBK (3).

Det antas at T-DM1 vil være et alternativ til alle disse regimene. Det er likevel trolig at T-DM1 i hovedsak vil være et alternativ til andre trastuzumab-baserte behandlinger.

### 1.3.3 Pasientgrunnlag

Roche har anslått at vel 170 pasienter får diagnosen HER2-positiv LABK/MBK årlig. Dette er basert på tall fra Kreftregisteret og en upublisert norsk undersøkelse i regi av Roche og Den norske patologiforeningen som anslår at andelen HER2-positiv pasienter ligger på om lag 15 %. Roche antar videre at ca. 100 av disse pasientene kan være indisert for behandling med T-DM1. Norske klinikere, som Legemiddelverket har konferert, mener at denne antagelsen synes rimelig.

## 2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR TRASTUZUMAB EMTANSINE (KADCYLA)

### 2.1 Trastuzumab emtansin vs. lapatinib + kapecitabin (EMILIA)

Den avgjørende effektdokumentasjonen for T-DM1 kommer fra den pivotale fase III studien EMILIA (5).

#### Metoder

Design	Fase III, randomisert, åpen, internasjonal, multisenter
Pasientpopulasjon	HER2-positiv inoperabel lokalavansert brystkreft (LABK) eller metastatisk brystkreft (MBK) Tidligere fått taxan og trastuzumab Utviklet tilbakefall av sykdommen under eller etter behandling av LABK/MBK eller innen seks måneder etter adjuvant behandling ECOG PS 0 eller 1 LVEF (Venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon) $\geq 50\%$  N=991
Intervensjon	T-DM1 3,6 mg/kg i.v. hver 21. dag n=495
Komparator	lapatinib 1250 mg/dag oralt én gang daglig og kapecitabin 1000 mg/m <sup>2</sup> oralt to ganger daglig på dagene 1-14 i en 21-dagers syklus n=496
Primære utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse (PFS), vurdert av uavhengig komité Total overlevelse (OS) Bivirkninger
Viktige sekundære utfallsmål	Utprøver-vurdert PFS Objektiv responsrate Responsvarighet Tid til symptomprogresjon

*Resultater effekt*

T-DM1 viste en progresjonsfri overlevelse på 9,6 måneder, en forbedring på 3,2 måneder sammenlignet med LapKap og en total overlevelse på 30,9 måneder, en forbedring på 5,8 måneder sammenlignet med LapKap.

Tabellen under oppsummerer effektresultater fra EMILIA-studien.

	<b>Lapatinib + kapecitabin</b> n = 496	<b>Trastuzumab emtansin</b> n = 495
<b>Progresjonsfri overlevelse (PFS)</b>		
Antall (%) pasienter med hendelse	304 (61,3 %)	265 (53,5 %)
Median varighet av PFS (måneder)	6,4	9,6
Hasardratio (stratifisert)	0,650 (95 % KI 0,549 - 0,771), p-verdi < 0,0001	
<b>Total overlevelse (OS)</b>		
Antall (%) pasienter som døde	182 (36,7 %)	149 (30,1 %)
Median varighet av overlevelse (måneder)	25,1	30,9
Hasardratio (stratifisert)	0,682 (95 % KI 0,548, 0,849), p-verdi 0,0006	

Objektiv responsrate var høyere for T-DM1 (43,6 %, 95 % KI 38,6 - 48,6) enn for LapKap (30,8 %, 95 % KI 26,3 - 35,7, P<0,001). Median responsvarighet var også lenger, hhv. 12,6 måneder og 6,5 måneder.

Tid til symptomprogresjon ble målt ved at pasientene svarte på spørreskjemaet FACT-B TOI-PFB<sup>1</sup>. Symptomprogresjon var definert som  $\geq 5$  poeng reduksjon i responskår. T-DM1 viser lenger tid til symptomprogresjon enn LapKap, hhv. 7,1 måneder vs. 4,6 måneder, HR = 0,796 (95% KI 0.667 - 0.951, p=0.0121).

*Resultater bivirkninger*

Det var flere pasienter som fikk bivirkninger av grad 3 eller høyere med LapKap enn med T-DM1 (57 % vs. 41 %). De vanligste bivirkningene grad 3 eller 4 med T-DM1 var trombocytopeni (12,9 %) og økte nivåer av ASAT (4,3 %) og ALAT (2,9 %). Det var flere pasienter som avbrøt behandlingen på grunn av bivirkninger i komparatorarmen enn i T-DM1-armen, hhv. 7,6 % (37 av 488) på lapatinib, 9,4 % (46 av 488) på kapecitabin og 5,9 % (29 av 490) på T-DM1.

**2.2 Trastuzumab emtansin vs. legens valg (TH3RESA)**

Denne studien er publisert etter at dokumentasjonen fra Roche ble sendt inn til Legemiddelverket. TH3RESA er en fase III, randomisert, multisenter, internasjonal, åpen studie som sammenligner effekt og sikkerhet av T-DM1 med behandling etter legens valg (6). Studien har inkludert 602

<sup>1</sup> Functional Assessment of Cancer Therapy-for patients with Breast Cancer (FACT-B) spørreskjema med Trial Outcomes Index-Physical/Functional/Breast (TOI-PFB) subskala.

pasienter med HER-2 positiv LABK/MBK. Pasientene har mottatt minst 2 tidligere HER-2 behandlingsregimer, herunder både trastuzumab og lapatinib for avansert sykdom og et taxan. Andre inklusjonskriterier var LVEF  $\geq$  50 % og ECOG-status 0-2. Primære endepunkter var progresjonsfri overlevelse (PFS) vurdert av utprøver og total overlevelse (OS).

T-DM1 viste en PFS på 6,2 måneder sammenlignet med 3,3 måneder i kontrollarmen, HR = 0,528 (95 % KI 0,422 - 0,661, p-verdi  $<$  0,0001). Ved denne analysen hadde 44 pasienter byttet fra behandling etter legens valg til T-DM1. I armen som fikk behandling etter legens valg, var det 68 % av pasientene som fikk kjemoterapi + trastuzumab, 10 % lapatinib + trastuzumab, 2 % hormonerapi + trastuzumab, 3 % kjemoterapi + lapatinib og 17 % kun kjemoterapi. Data for total overlevelse er umodne. Ved tidspunkt for analyse av PFS var 61 av 404 (15 %) pasienter i T-DM1-armen og 44 av 198 (22 %) i kontrollarmen døde. Endelig analyse av OS er planlagt ved 492 dødsfall.

### 2.3 Pågående studier

Det er flere pågående fase III kliniske studier med T-DM1 ([www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov)).

MARIANNE er en fase III, randomisert, multisenter, internasjonal, tre-armet studie som sammenligner effekt og sikkerhet av T-DM1 + pertuzumab (blindet) vs. T-DM1 + placebo (blindet) vs. trastuzumab + taxan (åpen). Denne studien har inkludert 1095 pasienter med HER-2 positiv tidligere ubehandlet LABK/MBK.

### 2.4 Indirekte sammenligning

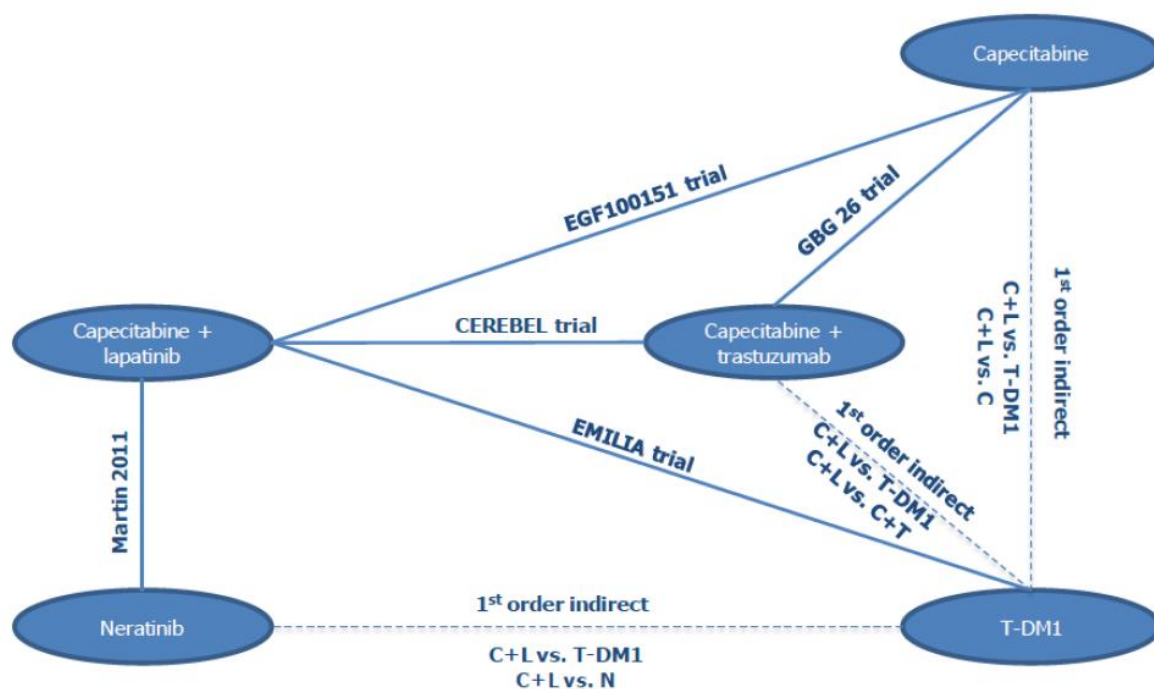
Roche har laget en systematisk oversikt for å evaluere klinisk effekt av T-DM1 sammenlignet med andre tilgjengelige farmakologiske behandlinger for den aktuelle pasientpopulasjonen.

Litteratursøk ble gjort i flere databaser for perioden 1998 (da trastuzumab ble godkjent) til 2. juli 2013. Det ble søkt etter studier på pasienter med HER2-positiv, inoperabel LABK/MBK som tidligere hadde fått behandling med trastuzumab og et taxan, alene eller i kombinasjon. All farmakologisk intervensjon for behandling av HER2-positiv inoperabel LABK/MBK ble inkludert. Både RCTer og non-RCTer ble inkludert, uavhengig av blinding og studiefase. Utvalg av studier, vurdering av studienes metodologiske kvalitet og uthenting og sammenstilling av data ble gjort av to uavhengige personer.

Litteratursøket identifiserte 4210 referanser. Av disse var det ni RCTer og to non-RCTer som oppfylte inklusjonskriteriene og er med i den deskriptive oppsummeringen. Videre var det fem av disse studiene som ble vurdert å være egnet for en indirekte sammenligning, se Figur 1. Basert på en heterogenitetsvurdering er imidlertid CEREBEL (7) og Martin 2011 (8) ikke tatt med i basecase av den indirekte sammenligningen. Den indirekte sammenligningen er gjort med Buchers metode.



Figur 1 Nettverk diagram



Resultatene for de sammenligningene som er relevante for den legemiddeløkonomiske analysen er vist i tabellen under.

Studie	Sammenligning X (n)	Sammenligning Y (n)	Hasardratio (95 % KI), stratifisert	
			PFS	OS
EMILIA (5)	LapKap (496)	T-DM1 (495)	0,65 (0,55-0,77)	0,68 (0,55-0,85)
EGF100151 (9)	LapKap (198)	Kap (201)	1,82 (1,35-2,50)	1,28 (1,03-1,61)
GBG26 (10)	TrastKap (78)	Kap (78)	1,47 (1,04-2,08)	1,06 (0,74-1,54)
Indirekte sammenligning	TrastKap	T-DM1	0,53 (0,32-0,86)	0,56 (0,35-0,91)
Indirekte sammenligning	Kap	T-DM1	0,36 (0,25-0,51)	0,53 (0,39-0,72)

Det er også sendt inn en annen systematisk oversikt utført av Roche Australia som del av dokumentasjonsgrunnlaget til Australian Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Her konkluderes det med at LapKap og trastuzumab + kjemoterapi har sammenlignbar effekt. Legemiddelverket mener imidlertid at denne oversikten har metodologiske svakheter, og har ikke vektlagt denne.

### 3 LEGEMIDDELVERKETETS VURDERING AV INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

Legemiddelverket mener EMILIA-studien er mest relevant for denne vurderingen. Godkjent preparatomtale bygger på EMILIA-studien, og Roche har brukt data fra denne studien i den legemiddeløkonomiske analysen.

TH3RESA-studien har inkludert pasienter i senere behandlingslinjer. Disse pasientene har progrediert etter både trastuzumab og lapatinib, samt kjemoterapi. Det er derfor ikke overraskende at median PFS er lavere i denne studien enn i EMILIA. Av de inkluderte pasientene var 35 % 3. linje, 36 % 4. linje og 29 % 5. linje eller senere. Studien var internasjonal, så tidligere behandling er ikke nødvendigvis i tråd med norske behandlingsretningslinjer. Hvis T-DM1 tas i bruk, antas det at den vil komme inn i en tidligere behandlingslinje enn dette i klinisk praksis.

Pertuzumab (Perjeta) er indisert ved tidligere ubehandlet HER2-positiv MBK, men er per august 2014 ikke tatt i bruk. Dersom pertuzumab blir anbefalt av de regionale helseforetakene og implementert i Helsedirektoratets nasjonale behandlingsretningslinjer, vil denne komme inn i behandlingslinjen før T-DM1. Dette kan påvirke effekt og kostnadseffektivitet av T-DM1, men data for dette foreligger ikke per nå. Bruk av T-DM1 etter pertuzumab er ikke vurdert i denne rapporten.

MARIANNE-studien undersøker kombinasjonen av T-DM1 og pertuzumab (Perjeta) ved tidligere ubehandlet LABK/MBK. Dette er et behandlingsalternativ som vil være aktuelt å vurdere når data foreligger. Per nå er T-DM1 kun godkjent i monoterapi, og det er dette som er vurdert i denne rapporten.

#### 3.1 Vurdering av EMILIA

##### 3.1.1 Relevans for norske forhold (PICO)<sup>2</sup>

###### Studiepopulasjon i forhold til klinisk praksis (P)

Godkjent indikasjon for T-DM1 er på bakgrunn av pasientpopulasjon i EMILIA, dvs. pasienter med inoperabel LABK eller MBK som tidligere har fått taxan og trastuzumab. Populasjonen er heterogen, og inkluderer både pasienter som har hatt flere tidligere behandlinger og pasienter som har progrediert raskt etter adjuvant behandling. 12 % av pasientene var 1. linje, 36 % 2. linje og 52 % 3. linje eller senere.

---

<sup>2</sup> Patients, Intervention, Comparator, Outcome

Kliniske eksperter mener studiepopulasjonen i EMILIA i hovedsak gjenspeiler norsk pasientpopulasjon som er aktuell for behandling.

Kliniske eksperter mener imidlertid at andel førstelinje «fast relapsers», dvs. pasienter som har fått tilbakefall under eller innen seks måneder etter adjuvant behandling, kan være lavere i klinisk praksis enn i EMILIA-studien. Det var 12 % «fast relapsers» i EMILIA-studien. For denne subgruppen var hazardratio for PFS og OS hhv. 0,51 (95% KI 0,30-0,85) og 0,61 (95% KI 0,32-1,16), dvs. noe bedre effekt av T-DM1 enn i totalpopulasjonen.

#### Intervensjon i forhold til klinisk praksis (I)

Intervensjon i studien var T-DM1 3,6 mg/kg intravenøst hver 21. dag til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Ved bivirkninger var to dosereduksjoner tillatt, først til 3 mg/kg og deretter til 2,4 mg/kg. Dosereduksjon ble gjort for 16,3 % av pasientene i studien, og median dose T-DM1 var 3,5 mg/kg hver 21. dag. Anbefalt dosering og behandlingsvarighet i preparatomtalen er basert på EMILIA-studien.

#### Komparator i forhold til klinisk praksis (C)

Komparator i studien er lapatinib og kapecitabin i kombinasjon. Dosering og behandlingsvarighet av disse legemidlene i EMILIA-studien er i tråd med preparatomtalene. I EMILIA var det tillatt med dosereduksjon også i komparatorarmen. Dette ble gjort for 27,3 % av pasientene på lapatinib og 53,4 % av pasientene på kapecitabin, og median daglig dose var 1250 mg lapatinib og 1729,8 mg/m<sup>2</sup> kapecitabin.

LapKap er ifølge kliniske eksperter en relevant komparator i klinisk praksis. I tillegg er trastuzumab + kapecitabin og trastuzumab + cytostatikum også relevante komparatorer. For disse alternativene finnes det ikke direkte sammenlignende studier. Roche har derfor gjort en indirekte sammenligning, se kapittel 2.4.

#### Utfallsmål (O)

Det er brukt relevante og anerkjente utfallsmål som effektestimater i studien. OS var definert som tid fra randomisering til død uansett årsak. Dette er et objektivt utfall og vil ikke påvirkes av at EMILIA-studien hadde åpen design. PFS var definert som tid fra randomisering til det som inntraff først: tumorprogresjon eller død uansett årsak. Tumorprogresjon ble radiologisk vurdert hver 6. uke etter modifiserte RECIST-kriterier. PFS ble vurdert av en uavhengig komité og er derfor heller ikke påvirket av åpent design.

Det kan ikke utelukkes at åpent studiedesign og kjennskap til gitt behandling hos pasienten og behandlere kan ha påvirket rapportering av de subjektive utfallene, eksempelvis tid til symptomprogresjon.

### 3.1.2 *Kvalitet av dokumentasjonen*

EMILIA-studien var en randomisert, internasjonal, multisenterstudie med åpent design. Det er brukt relevante og anerkjente utfallsmål og de primære utfallsmålene, OS og PFS vurdert av uavhengig komité, vil ikke påvirkes av åpent design. God randomiseringsprosedyre har sikret at

baseline pasientkarakteristika er godt balansert mellom behandlingsarmene. Det var heller ikke noen uventet ubalanse i andelen pasienter som stoppet behandling med studiemedisin i de to gruppene. Analyser av data fra studien er basert på ITT (intention-to-treat) populasjon, dvs. at alle randomiserte pasienter var inkludert i analysen.

### 3.1.3 Oppsummering

T-DM1 har i EMILIA vist en forbedret progresjonsfri overlevelse på 3,2 måneder (median) og en forbedret total overlevelse på 5,8 måneder (median) sammenlignet med LapKap. Dette er en klinisk relevant effekt for pasienter som ellers har en dårlig prognose, dvs. pasienter med HER2-positiv lokalavansert eller metastatisk brystkreft som har fått tilbakefall etter behandling med trastuzumab og taxan. Studien er gjennomført med god metodologi og liten risiko for bias.

## 3.2 Vurdering av indirekte sammenligning

Resultatet av den indirekte sammenligningen er at TrastKap er mindre effektiv enn LapKap sammenlignet med T-DM1. To komparative studier (CEREBEL og COMPLETE) har imidlertid vist at trastuzumab har bedre effekt enn lapatinib. Denne effekten var spesielt tydelig hos pasienter som tidligere ikke hadde fått trastuzumab. Det ble i 2012 sendt ut et «Kjære helsepersonell»-brev med informasjon om at sammenlignende data har vist at lapatinib-baserte regimer er mindre effektive enn trastuzumab-baserte regimer i enkelte behandlingssituasjoner (11). Preparatomtalen for lapatinib (Tyverb) er også oppdatert med denne informasjonen (12).

I CEREBEL er effekten og sikkerheten av TrastKap og LapKap sammenlignet direkte. Denne studien er ikke med i basecase av den indirekte sammenligningen fordi pasientpopulasjon, tidligere behandling og mangel på informasjon om baseline pasientkarakteristika gjorde at den ble vurdert å ikke være tilstrekkelig sammenfallende med de øvrige studiene som ble inkludert.

CEREBEL er en randomisert, åpen fase III-studie hos 540 kvinner med HER2-positiv brystkreft. Pasientene ble randomisert til enten LapKap eller TrastKap. Randomiseringen ble inndelt i tidligere trastuzumab-behandling og antall tidligere behandlinger for metastatisk sykdom. Primært endepunkt var CNS metastaser.

Studien ble stoppet siden interimanalysen (N=475) viste lav forekomst av CNS hendelser samt at TrastKap hadde bedre effekt på progresjonsfri overlevelse og total overlevelse.

	PFS		OS	
	LapKap	TrastKap	LapKap	TrastKap
Hele populasjonen (ITT)				
Antall (%) med Hendelse	160/271 (59%)	134/269 (50%)	70/271 (26%)	58/269 (22%)
Måneder, median (95 % KI)	6,6 (5,7, 8,1)	8,0 (6,1, 8,9)	22,7 (19,5, -)	27,3 (23,7, -)
HR (95 % KI)	1,30 (1,04, 1,64), p-verdi 0,021		1,34 (0,95, 1,90), p-verdi 0,095	
Pasienter som tidligere hadde fått trastuzumab*				
Antall (%) med Hendelse	103/167 (62%)	86/159 (54%)	43/167 (26%)	38/159 (24%)
Måneder, median (95 % KI)	6,6 (5,7, 8,3)	6,1 (5,7, 8,0)	22,7 (20,1,-)	27,3 (22,5, 33,6)
HR (95 % KI)	1,13 (0,85, 1,50)		1,18 (0,76, 1,83)	

\* Post hoc analyse

Det er flere likhetstrekk mellom EMILIA og CEREBEL, men det er også noen forskjeller som kan påvirke overførbarheten av resultatene fra CEREBEL til populasjonen som er aktuell for behandling med T-DM1. EMILIA og CEREBEL er sammenfallende når det gjelder studiedesign (fase III, randomisert, åpen, parallelle grupper, aktiv kontroll) og begge inkluderer pasienter med tidligere behandlet HER2-positiv LABK/MBK. Mens pasientene i EMILIA tidligere var behandlet med trastuzumab og taxan, har den aktuelle subgruppen i CEREBEL tidligere fått trastuzumab og enten taxan eller antracyklin. En annen forskjell er at primært endepunkt i CEREBEL var CNS metastaser, mens PFS og OS var sekundære endepunkter. CEREBEL er ikke publisert som tidsskriftartikkel, og det mangler detaljert informasjon om bl.a. baseline pasientkarakteristika.

Det er gjort en sensitivitetsanalyse av den indirekte sammenligningen der studiene CEREBEL og Martin er inkludert. I denne sensitivitetsanalysen viser TrastKap bedre effekt enn i basecase-analysen, og effekten er på nivå med LapKap sammenlignet med T-DM1 i EMILIA.

Studie	Sammenligning X	Sammenligning Y	Hasardratio (95 % KI), stratifisert	
			PFS	OS
Indirekte sammenligning, inkl. CEREBEL og Martin	TrastKap	T-DM1	0,68 (0,50-0,91)	0,68 (0,46-0,98)
Indirekte sammenligning, Basecase	TrastKap	T-DM1	0,53 (0,32-0,86)	0,56 (0,35-0,91)
EMILIA	LapKap	T-DM1	0,65 (0,55-0,77)	0,68 (0,55-0,85)

Legemiddelverket ba Roche om å kommentere at resultatet i basecase av den indirekte sammenligningen ikke ser ut til å stemme overens med direkte sammenlignende studier. Roche viser til TH3RESA og resultater for subgruppen (68 %) som fikk trastuzumab + kjemoterapi i komparatorarmen (6). For denne subgruppen var hasardratio PFS = 0,56 for T-DM1 vs. trastuzumab + kjemoterapi. Dette er på nivå med resultatet i basecase av den indirekte sammenligningen der hasardratio PFS = 0,53. Roche mener at dette støtter at den indirekte sammenligningen er adekvat.

Legemiddelverket vil påpeke at Roche har ekskludert TH3RESA fra den indirekte sammenligningen. Dette ble begrunnet med at TH3RESA hadde styrke til å oppdage forskjeller mellom T-DM1 og «behandling etter legens valg», men ikke mot de individuelle behandlingsalternativene i komparatorarmen. Bruk av subgruppedata fra komparatorarmen vil også bryte randomiseringen, da valg av behandling i komparatorarmen ble gjort *etter* randomisering. Siden valg av behandling påvirkes av pasientkarakteristika, herunder karakteristika for prognose, vil det ikke være mulig å gjøre en randomisert sammenligning av T-DM1 og trastuzumab + kjemoterapi uten risiko for bias basert på TH3RESA. Det er også stor forskjell i antall pasienter i de aktuelle behandlingsgruppene, hhv. N=402 for T-DM1, N=19 for LapKap og N=54 for TrastKap.

Vi viser til kapittel 5.6.1 for Legemiddelverkets vurdering av hvordan resultater fra den indirekte sammenligningen er brukt i den legemiddeløkonomiske analysen.

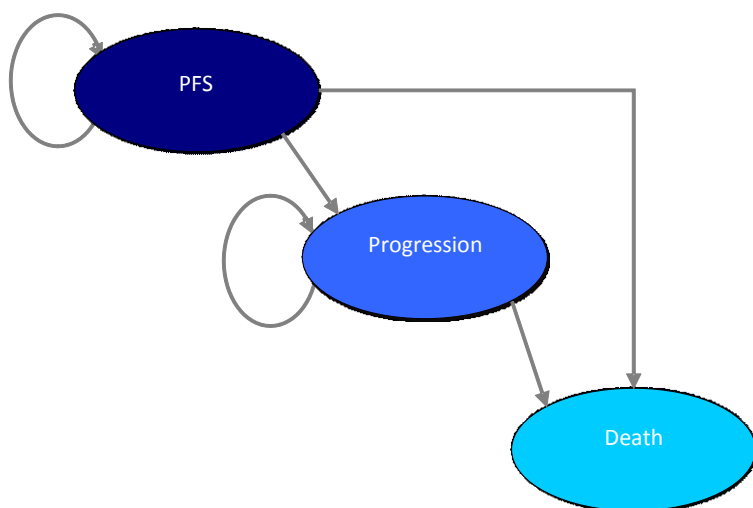
#### **4 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV TRASTUZUMAB EMTANSINE (KADCYLA)**

I den helseøkonomiske analysen innsendt av Roche sammenlignes T-DM1 med LapKap, TrastVin (trastuzumab + vinorelbin) og kapecitabin alene. Det beregnes kostnader per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og kostnader per vunne leveår (LYG).

##### **4.1 Modell, metode og forutsetninger**

I analysen har Roche benyttet en arealet-under-kurven (AUC)-modell. Modellen inneholder tre gjensidig utelukkende helsetilstander: «PFS» (progresjonsfri), «Progresjon» og «Død». Alle pasienter starter i en progresjonsfri tilstand og kan enten bevege seg til en annen helsetilstand eller forbli i samme tilstand ved slutten av hver analysesyklus, som er 1 uke. Figur 2 viser modellstrukturen.

Figur 2 Modellstruktur. Kilde: Roche



Til hver helsetilstand er det knyttet kostnader og verdier for helserelatert livskvalitet. Framtidige kostnader, leveår og kvalitetsjusterte leveår ble neddiskontert med en årlig diskonteringsrate på 4 %. Dette gjøres for å beregne nåverdi, og er i tråd med retningslinjene for legemiddeløkonomiske analyser i Norge.

På grunn av strukturen i en AUC-modell flytter ikke pasientene seg eksplisitt mellom helsestadiene i modellen. I stedet angis for hver syklus andelen pasienter i hvert helsestadium basert på PFS- og OS-overlevelseskurver. I modellen til Roche er disse kurvene parametriserte. Andelen pasienter i progresjon angis i hver syklus som differansen mellom OS- og PFS-kurvene.

#### 4.1.1 Analyseperspektiv

Analysen har et begrenset samfunnsperspektiv. Merverdiavgift er ikke inkludert i legemiddelkostnadene. Analysen er utført uten produksjonsvirkninger.

Tidsperspektivet er 7 år i hovedanalysen fra Roche.

#### 4.1.2 Pasientpopulasjonen i modellen

Populasjonen i modellen er basert på studiepopulasjonen i EMILIA, dvs. pasienter med HER2-positiv, inoperabel lokalavansert eller metastatisk brystkreft som tidligere har fått trastuzumab og et taxan. Pasientene som simuleres er antatt å ha en gjennomsnittsalder på 53 år. Vi viser til kapittel 2 for nærmere beskrivelse av EMILIA.

#### 4.1.3 Intervensjon

T-DM1 er i modellen gitt som en dose på 3,6 mg/kg intravenøst på dag 1 av hver 21-dagers behandlingssyklus. Behandling med T-DM1 gis til progresjon eller til uakseptable bivirkninger. I EMILIA var det tillatt med midlertidig avbrudd av behandlingen eller dosereduksjon ved bivirkninger. Dette er det ikke tatt hensyn til i modellen.

#### 4.1.4 Komparator (sammenlignende behandling)

I modellen sammenlignes T-DM1 med:

- Trastuzumab + vinorelbin (TrastVin)
- Lapatinib + kapecitabin (LapKap)
- Kapecitabin alene (Kap)

Roche har brukt TrastVin som komparator i sin basecase. Dette er begrunnet med at trastuzumab i kombinasjon med kjemoterapi antas å være den mest brukte behandlingen for denne indikasjonen. Det er ikke kjent hvilken type kjemoterapi som er mest brukt, og for å være konservative har Roche valgt vinorelbin som har relativt lav legemiddelkostnad.

I TrastVin-armen doseres trastuzumab 8 mg/kg intravenøst første gang, og deretter 6 mg/kg i påfølgende sykluser. Trastuzumab gis på dag 1 i hver 21-dagers syklus. Vinorelbin doseres 35 mg/m<sup>2</sup> intravenøst på dag 1 i hver 21-dagers syklus.

I LapKap-armen gis lapatinib 1250 mg oralt en gang daglig kontinuerlig i kombinasjon med kapecitabin 1000 mg/m<sup>2</sup> oralt to ganger daglig på dag 1-14 i hver 21-dagers syklus.

Når kapecitabin gis i monoterapi er doseringen 1250 mg/m<sup>2</sup> oralt to ganger daglig på dag 1-14 i hver 21-dagers syklus.

Behandling med komparatorer gis også til progresjon eller til uakseptable bivirkninger.

#### 4.1.5 Effekt

- Effektdata for T-DM1 og LapKap i modellen er hentet fra EMILIA-studien (se kapittel 2.1):

	Hasardratio (95 % KI), ustratifisert	
	PFS	OS
T-DM1 vs. LapKap	0,67 (0,56 - 0,79)	0,70 (0,56 - 0,87)

- Effektestimater for komparatorene TrastVin og Kap i modellen er hentet fra en indirekte sammenligning (se kapittel 2.4). TrastVin er antatt å ha samme effekt som estimert for TrastKap i den indirekte sammenligningen:



	Hasardratio (95 % KI), ustratifisert	
	PFS	OS
T-DM1 vs. TrastVin	0,54 (0,33 - 0,89)	0,58 (0,36 - 0,94)
T-DM1 vs. Kap	0,37 (0,26 - 0,52)	0,55 (0,40 - 0,75)

#### 4.1.6 Parametrisk estimering av PFS og OS

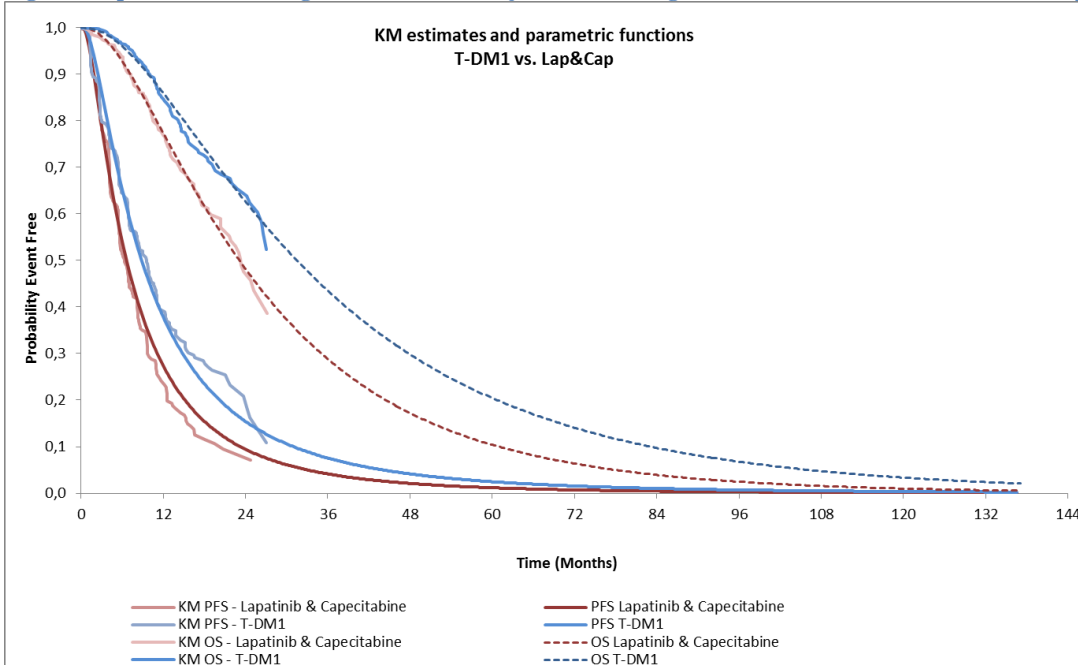
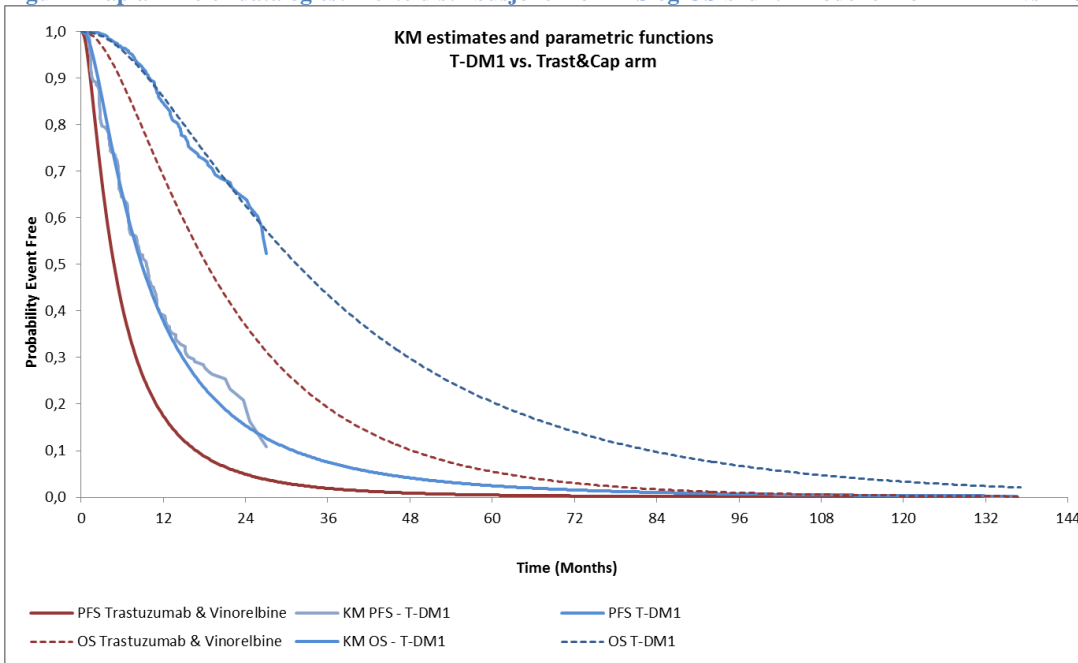
Progresjonsfri overlevelse (PFS) og total overlevelse (OS) er parametrisk ekstrapolert utover oppfølgingsperioden i EMILIA-studien. I den helseøkonomiske hovedanalysen er de parametriserte verdiene brukt for hele modellsimuleringsperioden, dvs. både i og etter oppfølgingsperioden i EMILIA.

Ekstrapoleringen for PFS er basert på en Gamma parametrisk funksjon for alle modellarmer. Denne funksjonen ble valgt etter testing av flere mulige funksjoner som Weibull, Exponential, Log Logistic og LogNormal. Best tilpasning ble testet statistisk ved bruk av Akaike Information Criterion (AIC), Bayesian Information Criterion (BIC) og vurdert visuelt. Det ble testet og valgt funksjon samtidig for begge armer i modellen.

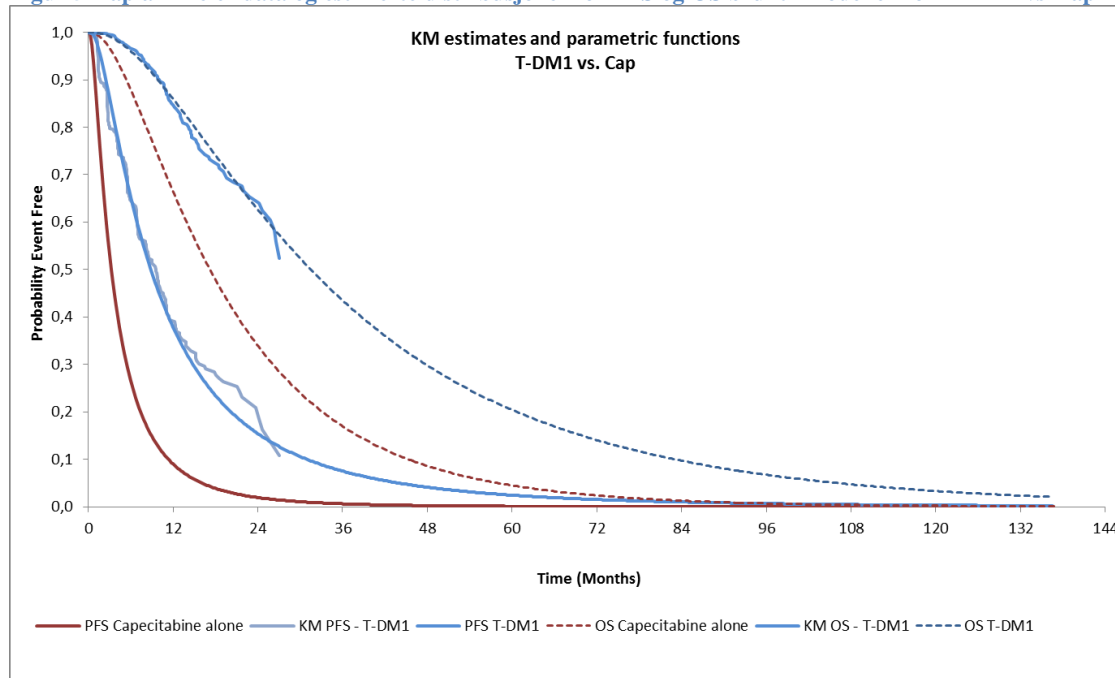
For total overlevelse ble også en Gamma overlevelsesfunksjon valgt for alle modellarmer. Også her ble flere funksjoner testet og AIC- og BIC-score vurdert.

Data fra EMILIA-studien fra cut-off 14. januar 2012 ble brukt for å estimere PFS for T-DM1 og LapKap behandlingsarmer og fra cut-off 31. juli 2012 for å estimere OS.

For å estimere PFS og OS i TrastVin- og Kap-armene, ble de respektive hasardratioene fra de indirekte sammenligningene (se kapittel 4.1.5) lagt inn i de parametriske funksjonene for T-DM1. Figurene under viser de estimerte kurvene for PFS og OS benyttet i de helseøkonomiske analysene. Kaplan Meier data er fra januar 2012 i EMILIA-studien (cutoff 1).

**Figur 3 Kaplan-Meier data og estimerte distribusjoner for PFS og OS brukt i modellen for T-DM1 vs LapKap****Figur 4 Kaplan-Meier data og estimerte distribusjoner for PFS og OS brukt i modellen for T-DM1 vs TrastVin**

Figur 5 Kaplan-Meier data og estimerte distribusjoner for PFS og OS brukt i modellen for T-DM1 vs Kap



#### 4.1.7 Bivirkninger

Bivirkninger omtales i kapittel 4.1.8 om nyttevekter og i kapittel 4.1.9 om kostnader.

#### 4.1.8 Nyttvekter/QALY-vekter

Livskvaliteten til pasientene under og etter selve behandlingen er et viktig aspekt av behandlingen. Roche bruker QALY-vekter (nyttvekter) for å gjenspeile forskjeller i livskvalitet i de ulike behandlingsfaser og helsestadier. Vektene er beregnet med utgangspunkt i Lloyd m. fl. (2006) sin analyse av helserelatert livskvalitet for ulike stadier av sykdommen og ulike bivirkninger av behandlingen (13).

Ved å ta utgangspunkt i data for respons, progresjon og bivirkninger kan Lloyds modell brukes for å beregne spesifikke QALY-verdier for populasjonen i hver av armene for forskjellige behandlingsresultater.

Hvordan pasientene responderte på behandlingen ble for T-DM1 og LapKap estimert fra EMILIA. For TrastVin og Kap alene ble dette estimert ved hjelp av den indirekte sammenligning med T-DM1.

Bivirkninger ble for T-DM1 og LapKap estimert fra EMILIA. For TrastVin (TrastKap) og Kap alene ble disse estimert fra studien GBG26 (10).

QALY-vekter brukt i hovedanalysen vises i Tabell 4.

Tabell 4 Nyttevekter knyttet til definerte helsetilstander

Helsestadium	QALY-vekt
Progresjonsfri - T-DM1	0,803
Progresjonsfri - LapKap	0,762
Progresjonsfri - TrastVin	0,746
Progresjonsfri – Kap alene	0,748
Progresjon	0,532

#### 4.1.9 Kostnader (input data)

##### Direkte kostnader

Legemiddelkostnadene (AUP eks mva) brukt i analysen er gjengitt under.

- **T-DM1 (inkl. LIS rabatt):** [redacted] kr (100 mg), [redacted] kr (160 mg)
- **Kapcitabin:** 439 kr (150 mg), 2714 kr (500 mg)
- **Lapatinib (inkl. LIS rabatt):** 5198 kr (250 mg)
- **Trastuzumab (inkl. LIS rabatt):** 4418 (150 mg)
- **Vinorelbine (inkl. LIS rabatt):** 1628 kr (500 mg)

Pris for T-DM1 er inkludert Roche sin planlagte rabatt til LIS på [redacted] for 160 mg og [redacted] for 100 mg.

Legemiddelkostnadene (AUP eks mva) for en syklus på tre uker er gjengitt under. Roche har i hovedanalysen beregnet kostnadene uten svinn, og det er disse kostnadene som oppgis under.

Tabell 5 Legemiddelkostnad for en syklus på tre uker (eksklusiv svinn)

Legemiddelkostnad for en syklus på tre uker (eksklusiv svinn)	AUP eks mva
T-DM1 100mg	[redacted] NOK
Kapcitabin 1000mg/kg- 150mg and 500mg tablets	2.310 NOK
Kapcitabin 1250mg/kg- 150mg and 500mg tablets	2.943 NOK
Lapatinib - 250mg	6.498 NOK
Startdose Trastuzumab 8mg/kg	16.520 NOK
Vedlikeholdsdose Trastuzumab 6mg/kg	12.390 NOK
Vinorelbin 35mg/m <sup>2</sup>	197 NOK

I tillegg inneholder modellen kostnader for administrasjon av legemidlene.

Modellen inkluderer kostnader for bivirkninger grad 3,4 og 5 med en insidens > 2 % fra EMILIA. Det er antatt at kostnad for behandling av bivirkninger er lik for alle komparatorene. Kostnader for bivirkninger har marginal betydning for de totale behandlingskostnadene.

**Tabell 6 Kostnader for bivirkninger (per pasient per måned)**

Bivirkning	Kostnad per pasient per måned		Kilde kostnad
	T-DM1	Komparator	
Diaré	0,37	10,68	Möller 2011 (14)
Palmar-plantar erytrodysestesi (Hånd-fot syndrom)	0	1,22	Roche eget estimat basert på kostnad for håndkrem
Trombocytopeni	217,51	2,25	Möller 2011 (14)
Totalt	217,88	14,15	

Modellen inneholder også kostnader for supportive care for progresjonsfri helsetilstand og kostnader for supportive care i progresjon. Behandlingskostnader i progresjon er ikke inkludert.

#### *Indirekte kostnader*

Produksjonstap knyttet til jobbfravær ved sykdom og behandling er ikke inkludert i analysen. Sykdommens natur og svært alvorlig syke pasienter gjør det ikke sannsynlig å anta stor forskjell mellom behandlingsalternativene.

## 4.2 Resultater

Resultatene vist i dette kapittelet er fra analysene til Roche. Legemiddelverket har gjort egne analyser basert på modellen til Roche. Disse resultatene vises i kapittel 6.

### 4.2.1 *Kostnadseffektivitet*

Tabell 7 viser resultatene i Roche sin hovedanalyse. Modellen er simulert deterministisk. Tallene er per pasient og er diskonterte med en rate på 4% per år. Pris for T-DM1 er inkludert Roche sin planlagte rabatt til LIS på █████ for 160 mg og █████ for 100 mg.

Tabell 7 Inkrementell kostnad per vunnet leveår og vunnet QALY (fra Roche sin analyse). Kostnadstallene er avrundete og i norske kroner.

	<b>T-DM1</b>	<b>LapKap</b>	<b>TrastVin</b>	<b>Kap</b>
Totale kostnader	■	262.513	284.601	138.811
Leveår	2,92	2,29	1,87	1,77
QALYs	1,86	1,41	1,13	1,03
		<b>T-DM1 vs LapKap</b>	<b>T-DM1 vs TrastVin</b>	<b>T-DM1 vs Kap</b>
Differanse totale kostnader		■	■	■
Differanse leveår		0,63	1,05	1,15
Differanse QALYs		0,44	0,73	0,82
<b>Kostnad per QALY</b>		■	■	■
<b>Kostnad per LYG</b>		■	■	■

#### 4.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Roche har utført enveis sensitivitetsanalyser og probabilistiske analyser. Den probabilistiske analysen gir en kostnad per QALY på over kr 800.000 i ■ % av simuleringene, og en kostnad per QALY på over kr 600.000 i ca. ■ % av simuleringene.

## 5 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE

### 5.1 Pasientpopulasjon i analysen

Analysen er basert på studiepopulasjonen i EMILIA, som etter Legemiddelverkets syn egner seg godt som grunnlag for analysen.

### 5.2 Intervensjon

Dosering av T-DM1 i modellen er i tråd med godkjent preparatomtale. Modellen er i samsvar med indikasjon og legemidlets plass i behandlingsforløpet for pasienter i Norge.

### 5.3 Komparator

Hovedkomparator i analysen fra Roche er TrastVin. I tillegg er det gjort analyser med LapKap og Kap alene som komparatorer.

Kliniske eksperter mener at TrastKap også er en aktuell behandling for denne pasientpopulasjonen, mens kapecitabin alene vurderes som en mindre aktuell behandling. Dette er i tråd med nasjonale behandlingsretningslinjer fra Helsedirektoratet.

Legemiddelverket mener derfor at relevante komparatorer er:

- TrastKap
- TrastVin
- LapKap

Det antas at T-DM1 i hovedsak vil være et alternativ til andre trastuzumab-baserte behandlinger, dvs. at TrastKap og TrastVin vurderes å være de viktigste komparatorene. Bruk av lapatinib har også blitt redusert etter at nye sammenlignende studier medførte at følgende tekst ble tatt inn i preparatomtalen: «Data har vist at Tyverb i enkelte settinger er mindre effektiv enn trastuzumab-baserte behandlingsregimer».

#### 5.4 Modellstruktur

Legemiddelverket vurderer modellstrukturen som relevant.

Kostnad pr QALY er ca. 100.000 NOK høyere i den probabilistiske (PSA) analysen enn i den deterministiske analysen. Legemiddelverket synes at denne differansen er noe høy, og at dette er en svakhet ved modellen. Roche forklarer denne forskjellen med at det er store konfidensintervaller rundt estimatene for nyttevekter samt usikkerhet med den indirekte sammenligningen for estimering av effekt i komparatorarmene. Det er derfor vanskelig å estimere usikkerheten i den deterministiske beregningen da vi ikke anser PSA-analysen som god nok. Dette betyr at vi mangler en mulighet til å bruke resultatene av PSA-analysen til å underbygge hvor robuste tallene i den deterministiske analysen er.

Som konsekvens bruker vi derfor tallene fra den deterministiske analysen i våre egne beregninger, men da med begrenset mulighet til å estimere usikkerheten.

#### 5.5 Analyseperspektiv

Legemiddelverket mener at et tidsperspektiv på 7 år, som er brukt i simuleringen til Roche, er for kort. Pasienter i EMILIA-studien er fulgt i median 19.1 måneder i T-DM1-armen og maksimum 3 år. Data for andre interim OS analyse viste en median OS på 30.9 måneder for T-DM1 og 25.1 måneder for LapKap. Dette gir en estimert 2 års overlevelsesrate på 64.7 % i T-DM1-armen. På bakgrunn av dette er en tidshorisont på 7 år antageligvis for kort. Legemiddelverket har tidligere valgt 15 år som tidsperspektiv i lignende vurderinger. Denne tidsperioden ligger noe nærmere en forventet maksimal OS for denne pasientgruppen.

## 5.6 Effekt- og helsenyttedata i modellen

### 5.6.1 Effekt

Effektestimater for T-DM1 og LapKap vurderes som relativt sikre. Disse er basert på EMILIA, som er en stor studie med god metodologisk kvalitet.

Effektestimater for komparatorerne TrastVin og Kap i modellen er hentet fra indirekte sammenligninger (se kapittel 2.4). TrastVin er antatt å ha lik effekt som TrastKap.

Den indirekte sammenligning utført av Roche indikerer at LapKap er bedre enn TrastKap. Dette er ikke vist i kliniske studier. Tvert i mot har direkte sammenlignende studier vist bedre effekt av trastuzumab enn lapatinib (11). Legemiddelverket fester derfor ikke lit til de effektestimaterne som er brukt for TrastVin i modellen. Se kapittel 3.2 for Legemiddelverkets vurdering av den indirekte sammenligningen.

*I egne beregninger har Legemiddelverket derfor antatt at TrastKap og TrastVin har samme effekt som vist for LapKap i EMILIA.*

Denne antagelsen er forbundet med usikkerhet, men er basert på en totalvurdering av dokumentasjonen i den systematiske oversikten til Roche:

- Selv om den indirekte sammenligningen indikerer bedre effekt av LapKap enn TrastKap, er det ikke statistisk signifikant forskjell mellom disse alternativene.
- I CEREBEL er effekt og sikkerhet av TrastKap og LapKap sammenlignet direkte. I subgruppen som tidligere var behandlet med trastuzumab – og som derfor vurderes som mest sammenfallende med populasjonen som er aktuell for T-DM1 – var det ingen statistisk forskjell i median PFS og median OS mellom TrastKap og LapKap. CEREBEL var ekskludert fra basecase av den indirekte sammenligningen.
- På bakgrunn av resultatene fra bl.a. CEREBEL ble det funnet nødvendig å sende brev til helsepersonell og oppdatere preparatomtalen til lapatinib (Tyverb) med informasjon om at lapatinib-baserte regimer er mindre effektive enn trastuzumab-baserte regimer i enkelte behandlingssituasjoner (11, 12).

Det synes derfor rimelig å anta at TrastKap i hvert fall har like god effekt som LapKap, og ikke dårligere effekt enn LapKap slik Roche har antatt i sin analyse.

Vi har videre gjort samme antagelse som Roche om at TrastVin og TrastKap har lik effekt.



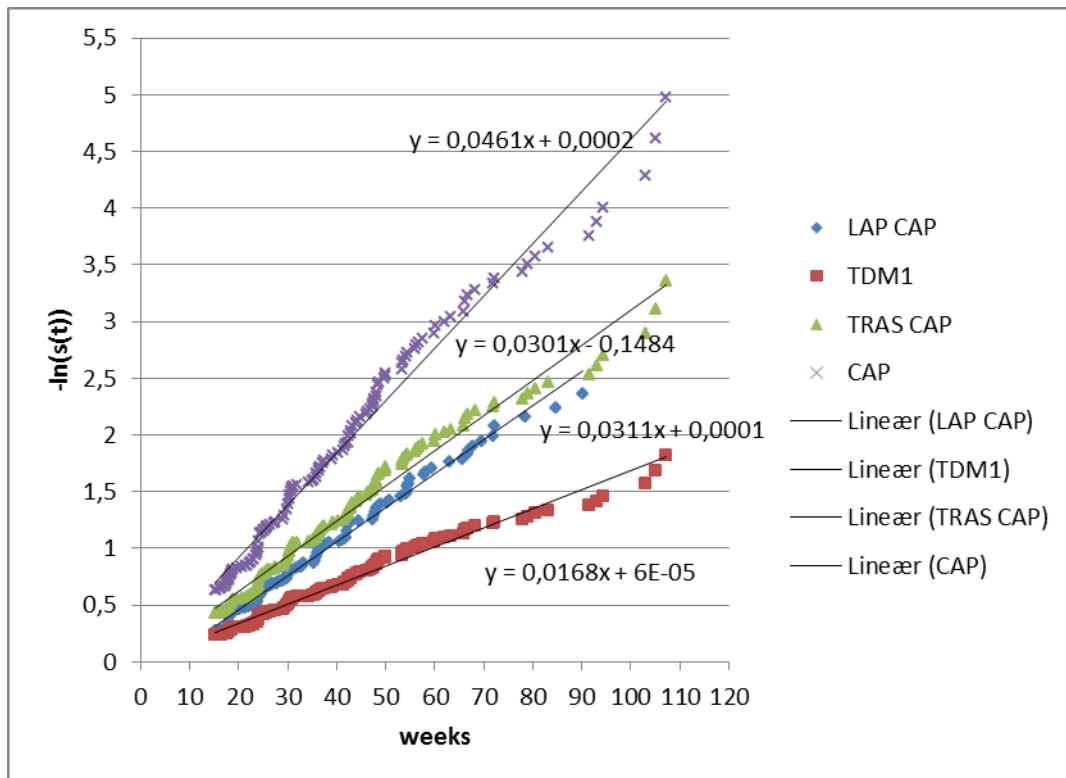
### 5.6.2 Parametrisk estimering av PFS og OS

Estimert overlevelse er sensitiv for type matematisk funksjon. Ved valg av kurvetilpasning vurderes gamma funksjonsform som mest relevant. Roche har redegjort for valg av kurvene med anerkjente statistiske metoder.

Valget av parametrisk modell er basert på antagelser om en underliggende risiko knyttet til den sykdomstilstanden man vurderer. Den vanligste antagelsen er at risikoen er sammenlignbar for alle pasienter i begge armer, den såkalte proportional hazard. AIC og BIC brukes som en bekreftelse på hvilken av estimeringsmodellene som er best. Ingen andre metoder er brukt og Roche diskuterer at valg basert på AIC/BIC ikke kunne bekreftes ved visuell inspeksjon av kurvene. I tillegg diskuterer Roche at det er usikkert om antagelsen om parallell hazard holder i dette tilfellet, og at det derfor er mulig at ingen av de testede funksjonene er korrekte, se kapittel 4.1.6.

Figur 6 viser kumulativ risiko over tid. Dette støtter tvilen om at risikoen er konstant over tid. Det er derfor usikkert om bruk av samme HR etter 72 uker - dvs. en antagelse om at effekten opprettholdes etter 72 uker - er korrekt. Modellen tillater bruk av to piecewise estimeringer som prøver å ta hensyn til en forandring i risiko over tid. Det er viktig å understreke at det er få pasienter igjen i datasettet etter 72 uker, og at det derfor er knyttet en viss usikkerhet også til denne tilnærmingen.

Figur 6 Kumulativ risiko plot



Sensitivitetsanalyser med piecewise funksjon viser at IKER øker med ca. 119.000 NOK i Roche sin basecase. Men jo lenger tidshorisont som brukes i modellen, jo mindre betydning har valg av piecewise versus gamma funksjon for IKER. Ved 15 års tidshorisont øker IKER med ca. 46.000 NOK ved bruk av piecewise funksjon.

### 5.6.3 Livskvalitetsdata

Livskvalitetsvektene synes rimelige og er basert på akseptabel metode.

I formelen til Lloyd er imidlertid ikke alle bivirkninger av behandlingene mulig å ta med, kun diaré/oppkast og Palmar plantar syndrom. Dette er en begrensning ved analysen, men vurderes å være av mindre betydning for resultatet.

Ved antagelse om lik effekt i komparatorarmene innebærer dette at også bivirkninger settes likt i de ulike armene, dvs. som for LapKap i EMILIA. Komparatorene har ulik bivirkningsprofil, så dette er en forenkling som ikke stemmer med klinisk praksis. Bivirkninger har imidlertid begrenset betydning for resultatene av analysen.

## 5.7 Kostnadsdata

### 5.7.1 Svinn

I basecase til Roche er det forutsatt at rester i ett hetteglass gis til neste pasient slik at det ikke blir svinn av legemiddel. Legemiddelverket legger til grunn at legemiddel til overs fra en pasient ikke benyttes til annen pasient, i henhold til god klinisk praksis og kvalitetshensyn.

Bruk av hele hetteglass per pasient vil, alt annet likt, bidra til å øke IKER med ca 12.000 NOK (opprinnelig modell T-DM1 vs TrastVin), og er ikke av stor betydning for IKER.

Vi har regnet ut legemiddelkostnad for planlagt dose med svinn per 3 ukers syklus per pasient i Tabell 8. Administrasjonskostnad er også tatt med.

Tabell 8 Kostnad per 3 uker syklus/pasient

Kostnad per 3 uker syklus/pasient				
	T-DM1	LapKap	TrastKap	TrastVin
Legemiddelkostnad		8.450	15.209*	13.580
Administrasjonskostnad	2.228	947	2.929	2.929
<b>Totalt</b>		<b>9.397</b>	<b>18.138</b>	<b>16.509</b>

\*Utregning av trastuzumab: Kun kostnad for vedlikeholdsdose på 6 mg/kg (ikke tatt med kostnad for startdose på 8 mg/kg).

### 5.7.2 *Subkutan trastuzumab*

Herceptin (trastuzumab) injeksjonsvæske, som administreres ved subkutan injeksjon, ble markedsført i desember 2013. Det forventes en overgang fra intravenøs til subkutan trastuzumab pga. enklere og raskere administrering. I tillegg til reduserte administrasjonskostnader er også legemiddelkostnaden lavere for subkutan injeksjon enn for intravenøs infusjon i de fleste tilfeller (avhenger av pasientvekt og beregning av svinn).

Legemiddelverket ba Roche om å gjøre en sensitivitetsanalyse der en andel av pasientene i komparatorarmen får subkutan injeksjon av trastuzumab i stedet for intravenøs infusjon. IKER øker med ca. 17.000 – 35.000 NOK hvis 50 % - 100 % av pasientene i komparatorarmen bruker subkutan trastuzumab (opprinnelig modell T-DM1 vs TrastVin). Dette er altså ikke av stor betydning for IKER.

### 5.7.3 *Biotilsvarende trastuzumab*

Det er vanskelig å anslå når biotilsvarende trastuzumab kommer på markedet i Norge, og hvordan prisutviklingen da vil bli. Patentet i Europa går ut 28. juli 2014. Foreløpig er det ikke registrert søknader om markedsføringstillatelse i EMA (European Medicines Agency).

Dette har betydning for IKER. Vi ser at IKER øker med ca. 60.000 – 100.000 NOK hvis det blir en prisreduksjon på 30 – 50 % på trastuzumab (opprinnelig modell T-DM1 vs TrastVin).

## 5.8 Kostnader etter progresjon

I progrediert stadium har Roche i opprinnelig analyse lagt inn en kostnad på 759 NOK per uke til laboratorietester, radiologi, sykehusinnleggelse og kliniske konsultasjoner. Legemiddelverket mener det er sannsynlig at mange pasienter vil få tilbud om annen behandling etter progresjon på T-DM1. Behandlingsalternativer som brukes i andrelinje i dag – eksempelvis LapKap, TrastKap og TrastVin - kan bli forskjøvet til tredje linje og senere dersom T-DM1 tas i bruk i andrelinje. Det vil si at T-DM1 antagelig vil komme inn som et tillegg i dagens behandlingslinjer.

Legemiddelverket ba derfor om en analyse der behandlingskostnader i progrediert stadium er inkludert. Roche økte kostnadene i progrediert stadium til 2.347 NOK per uke. Dette er basert på en antagelse om at ca 50 % av pasientene som kommer fra 1. og 2. linje vil få videre behandling med LapKap. Dette øker IKER med ca 65.000 NOK (i opprinnelig modell T-DM1 vs TrastVin).

Legemiddelverket mener at behandlingskostnader i progrediert stadium kan være høyere enn anslått av Roche. Dette fordi T-DM1 som nevnt over antas å komme inn som et tillegg i dagens behandlingslinjer, og ikke som en erstatning for noe av dagens behandling. I så fall vil dette gi en ytterligere økning av IKER, og kan være av stor betydning for resultatet.

## 5.9 Sensitivitetsberegninger

Etter Legemiddelverkets vurdering har Roche i hovedsak gjort relevante sensitivitetsanalyser. Som påpekt i kapittel 5.4 er imidlertid ikke PSA-analysen god nok til å underbygge hvor robuste resultatene i den deterministiske analysen er.

Legemiddelverket har i tillegg utført sensitivitetsanalyser for svinn, subkutan vs intravenøs trastuzumab, biotilsvarende trastuzumab og kostnader etter progresjon.

## 6 LEGEMIDDELVERKETS EGNE BEREGNINGER

Legemiddelverket har gjort egne analyser der forutsetningene er de samme som i hovedanalysen til Roche, bortsette fra følgende:

- Komparatorer: TrastVin, TrastKap og LapKap.  
TrastKap og TrastVin vurderes å være de viktigste komparatorene.
- Effekt av TrastKap og TrastVin settes lik effekt av LapKap vist i EMILIA
- Behandlingskostnader i progrediert stadium er inkludert (2347 NOK per uke)
- Antatt svinn av legemiddel, dvs. at pasienter ikke deler hetteglass
- Oppdatert pris for kapecitabin (trinnspris gjeldende fra 01-07-2014)
- Tidshorisont på 15 år

Tabell 9 Legemiddelverkets beregninger. Tallene er i norske kroner og per pasient.

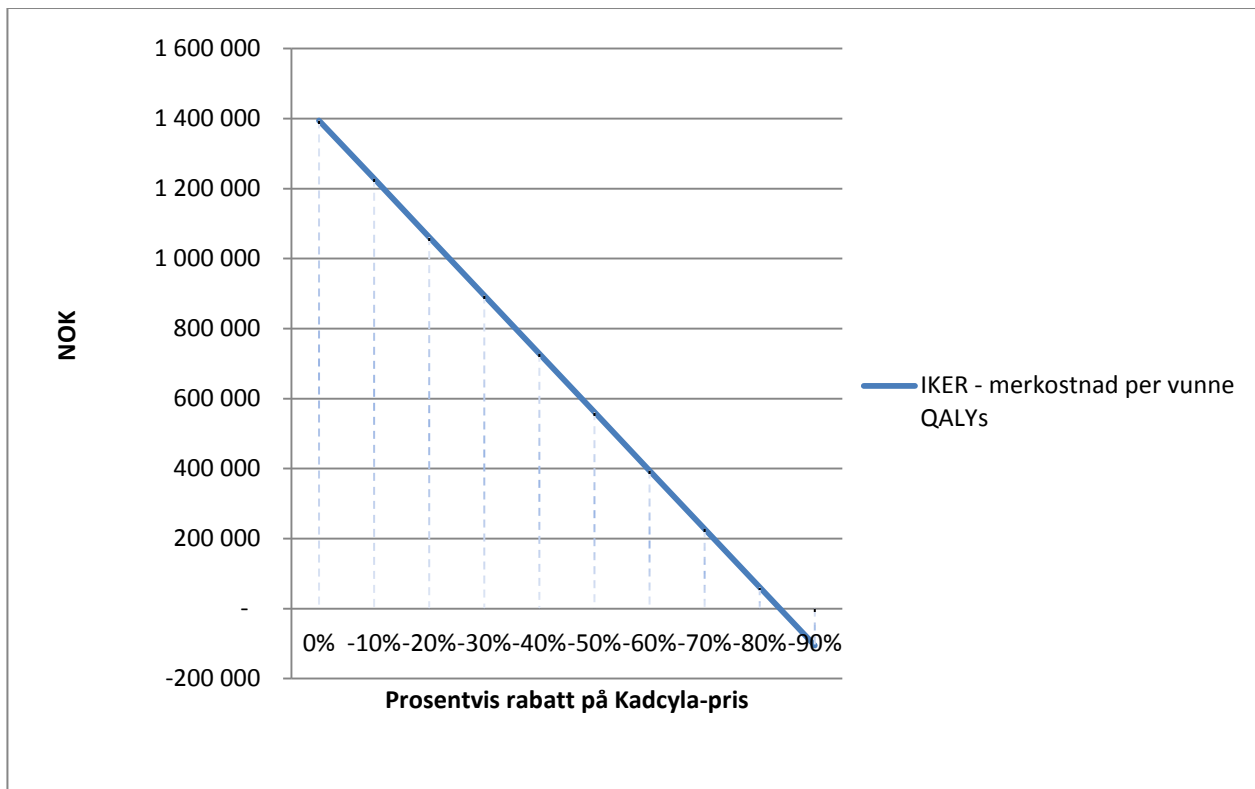
Gamma – planned dose including wastage				
	T-DM1	LapKap	TrastVin	TrastKap
Totale kostnader	██████████	370.163	498.587	508.575
Leveår	3,10	2,35	2,35	2,35
QALYs	1,96	1,45	1,45	1,45
		T-DM1 vs LapCap	T-DM1 vs TrastVin	T-DM1 vs TrastKap
Differanse totale kostnader		██████████	██████████	██████████
Differanse leveår		0,76	0,76	0,76
Differanse QALYs		0,51	0,51	0,51
<b>Kostnad per QALY</b>		██████████	██████████	██████████
<b>Kostnad per LYG</b>		██████████	██████████	██████████

I disse beregningene er pris for T-DM1 inkludert Roche sin planlagte rabatt til LIS på [REDACTED] for 160 mg og [REDACTED] for 100 mg.

Med dagens pris og uten prisrabatt har T-DM1 en merkostnad per vunnet QALY på om lag 1,4 millioner NOK sammenlignet med TrastVin og TrastKap.

Legemiddelverket har for analysen T-DM1 vs. TrastVin gjort beregninger for ulike prisnivåer for T-DM1. Ved å variere prisen på T-DM1 kan en se hvordan merkostnad per vunnet QALY endrer seg i takt med dette. Figuren under viser en direkte sammenheng mellom eventuelle prisrabatter på T-DM1 (X-aksen) og merkostnad per vunnet QALY i NOK (Y-aksen).

Figur 7 IKER ved prosentvis rabatt på dagens Kadcylla-pris



## 7 LEGEMIDDELVERKETS DISKUSJON

T-DM1 har vist en klinisk relevant effekt for pasienter som ellers har en dårlig prognose, dvs. pasienter med HER2-positiv LABK/MBK som har fått tilbakefall etter behandling med trastuzumab og taxan. Dokumentasjon for effekt bygger på kliniske data fra randomiserte kontrollerte studier med god metodologisk kvalitet.

Den største svakheten med den kliniske dokumentasjonen er at data i all hovedsak er begrenset til EMILIA-studien der T-DM1 er sammenlignet med LapKap. Overførbarheten av resultater fra

denne studien til norsk klinisk praksis vurderes imidlertid å være god. For andre aktuelle sammenligningsalternativer, som TrastKap og TrastVin, finnes det ikke direkte sammenlignende studier. Legemiddelverket fester ikke lit til resultatene fra den indirekte sammenligningen utført av Roche som indikerer at LapKap er bedre enn TrastKap. I egne beregninger har Legemiddelverket derfor antatt at TrastKap og TrastVin har samme effekt som vist for LapKap i EMILIA. Dette er også en antagelse som er forbundet med usikkerhet, men er basert på direkte sammenlignende studier av lapatinib og trastuzumab.

Legemiddelverket har vurdert modellen brukt i analysen som relevant, og vurderer analyseresultatene til Roche som relativt godt dokumenterte. Det er usikkerhet knyttet til flere av parameterne selv om de i utgangspunktet er plausibelt anslått. Eksempelvis vil parametrisk estimering av PFS og OS utover oppfølgingsperioden i klinisk studie alltid innebære usikkerhet. En svakhet ved modellen er at PSA-analysen ikke er god nok til å underbygge hvor robuste resultatene i den deterministiske analysen er.

Med dagens pris og uten prisrabatt har T-DM1 en merkostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) sammenlignet med standard trastuzumab kombinasjonsbehandling på om lag 1,4 millioner NOK. Med prisrabatt på ██████ for 160 mg og ██████ for 100 mg har T-DM1 en merkostnad per vunne QALY på om lag ██████ millioner NOK. Dette er høyere enn det som vanligvis regnes for kostnadseffektiv behandling.

Momenter som kan bidra til at kostnadseffektiviteten er dårligere enn beregnet:

- Behandlingskostnader i progrediert stadium kan være høyere
- Biotilsvarende trastuzumab kommer på markedet i Norge, og medfører en prisreduksjon på trastuzumab
- Overgang fra intravenøs til subkutan trastuzumab med tilhørende lavere behandlingskostnader
- Valg av sammenligningsalternativ (LapKap)

Momenter som kan bidra til at kostnadseffektiviteten er bedre enn beregnet:

- Ytterligere prisrabatt på T-DM1

Det må påpekes at denne vurderingen er avgrenset til bruk av T-DM1 i monoterapi til pasienter som tidligere har fått trastuzumab og taxan. Dette er imidlertid et terapiområde som er i endring. Dersom pertuzumab blir tatt i bruk i 1. linje, kan dette påvirke effekt og kostnadseffektivitet av T-DM1 i 2. linje. Det pågår også en studie av pertuzumab og T-DM1 i kombinasjon hos tidligere ubehandlede pasienter.

## 8 BUDSJETTKONSEKVENSER

Roche har estimert budsjettvirkningen for år 1-5 etter markedsføringstillatelse basert på antagelsen om at T-DM1 vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene og implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet.

**Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling**

Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med T-DM1 i de første fem årene er presentert i Tabell 10. Kliniske eksperter mener at dette anslaget er realistisk. Vi antar ingen nye pasienter i 2. linje på grunn av innføring av T-DM1.

**Tabell 10 Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Kadcyla over den neste femårs-perioden**

	2014	2015	2016	2017	2018
TOTAL	40	78	92	99	109

Tabell er hentet fra Roche helseøkonomiske analyse

TrastVin er vurdert å være representativ for dagens standardbehandling.

Inkrementelle kostnader grunnet behandling med T-DM1 vs TrastVin:

**Tabell 11 Inkrementelle behandlingstkostnader per pasient med Kadcyla vs standard behandling**

	Kadcyla	Standard care (TrastVin)
Treatment duration ~ mean time in PFS in line with estimates from the health economic model	1,12 yrs	0,86 yrs
Treatment duration in weeks	58,26 weeks	44,72 weeks
Treatment costs per week (NOK, AUP inkl mva)	████████	5239,26
Total mean drug related treatment costs per patient (NOK, AUP inkl mva)	████████	234.299
Incremental treatment cost per patient with Kadcyla vs. standard care (NOK, AUP inkl mva)		████████

Pris for T-DM1 er inkludert Roche sin planlagte rabatt til LIS på ██████ for 160 mg og ██████ for 100 mg.

I Legemiddelverkets egne beregninger i den helseøkonomiske analysen antar vi bedre effekt av TrastVin enn det Roche gjorde i sin analyse. Vi bruker derfor et høyere anslag for gjennomsnittlig tid i PFS i tråd med disse estimatene, dvs. at behandlingsvarigheten for komparator blir noe lenger enn i Roche sin beregning.

De estimerte budsjettvirkninger av behandling med T-DM1 ifølge disse forutsetningene er presentert i Tabell 12.

**Tabell 12 Forventet budsjettvirkning av Kadcykla innen HER2 positiv 2. linjebehandling og senere behandling av pasienter med metastatisk brystkreft.**

	2014	2015	2016	2017	2018
Number of patients on Kadcykla treatment	40	78	92	99	109
Incremental treatment cost per patient with Kadcykla (NOK, PRP incl VAT)	■	■	■	■	■
Estimated total budget consequences of treatment with Kadcykla per year (million NOK, PRP incl VAT)	■	■	■	■	■

Det kan tenkes at behandlingsalternativer som brukes i 2. linje i dag kan bli forskjøvet til 3. linje og senere dersom T-DM1 tas i bruk i 2. linje. Det vil si at T-DM1 antagelig vil komme inn som et tillegg i dagens behandlingslinjer, og ikke som en erstatning. Et slikt scenario gir en budsjettvirkning på ca ■ millioner NOK. Dette vil være å anse som et worst case scenario.

#### Konklusjon budsjettkonsekvenser:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med T-DM1 vil ha en total budsjettkonsekvens på ■ – ■ millioner NOK inkl mva i det femte budsjettåret.

Når biotilsvarende trastuzumab kommer på markedet i Norge vil estimat for budsjettkonsekvens øke ytterligere.

Statens legemiddelverk, 18-08-2014

Kristin Svanqvist (e.f.)  
seksjonssjef

Kirsti Hjelme  
Anja Schiel  
Marianne Rolstad  
Saksbehandlere



## **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 behandlingmessige 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 foretrenges 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 *sensitivitetsanalyse* 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.

## REFERANSER

1. Fakta om kreft. Brystkreft. Kreftregisteret; Available from: <http://www.kreftregisteret.no/no/Generelt/Fakta-om-kreft-test/Brystkreft-Alt2/>.
2. Arneberg F. Measuring the level of severity in pharmaco-economic analysis, Masteroppgave UiO. 2012; Available from: <https://www.duo.uio.no/bitstream/handle/10852/30279/MasterxxArneberg.pdf?sequence=1>.
3. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft. Helsedirektoratet; 02/2014; Available from: <http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-av-pasienter-med-brystkreft/Publikasjoner/IS-2169-Nasjonalt-handlingsprogram-brystkreft.pdf>.
4. Preparatomtale Kadcylla. Statens legemiddelverk; Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/no\\_NO/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002389/WC500158593.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002389/WC500158593.pdf).
5. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. The New England journal of medicine. 2012;367(19):1783-91. Epub 2012/10/02.
6. Krop IE, Kim SB, Gonzalez-Martin A, LoRusso PM, Ferrero JM, Smitt M, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. The lancet oncology. 2014;15(7):689-99. Epub 2014/05/06.
7. CEREBEL i ClinicalTrials.gov. 20. februar 2014; Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00820222?term=trastuzumab+lapatinib+CNS&rank=1>.
8. Martin M, Bonnetterre J, Geyer CE, Jr., Ito Y, Ro J, Lang I, et al. A phase two randomised trial of neratinib monotherapy versus lapatinib plus capecitabine combination therapy in patients with HER2+ advanced breast cancer. Eur J Cancer. 2013;49(18):3763-72. Epub 2013/08/21.
9. Cameron D, Casey M, Press M, Lindquist D, Pienkowski T, Romieu CG, et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. Breast cancer research and treatment. 2008;112(3):533-43. Epub 2008/01/12.
10. von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, Maass N, Cufer T, de Jongh FE, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2009;27(12):1999-2006. Epub 2009/03/18.
11. Kjære helsepersonell-brev. TYVERB (lapatinib). Desember 2012; Available from: [http://www.legemiddelverket.no/Bivirkninger/helsepersonell-brev/helsepersonell-brev\\_utsendt/Documents/2012/Tyverb\\_Kj%c3%a6re%20helsepers%20brev\\_7des2012\\_Final.pdf](http://www.legemiddelverket.no/Bivirkninger/helsepersonell-brev/helsepersonell-brev_utsendt/Documents/2012/Tyverb_Kj%c3%a6re%20helsepers%20brev_7des2012_Final.pdf).
12. Preparatomtale Tyverb. Statens legemiddelverk; 10. juni 2013; Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/no\\_NO/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000795/WC500044957.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000795/WC500044957.pdf).
13. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. British journal of cancer. 2006;95(6):683-90. Epub 2006/09/13.

14. Moller J, Nicklasson L, Murthy A. Cost-effectiveness of novel relapsed-refractory multiple myeloma therapies in Norway: lenalidomide plus dexamethasone vs bortezomib. *Journal of medical economics*. 2011;14(6):690-7. Epub 2011/09/07.