

# Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2017\_034

Neratinib (Nerlynx) til forlengnet adjuvant behandling av voksne pasienter i tidlig stadium av hormonreseptorpositiv HER2-overuttrykt/forsterket brystkreft, som fullførte adjuvant behandling med trastuzumab for mindre enn ett år siden

Vurdering av innsendt dokumentasjon

23-05-2020

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. I tillegg vurderes alvorlighetsgrad. 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 relativ effekt, kostnader, kostnadseffektivitet, alvorlighetsgrad og budsjettkonsekvenser.

Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis. 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. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport med utredning av de tre prioriteringskriteriene vurderer beslutningstaker (Beslutningsforum) kostnad-effektbrøken opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen.

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

## OPPSUMMERING

---

### Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Nerlynx (neratinib). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Nerlynx i henhold til bestilling: «ID2017\_034 Neratinib (Nerlynx) til behandling av voksne pasienter i tidlig stadium av hormonreseptorpositiv, HER2-overuttrykt/forsterket brystkreft, som fullførte adjuvant behandling med trastuzumab for mindre enn ett år siden» og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Pierre Fabre Pharma Norden.

### Bakgrunn

Nerlynx er et legemiddel som kan gis for å redusere risiko for tilbakefall hos pasienter med tidlig brystkreft som er HER2-positiv og hormonreseptorpositiv. Nerlynx gis etter operasjon og behandling med trastuzumab, og er såkalt forlenget adjuvant behandling. Nerlynx er tabletter som tas en gang daglig i ett år. Det er usikkert hvor mange pasienter som vil være aktuelle for behandling med Nerlynx i Norge, men en klinisk ekspert Legemiddelverket har vært i kontakt med anslår at det kan være rundt 10–20 nye pasienter hvert år.

### Effektdokumentasjon

Effekten av Nerlynx ved forlenget adjuvant behandling av voksne pasienter i tidlig stadium av hormonreseptorpositiv, HER2-overuttrykt brystkreft som fullførte adjuvant behandling med trastuzumab for mindre enn ett år siden er dokumentert gjennom den dobbelblindede, randomiserte, placebokontrollerte fase III-studien ExteNET, hvor forlenget adjuvant behandling med Nerlynx ble sammenlignet med placebo. I studien ExteNET er det vist at forlenget adjuvant behandling med Nerlynx kan gi en liten reduksjon i tilbakefall av brystkreft, sammenlignet med placebo. Det er foreløpig ikke dokumentert i hvilken grad forlenget adjuvant behandling med Nerlynx fører til lengre overlevelse. Overlevelsesdata fra ExteNET-studien vil ikke foreligge før om flere år.

### Alvorlighet og helsetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at hormonreseptorpositiv, HER2-positiv brystkreft i tidlig stadium for denne populasjonen som i dag ikke mottar noen forlenget adjuvant behandling har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 2 kvalitetsjusterte leveår.

### Kostnadseffektivitet

I analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, med dagens legemiddelpriser (maks AUP) er merkostnad for forlenget adjuvant behandling med Nerlynx sammenlignet med ingen forlenget adjuvant behandling (placebo):

- 740 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).
- 630 000 NOK per vunnet leveår.

Den innsendte helseøkonomiske analysen er basert på svært umodne studiedata. Selv om pasientene i ExteNET-studien har vært fulgt opp over lang tid (median 5,2 år), er dette en pasientpopulasjon med generelt gode prognoser som fører til at det har vært relativt få tilfeller av sykdomstilbakefall og død i observasjonsperioden. Effektfordelen som er vist for Nerlynx er beskjeden, og det er usikkert hvor lenge den vil vare og om den kan føre til økt overlevelse. Pierre Fabre har derfor vært nødt til å supplere den helseøkonomiske modellen med flere antagelser for å kunne modellere hele forløpet til pasientene. Dette resulterer i en betydelig grad av usikkerhet i den helseøkonomiske analysen. Legemiddelverket har gjort en rekke endringer i framskrivningen av behandlingseffekten av neratinib som har vesentlig innvirkning på resultatet av den helseøkonomiske analysen.

### **Budsjettkonsekvenser**

Legemiddelverket har estimert at budsjettvirkningen som følge av kun legemiddelkostnader av Nerlynx og komparator i forlenget adjuvant setting (med maks AUP) vil være om lag 9,6 millioner NOK inkl. mva i det femte budsjettåret. Budsjettkonsekvensene for spesialisthelsetjenestens totale budsjett (med maks AUP) vil være om lag 7,4 millioner NOK inkl. mva i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

## 3-SIDERS SAMMENDRAG

---

### Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Nerlynx (neratinib). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Nerlynx i henhold til bestilling: «ID2017\_034 Neratinib (Nerlynx) til behandling av voksne pasienter i tidlig stadium av hormonreseptorpositiv, HER2-overuttrykt/forsterket brystkreft, som fullførte adjuvant behandling med trastuzumab for mindre enn ett år siden» og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Pierre Fabre Pharma Norden.

### Pasientgrunnlag i Norge

Om lag 3 500 tilfeller av brystkreft diagnostiseres i Norge hvert år. Rundt 13 % av disse har HER2-positiv sykdom, og rundt 50 % av disse igjen er i tillegg hormonreseptorpositive (HR+), som tilsvarer nærmere 250 nye tilfeller av HER2-positiv, HR+ brystkreft hvert år. Ifølge en klinisk ekspert Legemiddelverket har vært i kontakt med vil forlenget adjuvant behandling med neratinib kun være aktuelt for pasienter med økt sannsynlighet for tilbakefall av sykdommen og som av ulike årsaker ikke er egnet for adjuvant behandling med pertuzumab i kombinasjon med trastuzumab og kjemoterapi, dvs. pasienter som får adjuvant behandling med kun trastuzumab i kombinasjon med kjemoterapi. Klinikeren anslår at det kan være snakk om rundt 10–20 nye pasienter hvert år, men dette estimatet er noe usikkert.

### Alvorlighet og prognosetap

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

Legemiddelverket har beregnet at HR+, HER2-positiv brystkreft i tidlig stadium for denne populasjonen som i dag ikke mottar noen aktiv behandling i forlenget adjuvant setting har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 2 kvalitetsjusterte leveår.

### Behandling i norsk klinisk praksis

Tidlig brystkreft defineres av at sykdommen er begrenset til brystet, med eller uten spredning til regionale lymfeknuter, samt fravær av metastatisk sykdom. Tidlig brystkreft er potensielt kurerbar ved kirurgisk fjerning av brystsvulsten, og eventuelt aksillære (nærliggende) lymfeknuter. Adjuvant medikamentell behandling gis etter kirurgi og ev. strålebehandling med den hensikt å fjerne eventuelle gjenværende kreftceller. Adjuvant behandling av pasienter med HER2-positiv brystkreft i dag består av trastuzumab og kjemoterapi, med eventuelt tillegg av pertuzumab dersom det er påvist lymfeknutemetastaser. Det fins i dag ingen etablert behandling for disse pasientene i forlenget adjuvant setting.

### Effektdokumentasjon

Effekten av neratinib ved forlenget adjuvant behandling av pasienter med HER2-positiv, HR+ brystkreft i tidlig stadium er dokumentert gjennom den dobbeltblindede, randomiserte fase III-studien ExteNET, hvor forlenget adjuvant behandling med neratinib ble sammenlignet med placebo. Denne studien utgjør også hovedgrunnlaget for den innsendte helseøkonomiske analysen. Etter en median oppfølgingstid på 5,2 år ble det demonstrert at forlenget adjuvant behandling med neratinib førte til statistisk signifikant reduksjon i andel pasienter som opplevde invasivt lokoregionalt eller fjernmetastatisk tilbakefall eller død (uansett årsak) blant studiepopulasjonen med HER2-positiv og HR+ brystkreft, som hadde fullført adjuvant behandling med trastuzumab for mindre enn ett år siden (HR: 0,58 95 % KI: 0,41–0,82;  $p=0,002$ ). På dette tidspunktet hadde 90,8 % av pasientene i neratinib-armen ikke opplevd en hendelse, mot 85,7 % i placeboarmen. Resultatene fra studien er på nåværende tidspunkt svært umodne, og det foreligger foreløpig ikke resultater fra det sekundære endepunktet totaloverlevelse.

### Sikkerhet

Den hyppigst rapporterte bivirkningen ved behandling med neratinib er diaré. I ExteNET-studien ble diaré (uansett grad) observert hos 94,5 % av pasientene i neratinib-armen, mot 33,5 % av pasientene i placeboarmen. Alvorlig diaré assosiert med neratinib inntraff i hovedsak tidlig i behandlingsforløpet, i gjennomsnitt 6 dager etter behandlingsstart, og var den hyppigste årsaken til at pasientene i neratinib-armen enten reduserte den daglige dosen, hadde doseopphold, eller avbrøt behandlingen permanent. På grunn av dette anbefales det i preparatomtalen til neratinib at pasienten bør instrueres til å starte profylaktisk behandling med legemiddel mot diaré sammen med den første dosen av neratinib, og opprettholde regelmessig dosering av legemidlet mot diaré i løpet av de første 1–2 månedene av behandlingen med neratinib.

### Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn er de samme som i base case analysen til Pierre Fabre, bortsett fra følgende:

- Endring fra proporsjonal hasard til individuell parametrisering for det primære endepunktet invasiv sykdomsfri overlevelse (iDFS).
- Endring fra splinebasert Weibull 1 knute for iDFS til Gompertz for placebo iDFS og generalisert gamma for neratinib iDFS.
- Endring fra vedvarende neratinib mereffekt til avtagende mereffekt fra 5 år til ingen mereffekt ved 7 år.
- Endring av den månedlige overgangssannsynligheten fra remisjon til metastatisk sykdom fra 0.76 % til 0.16 % (tilsvarer at ca. 42 % av pasientene i remisjonsstadiet vil oppleve fjernmetastatisk sykdom i løpet av modellens tidshorisont).
- Endring av startalder til pasientene i modellen fra 51,2 år til 52 år.
- Endring av diskonteringsraten i modellen til 3% fra og med år 41 til år 58.
- Fjerning av ekspedisjonsgebyr for neratinib på 440 kroner.
- Bivirkningskostnader endret fra britiske til norske enhetspriser.
- Redusering av antall behandlingssykluser ved lokalt tilbakefall fra 37 til 18 sykluser.

- Redusering av andel pasienter som progredierer fra første til andre behandlingslinje ved metastatisk brystkreft fra 100 % til 95 %.
- Inkludering av kostnader for kirurgi, mastektomi og post-operativ stråling etter lokalt tilbakefall.
- Inkludering av kostnader forbundet med svinn av neratinib.

Resultatene fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig (heretter hovedanalysen) er følgende:

Tabell 1: Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse. Basert på maks AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Neratinib	Placebo	Differanse
Totale kostnader (NOK)	670 630	380 210	290 421
Totale QALYs	13,96	13,57	0,39
Totale leveår	17,28	16,82	0,46
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			744 205
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			629 759

Merkostnad for forlenget adjuvant behandling med neratinib sammenliknet med ingen forlenget adjuvant behandling (dagens standardbehandling) ved å bruke maksimalpriser (maks AUP) er:

- 740 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).
- 630 000 NOK per vunnet leveår.

Merkostnad per vunnet QALY ved forlenget adjuvant behandling med neratinib sammenlignet med ingen forlenget adjuvant behandling beregnet med rabatterte priser (LIS-AUP) for alle legemidler som inngår i analysen vil fremkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp.

Pierre Fabres base case analyse avviker fra den Legemiddelverket mener er mest sannsynlig. Resultatene i denne analysen er gjengitt i tabellen under.

Tabell 2: Resultater fra firmaets analyse. Basert på maks AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Neratinib	Placebo	Differanse
Totale kostnader (NOK)	655 878	519 945	135 934
Totale QALYs	14,06	13,31	0,75
Totale leveår	17,36	16,48	0,89
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			180 881
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			153 576

### **Budsjettkonsekvenser**

#### Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser fra Legemiddelverkets hovedanalyse har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Nerlynx (neratinib) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 9,6 millioner NOK inkl. mva i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

#### Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett:

Basert på data og antagelser fra Legemiddelverkets hovedanalyse har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Nerlynx (neratinib) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 7,4 millioner NOK inkl. mva i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens budsjetter beregnet med LIS AUP vil fremkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp.

### **Legemiddelverkets vurdering**

I denne metodevurderingen har Legemiddelverket beregnet en merkostnad per vunne QALY på om lag 740 000 NOK ved forlenget adjuvant behandling med neratinib sammenlignet med placebo. Den innsendte helseøkonomiske analysen er basert på svært umodne studiedata. Selv om pasientene i ExteNET-studien har vært fulgt opp over lang tid (median 5,2 år), er dette en pasientpopulasjon med generelt gode prognoser og det har vært relativt få tilfeller av sykdomstilbakefall og død. Behandling med neratinib er i tillegg assosiert med en ikke ubetydelig bivirkningsbyrde, spesielt i form av diaré.

Det foreligger i dag ikke resultater fra det sekundære endepunktet totaloverlevelse, og det anslås at dette ikke vil foreligge før om flere år. Pierre Fabre har derfor vært nødt til å supplere den helseøkonomiske modellen med flere antagelser for å kunne modellere hele forløpet til pasientene. Dette resulterer i en betydelig grad av usikkerhet i den helseøkonomiske analysen.



## INNHALDSFORTEGNELSE

---

FORORD.....	2
OPPSUMMERING .....	3
3-SIDERS SAMMENDRAG .....	5
INNHALDSFORTEGNELSE .....	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 HER2+, HR+ TIDLIG BRYSTKREFT.....	15
1.4.1 <i>Behandling med neratinib</i> .....	15
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i> .....	15
1.4.3 <i>Komparator</i> .....	16
<b>2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT .....</b>	<b>17</b>
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER .....	17
<b>3 PICO.....</b>	<b>22</b>
3.1 PASIENTPOPULASJON .....	22
3.2 INTERVENSJON .....	24
3.3 KOMPARATOR .....	26
3.4 UTFALLSMÅL .....	27
3.4.1 <i>Effekt</i> .....	27
3.4.2 <i>Bivirkninger</i> .....	42
3.4.3 <i>Helsenytt/helsetap</i> .....	45
<b>4 ØKONOMISK ANALYSE .....</b>	<b>50</b>
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER .....	50
4.1.1 <i>Analyseperspektiv</i> .....	51
4.1.2 <i>Kostnader (input data)</i> .....	52

4.2	RESULTATER.....	59
4.2.1	<i>Firmaets base caseanalyse</i> .....	59
4.2.2	<i>Legemiddelverkets hovedanalyse</i> .....	59
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i> .....	61
4.2.4	<i>Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio</i> .....	63
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	64
6	OPPSUMMERING .....	65
	REFERANSER.....	68
	APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER .....	70
	APPENDIKS 2: BUDSJETTBEREGNINGER.....	74
	<i>Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling</i> .....	74
	<i>Estimat av kostnadsutviklingen</i> .....	74
	<i>Budsjettvirkning</i> .....	76
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT.....	78

## LOGG

<b>Bestilling:</b>	ID2017_034: Neratinib (Nerlynx) til forlenget adjuvant behandling av voksne pasienter i tidlig stadium av hormonreseptorpositiv HER2-overuttrykt/forsterket brystkreft, som fullførte adjuvant behandling med trastuzumab for mindre enn ett år siden.
<b>Forslagstiller:</b>	Statens legemiddelverk
<b>Legemiddelfirma:</b>	Pierre Fabre
<b>Preparat:</b>	Nerlynx
<b>Virkestoff:</b>	Neratinib
<b>Indikasjon:</b>	Nerlynx er indisert for forlenget tilleggsbehandling av voksne pasienter i tidlig stadium av hormonreseptorpositiv HER2-overuttrykt/forsterket brystkreft, som fullførte tilleggsbehandling med trastuzumab for mindre enn ett år siden.
<b>ATC-nr:</b>	L01X E45

### Prosess

Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	28-02-2017
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	11-11-2019
Klinikere kontaktet for første gang	10-02-2020
Sykehusinnkjøp kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	06-02-2020
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	14-01-2020
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	02-03-2020
Rapport ferdigstilt:	23-05-2020
Saksbehandlingstid:	194 dager hvorav 48 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 146 dager.
Saksutredere:	Maria Lexberg Morten Søndena Kristie van Lieshout Randi Krontveit Mathyn Vervaart
Kliniske eksperter:	Anna Barbro Sætersdal

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.

## ORDLISTE

---

AIC	Akaike informasjonskriterium
APT	Absolutt prognosetap
AUC	Arealet under kurven
AUP	Apotekenes utsalgspris
BIC	Bayesiansk informasjonskriterium
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CI	Konfidensintervall
CNS	Sentralnervesystem
CUA	Cost-utility analyse
DCO	Data cut-off
DDFS	Fjernmetastatisk sykdomsfri overlevelse
DFS-DCIS	Sykdomsfri overlevelse, inkludert ductal carcinoma in situ
DRG	Diagnoserelaterte grupper
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D-3L	EuroQol 5 dimensjoner, 3 nivåer
FACT-B	Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast Cancer
HER2	Human epidermal vekstfaktor 2
HR	Hazard ratio
HRQoL	Helserelatert livskvalitet
HR+	Hormonreseptorpositiv
ICER/IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
iDFS	Invasiv sykdomsfri overlevelse
ITT	Intention to treat
IV	Intravenøs
KM	Kaplan Meier
KOL	Key opinion leader
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
MT	Markedsføringstillatelse
MVA	Merverdiavgift
NBCG	Norsk Bryst Cancer Gruppe
NHS	National Health Services
NOK	Norske kroner
OS	Totaloverlevelse
PDRS	Overlevelse etter fjernmetastase
PFS	Progresjonsfri overlevelse
QALY	Kvalitetsjusterte leveår
RCT	Randomisert kontrollert studie
SC	Subkutan
TTDR	Tid til fjernmetastatisk tilbakefall
TKI	Tyrosinkinasehemmer

# 1 BAKGRUNN

---

## 1.1 PROBLEMSTILLING

I metodevurderingen vurderes de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av neratinib (Nerlynx) til forlenget adjuvant behandling av voksne pasienter i tidlig stadium av hormonreseptorpositiv, HER2-overuttrykt/forsterket brystkreft, som fullførte adjuvant behandling med trastuzumab for mindre enn ett år siden.

Neratinib fikk innvilget europeisk markedsføringstillatelse (MT) i august 2018, med indikasjonen «indisert for forlenget tilleggsbehandling av voksne pasienter i tidlig stadium av hormonreseptorpositiv, HER2-overuttrykt/forsterket brystkreft, som fullførte tilleggsbehandling med trastuzumab for mindre enn ett år siden» (1). Den opprinnelig søkte indikasjonen var noe videre enn den som ble endelig godkjent, da den omfattet forlenget adjuvant behandling av pasienter med HER2-positiv brystkreft i tidlig stadium som hadde mottatt tidligere adjuvant behandling med trastuzumab (2). Neratinib fikk imidlertid avslag av EMA på MT-søknaden i februar 2018, i hovedsak som følge av liten observert effektstørrelse mht. å forhindre tilbakefall av brystkreft, samt en ikke ubetydelig bivirkningsbyrde, spesielt i form av diaré (3). Etter en reeksamineringsprodsedyre i CHMP<sup>1</sup> ble det likevel besluttet at en MT kunne innvilges, men da til en mer avgrenset pasientpopulasjon enn ved den opprinnelige søknaden, dvs. at pasientene i tillegg til å være HER2-positive også måtte være hormonreseptorpositive (HR+), samt at adjuvant behandling med trastuzumab måtte være fullført for mindre enn ett år siden (4). Endelig MT ble imidlertid vedtatt mot et såkalt «divergent opinion», signert av 11 av medlemmene i CHMP (2).

I den innsendte helseøkonomiske analysen er neratinib sammenlignet med placebo (ingen behandling) i en kostnad-per-QALY-analyse.

## 1.2 BRYSTKREFT

Brystkreft er den hyppigste formen for kreft hos kvinner. I 2018 ble 3 568 kvinner diagnostisert med brystkreft i Norge (5). 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. Human epidermal vekstfaktorreseptor-2 (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 HER2-rettet behandling med trastuzumab ble tatt i bruk. Ett års adjuvant behandling med trastuzumab i tillegg til kjemoterapi har vist betydelige effekter både på sykdomsfrioverlevelse og totaloverlevelse (6). Til tross for dette estimeres det at om lag 25 % av pasientene med HER2-positiv brystkreft opplever tilbakefall eller død innen 10 år etter initiering av adjuvant behandling. Hormonreseptorstatus har også innvirkning

---

<sup>1</sup> Committee for Medicinal Products for Human Use: EMAs vitenskapelige komité for legemidler til mennesker.

på sykdomsprognosen ved HER2-positiv brystkreft, hvor HR-negativ sykdom er assosiert med høyere risiko for tidlig tilbakefall, mens HR-positiv sykdom vanligvis karakteriseres av relativt konstant risiko for tilbakefall over tid (7).

Denne metodevurderingen omfatter forlenget adjuvant behandling av pasienter med HER2-positiv, hormonreseptorpositiv (HR+) tidlig brystkreft hvor adjuvant trastuzumab-behandling ble avsluttet for mindre enn et år siden. Tidlig brystkreft defineres av at sykdommen er begrenset til brystet, med eller uten spredning til regionale lymfeknuter, samt fravær av metastatisk sykdom. Tidlig brystkreft er potensielt kurerbart ved kirurgisk fjerning av brystsvulsten, og eventuelt aksillære (nærliggende) lymfeknuter (8). 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 (6).

### Pasientgrunnlag

Det anslås at om lag halvparten av brystkreftpasientene som er HER2-positiv er også hormonreseptorpositive. I 2018 er det rapportert at 13 % av brystkrefttilfellene i Norge er HER2-positiv, som medfører at omtrent 6–7 % av de norske brystkreftpasientene er både HER2-positiv og HR+ (9), som tilsvarer omtrent 250 pasienter hvert år i Norge. Pierre Fabre Pharma anslår at om lag 284 kvinner vil bli diagnostisert med tidlig HER2-positiv, HR-positiv brystkreft i Norge in 2020, og at 231 av disse vil være aktuelle for forlenget adjuvant behandling med neratinib. Ifølge en klinisk ekspert Legemiddelverket har vært i kontakt med, vil forlenget adjuvant behandling med neratinib imidlertid kun være aktuelt for pasienter som har økt risiko for tilbakefall, og som i tillegg ikke har vært egnet for å motta adjuvant behandling med pertuzumab i tillegg til trastuzumab. Det er vanskelig å tallfeste det nøyaktige antallet pasienter, men klinikeren estimerer pasientgrunnlaget for forlenget adjuvant behandling med neratinib til omtrent 10–20 pasienter hvert år.

### 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 voksne pasienter i tidlig stadium av hormonreseptorpositiv, HER2-overuttrykt/forsterket brystkreft, som fullførte tilleggsbehandling med trastuzumab for mindre enn ett år siden. Nærmere omtale finnes i Appendiks 1: Alvorlighetsberegninger.

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 2 QALYs.

## 1.4 ADJUVANT BEHANDLING AV HER2+, HR+ TIDLIG BRYSTKREFT

### 1.4.1 Behandling med neratinib

#### Indikasjon

Neratinib er indisert for forlenget tilleggsbehandling av voksne pasienter i tidlig stadium av hormonreseptorpositiv, HER2-overuttrykt/forsterket brystkreft, som fullførte tilleggsbehandling med trastuzumab for mindre enn ett år siden.

#### Virkningsmekanisme

Neratinib bindes til HER2-respetoren på tumorceller, og hemming av HER2 signalveier stopper cellevekst og medfører celledød.

#### Dosering

Anbefalt dose av neratinib er 240 mg (seks 40 mg tabletter) tatt oralt én gang daglig kontinuerlig i ett år. Neratinib skal tas sammen med mat, fortrinnsvis om morgenen. Pasienter bør starte behandling i løpet av 1 år etter avsluttet behandling med trastuzumab.

#### Bivirkninger

Sikkerheten av neratinib har blitt undersøkt hos mer enn 1400 pasienter i en fase III-studie hos pasienter med HER2-positiv brystkreft der neratinib ble brukt etter avsluttet adjuvant trastuzumab-behandling.

De vanligste bivirkningene fra studien var diaré, kvalme, fatigue, oppkast, magesmerter, utslett, nedsatt appetitt, smerter i øvre del av magen, stomatitt og muskelspasmer. De vanligste grad 3–4 bivirkningene var diaré (grad 3; 36,9 % og grad 4; 0,2 %) og oppkast (grad 3; 3,4 % og grad 4; 0,1 %).

Diaré er blitt rapportert under behandling med neratinib og kan være alvorlig og forbundet med dehydrering. Av den grunn bør pasienter instrueres til å starte profylaktisk behandling med legemiddel mot diaré sammen med neratinib. Preparatomtalen gir retningslinjer for å holde tilbake doser eller seponere neratinib ved diaré (og andre bivirkninger).

Se preparatomtalen til Nerlynx for en nærmere beskrivelse (1).

### 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 mai 2019 (6). Selv om lokal behandling (kirurgi med/uten stråleterapi) av brystkreft har en kurativ intensjon, vil likevel en andel av pasientene oppleve tilbakefall av sykdommen. Risikoen for senere metastaser etter kun lokal behandling øker med økende tumorstørrelse, ved lymfeknutespredning og økende antall affiserte lymfeknuter. Men også pasienter med små tumorer uten lymfeknutemetastaser kan utvikle fjernspredning. Adjuvant medikamentell behandling gis derfor etter kirurgi og evt.

strålebehandling med den hensikt å fjerne eventuelle gjenværende kreftceller, for å redusere risikoen for tilbakefall (6).

I handlingsprogrammet anbefales det at pasienter med HR+ sykdom og HER2-overekspresjon i utgangspunktet bør motta adjuvant behandling med trastuzumab i kombinasjon med kjemoterapi (taxan) etter lokal behandling av brystkreft. Behandlingen med trastuzumab bør pågå i 12 måneder. Det vil også være aktuelt at pasientene får samtidig endokrin behandling (tamoksifen eller aromatasehemmer, avhengig av menopausal status) og eventuelt zoledronsyre (kun ved postmenopausal status) (6).

I juni 2019 ble neoadjuvant og adjuvant behandling med pertuzumab i kombinasjon med trastuzumab og kjemoterapi til pasienter med tidlig HER2-positiv brystkreft besluttet innført til i spesialisthelsetjenesten. Denne kombinasjonen er kun innført til pasienter med lymfeknutepositiv brystkreft (10). Denne behandlingen er på nåværende tidspunkt ikke inkludert i de gjeldene behandlingsretningslinjene, men NBCG anbefaler at denne legemiddelkombinasjonen tilbys som neoadjuvant/adjuvant behandling til pasienter med lokalavansert brystkreft (stadium III), og pasienter med stadium II-sykdom med lymfeknutemetastaser (11).

I henhold til godkjent preparatomtale skal neratinib brukes til forlenget adjuvant behandling av pasienter med HR+, HER2-positiv brystkreft som har fullført adjuvant behandling med trastuzumab for mindre enn ett år siden.

### **1.4.3 Komparator**

Ettersom det i dag ikke er noen annen behandling som er godkjent til forlenget adjuvant behandling etter trastuzumab for den aktuelle pasientpopulasjonen, mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er placebo (ingen behandling).



## **2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT**

---

Dokumentasjonsgrunnlaget som lå til grunn for godkjenning av markedsføringstillatelsen for neratinib er i hovedsak fra den dobbeltblindede, randomiserte, placebokontrollerte fase III-studien ExteNET.

Dokumentasjon fra den åpne fase II-studien CONTROL ble i tillegg brukt som støtte for anbefaling om bruk av profylaktisk anti-diarebehandling ved behandling med neratinib i den endelige preparatomtalen. Den innsendte helseøkonomiske analysen bygger i hovedsak på data fra disse to studiene.

Pierre Fabre har utført et systematisk litteratursøk for å identifisere andre kliniske studier av neratinib til forlenget adjuvant behandling av pasienter med HER2+, HR+ brystkreft i tidlig stadium. Kun den ovennevnte studien ExteNET ble identifisert i dette litteratursøket. Et separat systematisk litteratursøk ble utført for å identifisere publiserte metodevurderinger av HER2+ brystkreft i tidlig stadium.

### **2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER**

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen:

Tabell 3: Oversikt over relevante innsendte studier.

<b>Studie</b>	<b>ExteNET (12, 13)</b>	<b>CONTROL</b>
<b>Design</b>	Fase III, placebokontrollert randomisert, dobbelt-blindet, multisenter, 3 deler	Fase II, multisenter, åpen studie.
<b>Populasjon</b>	Voksne kvinner med HER2-positiv brystkreft i tidlig stadium, som var sykdomsfrie etter gjennomført adjuvant behandling med trastuzumab og kjemoterapi i løpet av de siste to årene	Voksne med HER2-positiv brystkreft som har fullført adjuvant behandling med trastuzumab, eller som har opplevd bivirkninger som resulterte i tidlig behandlingsavslutning, i løpet av de siste to årene
<b>Intervensjon</b>	Neratinib 240 mg peroralt daglig i 12 måneder (n=1 420)	Alle pasientene fikk neratinib 240 mg peroralt daglig i 12 måneder, samt profylaktisk loperamid i én eller to 28-dagers behandlingscykluser, deretter ved behov  <u>Loperamid-kohorten:</u> Profylaktisk loperamid i to sykluser, deretter ved behov (n=137)  <u>Budesonid-kohorten:</u> Budesonid 9 mg daglig peroralt i én syklus, i kombinasjon med loperamid i to sykluser som beskrevet over (n=64)  <u>Kolestipol-kohorten:</u> Kolestipol 2 g daglig i én syklus, i kombinasjon med loperamid i én syklus som beskrevet over (n=120)
<b>Komparator</b>	Placebo (n=1 420)	Neratinib uten obligatorisk loperamid (ExteNET historisk komparator) (n=1 420)
<b>Primære utfallsmål</b>	iDFS	Forekomst av diaré grad $\geq 3$ under behandling med neratinib
<b>Sekundære utfallsmål</b>	DFS-DCIS, DDFS, TTDR, CNS-tilbakefall, OS, sikkerhet, EQ-5D-3L, FACT-B	Forekomst av alvorlige bivirkninger og andre bivirkninger av særlig interesse, insidens, varighet og alvorlighet av diaré

iDFS = invasiv sykdomsfri overlevelse; DFS-DCIS = sykdomsfri overlevelse, inkludert ductal carcinoma in situ; DDFS = fjernmetastatisk sykdomsfri overlevelse; TTDR = tid til fjernmetastatisk tilbakefall; CNS = sentralnervesystem; OS = totaloverlevelse; EQ-5D-3L = EuroQol 5 dimensjoner, 3 nivåer; FACT-B = Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast Cance

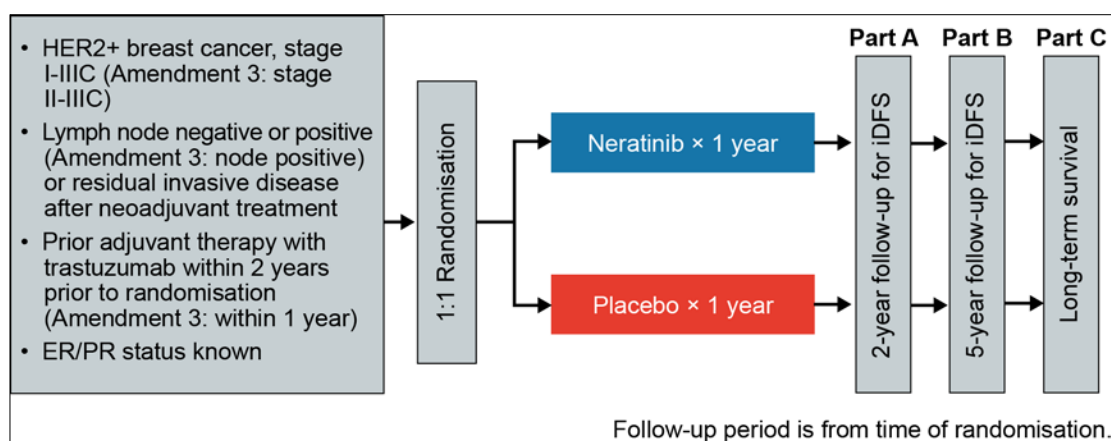
## Pågående studier

Pierre Fabre opplyser at begge studiene listet i tabellen over fortsatt pågår, med ytterligere datakutt forventet i løpet av de kommende årene.

## Innsendt klinisk dokumentasjon

### ExteNET

Den innsendte helseøkonomiske analysen bygger i hovedsak på studien ExteNET. Dette var en multisenter, dobbelblindet, randomisert, kontrollert studie, som undersøkte effekten av forlenget adjuvant behandling med neratinib sammenlignet med placebo. Studien inkluderte voksne kvinner med HER2-positiv brystkreft i tidlig stadium, som hadde gjennomført adjuvant behandling med trastuzumab i løpet av de siste to årene før randomisering. I forbindelse med MT-prosessen ble imidlertid den godkjente indikasjonen innskrenket til å kun omfatte en subgruppe av totalpopulasjonen i ExteNET; de som i tillegg hadde hormonreseptorpositiv sykdom, og som hadde fullført adjuvant behandling med trastuzumab for mindre enn ett år siden – heretter omtalt som EMA-label-populasjonen. Denne subgruppen utgjorde rett under halvparten av det totale antallet studiepasienter i ExteNET, med 670 og 664 pasienter i henholdsvis neratinib- og placeboarmen. Studien hadde et tredelt studiedesign, hvor del A og B utgjør henholdsvis 2- og 5-årsoppfølging av resultater for det primære endepunktet invasiv sykdomsfri overlevelse (iDFS). Del C av studien er fortsatt pågående, og skal gi langtidsresultater for totaloverlevelsen (OS) blant studiepopulasjonen (se Figur 1).



Figur 1: Studiedesign i ExteNET.

Det ble gjort flere større endringer i studieprotokollen underveis som hadde innvirkning på studiedesignet. De viktigste protokollendringene som ble gjennomført er oppsummert i Tabell 4.

Tabell 4: Protokollendringer i ExteNET med innvirkning på studiedesign.

	<b>Original protocol 29 Apr 2009 (Wyeth)</b>	<b>Amendment 3 25 Feb 2010 (Pfizer)</b>	<b>Amendment 9 14 Oct 2011 (Pfizer)</b>	<b>Amendment 13 Oct 2013 (Puma)</b>
Planned sample size	3,850	3,300	2,840 (recruitment was stopped)	2,840
Patient population for the primary analysis	ITT < 2 years from trastuzumab Node positive or negative	Amended ITT < 1 year from trastuzumab Node positive	Amended ITT < 1 year from trastuzumab Node positive	ITT restored to per-protocol primary objective < 2 years from trastuzumab Node positive or negative
Primary endpoint	iDFS	iDFS	iDFS	iDFS
Planned analyses	iDFS events: First interim analysis: 135 Second interim analysis: 236 Final: 337 90% power to detect a difference in iDFS if the hazard ratio was 0.70 in favour of neratinib	No prespecified target iDFS events 90% power to detect a difference in iDFS if the hazard ratio was 0.713 in favour of neratinib	No prespecified target iDFS events 83% power to detect a difference in iDFS if the hazard ratio was 0.667 in favour of neratinib	No prespecified target iDFS events 88% power to detect a difference in iDFS if the hazard ratio was 0.667 in favour of neratinib
Follow-up time (years)	5	5	2	Primary: 2 Descriptive: 5
Secondary endpoint (OS analysis)	Analysis at the 5-year follow-up	Analysis at DFS and 5-year follow-up	Analysis at the 2-year follow-up	Primary analysis at 248 events

Abbreviations: DFS, disease-free survival; iDFS, invasive disease-free survival; ITT, intention to treat; OS, overall survival.

## CONTROL

CONTROL er en pågående, åpen, fase II-studien, som undersøker effekten av forskjellige anti-diare-strategier i å redusere forekomsten og varigheten av neratinib-assosiert diaré. Dokumentasjon fra CONTROL ble brukt som støtte for anbefaling om bruk av profylaktisk anti-diarebehandling ved behandling med neratinib i den endelige preparatomtalen. Resultater fra loperamid-kohorten i CONTROL benyttes til å modellere frekvens, varighet og antall episoder av diaré i den helseøkonomiske analysen.

## **Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon**

Legemiddelverket mener at ExteNET i utgangspunktet er velegnet som dokumentasjonsgrunnlag for en helseøkonomisk analyse. Legemiddelverket vil imidlertid påpeke at flere av protokollendringene i studien kan være av betydning for den helseøkonomiske analysen. Endring 3 medførte endring i inklusjonskriteriene, til å kun omfatte pasienter med lymfeknutepositiv sykdom, men dette ble imidlertid reversert i endring 13. Det kan ikke utelukkes at disse endringene har innvirkning på overførbareheten av studiepopulasjonen til den aktuelle pasientpopulasjonen i norsk klinisk praksis, da det kan ha ført til en

overrepresentasjon av pasienter med lymfeknutepositiv sykdom. Endring 9 reduserte oppfølgingstiden for det primære endepunktet iDFS fra 5 til 2 år, men også dette ble reversert i endring 13. Dette medførte at studiepopulasjonen måtte gi nytt samtykke til studiedeltakelse, og resulterte i at om lag 25 % av studiepopulasjonen trakk seg fra studien etter to år. Disse pasientene ble sensurert i analysen av resultatene fra studien, og det kan ikke utelukkes at dette til en viss grad vil forstyrre langtidsresultatene for endepunktet iDFS. Legemiddelverket vurderer at dette er et usikkerhetsmoment i den helseøkonomiske analysen. Endring 13 medførte også at den primære OS-analysen ble endret fra å være tidsbestemt til å være drevet av antall hendelser. Ettersom det forhåndsdefinerte antallet hendelser (248 dødsfall) fortsatt ikke er nådd i studien, foreligger det ikke data fra OS-analysen. Dette resulterer i at langtidsekstrapoleringen av effektdata fra studien til bruk i den helseøkonomiske analysen i større grad må baseres på antakelser. Legemiddelverket vil likevel påpeke at selv om OS-analysen hadde blitt utført i henhold til opprinnelig protokoll (dvs. etter 5 års oppfølging) ville disse resultatene vært svært umodne. Legemiddelverket mener dette er et vesentlig usikkerhetsmoment i den helseøkonomiske analysen.

Observerte resultater fra CONTROL benyttes kun til å modellere bivirkningen diaré i Pierre Fabres base case. Dette er ytterligere beskrevet og diskutert i kapittel 3.4.2.

*Legemiddelverket mener den innsendte dokumentasjonen er tilstrekkelig som dokumentasjonsgrunnlag for en helseøkonomisk analyse.*

## 3 PICO<sup>2</sup>

---

### 3.1 PASIENTPOPULASJON

#### Norsk klinisk praksis

I henhold til preparatomtalen er forlenget adjuvant behandling med neratinib aktuelt for pasienter med HER2-positiv, HR+ brystkreft i tidlig stadium og som har avsluttet adjuvant behandling med trastuzumab for mindre enn ett år siden. Tidlig brystkreft defineres av at sykdommen er begrenset til brystet, med eller uten spredning til regionale lymfeknuter, samt fravær av metastatisk sykdom. Tidlig brystkreft er potensielt kurerbart ved kirurgisk fjerning av brystsvulsten, og eventuelt aksillære (nærliggende) lymfeknuter (8). I perioden 2014–2018 var medianalder på diagnosetidspunktet for pasienter med brystkreft (uansett stadium) 62 år (5).

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

ExteNET inkluderte pasienter (ITT-populasjonen) med HER2-positiv tidlig brystkreft som hadde avsluttet adjuvant trastuzumabbehandling for mindre enn to år siden og som var sykdomsfrie. Hvis pasientene hadde mottatt tidligere neoadjuvant behandling (kjemoterapi med eller uten neoadjuvant trastuzumab) måtte de i tillegg ha gjenværende invasiv kreft i bryst og/eller aksilla (armhulen) etter fullført neoadjuvant behandling.

Pasientene ble randomisert 1:1 til å motta forlenget adjuvant behandling med enten neratinib eller placebo. Randomiseringen stratifiserte pasientene etter følgende faktorer:

- Hormonreseptorstatus: HR+ vs. HR-
- Lymfeknutestatus: 0–3 vs. 4 eller flere positive lymfeknuter
- Tidligere behandling med trastuzumab: administrert samtidig med kjemoterapi vs. sekvensielt (dvs. etter fullført behandling med kjemoterapi)

Imidlertid er godkjent markedsføringstillatelse for neratinib (EMA-label populasjonen) smalere: pasienter med HER2+, HR+ brystkreft som har fullført adjuvant behandling med trastuzumab for mindre enn ett år siden. Legemiddelverket fokuserer derfor heretter bare på EMA-label populasjonen.

Baseline karakteristika for EMA-label populasjon er vist i tabellen under.

---

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

Tabell 5: Baseline pasientkarakteristika ExteNET, EMA-label populasjon (HER2+, HR+ og avsluttet trastuzumab behandling for mindre enn ett år siden). Kilde: Pierre Fabre Pharma

Characteristic	Label Population	
	Neratinib (n = 670)	Placebo (n = 664)
Age, years (median [range])	51 (25-83)	51 (23-78)
<b>Menopausal status at diagnosis, n (%)</b>		
Premenopausal	350 (52.2)	342 (51.5)
Postmenopausal	320 (47.8)	322 (48.5)
<b>Nodal status,<sup>a</sup> n (%)</b>		
Negative	130 (19.4)	125 (18.8)
1-3 positive nodes	339 (50.6)	334 (50.3)
≥ 4 positive nodes	201 (30.0)	205 (30.9)
<b>Previous trastuzumab regimen, n (%)</b>		
Given concurrently with chemotherapy	411 (61.3)	415 (62.5)
Given sequentially with chemotherapy	259 (38.7)	249 (37.5)
<b>T stage, n (%)</b>		
T1	218 (32.5)	209 (31.5)
T2	270 (40.3)	250 (37.7)
≥ T3	61 (9.1)	65 (9.8)
Unknown	121 (18.1)	140 (21.1)
<b>Prior neoadjuvant or adjuvant therapy,<sup>b</sup> n (%)</b>		
Trastuzumab	670 (100.0)	664 (100.0)
Anthracycline only	67 (10.0)	58 (8.7)
Anthracycline plus taxane	435 (64.9)	445 (67.0)
Taxane only	167 (24.9)	159 (23.9)
Neither anthracycline or taxane	1 (0.1)	2 (0.3)
Duration of prior adjuvant trastuzumab therapy, months (median [range])	11.4 (1.4-29.1)	11.4 (1.4-24.0)
<b>Concomitant endocrine therapy use for HR+ tumours,<sup>c</sup> n (%)</b>		
No	48 (7.2)	35 (5.3)
Yes	622 (92.8)	629 (94.7)
Anti-oestrogen only	325 (52.3)	294 (46.7)
Anti-oestrogen and aromatase inhibitor (sequential)	20 (3.2)	29 (4.6)
Aromatase inhibitor only	275 (44.2)	302 (48.0)
Non-anti-oestrogen or aromatase inhibitor	2 (0.3)	4 (0.6)

### Innsendt helseøkonomisk modell

Populasjonen i basecase til Pierre Fabre i den helseøkonomiske modellen er basert på EMA-label populasjonen i ExteNET. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen er vist i tabellen under.

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

Pasientkarakteristika i den helseøkonomiske modellen	
Startalder	51,2 år
Andel som mottar samtidig endokrin behandling	93,80 %
Kroppsoverflate	1,80 m <sup>2</sup>
Vekt	72,64 kg

Startalderen i modellen benyttes til å modellere dødelighet til pasientene som ikke dør som følge av kreftsykdommen, dvs. i henhold til den generelle dødeligheten i befolkningen. Alder er i tillegg knyttet til aldersjustering av nyttevektene til pasientene i modellen, med gradvis reduserte nyttevekter jo eldre pasientene i modellen blir (se kapittel 3.4.3). De øvrige variablene i tabellen over benyttes til å beregne legemiddelkostnader for henholdsvis endokrin behandling og legemidler i påfølgende behandlingslinjer som doseres etter kroppsoverflate eller vekt.

### Legemiddelverkets vurdering

Neratinib ble i ExteNET ikke testet på pasienter som tidligere hadde mottatt adjuvant behandling med pertuzumab i tillegg til trastuzumab, ettersom adjuvant pertuzumab ikke var et tilgjengelig behandlingsoalternativ ved oppstart av studien. Ifølge en klinisk ekspert Legemiddelverket har vært i kontakt med, vil imidlertid forlenget adjuvant behandling med neratinib i hovedsak kun være aktuelt for pasienter som av ulike årsaker ikke har mottatt adjuvant pertuzumab i kombinasjon med trastuzumab. Videre vil neratinib ifølge klinisk ekspert være aktuell for pasienter med høyere risiko for tilbakefall enn gjennomsnittet og med N2 status. Klinikeren vurderer derfor EMA label-populasjonen i ExteNET som representativ for den andelen av den norske pasientpopulasjonen som er mest aktuell for behandling med neratinib, ettersom studiepopulasjonen ikke hadde fått tillegg av adjuvant pertuzumab før oppstart av forlenget adjuvant behandling, en betydelig andel (omtrent 80 %) var lymfeknutepositiv og pasienter som hadde fått tidligere neoadjuvant behandling måtte ha gjenværende invasiv kreft i bryst og/eller aksilla (armhulen) etter fullført neoadjuvant behandling.

Ifølge klinisk ekspert vil oppstart av behandling med neratinib skje samtidig som trastuzumab avsluttes. I henhold til tidligere metodevurderinger med lignende pasientpopulasjon (14) vil startalder for behandling med neratinib dermed være 52 år. Legemiddelverket har derfor satt alder i modellen til 52 år i sine analyser.

## 3.2 INTERVENSJON

### Norsk klinisk praksis

Pasienter med HER2+, HR+ brystkreft får (neo)adjuvant behandling med trastuzumab og kjemoterapi i norsk klinisk praksis i dag, med eventuelt tillegg av pertuzumab dersom sykdommen er lokalavansert eller det er påviste lymfeknutemetastaser. Hormonterapi blir vanligvis gitt i tillegg til dette. I henhold til godkjent preparatomtale, skal neratinib gis som forlenget adjuvant behandling til pasienter som har fullført adjuvant behandling med trastuzumab for mindre enn ett år siden. Anbefalt dosering av neratinib



er 240 mg (seks tabletter á 40 mg) administrert daglig kontinuerlig i ett år. Doseendring av neratinib anbefales basert på individuell sikkerhet og toleranse. Håndtering av enkelte bivirkninger kan kreve doseopphold eller redusert daglig dosering. Ved vedvarende bivirkninger av grad 3, samt bivirkninger av grad 4, anbefales det permanent seponering av neratinib. Ettersom diaré er en hyppig rapportert bivirkning ved behandling med neratinib, er det anbefalt at pasientene instrueres til å starte profylaktisk behandling med legemiddel mot diaré sammen med første dose av neratinib, og opprettholder regelmessig dosering av antidiarélegemiddel de første 1–2 månedene av behandlingen med neratinib (1). Ifølge en klinisk ekspert Legemiddelverket har vært i kontakt med er peroral loperamid den mest aktuelle diaréprofylaksen i norsk klinisk praksis.

### **Innsendt klinisk dokumentasjon**

Pasientene i intervensjonsarmen i ExteNET fikk neratinib administrert i henhold til godkjent preparatomtale. Neratinib ble gitt oralt, 240 mg/dag (seks tabletter á 40 mg) kontinuerlig i 12 måneder med mindre pasientene fikk tilbakefall, alvorlige bivirkninger eller samtykke ble trukket tilbake. Ved bivirkninger kunne den daglige dosen neratinib reduseres – først til 200 mg, så 160 mg og så til 120 mg/dag hvis tidligere reduksjon ikke medførte bedring. Hvis den laveste dosen fortsatt ikke ble tolerert eller ved doseopphold på mer enn 3 uker, ble behandlingen avsluttet. Pasientene i ExteNET fikk ikke rutinemessig samtidig profylaktisk behandling mot diaré, slik som angitt i godkjent preparatomtale.

Gjennomsnittlig behandlingstid blant EMA-label-populasjonen i intervensjonsarmen i ExteNET var [REDACTED], og relativ doseintensitet var [REDACTED].

### **Innsendt helseøkonomisk modell**

I den helseøkonomiske modellen har Pierre Fabre lagt til grunn den anbefalte daglige doseringen fra preparatomtalen, samt at gjennomsnittlig behandlingstid og relativ doseintensitet tilsvarer det som ble observert blant EMA-label-populasjonen i intervensjonsarmen ExteNET, dvs. [REDACTED] og [REDACTED]. For å gjenspeile forventet bruk i klinisk praksis, har Pierre Fabre i tillegg lagt til grunn at pasientene i neratinib-armen i modellen får samtidig profylaktisk behandling mot diaré med loperamid de første 56 dagene av behandlingsperioden – men dette har kun innvirkning på ressursbruken i intervensjonsarmen. De totale legemiddelkostnadene for hele behandlingsforløpet med neratinib og loperamid inkluderes som en engangskostnad i den første syklusen av modellen.

### **Legemiddelverkets vurdering**

Legemiddelverket mener i utgangspunktet det er hensiktsmessig å basere behandlingstiden i den helseøkonomiske analysen på direkte observerte data fra den kliniske studien som utgjør grunnlaget for de sentrale effektdata i analysen. I denne saken er det imidlertid noe usikkerhet knyttet til overførbarheten av den observerte behandlingstiden og doseintensiteten i ExteNET til den norske pasientpopulasjonen, ettersom pasientene i den kliniske studien ikke rutinemessig startet profylaktisk behandling med antidiarélegemiddel samtidig med neratinib – noe som anbefales i godkjent preparatomtale. Diaré er den hyppigst rapporterte bivirkningen ved behandling med neratinib, og var den primære årsaken til dosereduksjon (25,5 %), doseopphold (31,6 %) og prematur behandlingsavslutning (16,2 %) i neratinib-armen i ExteNET. Legemiddelverket kan derfor ikke utelukke at oppstart med

profylaktisk behandling mot diaré samtidig som behandling med neratinib påbegynnes, dvs. i henhold til preparatomtalen, til en viss grad kan føre til at den gjennomsnittlige behandlingstid og/eller doseintensiteten blant pasienter i klinisk praksis kan være noe lengre/høyere enn det som ble observert i ExteNET. I så fall vil dette føre til de reelle behandlingstidene for pasienter som behandles med neratinib i klinisk praksis vil være noe høyere enn det som er estimert i Pierre Fabre sitt base case. Det er imidlertid vanskelig å si hvilken innvirkning en eventuelt forlenget gjennomsnittlig behandlingstid og/eller høyere doseintensitet med neratinib vil ha å si for størrelsen på den relative effekten sammenlignet med ingen behandling. Legemiddelverket vil imidlertid også henvise til observerte data fra fase II-studien CONTROL, hvor pasientene i den ene studiearmen fikk samtidig behandling med loperamid de første 8 ukene av neratinib-behandlingen, med mulighet for ytterligere forlengelse av loperamidbehandlingen ved behov. Blant pasientene i denne studiegruppen var gjennomsnittlig behandlingstid 7,3 måneder – nesten én måned kortere enn gjennomsnittlig behandlingstid blant pasientene i neratinib-armen i ExteNET (2). Pasientandelen som avsluttet behandlingen med neratinib prematurt som følge av diaré i CONTROL var i tillegg større (20,4 %) enn tilsvarende andel i ExteNET (16,8 %). Legemiddelverket kan derfor heller ikke utelukke at rutinemessig samtidig diaréprofylakse ikke vil føre til noen økt gjennomsnittlig behandlingstid med neratinib av betydning i klinisk praksis. Legemiddelverket mener derfor det er mest hensiktsmessig i denne metodevurderingen å legge til grunn de observerte data fra ExteNET knyttet til behandlingstid og doseintensitet med neratinib i den helseøkonomiske analysen, slik som i Pierre Fabre sitt base case.

*Legemiddelverket godtar modelleringen av behandlingstid og doseintensitet ved behandling med neratinib fra Pierre Fabre sitt base case.*

### **3.3 KOMPARATOR**

#### **Norsk klinisk praksis**

Handlingsprogrammet anbefaler adjuvant behandling med trastuzumab og taxan til HER2-positive pasienter etter lokal behandling av brystkreft, med eventuelt tillegg av (neo)adjuvant pertuzumab dersom sykdommen er lokalavansert eller det er påviste lymfeknutemetastaser. Det foreligger ingen anbefalinger for behandling etter gjennomført adjuvant trastuzumab behandling, og det foreligger ingen andre legemidler på markedet som er godkjent til denne bruken. Klinikerne Legemiddelverket har vært i kontakt med bekrefter at det i norsk klinisk praksis ikke tilbys ytterligere legemiddelbehandling, innenfor settingen av forlenget adjuvant behandling, etter adjuvant behandling med trastuzumab.

#### **Innsendt klinisk dokumentasjon**

Komparator i ExteNET var placebo.

#### **Innsendt helseøkonomisk modell**

Komparator i den helseøkonomiske modellen er «ingen forlenget adjuvant behandling» (placebo).

#### **Legemiddelverkets vurdering**

Relevant komparator i denne metodevurderingen er placebo (dvs. ingen forlenget adjuvant behandling), se kap. 1.4.3. Dette er i samsvar med komparator i klinisk dokumentasjon og innsendt helseøkonomisk modell.

## 3.4 UTFALLSMÅL

### 3.4.1 Effekt

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

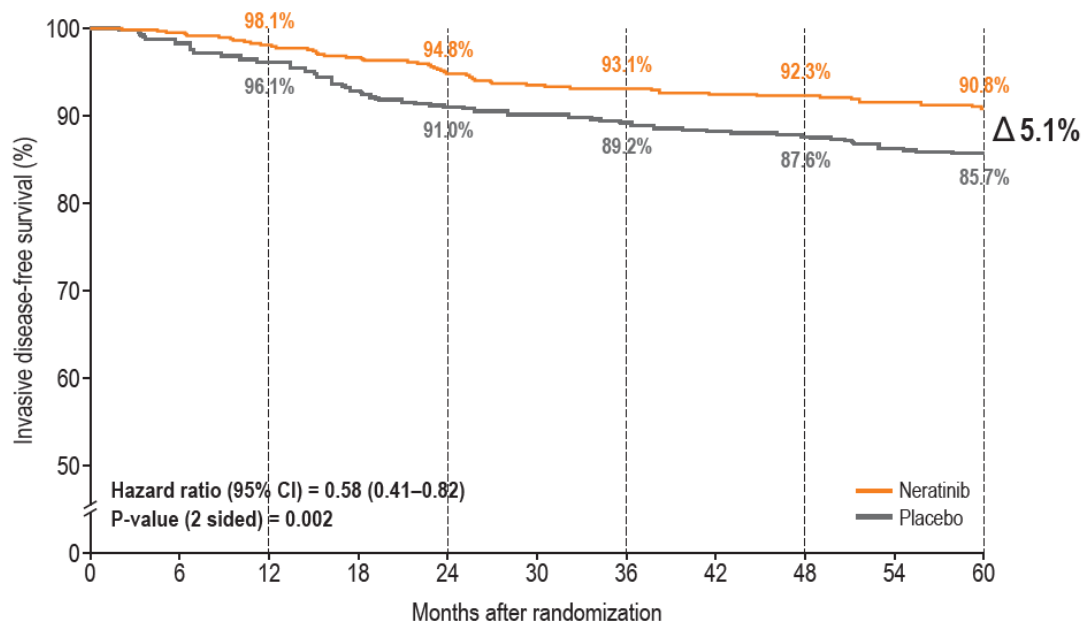
Fra ExteNET er resultater fra data cutoff (DCO) 01. mars 2017 tilgjengelig, med median oppfølgingstid 5,2 år (13).

#### Primært endepunkt: Invasiv sykdomsfri overlevelse (iDFS)

Det primære endepunktet i ExteNET, iDFS, var definert som tid fra randomisering til første forekomst av følgende hendelser:

- Tilbakefall av invasiv ipsilateral brysttumor
- Invasiv kontralateral brystkreft
- Lokalt eller regionalt tilbakefall av invasiv brystkreft
- Fjernmetastatisk tilbakefall
- Død (uansett årsak)

For ITT populasjonen viste 5-års oppfølgingsdata at 90% av pasientene i neratinib-armen og 87,7% i placebo-armen ikke hadde opplevd en iDFS-hendelse (tilbakefall eller død). Videre forårsaker neratinib bivirkninger i fordøyelsessystemet, spesielt diaré, som påvirket de fleste pasientene i studien og som kan være vanskelig å håndtere. EMA vurderte derfor at nytte-risikoforholdet ikke var positivt for ITT-populasjonen. EMA vurderte imidlertid at nytte-risikoforholdet var positivt for pasienter med HR+ sykdom som hadde fullført adjuvant behandling med trastuzumab for mindre enn ett år siden (EMA-label populasjonen) (3, 4). For denne subpopulasjonen ble det demonstrert signifikant lengre tid til tilbakefall eller død i neratinib-armen sammenlignet med placeboarmen (HR=0,58; 95 % KI: 0,41–0,82; p=0,002), se Figur 2.

**No. at risk****HR+≤1 year from trastuzumab**

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Neratinib	670	620	599	577	523	469	465	460	457	448	428
Placebo	664	634	609	583	535	481	471	462	458	450	433

Figur 2 Kaplan-Meier-kurver for iDFS for pasienter med HR+ brystkreft etter 5 år (EMA-label populasjon) (Kilde: innsendt dokumentasjon).

Tabellen under viser første iDFS hendelser som ble observert i ExteNET for EMA label-populasjonen.

Tabell 7 Primary Analysis of 5-year Disease-free Survival for Hormone-receptor Positive and Prior Adjuvant Trastuzumab ≤1 Year Patients in ITT Population (March 1, 2017 data cut)

	<b>Neratinib (N=670)</b>	<b>Placebo (N=664)</b>
Patients With Events - n (%)	51 (7.6)	89 (13.4)
Local/Regional Invasive Recurrence	5 (0.7)	18 (2.7)
Invasive Ipsilateral Breast Tumor Recurrence	2 (0.3)	5 (0.8)
Invasive Contralateral Breast Cancer	2 (0.3)	5 (0.8)
Distant Recurrence	40 (6.0)	63 (9.5)
Bone	18 (2.7)	22 (3.3)
Brain	3 (0.4)	7 (1.1)
Distant Lymph Node	1 (0.1)	10 (1.5)
Liver	11 (1.6)	15 (2.3)
Lung	6 (0.9)	9 (1.4)
Pleura	1 (0.1)	3 (0.5)
Subcutaneous Tissue	1 (0.1)	0 (0)
Other Abdominal Viscera	0 (0)	1 (0.2)
Other	4 (0.6)	5 (0.8)

	<b>Neratinib (N=670)</b>	<b>Placebo (N=664)</b>
Unknown	1 (0.1)	0 (0)
Death From Any Cause	2 (0.3)	3 (0.5)
Patients Censored - n (%)	619 (92.4)	575 (86.6)

### Sekundært endepunkt: Totaloverlevelse (OS)

OS-data fra ExteNET for ITT-populasjonen er umodne og p.t. ikke tilgjengelige. OS for ITT-populasjonen vil bli analysert etter 248 hendelser og det estimeres at dette ikke vil være tilgjengelig før et sted i perioden [REDACTED]. Sponsoren forblir blindet inntil da.

### **Innsendt helseøkonomisk modell.**

I den helseøkonomiske modellen er det effektdata for EMA label-populasjonen fra ExteNET som anvendes direkte for å modellere relativ effekt. Komparator i norsk klinisk praksis i denne fasen (forlenget adjuvant setting) er ingen aktiv behandling og derfor kunne effektdata fra studien anvendes direkte. Effektdataene er fra datakuttet etter 5 år.

Modellen er en Markov-modell med fem helsestadier (sykdomsfri, lokalt tilbakefall, remisjon, fjernmetastase og død). Effektdata for det primære endepunktet iDFS fra ExteNET-studien anvendes for å modellere overgangssannsynligheten fra sykdomsfri til lokalt tilbakefall og fjernmetastase. OS-data fra ExteNET-studien var ikke tilgjengelig, men blindede overlevelsedata etter fjernmetastatisk tilbakefall (post-distant recurrence survival, PDRS) ble gjort tilgjengelig og inkludert i modellen. Generelle dødelighetsdata fra befolkningen blir også brukt i alle helsestadiene unntatt for stadiet fjernmetastase.

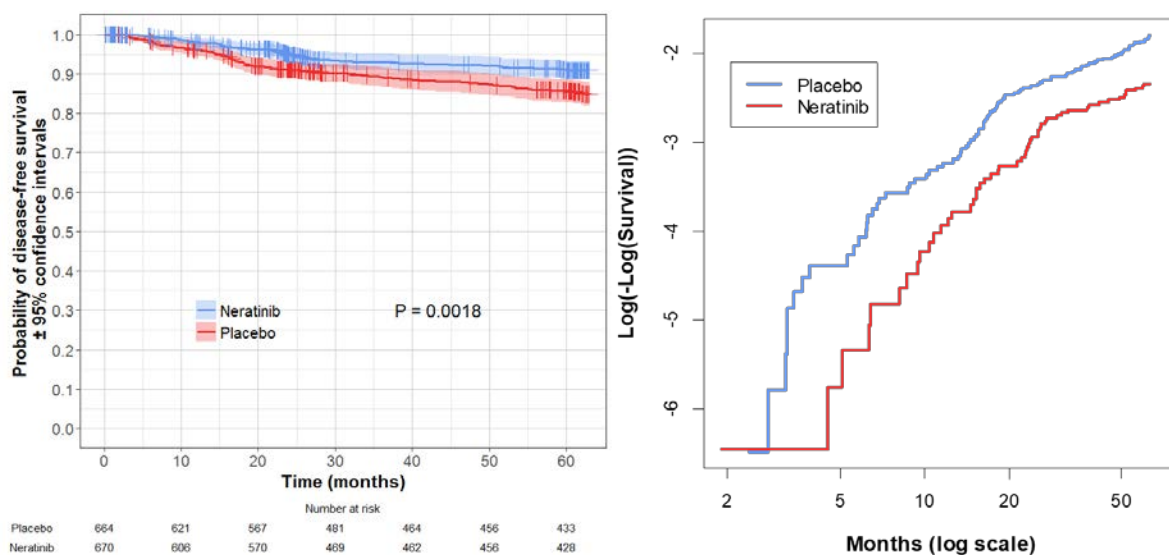
### Invasiv sykdomsfri overlevelse (iDFS)

Selv etter 5 års oppfølging var dataene for iDFS fra ExteNET svært umodne og ekstrapolering utover oppfølgingstiden var nødvendig for anvendelse i den helseøkonomiske modellen. Pierre Fabre brukte pasientnivå EMA-label data for iDFS fra ExteNET for HER2+, HR+ pasienter som hadde mottatt adjuvant trastuzumab innen de siste 12 måneder. Dataene ble tilpasset en rekke parametriske forløpsdatafunksjoner og enten med behandling som kovariat eller med noe Pierre Fabre kaller behandling som stratifiseringsfaktor. Funksjonstilpasning ble vurdert ved visuell tilpasning til KM dataene fra ExteNET, diagnostiske plott (logkumulativ hasardsplott), statistiske kriterier (AIC, BIC, IBS-bootstrap kryssvalidering) og klinisk validitet av den ekstrapolerte delen av kurvene. Gjennomsnittlig iDFS ble estimert for alle funksjoner ved å beregne arealet under kurven (AUC) i perioden 0 til 60 år. Følgende funksjoner ble vurdert for tilpasning til iDFS-data fra ExteNET

- Bootstrapped Kaplan-Meier
- Bootstrapped Cox model
- Exponential
- Weibull
- Stratified Weibull
- Gompertz
- Stratified Gompertz

- Log-normal
- Stratified log-normal
- Log-logistic
- Stratified log-logistic
- Generalised gamma
- Stratified generalised gamma
- Flexible spline-based Weibull model with one knot
- Flexible spline-based Weibull model with two knots
- Flexible spline-based Weibull model with three knots
- Stratified flexible spline-based Weibull model with one knot
- Stratified flexible spline-based Weibull model with two knots
- Stratified flexible spline-based Weibull model with three knots

Figuren under viser 5-års KM data for iDFS fra ExteNET (EMA label-populasjonen) og logkumulativ hasardsplott.



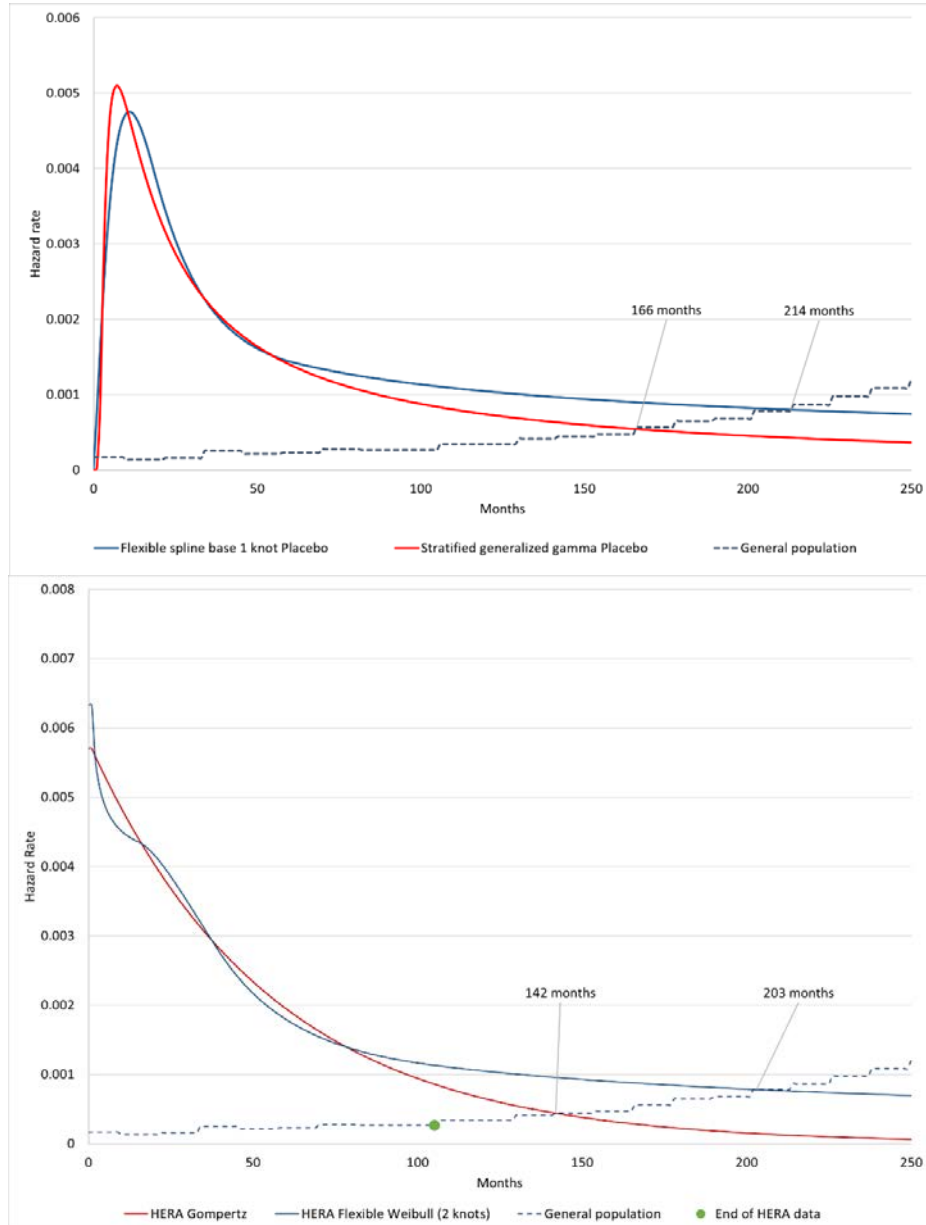
Figur 3 KM kurver med konfidensintervall (venstre) og logkumulativ hasardsplott (høyre) for iDFS fra ExteNET

Pierre Fabre konkluderer med at antagelsen om proporsjonal hasard er oppfylt fordi logkumulativ hasardsplottet viser parallelle kurver (Therneau-Grambsch test  $p=0,575$ ). Pierre Fabre viser og bruker visuell kurvetilpasning av KM data i figurer, AIC/BIC for de ulike parametriske funksjonene (samlet for begge armer), kurver basert på IBS samt IBS skår til å konkludere med at generalisert gamma, splinebaserte Weibull kurver og alternativt Gompertz var best tilpasset. Generalisert gamma passet mindre bra mot slutten av oppfølgingstiden med påfølgende urealistiske framskrivninger. Splinebaserte

Weibull ble valgt (fortrinnsvis 1-knot) i kombinasjon med generell bakgrunnsdødelighet som basecase. Pierre Fabres kurvevalg for iDFS er vist i figuren under.

Pierre Fabre analyserte hasard over tid fra HERA studien (15) for å kunne se når det var rimelig å anta overgang fra ExteNET iDFS til generell bakgrunnsdødelighet. Digitaliserte DFS kurver fra HERA viste at risikoen for en DFS hendelse trolig blir lik som for den generelle befolkningen ved 142 – 203 måneder etter start på neratinib. Lignende resultat ses for placeboarmen fra ExteNET. Framskrevet placebokurve krysser kurven for bakgrunnsdødelighet ved 166 – 214 måneder, som vist i figuren under. Basert på dette ble bytte til generell dødelighet lagt slik at modellen var basert på ExteNET helt til hasarden for den generelle befolkningen ble større enn hasarden i ekstrapoleringene fra ExteNET for hver behandlingsarm.

Justering for kurasjon er ikke inkludert i modellen til Pierre Fabre. Pierre Fabre mente det var unødvendig fordi ekstrapoleringene av iDFS dataene fra ExteNET var godt tilpasset, gav rimelige estimater og fanget derfor opp kurasjonsandelen.



Figur 4 Sammenlikning av hasardrater mellom placeboarmen fra ExteNET (øverst) og HERA studien (nederst) med generell dødelighet

### Varighet av effekt

Pierre Fabre mener årlige hasardratioer fra ExteNET tydelig demonstrerer at effekten vedvarer i den 4-årige oppfølgingsperioden etter avsluttet behandling, som vist i tabellen under.



Tabell 8 Årlige hasardratioer for iDFS fra ExteNET

Time period	Hazard ratio (95% CI)
0-12 months	0.49
12-24 months	0.6
24-36 months	0.92
36-48 months	0.5
48-60 months	0.59

Pierre Fabre valgte å modellere en vedvarende mereffekt av neratinib i sitt basecase og begrunner dette med at det ikke finnes bevis for avtagende effekt. Som scenarioanalyse er det mulig å velge en lineært avtagende effekt fra studieslutt til det punktet placeboarmens hasard er lik den til den generelle befolkningen (214 måneder).

Andel pasienter som går fra stadiet iDFS til lokoregionalt tilbakefall eller fjernmetastase er hentet fra 5 års oppfølging i de to behandlingsarmene i ExteNET og holdt konstant over hele tidshorizonten. Andelene er vist i tabellen under.

Tabell 9 iDFS hendelser fra ExteNET brukt i modellen (EMA-label populasjon).

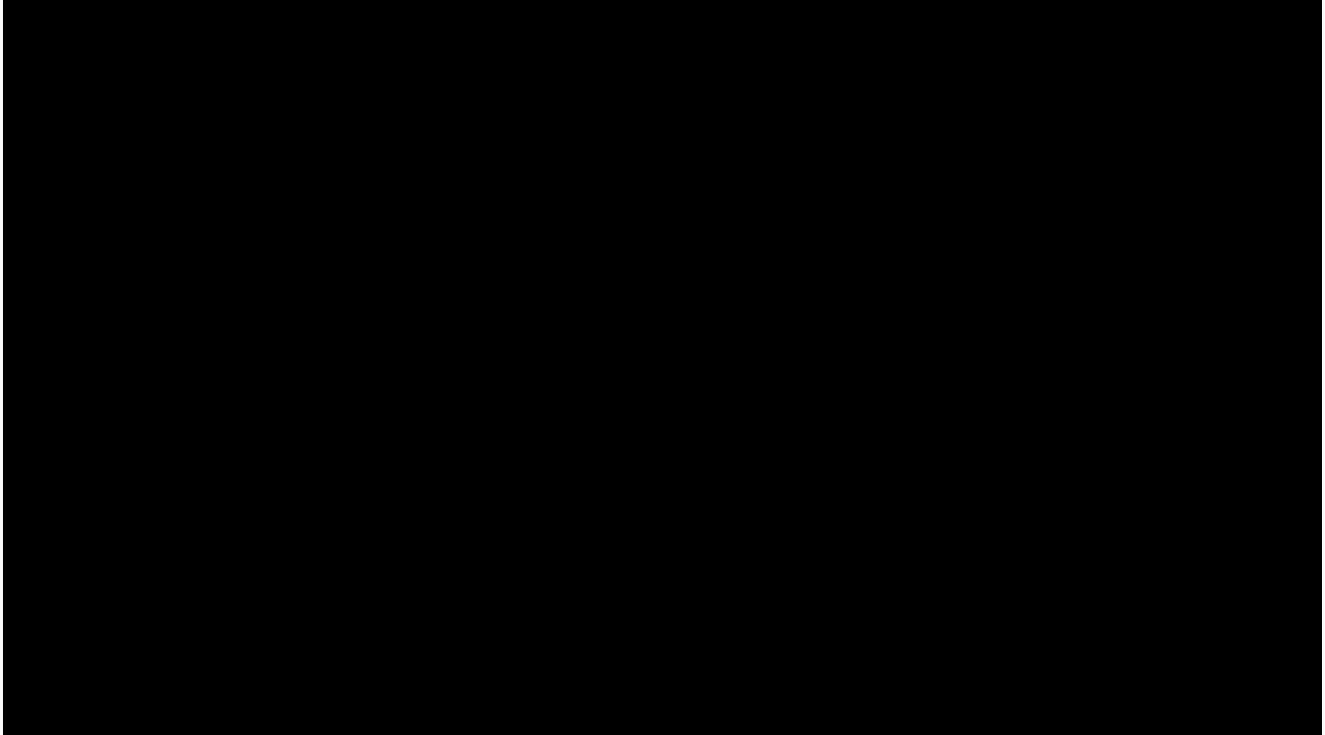
	Neratinib (n = 670)	Placebo (n = 664)
Proportion distant recurrence, n (%)	40/49 (81.6)	63/91 (69.2)
Proportion other recurrences, n (%)	9/49 (18.4)	28/91 (30.8)

Det antas at pasienter som får lokoregionalt tilbakefall får ett års adjuvant behandling før de går over i remisjon eller dør i henhold til den generelle dødeligheten i befolkningen, dvs. ikke som følge av kreftsykdommen. Etter et lokoregionalt tilbakefall antas det i modellen at påfølgende tilbakefall er metastatisk. Overgangen fra remisjon til metastatisk tilbakefall modelleres med input fra studien til Hamilton et al. (16) og med en konstant månedlig sannsynlighet på 0.00757.

### Totaloverlevelse (OS)

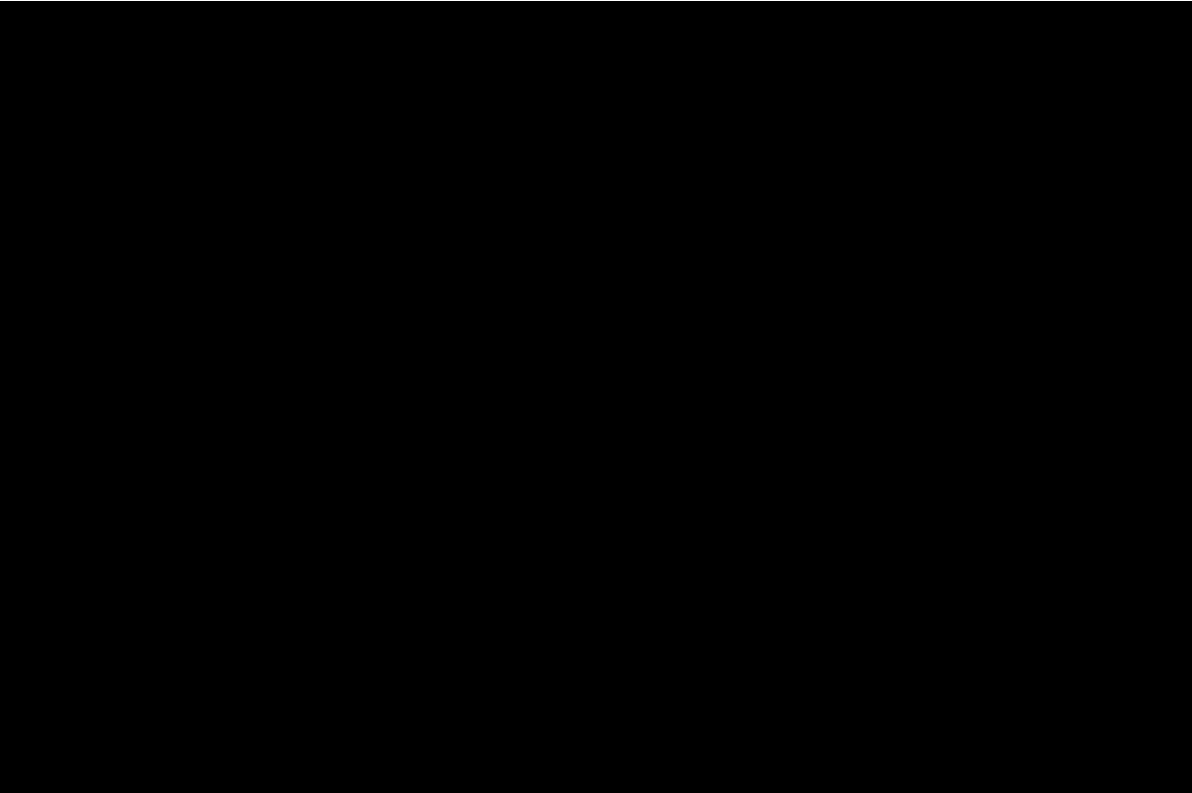
Overlevelse fra ExteNET er inkludert i den helseøkonomiske modellen som overlevelse etter fjernmetastase (PDRS). Overgang fra tilstandene sykdomsfri, lokalt tilbakefall eller remisjon og til død er basert på generell bakgrunnsdødelighet. Pasienter i helsestadiet fjernmetastase antas å motta gjennomsnittlig to linjer med behandling for metastatisk brystkreft, men OS og PFS for slik behandling er ikke modellert spesielt i modellen til Pierre Fabre. Denne behandlingen er i stedet kun lagt inn med kostnader for påfølgende behandling og data for PDRS fra ExteNET.

PDRS dataene fra ExteNET var blindet og likt for begge behandlingsarmene. Pierre Fabre viser til at det er en sammenheng mellom tid til fjernmetastase (TTDR) og forventet PDRS fordi tidlige tilbakefall kan gi dårligere prognose. Dataene fra ExteNET viser dårligere overlevelse etter fjernmetastase hvis tilbakefallet skjer innen 12 måneder fra behandlingsstart, mens det ikke ser ut til å være vesentlige forskjeller mellom tidsintervallene utover 12 måneder, vist i figuren under.



*Figur 5 KM kurver for PDRS fra ExteNET stratifisert på tidspunkt for fjernmetastase*

På bakgrunn av dette inkluderte Pierre Fabre PDRS som to funksjoner; fjernmetastase  $\leq 12$  måneder og fjernmetastase  $> 12$  måneder. AIC/BIC og visuelt vurdert kurvetilpasning til parametriske funksjoner ble lagt til grunn for valg av parametrisk funksjon for ekstrapolering av PDRS. Eksponentiell funksjon var i henhold til AIC/BIC den best tilpassede. Pierre Fabre valgte Gompertz funksjon fordi denne hadde nest lavest AIC/BIC, men bedre visuell tilpasning til KM dataene fra ExteNET (se figuren under). Andre funksjoners visuelle tilpasning vises ikke, og det er ingen vurdering av plausibilitet av framskrevet kurve.



Figur 6 KM data for PDRS fra ExteNET med Gompertz og eksponentiell funksjon.

### Legemiddelverkets vurdering

ExteNET studien var en dobbelblindet RCT, men Legemiddelverket vurderer at bivirkningene, spesielt diaré, kan ha gitt indikasjon på hvilken behandling pasienten har fått som kan ha påvirket det blindede studiedesignet. Subgruppene HR+ og HR- var prespesifiserte, og behandlingsarmene var godt balansert med hensyn på pasientkarakteristika og risikofaktorer også i subgruppene.

OS-data fra ExteNET er ikke tilgjengelige enda og forventes først i perioden [redacted]. Samlet vurderes en oppfølgingstid på fem 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.

Innsendt dokumentasjon fra Pierre Fabre var ikke tilstrekkelig for en grundig vurdering av parametrisering og ekstrapolering av forløpsdataene. Legemiddelverket etterspurte ytterligere dokumentasjon med hensyn på antagelsen om PH for iDFS, AIC/BIC for hver behandlingsarm for iDFS, smoothed og unsmoothed hasardsplott for hver behandlingsarm for iDFS og for blindet PDRS, visuell kurvetilpasning for alle funksjoner for både iDFS og PDRS med KM kurver inkludert i modellen og smoothed hasardplott for KM data med parametriske funksjoner i samme figur. I tillegg ba Legemiddelverket om dokumentasjon for antagelsen om vedvarende mereffekt av neratinib og mulighet for å endre input for overgang fra remisjon etter lokalt tilbakefall til fjerne metastase.

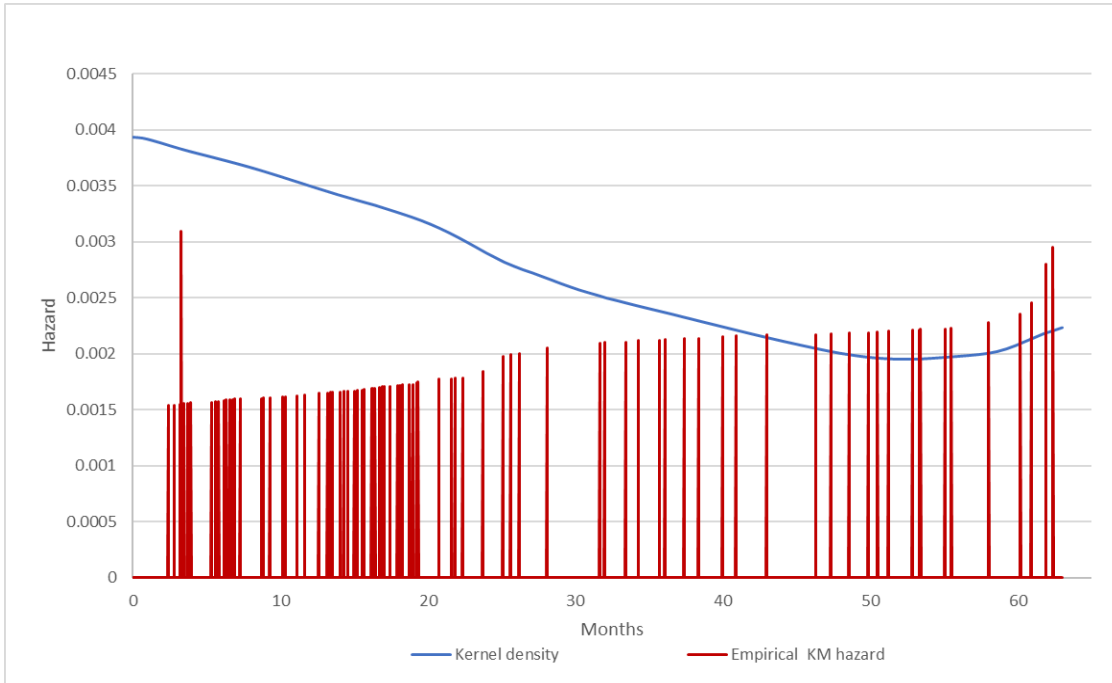
### Parametrisering og framskrivning av invasiv sykdomsfri overlevelse (iDFS)

Legemiddelverket mener det ikke er entydig at antagelsen om PH er oppfylt basert på de diagnostiske plottene, og at en uavhengig parametrisering av iDFS for neratinib og placebo er mest passende. De ettersendte hasardsplottene for neratinib og placebo basert på 5-årsdata fra ExteNET viser tydelig at iDFS fra de to behandlingsarmene har ulikt forløp. Dette er også rimelig, gitt at det ikke gis aktiv behandling i komparatorarmen. Den opprinnelig innsendte helseøkonomiske modellen inneholdt ikke muligheten til å velge separate parametriske funksjoner til framskrivning av iDFS for placebo- og neratinibarmen. Ifølge Pierre Fabre var ikke denne muligheten inkludert i modellen, da det ikke forelå evidens for en sånn antagelse. Legemiddelverket mener imidlertid at basert på smoothed og unsmoothed hasardplott er det tydelig at det vil være aktuelt å kunne velge separate funksjoner for de to studiearmene i denne metodevurderingen. Legemiddelverket mener videre at det er biologisk plausibelt at studiearmene vil ha forskjellige forløp, ettersom det ikke gis aktiv behandling i komparatorarmen. Legemiddelverket har derfor gjort egne tilpasninger i modellen, som muliggjør separat parametrisering av iDFS-kurvene. Pierre Fabre har bekreftet overfor Legemiddelverket at den modelltekniske fremgangsmåten Legemiddelverket har benyttet for å tilrettelegge denne muligheten er passende.

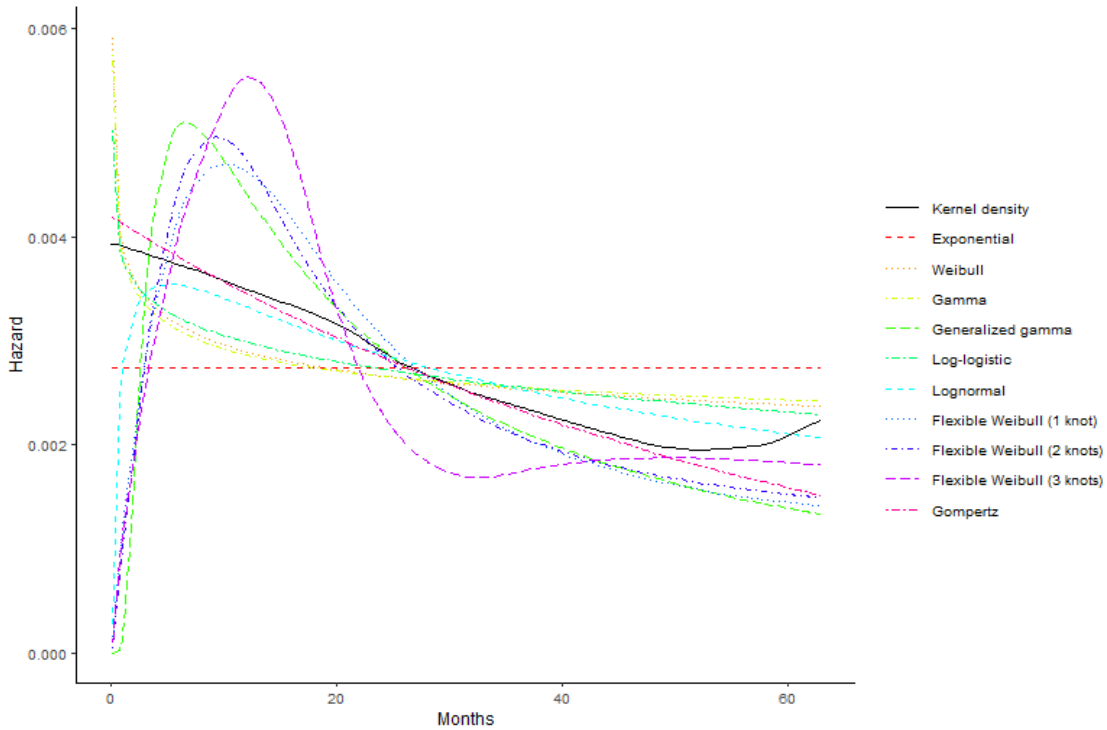
Basert på smoothed hasardplott er det tydelig at Gompertz funksjon er mest passende for placeboarmen. Smoothed hasard for placebo viser et jevnt synkende forløp. Den økningen som sees mot slutten av oppfølgingstiden skyldes høy grad av sensurering og tillegges mindre vekt, se figuren under. Smoothed hasard for Gompertz viser også et jevnt synkende forløp, mens de andre kurvene viser en helt annen form. Legemiddelverket vurderer AIC og BIC for Gompertz er omtrent likeverdige som for de splinebaserte Weibullkurvene og generalisert gamma (3-4 poengs endring) (Tabell 10). Gompertz har også god tilpasning til KM dataene for iDFS fra ExteNET. Legemiddelverket velger derfor Gompertz individuell parametrisering for placeboarmen.

Tabell 10: AIC og BIC for distribusjoner tilpasset placeboarmen i ExteNET.

Distribution	AIC	BIC
Generalized gamma	1215.9	1229.4
Flexible Weibull (1 knot)	1217.5	1231.0
Flexible Weibull (3 knots)	1219.0	1241.5
Flexible Weibull (2 knots)	1219.5	1237.5
Lognormal	1222.5	1231.5
Gompertz	1224.9	1233.9
Log-logistic	1229.1	1238.1
Exponential	1230.1	1234.6
Weibull	1230.4	1239.4
Gamma	1230.8	1239.7



Placebo; independent



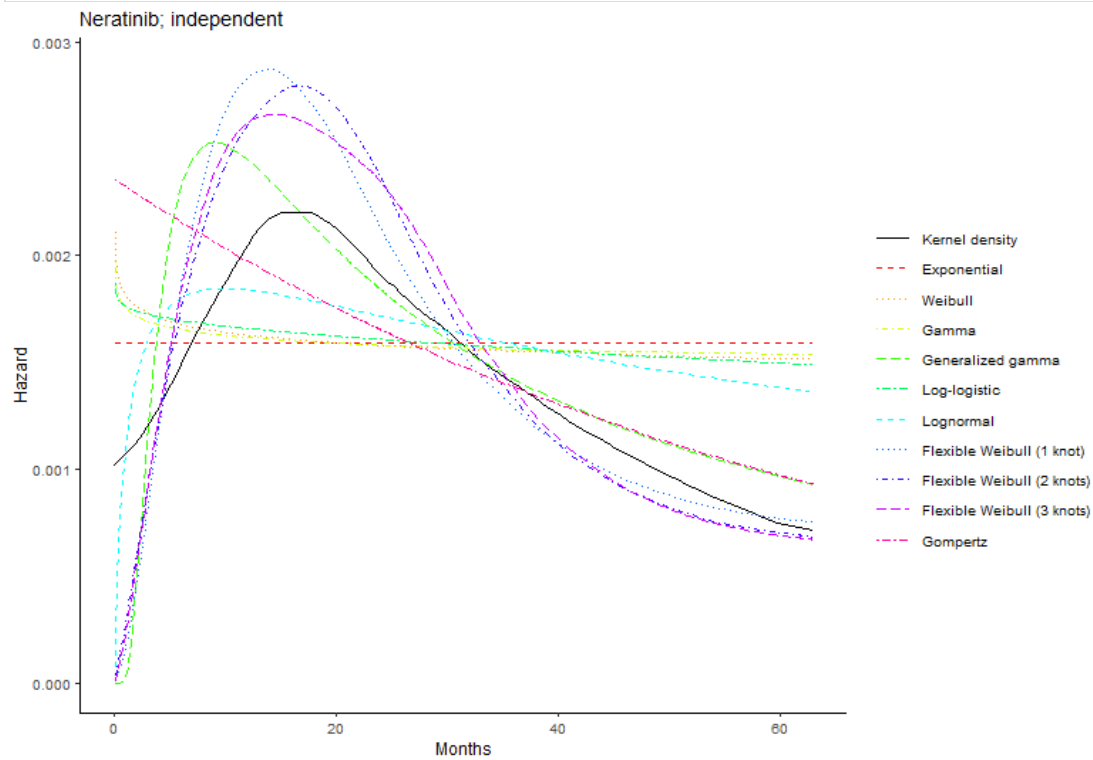
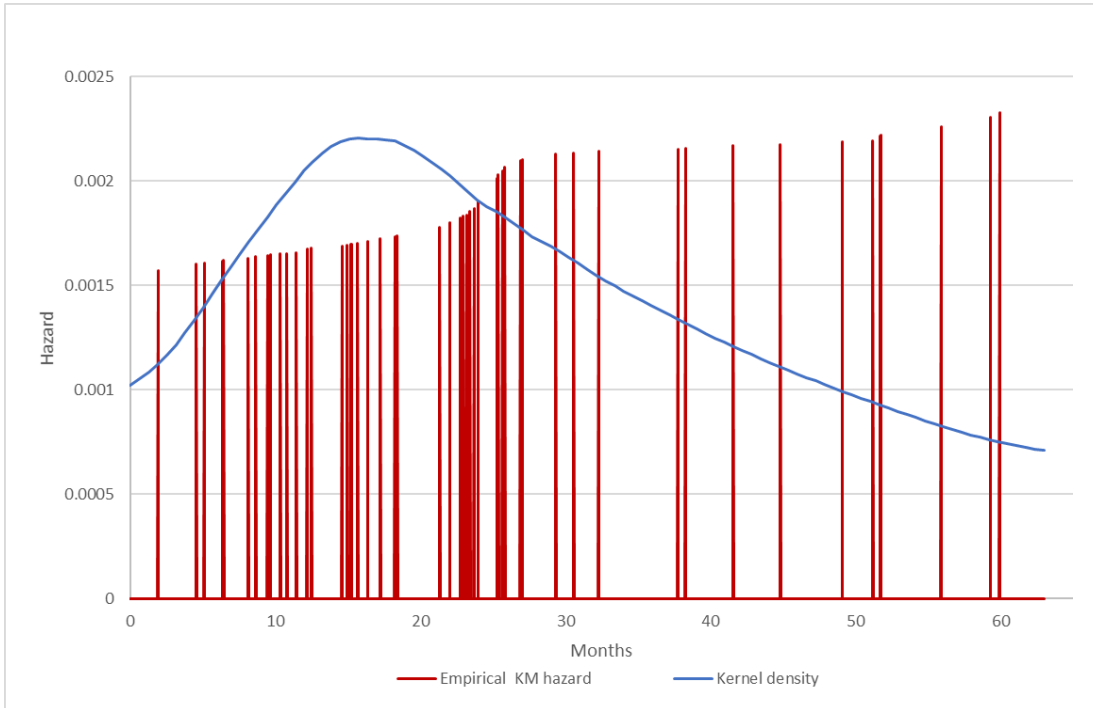
Figur 7 Smoothed og unsmoothed hasardsplott for iDFS fra ExteNET placebo (øverst) og smoothed hasardplott for placebo og parametriske funksjoner (nederst).

Neratinib smoothed hasard viser et bifasisk forløp, der hasarden først øker for så å avta. Dette tilsvarer forløp som er sett for andre adjuvante behandlinger i brytkreft. For neratinib-armen vurderer Legemiddelverket at generalisert gamma er den funksjonen som viser nærmest samme forløp (se figuren under). De splinebaserte Weibullkurvene med 1, 2 og muligens også med 3 knuter viser også et liknende forløp. Legemiddelverket vurderer at AIC og BIC for generalisert gamma er tilnærmet likeverdig som for de splinebaserte Weibullkurvene med 1 og 2 knuter (3-4 poengs endring) (Tabell 11). Generalisert gamma har også god tilpasning til KM dataene for iDFS fra ExteNET. Legemiddelverket velger å parametrisere neratinib-armen med uavhengig generalisert gamma funksjon. Pierre Fabre mente generalisert gamma gav urealistisk framskrivning fordi denne kurven ikke var godt tilpasset KM dataene mot slutten av oppfølgingstiden. Legemiddelverket er ikke enig i dette basert på vurdering av hasardsplottene. Mot slutten av oppfølgingstiden er det få pasienter igjen som informerer hasardkurvene noe som påvirker forløpet og som gjør tilpasningen i denne fasen usikker.

Tabell 11: AIC og BIC for distribusjoner tilpasset neratinib-armen i ExteNET.

Distribution	AIC	BIC
Flexible Weibull (1 knot)	752.1	765.6
Flexible Weibull (2 knots)	753.6	771.7
Generalized gamma	754.5	768.1
Flexible Weibull (3 knots)	755.7	778.2
Lognormal	758.2	767.2
Gompertz	759.7	768.7
Exponential	761.2	765.7
Log-logistic	762.4	771.4
Weibull	1230.4	1239.4
Gamma	1230.8	1239.7

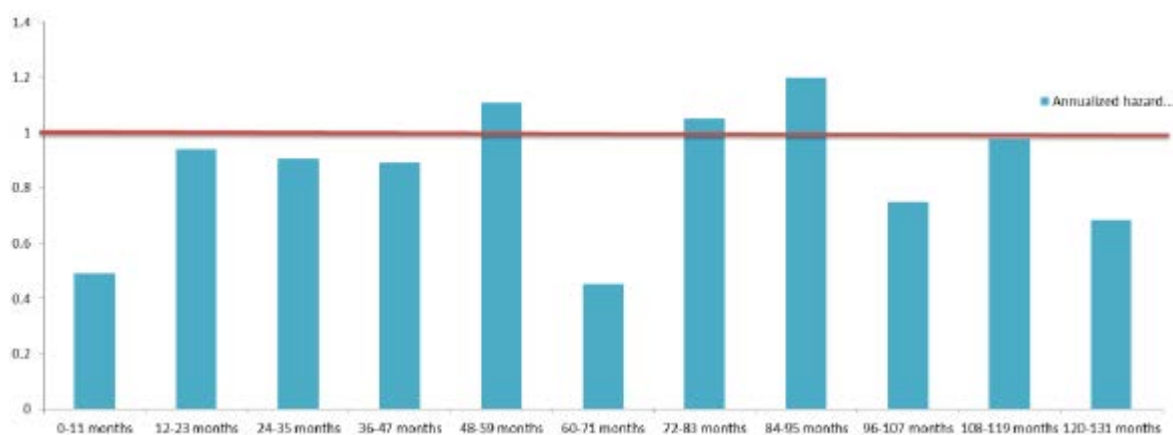
Endring av funksjoner for parametrisering av iDFS har stor innvirkning på resultatet av den helseøkonomiske modellen med en økning i IKER på omtrent 150 000 NOK fra Pierre Fabres basecase.



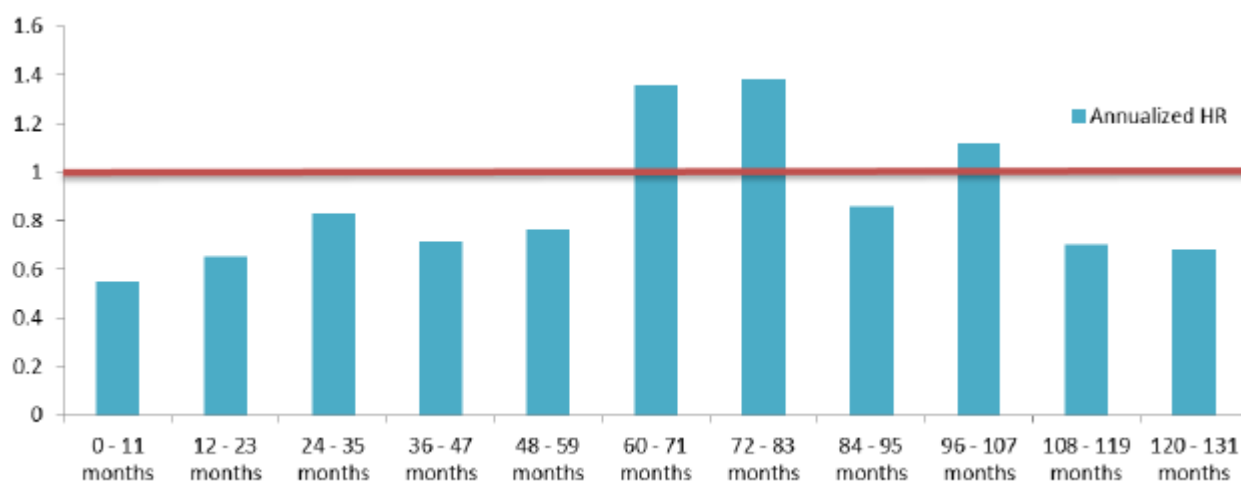
Figur 8 Smoothed og unsmoothed hasardsplott for iDFS-data fra ExteNET neratinib (øverst) og smoothed hasardplott for neratinib og parametriske funksjoner (nederst).

### Varighet av neratinib mereffekt

Legemiddelverket mener det er rimelig å anta at effekten av neratinib ikke vedvarer ut hele tidshorisonten, men å anslå når effekten starter å avta og med hvilken hastighet effekten avtar og eventuelt er borte, er usikkert. Langtids oppfølgingsdata fra studiene HERA og BCIRG-006 er ikke fullgode kilder for sammenlikning, men data fra disse viser at fra om lag 4 år og framover til 10 år er HR svært varierende, og er både over, tilnærmet lik og under 1 som vist i figurene under.



Figur 9: Årlig HR over tid for 1 års behandlingstid adjuvant trastuzumab+kjemoterapi vs. kjemoterapi alene i HERA-studien (10).



Figur 10: Årlig HR over tid for adjuvant trastuzumab+kjemoterapi vs. kjemoterapi alene i BCIRG 006-studien (10).

Legemiddelverket mener at årlig HR fra ExteNET (Tabell 8) støtter opp under at effekten avtar over tid siden HR faktisk øker over tid. Som vist i tabellen er det først en økning i årlig HR fra perioden 0–12 måneder til perioden 12–24 måneder. Dette etterfølges av betydelig økning i årlig HR i perioden 24–36



måneder, men Legemiddelverket mener dette sannsynligvis kan tilskrives den betydelige graden av sensurering i denne perioden, som følge av at om lag 25 % av pasientpopulasjonen ikke ga nytt samtykke til forlenget oppfølgingstid (se kapittel 2). I de påfølgende årene ses en ny økning i årlig HR tilsvarende den som ble observert de to første årene av oppfølgingsperioden. Legemiddelverket kan derfor ikke finne støtte for at mereffekten av neratinib vedvarer gjennom hele tidshorizonten. Legemiddelverket velger derfor å sette mereffekten av neratinib til å vare i 5 år, siden det finnes oppfølgingsdata for 5 år, for deretter å avta lineært til 7 år. Fra 7 år og resten av tidshorizonten antar Legemiddelverket dermed ingen mereffekt i neratinibarmen. Vurderingen er basert på dataene fra ExteNET, årlige HR fra HERA og BCIRG-006 samt vurderingene gjort i metodevurderingene av pertuzumab og trastuzumabemtansin i adjuvant behandling. Antagelsene er usikre og har stor innvirkning på resultatet av analysen (IKER øker med omtrent 100 000 NOK).

#### Tilbakefall

Legemiddelverket mener at de blindede PDRS dataene kan støtte antagelsen om ulik overlevelse etter tilbakefall avhengig av om tilbakefall skjer tidlig eller senere. Dataene fra ExteNET kan indikere at 12 måneder etter oppstart av forlenget adjuvant behandling kan være et tidspunkt å skille på tidlige og sene tilbakefall, selv om 18 måneder har vært anvendt i andre vurderinger av adjuvant behandling av brystkreft. De aktuelle pasientene i forlenget adjuvant setting har imidlertid hatt noe lengre tid fra kirurgi/strålebehandling enn pasientene i metodevurderingene av legemidler i adjuvant setting, ettersom førstnevnte pasienter både har gjennomført den adjuvante behandlingen og har hatt et eventuelt behandlingsopphold før oppstart med forlenget adjuvant behandling. Legemiddelverket mener derfor det virker rimelig at tidspunktet for å skille mellom tidlige og sene tilbakefall settes tidligere i denne saken enn i metodevurderingene Legemiddelverket har gjort på legemidler i adjuvant setting. Legemiddelverket velger derfor også å skille på tidlige og sene tilbakefall slik Pierre Fabre har gjort.

Pasientene som befinner seg i modellstadiene sykdomsfri, lokalt tilbakefall og remisjon har alle en sannsynlighet for å forflytte seg til modellstadiet død, satt i henhold til den generelle dødelighet i befolkningen. Ifølge kliniker Legemiddelverket har vært i kontakt med er dette en rimelig antagelse, og dette er også i samsvar med antagelser som er benyttet i tidligere metodevurderinger Legemiddelverket har gjort av legemidler til behandling av brystkreft i adjuvant setting. Legemiddelverket godtar derfor denne antagelsen i denne metodevurderingen.

For overgang fra remisjon til metastatisk brystkreft bruker Pierre Fabre en sannsynlighet basert på Hamilton et al (2015) på 0.76 %. Legemiddelverket mener at Hamilton et al (2015) som kilde for overgangssannsynlighet fra remisjon til metastatisk brystkreft ikke er egnet da formålet med denne kohortstudien var å undersøke om regional stråleterapi gav økt risiko for ny kreft sammenliknet med lokal stråleterapi. Studien måler dessuten ikke tilbakefall, men forekomst av ny kreft. Basert på Hamilton predikerer modellen at om lag 90 % av pasientene i komparatorarmen, som går over i remisjon etter lokalt tilbakefall, vil progrediere til fjerne metastatisk sykdom, hvilket Legemiddelverket mener er et for høyt anslag. Legemiddelverket ba om mulighet for å endre dette til å bruke studien til de Bock (2009) som har sett på hvordan lokoregionalt tilbakefall påvirker metastatisk progresjon ved tidlig brystkreft (17). Populasjonen her er også heterogen, men Legemiddelverket mener denne er mer relevant likevel fordi

studien har mer sammenfallende utfallsmål (risiko for metastatisk tilbakefall etter lokoregionalt tilbakefall). Med de Bock (2009) som kilde blir overgangssannsynligheten 0.0016 (0.16 %) som også er anvendt i metodevurderingen av pertuzumab og trastuzumabemtansin. Med denne overgangssannsynligheten blir andelen pasienter som går over til metastatisk stadium etter remisjon omtrent 42 %. Dette har stor innvirkning på resultatet og IKER øker med 100 000 NOK i Pierre Fabres basecase og med 200 000 NOK i Legemiddelverkets hovedanalyse.

#### Parametrisering og framskrivning av totaloverlevelse (OS)

Pierre Fabre leverte smoothed hasardsplott også for PDRS, både hos pasienter med tilbakefall før 12 måneder, etter 12 måneder og totalpopulasjonen. PDRS dataene er usikre pga svært få pasienter fra om lag 36 måneder og dette vises godt i smoothed hasardsplottene. Legemiddelverket legger mindre vekt på formen fra den perioden og utover ved sammenlikning og vurdering av tilpasningen til de parametriske funksjonene. Tilsvarende plott med de ulike parametriske funksjonene viste at Gompertz var relativt godt tilpasset, og Legemiddelverket beholder denne for framskrivning av PDRS. Endring av funksjon har minimal innvirkning på resultatet av modellen.

#### **Oppsummering av Legemiddelverkets vurderinger**

- Endrer fra PH til individuell parametrisering for iDFS basert på usikkerhet om PH er oppfylt og ulik hasard for de to armene visualisert med smoothed hasardsplott. Liten innvirkning.
- Endrer fra splinebasert Weibull 1 knute for iDFS til Gompertz for placebo iDFS og generalisert gamma for neratinib iDFS basert på tilpasning til smoothed hasard, KM, AIC og BIC. Stor innvirkning.
- Endrer fra vedvarende neratinib mereffekt til avtagende fra 5 år til ingen mereffekt ved 7 år basert på ExteNet data og data fra eksterne kilder. Stor innvirkning og usikkerhet.
- Endrer overgangssannsynlighet fra remisjon til metastatisk sykdom fra 0.76 % til 0.16 % basert på tidligere metodevurderinger og anvendbarhet av kilden til overgangssannsynligheten. Stor innvirkning og usikkerhet.
- Beholder Pierre Fabres framskrivning av PDRS. Minimal innvirkning og stor usikkerhet.

### **3.4.2 Bivirkninger**

#### **Innsendt klinisk dokumentasjon**

Blant EMA-label populasjonen i ExteNET ble det observert bivirkninger hos i alt 98,0 % av pasientene i neratinib-armen mot 86,3 % av pasientene i placebo-armen. De vanligste bivirkningene i neratinib-armen sammenlignet med placebo-armen i ExteNET (EMA-label populasjon) var diaré (grad 1-2: 55,1% vs. 32,4%, grad 3: 39,4% vs. 1,1%), kvalme (grad 3: 1,4% vs. 0,3%), fatigue (grad 3: 2% vs. 0,3%), oppkast (grad 3: 3,6% vs. 0,3%) og magesmerter (1,7% vs. 0,2%).

Høyest forskjell mellom armene ble observert for diaré (uansett grad), som ble rapportert hos 94,5% og 33,5% i henholdsvis neratinib- og placebo-armen i ExteNET. Alvorlig diaré assosiert med neratinib inntraff i hovedsak tidlig i behandlingsforløpet, i gjennomsnitt 6 dager etter behandlingsstart. Den

gjennomsnittlige kumulative varigheten av diaré (uansett grad) gjennom studieperioden per pasient var 102 dager. Det var 1,2 % av pasientene i neratinib-armen som ble rammet av diaré som krevde innleggelse på sykehus. Diaré var i tillegg den hyppigste årsaken til at pasientene i neratinib-armen enten reduserte den daglige dosen (25,5 %), hadde doseopphold (31,6 %), eller avbrøt behandlingen permanent (16,2 %).

### CONTROL-studien

I den pågående CONTROL-studien blir det undersøkt om forskjellige antidiaré-strategier kan redusere forekomsten og varigheten av neratinib-assosiert diaré. Resultatene fra CONTROL-studien er sammenstilt med resultatene fra placebo-gruppen i EMA-label populasjonen fra ExteNET-studien. Foreløpige resultater viser at 48,9% (neratinib) vs. 32,4% (placebo) fikk grad 1-2 diaré og 30,7% (neratinib) vs. 1,1% (placebo) fikk grad 3 diaré ved bruk av neratinib i kombinasjon med loperamid.

Andelen pasienter som fikk diaré som førte til seponering av neratinib var 20,4%, hvor de fleste seponeringene forekom i første behandlingsmåned. Forstoppelse er en bivirkning som ikke ble rapportert i ExteNET og som forekom hos 56,9% av pasientene som fikk loperamid i CONTROL-studien. Alle rapporterte tilfellene var av grad 1 eller 2.

### **Innsendt helseøkonomisk modell**

Den helseøkonomiske modellen inkluderer alle bivirkninger av grad 3 eller høyere, som ble rapportert hos  $\geq 1$  % av pasientene i neratinib-armen i ExteNET. For bivirkningen diaré, er imidlertid også forekomst av bivirkninger av grad 1 og 2 inkludert. Den modellerte frekvensen av hver enkelt bivirkning er basert på observerte data fra ExteNET, med unntak av diaré, hvor frekvensen er basert på data fra neratinib-/loperamid-gruppen i CONTROL-studien. Pierre Fabre argumenterer for at siden neratinib vil bli brukt i kombinasjon med antidiarélegemiddel, vil resultatene fra CONTROL gi et mer sannsynlig bilde av forekomsten og forløpet av diaré i klinisk praksis. For hver enkelt bivirkning er det også inkludert et gjennomsnittlig antall hendelser av bivirkningen per pasient som opplevde minst én hendelse, samt gjennomsnittlig varighet per hendelse, basert på data fra ExteNET og CONTROL (sistnevnte kun for diaré). Bivirkningene som er inkludert i den helseøkonomiske modellen, med tilhørende frekvens, antall hendelser per pasient og varighet, er vist i Tabell 12.

Tabell 12: Bivirkninger som er inkludert i den helseøkonomiske modellen i Pierre Fabres base case. Basert på ExteNET og CONTROL.

Adverse event	Incidence		Mean number of adverse event (per patient with at least one event)		Duration of impact (weeks)	
	Neratinib	Placebo	Neratinib	Placebo	Neratinib	Placebo
Diarrhea grade 1/2	47,50 %	32,42 %	3,52	5,16	2,0	0,9
Diarrhea grade 3/4	30,70 %	1,07 %	1,55	1,29	0,4	0,6
Vomiting	3,63 %	0,30 %	1,50	1,00	0,6	4,6
Nausea	1,36 %	0,30 %	1,00	1,00	1,1	4,3
Abdominal Pain	1,66 %	0,15 %	1,09	1,00	1,8	0,1
Fatigue	1,96 %	0,30 %	1,15	1,50	1,3	9,4
Alanine aminotransferase increased	1,21 %	0,30 %	1,00	1,00	2,8	9,6

Modellen inneholder også muligheten til å erstatte alle variabler relatert til bivirkningen diaré i neratinib-armen med data kun fra ExteNET. Forskjellen mellom observerte data fra ExteNET og CONTROL for alle de diaré-relaterte variablene i modellen er oppsummert i Tabell 13.

Tabell 13: Forskjell i insidens, gjennomsnittlig antall hendelser per pasient og varighet i forbindelse med diaré mellom ExteNET og CONTROL.

Adverse event	Incidence		Mean number of adverse event (per patient with at least one event)		Duration of impact (weeks)	
	ExteNET	CONTROL	ExteNET	CONTROL	ExteNET	CONTROL
Diarrhea grade 1/2	55,14 %	47,50 %	14,62	3,52	0,8	2,0
Diarrhea grade 3/4	39,43 %	30,70 %	2,73	1,55	0,4	0,4

Det er inkludert både kostnader og nyttetap forbundet med bivirkningene i modellen. Kostnadene forbundet med bivirkningene er beregnet som en éngangssum, som inntreffer i den første modellsyklusen. Det er kun inkludert bivirkninger for pasienter i det første modellstadiet («sykdomsfri»), og ikke for påfølgende behandlingslinjer.

### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er en styrke at bivirkningene i den helseøkonomiske analysen er implementert med høyt detaljnivå, da det er inkludert både insidens, antall episoder per pasient og varighet av hver enkelt bivirkning. Legemiddelverket mener videre det er en styrke at alle disse variablene er basert på direkte observerte data fra de kliniske studiene, da dette fører til færre antagelser i analysen. Legemiddelverket stiller seg også positiv til at også diaré av grad 1 og 2 er inkludert, ettersom dette også vil være forbundet med økt ressursbruk, f. eks. knyttet til forbruk av antidiarélegemiddel, og redusert helserelatert livskvalitet.

I ExteNET ble det observert en vesentlig høyere frekvens av også av andre grad 1 og 2 bivirkninger enn diaré i neratinib-armen sammenlignet med placebo-armen, blant annet kvalme, oppkast, utslett, magesmerter, muskelspasmer m.m. (12). Denne økte forekomsten av bivirkninger av grad 1 og 2 i intervensjonsarmen sammenlignet med komparatorarmen i studien blir ikke hensyntatt i den helseøkonomiske modellen. Ettersom det er en betydelig ubalanse mellom studiearmene mht. bivirkninger av grad 1 og 2, kan dette potensielt bidra til at IKER i den helseøkonomiske analysen underestimeres. Legemiddelverket mener det er vanskelig å anslå hvilken innvirkning slike lavgradige bivirkninger potensielt har på ressursbruk og eventuelt helserelatert livskvalitet, men kan likevel ikke utelukke at en eventuell inklusjon av bivirkninger av grad 1 og 2 ville gitt en viss økning i IKER.

I Pierre Fabres base case bygger alle variabler knyttet til bivirkningen diaré på observerte data fra loperamid-gruppen i fase II-studien CONTROL, med mulighet til å endre disse variablene til å gjenspeile observerte data fra ExteNET. Denne endringen fører også til en vesentlig økning av IKER, noe Legemiddelverket mener virker rimelig ettersom både frekvensen av diaré (alle grader) samt gjennomsnittlig antall episoder per pasient, var vesentlig høyere i ExteNET sammenlignet med CONTROL. Legemiddelverket mener Pierre Fabres antagelse om at forekomsten av diaré ved behandling med neratinib i klinisk praksis vil være mer lik det som ble observert i CONTROL sammenlignet med ExteNET virker rimelig, ettersom pasientene i klinisk praksis i henhold til preparatomtalen skal få administrert diaréprofylakse fra og med oppstart av behandling med neratinib. Legemiddelverket mener derfor det er sannsynlig at den reelle ressursbruken knyttet til bivirkninger av behandling med neratinib vil ligne mer på det som ble observert i CONTROL sammenlignet med ExteNET. Legemiddelverket godtar derfor måten Pierre Fabre har modellert diaré i sitt base case, men vil likevel belyse innvirkningen av bivirkningssettet fra ExteNET i en scenarioanalyse (se kapittel 4.2.3).

*Legemiddelverket godtar modelleringen av bivirkninger i Pierre Fabres base case.*

### **3.4.3 Helsenytte/helsetap**

#### **Innsendt dokumentasjon**

I ExteNET ble pasientrapportert helserelatert livskvalitet (HRQoL) målt med EuroQol 5-Dimensions (EQ-5D-3L, generisk instrument) og Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast (FACT-B, brystkreftspesifikt instrument). Pasientene besvarte spørreskjemaene ved baseline og månedene 1, 3, 6, 9 og 12 (behandlingsslutt). Helserelatert livskvalitet ble ikke målt etter progresjon.

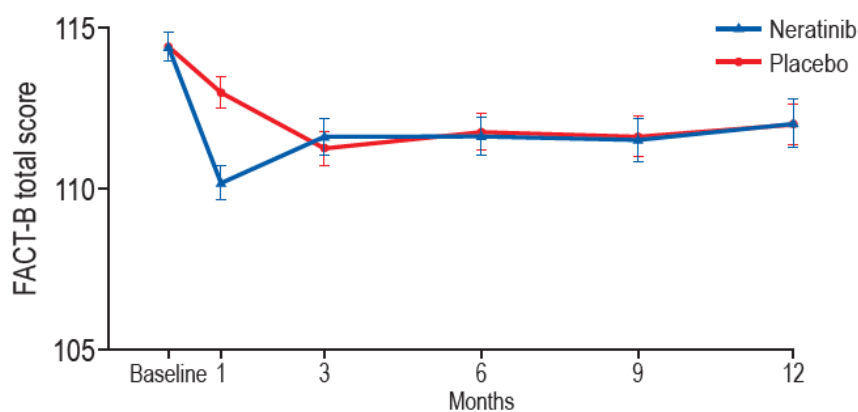
HRQoL data ble samlet fra 2 407 pasienter som besvarte FACT-B ved baseline og minst én gang post-baseline (neratinib, n = 1 171; placebo, n = 1,236), og fra 2 427 pasienter som fullførte EQ-5D-3L ved baseline og minst én gang post-baseline (neratinib, n = 1 186; placebo, n = 1 241).

Svarprosenten var høy for begge instrumentene ( $\geq 85\%$ ) i begynnelsen av studien, men noe lavere etter 6 måneder og senere (mellom 69% - 87%). Grunnen til dette kan være protokollendring 9 i oktober 2011 som fjernet kravet om innsamling av HRQoL data. Ved hensynstakning til endring 9, var svarprosenten gjennomgående høy ( $\geq 85\%$ ) for begge instrumenter.

Forskjeller i HRQoL mellom neratinib og placebo (se Figur 11 og 12) var størst etter 1 måned med behandling til fordel for placebo, men disse forskjellene var ikke av klinisk betydning:

- FACT-B skår: -2,9 poeng (95% CI, -3,7 til -2,0;  $p < 0,0001$ );
- EQ-5D-3L index skår: -0,02 units (95% CI, -0,03 til -0,01;  $p = 0,004$ ); og
- EQ-5D-3L helsetilstand skår: -2,7 units (95% CI, -3,7 til -2,0;  $p < 0,0001$ ).

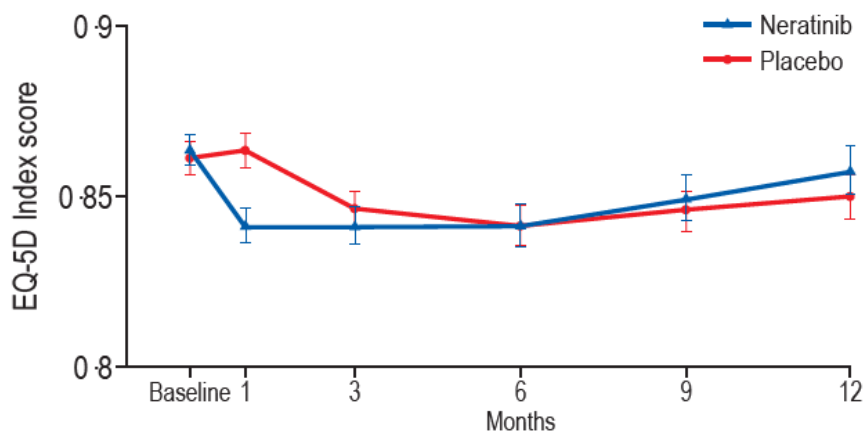
Reduksjonen i HRQoL etter den første måneden med behandling i behandlingsgruppen neratinib ble fulgt av en forbedring hvor HRQoL nivået gikk tilbake til baselinenivå i løpet av ett-års-behandlingen. Dette mønsteret observeres både for FACT-B og EQ-5D-3L. Reduksjonen observert i neratinib-gruppen kan tilskrives forekomsten av neratinib-assosiert diaré i løpet av den første måneden.



#### Number of patients

Neratinib	1264	1201	987	853	716	611
Placebo	1273	1274	1236	1135	978	853

Figur 11 Gjennomsnittlig skår på FACT-B. ExteNET, ITT populasjon



#### Number of patients

Neratinib	1275	1212	994	856	724	614
Placebo	1277	1285	1243	1140	987	856

Figur 12 Gjennomsnittlig EQ-5D-3L index skår. ExteNET, ITT populasjon

### Innsendt helseøkonomisk modell

I modellen fra Pierre Fabre er det brukt nyttevekter for helsetilstanden iDFS fra pasienter som besvarte EQ-5D-3L i ExteNET. En generalisert lineær regresjonsmodell med random effekt for pasient ble anvendt, og svarene er konvertert til nyttevekter ved hjelp av den befolkningsbaserte britiske tariffen (18). I analysen ble det antatt at «missing data» er tilfeldige. Pierre Fabre har beregnet én nyttevekt (dvs, det er brukt samme nyttevekter i begge behandlingsarmer i modellen) for helsetilstanden iDFS ved å slå sammen resultatene for de to behandlingsarmene i ExteNET.

Livskvalitetsdata etter tilbakefall i ExteNET er bare samlet inn fra 11 pasienter. Derfor er nyttevektene for lokalt tilbakefall og fjernmetastase hentet fra litteraturen. Lidgren et al., 2007 (19) er brukt som kilde i basecase. Nyttevekter fra andre kilder kan også velges i modellen (Tabell 15 og 16). Det antas at nytten i helsetilstanden remisjon er lik den i sykdomsfri tilstand siden pasientene er sykdomsfrie i begge tilstandene.

Tabell 14 Nyttevekter brukt i basecase

Helsetilstand	Nyttevekt	Kilde
Sykdomsfri (iDFS)	0,837	ExteNET
Lokalt tilbakefall	0,696	Lidgren et al., 2007 (19)
Remisjon etter lokalt tilbakefall	0,837	Antagelse (lik iDFS)
Fjernmetastase < 12 måneder	0,685	Lidgren et al., 2007 (19)
Fjernmetastase > 12 måneder	0,685	Lidgren et al., 2007 (19)

Tabell 15 Alternative nyttevekter scenario 1 (Lidgren et al., 2007)

Helsetilstand	Nyttevekt	Kilde
Sykdomsfri (iDFS)	0,779	Lidgren et al., 2007 (19)
Lokalt tilbakefall	0,696	Lidgren et al., 2007 (19)
Remisjon etter lokalt tilbakefall	0,779	Antagelse (lik iDFS)
Fjernmetastase < 12 måneder	0,685	Lidgren et al., 2007 (19)
Fjernmetastase > 12 måneder	0,685	Lidgren et al., 2007 (19)

Tabell 16 Alternative nyttevekter scenario 2 (ExteNET, Lidgren et al., 2007, og Lloyd et al., 2006)

Helsetilstand	Nyttevekt	Kilde
Sykdomsfri (iDFS)	0,837	ExteNET
Lokalt tilbakefall	0,696	Lidgren et al., 2007 (19)
Remisjon etter lokalt tilbakefall	0,837	Antagelse (lik iDFS)
Fjernmetastase < 12 måneder	0,521	Lloyd et al., 2006 (20)
Fjernmetastase > 12 måneder	0,521	Lloyd et al., 2006 (20)

Utviklingen av livskvalitetsvekter er aldersjustert i modellen.

Det legges inn nyttetapsverdier knyttet til bivirkninger i modellen, ved diaré (grad 1-4) og andre bivirkninger av grad 3 eller 4 (se Tabell 17). Det totale nyttetapet som følge av bivirkninger er 0,00494 i neratinib-armen og 0,00235 i placebo-armen, og er basert på nyttetapsverdiene og varigheter som observert i CONTROL og ExteNET.

Tabell 17 Nyttetapsverdier knyttet til bivirkninger

Bivirkning	Nyttetapsverdi	Kilde
Diaré grad 1-2	0,060	Beusterien et al., 2009 (21)
Diaré grad 3-4	0,103	Lloyd et al., 2006 (20)
Oppkast	0,048	Nafees et al., 2008 (22)
Kvalme	0,048	Nafees et al., 2008 (22)
Magesmerter	0,048	Antagelse (lik oppkast og kvalme)
Fatigue	0,115	Lloyd et al., 2006 (20)
Forhøyet alaninaminotransferase	0,048	Antagelse (lik oppkast og kvalme)



### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er en styrke at livskvalitetsdata er hentet direkte fra ExteNET, 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 Legemiddelverkets retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler (23). Likevel må resultatet fra den lineære regresjonsmodellen (iDFS nytteverdi på 0,837) tolkes med forsiktighet fordi det er plausibelt at «missing data» ikke er tilfeldige (dvs. de sykeste pasientene kan godt være de som slutter med å svare på EQ-5D). Imidlertid har sannsynligheten av denne antagelsen ikke blitt testet i videre analyser. I tillegg må Legemiddelverket påpeke at IKER er ganske følsom for endringer i nyttevekter i modellstadiet sykdomsfri i den helseøkonomiske modellen.

Legemiddelverket godtar at Pierre Fabre har brukt samme nyttevekter i begge behandlingsarmer i modellen. Likevel vil Legemiddelverket påpeke at dette kan være en potensiell svakhet i analysen. Det er mulig at nyttevekter som er regnet inn for pasientene i neratinib-armen ikke fanger opp den reduksjonen i HRQoL som tydelig vises for de første par månedene av behandlingsperioden sammenlignet med placebo (se Figur 12). Dette ville sannsynligvis ha hatt veldig liten innvirkning på resultatet av analysen fordi dette utgjør en svært kort periode av analysens tidshorisont.

Legemiddelverket godtar antagelsen om lik nytte i helsetilstandene remisjon og sykdomsfri.

Nyttevekten brukt for lokalt tilbakefall på 0,696 fra Lidgren et al. (2007) (19) er lavere enn nyttevekten brukt i en tidligere metodevurdering av pertuzumab til adjuvant behandling av tidlig HER2-positiv brystkreft (14), som var 0,779. En endring fra 0,696 til 0,779 hadde ingen vesentlig innvirkning på IKER.

I Pierre Fabres base case er nyttevektene som legges til grunn for pasienter i de fjernmetastatiske helsetilstandene i modellen basert på publiserte nyttevekter fra Lidgren et al. (2007) (19). Legemiddelverket mener disse anses som plausible siden pasientpopulasjonen i Lidgren et al. (2007) er svenske kvinner med metastatisk brystkreft, EQ-5D har blitt brukt som måleinstrument, og verdsetting av livskvalitet er basert på britiske befolkningsbaserte tariffen. I en tidligere metodevurdering av pertuzumab til adjuvant behandling av tidlig HER2-positiv brystkreft (14) ble nyttevekter for de metastatiske helsetilstandene basert på data fra studiene CLEOPATRA (1. linje) og EMILIA (>2. linje). Dette førte til en verdi på 0,773 for metastatisk tilbakefall i 1. linje, og 0,596 i >2. linje. Legemiddelverket har gjort sensitivitetsanalyser som viser at bruk av disse nyttevektene i fjernmetastatisk stadium i modellen kun fører til mindre endringer i IKER.

Nyttevektene i den helseøkonomiske modellen er aldersjustert i tråd med Legemiddelverkets retningslinjer.

Når det gjelder nytteverdiene som legges inn for bivirkninger, har Legemiddelverket ikke vurdert disse verdiene nøye da dette har svært liten effekt på resultatet av analysen.

## 4 ØKONOMISK ANALYSE

I den innsendte helseøkonomiske analysen er neratinib sammenlignet med placebo (ingen behandling) i en kostnad-per-QALY-analyse.

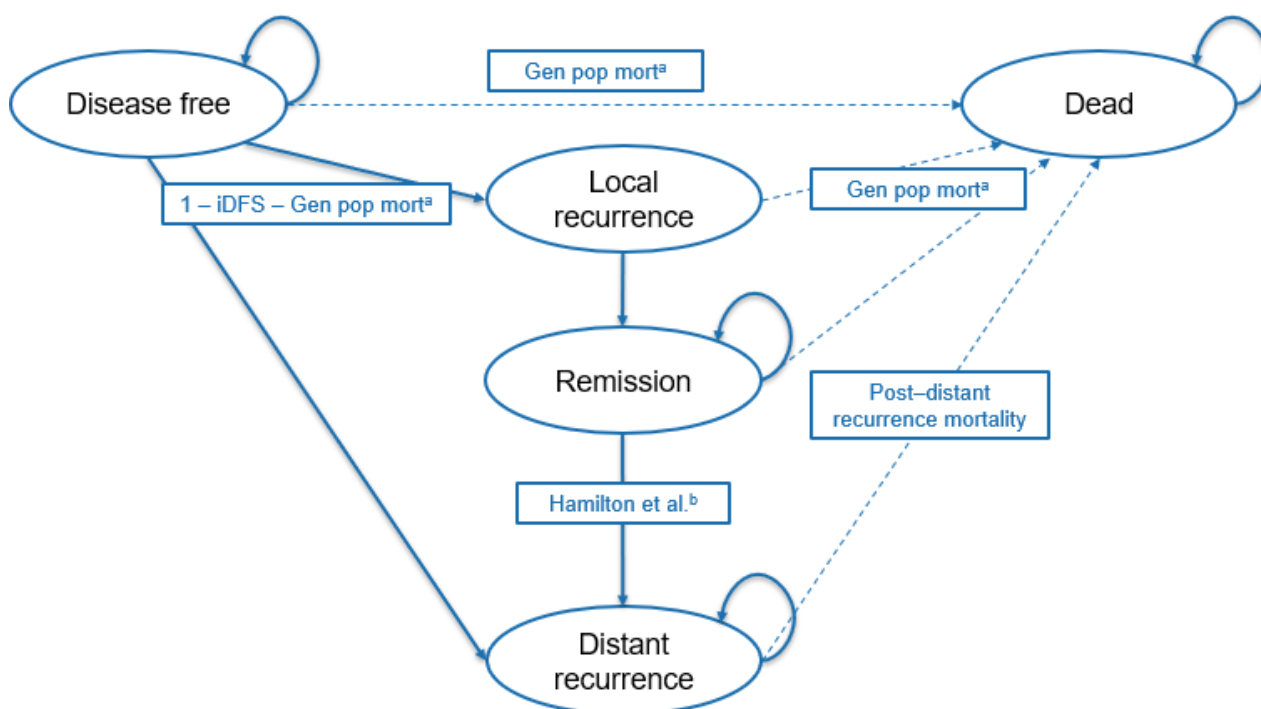
### 4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

#### Modellbeskrivelse

For å belyse kostnadseffektiviteten ved bruk av neratinib har Pierre Fabre levert en kostnad-per-QALY-analyse (CUA). I analysen er det brukt en Markov-modell (Figur 13) med 5 helsetilstander:

- Sykdomsfri (iDFS)
- Lokalt tilbakefall (som inkluderer lokoregionalt, kontralateralt og ipsilateralt tilbakefall)
- Remisjon etter lokalt tilbakefall
- Fjernmetastase
- Død

Det er antatt at pasienter som dør som følge av brystkreft må gå gjennom helsetilstanden fjernmetastase før de forflytter seg til helsetilstanden død.



Figur 13 Modellstruktur

Pasientene går inn i modellen i helsetilstanden sykdomsfri og får enten forlenget adjuvant behandling med neratinib eller ingen behandling (placebo). Pasientene forflytter seg når de opplever lokalt tilbakefall, fjernmetastase eller død. iDFS i Pierre Fabres sin basecase er basert på iDFS dataene fra ExteNET med en

overgang til generell dødelighet (se seksjon 3.4.1 for mer informasjon). Etter lokalt tilbakefall finnes det en «tunnel tilstand», hvor pasientene gjennomgår ytterligere adjuvant behandling i ett år før de forflytter seg til enten remisjon eller død. Pasientene i remisjon kan enten forbli i denne tilstanden, forflytte seg til død eller til fjernmetastase. Det antas at eventuelle tilbakefall i dette stadiet vil være metastatisk fordi en pasient i remisjon allerede har opplevd et lokalt tilbakefall.

Pasientene som opplever fjernmetastase mottar i gjennomsnitt to linjer med behandling før de forflytter seg til helsetilstanden død. Ingen ytterligere sub-modellering av PFS eller OS, avhengig av behandlingslinje, er inkludert i helsetilstanden fjernmetastase. I modellen er PDRS inkludert som to funksjoner; fjernmetastase  $\leq$  12 måneder og fjernmetastase  $>$  12 måneder.

Pasientene kan dø fra enhver helsetilstand i modellen. En aldersjustert dødsanssynlighet til den generelle kvinnelige befolkningen brukes på alle helsetilstander bortsett fra fjernmetastase.

Kostnader og helseeffekter (nyttevekter) tilordnes separat for hver helsetilstand og summeres per behandlingsarm for en tidshorisont på 58 år. Sykluslengden er på en måned.

#### **Legemiddelverkets vurdering**

Modellstrukturen er godt beskrevet i innlevert dokumentasjon, og modellen i Excel er relativt oversiktlig og viktige forutsetninger er lett å endre. Etter Legemiddelverkets mening er den valgte strukturen hensiktsmessig for å belyse kostnadseffektiviteten av neratinib sammenlignet med placebo til forlenget adjuvant behandling av tidlig hormonreseptorpositiv, HER2-overuttrykt/forsterket brystkreft. Modellen er av en type som er brukt i tidligere metodevurderinger.

Innsendt dokumentasjon fra Pierre Fabre var ikke tilstrekkelig for en grundig vurdering av svinn og Legemiddelverket ba derfor om supplerende informasjon.

#### **4.1.1 Analyseperspektiv**

Analysen er gjort i et helsetjenesteperspektiv. Modellen har en tidshorisont på 58 år, noe som tilsvarer et livstidsperspektiv. Både kostnader og nytte diskonteres med 4 % årlig. Modellen benytter en sykluslengde på en måned.

#### **Legemiddelverkets vurdering**

Analyseperspektivet og diskonteringsraten følger Legemiddelverkets retningslinjer (23). Føringer fra Finansdepartementet tilsier imidlertid at det bør legges til grunn en lavere diskonteringsrate ved lange tidshorisonter (24). På bakgrunn av dette har Legemiddelverket justert diskonteringsraten i modellen til 3% fra år 40 til 58 i modellen. I tillegg er sykluslengden på en måned kort nok til å fange opp tidspunkt for hendelser, og tidshorisonten på 58 år er rimelig, tatt i betraktning den aktuelle pasientpopulasjonens alder og prognose.

Legemiddelverket godtar analyseperspektivet, men har endret diskonteringsrate til 3 % fra og med år 41 til år 58 i modellen.

#### 4.1.2 Kostnader (input data)

##### Direkte kostnader

##### Innsendt dokumentasjon

##### Legemiddelkostnader

Neratinib kommer i pakker på 180 tabletter á 40 mg som tilsvarer 30 dagers legemiddelbruk. Prisen per pakke oppgitt i maks AUP eksklusiv mva er 50 617,60 kroner. Godkjent dosering er i henhold til preparatomtalen 240 mg (6 tabletter) daglig. Selv om neratinib bør gis kontinuerlig i ett år ifølge preparatomtalen, var behandlingsvarigheten observert i ExteNET [REDACTED]. Gjennomsnittlig dosering var [REDACTED] % av anbefalt daglig dose i ExteNET studien. Pierre Fabre har benyttet behandlingsvarigheten og gjennomsnittlig dosering i ExteNET studien for å beregne legemiddelkostnader i sin hovedanalyse. Legemiddelkostnadene til neratinib er modellert som en engangskostnad basert på følgende parametere:

*Antall tabletter per måned i henhold til preparatomtalen \* behandlingstid i måneder \* pris per tablett \* gjennomsnittlig dosering.*

Det er lagt inn kostnader for diaréprofylakse (behandling med loperamid) i neratinib behandlingsarmen. Dette gir total kostnader på 316 kroner.

Kostnader for endokrinbehandling er satt likt i begge behandlingsarmen. Endokrinbehandling gis til 93,8 % av de sykdomsfrie pasientene i 5 år.

Administrasjonskostnader er ikke inkludert siden legemidlene administreres oralt, mens et ekspedisjonsgebyr, i tillegg til apotekavansen som allerede er inkludert i neratinibs AUP, på 440 kroner er inkludert i Pierre Fabre sin modell.

##### Svinn

Den innsendte helseøkonomiske modellen inneholdt ikke mulighet for å inkludere svinn av intervensjonen. På etterspørsel fra Legemiddelverket leverte Pierre Fabre to ulike fremgangsmåter for å estimere svinn. Siden ExteNET studien ikke samlet inn data om antall tabletter og pakninger pasienten hadde igjen etter permanent seponering av neratinib, ble estimatet presentert som to scenarioanalyser med noen underliggende antagelser (se Tabell 18).

*Tabell 18: Resultat av to ulike fremgangsmåter for å estimere svinn, inkludert innvirkningen dette har på Pierre Fabre sitt base case.*

Scenario	ICER	Change from base case
Base case	NOK 180,881	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Scenario	ICER	Change from base case

I det første scenarioet øker doseintensiteten fra gjennomsnittlig relativ doseintensitet fra ExteNET ( ) til gjennomsnittlig forskrevet doseintensitet fra ExteNET ( ) for å anta at det som er forskrevet, men ikke tatt av pasientene, ville være svinn. I det andre scenarioet har det i tillegg blitt antatt at pasientene ville ha fått 9 måneder med behandling.

#### Kostnader for monitorering og oppfølging av sykdommen

Kostnadene for hver enhet er multiplisert med en ressursbruk basert på ressursbruken i NICE sin vurdering av pertuzumab til adjuvant behandling av tidlig HER-2 positiv brystkreft (25). Kostnader per 4-ukers syklus er presentert i Tabell 23.

Tabell 19 Kostnader for monitorering og oppfølging (i helsetilstanden sykdomsfri)

Helsetilstand	Type ressurs	Frekvens år 1-4 (per år)	Frekvens år 4+ (per år)	Kostnad per enhet (NOK)	Kilde
Sykdomsfri	Fastlege konsultasjon	1	1	320	Normaltariff for avtalespesialister 2019-2020 (26)
	Mammografi	1	0	1 490	Unilabs 2019 (27)

Tabell 20 Kostnader for monitorering og oppfølging (i helsetilstanden remisjon)

Helsetilstand	Type ressurs	Frekvens år 1	Frekvens år 2-5	Frekvens år >5	Kostnad per enhet (NOK)	Kilde
Remisjon	Onkolog konsultasjon	2	0	0	702	Normaltariff for avtalespesialister 2019-2020 (26)
	Kirurg konsultasjon	0	1	1	702	Normaltariff for avtalespesialister 2019-2020 (26)
	Mammografi	1	1	0	1 490	Unilabs 2019 (27)
	ECHO scan	4	0	0	1 790	Unilabs 2019 (27)
	MUGA scan	4	0	0	4 050	Unilabs 2019 (27)

Tabell 21 Kostnader for monitorering og oppfølging (i helsetilstanden lokalt tilbakefall)

Helsetilstand	Type ressurs	Frekvens per år	Kostnad per enhet (NOK)	Kilde
Lokalt tilbakefall	Kirurg konsultasjon	2	702	Normaltariff for avtalespesialister 2019-2020 (26)
	Mammografi	1	1 265	Unilabs 2019 (27)
	ECHO scan	4	1 790	Unilabs 2019 (27)
	MUGA scan	4	4 050	Unilabs 2019 (27)
	CT scan	2	1 790	Unilabs 2019 (27)

Tabell 22 Kostnader for monitorering og oppfølging (i helsetilstanden fjermetastase)

Helsetilstand	Type ressurs	Frekvens per år	Kostnad per enhet (NOK)	Kilde
Fjernmetastase	Onkolog konsultasjon	5	702	Normaltariff for avtalespesialister 2019-2020 (26) og KOL input
	ECHO scan	2	1 790	Unilabs 2019 (27) og KOL input
	MUGA scan	2	4 050	Unilabs 2019 (27) og KOL input
	Klinisk spesialist i sykepleie	12	472	Normaltariff for avtalespesialister 2019-2020 (26)
	CT scan	4	1 890	Normaltariff for avtalespesialister 2019-2020 (26) and KOL input

Tabell 23 Kostnader for monitorering og oppfølging (per 4-ukers syklus)

Helsetilstand	Kostnad per 4-ukers syklus
Sykdomsfri	
År 1-4	150,83
År >4	26,67
Remisjon	
År 1	1 063,83
År 2-5	182,67
Ar >5	58,50
Lokalt tilbakefall	1 300,08

Fjernmetastase	1 648,33
----------------	----------

Det er lagt inn ekstra kostnader for monitorering og oppfølging av sykdommen for pasienter som får neratinib behandling (se Tabell 24). Dette gjelder kostnader for leverfunksjonstester og fastlegetimer, som anbefalt i preparatomtalen. De totale ekstra kostnadene i neratinib-armen er 4 740 kroner.

*Tabell 24 Kostnader for ekstra monitorering og oppfølging (i neratinib-armen, helsetilstanden sykdomsfri)*

Helsetilstand	Type ressurs	Frekvens	Kostnad per enhet (NOK)	Kilde
Sykdomsfri	Fastlege konsultasjon	11	320	Normaltariff for avtalespesialister 2019-2020 (26)
	Leverfunksjonstest	10	122	Enkel blodprøve. Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase (28)

#### Bivirkningskostnader

Kostnader for behandling av bivirkninger opplevd av  $\geq 1\%$  av pasientene i begge studiearmene i ExteNET er inkludert i modellen. Bivirkningskostnadene er lagt inn som en engangskostnad i første modellsyklus, og er basert på NHS referansekostnader. Totalkostnad per pasient er 17 658 NOK for neratinib og 5 769 NOK for komparatoren.

Kostnader for håndtering av bivirkninger ved behandling av tilbakefall (lokale og metastatiske) er ikke inkludert.

#### Behandlingskostnader ved tilbakefall

Det antas at pasientene i begge behandlingsarmene mottar samme medikamentelle etterfølgende behandling dersom de får tilbakefall av brystkreftsykdom. Pierre Fabre har estimert totalkostnader for tilbakefall ved å beregne legemiddelkostnader justert for behandlingsvarighet og dosering. I tillegg er administrasjonskostnader inkludert. Dosering ved påfølgende behandling er basert på gjennomsnittlig kroppsoverflate og vekt fra pasientene i ExteNET, mens behandlingsvarigheten (= antall sykluser) er basert på NICE sin metodevurdering av pertuzumab til adjuvant behandling av tidlig HER2-positiv brystkreft (ID1192) (25). Andelen pasienter på de forskjellige etterfølgende behandlingene er basert på input fra klinikere. I modellen blir det antatt at alle pasienter som mottar førstelinjebehandling for metastatisk brystkreft også vil motta andrelinjebehandling. All behandling med trastuzumab antas å administreres intravenøst. Administrasjonskostnadene i Pierre Fabre sin basecase er 1 200 kroner per syklus med behandling, basert på Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase (28). Alle behandlingskostnader ved tilbakefall legges inn som en éngangskostnad når pasientene i modellen opplever lokalt eller metastatisk tilbakefall.

Tabell 25: Behandling av tilbakefall i Pierre Fabres analyse

Health state	Regimen	No. of cycles	Cost (NOK)	Treatment share	Weighted cost (NOK)	Health state cost (NOK)
Non-metastatic recurrence	Trastuzumab IV + docetaxel	18	351,686.88	0%	0	1,587,915.70
	Trastuzumab SC + docetaxel	18	351,275.04	0%	0	
	Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel	37.4	1,587,915.70	100%	1,587,915.70	
First-line early metastatic breast cancer	Trastuzumab IV + docetaxel	23.7	442,125.30	0%	0	1,587,915.70
	Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel	37.4	1,587,915.70	100%	1,587,915.70	
	Docetaxel	6	70,764.48	0%	0	
Second-line early metastatic breast cancer	Trastuzumab IV and capecitabine	9.4	175,689.37	0%	0	847,601.40
	Trastuzumab emtansine	19.3	847,601.40	100%	847,601.40	
	Lapatinib and capecitabine	12.3	185,458.25	0%	0	
	Trastuzumab SC and capecitabine	9.4	175,475.21	0%	0	

Abbreviations: IV, intravenous; NOK, Norwegian krone; SC, subcutaneous.

## Legemiddelverkets vurdering

### Legemiddelkostnader

Legemiddelverket mener beregningen av legemiddelkostnadene i modellen virker rimelig.

Legemiddelverket har ikke gått nøyere inn i kostnadene for endokrin behandling og diaréprofylakse da de har neglisjerbar innvirkning på resultatet av den helseøkonomiske analysen. Legemiddelverket godtar ikke inklusjonen av ekspedisjonsgebyret på 440 kroner siden disse kostnadene allerede er inkludert i neratinibs AUP. Fjerning av disse kostnadene har veldig liten effekt på IKER.

### Svinn

Legemiddelverket mener det er hensiktsmessig å inkludere kostnader forbundet med svinn, da dette i større grad vil gjenspeile den reelle ressursbruken for lenget adjuvant behandling med neratinib vil medføre i praksis. På etterspørsel fra Legemiddelverket har Pierre Fabre levert to forskjellige fremgangsmåter for å estimere innvirkningen av svinn. Legemiddelverket mener at estimatene/scenarioene som er presentert i Tabell 18 vil under- eller overestimere kostnader som følge av svinn. Scenario 2 med en behandlingstid på 12 måneder vil mest sannsynlig betydelig overestimere neratinib kostnadene, mens scenario 1 kan underestimere dem. Som en forenklet tilnærming til beregning av svinn, vil Legemiddelverket derfor legge til grunn at i gjennomsnitt en halv pakning med



neratinib per pasient ikke vil bli brukt, og dermed regnes som svinn. Dette er en forenkling, men har blitt inkludert likevel siden Legemiddelverket ikke har mottatt data på pasientnivå og mener at en inkludering av svinn i bedre grad vil gjenspeile den reelle ressursbruken ved behandling med neratinib.

#### Kostnader for monitorering og oppfølging av sykdommen

Det virker fornuftig at ressursbruken er forskjellig avhengig av hvor lenge pasienten har vært i helsetilstandene sykdomsfri eller remisjon. Legemiddelverket har ikke vurdert frekvenser og enhetskostnader nøyte da dette har liten effekt på resultatet av analysen. Kostnader for monitorering og oppfølging av sykdommen for pasienter som får neratinib behandling er basert på ett-års-behandling og tar ikke hensyn til at en del av pasientene ikke fullfører behandlingen.

#### Bivirkningskostnader

Legemiddelverket foretrekker norske enhetskostnader, og Pierre Fabre har ikke begrunnet hvorfor det ble brukt NHS referansekostnader i stedet. I egne analyser bruker Legemiddelverket bivirkningskostnader basert på norske DRG enhetspriser. Dette har svært liten effekt på IKER.

#### Behandlingskostnader ved tilbakefall

I den helseøkonomiske modellen er det lagt til grunn at alle pasienter som opplever lokalt tilbakefall vil befinne seg i dette modellstadiet i ett år, hvor de mottar behandling med pertuzumab, trastuzumab og docetaxel. Legemiddelverket mener derfor det er oppsiktsvekkende at Pierre Fabre har lagt til grunn at denne legemiddelbehandlingen har en varighet på 37 behandlingssykluser, som tilsvarer ca. to års behandling. Pierre Fabre har erkjent denne diskrepansen, og foreslo å heller øke tiden pasienten tilbringer i lokalt tilbakefall-stadiet til to år for å sikre intern konsistens i modellen. Legemiddelverket mener imidlertid at norske behandlingsretningslinjer generelt angir at behandling med trastuzumab skal pågå i ett år, og reduserer derfor antall behandlingssykluser fra 37 til 18, da dette tilsvarer omtrent ett års behandling. Dette vil også sikre konsistens med metodevurderingen av pertuzumab, hvor det ble lagt til grunn 18 behandlingssykluser ved lokalt tilbakefall (10).

Kliniker som Legemiddelverket har vært i kontakt med bekrefter at legemiddelbehandlingen som Pierre Fabre har lagt til grunn i første- og andrelinjebehandling av metastatisk sykdom i hovedsak virker rimelig. Klinikeren mener imidlertid at det er mer realistisk at ikke alle pasienter som mottar førstelinjebehandling også vil motta andrelinjebehandling, og anslår at andelen heller burde være på 95 %. Legemiddelverket vil derfor redusere andelen pasienter som mottar andrelinjebehandling til 95 % i sin hovedanalyse. Pierre Fabres valg av trastuzumab som intravenøs infusjon i all påfølgende behandling brukes også i Legemiddelverkets hovedanalyse siden dette er førstevalget i gjeldende LIS-avtale for onkologipreparater. Legemiddelverket bruker de samme administrasjonskostnadene som Pierre Fabre i egne analyser fordi en økning fra 1 200 til 2 389 kroner per syklus, basert på metodevurderingen av pertuzumab (ID2017\_107), hadde svært liten effekt på IKER.

I en scenarioanalyse har Legemiddelverket brukt anslagene, presentert i Tabell 26, for andelen pasienter på legemiddelbehandlingene fra metodevurderingene av trastuzumabemtansin (Kadcyla) til adjuvant behandling av HER2 positiv, tidlig brystkreft (ID2019\_053) og pertuzumab (Perjeta) i kombinasjon med

trastuzumab og kjemoterapi til adjuvant behandling av tidlig HER2-positiv brystkreft (ID2017\_107). Dette fører til en økning av IKER på 40 968 kroner.

Tabell 26 Behandling av tilbakefall scenarioanalyse

Health state	Regimen	Treatment share
Non-metastatic recurrence	Trastuzumab IV + docetaxel	100%
	Trastuzumab SC + docetaxel	0%
	Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel	0%
First-line early metastatic breast cancer	Trastuzumab IV + docetaxel	5%
	Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel	95%
	Docetaxel	0%
Second-line early metastatic breast cancer	Trastuzumab IV and capecitabine	0%
	Trastuzumab emtansine	100%
	Lapatinib and capecitabine	0%
	Trastuzumab SC and capecitabine	0%

Pierre Fabre har ikke inkludert kostnader for kirurgi, mastektomi eller post-operativ stråling etter lokalt tilbakefall. Disse kostnadene har derimot blitt inkludert i pertuzumab sin modell (14), og er anbefalt i Helsedirektoratets retningslinjer (6). Legemiddelverket har derfor inkludert disse kostnadene i sin basecase analyse, med samme enhetspriser og andeler som i Perjeta modellen (se Tabell 27). Dette hadde en liten effekt på IKER.

Tabell 27 Kostnader for kirurgi, mastektomi og strålebehandling etter lokalt tilbakefall

Behandling	Enhetspris (NOK)	Andel av pasienter som får behandlingen
Kirurgi	49 208,70	50%
Post-operativ stråling	1 752,87	50%
Rekonstruksjon av bryst – mastektomi	131 080,70	30%

### Oppsummering av Legemiddelverkets endringer

- Diskonteringsraten i modellen justeres til 3 % fra og med år 41 til år 58 basert på føringer fra Finansdepartementet.
- Ekspedisjonsgebyr for neratinib på 440 kroner fjernes basert på dobbelttelling
- Bivirkningskostnader baseres på norske DRG enhetspriser for å gjenspeile norsk praksis.
- Antall sykluser behandling ved lokalt tilbakefall fra 37 reduseres til 18 sykluser basert på norsk klinisk praksis.
- Andel pasienter som mottar både 1. og 2. linjebehandling ved metastatisk brystkreft reduseres fra 100 % til 95 % basert på innspill fra klinisk ekspert.
- Kostnader for kirurgi, mastektomi og post-operativ stråling etter lokalt tilbakefall inkluderes.
- Kostnader forbundet med svinn inkluderes.

## 4.2 RESULTATER

### 4.2.1 Firmaets base caseanalyse

Resultater fra Pierre Fabres basecase er vist i tabellen under. Analysen er med dagens maksimalpris (maks AUP) for legemidlene.

Tabell 28: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Neratinib	Placebo	Differanse
Totale kostnader (NOK)	655 878	519 945	135 934
Totale QALYs	14,06	13,31	0,75
Totale leveår	17,36	16,48	0,89
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			180 881
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			153 576

### 4.2.2 Legemiddelverkets hovedanalyse

Basert på Legemiddelverkets kritiske vurderinger i kapitlene over har Legemiddelverket gjort en egen hovedanalyse. Forutsetningene er som i Pierre Fabres analyse bortsett fra følgende:

- Endrer alder i modellen fra 51,2 år til 52 år i henhold til tidligere metodevurderinger med lignende pasientpopulasjon.
- Endrer fra PH til individuell parametrisering for iDFS basert på usikkerhet om PH er oppfylt og ulik hasard for de to armene visualisert med smoothed hasardsplott.
- Endrer fra splinebasert Weibull 1 knute for iDFS til Gompertz for placebo iDFS og generalisert gamma for neratinib iDFS basert på tilpasning til smoothed hasard, KM, AIC og BIC.
- Endrer fra vedvarende neratinib mereffekt til avtagende fra 5 år til ingen mereffekt ved 7 år basert på ExteNet data og data fra eksterne kilder.
- Endrer overgangssannsynlighet fra remisjon til metastatisk sykdom fra 0,76 % til 0,16 % basert på tidligere metodevurderinger og anvendbarhet av kilden til overgangssannsynligheten.
- Endrer diskonteringsraten i modellen til 3% fra år 41 til 58 basert på føringer fra Finansdepartementet.
- Fjerner ekspedisjonsgebyr for neratinib på 440 kroner basert på dobbelttelling.
- Baserer bivirkningskostnader på norske DRG enhetspriser for å gjenspeile norsk praksis.
- Reduserer antall behandlingssykluser ved lokalt tilbakefall fra 37 til 18 sykluser basert på norsk klinisk praksis.
- Reduserer andel pasienter som progredierer fra første til andre behandlingslinje ved metastatisk brystkreft fra 100 % til 95 %.
- Inkluderer kostnader for kirurgi, mastektomi og post-operativ stråling etter lokalt tilbakefall.
- Inkluderer kostnader forbundet med svinn.

Under presenteres effekten av de ulike endringene Legemiddelverket har gjort med utgangspunkt i Pierre Fabres sin basecase analyse.

Tabell 29 Presentasjon av endringer i SLV sin hovedanalyse vs. innsendt base-case analyse.

Forutsetning	Pierre Fabres basecase analyse	Legemiddelverkets hovedanalyse	ICER (kostnad per QALY)	Endring i ICER
Pierre Fabres base case	-	-	<b>180 881</b>	-
Diskonteringsrate	4 % per år i hele tidsperspektivet	4 % per år fra år 0 til år 40, deretter 3 % per år til år 58	178 945	- ca. 1 900
Alder	51,2 år	52 år	188 528	+ ca. 9 500
Parametrisering av iDFS-kurvene	PH	Separat/individuell parametrisering	137 766	- ca. 50 000
Valg av parametriseringsfunksjon iDFS	Begge armer: splinebasert Weibull 1 knute	Neratinib-armen: generalisert gamma Placebo-armen: Gompertz	332 760	+ ca. 200 000
Neratinib mereffekt	Vedvarende neratinib mereffekt	Avtagende neratinib mereffekt fra 5 år til ingen mereffekt ved 7 år	423 239	+ ca. 90 000
Overgangssannsynlighet fra remisjon til metastatisk sykdom	0,76 %	0,16 %	622 453	+ ca. 200 000
Ekspedisjonsgebyr	Inkludert dobbelttelling	Ekskludert dobbelttelling	621 325	- ca. 1 100
Bivirkningskostnader	Basert på NHS enhetspriser	Basert på norske DRG enhetspriser	621 677	+ ca. 300
Antall sykluser med behandling ved lokalt tilbakefall	37 sykluser	18 sykluser	680 578	+ ca. 60 000
Andel pasienter som mottar 2. linjebehandling ved metastatisk brystkreft	100 %	95 %	684 321	+ ca. 4 000
Kostnader for kirurgi, mastektomi og postoperativ stråling etter lokalt tilbakefall	Ekskludert	Inkludert	679 351	- ca. 5 000
Kostnader relatert til svinn	Ekskludert	Inkludert	744 205	+ ca. 65 000
SLVs hovedanalyse (basert på maks AUP)	-	-	<b>744 205</b>	-

Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse er vist i tabellen under. Analysen er med dagens maksimalpris (maks AUP) for legemidlene eks mva.

Tabell 30: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på Legemiddelverkets hovedanalyse. Uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Neratinib	Placebo	Differanse
Totale kostnader (NOK)	670 630	380 210	290 421
Totale QALYs	13,96	13,57	0,39
Totale leveår	17,28	16,82	0,46
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			744 205
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			629 759

I hovedanalysen er merkostnad for forlegent adjuvant behandling med Nerlynx (neratinib) sammenlignet med ingen forlenget adjuvant behandling (dagens standardbehandling), med dagens legemiddelpriser (maks AUP):

- 740 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).
- 630 000 NOK per vunnet leveår.

#### 4.2.3 Sensitivitets- og scenarionalyser

Enveis sensitivitetsanalyser indikerer at følgende parametere betyr mest for modellresultatene:

- Legemiddelkostnaden for neratinib
- iDFS nyttevekten
- Andelen pasienter i placebo-armen som forflytter seg fra stadiet iDFS til lokalt tilbakefall (som er basert på 5-års oppfølgingsdata i ExteNET)
- Behandlingsvarigheten neratinib-behandling
- Gjennomsnittlig dosering neratinib.

Legemiddelverket har også gjort noen scenarionalyser som er presentert i Tabell 31.

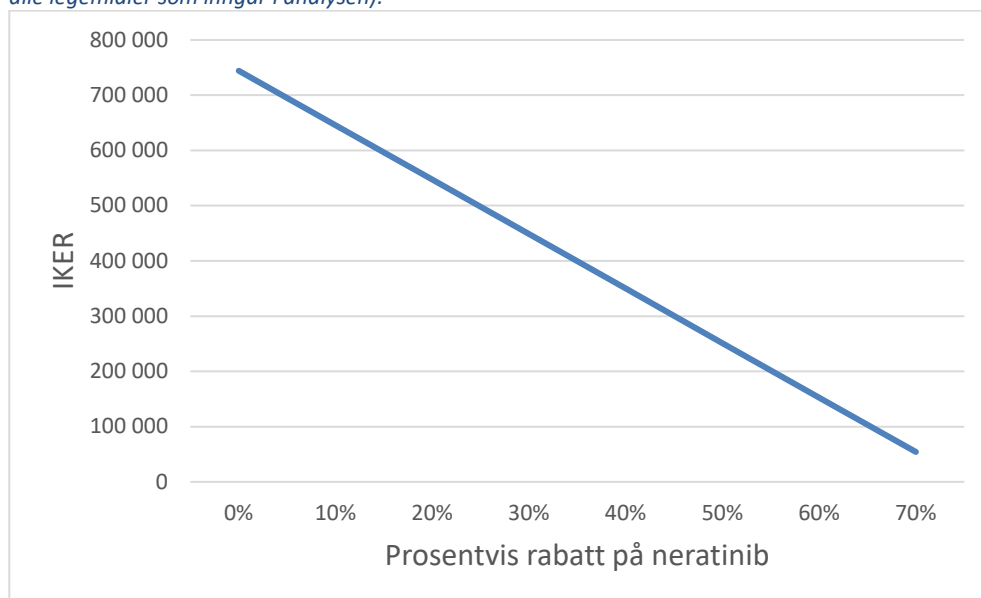
Tabell 31 Scenarionalyser i Legemiddelverkets hovedanalyse.

Forutsetning	Legemiddelverkets hovedanalyse	Endring	ICER (kostnad per QALY)	Endring i ICER
Legemiddelverkets hovedanalyse	-	-	<b>744 205</b>	-
Valg av parametriserings-funksjon iDFS – neratinib-armen	Generalisert gamma	Splinebasert Weibull 3 knuter	715 825	- ca. 28 000

Varighet av mereffekt	Avtagende neratinib mereffekt fra 5 år til ingen mereffekt ved 7 år	Avtagende neratinib mereffekt fra 5 år til ingen mereffekt ved 10 år	646 463	- ca. 98 000
Modellering av diaré	Insidens basert på CONTROL data	Insidens basert på ExteNET data	962 680	+ ca. 218 000
Nyttevekt til lokalt tilbakefall	0,696	0,779	749 257	+ ca. 5 000
Nyttevektene til fjernmetastase helsetilstandene	Fjernmetastase <12 måneder: 0,685 Fjernmetastase >12 måneder: 0,685	Fjernmetastase <12 måneder: 0,773 Fjernmetastase >12 måneder: 0,596	737 446	- ca. 6 800
Administrasjons-kostnader per syklus	1 200	2 389	738 537	- ca. 5 700
Behandling av tilbakefall andeler	Andeler som i Tabell 25	Andeler som i Tabell 26	785 173	+ ca. 41 000

Til slutt har Legemiddelverket gjort analyser med forskjellige nivå av legemiddelprisen for neratinib for å illustrere hvilken effekt prisen på neratinib har på kostnad per vunnet QALY. Resultatet av disse analysene vises i Figur 14.

Figur 14: IKER ved forskjellige nivåer av legemiddelpris på neratinib fra Legemiddelverkets hovedanalyse (basert på maks AUP for alle legemidler som inngår i analysen).



#### **4.2.4 Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio**

I hovedanalysen er merkostnad for forlenget adjuvant behandling med neratinib sammenlignet med ingen forlenget adjuvant behandling (dagens standardbehandling):

740 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpriser (maks AUP).

630 000 NOK per vunnet leveår med dagens legemiddelpriser (maks AUP).

Merkostnad per vunnet QALY ved forlenget adjuvant behandling med neratinib sammenlignet med ingen forlenget adjuvant behandling beregnet med rabatterte priser (LIS-AUP) for alle legemidler som inngår i analysen vil fremkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp.

## 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. For mer informasjon om forutsetningene som er lagt til grunn for budsjettberegningene, se Appendiks 2: Budsjettberegninger.

### Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser fra Legemiddelverkets hovedanalyse har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Nerlynx (neratinib) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 9,6 millioner NOK inkl. mva i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

### Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett:

Basert på data og antagelser fra Legemiddelverkets hovedanalyse har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Nerlynx (neratinib) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 7,4 millioner NOK inkl. mva i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens budsjetter beregnet med LIS-AUP vil fremkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp.



## 6 OPPSUMMERING

---

Neratinib er et nytt legemiddel indisert til forlenget adjuvant behandling av voksne pasienter i tidlig stadium av HR+, HER2-positiv brystkreft, som fullførte adjuvant behandling med trastuzumab for mindre enn ett år siden. Den opprinnelig søkte indikasjonen for neratinib var noe videre enn den som ble endelig godkjent, da den omfattet forlenget adjuvant behandling av pasienter med HER2-positiv brystkreft i tidlig stadium som hadde mottatt tidligere adjuvant behandling med trastuzumab (2). Neratinib fikk imidlertid avslag av EMA på MT-søknaden i februar 2018, i hovedsak som følge av liten observert effektstørrelse mht. å forhindre tilbakefall av brystkreft, samt en ikke ubetydelig bivirkningsbyrde, spesielt i form av diaré (3). Etter en reeksamineringsprosedyre i CHMP ble det likevel besluttet at en MT kunne innvilges, men da til en mer avgrenset pasientpopulasjon enn i den opprinnelige søknaden, dvs. at pasientene i tillegg til å være HER2-positive også måtte være HR+, samt at adjuvant behandling med trastuzumab måtte være fullført for mindre enn ett år siden (4). Endelig MT ble imidlertid vedtatt mot et såkalt «divergent opinion», signert av 11 av medlemmene i CHMP (2). Neratinib er det første legemidlet som er godkjent til forlenget adjuvant behandling av pasienter med brystkreft i tidlig stadium.

Brystkreft er den hyppigste formen for kreft hos kvinner. HER2-positiv brystkreft er assosiert med aggressiv sykdom, men prognosen har bedret seg etter at HER2-rettet adjuvant behandling med trastuzumab i kombinasjon med kjemoterapi ble tatt i bruk. Pasienter med lymfeknutepositiv brystkreft får i dag også adjuvant behandling med pertuzumab, som tillegg til denne kombinasjonen. Legemiddelverket vil påpeke at effekten ved forlenget adjuvant behandling med neratinib kun er undersøkt hos pasienter som har fått adjuvant behandling med trastuzumab, og ikke hos pasienter som har fått tillegg av pertuzumab, eller hos pasienter som har fått adjuvant behandling med trastuzumabemtansin. Ifølge en klinisk ekspert Legemiddelverket har vært i kontakt med vil imidlertid neratinib kun være et aktuelt behandlingsalternativ for pasienter med økt sannsynlighet for tilbakefall av sykdommen og som av ulike årsaker ikke kunne motta behandling med pertuzumab i tillegg til trastuzumab. Legemiddelverket har beregnet absolutt prognosetap for pasienter med HER2-positiv, HR+ brystkreft i tidlig stadium som har gjennomført adjuvant behandling med trastuzumab for mindre enn ett år siden til ca. 2 QALYs. Dette er noe lavere enn det som ble beregnet for denne pasientpopulasjonen i metodevurderingen av pertuzumab i kombinasjon med trastuzumab og kjemoterapi til adjuvant behandling av tidlig HER2-positiv brystkreft, hvor APT ble estimert til ca. 2,3 QALYs (14). Legemiddelverket mener dette virker rimelig, ettersom pasientene som kan være aktuelle for behandling med neratinib er ca. ett år eldre enn pasientene som ble omtalt i metodevurderingen av pertuzumab, i og med at den metodevurderingen omfattet pasienter som mottar behandling i adjuvant setting. Adjuvant behandling må per definisjon fullføres før det er aktuelt med behandling i forlenget adjuvant setting, og dermed har også pasientene med dårligst prognose falt fra, spesielt de som får tilbakefall allerede mens de mottar adjuvant behandling med trastuzumab.

Den innsendte helseøkonomiske analysen er i hovedsak basert på den randomiserte, dobbelblindede, placebokontrollerte fase III-studien ExteNET, hvor forlenget adjuvant behandling med neratinib ble sammenlignet med placebo. Det ble gjort en rekke større endringer i studieprotokollen underveis i studien, som både omfattet endringer i inklusjons-kriterier, men også lengden på oppfølgingstiden. Dette resulterte blant annet i at omtrent 25 % av pasientene i begge studiearmene trakk samtykket sitt etter 2 år

oppfølging i studien. Den helseøkonomiske analysen er kun basert på den delen av pasientpopulasjonen som er omfattet av den godkjente indikasjonen til neratinib, dvs. de pasientene som i tillegg var HR+ og hadde fullført adjuvant behandling med trastuzumab for mindre enn ett år siden (omtalt som EMA label - populasjonen). Denne subpopulasjonen utgjorde rett under halvparten av den totale studiepopulasjonen i ExteNET.

Etter en median oppfølgingstid på 5,2 år ble det demonstrert at forlenget adjuvant behandling med neratinib førte til statistisk signifikant reduksjon av andel pasienter som opplevde lokalt eller fjernmetastatisk tilbakefall eller død (uansett årsak) (HR: 0,58 95 % KI: 0,41–0,82;  $p=0,002$ ). På dette tidspunktet hadde 90,8 % av pasientene i neratinib-armen ikke opplevd en hendelse, mot 85,7 % i placeboarmen. Selv om 5,2 års oppfølging i seg selv kan anses som relativt lang oppfølgingstid for en klinisk studie innenfor kreftområdet, omfattet ExteNET en pasientpopulasjon som har gode prognoser og som fører til at de foreliggende resultatene fra studien er svært umodne. Derfor foreligger det heller ikke resultater fra det sekundære utfallsmålet totaloverlevelse fra studien. Ifølge Pierre Fabre vil det foreligge OS-resultater først når 248 hendelser har inntruffet, og det estimeres at dette ikke vil være tilgjengelig før om flere år. For å kunne modellere hele pasientforløpet i den helseøkonomiske modellen har Pierre Fabre derfor vært nødt til å supplere modellen med antagelser, én ekstern datakilde og blindede overlevelsesdata etter fjernmetastatisk tilbakefall fra ExteNET. I seg selv er dette en kilde til betydelig usikkerhet i ekstrapoleringen av effekt i modellen, men Legemiddelverket mener likevel at under disse omstendighetene er det en styrke at Pierre Fabre har vært i stand til å bruke såpass mye interne studiedata fra ExteNET som de har brukt i modellen. Legemiddelverket har likevel gjort flere endringer knyttet til ekstrapoleringen av effekt utover oppfølgingsperioden. Majoriteten av endringene Legemiddelverket har gjort omhandler ekstrapoleringen av observert effekt for det primære endepunktet iDFS. Legemiddelverket har blant annet valgt å ikke godta Pierre Fabre sin antagelse om at det er proporsjonal hasard mellom studiearmene, og har valgt å fremskrive iDFS for studiearmene separat. Legemiddelverket har i tillegg endret fremskrivingsfunksjonene for iDFS fra Pierre Fabre sitt base case basert på tilpasning til smoothed hasard curves, AIC og BIC. I sitt base case har Pierre Fabre lagt til grunn at mereffekten av forlenget adjuvant behandling med neratinib vil vedvare på ubestemt tid, inntil pasientene dør i henhold til den generelle bakgrunnsdødeligheten i befolkningen. Basert på data ExteNET og eksterne kilder har Legemiddelverket endret dette i sin analyse, til at mereffekten gradvis avtar i perioden 5–7 år etter behandlingsstart. Legemiddelverket har også endret overgangssannsynligheten fra remisjon etter lokalt tilbakefall til fjernmetastatisk sykdom, da Legemiddelverket mener dette i langt større grad vil gjenspeile det faktiske forløpet for disse pasientene. I sum har disse endringene betydelig økning i resultatet av den helseøkonomiske analysen.

Behandling med neratinib er forbundet med en ikke ubetydelig bivirkningsbyrde, spesielt i form av diaré. I preparatomtalen til neratinib anbefales det derfor at pasientene starter diaréprofylaktisk behandling samtidig med oppstart av forlenget adjuvant behandlingen med neratinib. Legemiddelverket vil påpeke at Pierre Fabre har inkludert bivirkninger med et usedvanlig høyt detaljnivå i modellen, som sannsynligvis også er en viktig årsak til at bivirkninger har betydelig større innvirkning på resultatet av analysen enn det som vanligvis er tilfelle i metodevurderinger. Legemiddelverket mener dette er en klar styrke i den helseøkonomiske analysen.

Det er betydelige legemiddelkostnader forbundet med neratinib sammenlignet med dagens praksis. Det er likevel potensiale til å spare inn noen av disse kostnadene som følge av en viss reduksjon i antall behandlingskrevende tilbakefall i fremtiden. De økte behandlingskostnadene ved forlenget adjuvant behandling med neratinib sammenlignet med dagens praksis, kombinert med en beskjeden forventet effektgevinst, resulterer i en relativt høy merkostnad per vunne QALY, tatt i betraktning det forventede prognosetapet for den aktuelle pasientpopulasjonen.

Basert på innspill fra en norsk klinisk ekspert er det kun en svært avgrenset del av den totale pasientpopulasjonen som vil være aktuell for forlenget adjuvant behandling med neratinib i norsk klinisk praksis, anslått til rundt 10–20 nye pasienter hvert år. Dette resulterer i en total årlig budsjettkonsekvens for spesialisthelsetjenestens totale budsjett på ca. 7,4 millioner NOK inkl. mva i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Statens legemiddelverk, 23-05-2020

Elisabeth Bryn  
Enhetsleder

Maria Lexberg  
Kristie van Lieshout  
Morten Søndena  
Randi Krontveit  
Mathyn Vervaart  
Saksutredere

## REFERANSER

---

1. European Medicines Agency. Preparatomtale - Nerlynx 2018 [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nerlynx>].
2. European Medicines Agency. Nerlynx - European Public Assessment Report. 2018.
3. European Medicines Agency. Refusal of the marketing authorisation for Nerlynx (neratinib) 2018 [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/questions-answers-refusal-marketing-authorisation-nerlynx-neratinib\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/questions-answers-refusal-marketing-authorisation-nerlynx-neratinib_en.pdf)].
4. European Medicines Agency. Positive opinion on the marketing authorisation for Nerlynx (neratinib) 2018 [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/questions-answers-positive-opinion-marketing-authorisation-nerlynx-neratinib\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/questions-answers-positive-opinion-marketing-authorisation-nerlynx-neratinib_en.pdf)].
5. Krefregisteret. Cancer in Norway 2018 2018 [Available from: <https://www.krefregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2018/cin2018.pdf>].
6. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft 2019 [Available from: [https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/brystkreft-handlingsprogram/Brystkrefthandlingsprogram.pdf/\\_attachment/inline/2b3fce62-d2b2-4a11-95e1-443ad31c5dac:92c065f24d2b7e18c8b51653101fa451fdb2aed7/Brystkrefthandlingsprogram.pdf](https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/brystkreft-handlingsprogram/Brystkrefthandlingsprogram.pdf/_attachment/inline/2b3fce62-d2b2-4a11-95e1-443ad31c5dac:92c065f24d2b7e18c8b51653101fa451fdb2aed7/Brystkrefthandlingsprogram.pdf)].
7. Schettini F, Buono G, Cardalesi C, Desideri I, De Placido S, Del Mastro L. Hormone Receptor/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-positive breast cancer: Where we are now and where we are going. *Cancer Treat Rev.* 2016;46:20-6.
8. World Health Organization. Early stage breast cancer 2014 [Available from: [https://www.who.int/selection\\_medicines/committees/expert/20/applications/EarlyStageBreast.pdf?ua=1](https://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/20/applications/EarlyStageBreast.pdf?ua=1)].
9. Nasjonalt kvalitetsregister for brystkreft. Årsrapport 2018 - Resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for brystkreft 2018 [Available from: <https://www.krefregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/arsrapporter/publisert-2019/arsrapport-2018-brystkreft.pdf>].
10. Nye Metoder. Pertuzumab (Perjeta) - Indikasjon III: Kombinasjonsbehandling med trastuzumab og kjemoterapi til adjuvant behandling av tidlig HER2-positiv brystkreft. 2019.
11. Norsk Bryst Cancer Gruppe. Bruk av pertuzumab i (neo)adjuvant behandling 2019 [Available from: <https://nbcgblog.files.wordpress.com/2019/09/vedtatt-anbefaling-om-adjuvant-og-neoadjuvant-pertuzumab.pdf>].
12. Chan A, Delalogue S, Holmes FA, Moy B, Iwata H, Harvey VJ, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(3):367-77.
13. Martin M, Holmes FA, Ejlerlsen B, Delalogue S, Moy B, Iwata H, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(12):1688-700.

14. Statens legemiddelverk. Pertuzumab (Perjeta) i kombinasjon med trastuzumab og kjemoterapi til adjuvant behandling av tidlig HER-2 positiv brystkreft ID2017\_107 2019 [Available from: [https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/P/Perjeta\\_adjuvant\\_brystkreft\\_2019.pdf](https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/P/Perjeta_adjuvant_brystkreft_2019.pdf)].
15. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, de Azambuja E, 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. *Lancet*. 2017;389(10075):1195-205.
16. Hamilton SN, Tyldesley S, Li D, Olson R, McBride M. 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 Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;91(5):977-85.
17. 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.
18. Dolan PJMc. Modeling valuations for EuroQol health states. 1997:1095-108.
19. Lidgren M, Wilking N, Jönsson B, Rehnberg CJQolr. Health related quality of life in different states of breast cancer. 2007;16(6):1073-81.
20. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins JJBjoc. Health state utilities for metastatic breast cancer. 2006;95(6):683-90.
21. Beusterien K, Szabo S, Kotapati S, Mukherjee J, Hoos A, Hersey P, et al. Societal preference values for advanced melanoma health states in the United Kingdom and Australia. 2009;101(3):387-9.
22. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins JJH, outcomes qol. Health state utilities for non small cell lung cancer. 2008;6(1):84.
23. Statens legemiddelverk. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler 2018 [Available from: <https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Dokumentasjon%20til%20metodevurdering/Retningslinjer%20151018.pdf>].
24. Det kongelige finansdepartementet. Rundskriv R-109/14 - Prinsipper og krav ved utarbeidelse av samfunnsøkonomiske analyser mv. 2014 2014 [Available from: [https://www.regjeringen.no/globalassets/upload/fin/vedlegg/okstyring/rundskriv/faste/r\\_109\\_2014.pdf](https://www.regjeringen.no/globalassets/upload/fin/vedlegg/okstyring/rundskriv/faste/r_109_2014.pdf)].
25. National Institute for Health and Care Excellence. Single Technology Appraisal Pertuzumab for adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer [ID1192] 2018 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta569/documents/committee-papers>].
26. Den norske legeforening. Normaltariff for fastleger og legevakt 2019-2020 2019 [Available from: <https://normaltariffen.legeforeningen.no/asset/pdf/Fastlegetariffen-2019-2020.pdf>].
27. Unilabs. Prislister 2019 [Available from: <https://unilabs.no/pasient/radiologi/prislister>].
28. Statens legemiddelverk. Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase 2018 [Available from: <https://legemiddelverket.no/offentlig-finansiering/dokumentasjon-for-metodevurdering/enhetskostnadsdatabase>].

## APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

---

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut i fra dagens behandling som består av ingen forlenget adjuvant behandling.

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. Legemiddelverket har brukt en alder på 52 år basert på gjennomsnittsalderen av pasienter som får adjuvant behandling med Perjeta eller Kadcyła.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette QALY<sub>A</sub>. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2017) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre<sup>3</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>4</sup> og Burström et al (2001)<sup>5</sup>. Tabell 2 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<sub>A</sub>. Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.

I den helseøkonomiske analysen har tilstanden «sykdomsfri» livskvalitetsvekt 0,837 for en gjennomsnittlig 52 år gammel person. Denne vekten inngår i prognoseberegningene. I beregningen av gjenværende QALYs derimot er livskvalitetsvekten for en gjennomsnittlig 52-åring lavere – den er 0,82 og er hentet fra tabellen til slutt i dette appendikset. Vi har justert for dette ved å gange prognosen med faktoren 0,82/0,837.

---

<sup>3</sup> SSB. Dødelighetstabeller, 2017 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>].

<sup>4</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>5</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.

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)  $APT = QALY_{S_A} - P^*_A$

Tabell 1: Beregnet alvorlighetsgrad

Alder	A	52
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	$QALY_{S_A}$	25,1
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	$P_A$	23,7
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose) – justert.	$P^*_A$	23,2
<b>Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)</b>	<b>APT</b>	<b>1,9</b>

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 1,9 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 (2017) 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>6</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>6</sup> Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. Medical care. 1997;35(11):1095-108.



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

## APPENDIKS 2: BUDSJETTBEREGNINGER

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

En klinisk ekspert Legemiddelverket har vært i kontakt med anslår at antallet pasienter som vil være aktuelle for forlenget adjuvant behandling med neratinib i Norge er rundt 10-20 pasienter årlig. Dette estimatet er basert på en antagelse om at neratinib i utgangspunktet kun vil være aktuell til pasientene som ikke kan få adjuvant behandling med pertuzumab eller trastuzumabemtansin og som anses å ha større risiko for tilbakefall enn gjennomsnittet. Legemiddelverket understreker at dette estimatet er usikkert.

Antall pasienter som forventes å bli behandlet med Nerlynx (neratinib) i de første fem årene presenteres i Tabell 1. Dette gjelder for situasjonen der Nerlynx (neratinib) besluttes å tas i bruk. Dersom legemidlet til vurdering ikke blir tatt i bruk, er antall pasienter som anslått i Tabell 2. Legemiddelverket har valgt å bruke det scenarioet med flest pasienter (20 pasienter) til budsjettberegningene.

Tabell 1 Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Nerlynx over den neste femårs-perioden – dersom Nerlynx tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Nerlynx (neratinib)	20	20	20	20	20

Tabell 32 Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Nerlynx over den neste femårs-perioden – dersom Nerlynx IKKE tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Nerlynx (neratinib)	0	0	0	0	0

### Estimat av kostnadsutviklingen

Legemiddelverket har beregnet budsjettvirkninger for 2 scenarier:

- budsjettvirkninger som følge av legemiddelkostnader av Nerlynx og standard behandling i forlenget adjuvant setting.
- budsjettvirkninger som følge av legemiddelkostnader i forlenget adjuvant setting og ved tilbakefall, oppfølging og monitorering av sykdommen og behandling av bivirkninger.

Kostnadene per pasient er beregnet i den helseøkonomiske modellen med de samme antagelser som ligger til grunn for Legemiddelverkets hovedanalyse. Legemiddelpriser er basert på maksimal AUP, med merverdiavgift, og kostnader har ikke blitt diskontert.

Tabell 3 viser legemiddelkostnadene per pasient per år når Nerlynx (neratinib) blir tatt i bruk, mens Tabell 4 viser legemiddelkostnadene dersom metoden ikke blir tatt i bruk. Legemiddelkostnadene inkluderer kostnader av Nerlynx og standard behandling (loperamid og endokrinbehandling) i forlenget adjuvant setting. Beregningene av legemiddelkostnader dersom Nerlynx besluttes ikke tatt i bruk omfatter kun endokrinbehandling med 5 års varighet.

Tabell 33 Legemiddelutgifter (i NOK) per pasient per år – dersom Nerlynx (neratinib) blir tatt i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	483 598	2 295	2 244	2 206	2 175
Legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		483 598	2 295	2 244	2 206
Legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			483 598	2 295	2 244
Legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				483 598	2 295
Legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					483 598

Tabell 34 Legemiddelutgifter (i NOK) per pasient per år – dersom Nerlynx (neratinib) IKKE blir tatt i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	2 322	2 228	2 154	2 095	2 047
Legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		2 322	2 228	2 154	2 095
Legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			2 322	2 228	2 154
Legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				2 322	2 228
Legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					2 322

## Budsjettvirkning

### Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden som følge av kun legemiddelkostnader av Nerlynx og standard behandling (loperamid og endokrinbehandling) i forlenget adjuvant setting (maks AUP, inkl. mva og uten diskontering) vises i Tabell 5.

*Tabell 35 Legemiddelkostnader (NOK) i forlenget adjuvant setting. Maks AUP inkl. mva på legemiddelpriser og uten diskontering.*

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Nerlynx (neratinib) får refusjon	9 671 954	9 717 851	9 762 734	9 806 852	9 850 361
Nerlynx (neratinib) ikke refundert	46 443	91 010	134 090	175 983	216 922
<b>Budsjettvirkning av anbefaling</b>	<b>9 625 511</b>	<b>9 626 841</b>	<b>9 628 644</b>	<b>9 630 869</b>	<b>9 633 439</b>

Basert på data og antagelser fra Legemiddelverkets hovedanalyse har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Nerlynx (neratinib) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 9,6 millioner NOK inkl. mva i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenkledde.

Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjetter beregnet med LIS-AUP vil fremkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp.

### Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett:

De estimerte samlede budsjettvirkninger ved innføring av metoden som følge av legemiddelkostnader i forlenget adjuvant setting og ved tilbakefall (maks AUP, inkl. mva og uten diskontering), oppfølging og monitorering av sykdommen og behandling av bivirkninger er presentert i Tabell 6.

*Tabell 36 Forventet samlet budsjettvirkning av Nerlynx (neratinib) ved aktuell indikasjon. Maks AUP inkl. mva, uten diskontering.*

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Nerlynx (neratinib) får refusjon	11 443 839	12 738 490	13 652 009	14 377 873	14 959 068
Nerlynx (neratinib) ikke refundert	2 487 918	4 178 983	5 501 602	6 589 059	7 468 957
<b>Budsjettvirkning av anbefaling</b>	<b>8 955 922</b>	<b>8 559 508</b>	<b>8 150 407</b>	<b>7 788 814</b>	<b>7 490 112</b>

Basert på data og antagelser fra Legemiddelverkets hovedanalyse har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Nerlynx (neratinib) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 7,4 millioner NOK inkl. mva i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenkledde.

Legemiddelverket mener at budsjettvirkningen i år 5 er mest representativ for de virkelige budsjettkonsekvensene. Kostnadene når Nerlynx ikke blir refundert er kunstig lav i det første året på grunn av modelleringen. Pasientene får nemlig tilbakefall i år 2 og senere i modellen, og dette fører til en høy stigning av kostnadene fra år 1 til 2 som følge av bruk av kostbar behandling i både lokoregional og metastatisk setting, mens det i virkeligheten ikke finnes en forsinkelse av slike kostnader siden det også finnes pasienter som går gjennom sykdomsforløpet i år 0, år -1 osv. Legemiddelverket mener derfor at å velge år 1 i dette tilfellet ikke ville være helt riktig, og at budsjettvirkningen i år 5 i størst grad gjenspeiler den reelle innvirkningen en innføring av Nerlynx på spesialisthelsetjenestens budsjetter.

Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett beregnet med LIS-AUP vil fremkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp.

## VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT

---

Pierre Fabre anser att då flesta av de antaganden som SLV gjort i sin utvärdering av neratinib är meget konservativa og at den IKER SLV presenterer nærmast bør betraktas som ett tak for kostnadseffektiviteten for neratinib snarere en ett sannolikt scenario. Modellanalyser som inkluderer extrapolering av studieresultat kommer alltid vara forknippede med osakerhet men Pierre Fabre anser at analysen som har presenterats in ansokan har tagit med all tilgjengelig evidens, båda från ExteNET studien og externa data, for at minimera osakerheten så langt det har varit möjligt. Samtidig som Pierre Fabre kvarholder sine val av antagande, accepterer Pierre Fabre argumenten til samtlige av SLVs mer konservative antaganden som underlag for en konservativ analyse, forutom folgende antagande: «Avtagende neratinib mereffekt fra 5 år til ingen mereffekt ved 7 år»

Pierre Fabre anser at dette antagande bortser fra evidens som finns tilgjengelig i litteraturen, motsäger SLVs egne antagande kring hazards samt går emot samtlige kliniske eksperter Pierre Fabre talat med i Norge, Sverige, Danmark, Finland, England, Irland og Scotland. Ytterligere detaljer presenteras derfor längre ner.

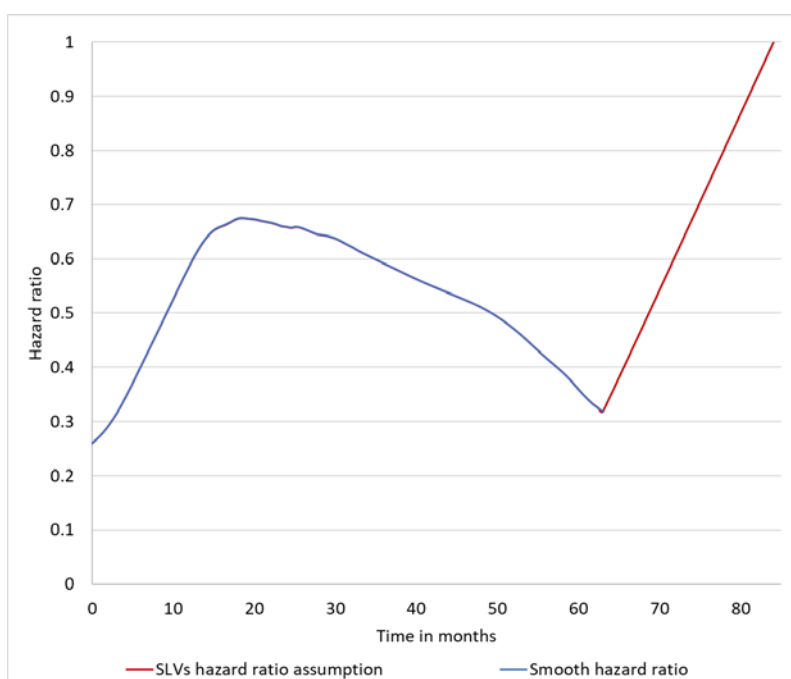
For neratinib's introduksjon i Norge kommer Pierre Fabre's at foresla ett konfidensielt pris [REDACTED] kr (NOK) per forpackning, vilket innebær en rabatt på [REDACTED] jämfört med maximalt AUP. Enligt Pierre Fabres grundscenario innebær dette at neratinib är kostnadsbesparande i Norge ([REDACTED]). När Pierre Fabre försöker återskapa SLVs foredragna scenario innebær dette pris at kostnaden per vunnen QALY sjunker från [REDACTED] NOK til [REDACTED] NOK. Om vi istället anvender en medelväg mellom Pierre Fabres og SLVs antagande av behandlingseffekt (se Figur 3 og tekst nedan) sjunker kostnad per QALY til [REDACTED] NOK. Dette resulterer i at även med de meget konservative antaganden som SLV har gjort kommer neratinib at ha en låg kostnad per vunnen QALY.

### Kritik av antagande kring mereffekt over tid for neratinib

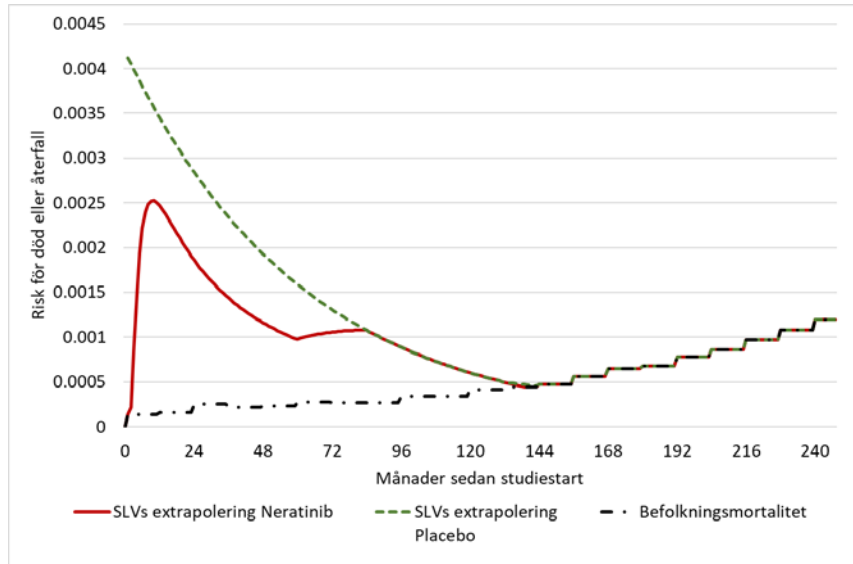
- SLV henviser til varierende hazard ratio over tid i HERA og BCIRG-00 som skäl for hvorfor effekten inte kan forventas kvarstå. Vi anser det viktig at poengtere at en stor del av studiepopulation i kontrollarmarna (30-55%) byter til interventionen under den studerte tidsperioden. Dette innebær at behandlingseffekten over tid i studiene forefaller at minske over tid utan at så er fallet i klinisk praksis. Forfatterna til HERA studien lyfter også dette i publikasjonerna for studien som orsaken til den minskende behandlingseffekten over tid og påpekar; «*Selective crossover was associated with a 21% relative reduction in the risk of a disease-free survival*». Dette har av kliniker Pierre Fabre talat med poengterats som en svaghet med de tilgjengelige hovedresultatene fra disse studiene og at det derfor är viktig at ta hensyn til crossover effekten i tolkningen av resultatene. SLV har bekræftet via e-post at de inte har tagit hensyn til crossover i sin analyse og Pierre Fabre anser derfor at analysen inte är representativ for klinisk praksis eller overensstemmer med tilgjengelig evidens.
- Samtlige kliniske eksperter Pierre Fabre talat med i Norden og UK har bekræftet at de ser en meget lang og ihållende behandlingseffekt med trastuzumab og bedømt at det är rimlig at anta at dette også skulle stamme for neratinib med tanke på langtidseffekten observert i ExteNET 4 år efter at behandlingen avslutats.

- Som SLV skriver varierar behandlingseffekten för neratinib något under ExteNET-studien. Baserad på årlig hazard ratio är det dock inte några tydliga tecken på att effekten drastiskt skulle minska över den förhållandevis långa tidsperiod som det finns data (5år). År 3 avviker med en minskning av effekt men som SLV påpekar kommer detta troligen av en hög grad av sensorering. Baserad på smooth hazards som SLV har begärt in och använt för val av deras extrapoleringsfördelningar är dock snarare behandlingseffekten ökande med tiden (Figur 1). Som det framgår av denna figur avviker SLVs antagande kraftigt från utvecklingen av behandlingseffekt över tid baserat på den smoothed hazards data som SLV själva anser är det bästa underlaget för att välja extrapolering över tid.
- Som framgår av Figur 2 får också SLVs antagande ej kliniskt plausibla effekter i modellen. Som framgår av figuren innebär SLVs scenario att risken för återfall eller död först sjunker dom första 5 åren (som förväntat) men sedan stiger fram till år 7. Efter år 7 sjunker sedan risken för återfall eller död igen fram till cirka 142 månader för att återigen öka. Pierre Fabre anser att denna W-form på hazard-kurvan helt saknar kliniskt stöd och saknar stöd i litteraturen. Med tanke på att behandling i denna population är med kurativ intention och at det är minskad risk för återfall över tid anser Pierre Fabre att denna kurva bör ha en U-form där risken för död eller återfall sjunker fram till en tidpunkt där den börjar stiga igen på grund av patienternas ålder. Som alternativ till antagandet om bibehållen behandlingseffekt bör därför ett kliniskt plausibelt scenario användas. Detta kan vara att använda den modellerade effekten från ExteNET studien utan justering fram till år 5 för att sedan låta effekten sjunka linjärt fram till att hazarden i placeboarmen korsar risken för död i den generella populationen (enligt SLV är detta efter 142 månader). Applicering av denna metod med SLVs val av överlevnadskurvor visas i Figur 3. Som framgår överensstämmer detta betydligt bättre med ett underliggande kliniskt argument som presenterad ovan.

Figur 1. Smooth hazard ratio and SLVs assumption of treatment effect



Figur 2. SLVs antagande om behandlingseffekt över tid



Figur 3. Scenario med kliniskt plausibelt avtagande risk för död eller återfall

