

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2018_090

Palbociklib i kombinasjon med
fulvestrant til behandling av
HR-positiv, HER2-negativ
metastatisk brystkreft som har
progrediert etter endokrin
behandling

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

30-09-2019

Statens legemiddelverk

FORORD

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

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. 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. 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. 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, og gjør en totalvurdering, der skjønnsmessige vurderinger inngår, særlig knyttet til usikkerhet og budsjettkonsekvenser.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no).

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet lbrance (palbociklib) i kombinasjon med fulvestrant. Palbociklib er en CDK4/6 hemmer, som i kombinasjon med endokrin terapi, øker tumorveksthemmingen ved hormonreseptorpositiv (HR+) brystkreft.

Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av palbociklib i henhold til bestilling ID2018_090: «Revurdering av palbociklib i kombinasjon med fulvestrant til behandling av HR+/HER2- avansert/metastatisk brystkreft etter tidligere endokrin behandling» og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Pfizer.

Pasientgrunnlag i Norge

Kliniker anslår at om lag 100 (-200) nye pasienter er aktuelle for kombinasjonsbehandling med palbociklib i 2. linje hvert år i Norge.

Alvorlighet og prognosetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at HR+/HER2- lokalavansert/metastatisk brystkreft for denne populasjonen behandlet med fulvestrant monoterapi har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 17 QALY. Dette prognosetapet er beregnet for en 2. linje populasjon som også inkluderer subgrupper av pasienter med tidlig tilbakefall under/etter adjuvant behandling, samt yngre kvinner med pre- og perimenopausal status.

Behandling i norsk klinisk praksis

Ved endokrinfølsom metastatisk sykdom, velges primært endokrin behandling fremfor cytostatika. I 1. linje gis endokrine behandlinger (ET) med aromatasehemmer (AI), fulvestrant eller AI + CDK4/6 hemmer (som palbociklib eller ribosiklib). Flere av disse behandlingene (bl.a. fulvestrant) er også aktuelle i 2. linje dersom de ikke er gitt tidligere.

Det er tidligere vurdert at ribosiklib og palbociklib i kombinasjon med AI (1, 2) kan antas å ha tilsvarende effekt og sikkerhet. Sykehusinnkjøp divisjon legemidler (LIS) arrangerer anbud innen onkologi som angir hvilken CDK4/6 hemmer som er førstevalg for disse legemidlene som konkurrerer i samme gruppe i anbudet.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Palbociklib er en CDK4/6 hemmer som benyttes sammen med («add-on» til) endokrin terapi, og dersom palbociklib i kombinasjon med fulvestrant innføres, mener Legemiddelverket at fulvestrant monoterapi er alternativet som i størst grad vil erstattes i norsk klinisk praksis.

Dokumentasjonsgrunnlaget for effekt og sikkerhet er basert på den randomiserte fase III-studien PALOMA-3, som inkluderte kvinner med HR-positiv, HER2-negativ metastatisk eller lokalavansert brystkreft som ikke var egnet for kirurgi eller strålebehandling i kurativt øyemed, uavhengig av

menopausal status, og med sykdom som hadde progrediert etter forutgående endokrin behandling i en (neo)adjuvant eller metastatisk situasjon. Palbociklib i kombinasjon med fulvestrant ble sammenlignet med fulvestrant kombinert med placebo.

Legemiddelverket vurderer at framlagt effektdokumentasjon er relevant i forhold til norsk klinisk praksis. Median PFS i ITT-populasjonen i PALOMA-3 var 11,2 (9,5-12,9) mnd for palbociklib/fulvestrant-armen sammenlignet med 4,6 (3,5-5,6) mnd for placebo/fulvestrant-armen, denne forskjellen var statistisk signifikant. For OS var det vist en numerisk bedre median overlevelse på 34,9 (28,8 – 40,0) mnd i palbociklib-armen sammenlignet med 28,0 (23,6 – 34,6) mnd i placebo-armen. Legemiddelverket vurderer denne gevinsten i form av lengre overlevelse som klinisk relevant.

Sikkerhet

De hyppigst rapporterte behandlingsrelaterte bivirkningene ($\geq 20\%$) i palbociklib/fulvestrant-armen av PALOMA-3 var De mest vanlige bivirkningene for palbociklib i kombinasjon med fulvestrant i PALOMA-3 studien var nøytropeni grad 3 eller 4 (70% inkludert febril nøytropeni hos 1% av pasientene), anemi grad 3 og 4 (hhv 4% og 2%), trombocytopeni grad 3 eller 4 (3%), infeksjoner (5%), fatigue (3%) og forhøyede nivåer av leverenzymmer (aspartat aminotransferase, 3%) (3).

Effekt og sikkerhet er godt dokumentert

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert innsendt helseøkonomisk analyse, og forutsetninger for denne.

Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn i sin analyse er de samme som i basecaseanalysen til Pfizer, bortsett fra følgende:

- Bakgrunns mortalitet for kvinner er lagt inn i analysen¹
- Like nyttevekter for begge armer pre-progresjon, og like nyttevekter post-progresjon benyttes for pasienter på og av behandling
- PFS (ikke TTD) velges i beregning av behandlingstkostnader
- Antar ikke proporsjonal hasard for OS mellom armene
- Antar at svinn og besparelser ved dosereduksjoner av palbociklib utligner hverandre
- Administrasjonskostnader for intramuskulær injeksjon av fulvestrant
- Endret kostnadsanslagene for etterfølgende behandling til å være konsistent med andre pågående metodevurderinger av CDK4/6 hemmere.

Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse er vist i tabellen under. Legemiddelpriser er basert på maksimal AUP eks mva.

¹ Bakgrunns mortalitet for kvinner er benyttet i den helseøkonomiske modellen som beregner IKER. Ved beregning av APT er mortalitet fra den generelle befolkningen benyttet.

Tabell 1: Legemiddelverkets hovedanalyse. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår.

	Palbociklib + fulvestrant	Fulvestrant monoterapi	Differanse
Totale kostnader	1 003 852	439 773	564 079
Totale QALYs	2,45	2,02	0,43
Totale leveår	3,89	3,27	0,62
Merkostnad per vunnet QALY	1 318 923 NOK/QALY		
Merkostnad per vunnet leveår	905 593 NOK/LY		

Dersom legemiddelprisen for palbociklib er basert LIS AUP (eks mva) blir merkostnad per vunnet QALY på ca. ████████ NOK/QALY.

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

Tabell 2: Pfizer sitt basecase. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår.

	Palbociklib + fulvestrant	Fulvestrant monoterapi	Differanse
Totale kostnader	1 041 807	530 860	510 947
Totale QALYs	2,23	1,78	0,45
Totale leveår	3,89	3,26	0,63
Merkostnad per vunnet QALY	1 135 128 NOK/QALY		
Merkostnad per vunnet leveår	810 634 NOK/LY		

Dersom legemiddelprisen for palbociklib er basert LIS AUP (eks mva) blir merkostnad per vunnet QALY på ████████ NOK/QALY.

Budsjettkonsekvenser

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter (n=100) med kombinasjonen palbociklib + fulvestrant vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 71 millioner NOK inkl mva i det femte budsjettåret når legemiddelpris for palbociklib er basert på maksimal AUP.

Budsjettberegningene er usikre og forenklete. Tilsvarende budsjettkonsekvenser dersom legemiddelpris for palbociklib baseres på LIS AUP inkl mva blir ca. ████████ NOK. Dersom man antar at 200 nye pasienter er aktuelle for behandling hvert år blir budsjettkonsekvensene ca. ████████ NOK i år fem basert på LIS AUP inkl mva.

Legemiddelverkets vurdering

Kostnad per QALY i Legemiddelverkets hovedanalyse er ca. 1,3 millioner NOK/QALY (maks AUP eks mva). I tillegg til pasienter med tilbakefall ved lokalavansert/metastatisk sykdom, inkluderer analysen også pasienter med tidlig tilbakefall ved tidlig brystkreft (vel 20 %). Subgruppen med tidlig tilbakefall skiller seg fra de øvrige pasientene i andrelinjebehandling ved at de har en dårligere prognose, og IKER må ses i lys av at denne gruppen er med i analysen.

Legemiddelverket har parallelt med foreliggende metodevurdering også gjort en metodevurdering av ribosiklib i kombinasjon med fulvestrant til behandling av HR+/HER2- avansert/metastatisk brystkreft etter tidligere endokrin behandling (ID2018_007). Ribosiklib og palbociklib sine indikasjoner for behandling i senere linjer er overlappende, men ulike populasjoner inngår i de helseøkonomiske analysene. Til tross for at metodevurderingene ID2019_007 og ID2018_090 viser ulike analyseresultater, mener ikke Legemiddelverket at det nødvendigvis er grunn til å anta at dette skyldes forskjeller i effekt og sikkerhet mellom legemidlene, men heller modelltekniske forhold og ulikheter mellom pasientpopulasjonene som inngår i modellene.

Legemiddelverket vurderer at effektdataene for PFS og OS for palbociklib er relativt modne og robuste, og at dette styrker antagelsene for langtidseffekt utover studieperioden som er gjort i denne metodevurderingen. Siden disse endepunktene er viktige drivere i modellen, bidrar dette til en lavere grad av usikkerhet for IKER estimatet enn for sammenlignbare metodevurderinger. Legemiddelverket mener også at det er en styrke at subpopulasjonen av pasienter med tidlig tilbakefall under adjuvant behandling, samt pre- og perimenopausale kvinner er inkludert.

Legemiddelverket mener det er knyttet noe usikkerhet rundt hvilken alder som skal benyttes for å beregne prognosetap i denne metodevurderingen. Gjennomsnittlig alder for norske brystkreftpasienter er 63 år, mens median alder i PALOMA-3 var rundt 57 år. Legemiddelverket mener at median alder for aktuell populasjon i norsk klinisk praksis trolig ligger et sted mellom disse aldrene, og har valgt å benytte 60 år ved beregning av APT.

INNHALDFORTEGNELSE

FORORD.....	2
3-SIDERS SAMMENDRAG	3
INNHALDFORTEGNELSE	7
LOGG	9
ORDLISTE	10
1 BAKGRUNN.....	11
1.1 PROBLEMSTILLING	11
1.2 BAKGRUNN	11
1.3 LOKALAVANSERT/ METASTATISK BRYSTKREFT	13
1.4 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	13
1.5 BEHANDLING AV AVANSERT HER2-, HR+ BRYSTKREFT I 2.LINJE	14
1.5.1 <i>Behandling med palbociklib</i>	14
1.5.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	15
1.5.3 <i>Komparator</i>	17
1.5.4 <i>Behandling med fulvestrant</i>	17
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	19
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	19
3 PICO.....	24
3.1 PASIENTPOPULASJON	24
3.2 INTERVENSJON	26
3.3 KOMPARATOR	28
3.4 UTFALLSMÅL.....	28
3.4.1 <i>Effekt</i>	28
3.4.2 <i>Bivirkninger</i>	39
3.4.3 <i>Helsenytte/helsetap</i>	41
4 ØKONOMISK ANALYSE	45
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	45
4.1.1 <i>Analyseperspektiv</i>	46

4.1.2	<i>Kostnader (input data)</i>	46
4.2	RESULTATER.....	53
4.2.1	<i>Firmaets base caseanalyse</i>	53
4.2.2	<i>Legemiddelverkets hovedanalyse</i>	53
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i>	55
4.2.4	<i>Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio</i>	55
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	56
6	OPPSUMMERING OG KONKLUSJON.....	57
	REFERANSER.....	60
	APPENDIKS 1 PASIENTPOPULASJONER	62
	APPENDIKS 2: ALVORLIGHETSBEREGNINGER	63
	APPENDIKS 3: BUDSJETTBEREGNINGER.....	66
	A.1 <i>Budsjettkonsekvenser</i>	66
	A.1.2 <i>Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling</i>	67
	A.1.3 <i>Estimat av legemiddelkostnad per pasient</i>	67
	6.1.1 <i>Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten</i>	68
	6.1.2 <i>Budsjettkonsekvenser totalt for spesialisthelsetjenesten</i>	68
	APPENDIKS 4: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN	69
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT.....	73

LOGG

Bestilling:	ID2018_090: Palbociklib i kombinasjon med fulvestrant til behandling av HR+/HER2- avansert/metastatisk brystkreft etter tidligere endokrin behandling
Forslagstiller:	Pfizer Norge AS
Legemiddelfirma:	Pfizer Norge AS
Preparat:	Ibrance
Virkestoff:	Palbociklib
Indikasjon:	Palbociklib i kombinasjon med fulvestrant er indisert til behandling av HR positiv, HER2-negativ, lokalavansert eller metastatisk brystkreft hos kvinner som tidligere har fått endokrinbehandling.
ATC-nr:	L01X E33
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	22-10-2018
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	05-11-2018
Klinikere kontaktet for første gang	25-02-2019
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	23-01-2019
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	18-12-2018
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	18-01-2019
Rapport ferdigstilt:	30-09-2019
Saksbehandlingstid:	329 dager hvorav 57 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos Legemiddelverket på 272 dager.
Saksutredere:	Reidun Os Husteli Kristian Samdal Ania Urbaniak Aina Jannicke Øvrebust
Kliniske eksperter:	Bjørn Naume Erik Wist
<p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>	

ORDLISTE

AI	Aromatasehemmer
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
BICR	Blindet, uavhengig sentral komite
CDK4/6 hemmere	Hemmere av cyklin-avhengig kinase 4 og 6
CUA	Kostnad per QALY analyse
EMA	Det europeiske legemiddelkontoret
EQ-5D-5L	EuroQol five-dimension five-level questionnaire
ER+/positiv	Østrogenreseptor-positiv
HER2	Human epidermal vekstfaktorreseptor 2
HR+/positiv	Hormonreseptorpositiv
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
ITT	Intention-to-treat
KI	Konfidensintervall
KM	Kaplan Meier
LHRH	LH-frigjørende hormon
LIS	Legemiddelinnkjøpsamarbeidet
MVA	Merverdiavgift
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PICO	Pasientpopulasjon- intervensjon- komparator- utfallsmål
QALY	Kvalitetsjustert leveår
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
TTD	Behandlingsvarighet

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og ressursbruk.

Palbociklib er et legemiddel til behandling av hormonreseptor (HR) positiv, human epidermal vekstfaktorreseptor 2 (HER2) negativ, lokalavansert eller metastatisk brystkreft. Aktuell indikasjon for metodevurderingen er palbociklib i kombinasjon med fulvestrant hos kvinner som tidligere har fått endokrin behandling. Palbociklib i kombinasjon med fulvestrant er sammenlignet med fulvestrant monoterapi i en kostnad per QALY-analyse.

1.2 BAKGRUNN

Kombinasjonsbehandling med palbociklib og fulvestrant i 2. linje har tidligere vært metodevurdert (2). Pfizer leverte da en kostnadsminimeringsanalyse der behandling med palbociklib ble sammenlignet med behandling med eksemestan-everolimus (EXE-EVE). Det ble ikke levert dokumentasjon til støtte for en antagelse om effektivitet mellom de to behandlingene, og metoden ble ikke innført.

Høsten 2018 bestilte Bestillerforum en ny metodevurdering av den aktuelle indikasjonen. Pfizer har nå i forståelse med Legemiddelverket levert en kostnad per QALY analyse (CUA-modell) hvor sammenlignende behandling er fulvestrant monoterapi. Den helseøkonomiske modellen baserer seg på data fra fase III studien PALOMA-3 (3) hvor pasientene følges fra og med andre gangs behandling med endokrin terapi.

Det er nå bestilt metodevurdering av tre ulike CDK4/6 hemmere i kombinasjon med fulvestrant:

- ID2018_090: Palbociklib i kombinasjon med fulvestrant til behandling av HR+/HER2-avansert/metastatisk brystkreft etter tidligere endokrin behandling.
- ID2019_007: Ribosiklib i kombinasjon med aromatasehemmer eller fulvestrant til andrelinjebehandling av HR-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft.
- ID2018_135: Abemaciklib i kombinasjon med fulvestrant til behandling av hormonreseptor positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft

Legemiddelverket har mottatt CUA-modeller hvor fulvestrant monoterapi er komparator. I de metodevurderingene er det enkelte forskjeller i hvilke (sub)populasjoner som inngår i de kliniske studiene og i de helseøkonomiske modellene. Appendiks 1 viser utvalgte forskjeller i pasientpopulasjoner i tabellform.

For **palbociklib** inngår totalpopulasjonen (ITT) fra PALOMA-3 studien i den helseøkonomiske analysen:

- Pasienter med progresjon under eller tilbakefall innen 12 mnd etter (neo) adjuvant behandling. Ingen tidligere endokrin behandling for avansert brystkreft.
- Pasienter med tilbakefall etter endokrin behandling i 1. linje ved metastatisk brystkreft

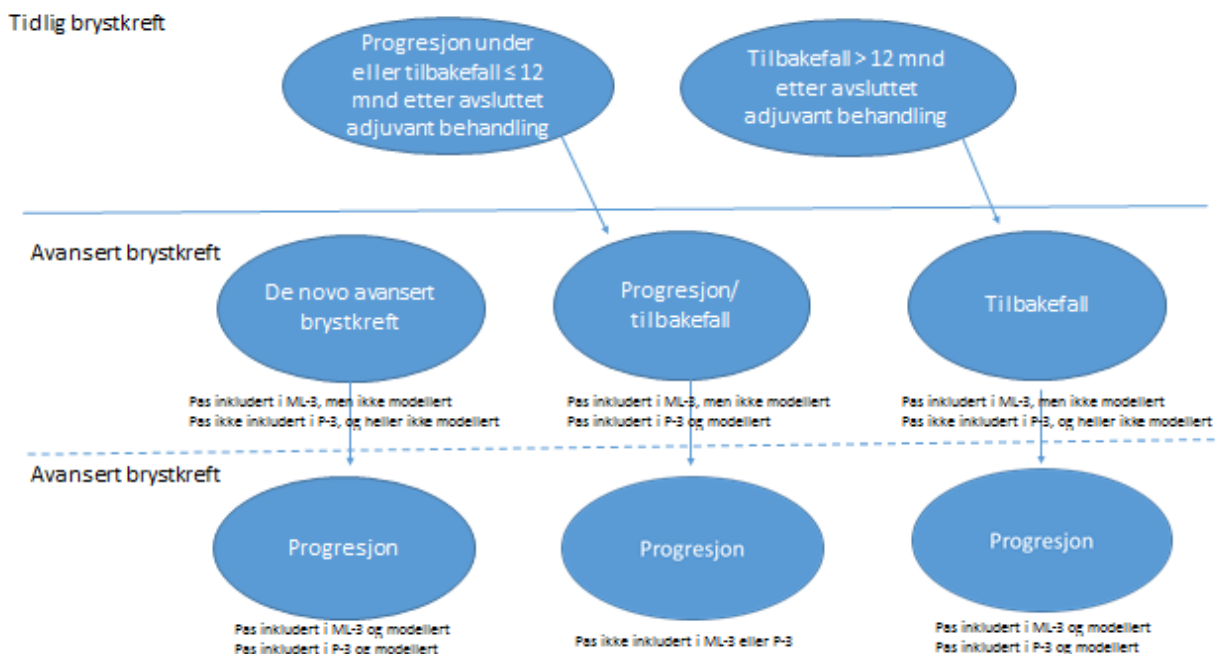
For **ribosiklib** inngår en subpopulasjon fra MONALEESA-3 studien i den helseøkonomiske analysen:

- Pasienter som hadde tidlig brystkreft på diagnosetidspunktet og som har hatt tilbakefall ≥ 12 mnd etter avsluttet adjuvant behandling, disse pasientene har progrediert på én endokrin behandling for avansert brystkreft.
- Pasienter som hadde avansert brystkreft på diagnosetidspunktet og som har mottatt én tidligere endokrin behandling for avansert brystkreft

Kvinner med tidlig tilbakefall under/etter adjuvant behandling (≤ 12 mnd), var ikke inkludert i den analyserte subpopulasjonen fra MONALEESA-3. Pre- og perimenopausale kvinner var ikke inkludert i MONALEESA-3, og er derfor heller ikke omfattet av den modellerte subpopulasjonen.

Pasientene i ITT populasjonen fra PALOMA-3 (palbociklib) var mer heterogen enn den modellerte subpopulasjonen fra MONALEESA-3 (ribosiklib), og hadde flere effektmodifiserende karakteristika som totalt gir populasjonen fra PALOMA-3 en dårligere prognose; bla var pasienter med tidlig tilbakefall, pre- og perimenopausal status, og tidligere behandling med kjemoterapi i metastatisk setting inkludert.

En viktig forskjell mellom modellert ribosiklib- og palbociklib-populasjon er altså om tidlig relapserende pasienter ble inkludert eller ikke.



Figur 1 Subpopulasjoner inkludert i MONALEESA-3 (ML-3) og PALOMA-3 (P-3), oversikt over modellerte populasjoner

Den modellerte palbociklib-populasjonen inkluderer pasienter med et kort sykdomsfritt intervall etter adjuvant behandling. Det er brukt ulike definisjoner av tidlig progresjon i palbociklib og ribosiklib studiene, men felles for begge grupper er at median antall måneder PFS er betydelig kortere for alle behandlingsarmene etter tidlig progresjon enn etter senere progresjon. Ifølge kliniker finnes det ikke en

eksakt definisjon for hvilke pasienter denne subgruppen inkluderer i norsk klinisk praksis. Det har ikke vært mulig for Legemiddelverket å beregne kostnadseffektivitet spesifikt for denne gruppen, men antageligvis skiller den seg fra andre relevante subgrupper ved at IKER er høyere.

Legemiddelverket mener at den modellerte ITT populasjonen fra PALOMA-3 samsvarer med populasjonen som vil motta CDK4/6 hemmer i 2. linje i norsk klinisk praksis. Den modellerte populasjonen inkluderer relevante pasientgrupper som ikke tidligere er metodevurdert.

Legemiddelverket mener at de ulike resultatene i metodevurderingene for palbociklib og ribosiklib ikke nødvendigvis skyldes forskjeller i effekt og sikkerhet mellom legemidlene, men heller modelltekniske forhold og ulikheter mellom pasientpopulasjonene som inngår i modellene.

Legemiddelverket har tidligere vurdert at det ikke er forskjell i effekt mellom palbociklib + AI (ID2017_048) og ribosiklib + AI (ID2017_024) (1, 2), og for disse er det besluttet at de kan rangeres sammen ved fremtidige LIS anbud.

1.3 LOKALAVANSERT/ METASTATISK BRYSTKREFT

Brystkreft er den hyppigste kreftformen hos kvinner og utgjør 22 % av alle krefttilfeller hos denne gruppen (4).

Sykdommen karakteriseres ved svært varierende forløp, fra raskt voksende tumorer med tidlig fjernmetastasing, til langsomt voksende tumorer som holder seg til brystkjertelen uten å metastasere. Det er 25–30 % av tilfellene som er aggressive (5). Det vanligste er at tumorceller invaderer lymfekar og metastaserer til perifere lymfeknuter, primært i armhulen. Dette gjelder ca. 25 % av pasientene ved diagnostetidspunktet. For pasienter med omfattende spredning til armhule, svulst over 5 cm eller svulst som har vokst inn i hud/brystvegg betegnes brystkreften som lokalavansert. Cirka 10% av all brystkreft er lokalavansert eller har stadium 3. Metastatisk brystkreft innebærer at kreftcellene har spredd seg via blodbanen og ført til nye svulster/metastaser til andre organer. Kun en liten andel av totalpopulasjonen som blir diagnostisert med brystkreft har fjernspredning ved diagnostetidspunktet. Per i dag finnes ikke kurativ behandling ved metastatisk brystkreft.

De fleste som rammes av brystkreft er over 50 år, men også noen yngre kvinner og noen menn rammes. Gjennomsnittsalderen ved diagnose er 63 år. I følge brystkreftklinikker vil pasienter som behandles med endokrin behandling i hhv 1. og 2. linje være omtrentlig like gamle i linjene, og kanskje litt eldre i 2. linje. I Norge er 87 % av brystkrefttilfellene østrogenreseptor positive (ER+), 68 % er progesteronreseptor-positive (PR+), og 86 % av pasientene er HER2 negative (6). I 2018 mottok om lag 600 pasienter CDK4/6 hemmer (7).

1.4 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

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

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter med lokalavansert/metastatisk brystkreft. Nærmere omtale finnes i Appendiks 2: Alvorlighetsberegninger.

Beregning av alvorlighetsgrad for andrelinjebehandling ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap (APT) på ca. 17 QALY.

1.5 BEHANDLING AV AVANSERT HER2-, HR+ BRYSTKREFT I 2.LINJE

1.5.1 Behandling med palbociklib

- Indikasjon

Palbociklib er indisert til behandling av HR positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft:

- I kombinasjon med en aromatasehemmer (AI)
- I kombinasjon med fulvestrant hos kvinner som tidligere har fått endokrinbehandling.

Hos pre- eller perimenopausale kvinner skal endokrin behandling kombineres med en LHRH-agonist (agonist for gonadotropinfrigjørende hormon, induserer menopause).

Det er kombinasjonen med fulvestrant hos kvinner som tidligere har fått endokrinbehandling som er aktuell for metodevurderingen. Metoden palbociklib i kombinasjon med AI er allerede innført på bakgrunn av metodevurdering (2)

- Virkningsmekanisme

Palbociklib er en sterkt selektiv, reversibel hemmer av de cyklinavhengige kinasene (CDK) 4 og 6. Cyklin D1 og CDK4/6 er nedstrøms for flere signalveier som fører til celleproliferasjon.

- Dosering

Den anbefalte dosen er 125 mg palbociklib én gang daglig i 21 påfølgende dager etterfulgt av 7 dager uten behandling. Dette utgjør en komplett syklus på 28 dager. Behandlingen med palbociklib bør fortsette så lenge pasienten har klinisk nytte av behandlingen, eller til det oppstår uakseptabel toksisitet.

Endring i doseringen av palbociklib er anbefalt basert på individuell sikkerhet og toleranse. Enkelte bivirkninger kan håndteres med midlertidige doseavbrudd/doseutsettelse og/eller dosereduksjoner, eller ved permanent seponering i henhold til dosereduksjonsskjemaene som vises i preparatomtalen (8).

- Bivirkninger

De mest vanlige bivirkningene for palbociklib i kombinasjon med fulvestrant i PALOMA-3 studien var nøytropeni grad 3 eller 4 (70% inkludert febril nøytropeni hos 1% av pasientene), anemi grad 3 og 4 (hhv 4% og 2%), trombocytopeni grad 3 eller 4 (3%), infeksjoner (5%), fatigue (3%) og forhøyede nivåer av leverenzymmer (aspartat aminotransferase, 3%) (3)

For utfyllende opplysninger, jfr preparatomtale for Ibrance (8).

1.5.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det er utarbeidet nasjonale retningslinjer (9), sist oppdatert i 2019, for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft. Behandlingsretningslinjer for brystkreft er også beskrevet av Norsk bryst cancer gruppe (NBCG).

Målet med systemisk behandling av metastatisk/avansert brystkreft er å hindre sykdomsprogresjon/reducere sykdomsutbredelsen, å lindre symptomer, og å forlenge overlevelsen. Behandlingsretningslinjene for avansert og metastatisk brystkreft er inndelt i to hovedområder; endokrin behandling og ikke-hormonell behandling. Denne metodevurderingen gjelder behandling av pasienter med endokrinfølsom sykdom, og det er dette som beskrives videre.

Ved endokrinfølsom lokalavansert/metastatisk sykdom, vil det primært være grunnlag for å velge endokrin behandling fremfor cytostatika. Selv om cytostatika gir en noe høyere responsrate, er det ikke vist noen overlevelsesgevinst ved å benytte dette først. Endokrin behandling gir dessuten mindre bivirkninger. Hos pasienter med rask sykdomsutvikling bør imidlertid cytostatika velges innledningsvis. Dette gjelder for eksempel pasienter med stor leveraffeksjon og pasienter med dyspne på grunn av lungekarsinomatose hvor sykdomsutviklingen ikke tillater å vente 6-8 uker på endokrin respons.

Tabell 3 Behandlingsalgoritme for endokrin behandling ved metastatisk brystkreft (9)

	Medikament	Spesifikasjon	Kommentar
Behandlingslinje 1	Aromatasehemmer (AI)	Ikke aktuell ved kort sykdomsfritt intervall etter adjuvant AI.	¹ Effekten av fulvestrant oppfattes sammenlignbar med AI. Tamoxifen er et sekundært alternativ, og oppfattes å ha noe mindre effekt sammenlignet med AI
	Fulvestrant (500 mg/dose) ¹	Ikke førstevalg ved kort sykdomsfritt intervall etter adjuvant tamoxifen	
	Aromatasehemmer + palbociclib/ribociclib*	Ikke førstevalg dersom det er langt sykdomsfritt intervall mellom adjuvant behandling og metastasesituasjon, lavgradig biologi, eldre pasienter*	
Behandlingslinje 2+3	Eksemestan + everolimus*	Dersom tidligere progresjon på letrozol/anastrozol	Behandlingsvalg i 2. og 3. linje kan være avhengig av individuell vurdering av hva som vil være til nytte for den enkelte pasient (inkludert sykdomsstadium, forventet effekt og bivirkningsnivå)
	Fulvestrant + palbociclib	Dersom palbociclib/ribociclib ikke ble benyttet i 1. linje ^a	*det foreligger også data på effekt av everolimus i kombinasjon med tamoxifen og fulvestrant.
	Aromatasehemmer	Dersom ikke-steroidal AI er benyttet tidligere, kan det skiftes til steroid AI, eller motsatt.	
	Fulvestrant (eller tamoxifen)	Dersom tidligere ikke benyttet	
Behandlingslinje 4 og senere	Ett av de behandlingsvalg som ikke er benyttet tidligere		
	Megestrol Acetat		
	Østradiol		Hvis aktuelt, bør slik behandling styres av onkolog med spesialkompetanse i endokrin terapi.

* Vedrørende bruk av ribociclib: Behandling med ribociclib skal kun initieres ved QTcF <450 millisekunder. Bruk bør unngås ved eksisterende eller signifikant risiko for utvikling av QTc-forlengelse. Samtidig bruk av legemidler som gir QTc-forlengelse og/eller er sterke CYP3A4-hemmere bør unngås. Det henvises til felleskatalogtekst vedrørende EKG monitorering og overvåking av leverprøver i starten av behandlingen.

I norsk klinisk praksis (9) behandler man med LRHR analog for å indusere menopause hos pre- og perimenopausale kvinner, og disse pasientene mottar endokrin behandling som beskrevet i algoritmen over på lik linje med postmenopausale kvinner. Monoterapi med AI eller fulvestrant vil ikke være aktuelt i 1. linje ved kort sykdomsfritt intervall etter adjuvant behandling, fordi man ikke ønsker å rebehandle med en behandling pasienten nettopp har progrediert på. Kombinasjonsbehandling med ribosiclib/palbociclib og AI vil videre ikke være førstevalg ved langt sykdomsfritt intervall.

Flere behandlinger er aktuelle i 1. og 2. linje og det settes opp individuelle behandlingsplaner, jfr tabellen over. En klinisk ekspert som Legemiddelverket har konferert, mener at majoriteten av pasientene som behandles med CDK4/6 hemmer i norsk klinisk praksis får dette i 1. linje. For noen pasienter er det imidlertid aktuelt å vente med CDK4/6 hemmer til 2. linje, og heller gi en enklere behandling med færre bivirkninger i 1. linje. Klinikeren sier at det ikke er klare kriterier for å vurdere om CDK4/6 hemmer skal

brukes i 1. linje eller 2. linje. Dette vurderes hos den enkelte pasient, basert på bl.a. pasientens alder, sykdomsbilde, komorbiditet, tumorbiologi og preferanser.

Om lag 600 norske pasienter brukte CDK4/6 hemmer i 2018 (7). Kliniker anslår at ca 150-160 pasienter årlig er aktuelle for behandling med CDK4/6 hemmer (kombinasjon med AI eller fulvestrant) som første behandling etter tidlig progresjon/tilbakefall under/etter adjuvant endokrin terapi. Videre antas det at om lag 100 (-200) nye pasienter årlig er aktuelle for CDK4/6 hemmer i 2. linje.

1.5.3 Komparator

Det er flere behandlinger som er aktuell i 2. og 3. linje, jfr Figur 1 i forrige avsnitt. Mange pasienter vil allerede ha mottatt aromatasehemmer (AI) i tidligere linje, og for disse pasientene er behandling med EXE-EVE eller fulvestrant aktuelle i 2. linje. Kombinasjonsbehandling med palbociklib + fulvestrant er også nevnt som et alternativ i retningslinjene, men denne behandlingen er ikke innført av Beslutningsforum. Legemiddelverket vurderer at både EXE-EVE og fulvestrant monoterapi kan erstattes av palbociklib + fulvestrant.

Legemiddelverket aksepterer fulvestrant som komparator for analysen. Palbociklib er en «add-on»-behandling, og dersom palbociklib i kombinasjon med fulvestrant innføres, mener Legemiddelverket at fulvestrant monoterapi i størst grad vil erstattes. Fulvestrant som komparator er også konsistent med valg av komparator i 2. linje for andre CDK4/6 hemmere.

1.5.4 Behandling med fulvestrant

- Indikasjon
 - Fulvestrant er indisert
 - Som monoterapi til postmenopausale kvinner med østrogenreseptorpositiv lokalavansert eller metastaserende brystkreft:
 - som ikke tidligere er behandlet med endokrinterapi, eller
 - ved tilbakefall under eller etter adjuvant antiøstrogenbehandling eller ved sykdomsprogresjon under behandling med antiøstrogen
 - I kombinasjonsbehandling med palbociklib til behandling av HR+, HER2- lokalavansert eller metastatisk brystkreft hos kvinner som tidligere har fått endokrin behandling
- *Virkningsmekanisme*

Fulvestrant virker ved å nedregulere østrogenreseptorprotein på celler, inkludert kreftceller. Dette resulterer i at kreftceller ikke lenger stimuleres av østrogen til å vokse, noe som igjen fører til at tumor vokser saktere.
- *Dosering*

Anbefalt dose er 500 mg (2 sprøyter à 250 mg satt intramuskulært) ved dag 1, 15 og 29, og deretter 1 gang månedlig.

- *Bivirkninger*

Svært vanlige bivirkninger ($\geq 1/10$) er hypersensitivitetsreaksjoner, hetetokter, kvalme, forhøyede leverenzzymer, utslett, ledd-, muskel- og skjelettsmerter, asteni og reaksjoner på injeksjonsstedet.

For utfyllende opplysninger, jfr preparatomtale for Faslodex (10).

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Den helseøkonomiske analysen er i hovedsak basert på PALOMA-3 studien, denne studien ble også vurdert av EMA ved innvilgelse av MT.

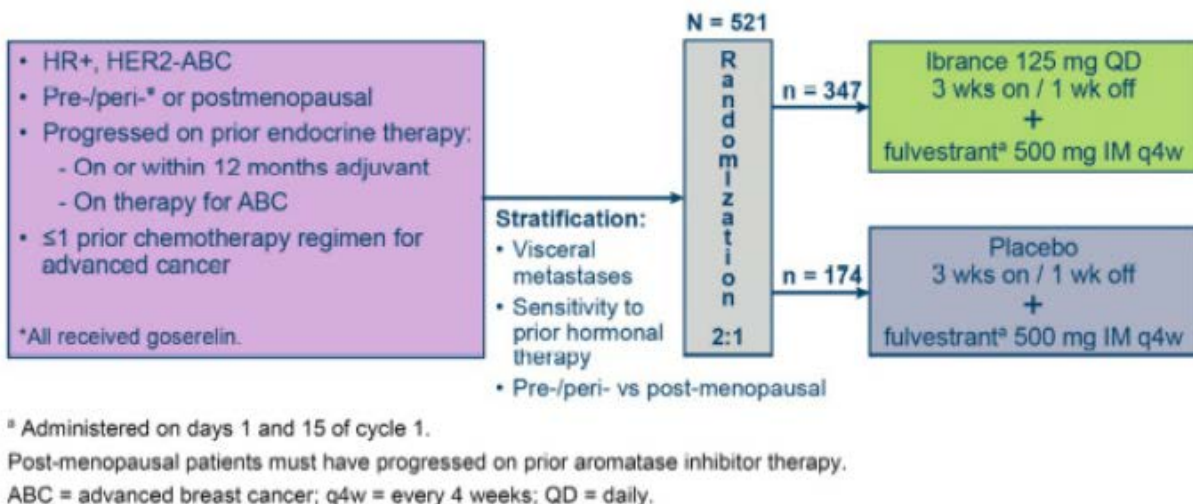
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

PALOMA-3 er en fase III, internasjonal, randomisert, dobbeltblindet, parallellgruppe-multisenterstudie utført hos kvinner med HR-positiv, HER2-negativ lokalavansert brystkreft som ikke var egnet for kirurgi eller strålebehandling i kurativt øyemed, og hos kvinner med metastatisk brystkreft, med naturlig eller indusert postmenopausal status, der sykdommen hadde progrediert etter forutgående endokrin behandling i en (neo)adjuvant eller metastatisk situasjon.

Studien inkluderte 521 pasienter som ble randomisert 2:1 (doppelblindet) for behandling med enten palbociklib i kombinasjon med fulvestrant, eller fulvestrant i kombinasjon med placebo. Cross-over var ikke tillatt.

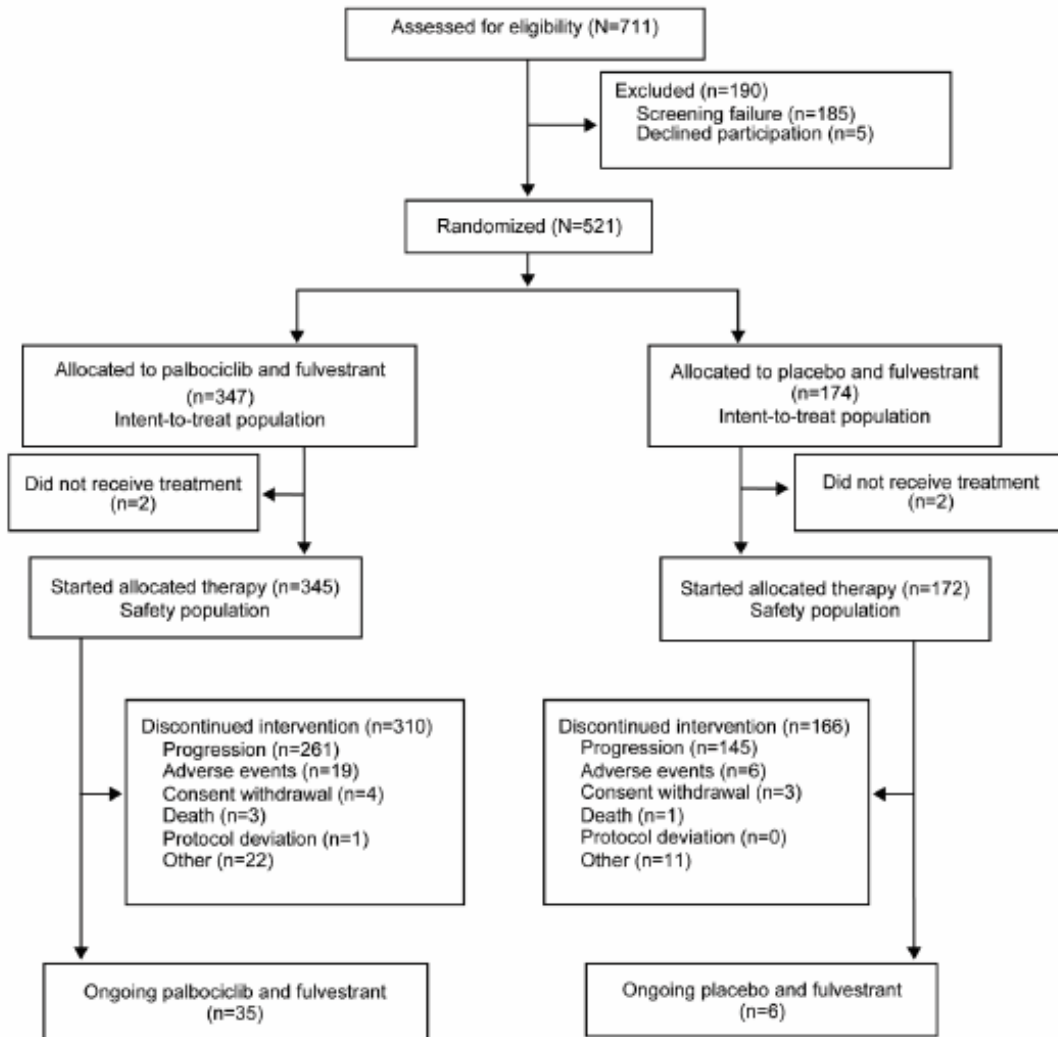
CONFIRM studien, en fase III studie av fulvestrant hos postmenopausale kvinner med østrogenreseptor positiv brystkreft som tidligere hadde mottatt endokrin behandling, benyttes også i den helseøkonomiske analysen, men Pfizer har ikke gjort rede for et systematisk litteratursøk eller annet som beskriver valget av denne studien.

Figurene under gir en kort beskrivelse av studiedesign i PALOMA-3 studien.



Figur 2 Studiedesign PALOMA-3 studien (kilde Pfizer)

Figur 3 Pasientflyt i PALOMA-3 studien (3)



Tabell 4: Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/ kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
PALOMA-3 (3, 11) (NCT01942135) <i>Randomisert 2:1 fase III studie</i>	Pre- peri- og postmenopausale kvinner med HR+/HER2negativ lokalavansert/metastatisk brystkreft, som tidligere har mottatt endokrin behandling N= 521	Palbociklib i kombinasjon med fulvestrant 500 mg	Fulvestrant 500 mg i kombinasjon med placebo	PFS	OR, CBR, OS, sikkerhet
CONFIRM (12, 13) NCT00099437 <i>Randomisert 1:1 fase III studie</i>	Postmenopausale kvinner med ER+ brystkreft, som tidligere har mottatt endokrin behandling N= 736	Fulvestrant 250 mg	Fulvestrant 500 mg	TTP	ORR, CBR, OS

PFS: Progression-free survival

OR: Objektiv respons

OS: Overall survival

TTP: Tid til progresjon

ORR: Objektiv respons rate

CBR: Clinical benefit rate

ER: Østrogenreseptor

Pågående studier

Pfizer opplyser at følgende fase III studie pågår:

- PEARL inkluderer HR+/HER2-negative kvinner med metastatisk brystkreft resistente for ikke-steroidale aromatasæhemmere (NSAI). Sammenligner palbociklib + eksemestan vs. kapecitabin.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Opprinnelig helseøkonomisk modell fra Pfizer ble sendt inn 5. november 2018. Ifølge Pfizer var siste tilgjengelige datakutt fra PALOMA-3 studien på dette tidspunktet fra 23. oktober 2015. I denne modellen har Pfizer ikke brukt OS-data fra PALOMA-3 studien i modellens basecase, og begrunner dette med at de anser dataene for umodne med 112 (21%) døde pasienter, og mener at det ikke vil gi robuste parametriske kurver dersom disse dataene benyttes. I stedet valgte Pfizer å benytte data CONFIRM studien for å ekstrapolere effekt på OS. CONFIRM studien undersøkte effekten av fulvestrant 250 mg vs 500 mg. I modellens basecase inngår Kaplan-Meier (KM)-data for progresjonsfri overlevelse (PFS) og behandlingsvarighet (TTD) fra PALOMA-3 studien fra dette datakuttet, mens OS dataene fra PALOMA-3 studien ikke benyttes i modellen. I stedet var OS for fulvestrant modellert ut fra aggregerte data (dvs ikke KM-data på pasientnivå) fra den eksterne CONFIRM studien (13). I palbociklib-armen var det lagt inn et estimat for relativ effekt for OS sammenlignet med fulvestrant-armen, basert på antagelser firma hadde gjort.

CONFIRM inkluderte pasienter mellom februar 2005 og august 2007, og pasientene ble ikke testet for HER2 status, og man kan dermed anta at populasjonen inkluderte pasienter med både HER2 positiv og negativ sykdom (12, 13). Ettersom palbociklib ikke har indikasjon ved HER2+ sykdom, regner ikke Legemiddelverket CONFIRM studien som relevant å modellere. Pasienter med HER2+ sykdom tilbys i dag behandling med målrettet terapi, og dette har påvirket prognosen for HER2+ pasienter sammenlignet med tidligere da man ikke hadde et slikt tilbud (4). Kliniker Legemiddelverket har konferert antar at inklusjon av HER2 positive pasienter sannsynligvis medførte redusert overlevelse, fordi HER2 positive pasienter har mer aggressiv sykdomsutvikling uten HER2-rettet behandling. Kliniker tror samtidig at andelen HER2 positive pasienter i CONFIRM studien likevel var relativt lav, og forventer ikke at median overlevelse mellom kontrollarmen i PALOMA-3 og fulvestrant 500 mg armen i CONFIRM er vesentlig forskjellig.

Legemiddelverket foretrekker å benytte KM-data fra direkte sammenlignende studier når det er mulig, og mener at det i dette tilfellet også må vektlegges at andelen HER2-positive pasienter i CONFIRM er usikker. På forespørsel fra Legemiddelverket leverte Pfizer derfor en oppdatert modell basert på PALOMA-3 studien med et nyere datakutt for OS; 13. april 2018 (3). Ved dette datakuttet var 310 pasienter (60%) døde. Ettersom PALOMA-3 studien er en RCT studie som direkte sammenligner effekt og sikkerhet mot relevant komparator, velger Legemiddelverket å bruke data fra denne studien direkte i analysen, heller enn de eksterne dataene. Legemiddelverket mener også at OS-dataene er tilstrekkelig modne til at de kan brukes direkte i analysen. Ettersom modellen har blitt oppdatert med data fra relevant RCT (PALOMA-3), så beskriver og vurderer ikke Legemiddelverket metodikken som ble benyttet for å estimere OS-effekt basert på den eksterne CONFIRM-studien.

Oppsummert:

PALOMA-3 studien ble vurdert av EMA ved innvilgelse av MT for palbociklib i kombinasjon med fulvestrant. Den er en randomisert, dobbelblindet, fase III studie hvor effekt sammenlignes direkte mot relevant komparator i norsk klinisk praksis, se kapittel 1.4.2. Endepunktene i studien, bla utprøvervurdert

og BICR-vurdert PFS og OS er relevante, og det foreligger relativt modne data for disse endepunktene. Den inkluderte populasjonen er relevant i forhold til norsk klinisk praksis og den inkluderer subgrupper som ikke tidligere er metodevurdert. Legemiddelverket mener den kliniske dokumentasjonen fra PALOMA-3 har god kvalitet og at den er godt egnet som grunnlag for denne metodevurderingen.

3 PICO²

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

I Norge er 87 % av brystkrefttilfellene østrogenreseptor positive (ER+), 68 % er progesteronreseptorpositive (PR+), og 86 % av pasientene er HER2 negative (6). Gjennomsnittsalderen ved diagnose er 63 år. I følge brystkreftklinikere vil pasienter som behandles med endokrin behandling i hhv 1. og 2. linje være omtrentlig like gamle i linjene, og kanskje litt eldre i 2. linje.

Endokrin behandling tilbys ved tumor som er ER og/eller PR positiv, og hvor sykdomsutviklingen tillater å avvente en endokrin respons (6-8 uker). Ved premenopausal status anbefales en LHRH agonist for å indusere menopause og deretter samme behandling som for postmenopausale pasienter (4).

Pasienter som mottar behandling for avansert sykdom kan enten ha blitt diagnostisert de novo med inoperabel lokalavansert eller metastatisk brystkreft, eller de kan ha hatt tidlig brystkreft som har progrediert eller relapsert med metastaser. I ca 5% av tilfellene *diagnostiseres* brystkreft i metastatisk stadium, resterende tilfeller er tidlig brystkreft. De fleste pasientene som behandles for tidlig brystkreft får *ikke* tilbakefall. Residivraten er lav det første postoperative året, og øker i perioden 2–5 år postoperativt. Fra 5 år faller residivraten igjen. Den individuelle risiko er avhengig av både stadium og sykdommens biologiske egenskaper (9, 14).

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

PALOMA-3 studien inkluderte voksne kvinner med postmenopausal status og pre-/perimenopausale kvinner behandlet med goserelin (LHRH agonist som kunstig induserer menopause). De inkluderte pasientene hadde metastatisk eller lokalavansert, HR+ og HER2- brystkreft som ikke kunne behandles kurativt med kirurgi eller stråleterapi.

Inklusjonskriterier for tidligere behandling var som følger (15):

- Progresjon under behandling med eller innen 12 mnd etter *adjuvant* behandling med en aromatasehemmer (AI) for postmenopausale kvinner, eller tamoksifen for pre-/perimenopausale kvinner, eller
- Progresjon under behandling med eller innen 1 mnd etter behandling for avansert/metastatisk brystkreft med en aromatasehemmer (AI) for postmenopausale kvinner, eller tidligere endokrin behandling for avansert/metastatisk brystkreft for pre-/perimenopausale kvinner.
- En tidligere kjemoterapibehandling for avansert/metastatisk brystkreft var tillatt i tillegg til endokrin terapi.

² Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Tabell 5 Pasientkarakteristika i PALOMA-3 studien (11)

Number(%) of Patients	Palbociclib plus Fulvestrant N=347	Placebo plus Fulvestrant N=174	Total N=521
Age (years) n (%)			
<65	261 (75.2)	131 (75.3)	392 (75.2)
≥65	86 (24.8)	43 (24.7)	129 (24.8)
Mean (SD)	56.9 (11.7)	56.8 (10.4)	56.9 (11.3)
Median (range)	57.0 (30-88)	56.0 (29-80)	57.0 (29-88)
Race n (%)			
White	252 (72.6)	133 (76.4)	385 (73.9)
Black	12 (3.5)	8 (4.6)	20 (3.8)
Asian	74 (21.3)	31 (17.8)	105 (20.2)
Other	8 (2.3)	1 (0.6)	9 (1.7)
Unspecified	1 (0.3)	1 (0.6)	2 (0.4)
Ethnicity n (%)			
Hispanic/Latino	17 (4.9)	11 (6.3)	28 (5.4)
Not Hispanic/Latino	329 (94.8)	161 (92.5)	490 (94.0)
Unspecified	1 (0.3)	2 (1.1)	3 (0.6)
Weight (kg)			
n (%)	347 (100)	171 (98.3)	518 (99.4)
Mean (SD)	70.4 (17.5)	72.0 (17.6)	70.9 (17.6)
Median (range)	67.2 (35.6-142.0)	69.8 (35.1-126.8)	68.5 (35.1-142.0)
Height (cm)			
n (%)	347 (100)	174 (100)	521 (100)
Mean (SD)	161.1 (7.0)	161.3 (7.6)	161.2 (7.2)
Median (range)	161.5 (139.8-182.9)	162.0 (121.9-180.3)	162.0 (121.9-182.9)
	Palbociclib plus Fulvestrant N=347 n (%)	Placebo plus Fulvestrant N=174 n (%)	Total N=521 n (%)
Measurable disease present ¹			
Yes	268 (77.2)	138 (79.3)	406 (77.9)
No	79 (22.8)	36 (20.7)	115 (22.1)
Adequate baseline assessment ²			
Yes	346 (99.7)	174 (100)	520 (99.8)
No	1 (0.3)	0	1 (0.2)
ER status ³			
Positive	339 (97.7)	167 (96.0)	506 (97.1)
Negative	1 (0.3)	2 (1.1)	3 (0.6)
Missing	7 (2.0)	5 (2.9)	12 (2.3)
PR status ³			
Positive	243 (70.0)	117 (67.2)	360 (69.1)
Negative	91 (26.2)	48 (27.6)	139 (26.7)
Missing	13 (3.7)	9 (5.2)	22 (4.2)
HER2 status ³			
Positive	2 (0.6)	2 (1.1)	4 (0.8)
Negative	341 (98.3)	171 (98.3)	512 (98.3)
Equivocal	3 (0.9)	1 (0.6)	4 (0.8)
Missing	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Histopathological classification			
Diffuse adenocarcinoma	2 (0.6)	0	2 (0.4)
Mixed adenocarcinoma	3 (0.9)	3 (1.7)	6 (1.2)
Adenocarcinoma	33 (9.5)	11 (6.3)	44 (8.4)
Ductal carcinoma	233 (67.1)	106 (60.9)	339 (65.1)
Lobular carcinoma	40 (11.5)	22 (12.6)	62 (11.9)
Other	34 (9.8)	25 (14.4)	59 (11.3)
Unknown	2 (0.6)	7 (4.0)	9 (1.7)
Histopathological grade			
Grade 1	22 (6.3)	16 (9.2)	38 (7.3)
Grade 2	162 (46.7)	79 (45.4)	241 (46.3)
Grade 3	93 (26.8)	40 (23.0)	133 (25.5)
Grade 4	3 (0.9)	0	3 (0.6)
Not done	9 (2.6)	9 (5.2)	18 (3.5)
Unknown	58 (16.7)	29 (16.7)	87 (16.7)
Missing	0	1 (0.6)	1 (0.2)

Pasientene ble randomisert etter tre stratifiseringsfaktorer (11, 16):

- Sensitivitet for tidligere endokrin behandling, dvs:
 - Sensitiv for minimum en endokrin behandling i metastatisk setting, definert som klinisk nytte, dvs. objektiv respons (komplett eller partiell), eller stabil sykdom i ≥ 24 uker, eller
 - Ha mottatt minimum 24 mnd endokrin behandling i adjuvant setting før tilbakefall
- Menopausal status
- Viscerale metastaser

Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

Data fra ITT populasjonen i PALOMA-3 inngår i modellen. Modellert pasientalder er som i studien.

Legemiddelverkets vurdering

Armene i PALOMA-3 studien er godt balanserte med hensyn på pasientkarakteristika. Legemiddelverket mener at ITT populasjonen i PALOMA-3 studien er relevant og representativ for norsk klinisk praksis, men ser at studiepasientene kanskje er noe unge (median alder 56 – 57 år).

Gjennomsnittlig alder for norske brystkreftpasienter er også 63 år, men alder kan variere med subgruppe og behandlingslinje. Klinikere Legemiddelverket har konferert antar at pasienter som starter endokrin behandling i hhv 1. og 2. linje vil være omtrentlig like gamle i linjene (og kanskje noe eldre i 2. linje), men er ikke kjent med nasjonale data som angir alderen spesifikt. Median alder i PALOMA-3 og MONARCH-2 (som inkluderte pre- og perimenopausale kvinner) var hhv. 56-57 år og 59-62 år, mens median alder i MONALEESA-3 studien (ribosiklib, inkluderte kun postmenopausale kvinner) var 63 år. Det virker rimelig at median alder var lavere i PALOMA-3 sammenlignet med MONALEESA-3, ettersom yngre kvinner som enda ikke har nådd menopause vil trekke ned gjennomsnittsalderen. Statistikk fra Reseptregisteret (7) viser at median alder for pasientene som hentet ut CDK4/6 hemmer i 2018 ligger et sted mellom 60 og 64 år

Legemiddelverket mener basert på data fra reseptregisteret og de nevnte studiene at median alder for aktuell populasjon i norsk klinisk praksis trolig ligger et sted mellom 57 og 63 år, og har valgt å benytte 60 år i sin hovedanalyse. Legemiddelverket mener det er knyttet noe usikkerhet rundt hvilken alder som skal benyttes for å beregne prognosetap i denne metodevurderingen.

Legemiddelverket vurderer utover dette at en lavere alder i PALOMA-3 studien trolig ikke påvirker studieresultatene i positiv retning, ettersom en subgruppeanalyse for OS indikerer at pasienter over 65 år tilsynelatende har bedre effekt av å legge palbociklib til fulvestrant enn yngre pasienter (3).

Legemiddelverket vurderer at populasjonen fra PALOMA-3 er relevant for norsk klinisk praksis.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Kombinasjonen palbociklib + fulvestrant er tatt inn i det nasjonale handlingsprogrammet (4) og det er erfaring fra bruk i norsk klinisk praksis selv om det ikke foreligger beslutning om innføring fra

Beslutningsforum. Kombinasjonen er her beskrevet som aktuell på linje med øvrige behandlingsvalg. Behandling med CDK4/6 hemmere generelt er indisert ved naturlig eller induisert postmenopausal status.

Den anbefalte dosen for palbociklib er 125 mg én gang daglig i 21 påfølgende dager, etterfulgt av 7 dager uten behandling. Godkjent preparatomtale beskriver at behandlingen med palbociklib bør fortsette så lenge pasienten har klinisk nytte av behandlingen, eller til det oppstår uakseptabel toksisitet (8, 10). Ifølge kliniske eksperter er det ikke aktuelt å fortsette behandling med CDK4/6 hemmere etter progresjon. Unntaksvis kan det være aktuelt å bytte til en annen CDK4/6 hemmer ved uhåndterlige bivirkninger.

Fulvestrant 500 mg gis intramuskulært på dag 1, 15 og 29, og deretter en gang per måned.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Palbociklib/fulvestrant ble i PALOMA-3 dosert frem til progresjon eller uhåndterlige bivirkninger, og ellers iht preparatomtale. Median antall mottatte sykluser med palbociklib/fulvestrant i PALOMA-3 var 12 (4-21). Dosereduksjon av palbociklib ved bivirkninger var tillatt i følgende stadier; fra 125 mg til 100 mg, deretter 75 mg med en eller to ukers pause (3). Etter en oppfølgingstid på median 8,9 mnd hadde 34% av palbociklib-pasientene i PALOMA-3 opplevd minst én dosereduksjon, 36% hadde opplevd doseforsinkelse grunnet bivirkninger, mens 54% hadde opplevd doseforstyrrelse grunnet bivirkninger. Median varighet på doseforsinkelser og –forstyrrelser var hhv 3 og 6 dager (17).

Gjennomsnittlig relativ doseintensitet etter en oppfølgingstid på median 8,9 mnd var 86% i palbociklib-armen (17), dette reflekterer både dosereduksjoner og tablettfrie dager.

Etter en oppfølgingstid på 44,8 mnd var median behandlingstid i palbociklib-armen 12 sykluser (3).

Innsendt helseøkonomisk modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

I modellen benyttes en relativ doseintensitet på 91%, denne inkluderer kun tablettfrie dager (Pfizer data on file). Svinn var ikke inkludert i modellen.

Legemiddelverkets vurdering

Pasientene i PALOMA-3 ble ikke behandlet etter progresjon. Indikasjonsordlyden for palbociklib åpner for behandling frem til tap av klinisk nytte, men ifølge norske behandlingsretningslinjer og norske klinikere er det ikke aktuelt å behandle etter progresjon. Dette begrunnes med at det ikke foreligger data som eventuelt støtter slik bruk. Behandling med palbociklib/fulvestrant i PALOMA-3 gjenspeiler norsk klinisk praksis. Legemiddelverket godtar modellering av palbociklib/fulvestrant basert på PALOMA-3.

Flere tablettfrie dager fører til reduserte palbociklib kostnader, mens en dosereduksjon derimot kan medføre økte legemiddelutgifter pga svinn, dersom pasienten sitter igjen med tabletter av en styrke som ikke lenger skal brukes. Palbociklib-prisen er lineær/flat, slik at en tablett à 125 mg koster det samme som en tablett à 100 mg eller 75 mg. Det er bare disse tre tablettstyrkene som er markedsført. I mangel av data for svinn har Legemiddelverket forenklet beregningene med en antagelse om at utgifter til svinn og besparelser ved ekstra tablettfrie dager utligner hverandre i norsk klinisk praksis.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

Anbefalt dosering er 500 mg intramuskulært på dag 1, 15 og 29, og deretter en gang per måned frem til progresjon (4, 10).

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Median antall mottatte sykluser med fulvestrant monoterapi i PALOMA-3 var 5 (2-12). Pasientene kunne behandles med fulvestrant frem til progresjon eller uakseptable bivirkninger, behandlingsbytte til kombinasjonsbehandling med palbociklib var ikke tillatt (3).

Gjennomsnittlig relativ doseintensitet etter en oppfølgingstid på median 8,9 mnd var 98% i placebo-armen (17).

Etter en oppfølgingstid på 44,8 mnd var median behandlingstid i placebo-armen 5 sykluser (3).

Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

Fulvestrant monoterapi er modellert komparator i analysen, for denne er det anvendt en doseintensitet på 100%.

Legemiddelverkets vurdering

Behandling med fulvestrant i PALOMA-3 gjenspeiler norsk klinisk praksis, og Legemiddelverket godtar modellering basert på PALOMA-3.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Det primære endepunktet i PALOMA-3 studien var utprøvert PFS per RECIST v1.1.

Sekundærendepunkter var bl.a. totaloverlevelse (OS), objektiv respons og utfallsmål knyttet til subgruppeanalyser i stratifiserte grupper.

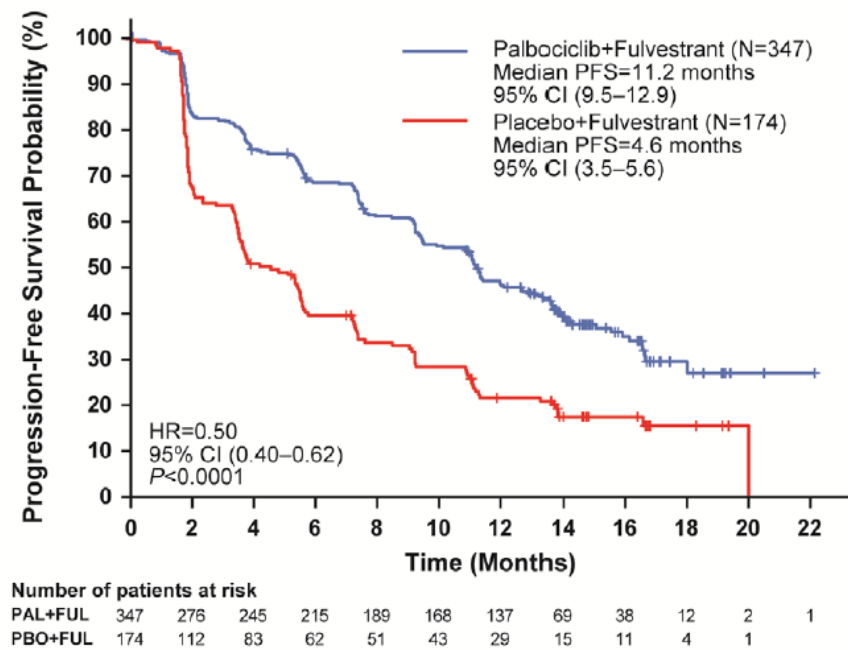
Tumurvurdering ble utført hver 8±1 uke frem til sykdomsprogresjon det første året, og deretter hver 12±1 uke. Pasientene ble inkludert mellom 7. oktober 2013, og 26. august 2014, og ved siste datakutt for OS og TTD (behandlingsvarighet), 13. april 2018, var median oppfølgingstid 44,8 mnd. For PFS var siste datakutt 23. oktober 2015.

Progresjonsfri overlevelse (PFS):

Median PFS (utprøvert) var 11,2 (9,5-12,9) mnd for palbociklib/fulvestrant-armen i ITT populasjonen sammenlignet 4,6 (3,5-5,6) mnd for placebo/fulvestrant-armen, HR 0,50 (0,40-0,62).

Forskjellen var statistisk signifikant. Figuren under viser KM-data for PFS.

Figur 4 KM data for utprøvervurdert PFS for ITT populasjonen i PALOMA-3. Datakutt 12. oktober 2015 (3)

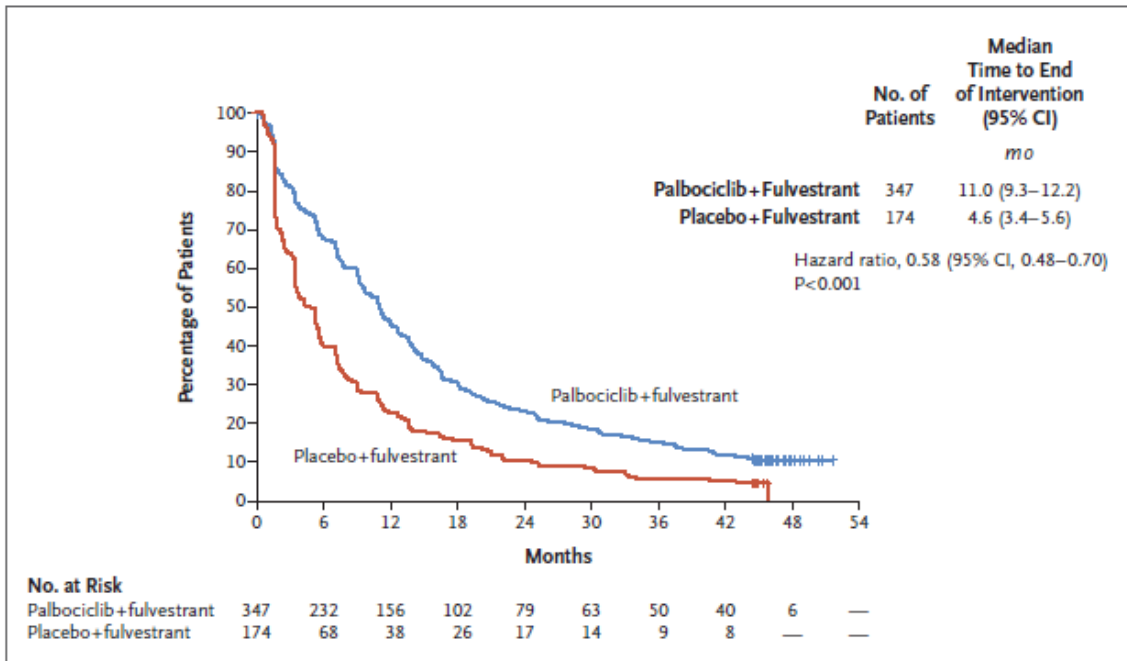


Hos ca 40% av pasientene ble PFS vurdert av en blindet sentral komité (BICR), pasientene ble valgt ut ved stratifisert randomisering. BICR-vurdert PFS (eksplorativt utfallsmål) støttet det statistisk signifikante resultatet ved utprøvervurdert PFS (15).

Behandlingsvarighet (TTD):

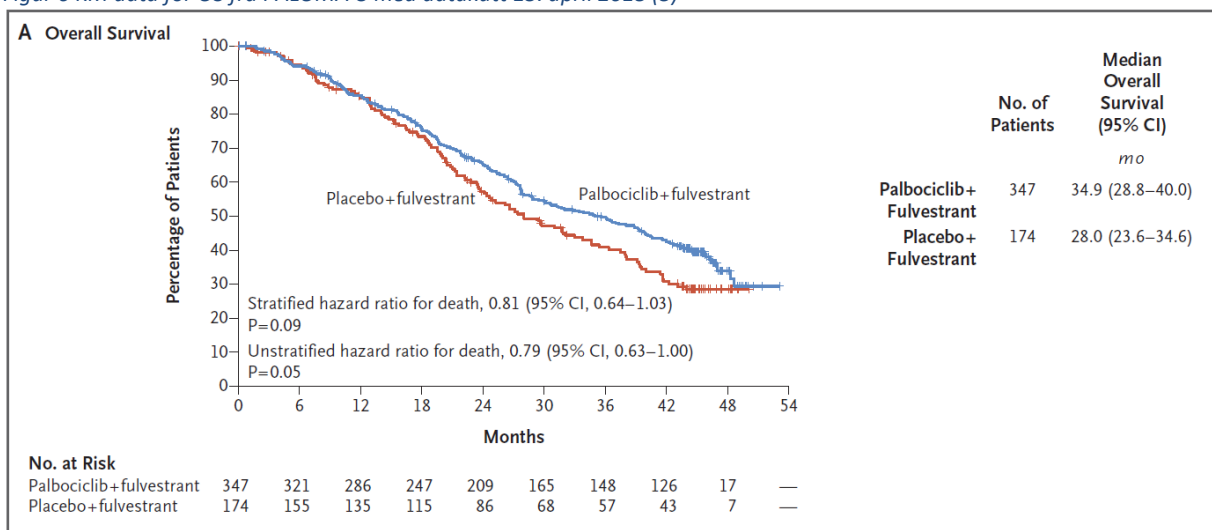
Median oppfølging for TTD var rundt 45 mnd. Pasientene i palbociclib-armen mottok behandling lengre enn pasientene i fulvestrant-armen.

Figur 5 Behandlingsvarighet (TTD) i PALOMA-3 (3)

**Total overlevelse (OS):**

Ved siste datakutt for OS hadde det vært 310 dødsfall blant 510 pasienter (60%). Median OS (ITT) var 34,9 (28,8 – 40,0) mnd i palbociclib-armen sammenlignet med 28,0 (23,6 – 34,6) mnd i placebo-armen.

Figur 6 KM data for OS fra PALOMA-3 med datakutt 13. april 2018 (3)



Prespesifiserte stratifiseringsfaktorer var sensitivitet for tidligere endokrin behandling, viscerale metastaser og menopausal status. Subgruppenanalyser (figuren under) viser at pasienter som var sensitiv for tidligere endokrin behandling hadde en numerisk høyere median OS enn ikke-sensitive pasienter, og at ikke-sensitive pasienter som mottok kombinasjonsbehandlingen hadde en numerisk lavere OS enn pasientene som mottok fulvestrant alene.

Subgruppeanalysen av OS (3) viser videre en numerisk bedre HR for postmenopausale kvinner (0,73) enn for pre- og perimenopausale kvinner (1,07). Ved siste subgruppeanalyse av PFS (ved en kortere median oppfølgingstid) var HR numerisk bedre for pre- og perimenopausale kvinner (0,459) enn for postmenopausale kvinner (0,516) (15). For begge subgruppeanalysene er konfidensintervallene brede for pre- og perimenopausale kvinner.

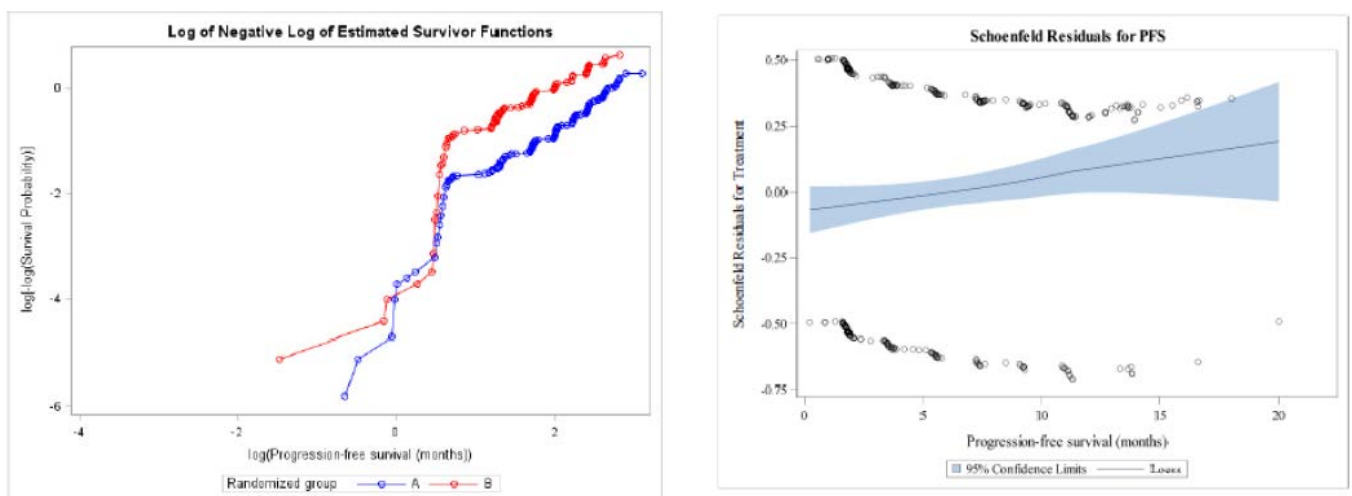
Innsendt helseøkonomisk modell

Progresjonsfri overlevelse (PFS):

I utgangspunktet hadde Pfizer levert et basecase hvor de antok PH for PFS, men på forespørsel ble det levert en oppdatert modell.

PFS (utprøvervurdert) med KM-data fra datakutt oktober 2015 inngår i modellen. Logkumulativ hasard plot og Schoenfeld residualer ble benyttet for å vurdere antagelsen om proporsjonal hasard (PH). Logkumulativ hasard plot i Figur 7 (venstre) viser ikke-parallelle linjer og dette antyder at antagelsen om proporsjonal hasard er tvilsom, Schoenfeld residualer presentert i Figur 7 (høyre) støtter dette. Ettersom antagelsen om PH ikke holder, er de to behandlingsarmene i PALOMA-3 ekstrapolert uavhengig av hverandre i Pfizers basecase analyse.

Figur 7 Logkumulativ hasard plot (venstre) og Schoenfeld residual plot (høyre) for PFS fra PALOMA3, kilde Pfizer



Ulike funksjoner er testet med hensyn på beste matematiske tilpasning til KM-data.

Tabell 6 Beste matematiske tilpasning (AIC og BIC) for PFS, kilde Pfizer

Treatment arm	Measure	Parametric distribution					
		Exponential	Weibull	Log Normal	Log-logistic	Gompertz	Generalized Gamma
Palbociclib plus fulvestrant	AIC	1501.62	1497.42	1489.91	1497.30	1500.70	1491.89
	BIC	1505.47	1505.12	1497.60	1505.00	1508.40	1503.43
fulvestrant	AIC	817.86	818.85	791.41	797.71	819.90	785.87
	BIC	821.02	825.17	797.73	804.03	826.20	795.35

Lognormal distribusjon har laveste AIC og BIC verdi for palbociclib/fulvestrant, altså beste matematiske tilpasning. For fulvestrant monoterapi har lognormal distribusjon neste beste tilpasning etter generalisert gamma (Tabell 6).

Pfizer vurderte plausibiliteten av ekstrapoleringene med ulike funksjoner sammenlignet med gjennomsnittlig og median PFS fra PALOMA-3 ved siste tilgjengelige datakutt.

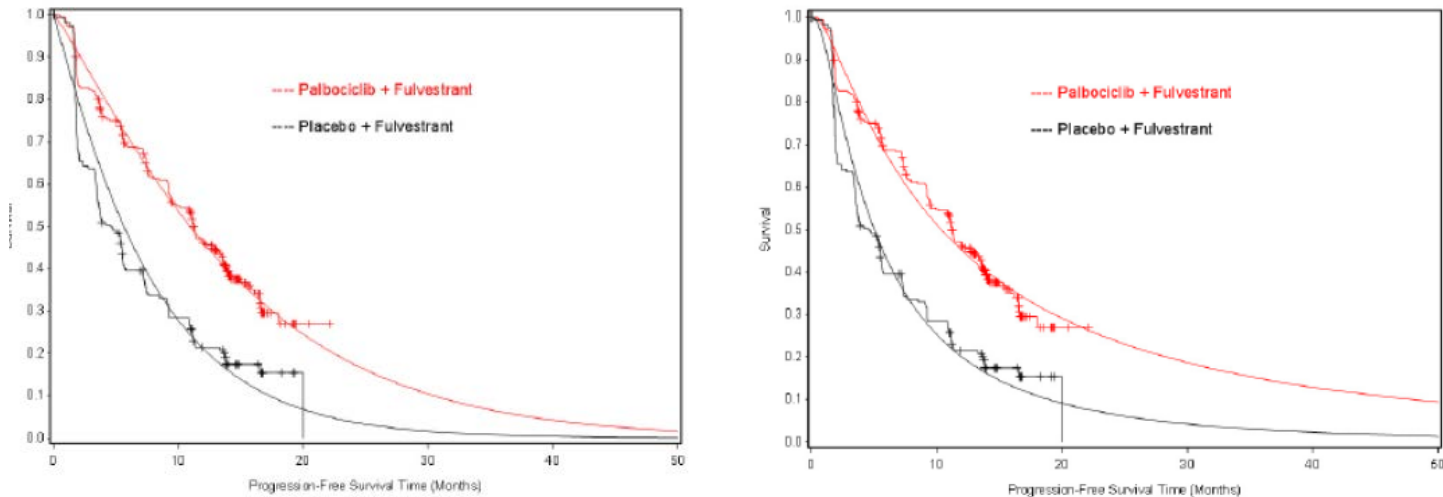
Tabell 7 Estimert median PFS, mnd (øverst) og gjennomsnitt PFS, mnd (nederst) ved individuell parametrisering basert på KM data fra PALOMA-3, datakutt oktober 2015, kilde Pfizer

Measure	Exponential	Weibull	Log-normal	Log-logistic	Gompertz	Generalised gamma	Kaplan Meier estimate
Palbociclib plus fulvestrant	10.8	10.9	10.4	10.6	11.1	10.4	11.2
fulvestrant	5.5	5.7	5.0	4.8	5.1	4.6	4.6

Measure	Exponential	Weibull	Log-normal	Log-logistic	Gompertz	Generalised gamma
Palbociclib plus fulvestrant	15.6	15.0	21.2	28.9	13.5	22.0
fulvestrant	7.9	7.9	8.6	10.3	**	14.4

Median utprøvert PFS var hhv. 11,2 mnd og 4,6 mnd for palbociclib/fulvestrant og fulvestrant armene. I Pfizers basecase er Weibull valgt for palbociclib/fulvestrant og lognormal for fulvestrant.

Figur 8 Modellering av PFS med Weibull distribusjon (venstre), og lognormal distribusjon (høyre), kilde Pfizer



Alternativt er det også mulig i regnearkmodellen å velge parametrisering med funksjonene som fremkommer i Tabell 7. Det er også mulig å velge PH-modell, samt «mixed strategy» hvor det velges individuell modellering (så lenge det finnes KM-data) etterfulgt av hasard ratio.

Behandlingsvarighet (TTD):

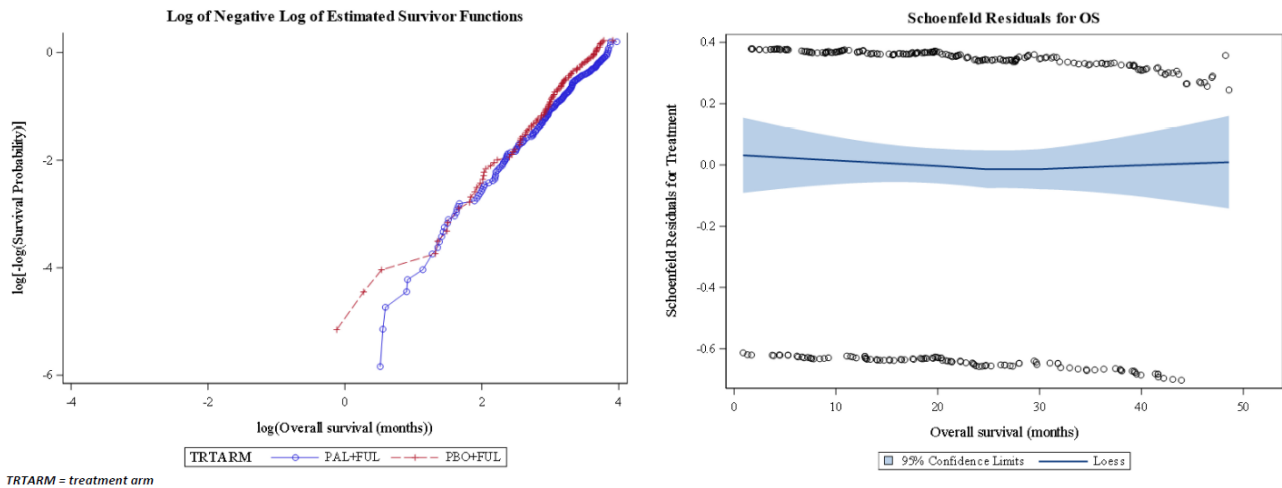
Behandlingslengde for både palbociclib/fulvestrant og fulvestrant monoterapi ekstrapoleres i modellen ettersom ikke alle pasientene i studien hadde avsluttet behandlingen. I modellens basecase er ekstrapoleringen tilsynelatende basert på data for behandlinglengde fra PALOMA-3 studien ved datakutt oktober 2015. Data fra september 2016 var også tilgjengelig i modellen.

TTD var definert som tiden mellom første og siste behandlingsdag, og inkluderte både planlagte og ikke-planlagte behandlingspauser (for eksempel grunnet bivirkninger). TTD ble ekstrapolert uavhengig av hverandre for palbociclib/fulvestrant og fulvestrant monoterapi med fire ulike funksjoner, og i tillegg var det også mulig å velge PFS som proxy for TTD i modellen.

TTD ble bare brukt til å beregne kostnader i modellen. Nyttevekter var knyttet til PFS.

Totaloverlevelse (OS):

KM-data for OS ved datakutt 13. april 2018 inngår i modellen. Logkumulativ hasard plot, Schoenfeld residualer og visuell inspeksjon er benyttet for å vurdere PH-antakelsen (Figur 9).



Figur 9 Logkumulativ hasard plot (venstre) og Schoenfeld residual plot (høyre) for OS fra PALOMA3, kilde Pfizer

Pfizer vurderer i sitt oppdaterte basecase levert 18. januar 2019 at antagelsen om PH holder for OS, og at en funksjon kan benyttes for på begge armene. Individuelt tilpassede kurver kan også velges i regnearkmodellen. Matematisk passform for individuelt tilpassede funksjoner presenteres i tabeller nedenfor.

Tabell 8 Beste matematiske tilpasning for OS i palbociklib/fulvestrant-armen med dco april 2018, kilde Pfizer

Measure	Exponential	Weibull	Log Normal	Log-logistic	Gompertz	Gen. Gamma
AIC	1980.2	1957.4	1958.7	1956.2	1966.6	1956.9
BIC	1984.1	1965.1	1966.4	1963.9	1974.3	1968.5

Tabell 9 Beste matematiske tilpasning for OS i fulvestrant-armen med dco april 2018, kilde Pfizer

Measure	Exponential	Weibull	Log Normal	Log-logistic	Gompertz	Gen. Gamma
AIC	1030.2	1013.8	1020.1	1013.7	1020.0	1015.3
BIC	1033.4	1020.1	1026.4	1020.1	1026.4	1024.7

Tabell 10 Estimert median OS ved individuell parametrisering basert på KM data fra PALOMA-3, dco april 2018. Kilde Pfizer

Treatment arm	Exponential	Weibull	Log-Normal	Log-logistic	Gompertz*	Gen. Gamma*	Kaplan-Meier
PAL + FUL	34.97	35.14	34.11	34.21	35.92	37.88	34.9
PBO + FUL	28.51	29.84	28.32	28.65	30.74	29.41	28.0

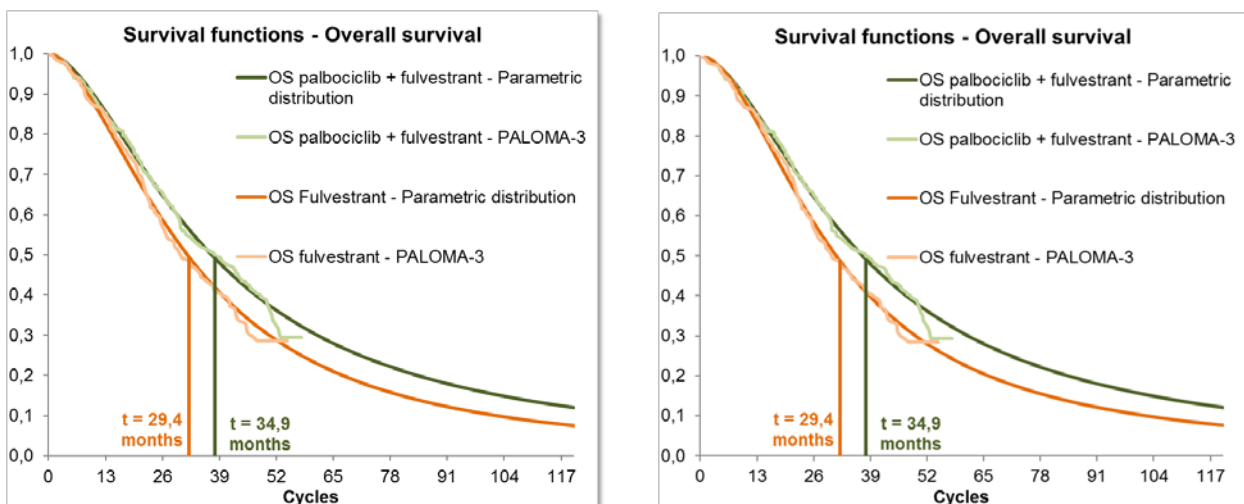
* Based on simulation of 1,000,000 random numbers

Tabell 11 Estimert gjennomsnittlig OS ved individuell parametrisering basert på KM data fra PALOMA-3, dco april 2018. Kilde Pfizer

Treatment arm	Exponential	Weibull	Log-Normal	Log-logistic	Gompertz*	Gen. Gamma*	Kaplan-Meier
PAL + FUL	50.45	45.74	58.92	65.76	38.63	46.29	35.62
PBO + FUL	41.13	38.34	46.08	48.93	33.08	35.91	32.92

Pfizer velger en PH-modell med loglogistisk distribusjon i sitt bascase. Figur 10 presenterer ekstrapolering med loglogistisk funksjon basert på en PH-modell med stratifisert HR av 0,81 (til venstre), samt med individuelt tilpassede fordelinger (høyre). Visuell inspeksjon viser nesten identiske kurver med og uten bruk av PH-modell.

Figur 10 Modellering av OS med loglogistisk distribusjon basert på en PH-modell (venstre), eller med individuelt tilpassede (ikke-PH) fordelinger (høyre), kilde Pfizer



Legemiddelverkets vurdering

PFS:

For ITT populasjonen er utprøvervurdert PFS rapportert. Det er alltid en fare for at denne typen utprøvervurderte utfallsmål kan være biased, men ettersom PALOMA-3 studien var dobbeltblindet og siden BICR-vurdert PFS kun inkluderte 40 % av pasientene, velger Legemiddelverket å bruke utprøvervurdert PFS i egne analyser. Utprøvervurdert median PFS var 6,6 mnd lengre i palbociclib/fulvestrant-armen enn i fulvestrant-armen, en forskjell som er både statistisk signifikant og klinisk relevant.

Legemiddelverket er enig i at de utførte testene ikke støtter en antagelse om proporsjonal hasard. Logkumulativ hasard plot antyder proporsjonalitet fra rundt 2,71 måneder som er rundt tidspunktet for den første PFS-vurderingen. Imidlertid er det en synlig trend av residualer over tid (jfr Schoenfeld residualene) som innebærer at PH-antagelsen ikke holder.

Legemiddelverket aksepterer at PFS parametriseres med ulike funksjoner for armene, og mener det kan være plausibelt at dataene for kombinasjonsbehandling vs monoterapi oppfører seg forskjellig, ettersom palbociklib har en annen virkningsmekanisme enn fulvestrant.

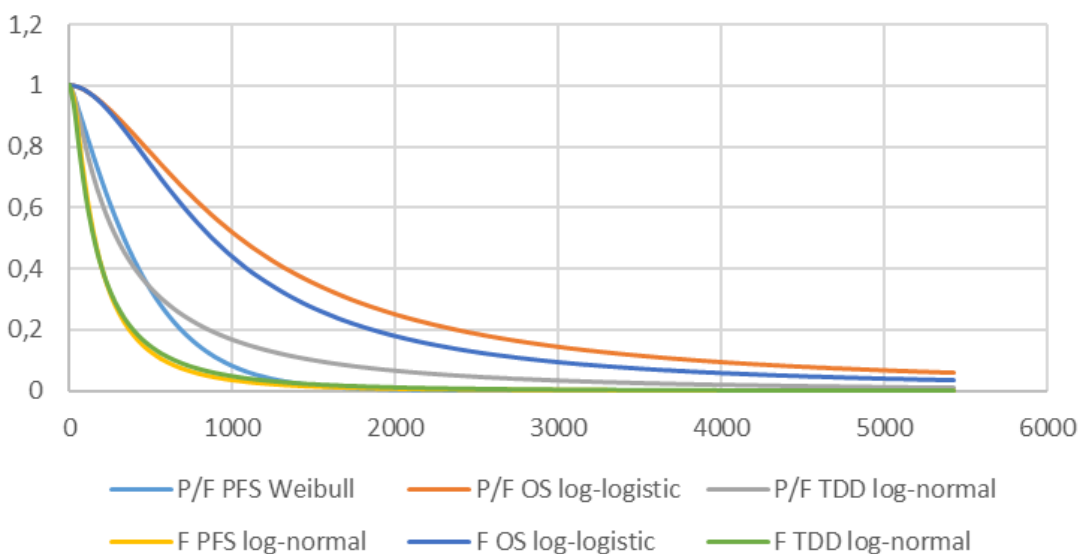
Legemiddelverket er enig i at Weibull funksjonen gir en god visuell tilpasning til palbociklib/fulvestrant-dataene til tross for at denne funksjonen har fjerde beste matematiske tilpasning. Bruk av lognormal for fulvestrant er også akseptert til tross for denne har nest best matematisk tilpasning. Både Weibull og lognormal funksjon gir en litt synkende hasard rate over tid. Selv om denne antagelsen er vanskelig å validere, aksepteres antagelsen fordi trenden er konsekvent på tvers av armene. Generalisert gamma (som gir den beste matematiske passformen til fulvestrant KM data) er klinisk usannsynlig, da overlevelsen i fulvestrant armen ikke konvergerer til null over tidshorizonten.

TTD:

Modellen har to alternativer for beregning av legemiddelkostnader; basert på TTD eller på PFS. I studien var TTD kortere enn PFS, noe som indikerte at noen av pasientene avsluttet behandlingen av andre årsaker enn sykdomsprogresjon. Ifølge preparatomtalen vil pasientene kunne fortsette behandling med palbociklib etter progresjon, men fordelene ved dette er ikke fastslått, og kliniker Legemiddelverket har konferert sier at fortsatt behandling etter progresjon ikke er aktuelt per i dag. Det er derfor lite sannsynlig at TTD vil være lengre enn PFS i klinisk praksis. Alle ekstrapoleringer av TTD (ikke vist) var betydelig lengre enn PFS i palbociklib/fulvestrant-armen, noe som anses for å være usannsynlig i klinisk praksis, og som heller ikke stemmer overens med studiedata. På bakgrunn av dette velger Legemiddelverket PFS som proxy for behandlingens lengde i beregning av behandlingens kostnader.

Figur 11 Oppsummering av langsiktig ekstrapolering av effekt og TTD

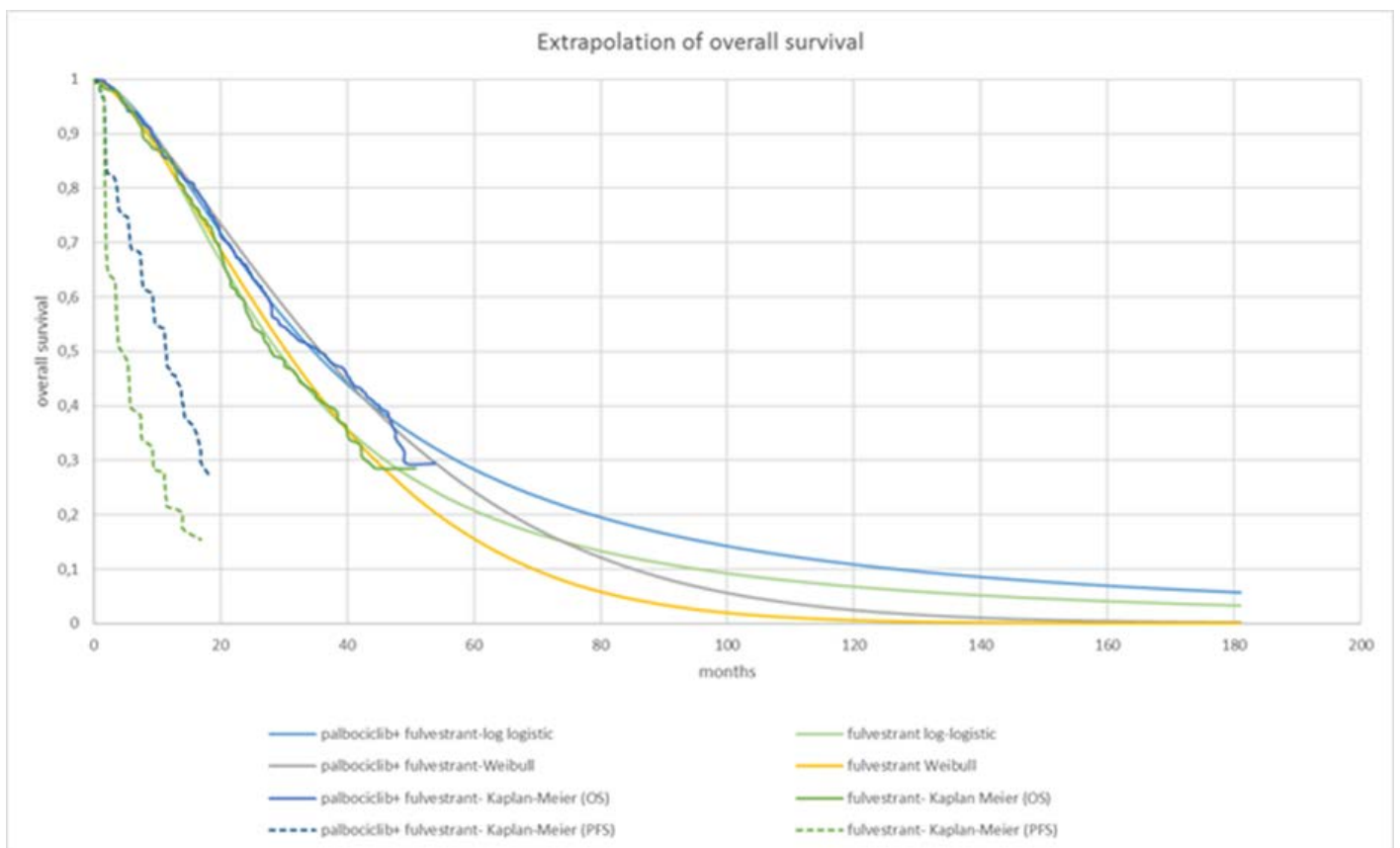
PFS/TDD/OS ekstrapolering



OS:

Pfizer konkluderte med at PH-antagelsen gjelder for OS, og at en hasard ratio- basert tilnærming kan brukes i modellen. Tilleggsbehandling med en CDK4/6 hemmer tilfører en annen virkningsmekanisme som i synergi med fulvestrant kan føre til at kurvene ikke nødvendigvis forholder seg til hverandre med proportional hasard. I tillegg kan ikke loglogistisk funksjon, som er valgt av Pfizer, brukes i en PH-modell, da dette er en funksjon som brukes i AFT (eng. *accelerated failure time*) modeller i tilfeller der en konstant hasard ratio ikke er egnet til å uttrykke en behandlingseffekt over tid. Modellen er ikke fleksibel nok til at man kan velge en HR-basert tilnærming for en parameter (OS) og individuelt tilpassede funksjoner for en annen (PFS). Siden hvorvidt PH-antagelsen gjelder for både PFS og OS, er tvetydige, velger Legemiddelverket individuelt tilpassede funksjoner for begge armer for alle parametere (Figur 10, høyre). Legemiddelverket vurderer at antagelsen om PH ikke er avgjørende, fordi de logkumulative plottene krysser hverandre og overlapper

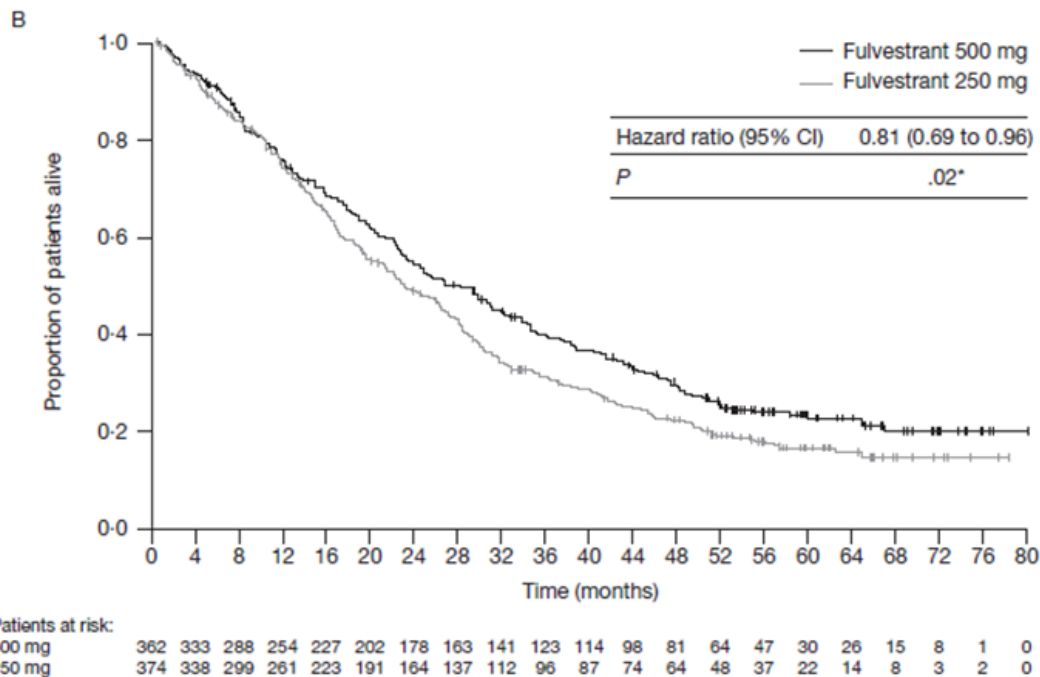
Basert på resultatene over har Legemiddelverket sett nærmere på framskriving av OS med Weibull og loglogistisk funksjon over en tidshorisont på 15 år, se figur under:



Figur 12 Framskrivning av OS med Weibull og loglogistisk funksjon

Med bruk av loglogistisk funksjon estimeres det at hhv 11% i palbociclib/fulvestrant-armen og 7% placebo/fulvestrant-armen er live etter 10 år, og med bruk av Weibull funksjon estimeres det at hhv 2,3% palbociclib/fulvestrant-armen og 0% i placebo/fulvestrant-armen er live etter 10 år.

Kliniker Legemiddelverket har konferert mener Weibull sannsynligvis underestimerer OS-effekten, og at det ikke er plausibelt at ingen pasienter er i live i placebo/fulvestrant-armen ved 10 år.



Figur 13 KM-data for OS fra CONFIRM studien (13)

I CONFIRM var overlevelsen på fulvestrant 500 mg ved 80 måneder ca 20%, med en sensureringsrate på 25%. Til sammenligning er estimert OS ved 80 måneder i fulvestrant-armen fra PALOMA-3 med loglogistisk funksjon ca 15%, og dette er et av de høyeste estimatene som de testede parametriske funksjonene ga (ikke vist).

Som tidligere beskrevet vil inklusjon av HER2-positive pasienter i CONFIRM studien sannsynligvis ha redusert overlevelsen i populasjonen, men pasientene som ble behandlet med fulvestrant 500 mg har likevel en bedre OS ved 80 mnd enn hva både Weibull og loglogistisk predikerer for fulvestrant-pasientene fra PALOMA-3. KM-data fra CONFIRM støtter derfor valget av loglogistisk funksjon.

Legemiddelverket er altså enig med Pfizer i at loglogistisk funksjon er mer plausibel enn Weibull for ekstrapolering av OS over tidshorizonten. Loglogistisk tenderer imidlertid til å flate ut over tid, og ved 15 år (modellens tidshorizont) var det fremdeles pasienter igjen i modellen, jfr Figur 12. På forespørsel ble derfor modellen oppdatert med en 20 år lang tidshorizont og bakgrunns mortalitet for norske kvinner, (jfr kapittel 3.1). Dette påvirket de modellerte resultatene i svært liten grad.

Legemiddelverket godtar parametriseringen for utprøverbasert PFS (Weibull for palbociklib / fulvestrant, lognormal for fulvestrant), endrer til PFS som proxy for TTD, endrer parametrisering av OS fra å være basert på HR til å være basert på individuell tilpasning med loglogistisk funksjon for begge armer.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Det var totalt flere bivirkninger ved kombinasjonsbehandlingen enn med fulvestrant monoterapi i PALOMA-3.

De mest vanlige bivirkningene for palbociklib i kombinasjon med fulvestrant i PALOMA-3 studien var nøytropeni grad 3 eller 4 (70% inkludert febril nøytropeni hos 1% av pasientene), anemi grad 3 og 4 (hhv 4% og 2%), trombocytopeni grad 3 eller 4 (3%), infeksjoner (5%), fatigue (3%) og forhøyede nivåer av leverenzymer (aspartat aminotransferase, 3%) (3).

Tabell 12 De vanligste bivirkningene i palbociklib-armen av PALOMA-3 (alle grader >20%) etter en oppfølgingstid på median 45 mnd (3)

Adverse Event, n (%)	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Any Grade	Grade 3	Grade 4
Neutropenia*	290 (84.1)	200 (58.0)	40 (11.6)	6 (3.5)	0	0
Leukopenia†	207 (60.0)	129 (37.4)	3 (0.9)	9 (5.2)	1 (0.6)	0
Infections‡	188 (54.5)	15 (4.3)	3 (0.9)	60 (34.9)	6 (3.5)	0
Fatigue	152 (44.1)	9 (2.6)	0	54 (31.4)	2 (1.2)	0
Nausea	124 (35.9)	2 (0.6)	0	53 (30.8)	1 (0.6)	0
Anemia	109 (31.6)	15 (4.3)	0	24 (14.0)	4 (2.3)	0
Stomatitis§	104 (30.1)	3 (0.9)	0	24 (14.0)	0	0
Headache	99 (28.7)	3 (0.9)	0	37 (21.5)	0	0
Diarrhea	94 (27.2)	0	0	35 (20.3)	2 (1.2)	0
Thrombocytopenia¶	88 (25.5)	7 (2.0)	3 (0.9)	0	0	0
Cough	77 (22.3)	1 (0.3)	0	24 (14.0)	0	0
Constipation	76 (22.0)	0	0	28 (16.3)	0	0
Vomiting	75 (21.7)	2 (0.6)	0	28 (16.3)	1 (0.6)	0
Arthralgia	69 (20.0)	3 (0.9)	0	37 (21.5)	1 (0.6)	0

Innsendt helseøkonomisk modell

Grad 3 og 4 bivirkninger med en insidens over 1% i en av armene var modellert, med betydning for kostnader.

Tabell 13 Bivirkninger (grad 3 og 4) inkludert i den helseøkonomiske modellen

Adverse event	Palbociclib + fulvestrant	Fulvestrant
Non-febrile neutropenia	62%	1%
Febrile neutropenia*	0%	0%
Leukopenia	25%	1%
Anemia	3%	2%
Fatigue*	2%	1%
Arthralgia	0%	0%
Thrombocytopenia	2%	0%
Nausea	0%	1%
Decreased appetite	1%	0%
Stomatitis*	1%	0%
Diarrhea*	0%	1%
Hair-loss*	0%	0%
Hand-foot syndrome*	0%	0%
Vomiting*	0%	1%
Source	PALOMA-3	PALOMA-3

* Adverse events included in the Lloyd equation

Legemiddelverkets vurdering

EMA vurderte ved innvilgelse av MT at bivirkningsprofilen ved kombinasjonsbehandling med fulvestrant i PALOMA-3 er i samsvar med det som ble observert ved kombinasjonsbehandling med AI i PALOMA2 (15).

Det er noen avvik i modellert insidens av bivirkninger sammenlignet med siste rapporterte insidenser, dette skyldes at bivirkninger fra et tidligere datakutt er tatt inn i modellen. Legemiddelverket vurderer at disse forskjellene ikke påvirker resultatene i den helseøkonomiske analysen i særlig grad, og har ikke bedt Pfizer om å oppdatere den helseøkonomiske modellen for bivirkninger.

Pfizer oppgir at sykehusutgifter ved nøyropeni var lave i PALOMA-3, ettersom det var få pasienter som hadde febril nøyropeni. I palbociclib-armen hadde 0,9 % av pasientene febril neutropeni, mens det var over 65 % som hadde nøyropeni \geq grad 3 (17). EMA har rapportert at ved lengre oppfølgingstid holder denne tendensen seg (3, 17). Nøyropeni var asymptomatisk for de fleste pasientene og kunne håndteres ved dosejustering. Ettersom kun bivirkninger med en insidens over 1% var modellert, ble ikke febril nøyropeni inkludert i Pfizers analyse. Dette er en relativt kostbar bivirkning å behandle sammenlignet

med asymptomatisk nøytropeni, men Legemiddelverket vurderer de samlede kostnadene små enten denne bivirkningen er inkludert eller ikke, og har derfor ikke endret Pfizers modellering av bivirkninger.

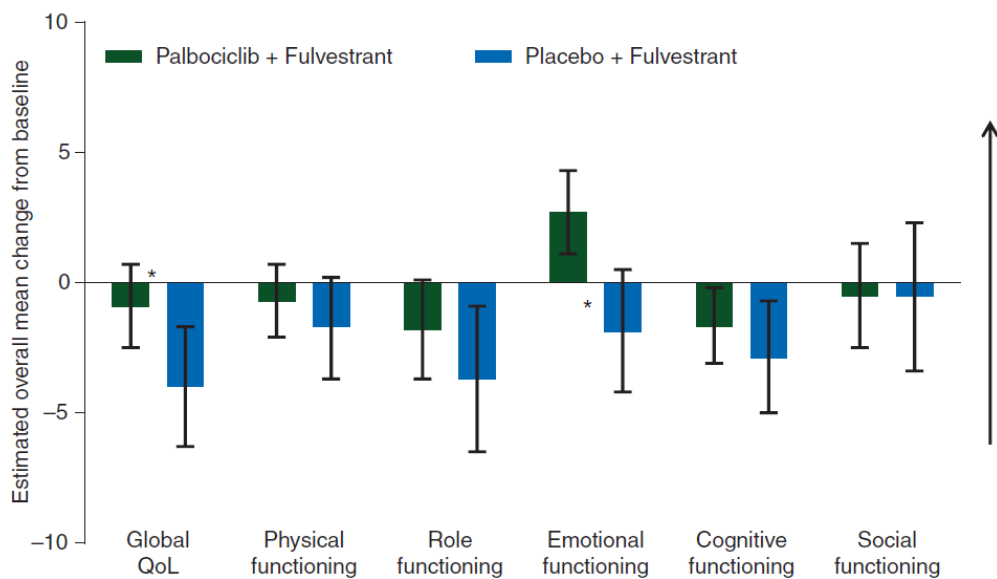
Legemiddelverket godtar modelleringen av bivirkninger fra PALOMA-3.

3.4.3 Helsenytt/helsetap

Innsendt dokumentasjon

Helserelatert livskvalitet (HRQoL) ble målt ved det sykdomsspesifikke instrumentet EORTC QLQ-C30 og det generiske instrumentet EQ-5D-3L i PALOMA-3 (sekundære utfallsmål). HRQoL ble målt på dag 1 i behandlingscyklus 1-4, og deretter hver andre syklus fra syklus 6.

Figur 14 Endring fra baseline i EORTC QLQ-C30 i PALOMA-3 (18)



Tabell 14 Gjennomsnittlige EQ-5D-3L verdier i PALOMA-3, kilde Pfizer

EQ-5D Score	Palbociclib + Fulvestrant n=335	Placebo + Fulvestrant n=166
Baseline index score, mean (SD)	0.73 (0.23)	0.71 (0.23)
95% CI	0.70–0.75	0.67–0.74
Baseline VAS score, mean (SD)	72.9 (17.22)	70.3 (19.87)
95% CI	71.0–74.8	67.3–73.4
Overall index score on treatment		
Mean	0.74	0.69
95% CI	0.72–0.76	0.67–0.72
P value		0.0037*
Overall VAS score on treatment, mean	71.5	70.0
95% CI	70.0–73.0	67.8–72.3
P value		0.3005*

EQ-5D=Euro-QoL-5 Dimensions; VAS=visual analogue scale
*Difference between arms.

Innsendt helseøkonomisk modell

EQ-5D-3L nyttevekter med britisk tariff inngår i modellen. For pasienter på studiemedisin inngår data fra PALOMA-3 studien. For pasienter som får aktiv behandling med legemidler etter progresjon antas det en nyttevekt tilsvarende målt livskvalitet ved avslutning av studiemedisin. Nyttvekter for pasienter som ikke får aktiv behandling etter progresjon er basert på en studie Lloyd et al. 2006 (19). Nyttvektene som inngår i den helseøkonomiske analysen er vist i tabellen under

Tabell 15 Nyttvekter brukt i den helseøkonomiske modellen (Kilde: Pfizer)

Utility overview

Pre-progression state	User-define	Default	Source
Palbociclib + fulvestrant	<input type="text"/>	0.740	EQ-5D from PALOMA-3
Fulvestrant	<input type="text"/>	0.690	EQ-5D from PALOMA-3
Post-progression			
Active treatment	<input type="text"/>	0.590	EQ-5D from PALOMA-3 (average of the EOT values)
BSC	<input type="text"/>	0.454	Lloyd et al. 2006

Legemiddelverkets vurdering

Under behandling hadde pasientene som fikk palbociclib kombinasjonsbehandling en høyere helserelatert livskvalitet enn pasientene som fikk fulvestrant monoterapi, men dette må vurderes i sammenheng med

høyere baselineverdi og at den faktiske blindingen sannsynligvis ble brutt hos noen av pasientene som fikk palbociklib (15).

Ved baseline hadde pasientene i palbociklib/fulvestrant-armen høyere helsenytt enn pasientene i fulvestrant-armen; 0,73 sammenlignet med 0,71.

Pasientene i intervensjonsarmen hadde flest bivirkninger, men det ble likevel målt høyere livskvalitet under behandling i denne armen. Dette kan kanskje forklares med effekten behandlingen hadde på sykdomsutviklingen. Grunnet forekomsten av benmargsbivirkninger assosiert med palbociklib, er det også mulig at effekten av blinding har opphørt for noen av pasientene i palbociklib/fulvestrant-armen (15). Dersom pasienten eller utprøver har skjønt hvilken behandling som ble gitt, kan det å være i eksperimentell arm ha gitt håp som påvirker målt «emotional functioning», se Figur 14.

Legemiddelverket velger å benytte like nyttevekter pre-progresjon for de to behandlingsarmene. Dette ble også benyttet i metodevurderingen av CDK/6 hemmere som førstelinjebehandling (1).

Legemiddelverket mener det ikke er godt nok dokumentert at pasientene som får et tillegg av palbociklib til fulvestrant har høyere nytteverdi enn pasientene som bare mottar fulvestrant. I PALOMA-3 var pasientene randomisert i forholdet 2:1, og Legemiddelverket velger derfor å benytte en vektet nytteverdi på 0,72 pre-progresjon.

Når det gjelder nyttevekter etter progresjon, ble dette ikke målt i PALOMA-3. Pfizer har valgt separate nyttevekter for pasienter som får aktiv behandling med legemidler etter progresjon (0,59) og pasienter som ikke mottar aktiv behandling (0,454). Nyttevekten for pasienter på aktiv etterfølgende behandling er basert på studiedata fra PALOMA-3 (gjennomsnitt fra siste måling). For pasienter som ikke får aktiv behandling er nyttevekten basert på en studie utført av Lloyd et al. fra 2006. Studien til Lloyd et al. er tidligere brukt i helseøkonomiske evalueringer av metastatisk brystkreft. Det er imidlertid ikke utført litteratursøk for identifisere andre relevante studier av livskvalitet ved metastatisk brystkreft, noe som introduserer risiko for seleksjonsbias. I studien til Lloyd et al er det benyttet vignetter av ulike helsetilstander verdsatt ved bruk av 'standard gamble' hos den generelle befolkningen. I tillegg til at nyttevektene ikke er basert på pasientrapporterte målinger med generiske måleinstrumenter, var et av funnene i studien at lavere alder hos respondentene ga lavere nyttevekter. Gjennomsnittsalderen for personene som deltok i undersøkelsen var 40 år mot 57 år i PALOMA-3. På bakgrunn av dette mener Legemiddelverket det er problematisk å benytte forskjellige nyttevekter for pasienter med og uten aktiv behandling etter progresjon da metodikken og populasjonen i de kildene som ligger til grunn er svært forskjellig. Legemiddelverket mener forskjellen i nyttevekter ikke er godt nok dokumentert, og velger å benytte nyttevekten (0,59) basert på studiedata fra PALOMA-3 for alle pasienter etter progresjon. Denne nyttevekten er i større grad også i samsvar med livskvalitetsmålinger utført med EQ-5D for pasienter etter progresjon målt i kliniske studier av ribosiklib³.

Nyttevektene i modellen er ikke aldersjustert i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer.

Legemiddelverket etterspurte imidlertid ikke en ny modell med aldersjusterte nyttevekter da 10 års

³ Annen CDK4/6 hemmer som antas å ha tilsvarende effekt og sikkerhetsprofil som palbociklib.

dødelighet i modellen var såpass høy (ca. 90 % i palbociklib armen og ca. 93 % i fulvestrant armen) at dette sannsynligvis ikke vil ha stor betydning for resultatene.

Helsestadium	Nyttevekter
PFS	0,72
Aktiv behandling etter progresjon	0,59
BSC etter progresjon	0,59

Legemiddelverket har ikke godtatt behandlingsspesifikke nyttevekter. Nyttvekter før progresjon ble endret til å tilsvare et vektet gjennomsnitt av nyttevektene målt i PALOMA-3. Legemiddelverket endret også nyttevekten for pasienter som ikke får aktiv behandling etter progresjon til å være lik nyttevekten for pasienter som mottar aktiv etterfølgende behandling.

4 ØKONOMISK ANALYSE

I den helseøkonomiske analysen sammenlignes behandling med palbociklib i kombinasjon med fulvestrant mot behandling med fulvestrant monoterapi for pasienter med HR+/HER2-avansert/metastatisk brystkreft etter tidligere endokrin behandling. Analysen er en kostnad per QALY analyse som beregner merkostnad i forhold til vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY). Modellen kan også beregne merkostnad i forhold til andre effektmål som blant annet vunne leveår og vunne progresjonsfrie leveår.

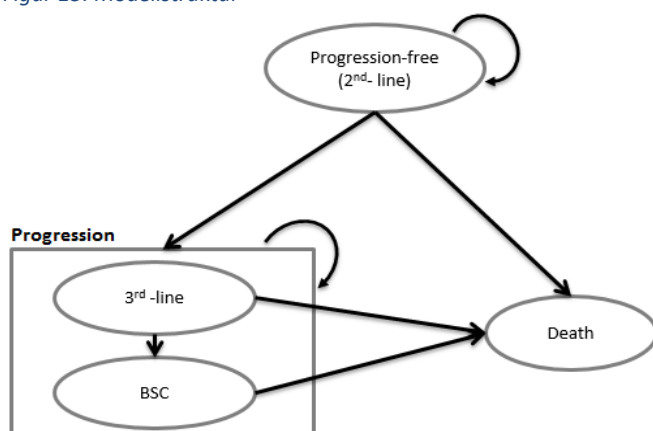
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

Modellbeskrivelse

Pfizer sendte inn en helseøkonomiske modell som senere ble oppdatert på bakgrunn av spørsmål fra Legemiddelverket. Den viktigste endringen er at data fra CONFIRM studien ikke brukes direkte for antagelser i modellen, men at oppdaterte KM data for OS fra PALOMA-3 inngår. Det er den oppdaterte modellen som beskrives videre i denne metodevurderingen.

Den helseøkonomiske modellen er en AUC-modell⁴ som inkluderer følgende 3 helsestadier: 'Progression-free', 'Progression' eller 'Death'. Modellstrukturen er vist i Figur 15. Pasientene kan forbli i ett helsestadium eller gå over til et annet i løpet av hver syklus i modellen. Mulige overganger mellom de forskjellige helsestadiene er representert ved piler i figuren. Overgangssannsynlighetene mellom helsestadiene er basert på levetidsanalyser fra PALOMA-3 studien. Alle pasientene starter i helsestadiet 'Progression-free'. Hver syklus i modellen er på 28 dager og det akkumuleres kostnader og helsegevinster tilknyttet hvert helsestadium for hver syklus i modellen. Når det gjelder pasienter med progrediert sykdom deles disse inn i pasienter som får aktiv påfølgende behandling med legemidler (3rd line) eller ikke (BSC). Denne inndelingen påvirker ikke total overlevelse i modellen, men har betydning for beregning av kostnader og helserelatert livskvalitet.

Figur 15: Modellstruktur



⁴ area under the curve/partitioned survival-modell

Legemiddelverkets vurdering

AUC-modeller er en velkjent modelltilnærming som er mye brukt i helseøkonomiske analyser innen onkologi. Den innsendte modellen er noe annerledes enn «standard» AUC modeller innen onkologi ved at den deler pasientene som er i progresjon til enten å få aktiv behandling eller ikke. Legemiddelverket mener dette er en unødvendig kompliserende faktor som tilfører mer usikkerhet i analysen da fordelingen, ressursbruk og nyttevekter for disse pasientene ikke er basert på data fra studien, men på antagelser og eksterne kilder. Inndelingen etter aktiv behandling påvirker ikke total overlevelse i modellen, men ressursbruk og helserelatert livskvalitet. Legemiddelverket utførte derfor sensitivitetsanalyser som viste at endringer i antagelsene (bortsett fra nyttevekter) ikke hadde stor betydning for resultatene, og aksepterte derfor tilnærmingen. Legemiddelverket mener likevel en enklere tilnærming, med kun ett helsestadium for pasienter i progresjon, hadde vært å foretrekke.

Modellen er åpen for at Legemiddelverket kan gjøre endringer i de fleste parameterne som inngår. Det er imidlertid ikke mulig å endre startalder for pasientene i modellen. Startalderen som inngår er basert på alder fra pasientpopulasjonen i PALOMA-3. Som beskrevet i kapittel 3.2 mener Legemiddelverket at gjennomsnittsalderen for pasientene i norsk klinisk praksis er høyere, men at resultatene fra studien tilsier at høyere alder sannsynligvis ikke påvirker resultatene i negativ retning. Legemiddelverket har ikke justert startalder i modellen for å beregne kostnad per QALY, fordi små endringer i alder påvirker resultatene i liten grad.

Legemiddelverket godtar den innsendte modellen.

4.1.1 Analyseperspektiv

Analysen er utført i et utvidet helsetjenesteperspektiv der kostnader og helsenytt er diskontert med en årlig diskonteringsrate på 4 %. Firmaets basecase analyse er utført i et livstidsperspektiv.

Legemiddelverkets vurdering

Analysen er utført i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer (20).

Legemiddelverket godtar analyseperspektivet.

4.1.2 Kostnader (input data)

Følgende kostnader er inkludert i den helseøkonomiske analysen:

- Legemiddelkostnader
- Kostnader ved administrasjon av legemidler
- Kostnader knyttet til oppfølging og monitorering av pasienter
- Kostnader ved behandling etter progresjon
- Kostnader relatert til behandling av bivirkninger
- Kostnader i livets slutfase

Innsendt dokumentasjon

Legemiddelkostnader for palbociklib og fulvestrant:

Legemiddelpriser er hentet fra Legemiddelverkets prisdatabase fra oktober 2018 og presentert som apotekenes maksimale utsalgspris (AUP) uten merverdiavgift (mva). Disse er vist i Tabell 16.

Tabell 16: Legemiddelkostnader maksimal AUP eks mva (kilde: Pfizer)

Drug	Recommended dose	Maximum AUP Price excluding VAT (NOK)
Palbociclib	125 mg once daily, three weeks on and one week off for palbociclib	34 083,04
Fulvestrant	500 mg once per month, with an extra dose two weeks after the initial dose	4 192,64

Dette tilsier legemiddelkostnader per syklus på 37 996,17 NOK for kombinasjonsbehandling med palbociklib og fulvestrant og 3913,13 NOK per syklus for behandling med fulvestrant monoterapi⁵.

For palbociklib er det i basecase analysen til Pfizer benyttet konfidensiell rabattert pris (LIS AUP) som er oppnådd gjennom anbudsprosesser. Pfizer har også justert legemiddelprisen for palbociklib i forhold til en relativ dosejustering på 91 % som ble vist i PALOMA-3 (Pfizer data on file).

Legemiddelverkets vurdering:

Av hensyn til transparens er alle resultater i metodevurderingen basert på legemiddelpriser når AUP eks mva legges til grunn. Legemiddelverket har derfor endret prisen på palbociklib til sist oppdaterte pris i sitt scenario. Dette tilsvarer en maksimal AUP eks mva på 33 999,76 NOK per pakning. Som beskrevet i kapittel 3.2 antar legemiddelverket at kostnader ved svinn grunnet dosereduksjon og besparelser ved tablettfrie dager for palbociklib utligner hverandre.

Legemiddelverket har endret på beregning av legemiddelkostnader i sitt hovedscenario.

Administrasjonskostnader:

Pfizer har inkludert administrasjonskostnader ved behandling med fulvestrant i analysen. Administrasjonskostnaden er satt til 1357 NOK per dose basert på infusjonskostnader hentet fra Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase (21).

⁵ Første syklus i modellen blir legemiddelkostnadene noe høyere for fulvestrant da pasientene mottar en ekstra dose 2 uker etter oppstart.

Legemiddelverkets vurdering:

Behandling med fulvestrant settes som intramuskulær injeksjon og er ikke sammenlignbart med infusjonskostnader fra enhetsdatabasen som forutsetter behandling på sykehus. Legemiddelverket mener administrasjonskostnader basert på tariffen for konsultasjon hos allmenpraktiker fra Normaltariffen (22) er et bedre anslag. Dette er også konsistent med en pågående metodevurdering av ribosiklib for samme indikasjon. Dette tilsier administrasjonskostnader per injeksjon med fulvestrant på 320 NOK.

Legemiddelverket har endret på administrasjonskostnadene i sitt hovedscenario.

Kostnader ved oppfølging og monitorering av pasienter før progresjon:

Ressursbruk til oppfølging og monitorering inkluderer kostnader forbundet med konsultasjoner, utføring av tester, etc. Antatt ressursbruk er basert innspill fra kliniske eksperter i Sverige og vist i Tabell 17. Tilhørende enhetspriser og kostnad per syklus i modellen er vist i

Tabell 18.

Tabell 17: Ressursbruk ved oppfølging og monitorering for pasienter før progresjon (kilde: Pfizer)

Item	Number of visits/items per cycle		Sources
	Palbociclib plus fulvestrant	fulvestrant	
Visit to oncologist	0.3	0.3	CUP for palbociclib plus fulvestrant, Expert opinion
Hospital nurse visit	0.3	0.3	CUP for palbociclib plus fulvestrant, Expert opinion
CT scan	0.3	0.3	CUP for palbociclib plus fulvestrant, Expert opinion
Bone scan	0.2	0.2	CUP for palbociclib plus fulvestrant, Expert opinion
Nadir blood count	2.0/1.0	0.3	CUP for palbociclib plus fulvestrant, Expert opinion
Metabolic panel	2.0/1.0	0.3	CUP for palbociclib plus fulvestrant, Expert opinion

Tabell 18: Kostnad per syklus ved oppfølging og monitorering av pasienter før progresjon (kilde: Pfizer).

Resource use	Unit cost (NOK)	Cost per cycle palbociclib plus fulvestrant (NOK)	Cost per cycle fulvestrant (NOK)	Source
Visit to oncologist	1 737	521,1	521,1	Poliklinisk konsultasjon vedr ondartet svulst i bryst (ISF 2018, DRG 930A)
Hospital nurse visit	1 737	521,1	521,1	Poliklinisk konsultasjon vedr ondartet svulst i bryst (ISF 2018, DRG 930A)
CT scan	493	147,9	147,9	Forskrift om godtgjørelse for å yte poliklinisk helsehjelp i spesialisthelsetjenesten (poliklinikkforskriften) (CT3 S1)
Bone scan	1 916	383,2	383,2	Forskrift om godtgjørelse for å yte poliklinisk helsehjelp i spesialisthelsetjenesten (poliklinikkforskriften) (NM 3 S1)
Nadir blood count	-	-	-	Included in the poliklinisk konsultasjon vedr ondartet svulst i bryst (ISF 2018, DRG 930A)
Metabolic panel	360	720/360	108	Could not find a Norwegian price. Therefore price picked from Price list Södra sjukvårdsregionen (2016)
Total cost per cycle		2 293,3/ 1 933,3	1 681,3	

Legemiddelverkets vurdering:

Antagelsene som ligger til grunn for beregningene er basert på innspill fra kliniske eksperter i Sverige. Legemiddelverket sammenlignet antatt ressursbruk mot antagelsene som er benyttet i den pågående metodevurderingen av ribosiklib til samme indikasjon⁶. Antagelsene som ble benyttet i de to metodevurderingene var sammenlignbare. Små forskjeller påvirker resultatene i liten grad.

Legemiddelverket godtar modelleringen av kostnader til oppfølging og monitorering av pasienter før progresjon.

Kostnader ved behandling etter progresjon:

⁶ Antagelsene som lå til grunn i ribosiklib-modellen var basert på innspill fra kliniske eksperter og retningslinjer.

I modellen skilles det mellom pasienter som får aktiv behandling med legemidler etter progresjon og pasienter som ikke mottar aktiv behandling. For pasienter som mottar aktiv behandling antas det at 20 % av pasientene mottar vinorelbin, 39 % av pasientene mottar everolimus og eksemestan, 26 % av pasientene mottar eribulin og at 15 % av pasientene mottar kapecitabin. Det antas at pasientene i gjennomsnitt får 18 måneders aktiv behandling etter progresjon. Antagelsene er basert på innspill fra kliniske eksperter i Sverige. Legemiddelpris og dosering for de aktuelle legemidlene er basert på henholdsvis maksimal AUP eks mva fra Legemiddelverkets prisdatabase og tilhørende preparatomtaler. I modellen er disse kostnadene beregnet å utgjøre 22 599 NOK per syklus.

For pasienter som ikke mottar aktiv behandling med legemidler antas det kostnader relatert til oppfølging av pasientene. Disse er relatert til polikliniske konsultasjoner, der det antas 1,5 og 2 visitter per syklus hos henholdsvis onkolog og sykepleier. Enhetskostnaden per konsultasjon er basert på DRG 930A Poliklinisk konsultasjon vedr ondartet svulst i bryst. Dette gis en kostnad per syklus på 6 080 NOK.

Legemiddelverkets vurdering:

Legemiddelverket mener inndelingen av pasienter etter progresjon ettersom de mottar aktiv behandling med legemidler eller ikke kompliserer modellen og genererer usikkerhet i analysene. Legemiddelverket mener en enklere tilnærming uten en slik inndelingen hadde vært å foretrekke. Dette har også vært «normal» praksis innen metodevurderinger av onkologi tidligere. Forbruk av forskjellige legemidler etter progresjon samt ressursbruk ved oppfølging av pasienter er basert på antagelser fra kliniske eksperter fra Sverige. Legemiddelverket har ikke mottatt tilsvarende anslag fra klinikere i Norge, men har sammenlignet kostnadsanslagene mot pågående metodevurdering av ribosiklib til samme indikasjon. Antatte kostnader etter progresjon mellom metodevurderingene er forskjellige, og Legemiddelverket har ikke grunnlag for å konkludere om hvilket anslag som er mest sannsynlig. Legemiddelverket har derfor benyttet samme anslag i begge metodevurderingene basert på et vektet gjennomsnitt. Dette tilsvarer en kostnad per syklus for pasienter på aktiv behandling på 19 542 NOK, og en kostnad per syklus for pasienter som ikke får aktiv behandling på 3 474 NOK.

I PALOMA-3 studien mottok hhv 71% og 80% av pasientene etterfølgende behandling etter at palbociklib/fulvestrant og fulvestrant monoterapi ble avsluttet, kliniker Legemiddelverket har konferert mener at dette tallet sannsynligvis vil være noe høyere i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket utelukker ikke at utvidet etterfølgende behandling kan påvirke overlevelse og kostnadseffektivitet av palbociklib i norsk klinisk praksis. Det er imidlertid lite tilgjengelige relevante data når det gjelder etterfølgende behandling, og det er også usikkert hvordan dette eventuelt vil påvirke kostnadseffektiviteten.

Legemiddelverket godtar modellerte kostnader til etterfølgende behandling, men har endret kostnadsanslagene til å være konsistent med andre pågående metodevurderinger av CDK4/6 hemmere.

Kostnader ved behandling av bivirkninger:

Det er inkludert kostnader ved behandling av bivirkninger som ble rapportert i PALOMA-3, disse er vist i Grad 3 og 4 bivirkninger med en insidens over 1% i en av armene var modellert, med betydning for kostnader.

Tabell 13 i kapittel 3.4.2. Alle kostnader ved behandling av bivirkninger, bortsett fra febril nøytropeni, er antatt å reflektere en visitt hos onkolog og er basert på DRG kode 930A (poliklinisk konsultasjon vedr ondartet svulst i bryst) hentet fra Innsatsstyrt finansiering (ISF) 2018 (23). Enhetskostnader for DRG 930A og 416N er på henholdsvis 1 737NOK og 99 841 NOK.

Legemiddelverkets vurdering:

Endringer i parametre forbundet med bivirkninger i modellen har minimal betydning på resultatene. Legemiddelverket har derfor ikke gjort en grundig vurdering av kostnader for behandling av hver enkelt bivirkning.

Legemiddelverket godtar modelleringen av bivirkninger

Kostnader i livets slutfase:

I modellen er det beregnet kostnader i livets slutfase definert som siste 14 dager. Det antas at alle pasienter mottar palliativ behandling i denne fasen, og at kostnaden er basert på DRG 959W (palliativ dagbehandling i regi av palliativt senter). Dette tilsier en kostnad i livets slutfase på 54 719 NOK.

Legemiddelverkets vurdering:

Disse kostnader påvirker resultatene minimalt og Legemiddelverket har ikke gjort grundige vurderingene av antagelsene som ligger til grunn.

Legemiddelverket godtar modellerte kostnader i livets slutfase.

4.2 RESULTATER

4.2.1 Firmaets base caseanalyse

Resultatene er basert på den oppdaterte modellen innsendt av Pfizer, med legemiddelpriser basert på maksimal AUP eks mva. Resultatene er vist i tabellen under.

Tabell 19: Pfizer sitt basecase. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår.

	Palbociklib + fulvestrant	Fulvestrant monoterapi	Differanse
Totale kostnader	1 041 807	530 860	510 947
Totale QALYs	2,23	1,78	0,45
Totale leveår	3,89	3,26	0,63
Merkostnad per vunnet QALY	1 135 128 NOK/QALY		
Merkostnad per vunnet leveår	810 634 NOK/LY		

Dersom legemiddelprisen for palbociklib er basert LIS AUP (eks mva) blir merkostnad per vunnet QALY på ca. ████████ NOK/QALY.

4.2.2 Legemiddelverkets hovedanalyse

Basert på Legemiddelverkets vurderinger i kapitlene over har Legemiddelverket gjort en egen hovedanalyse. Endringer i forutsetninger fra Pfizer sin basecaseanalyse er vist i Tabell 20. Tabellen viser også hvordan endringene påvirker merkostnad per vunnet QALY (ICER).

Tabell 20: Endringer i forutsetninger i Legemiddelverkets hovedanalyse sammenlignet med ny basecase fra Pfizer, mottatt 02.04.19

Forutsetning	Pfizer oppdaterte basecase analyse	Legemiddelverkets hovedanalyse	Begrunnelse	Størrelse på endring i ICER
Legemiddelpris palbociklib	LIS AUP eks mva	Maksimal AUP eks. mva.	Kapittel 4.1.2	████████
Behandlingsvarighet	Ekstrapolering av TTD	PFS som proxy	Kapittel 3.4.1	+ ca. 10 000
Reduksjon i legemiddelpris for palbociklib basert på relativ doseintensitet	Inkludert	Ekskludert	Kapittel 3.4.1	+ ca. 60 000
Ekstrapolering PFS og OS for fulvestrant	Basert på hasard ratio	Individuell tilpasset parametrisering , lognormal (PFS) og log-logistisk (OS)	Kapittel 3.4.1	+ ca. 25 000
Livskvalitetsvekter PFS	Behandlingsspesifikke nyttevekter	Lik nyttevekt i begge armer	Kapittel 3.4.3	+ ca. 75 000

Livskvalitetsvekt i helsestadiet for pasienter som ikke får aktiv behandling etter progresjon	0,495	0,59	Kapittel 3.4.3	- ca. 45 000
Administrasjonskostnader for behandling med fulvestrant	1 357 NOK	320 NOK	Kapittel 4.1.2	- ca. 20 000
Kostnad per syklus for aktiv behandling etter progresjon	22 599 NOK	19 542 NOK	Kapittel 4.1.2	+ ca. 10 000
Kostnad per syklus for behandling etter progresjon uten aktiv behandling	6 080 NOK	3 474 NOK	Kapittel 4.1.2	- ca. 20 000

Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse er vist i tabellen under. Legemiddelpriser er basert på maksimal AUP eks mva

Tabell 21: Legemiddelverkets hovedanalyse. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår.

	Palbociklib + fulvestrant	Fulvestrant monoterapi	Differanse
Totale kostnader	1 003 852	439 773	564 079
Totale QALYs	2,45	2,02	0,43
Totale leveår	3,89	3,27	0,62
Merkostnad per vunnet QALY	1 318 923 NOK/QALY		
Merkostnad per vunnet leveår	905 593 NOK/LY		

Dersom legemiddelprisen for palbociklib er basert LIS AUP (eks mva) blir merkostnad per vunnet QALY på ca. [redacted] NOK/QALY.

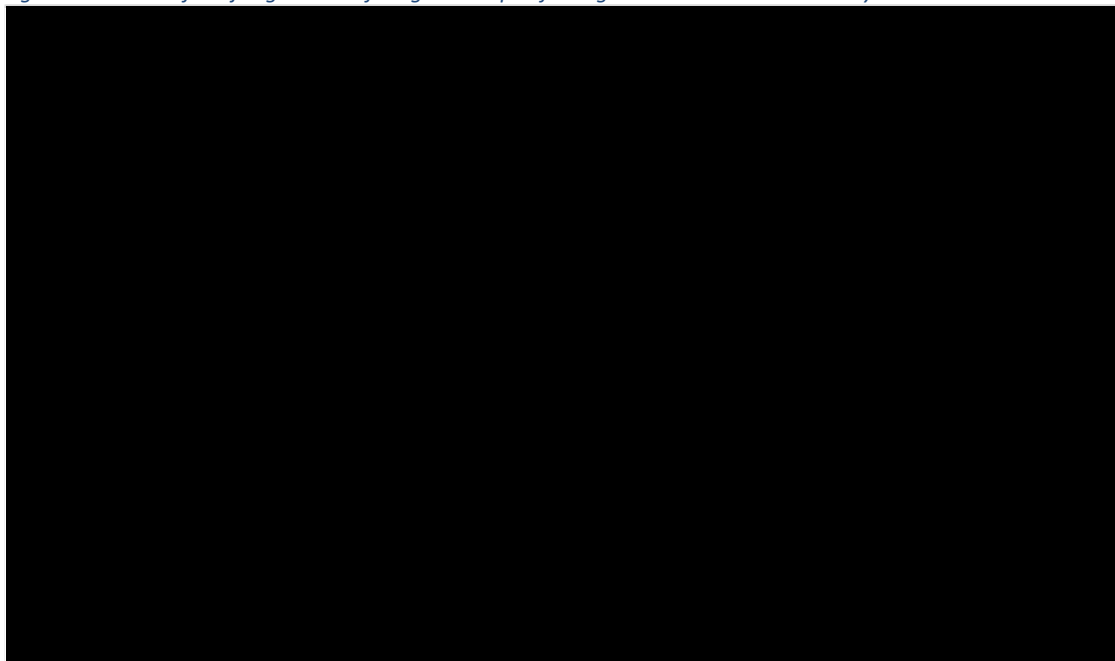
4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Enveis sensitivitetsanalyser indikerer at følgende parametere betyr mest for modellresultatene:

- Legemiddelkostnaden for palbociklib
- Parametrisering av PFS og OS
- Livskvalitetsvekter i helsestadiet PFS

Kostnad per QALY ved ulike prisnivåer per pakning for palbociklib (AUP eks mva), basert på legemiddelverkets hovedanalyse, er vist i Figur 16.

Figur 16: IKER ved forskjellige nivåer ift. legemiddelpris fra Legemiddelverkets hovedanalyse



4.2.4 Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio

I Legemiddelverkets hovedanalyse er merkostnad for kombinasjonen palbociklib og fulvestrant sammenlignet med fulvestrant monoterapi, dette ga følgende resultater:

- Ca. 1,3 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpriser (maks AUP eks mva).
- [REDACTED] NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med en prisrabatt for palbociklib (LIS AUP eks mva).
- Ca. 900 000 NOK per vunnet leveår med dagens legemiddelpriser (maks AUP eks mva).
- [REDACTED] NOK per vunnet leveår med en prisrabatt for palbociklib (LIS AUP eks mva).

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 3: Budsjettberegninger.

Legemiddelverket har antatt at 100 pasienter er aktuelle for behandling med palbociklib + fulvestrant i andre linje. Beregningene av budsjettkonsekvenser er gjort på bakgrunn av de samme forutsetningene og dataene som ligger til grunn i kostnad per QALY analysen. Beregningene representerer hele pasientpopulasjonen som er aktuell for behandling med CDK4/6 hemmere, uavhengig av hvordan markedsandelene mellom CDK4/6 hemmere vil utvikle seg. Dette er konsistent med metodevurderingen av ribosiklib for samme indikasjon. For enkelthetsskyld er det antatt at kun fulvestrant monoterapi fortrenses. Dersom behandling med palbociklib + fulvestrant også fortrenger dyrere behandling enn fulvestrant monoterapi, som feks behandling med everolimus + eksemestan, blir budsjettkonsekvensene mindre.

De beregnede budsjettkonsekvensene er usikre, forenklete og representerer et konservativt scenario. Budsjettkonsekvensene er sannsynligvis overestimert.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter (n=100) med kombinasjonen palbociklib + fulvestrant vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 71 millioner NOK inkl mva i det femte budsjettåret når legemiddelpris for palbociklib er basert på maksimal AUP.

Budsjettberegningene er usikre og forenklete. Tilsvarende budsjettkonsekvenser dersom legemiddelpris for palbociklib baseres på LIS AUP inkl mva blir ca. [REDACTED] NOK (n=100). Dersom man antar at 200 nye pasienter er aktuelle for behandling hvert år blir budsjettkonsekvensene ca. [REDACTED] NOK i år fem basert på LIS AUP inkl mva.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett:

Utførte budsjettberegninger for andre kostnadsposter enn legemidler i spesialisthelsetjenesten tilsier at disse er ubetydelige. Budsjettkonsekvensene reduseres med ca 1 million NOK sammenlignet med budsjettkonsekvensene for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett.

6 OPPSUMMERING OG KONKLUSJON

Palbociklib er en CDK4/6 hemmer, dvs en sterkt selektiv, reversibel hemmer av de cyklinavhengige kinasene (CDK) 4 og 6 som er nedstrøms for flere signalveier som fører til celleproliferasjon. Fulvestrant er en endokrin terapi, et antiøstrogen som også virker ved å nedregulere østrogenreseptorprotein på bl.a. kreftceller. Det er for CDK4/6 hemmere som palbociklib også vist additiv effekt sammen med annen endokrin terapi som aromatasehemmere (AI), disse virker på en annen måte enn fulvestrant ved at de forhindrer syntese av østrogen.

Palbociklib har godkjent indikasjon for behandling av HR positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft:

- I kombinasjon med en aromatasehemmer
- I kombinasjon med fulvestrant hos kvinner som tidligere har fått endokrinbehandling.

Hos pre- eller perimenopausale kvinner skal endokrin behandling kombineres med en LHRH-agonist (agonist for gonadotropinfrigjørende hormon, induserer menopause).

Det er tidligere vurdert at ribosiklib og palbociklib i kombinasjon med AI ikke har forskjellig effekt. Derfor er palbociklib + AI innført til behandling i 1. linje på lik linje med ribociklib + AI (1, 2). Sykehusinnkjøp divisjon legemidler (LIS) arrangerer anbud innen onkologi som angir hvilken CDK4/6 hemmer som er førstevalg.

Beslutningsforum har tidligere godkjent ribosiklib (og palbociklib) for behandling av:

- førstelinjebehandling av kvinner med metastatisk brystkreft, med bakgrunn i en metodevurdering basert på MONALEESA-2 (ID2017_024)
- beslutningen ble senere utvidet til å også gjelde behandling av kvinner med lokalavansert brystkreft

MONALEESA-2 inkluderte ikke pasienter som hadde pre- eller perimenopausal status ved inklusjon.

Studien inkluderte heller ikke pasienter som hadde relapsert tidlig på eventuell adjuvant behandling (dvs under eller ≤ 12 mnd etter adjuvant behandling med aromatasehemmer (AI) eller fulvestrant) (24).

Legemiddelverket har nå gjort en vurdering av om kombinasjonsbehandling med palbociklib og fulvestrant, er kostnadseffektiv behandling av HR-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft der sykdommen hadde progrediert etter forutgående endokrin behandling i en (neo)adjuvant eller metastatisk situasjon (ID2018_090). Analysen baserer seg på ITT populasjonen fra PALOMA-3 studien og inkluderte 2. linje pasienter i metastatisk setting, i tillegg til pasienter med et kort sykdomsfritt intervall etter adjuvant behandling, samt kvinner med induert eller naturlig postmenopausal status.

Legemiddelverket vurderer at framlagt effektdokumentasjon er relevant i forhold til norsk klinisk praksis, og mener det er positivt at Pfizer har inkludert subpopulasjoner som ikke er tidligere metodevurdert i sin analyse.

Det er for ITT populasjonen av PALOMA-3 vist at tillegg av palbociklib til fulvestrant gir en statistisk signifikant lengre progresjonsfri overlevelse, median PFS var 11,2 mnd i palbociklib/fulvestrant-armen sammenlignet med 4,6 mnd for placebo/fulvestrant-armen. Etter at 60 % av pasientene var døde var det

en numerisk bedre median overlevelse på 34,9 mnd i palbociklib-armen sammenlignet med 28,0 mnd i placebo-armen. Legemiddelverket vurderer at disse resultatene har klinisk relevans.

Legemiddelverket mener det er knyttet noe usikkerhet rundt hvilken alder som skal benyttes for å beregne prognosetap i denne metodevurderingen. Gjennomsnittsalder for aktuell populasjon i Norge ligger rundt 63 år, mens median alder i PALOMA-3 var rundt 57 år. Legemiddelverket mener basert på dette at median alder for aktuell populasjon i norsk klinisk praksis trolig ligger et sted mellom dette, og har valgt å benytte 60 år i sin hovedanalyse. Dette gir en alvorlighet, et APT, tilsvarende 17 QALY.

IKER i Legemiddelverkets hovedanalyse er 1.3 mill. NOK/QALY (maks AUP). Sensitivitetsanalyser indikerer at legemiddelkostnaden for palbociklib, parametrisering av PFS og OS, samt livskvalitetsvekter i helsestadiet PFS betyr mest for modellresultatene (IKER).

Legemiddelverket mener at effektdata er viktige drivere i modellen, dvs KM-data for PFS og OS er relativt modne, og at dette bidrar til en lavere grad av usikkerhet enn for sammenlignbare metodevurderinger.

Legemiddelverket har antatt at 100 pasienter er aktuelle for behandling med palbociklib + fulvestrant i andre linje, og har estimert at å behandle disse pasientene med kombinasjonen vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 70 millioner NOK inkl mva i det femte budsjettåret når legemiddelpris for palbociklib er basert på maksimal AUP.

Statens legemiddelverk, 30-09-2019

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Reidun Os Husteli
Kristian Samdal
Ania Urbaniak
Aina Jannicke Øvrebust
saksutredere

REFERANSER

1. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering Kisqali 2017 [Available from: https://legemiddelverket.no/Documents/Refusjon%20og%20pris/Helseøkonomiske%20rapporter/K/Kisqali_brystkreft_2017.pdf].
2. Statens legemiddelverk. ID2017_048. Ibrance (palbociclib) til behandling av HR+/HER2 negativ lokalavansert/metastatisk brystkreft. Del 2: i kombinasjon med fulvestrant hos kvinner som tidligere har fått endokrin behandling 2018.
3. Turner N. C. et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N engl j med*. 2018.
4. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft. 2018.
5. Oncolex. Brystkreft 2017 [30.11.2017]. Available from: <http://oncolex.no/Bryst>.
6. Krefregisteret. Årsrapport for brystkreft 2016. 2017.
7. Rapport over antall pasienter i ulike aldersgrupper som mottok L01XE33 og L01XE42 i 2018 [Internet]. 2018.
8. EMA. Preparatomtal for Ibrance 2016 [Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003853/WC500217196.pdf].
9. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft. 2019.
10. EMA. Preparatomtale for Faslodex. 2018.
11. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im S-A, Masuda N, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(4):425-39.
12. Di Leo et al. Results of the CONFIRM Phase III Trial Comparing Fulvestrant 250 mg With Fulvestrant 500 mg in Postmenopausal Women With Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:4594-600.
13. Di Leo et al. Final Overall Survival: Fulvestrant 500 mg vs 250 mg in the Randomized CONFIRM trial. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(1):1-7.
14. Krefregisteret. Cancer in Norway 2017 2018.
15. EMA. Public Assessment Report for Ibrance. Procedure No. EMEA/H/C/003853/0000. 2016.
16. Turner N. C. et al. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N engl j med*. 2015;373:209-19.
17. Verma S et al. Palbociclib in Combination With Fulvestrant in Women With Hormone Receptor-Positive/HER2-Negative Advanced Metastatic Breast Cancer: Detailed Safety Analysis From a Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Phase III Study (PALOMA-3). *Oncologist*. 2016;21:1165-75.

18. Harbeck N et al. Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2- negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. *Annals of Oncolgy*. 2016;27:1047-54.
19. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer*. 2006;95(6):683-90.
20. Statens legemiddelverk. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler 2018. [Available from: <https://legemiddelverket.no/offentlig-finansiering/dokumentasjon-for-metodevurdering/retningslinjer-for-dokumentasjonsgrunnlag-for-hurtig-metodevurdering-av-legemidler>.
21. Statens legemiddelverk. Enhetskostnadsdatabase. [Available from: <https://legemiddelverket.no/offentlig-finansiering/dokumentasjon-for-metodevurdering/enhetskostnadsdatabase>.
22. Den norske legeforening. Normaltariff for fastleger og legevakt. [Available from: <https://normaltariffen.legeforeningen.no/>.
23. Helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering. [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/tema/finansiering/innsatsstyrt-finansiering-og-drg-systemet/innsatsstyrt-finansiering-isf>.
24. EMA. Public Assessment Report for Kisqali. 2017.

APPENDIKS 1 PASIENTPOPULASJONER

	PALOMA-3 ITT	MONALEESA-3 ITT	MONALEESA-3 modellert
Intervensjon og komparator	Palbociklib + fulvestrant vs. fulvestrant	Ribosiklib + fulvestrant vs. fulvestrant	Ribosiklib + fulvestrant vs. fulvestrant
Pasientantall	521	726	137
Alder (median)	56-57 år	63 år	
Nydiagnostisert avansert brystkreft (ABC)	Nei	Ja	Nei
Progresjon på eller tilbakefall innen 12 mnd etter (neo)adjuvant behandling. Ingen tidligere endokrin behandling (ET) for ABC	Ja	Ja	Nei
Tilbakefall etter ET i 1. linje ved metastatisk brystkreft*	Ja		
Tilbakefall senere enn 12 mnd etter <i>adjuvant</i> behandling, og etter 1. linje ET for ABC		Ja	Ja
Progresjon under ET for lokalavansert/metastatisk brystkreft hos pas som ikke tidligere har mottatt adjuvant ET		Ja	Ja
Pre- eller perimenopausal status	21%	0%	
Postmenopausal status	79%	100%	
Tidligere kjemo i avansert setting	33%	0%	
Stadium III ABC	14%	1%	
Stadium IV ABC	85%	99%	

*Dette var ikke et inklusjonskriterium i MONALEESA-3, det er benyttet en snevrere definisjon

APPENDIKS 2: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut i fra dagens behandling med fulvestrant. Som beskrevet i kapittel 3.1 benyttes alder 60 år for denne beregningen.

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.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette $QALY_{SA}$. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2016) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre⁷. 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)⁸ og Burström et al (2001)⁹. Tabell 23 viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P_A . Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.
- 4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).
- 5) $APT = QALY_{SA} - P_A$

⁷ SSB. *Dødelighetstabeller, 2016*. Tilgjengelig fra: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode/aar/2017-03-09?fane=tabell&sort=nummer&tabell=297661>

⁸ 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.

⁹ Burström K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of life research*. 2001;10(7):621-35.

Tabell 22: Beregnet alvorlighetsgrad

Alder	A	60
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	$QALY_{SA}$	19,3
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P_A	2,3
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	17,0

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

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabellen under (tabell 23) viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå (2016) og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

I påvente av gode norske tall, er det brukt livskvalitetsvekter fra to svenske studier (Burstrøm et al (2001) og Sun et al (2012)). I studiene kombineres svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, Dolan et al (1997)¹⁰.

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.

¹⁰ Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. Medical care. 1997;35(11):1095-108.

Tabell 23: 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 3: BUDSJETTBEREGNINGER

A.1 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten
- Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten

- Andre relaterte kostnader i helse- og omsorgstjenesten

A.1.2 Estimert av antall pasienter som er aktuelle for behandling

Legemiddelverket har anslått at ca. 100 pasienter vil være aktuelle for behandling med CDK4/6 hemmere i 2. linje. Antall pasienter som forventes å bli behandlet med kombinasjonen Ibrance (palbociklib) + fulvestrant i de første fem årene, presenteres i tabell 1. Dette gjelder for situasjonen der Ibrance (palbociklib) besluttes å tas i bruk. Dersom legemidlet til vurdering ikke blir tatt i bruk, er antall pasienter som anslått i tabell 2.

Tabell 1: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Ibrance (palbociklib) og konkurrerende legemidler over den neste femårs-perioden – dersom Ibrance (palbociklib) tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Ibrance (palbociklib) + fulvestrant	100	100	100	100	100

Tabell 2: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Ibrance (palbociklib) og konkurrerende legemidler den neste femårs-perioden – dersom Ibrance (palbociklib) IKKE tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Fulvestrant	100	100	100	100	100

A.1.3 Estimert av legemiddelkostnad per pasient

Legemiddelkostnad per år er beregnet med på bakgrunn av den innsendte helseøkonomiske modellen og presentert i tabellen under. Prisene er basert på maksimal AUP inkl mva uten diskontering.

Tabell 3: Legemiddelutgifter per år – dersom kombinasjonen Ibrance (palbociklib) + fulvestrant blir tatt i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Ibrance (palbociklib) + fulvestrant, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	46 572 858	19 487 799	7 233 855	2 456 719	789 050
Ibrance (palbociklib) + fulvestrant, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		46 572 858	19 487 799	7 233 855	2 456 719
Ibrance (palbociklib) + fulvestrant, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			46 572 858	19 487 799	7 233 855
Ibrance (palbociklib) + fulvestrant, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				46 572 858	19 487 799
Ibrance (palbociklib) + fulvestrant, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					46 572 858

Tabell 4: Legemiddelutgifter per år – dersom kombinasjonen lbrance (palbociklib) + fulvestrant IKKE blir tatt i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Fulvestrant, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	4 165 119	836 722	311 482	146 216	78 484
Fulvestrant, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		4 165 119	836 722	311 482	146 216
Fulvestrant, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			4 165 119	836 722	311 482
Fulvestrant, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				4 165 119	836 722
Fulvestrant, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					4 165 119

6.1.1 Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden er presentert i tabell 5.

Tabell 5: Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av produkt ved aktuell indikasjon.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
lbrance (palbociklib) får refusjon	46 572 858	66 060 658	73 294 512	75 751 231	76 540 281
brance (palbociklib) ikke refundert	4 165 119	5 001 841	5 313 323	5 459 539	5 538 023
Budsjettvirkning av anbefaling	42 407 739	61 058 817	67 981 189	70 291 692	71 002 258

For enkelthetsskyld er det antatt at kun fulvestrant monoterapi fortrenses. Dersom behandling med ribociklib + fulvestrant også fortrenser dyrere behandling enn fulvestrant monoterapi, som f eks behandling med everolimus + eksemestan, blir budsjettkonsekvensene lavere.

- Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med lbrance (palbociklib) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 71 millioner NOK inkl mva i det femte budsjettåret. Tilsvarende budsjettkonsekvenser dersom legemiddelpris for palbociklib baseres på LIS AUP inkl mva blir ca. ████████ NOK. Dersom man antar at 200 nye pasienter er aktuelle for behandling hvert år blir budsjettkonsekvensene ca. ████████ NOK i år fem basert på LIS AUP inkl mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

6.1.2 Budsjettkonsekvenser totalt for spesialisthelsetjenesten

Ved å inkludere andre behandlingskostnader enn legemiddelkostnader som inngår i kostnad per QALY analysen viser tilsvarende beregninger at budsjettkonsekvensene totalt for spesialisthelsetjenesten reduseres med ca. 1 million NOK i forhold til budsjettkonsekvensene for spesialisthelsetjenestens

legemiddelbudsjett. På grunn av små endringer i budsjettkonsekvensene ved å inkludere andre kostnader enn legemiddelkostnadene er detaljerte beregninger utelatt.

APPENDIKS 4: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

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

Følgende faglige kriterier vurderes:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

SG – er en måte å måle QALY på. SG står for "standard gamble", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir presentert for to alternativer: Alternativ 1 er å leve resten av livet med tilstanden man vil verdsette; alternativ 2 er en fiktiv intervensjon som enten vil gjøre individet frisk fra tilstanden for resten av individets levetid eller være dødelig. Individet blir så spurt om hvor liten sannsynlighet for overlevelse ved intervensjonen individet vil være villig til å akseptere, og fortsatt takke ja til intervensjonen. Er tilstanden veldig alvorlig og lite ønskelig, vil pasienten være villig til å risikere livet i større grad og akseptere en lavere sannsynlighet for å overleve intervensjonen.

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

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

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

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

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

Probabilistisk sensitivitetsanalyse (PSA) – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. De enkelte parametre i den økonomiske beregningsmodellen tilordnes en sannsynlighetsfordeling. I en probabilistisk sensitivitetsanalyse utføres en rekke (f.eks. 2000) simuleringer med modellen. I hver simulering trekkes en verdi for hver parameter ut ifra sannsynlighetsfordelingene.

Modellen simuleres så med disse parameterverdiene. Hver simulering gir et anslag på kostnader og effekt. En kan derfor si at i en PSA endrer man en rekke gitte variabler innenfor et forhåndsbestemt intervall samtidig i hver simulering. Resultatene av simuleringene presenteres gjerne som en «sky» i et diagram med merkostnader og mereffekt på hver akse.

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

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT

Pfizer hadde ikke behov for å skrive vedlegg.