

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2019_53 Trastuzumabemtansin (Kadcyla) i adjuvant monoterapibehandling av HER2-positiv tidlig brystkreft hos pasienter med invasiv restsykdom i brystet og/eller lymfeknuter etter neoadjuvant taksanbasert og HER2-rettet behandling.

Vurdering av innsendt dokumentasjon

26-06-2020

Statens legemiddelverk

FORORD

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

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

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

Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport med utredning av de tre prioriteringskriteriene vurderer beslutningstaker (Beslutningsforum) kostnad-effektbrøken opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen.

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

OPPSUMMERING

Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Kadcylla (trastuzumabemtansin). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Kadcylla i henhold til bestilling (ID2019_53 Trastuzumabemtansin (Kadcylla) til adjuvant behandling av HER2 positiv, tidlig brystkreft) og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Roche (Norge AS).

Bakgrunn

Kadcylla er et legemiddel mot HER2-positiv brystkreft. Denne metodevurderingen gjelder bruk av Kadcylla etter operasjon (adjuvant behandling) hos pasienter med brystkreft uten spredning, men som har restsykdom i brystet og/eller lymfeknutene etter behandling med trastuzumab og taksan-basert kjemoterapi før operasjonen (neoadjuvant behandling). Restsykdom medfører økt risiko for tilbakefall av sykdommen. Kadcylla gis som drypp (intravenøs infusjon) én gang hver tredje uke i totalt 14 sykluser. Den generelle kliniske effekten ved adjuvant behandling med Kadcylla er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 100 pasienter er antatt aktuelle for adjuvant behandling med Kadcylla hvert år i Norge.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Adjuvant behandling med trastuzumab var inntil nylig etablert praksis for aktuell pasientgruppe. I studien KATHERINE er det vist at adjuvant behandling med Kadcylla gir færre tilbakefall av brystkreft hos pasienter med restsykdom, enn adjuvant behandling med trastuzumab. Det er foreløpig ikke vist statistisk signifikant forskjell i overlevelse.

Alvorlighet og helsetap

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

Legemiddelverket har beregnet at med dagens behandling har pasienter med tidlig HER2-positiv brystkreft og restsykdom etter neoadjuvant behandling, et absolutt prognosetap (APT) på ca. 5 QALY.

Kostnadseffektivitet

I analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig er merkostnad for Kadcylla sammenlignet med trastuzumab monoterapi:

Med legemiddelpriser basert på apotekenes maksimale utsalgspris (AUP eks mva):

- 334 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
- 267 000 NOK per vunnet leveår

Med konfidensielle prisrabatter for alle aktuelle legemidler (LIS AUP eks mva):

- [REDACTED] NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

- [REDACTED] NOK per vunnet leveår

Da det er flere leverandører på markedet av trastuzumab, vil merkostnadene per vunnet QALY øke dersom LIS prisene på trastuzumab går ned etter neste anbudsrunde.

Budsjettkonsekvenser

Når legemiddelpriser er basert på apotekenes maksimale utsalgspris (AUP inkl mva), antar Legemiddelverket at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk Kadcylla i adjuvant behandling av brystkreft vil være om lag 43 millioner NOK inkl mva i det året med størst beregnede budsjettkonsekvenser (år 1). Dersom legemiddelpriser baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP inkl mva) blir budsjettkonsekvensene i år 1 på ca. [REDACTED] millioner NOK. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Legemiddelverkets vurdering

Studien KATHERINE har foreløpig resultater etter kun 3,5 års median oppfølging, og dette er relativt kort tid for å evaluere effekten av adjuvant behandling ved brystkreft. Det er vist at Kadcylla kan utsette tilbakefall av brystkreft, men det er foreløpig ikke kjent i hvilken grad dette kan føre til økt overlevelse.

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet trastuzumabemtansin (Kadcyla) i adjuvant monoterapibehandling av HER2-positiv tidlig brystkreft hos pasienter med invasiv restsykdom i brystet og/eller lymfeknuter etter neoadjuvant taksanbasert og HER2-rettet behandling. Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Kadcyla i henhold til bestilling (ID2019_053 trastuzumabemtansin (Kadcyla) til adjuvant behandling av HER2 positiv, tidlig brystkreft) og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Roche.

Pasientgrunnlag i Norge

Legemiddelverket anslår at om lag 100 pasienter med HER2-positiv tidlig brystkreft er aktuelle for adjuvant behandling med trastuzumabemtansin hvert år i Norge.

Behandling i norsk klinisk praksis

Handlingsprogrammet anbefaler fra mai 2020 at HER2-positive pasienter med lokalavansert brystkreft får neoadjuvant behandling med taksanbasert kjemoterapi, trastuzumab og pertuzumab. Etter kirurgi behandles pasientene videre med adjuvant trastuzumab og pertuzumab i totalt 12 måneder. Inntil nylig var adjuvant behandling med trastuzumab alene etablert praksis for aktuell pasientgruppe, og var den behandlingen som var anbefalt i retningslinjene da metodevurderingen av trastuzumabemtansin startet. Legemiddelverket har derfor valgt trastuzumab som komparator i egen hovedanalyse, men presenterer også resultater fra en scenarioanalyse der kombinasjonen pertuzumab og trastuzumab er komparator.

Alvorlighet og prognosetap

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

Legemiddelverket har beregnet at med dagens behandling har pasienter med tidlig HER2-positiv brystkreft og restsykdom etter neoadjuvant behandling, et absolutt prognosetap (APT) på ca. 5 QALY.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Dokumentasjon av sikkerhet og effekt er fra en randomisert, åpen, multisenter, fase 3 studie, KATHERINE. I studien sammenlignes trastuzumabemtansin med trastuzumab som adjuvant behandling. Pasientene (N = 1 486) hadde HER2-positiv tidlig brystkreft og invasiv resttumor i brystet og/eller aksillære lymfeknuter etter fullført neoadjuvant behandling med kjemoterapi og HER2-rettet behandling. Primært utfallsmål var invasiv sykdomsfri overlevelse (IDFS), dvs. den tiden en pasient lever uten tilbakefall av brystkreft eller død.

Behandling med trastuzumabemtansin viste en statistisk signifikant forbedring i IDFS sammenlignet med trastuzumab, HR = 0,50 (95 % KI 0,39 – 0,64, p < 0,0001). Etter 3 år var IDFS-rater 88,3 % for trastuzumabemtansin og 77 % for trastuzumab. På grunn av umodne data er det foreløpig ikke vist statistisk signifikant forskjell i overlevelse. Data fra KATHERINE antyder likevel en trend mot økt overlevelse hos pasientene som fikk behandling med trastuzumabemtansin i studien.

Sikkerhet

Adjuvant behandling med trastuzumabemtansin gir kjemoterapi-relaterte bivirkninger og økt forekomst av bivirkninger sammenlignet med trastuzumab. De vanligste bivirkningene (≥ 25 %) av trastuzumabemtansin er kvalme, fatigue, muskel- og skjelettsmerter, blødning, hodepine, økte transaminaser, trombocytopeni og perifer nevropati. I KATHERINE var det 25,7 % av pasientene i trastuzumabemtansin-armen og 15,4 % av pasientene i trastuzumab-armen som opplevde bivirkninger av grad 3 eller høyere. Det var også flere som seponerte behandlingen på grunn av bivirkninger i trastuzumabemtansin-armen enn i trastuzumab-armen (hhv. 18,0 % og 2,1 %).

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn er de samme som i basecase til Roche, bortsett fra følgende:

Forutsetning	Roche basecase analyse	Legemiddelverkets hovedanalyse	Begrunnelse	Størrelse på endring i IKER (NOK/QALY)*
Alder	49 år	51 år	Kap. 3.1	+1 000
Nyttetap relatert til bivirkninger	Ekskludert	Inkludert	Kap. 3.4.3	+1 000
Parametrisering iDFS	Lognormal	Generlisert gamma	Kap. 4.1.2	+137 000
Tidlige tilbakefall (før 18 mnd)	Alle metastatiske	Metastatiske eller ikke-metastatiske med samme fordeling som i KATHERINE	Kap. 4.1.3	- 15 000
Kurasjon	Start ved 41 mnd	Start ved 36 mnd	Kap. 4.1.2	+5 000
Varighet av mereffekt med trastuzumabemtansin	Begynner reduksjon etter 7 år. Ingen mereffekt etter 10 år	Begynner reduksjon etter 4 år. Ingen mereffekt etter 7 år	Kap. 4.1.2	+76 000
Overgangssannsynlighet per mnd fra remisjon til mBC	0,0034	0,0016	Kap. 4.1.4	+24 000
Dobbelttelling av oppfølgingskostnader ved tilbakefall		Korrigert	Kap. 4.1.7	+25 000
Kostnader i livets slutfase	Kun brystkreftrelaterte dødsfall	Alle dødsfall	Kap. 4.1.7	+3 000

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

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

	Trastuzumabemtansin	Trastuzumab	Differanse
Totale kostnader	1 226 483	990 336	236 146
Totale QALYs	12.7	11.9	0.74
Totale leveår	16.3	15.4	0.89
Merkostnad per vunnet QALY	334 426		
Merkostnad per vunnet leveår	266 542		

I hovedanalysen er kostnader og helsegevinster ved behandling med trastuzumabemtansin sammenlignet med kostnader og helsegevinster ved behandling med trastuzumab monoterapi. Det ga følgende merkostnader ved eventuell innføring av trastuzumabemtansin i spesialisthelsetjenesten.

Med legemiddelpriser basert på apotekenes maksimale utsalgspris (AUP eks mva):

- 334 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
- 267 000 NOK per vunnet leveår

Med konfidensielle prisrabatter for alle aktuelle legemidler (LIS AUP eks mva):

- ████████ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
- ████████ NOK per vunnet leveår

Da det er flere leverandører på markedet av trastuzumab, vil merkostnadene per vunnet QALY øke dersom LIS prisene på trastuzumab går ned etter neste anbudsrunde.

Basecase analysen til Roche avviker fra den Legemiddelverket mener er mest sannsynlig. Resultatene i denne analysen er gjengitt i tabellen under.

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

	Trastuzumabemtansin	Trastuzumab	Differanse
Totale kostnader	1 212 460	1 154 757	57 703
Totale QALYs	13,1	11,7	1,4
Totale leveår	16,8	15,1	1,6
Merkostnad per vunnet QALY	41 908		
Merkostnad per vunnet leveår	35 056		

Parametere som ga størst utslag i sensitivitetsanalysen var følgende:

- Legemiddelprisen til komparator (trastuzumab)
- Valg av ekstrapoleringsfunksjon for IDFS
- Tilbakefallsraten for pasienter fra remisjon til mBC
- Valg av komparator

Budsjettkonsekvenser

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser fra Legemiddelverkets hovedanalyse er det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Kadcylla (trastuzumabemtansin) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 43 millioner NOK inkl mva i det året med størst beregnede budsjettkonsekvenser (år 1). Dersom legemiddelpriser baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP inkl mva) blir budsjettkonsekvensene i år 1 på ca. ■■■ millioner NOK. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Roche har ikke levert budsjettberegninger utover legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten. Legemiddelverket har undersøkt budsjettkonsekvenser når andre relevante kostnader inkluderes. Beregningene viste at dersom andre relevante kostnader utover legemiddelkostnadene inkluderes i budsjettanalysene påvirkes budsjettkonsekvensene i liten grad i forhold til budsjettkonsekvenser som kun inkluderer legemiddelkostnader. På bakgrunn av dette er det kun budsjettkonsekvenser med utgangspunkt i legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten som presenteres i denne metodevurderingen.

Legemiddelverkets vurdering

Studien KATHERINE har foreløpig resultater etter kun 3,5 års median oppfølging, og dette er relativt kort tid for å evaluere effekten av adjuvant behandling ved brystkreft. Det er vist en effektfordel for trastuzumabemtansin på tilbakefall, men dataene er umodne og det er usikkert hvor lenge denne effektfordelen vil vare og om den kan føre til økt overlevelse. I den helseøkonomiske modellen er det kun helsestadiet IDFS som er basert på studiedata fra KATHERINE. Overlevelse er ikke modellert direkte fra KATHERINE-data, men framkommer i stedet indirekte basert på antagelser om hvordan pasientene forflytter seg gjennom helsetilstandene i modellen etter tilbakefall. Antagelsene om videre forløp er like i

begge armene i modellen, noe som gjør at overlevelsesgevinsten av trastuzumabemtansin sammenlignet med trastuzumab i stor grad er basert på effektforskjellen som er vist med hensyn på IDFS. Det er stor usikkerhet i hvilken grad økt IDFS påvirker totaloverlevelse. I tillegg til at data på IDFS fra KATHERINE er umodne var studien designet uten blinding, noe som kan medføre en risiko for bias, særlig i forbindelse med pasientrapporterte utfallsmål. På bakgrunn av dette mener Legemiddelverket det er stor usikkerhet i den modellerte gevinsten av kvalitetsjusterte leveår (QALY) av behandling med trastuzumabemtansin sammenlignet med trastuzumab monoterapi. Resultatene fra den helseøkonomiske analysene er beheftet med stor usikkerhet.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
3-SIDERS SAMMENDRAG	5
INNHALDSFORTEGNELSE	10
LOGG	12
ORDLISTE	13
1 BAKGRUNN.....	14
1.1 PROBLEMSTILLING.....	14
1.2 HER2-POSITIV TIDLIG BRYSTKREFT.....	14
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	14
1.4 ADJUVANT BEHANDLING AV HER-2 POSITIV TIDLIG BRYSTKREFT	15
1.4.1 <i>Behandling med trastuzumabemtansin</i>	15
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	16
1.4.3 <i>Komparator</i>	16
1.4.4 <i>Behandling med trastuzumab</i>	16
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	18
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	18
3 PICO.....	21
3.1 PASIENTPOPULASJON	21
3.2 INTERVENSJON	24
3.3 KOMPARATOR	25
3.4 UTFALLSMÅL.....	26
3.4.1 <i>Effekt</i>	26
3.4.2 <i>Bivirkninger</i>	30
3.4.3 <i>Helsenytte/helsetap</i>	32
4 ØKONOMISK ANALYSE	34
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	34
4.1.1 <i>Analyseperspektiv</i>	35

4.1.2	<i>Ekstrapolering av invasiv sykdomsfri overlevelse (IDFS)</i>	36
4.1.3	<i>Type tilbakefall</i>	42
4.1.4	<i>Totaloverlevelse (OS)</i>	45
4.1.5	<i>Oppsummering Legemiddelverkets endringer</i>	52
4.1.6	<i>Kostnader (input data)</i>	53
4.2	RESULTATER.....	56
4.2.1	<i>Firmaets basecase analyse</i>	56
4.2.2	<i>Legemiddelverkets hovedanalyse</i>	56
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i>	58
4.2.4	<i>Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio</i>	59
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	60
6	OPPSUMMERING	62
	REFERANSER.....	65
	APPENDIKS 1 SMOOTHED HASARDSPLOTT IDFS.....	67
	APPENDIKS 2: ALVORLIGHETSBEREGNINGER	74
	APPENDIKS 3: BUDSJETTBEREGNINGER.....	78
	APPENDIKS 4: KOSTNADER	82
	VEDLEGG 1: KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	84

LOGG

Bestilling:	ID_nr 2019_053: Trastuzumabemtansin til adjuvant behandling av HER2 positiv, tidlig brystkreft
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Roche AS
Preparat:	Kadcyla
Virkestoff:	trastuzumabemtansin
Indikasjon:	Kadcyla, som monoterapi, er indisert til adjuvant behandling av voksne pasienter med HER2-positiv tidlig brystkreft med invasiv restsykdom i brystet og/eller lymfeknuter, etter neoadjuvant taksanbasert og HER2-rettet behandling.
ATC-nr:	L01XC14
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	29-04-2019
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	20-09-2019
Klinikere kontaktet for første gang	24-01-2020
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	07-11-2019
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon første gang	21-01-2020
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket første gang	01-02-2020
Rapport ferdigstilt:	26-06-2020
Saksbehandlingstid:	280 dager hvorav 50 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 230 dager.
Saksutredere:	Silvia Herdlevær Victoria Fife Randi Krontveit Kristian Samdal Kirsti Hjelme
Kliniske eksperter:	Hege Oma Ohnstad Olav Engebråten
Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarehet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

ORDLISTE

AIC	Akaike informasjonskriterium
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
BIC	Bayesiansk informasjonskriterium
CNS	Central nervous system/sentralnervesystemet
CUA	Kostnad-per-QALY analyse
DCIS	Ductalt carsinoma in situ
DFS	Sykdomsfri overlevelse
DRFI	Distant Recurrence-free interval
eBC	Tidlig brystkreft
EORTC QLQ-BR23	The European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaires-Breast 23
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30
EQ-5D-3L	EuroQol-5 dimensions-3 levels
HER2	Human epidermal vekstfaktor 2
HR	Hazard ratio
IDFS	Invasiv sykdomsfri overlevelse
IDFS-SPNBC	IDFS inkludert Second Primary Non-Breast Cancer
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
ITT	Intention – to – treat
KM	Kaplan-Meier
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
LVEF	Left ventricular ejection fraction/Ejeksjonsfraksjonen i venstre ventrikkel
LYG	Vunne leveår
mBC	Metastatisk brystkreft
MVA	Merverdiavgift
NBCG	Norsk Bryst Cancer Gruppe
NCI-CTCAE	National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events
NOK	Norske kroner
NYHA-klasse	New York Heart Association – klasse/ funksjonell klassifisering av symptomer ved hjertesvikt
OS	Totaloverlevelse
pCR	Pathologic complete response/patologisk komplett respons
PH	proporsjonal hasard
PICO	Pasientpopulasjon – Intervensjon – Komparator – Utfallsmål
QALY	Kvalitetsjustert leveår

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Hurtig metodevurdering av trastuzumabemtansin i adjuvant monoterapibehandling av HER2-positiv tidlig brystkreft hos pasienter med invasiv restsykdom i brystet og/eller lymfeknuter etter neoadjuvant taksanbasert og HER2-rettet behandling. I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Trastuzumabemtansin er sammenlignet med trastuzumab monoterapi i en kostnad per QALY-analyse.

1.2 HER2-POSITIV TIDLIG BRYSTKREFT

Brystkreft er den hyppigste formen for kreft hos kvinner. I 2018 fikk 3 534 kvinner invasiv brystkreft og 369 kvinner fikk diagnosen DCIS (ductalt carsinoma in situ), forstadium til brystkreft for første gang (1). Brystkreft rammer i hovedsak kvinner over 50 år. Sykdommen karakteriseres ved svært varierende forløp, fra langsomt voksende tumorer som holder seg til brystkjertelen uten å metastasere, til raskt voksende tumorer med tidlig fjernmetastasering. HER2-positiv brystkreft er assosiert med aggressiv sykdom, men prognosen har bedret seg etter at HER2-rettet behandling med trastuzumab ble tatt i bruk.

Denne metodevurderingen gjelder trastuzumabemtansin i adjuvant behandling av HER2-positiv tidlig brystkreft hos pasienter som ikke har oppnådd patologisk komplett respons (pCR) etter neoadjuvant behandling. Tidlig brystkreft er svulster <5 cm som ikke har spredd seg forbi brystet eller de aksillære (nærmeste) lymfeknutene, dvs. stadium I, IIA, IIB og IIIA(2). Neoadjuvant behandling innebærer systemisk behandling før lokal behandling (kirurgi og/eller strålebehandling), og gis primært til de som har inoperabel brystkreft for å krympe tumoren (3). Adjuvant medikamentell behandling gis etter kirurgi, og eventuelt strålebehandling, med den hensikt å fjerne eventuelle gjenværende kreftceller. Det optimale behandlingsresultatet etter neoadjuvant behandling er oppnåelse av pCR, som regnes som en viktig prognostisk markør for pasienter som har blitt behandlet (3). Med dette menes det at det ikke er gjenværende kreftceller ved histologisk undersøkelse, noe som knyttes til økt overlevelse og en lavere risiko for tilbakefall (4). Dette vil si at pasienter som ikke oppnår pCR etter neoadjuvant behandling + kirurgi antas å ha en dårligere prognose.

I 2018 er det rapportert at 13 % av brystkrefttilfellene er HER2-positive (1). Studier viser at ca. halvparten av de som mottar neoadjuvant behandling etterfulgt av kirurgi, ikke oppnår pCR og kan være aktuelle for videre behandling med trastuzumabemtansin. Norske klinikere anslår at i overkant av 100 pasienter vil være aktuelle for adjuvant behandling med trastuzumabemtansin.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

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

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

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter med tidlig brystkreft og høy risiko for tilbakefall. Nærmere omtale finnes i [Appendiks 2: Alvorlighetsberegninger](#).

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 5 QALY.

1.4 ADJUVANT BEHANDLING AV HER-2 POSITIV TIDLIG BRYSTKREFT

1.4.1 Behandling med trastuzumabemtansin

Indikasjon

Tidlig brystkreft (EBC)

Kadcyla, som monoterapi, er indisert til adjuvant behandling av voksne pasienter med HER2-positiv tidlig brystkreft med invasiv restsykdom i brystet og/eller lymfeknuter, etter neoadjuvant taksanbasert og HER2-rettet behandling.

Metastatisk brystkreft (MBC):

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

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

Trastuzumabemtansin til behandling av lokalavansert og metastatisk brystkreft ble metodevurdert i 2014 og ble i 2017 besluttet innført etter prisforhandlinger(5).

Denne metodevurderingen gjelder adjuvant behandling med trastuzumabemtansin.

Virkningsmekanisme

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

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

Dosering

Ved tidlig brystkreft er den anbefalte dosen 3,6 mg/kg kroppsvekt administrert som en intravenøs infusjon hver 3. uke i totalt 14 sykluser. Startdosen bør administreres som en intravenøs infusjon over 90 minutter, og pasienten observeres for feber, frysninger eller andre infusjonsrelaterte reaksjoner. Hvis den

første infusjonen tolereres godt, kan påfølgende doser av trastuzumabemtansin gis som en infusjon over 30 minutter.

Bivirkninger

Sikkerheten til trastuzumabemtansin har blitt evaluert hos 2 611 pasienter med brystkreft i kliniske studier. I disse pasientpopulasjonene var de vanligste alvorlige bivirkningene (> 0,5 % av pasientene) blødning, feber, trombocytopeni, dyspné, magesmerter, muskel- og skjelettsmerter og oppkast. De vanligste bivirkningene (≥ 25 %) av trastuzumabemtansin var kvalme, fatigue, muskel- og skjelettsmerter, blødning, hodepine, økte transaminaser, trombocytopeni og perifer nevropati. De fleste bivirkningene rapportert var av alvorlighetsgrad 1 eller 2. De vanligste "National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events" (NCI-CTCAE) bivirkninger grad ≥ 3 (> 2 %) var trombocytopeni, økte transaminaser, anemi, nøyttropeni, fatigue og hypokalemi.

Se preparatomtalen til Kadcylla for en nærmere beskrivelse (6).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Helsedirektoratet har utgitt «Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft» forfattet av Norsk Bryst Cancer Gruppe (NBCG) og sist oppdatert i mai 2020 (3).

Denne metodevurderingen gjelder adjuvant behandling av pasienter med HER2-positiv tidlig brystkreft med invasiv restsykdom i brystet og/eller lymfeknuter, etter neoadjuvant taksanbasert og HER2-rettet behandling.

Pertuzumab (Perjeta) ble 17-06-2019 besluttet innført av Beslutningsforum for nye metoder til neoadjuvant og adjuvant behandling av HER2-positiv tidlig brystkreft hos pasienter som er lymfeknutepositive (7). Handlingsprogrammet anbefaler nå at HER2-positive pasienter med lokalavansert brystkreft får neoadjuvant behandling med et antrasyklinbasert regime (EC90 x 4), etterfulgt av 12 uker med taksan i kombinasjon med trastuzumab og pertuzumab hver 3. uke. Etter kirurgi behandles pasientene videre med adjuvant trastuzumab og pertuzumab i totalt 12 måneder.

1.4.3 Komparator

Roche har valgt trastuzumab som hovedkomparator i innsendt dokumentasjon. I tillegg har Roche levert en scenarioanalyse der kombinasjonen pertuzumab og trastuzumab er komparator.

Trastuzumab har inntil nylig vært etablert praksis for aktuell pasientgruppe, og var den behandlingen som var anbefalt i retningslinjene da metodevurderingen av trastuzumabemtansin startet. Legemiddelverket godtar derfor trastuzumab som komparator i egen hovedanalyse.

Trastuzumab er nå erstattet av kombinasjonen pertuzumab og trastuzumab. Legemiddelverket presenterer derfor også resultater fra en scenarioanalyse der pertuzumab og trastuzumab er komparator.

1.4.4 Behandling med trastuzumab

Indikasjon

Behandling av voksne pasienter med HER2-positiv brystkreft i tidlig stadium:

- a) Etter kirurgi, kjemoterapi (neoadjuvant eller adjuvant) og stråleterapi (hvis aktuelt).
- b) Etter adjuvant kjemoterapi med doksorubicin og syklofosamid, i kombinasjon med paklitaxel eller docetaxel.
- c) I kombinasjon med adjuvant kjemoterapi som består av docetaxel og karboplatin.
- d) I kombinasjon med neoadjuvant kjemoterapi etterfulgt av adjuvant Herceptinbehandling, for lokalavansert (inkl. inflammatorisk) sykdom eller tumor >2 cm i diameter.

Trastuzumab er også indisert ved metastatisk brystkreft og metastatisk ventrikkelkreft.

Virkningsmekanisme

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

Dosering

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

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

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

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

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

Bivirkninger

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

Se preparatomtalen til Herceptin eller Kanjinti for en nærmere beskrivelse(8).

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Trastuzumabemtansin til adjuvant behandling av pasienter med HER2-positiv tidlig brystkreft med invasiv restsykdom i brystet og/eller lymfeknuter, etter neoadjuvant taksanbasert og HER2-rettet behandling (indikasjonsutvidelse) fikk markedsføringstillatelse 16.12.2019 (7).

Dokumentasjonen for effekt og sikkerhet ved aktuell indikasjon er basert på KATHERINE-studien (9). Dette er en fase III, to-armet, randomisert, multisenter, åpen studie som sammenligner trastuzumabemtansin med trastuzumab som adjuvant behandling hos aktuelle pasienter.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studie ble identifisert, og er relevant for metodevurderingen.

Tabell 3 Oversikt over relevant innsendt studie

	Studie KATHERINE (9) - NCT01772472
Design	Fase III To-armet/Aktiv kontroll-arm Randomisert Multisenter Åpen
Populasjon	Voksne pasienter med HER2-positiv tidlig brystkreft med invasiv restsykdom i bryst og/eller lymfeknuter, etter neoadjuvant systemisk behandling med taxan med eller uten antrasyklin og trastuzumab med eller uten annen HER2-rettet behandling. (N = 1486)
Intervensjon	Adjuvant trastuzumabemtansin 3,6 mg per kilo kroppsvekt intravenøst hver 3. uke i 14 sykluser. (N = 743)
Komparator	Adjuvant trastuzumab 6 mg per kilo kroppsvekt intravenøst hver 3. uke i 14 sykluser. (N = 743)
Primært endepunkt	IDFS (invasive disease-free survival) - definert som tiden fra randomisering til en av følgende hendelser; tilbakefall av ipsilateral regional, lokoregional eller kontralateral invasiv brystkreft, fjernspredning eller død uansett årsak.
Viktige sekundære endepunkter	IDFS-SPNBC (IDFS inkludert Second Primary Non-Breast Cancer) DFS (sykdomsfri overlevelse) OS (Totaloverlevelse) DRFI (Distant Recurrence-free interval) Helserelatert livskvalitet (EQ-5D-3L, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23) Sikkerhet

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

KATHERINE er en fase III, to-armet, randomisert, multisenter, åpen studie som fortsatt pågår.

Primært utfallsmål i KATHERINE er IDFS (invasiv sykdomsfri overlevelse) som er definert som tiden fra randomisering til en av følgende hendelser; tilbakefall av ipsilateral regional, lokoregional eller kontralateral invasiv brystkreft, fjernspredning eller død uansett årsak. Det primære utfallsmålet er brukt i den helseøkonomiske analysen.

Definisjonen av IDFS i KATHERINE skiller seg fra den standardiserte definisjonen for utfallsmålet IDFS (STEEP), ved at den ekskluderer Second Primary Non-Breast Cancer, dvs. kreft som ikke er tilbakefall av brystkreft. I KATHERINE var modifisert IDFS det primære endepunktet, mens STEEP-IDFS (i studien angitt som IDFS-SPNBC/IDFS-hendelse som inkluderer Second Primary Non-Breast Cancer) var sekundært endepunkt. Ved primæranalysen i KATHERINE ble det i trastuzumabemtansin-armen observert 91 modifisert IDFS-hendelser (12,2 %) og 95 STEEP-IDFS-hendelser (12,8 %). I trastuzumab-armen ble det observert 165 modifisert IDFS-hendelser (22,2 %) og 167 STEEP-IDFS-hendelser (22,5 %) (10). Forskjellen mellom IDFS og IDFS-SPNBC er liten. Legemiddelverket godtar derfor bruk av utfallsmålet IDFS i den helseøkonomiske modellen.

Legemiddelverket vurderer at KATHERINE-studien er hensiktsmessig for denne metodevurderingen, men påpeker følgende:

- Den helseøkonomiske analysen er basert på studieresultater fra primært datakutt 25. juli 2018, med median oppfølgingstid 41,4 måneder i trastuzumabemtansin-armen og 40,9 måneder i trastuzumab-armen. Det er forholdsvis kort tid for å evaluere effekten av adjuvant behandling ved brystkreft. Ved dette tidspunktet var det 91 pasienter (12,2 %) i trastuzumabemtansin-armen og 165 pasienter (22,2 %) i trastuzumab-armen som hadde hatt en IDFS hendelse. Det er forholdsvis få hendelser.
- OS-data er umodne. Ved primæranalysen er det kun rapportert 42 (5,7 %) hendelser i trastuzumabemtansin-armen og 56 (7,5 %) hendelser i trastuzumab-armen.
- KATHERINE er en åpen studie og vurderingen av IDFS er gjort av utprøver (Investigator Assessed). Det primære endepunktet kan derfor være biased. Åpent studiedesign gir også risiko for bias i de pasientrapporterte utfallsmålene.

Legemiddelverket har etterspurt data fra senere datakutt fra KATHERINE. Roche svarer at neste datakutt vil være ved 384 IDFS-hendelser, noe som antas å skje rundt Q2 2021.

Pågående studier

Tabell 4 Oversikt over Roche sine pågående studier av Kadcyla i tidlig brystkreft

Study	Description of Study	Primary Endpoint	No. of Patients	(Estimated) EU approval
KATHERINE (NCT01772472)	Adjuvant treatment with Kadcyla versus Herceptin in patients with residual disease after neoadjuvant HER2-targeted therapy	iDFS	1486	Nov 2019
KRISTINE (NCT02131064)	Neoadjuvant treatment with Kadcyla+Perjeta versus Perjeta+Herceptin+chemo	pCR	432	NA
KAITLIN (NCT01966471)	Adjuvant anthracyclines followed by Kadcyla+Perjeta versus Perjeta+Herceptin+taxane in high risk patients	iDFS	1846	NA

3 PICO¹

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Adjuvant behandling med trastuzumabemtansin er aktuell for pasienter med HER2-positiv tidlig brystkreft som har gjenværende invasiv sykdom, i bryst- og/eller lymfeknuter, etter neoadjuvant systemisk behandling som inkluderte HER2-måltrettet behandling. NBCG anbefaler adjuvant behandling med trastuzumabemtansin (14 sykluser) til pasienter med resttumor >10 mm eller lymfeknutemetastase(r) etter neoadjuvant behandling (11), men dette er ikke satt ut i klinisk praksis ennå i påvente av metodevurdering og beslutning i Beslutningsforum for nye metoder.

Basert på data fra Kreftregisteret, har Roche funnet at median alder er 56 år for pasienter med HER2-positiv brystkreft stadium II og III. Kliniske eksperter påpeker at Kreftregisteret også inneholder data for de eldste pasientene, og at disse ikke nødvendigvis er aktuelle for (neo)adjuvant behandling.

Gjennomsnittsalderen til en pasient som er aktuell for adjuvant behandling med trastuzumabemtansin i Norge antas derfor å være lavere enn median alder i Kreftregisteret.

Innsendt klinisk dokumentasjon

KATHERINE-studien inkluderte voksne pasienter med histologisk bekreftet, HER2-positiv, ikke-metastatisk, invasiv tidlig brystkreft tilsvarende klinisk tumorstadium T1 til T4, nodalt stadium N0 til N3, og metastasestadium M0, unntatt klinisk stadium T1aN0 eller T1bN0 ved undersøkelse. I tillegg måtte det være påvist invasiv sykdom patologisk i den kirurgiske prøven av bryst- eller aksillære lymfeknuter etter fullført neoadjuvant behandling. Pasientene måtte ha fullført minst seks sykluser (16 uker) med et konvensjonelt neoadjuvant kjemoterapiregime med minimum 9 uker taksanbasert behandling og 9 uker med behandling med trastuzumab (litt kortere varighet på behandlingen var tillatt for dosetette regimer). Antrasykliner og alkyleringsmidler samt ytterligere HER2-rettede midler var tillatt i henhold til lokale standarder.

Eksklusjonskriterier inkluderte betydelig restsykdom etter mastektomi eller brystbevarende kirurgi; progredierende sykdom under neoadjuvant behandling; og kardiopulmonal dysfunksjon, inkludert hjertesvikt av NYHA klasse II eller høyere, eller en sykdomshistorie med en reduksjon i LVEF til under 40 % under tidligere behandling med trastuzumab.

Baselinekarakteristika for pasienter i de to behandlingsarmene (trastuzumab og trastuzumabemtansin) i KATHERINE-studien er vist i tabellen under.

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Tabell 5 Pasientkarakteristika KATHERINE-studien (10).

Characteristic	Trastuzumab (n=743)	T-DM1 (n=743)
Age — yr		
Median (range)	49 (23–80)	49 (24–79)
Age groups — no. of patients (%)		
<40 years	153 (20.6)	143 (19.2)
40–64 years	522 (70.3)	542 (72.9)
65–74 years	61 (8.2)	56 (7.5)
≥75 years	7 (0.9)	2 (0.3)
Race — no. of patients (%)		
White	531 (71.5)	551 (74.2)
Asian	64 (8.6)	65 (8.7)
Black or African American	19 (2.6)	21 (2.8)
American Indian† or Alaska Native	50 (6.7)	36 (4.8)
Multiple/unknown	79 (10.6)	70 (9.4)
Region — no. of patients (%)		
North America	164 (22.1)	170 (22.9)
Western Europe	403 (54.2)	403 (54.2)
Rest of world	176 (23.7)	170 (22.9)
Primary tumor stage (at definitive surgery) — no. of patients (%)		
ypT0, ypT1a, ypT1b, ypT1mic, ypTis	306 (41.2)	331 (44.5)
ypT1‡/ypT1c	184 (24.8)	175 (23.6)
ypT2	185 (24.9)	174 (23.4)
ypT3	57 (7.7)	51 (6.9)
ypT4, ypT4a, ypT4b, ypT4c	9 (1.2)	7 (0.9)
ypT4d	1 (0.1)	5 (0.7)
ypTX	1 (0.1)	0
Regional lymph node stage (at definitive surgery) — no. of patients (%)		
ypN0	335 (45.1)	344 (46.3)
ypN1	213 (28.7)	220 (29.6)
ypN2	103 (13.9)	86 (11.6)
ypN3	30 (4.0)	37 (5.0)
ypNX§	62 (8.3)	56 (7.5)
ypT1a, ypT1b or ypT1mic and ypN0 (at definitive surgery) — no. of patients (%)	161 (21.7)	170 (22.9)
Clinical stage at presentation — no. of patients (%)		
Inoperable (stage T4NxM0 or TxN2–3M0)	190 (25.6)	185 (24.9)
Operable (stages T1-3N0–1M0)	553 (74.4)	558 (75.1)
Hormone receptor status — no. of patients (%)		
ER negative and PgR negative/unknown	203 (27.3)	209 (28.1)
ER and/or PgR positive	540 (72.7)	534 (71.9)
Prior anthracycline — no. of patients (%)	564 (75.9)	579 (77.9)
Neoadjuvant HER2-targeted therapy — no. of patients (%)		
Trastuzumab alone	596 (80.2)	600 (80.8)
Trastuzumab plus pertuzumab	139 (18.7)	133 (17.9)
Trastuzumab plus other HER2-targeted therapy¶	8 (1.1)	10 (1.3)

*HER2 denotes human epidermal growth factor receptor 2, and T-DM1 trastuzumab emtansine.

†Includes North, Central, and South American Indians.

‡Five patients had ypT1 disease without further subspecification.

§If extensive axillary evaluation was done prior to neoadjuvant therapy or if sentinel lymph nodes were evaluated before neoadjuvant therapy and were found not to involve tumor or had only micrometastases, further axillary evaluation was not required and the patient was classified as "not done" with respect to this variable.

¶Other HER2-targeted agents were neratinib, dacomitinib, afatinib, and lapatinib.

Innsendt helseøkonomisk modell

Pasientdata i innsendt modell fra Roche er hentet fra ITT populasjonen i KATHERINE-studien. Ved modellstart er alder 49 år, kroppsvekt 71,42 kg, høyde 163,10 cm og kroppsoverflate 1,77 m².

Legemiddelverkets vurdering

Behandlingsarmene var godt balansert når det gjelder demografiske data og sykdomskarakteristika.

I KATHERINE-studien var median alder ved baseline 49 år, mens median alder er 56 år for pasienter med HER2-positiv brystkreft stadium II og III i Kreftregisteret. Kliniske eksperter mener at alderen i norsk klinisk praksis nok ligger nærmere alderen i KATHERINE-studien enn i Kreftregisteret. Legemiddelverket har valgt 51 år i egen hovedanalyse og i beregning av alvorlighet. Dette er samme alder som ble brukt i metodevurderingen av pertuzumab i adjuvant behandling, med lignende pasientpopulasjon (12).

I KATHERINE har pasientene fått neoadjuvant behandling bestående av taksan, med eller uten antrasyklin, og trastuzumab med eller uten annen HER2-rettet behandling. Det var ca. 80 % av pasienten som hadde fått HER2-rettet behandling med trastuzumab alene, mens ca. 18 % hadde fått trastuzumab i kombinasjon med pertuzumab. Resten hadde fått trastuzumab i kombinasjon med annen HER2-rettet behandling.

Andelen pasienter som har fått pertuzumab i KATHERINE avviker fra norsk klinisk praksis.

Legemiddelverket har konferert kliniske eksperter som sier at det er rimelig å anta at det er en vesentlig større andel i norsk klinisk praksis enn i KATHERINE som får tillegg av pertuzumab. Pertuzumab ble innført av Beslutningsforum for nye metoder 17.06.2019 til neoadjuvant og adjuvant behandling til pasienter med lymfeknutepositiv brystkreft (7).

I KATHERINE ble det gjort subgruppeanalyser basert på hvilken neoadjuvant HER2-rettet behandling pasienten hadde fått, hhv. «trastuzumab alene» (n = 1 196) vs. «trastuzumab i kombinasjon med annen HER2-rettet behandling» (n = 290). I subgruppen «trastuzumab i kombinasjon med annen HER2-rettet behandling» hadde flertallet av pasientene (94 %) fått pertuzumab. Subgruppeanalysene indikerer at det ikke er forskjell mellom de to subgruppene. Hasardratio (HR) for trastuzumabemtansin vs. trastuzumab i adjuvant behandling var hhv 0,49 (95 % KI, 0,37 – 0,65) og 0,54 (95 % KI, 0,27 – 1,06) for subgruppene «trastuzumab alene» og «trastuzumab i kombinasjon med annen HER2-rettet behandling». Få pasienter (n = 290) og få IDFS-hendelser (n = 37) gjør resultatene i subgruppen «trastuzumab i kombinasjon med annen HER2-rettet behandling» usikker og med bredt konfidensintervall. Subgruppeanalysene gir likevel støtte for at forskjellen mellom KATHERINE og norsk klinisk praksis i andel pasienter som får neoadjuvant pertuzumab, ikke forventes å påvirke overførbarheten av studiedata til klinisk praksis i særlig grad.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Det antas at trastuzumabemtansin vil doseres i tråd med anbefalingene i preparatomtalen i klinisk praksis, se kapittel 1.4.4.

Innsendt klinisk dokumentasjon

Intervensjon i KATHRINE-studien var trastuzumabemtansin.

I studien var planlagt dose for adjuvant trastuzumabemtansin 3,6 mg per kilo kroppsvekt hver tredje uke i 14 sykluser. Denne doseringen er i tråd med godkjent preparatomtale.

Det var 71,4 % av pasientene som fullførte alle 14 sykluser, og 77 pasienter (10,4 %) hadde en dosereduksjon til 3,0 mg/kg trastuzumabemtansin, og 29 pasienter (3,9 %) hadde en ytterligere dosereduksjon til 2,4 mg/kg (13).

Pasienter som avsluttet behandling med trastuzumabemtansin tidlig på grunn av bivirkninger fikk mulighet til å fullføre 14 sykluser studiebehandling med trastuzumab etter utprøvers vurdering. I studien var det 133 pasienter (18 %) som avsluttet behandling med trastuzumabemtansin tidlig, og 71 av disse gikk over til trastuzumab. Av disse 71 pasientene fullførte 63 pasienter totalt 14 sykluser adjuvant behandling.

Strålebehandling og endokrin behandling ble administrert i henhold til standarder på behandlingsstedet og studieprotokoll (10).

Innsendt helseøkonomisk modell

Intervensjon i modellen er trastuzumabemtansin.

Doseringen av trastuzumabemtansin er i basecase til Roche satt til 250,4 mg per syklus, som tilsvarer den observerte gjennomsnittlige dosen i KATHERINE-studien. Roche antar at hetteglass ikke deles mellom flere pasienter. Dette er mulig å endre til deling av hetteglass mellom pasienter i modellen.

Behandlingslengde for trastuzumabemtansin er i basecase til Roche satt til observert gjennomsnittlig behandlinglengde i KATHERINE-studien, dvs. 12,64 sykluser.

Legemiddelverkets vurdering

Dosering av trastuzumabemtansin i klinisk dokumentasjon og i modellen vurderes å være representativ for slik behandlingen antas å bli brukt i klinisk praksis.

For pasientene i trastuzumabemtasin-armen som byttet behandling til trastuzumab, er kostnadene for trastuzumab ikke inkludert i intervensjonsarmen i modellen. Dette antas imidlertid å ha lite å si for resultatene. Det var under 10 % av pasientene i trastuzumabemtansin-armen som byttet til trastuzumab etter hvert i løpet av studien.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

Nasjonalt handlingsprogram fra mai 2020 anbefaler at HER2-positive pasienter med lokalavansert brystkreft får neoadjuvant behandling med taksan, trastuzumab og pertuzumab. Etter kirurgi behandles pasientene videre med adjuvant trastuzumab og pertuzumab i totalt 12 måneder (3). Alle pasienter vil om de er lymfeknutepositive eller var lokalavanserte ved diagnose eller operasjon få behandling i totalt 1 år med trastuzumab og pertuzumab, de resterende mottar trastuzumab i totalt 1 år (3).

Inntil nylig var adjuvant behandling med trastuzumab alene etablert praksis for aktuell pasientgruppe, og var den behandlingen som var anbefalt i retningslinjene da metodevurderingen av trastuzumabemtansin startet. Legemiddelverket har derfor valgt trastuzumab som komparator i egen hovedanalyse.

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

Innsendt klinisk dokumentasjon

Komparator i KATHERINE-studien var intravenøs trastuzumab monoterapi.

I studien var planlagt dose for adjuvant trastuzumab 6 mg/kg kroppsvekt hver tredje uke i 14 sykluser, inkludert en loadingdose med trastuzumab 8 mg/kg kroppsvekt hvis det hadde gått mer enn 6 uker siden forrige trastuzumabdose i neoadjuvant behandling.

Det var 81 % av pasientene som fullførte alle 14 sykluser med trastuzumab. Det var ingen pasienter i trastuzumab-armen som reduserte dosen (13).

Strålebehandling og endokrin behandling ble administrert i henhold til standarder på behandlingsstedet og studieprotokoll (10).

Innsendt helseøkonomisk modell

Komparator i basecase i innsendt modell er trastuzumab monoterapi.

I tillegg er en scenarioanalyse med kombinasjonen pertuzumab og trastuzumab som komparator inkludert i modellen.

Doseringen av trastuzumab er i basecase til Roche satt til 484,12 mg i loading-syklus og 437,97 mg per vedlikeholds-syklus, som tilsvarer den observerte gjennomsnittlige dosen i KATHERINE-studien. Roche antar at hetteglass ikke deles mellom flere pasienter. Dette er mulig å endre til deling av hetteglass mellom pasienter i modellen. Behandlingslengde for trastuzumab er i basecase til Roche satt til observert gjennomsnittlig behandlingslengde i KATHERINE-studien, dvs. 12,70 sykluser.

Legemiddelverkets vurdering

Dosering av trastuzumab i klinisk dokumentasjon og i modellen vurderes å være representativ for slik behandlingen antas å bli brukt i klinisk praksis.

Trastuzumab er tilgjengelig i to administrasjonsformer, til intravenøs infusjon og til subkutan injeksjon. Effekten av trastuzumab er likeverdig ved subkutan og intravenøs administrering. I KATHERINE og i innsendt modell er det brukt intravenøs infusjon av trastuzumab. Trastuzumab som intravenøs infusjon

(Trazimera) er også førstevalg i gjeldende LIS-avtale for onkologipreparater, og er brukt i Legemiddelverkets basecase.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Tabellen under viser oversikt over resultatene fra den primære effektanalysen (25.07.2018) i KATHERINE studien. Det ble vist statistisk signifikant effekt på det primære endepunktet IDFS, og antallet pasienter uten hendelse etter 3 års oppfølging var henholdsvis 88,3 % i trastuzumabemtansin-armen og 77 % i trastuzumab-armen (HR 0,50; 95 % KI 0,39-0,64: $p < 0,0001$). Resultatene fra de sekundære endepunktene var generelt i overensstemmelse med resultatet fra IDFS med resultater i favør trastuzumabemtansin. Dataene er imidlertid umodne også for det primære endepunktet.

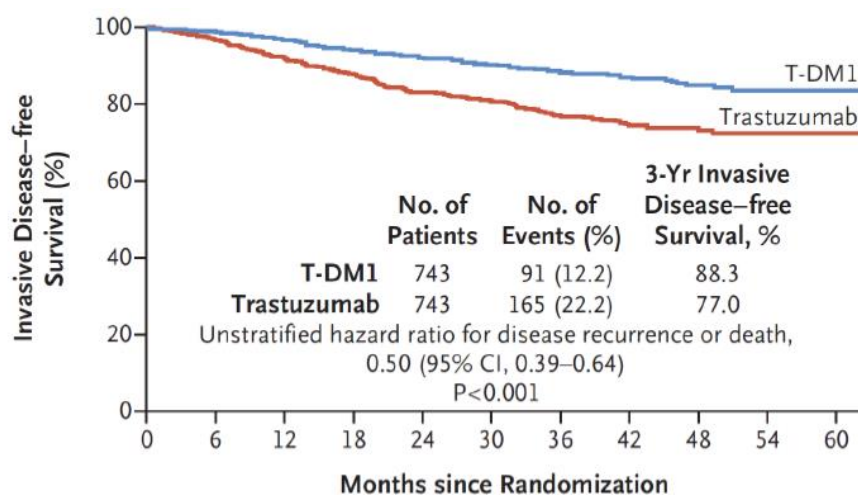
Tabell 6 Oversikt over effektresultater fra KATHERINE studien (datakutt 25.07.2018)

Endpoint	Kadcyla N=743	Herceptin N=743
Primary Efficacy Parameter		
iDFS		
Patients with event (%)	91 (12.2%)	165 (22.2%)
3-year event-free rate*	88.27	77.02
[95% CI]	(85.81, 90.72)	(73.78, 80.26)
Hazard Ratio**	0.50	
[95% CI]	(0.39, 0.64)	
p-value (log-rank)	<0.0001	
Secondary Efficacy Parameter		
iDFS-SPNBC		
Patients with event (%)	95 (12.8%)	167 (22.5%)
3-year event-free rate*	87.68	76.89
[95% CI]	(85.18, 90.18)	(73.65, 80.14)
Hazard Ratio**	0.51	
[95% CI]	(0.40, 0.66)	
p-value (log-rank)	<0.0001	
DFS		
Patients with event (%)	98 (13.2%)	167 (22.5%)
3-year event-free rate*	87.41	76.89
[95% CI]	(84.88, 89.93)	(73.65, 80.14)
Hazard Ratio**	0.53	
[95% CI]	(0.41, 0.68)	
p-value (log-rank)	<0.0001	
OS		
Patients with event (%)	42 (5.7%)	56 (7.5%)
5-year event-free rate*	92.09	86.79
[95% CI]	(89.44, 94.74)	(80.95, 92.63)
Hazard Ratio**	0.70	
[95% CI]	(0.47, 1.05)	
p-value (log-rank)	0.0848	
DRFI		
Patients with event (%)	78 (10.5%)	121 (16.3%)
3-year event-free rate*	89.69	83.01
[95% CI]	(87.37, 92.01)	(80.10, 85.92)
Hazard Ratio**	0.60	
[95% CI]	(0.45, 0.79)	
p-value (log-rank)	0.0003	

*3-year and 5-year rates derived from Kaplan-Meier estimates

**Estimated by Cox-regression. Due to stratum with <5 patients, table presents unstratified analyses for all endpoints.

Kaplan-Meier (KM) kurvene for IDFS i figuren under viste tidlig separasjon etter randomiserings-tidspunktet.



No. at Risk

T-DM1	743	707	681	658	633	561	409	255	142	44	4
Trastuzumab	743	676	635	594	555	501	342	220	119	38	4

Note: T-DM1 = Kadcyła

Figur 1 Kaplan-Meier kurver for IDFS fra KATHERINE studien (datakutt 25.07.2018)

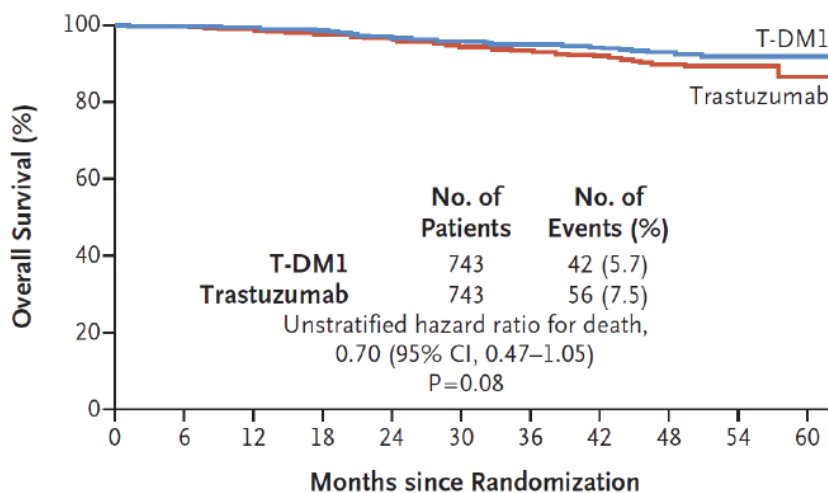
Majoriteten av pasientene som fikk registrert en IDFS-hendelse hadde fjernmetastase. Andelen med CNS-metastaser var høyere i trastuzumabemtansin-armen enn i trastuzumab-armen, mens andelen med fjernmetastaser utenfor CNS var lavere i trastuzumabemtansin-armen sammenliknet med trastuzumab-armen.

Tabell 7 Andel pasienter med ulike iDFS hendelser fra KATHERINE studien (datakutt 25.07.2018)

Endpoint	Kadcyla N=743 n (%)	Herceptin N=743 n (%)
Total Patients with iDFS Event	91 (12.2)	165 (22.2)
Category of iDFS Event: n (%)		
Distant recurrence - non CNS	34 (4.6)	86 (11.6)
Distant recurrence - CNS	44 (5.9)	32 (4.3)
Locoregional recurrence	8 (1.1)	34 (4.6)
Contralateral BC	3 (0.4)	10 (1.3)
Death without prior event	2 (0.3)	3 (0.4)

Subgruppeanalysene av iDFS viste at resultatene var konsistente.

Analysen av OS viste en svært liten separasjon av kurvene i favør trastuzumabemtansin etter 30 måneder, men dataene er svært umodne og ikke statistisk signifikant (HR 0,70; 95 % KI 0,47-1,05; p=0,0848).



No. at Risk

T-DM1	743	719	702	693	668	648	508	345	195	76	12
Trastuzumab	743	695	677	657	635	608	471	312	175	71	8

Figur 2 Kaplan-Meier kurver for OS fra KATHERINE studien (datakutt 25.07.2018)

Innsendt helseøkonomisk modell

Den helseøkonomiske modellen har seks helsestadier hvor data fra ulike kilder brukes for å gi overgangssannsynligheter mellom de ulike stadiene. Roche beskriver at data fra KATHERINE studien var

den primære kilden til kliniske data i modellen. I alle tilfeller er ITT populasjonen brukt. Hvordan effektdata er anvendt i modellen er beskrevet i kapittel 4.1.2 til 4.1.6.

Legemiddelverkets vurdering

KATHERINE er en åpen studie og vurderingen av det primære endepunktet IDFS er gjort av utprøver. Det primære endepunktet kan derfor være biased.

IDFS dataene er svært umodne. Det er høy grad av sensurering i de umodne IDFS dataene fra om lag 27 måneders oppfølging, men majoriteten av pasientene (ca. 70 % og 80 % i hhv komparator- og intervensjon-arm) er sensurert på grunn av manglende hendelse (dvs. tilbakefall/død).

Andelen tilbakefall var høyere i trastuzumab-armen sammenliknet med trastuzumabemtansin-armen. Majoriteten av tilbakefall var fjernmetastaser. Andelen IDFS som var fjernmetastaser i CNS var høyere i trastuzumabemtansin-armen enn i trastuzumab-armen, men totalt antall pasienter med CNS-metastaser i løpet av oppfølgingstiden var ikke signifikant forskjellig mellom de to armene (45 pasienter i trastuzumabemtansin-armen og 40 pasienter i trastuzumab-armen).

OS dataene er også svært umodne og med meget høy andel sensurerte pasienter fra om lag 27 måneder. Åpen studie uten blindet vurdering av IDFS, kombinert med umodne data for både IDFS og OS, gir stor usikkerhet i de relative effektestimaterne fra studien.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Flere pasienter i KATHERINE-studien (10) som fikk trastuzumabemtansin opplevde bivirkninger av høy grad, alvorlige bivirkninger, bivirkninger av grad 3 og bivirkninger som førte til seponering, sammenlignet med pasienter som fikk trastuzumab.

Bivirkninger av hvilken som helst grad var noe vanligere i trastuzumabemtansin-armen (98,8 %) enn i trastuzumab-armen (93,3 %), og 25,7 % av pasientene hadde bivirkninger i grad 3 eller høyere i trastuzumabemtansin-armen, sammenlignet med 15,4 % i trastuzumab-armen. De vanligste bivirkningene av grad 3 eller høyere var redusert antall blodplater (5,7 %) og hypertensjon (2,0 %) i trastuzumabemtansin-armen; og hypertensjon (1,2 %) og strålingsrelatert hudskade (1,0 %) i trastuzumab-armen.

Alvorlig bivirkninger forekom hos 94 pasienter (12,7 %) som fikk trastuzumabemtansin og 58 pasienter (8,1 %) som fikk trastuzumab.

Bivirkninger som førte til seponering av legemiddel forekom hos 133 pasienter (18,0 %) i trastuzumabemtansin-armen og 15 pasienter (2,1 %) i trastuzumab-armen. I trastuzumabemtansin-armen var de vanligste bivirkningene som førte til seponering av legemiddel: unormale laboratorieprøver (reduert antall blodplater (4,2 %), forhøyet bilirubinnivå i blodet (2,6 %), forhøyet nivå ASAT (1,6 %), forhøyet ALAT (1,5 %)), og redusert ejsjonsfraksjon (1,2 %).

En pasient i trastuzumabemtansin-armen som hadde redusert antall blodplater døde av en intrakraniell blødning som skjedde etter et fall. Andelen pasienter med blødning av grad 3 eller høyere var lik i trastuzumabemtansin-armen (0,4 %) og trastuzumab-armen (0,3 %).

Perifer sensorisk nevropati av hvilken som helst grad ble rapportert hos 138 pasienter (18,6 %) som fikk trastuzumabemtansin og 50 pasienter (6,9 %) som fikk trastuzumab; 103 av de 138 tilfellene (74,6 %) av sensorisk nevropati i trastuzumabemtansin-armen ble rapportert som løst ved tidspunktet for datakutt.

Økte aminotransferasenivåer av hvilken som helst grad forekom hyppigere i trastuzumabemtansin-armen (forhøyet ALAT hos 23,1 % av pasientene og forhøyet ASAT hos 28,4 %) enn i trastuzumab-armen (forhøyet ALAT hos 5,7 % av pasientene og forhøyet ASAT i 5,6 %).

Bekreftede hjertehendelser forekom hos 4 pasienter i trastuzumab-armen (0,6 %) og hos 1 pasient i trastuzumabemtansin-armen (0,1 %).

Tabell 8 Oppsummering av bivirkninger rapportert i KATHERINE-studien (10).

Table 2. Summary of Adverse Events in the Safety Population.*		
Event	Trastuzumab Group (N=720)	T-DM1 Group (N=740)
	<i>no. of patients (%)</i>	
Any adverse event	672 (93.3)	731 (98.8)
Grade ≥3 adverse event	111 (15.4)	190 (25.7)
Adverse event leading to death†	0	1 (0.1)
Serious adverse event	58 (8.1)	94 (12.7)
Adverse event leading to discontinuation of trial drug‡	15 (2.1)	133 (18.0)
Grade ≥3 adverse event that occurred in ≥1% of patients in either group		
Decreased platelet count	2 (0.3)	42 (5.7)
Hypertension	9 (1.2)	15 (2.0)
Radiation-related skin injury	7 (1.0)	10 (1.4)
Peripheral sensory neuropathy	0	10 (1.4)
Decreased neutrophil count	5 (0.7)	9 (1.2)
Hypokalemia	1 (0.1)	9 (1.2)
Fatigue	1 (0.1)	8 (1.1)
Anemia	1 (0.1)	8 (1.1)

* Listed are adverse events with an onset that occurred from the first dose of any trial treatment through 30 days after the final dose of trial treatment and adverse events with an onset in the follow-up period that were determined by the investigators to be related to the trial drug or trial procedure. Patients may have had more than one adverse event.

† One patient with a platelet count of 55,000 per cubic millimeter fell at home and died of an intracranial hemorrhage.

‡ The most common adverse event leading to discontinuation of the trial drug in the trastuzumab group was a decreased ejection fraction in 10 of 720 patients (1.4%). The most common adverse events leading to discontinuation of the trial drug in the T-DM1 group were a decreased platelet count in 31 of 740 patients (4.2%), an increased blood bilirubin level in 19 patients (2.6%), an increased aspartate aminotransferase level in 12 patients (1.6%), an increased alanine aminotransferase level in 11 patients (1.5%), peripheral sensory neuropathy in 11 patients (1.5%), and a decreased ejection fraction in 9 patients (1.2%).

Innsendt helseøkonomisk modell

I modellen har kostnader for alle bivirkninger av grad 3-4 fra KATHERINE blitt inkludert, se tabellen under. Tap av helserelevanter livskvalitet (nyttetap) ved bivirkninger er ikke inkludert i modellen.

Tabell 9 Bivirkninger av grad 3 eller høyere som er inkludert i modellen

Treatment	AE preferred term (MeDRA)	Occurrence of AE
Kadcyla		
	Platelet count decreased	42
	Peripheral sensory neuropathy	9
	Neutrophil count decreased	8
	Hypertension	5
	Anaemia	4
	Fatigue	4
	Vomiting	4
Trastuzumab		
	Ejection fraction decreased	4
	Left ventricular dysfunction	4

Legemiddelverkets vurdering

Trastuzumabemtansin gir høyere forekomst av bivirkninger enn trastuzumab, og dette bør reflekteres i den helseøkonomiske analysen. Kostnader for bivirkninger er omtalt i kapittel 4.1.6, og nyttetap knyttet til bivirkninger i kapittel 3.4.3.

3.4.3 Helsenytt/helsetap

Innsendt dokumentasjon

I KATHERINE ble helserelatert livskvalitet målt ved bruk av tre validerte verktøy: EQ-5D-3L (generisk instrument), EORTC QLQ-C30 (kreftspesifikt instrument) og EORTC QLQ-BR23 (brystkreftspesifikt instrument). Pasientene besvarte spørreskjemaene ved screening, ved behandlingssyklus 5 og 11, ved fullført/avsluttet adjuvant behandling og deretter etter ytterligere 6 og 12 måneder oppfølging. Svarprosenten var over 70 % ved alle målingene med spørreskjemaene EORTC QLQ-C30 og EORTC QLQ-BR23.

Målinger med EORTC QLQ-C30 viste at en høyere andel pasienter i trastuzumabemtansin-armen, sammenlignet med komparator-armen, rapporterte en forverring av klinisk betydning i «role function» (49 % vs. 41 %), nedsatt appetitt (38 % vs. 28 %), forstoppelse (47 % vs. 38 %), fatigue (66 % vs. 61 %), kvalme/oppkast (39 % vs. 30 %) og bivirkninger ved systemisk behandling (49 % vs. 36 %). På den annen side var det en høyere andel pasienter i trastuzumab-armen, sammenlignet med intervensjons-armen, som rapporterte en forverring av klinisk betydning for diaré (27 % vs. 22 %).

Innsendt helseøkonomisk modell

I modellen fra Roche er det brukt nyttevekter fra pasienter som besvarte EQ-5D-3L i KATHERINE. Den befolkningsbaserte britiske tariffen er brukt (14). Det er brukt samme nyttevekter i begge behandlingsarmer i basecase, og Roche har beregnet disse ved å slå sammen resultatene for de to behandlingsarmene i KATHERINE. nyttevekter per behandlingsarm kan også velges i modellen.

Nyttevekter for de metastatiske helsetilstandene er basert på data fra studiene CLEOPATRA (1. linje) og EMILIA (>2. linje), og er de samme nyttevektene som ble brukt i metodevurderingen av pertuzumab i adjuvant behandling (12). Nyttvekter fra andre kilder kan også velges i modellen. Nyttvekter som er benyttet i den helseøkonomiske analysen er vist i

Tabell 10.

Utviklingen av livskvalitetsvekter over tid i modellen er tatt hensyn til ved aldersjusterte nyttevekter.

Nyttetap relatert til bivirkninger ved behandling er ikke inkludert.

Tabell 10 Nyttvekter i basecase til Roche

Helsetilstand	Nyttevekt	Kilde
IDFS - på behandling	0,777	KATHERINE, EQ-5D (armene sammenslått)
IDFS - uten behandling	0,792	KATHERINE, EQ-5D (armene sammenslått)
Ikke-metastatisk tilbakefall	0,777	Antagelse (lik IDFS - på behandling)
Remisjon	0,792	Antagelse (lik IDFS - uten behandling)
Metastatisk tilbakefall 1. linje	0,773	CLEOPATRA, metodevurdering Perjeta adjuvant (12)
Metastatisk tilbakefall >2. linje	0,596	EMILIA, metodevurdering Perjeta adjuvant (12)

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er en styrke at livskvalitetsdata er hentet direkte fra KATHERINE, den samme kliniske studien som ligger til grunn for dokumentasjonen av relativ effekt. Bruk av EQ-5D med britiske tariffer er også i tråd med anbefalt standard for metodevurderinger (15). KATHERINE er imidlertid en åpen studie, og dette gir risiko for bias i de pasientrapporterte utfallsmålene.

EORTC QLQ-C30-resultatene fra KATHERINE viser at en betydelig høyere andel pasienter i trastuzumabemtansin-armen, sammenlignet med komparator-armen, rapporterte en klinisk relevant forverring av symptomer som nedsatt appetitt, forstoppelse, fatigue og kvalme/oppkast. Dette samsvarer med at trastuzumabemtansin gir kjemoterapi-relaterte bivirkninger og en hyppigere forekomst av bivirkninger sammenlignet med trastuzumab. Roche har imidlertid ikke inkludert redusert helserelatert livskvalitet (nyttetap) på grunn av bivirkninger i sitt basecase. Legemiddelverket mener dette er en svakhet i modellen, og etterspurte en oppdatert modell hvor nyttetap for de viktigste bivirkningene i KATHERINE var inkludert. På bakgrunn av dette leverte Roche en oppdatert modell som tok hensyn til redusert helserelatert livskvalitet relatert til de viktigste bivirkningene.

4 ØKONOMISK ANALYSE

I den økonomiske analysen sammenlignes trastuzumabemtansin med trastuzumab monoterapi i en kostnad per QALY-analyse (CUA).

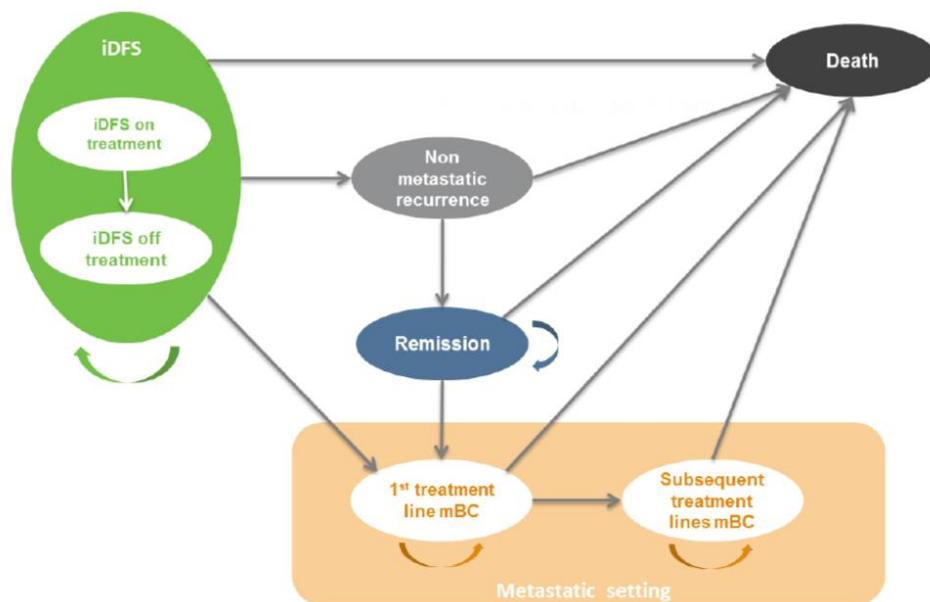
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

Modellbeskrivelse

Modellen er en oppdatert versjon av modellstrukturen som ble brukt i metodevurderingen av pertuzumab i adjuvant behandling av HER2-positiv tidlig brystkreft (12). En lignende modellstruktur er også publisert av Ward et al. og Attard et al. (16, 17)

Modellen er en Markov-modell med 6 helsetilstander:

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



Figur 3: visualisering av modellstrukturen

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

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

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

Pasientene kan dø fra enhver helsetilstand i modellen.

Kostnader og helseeffekter (nyttevekter) tilordnes separat for hver helsetilstand. Kostnader og nytte summeres per behandlingsarm for hver syklus i den angitte tidshorisonen. Sykluslengde i modellen er 1 måned.

Legemiddelverkets vurdering

Den innleverte helseøkonomiske modellen er publisert og har tidligere blitt anvendt i en metodevurdering av pertuzumab for adjuvant behandling av HER2-positiv tidlig brystkreft (12). Dette er ikke nødvendigvis ensbetydende med at modellen er god og transparent. Legemiddelverket mener at mye av utfordringen med innsendt modell er kompleksiteten i kildematerialet som danner input i modellen, i tillegg til at modellen har en kompleks struktur med mange helsetilstander. Viktige forutsetninger og parametere i modellen bygger på ulike kilder og eksterne studier som ikke er direkte overførbare til vår pasientpopulasjon, hvilket gjør grunnlaget for modellen usikkert. Legemiddelverket er derfor usikre på om modellen utgjør et bedre beslutningsgrunnlag enn en enklere partitioned survival modell, som er meget utbredt i forbindelse med helseøkonomiske analyser av kreftlegemidler.

På forespørsel fra Legemiddelverket har Roche levert en oppdatert modell for å kunne endre flere viktige forutsetninger enn hva som i utgangspunktet var mulig.

Modellen tar hensyn til effekten av behandling på overlevelse, sykdomsrelaterte symptomer og på behandlingsrelaterte bivirkninger. I Markov modeller estimeres overgangssannsynligheter eksplisitt, noe som vanligvis gir mulighet til å anslå plausibiliteten til for eksempel overlevelse etter progresjon. Lite bruk av «tunnel tilstander» reduserer modellkompleksiteten, men en viktig begrensning blir dermed at det ikke er mulig å bruke tidsavhengige overgangssannsynligheter i modellen – det er derfor ikke mulig å sette ulik prognose for pasienter som akkurat har hatt tilbakefall og pasienter som har hatt tilbakefall mange år tidligere.

4.1.1 Analyseperspektiv

Hovedanalysen til Roche er gjort i et utvidet helsetjenesteperspektiv der nytte og kostnader er diskontert med en diskonteringsrate på 4 % per år. Tidshorisonen er 51 år, noe som tilsvarer et livstidsperspektiv.

Legemiddelverkets vurdering

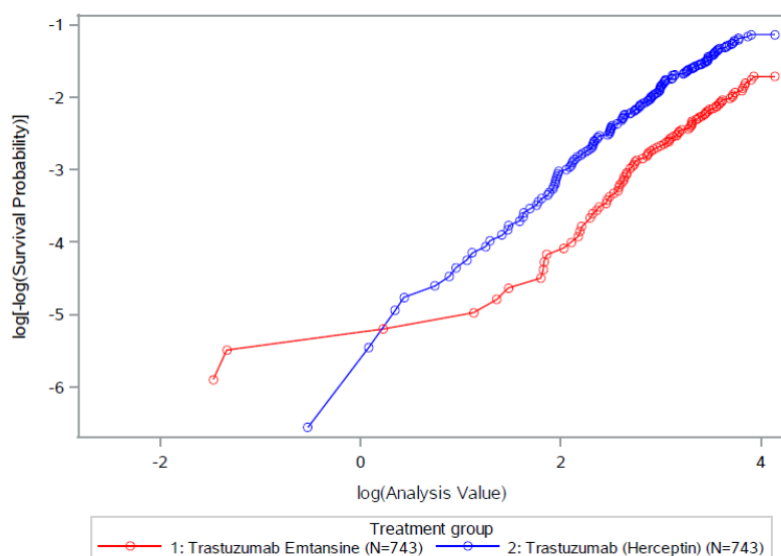
Analyseperspektivet og diskonteringsraten er i henhold til retningslinjene for legemiddeløkonomiske analyser (15). Legemiddelverket mener videre at sykluslengde på en måned er kort nok til å fange opp tidspunkt for hendelser (som for eksempel behandlingsavbrudd, eller tilbakefall). Tidshorisonten på 51 år er rimelig siden adjuvant behandling potensielt er kurativ behandling. I henhold til finansdepartementets Rundskriv R-109-2014(18), som omhandler prinsipper og krav ved utarbeidelse av samfunnsøkonomiske analyser, bør diskonteringsraten i samfunnsøkonomiske analyser reduseres til 3 % etter 40 år. I denne metodevurdering får en slik reduksjon i diskonteringsrate minimal betydning for resultatene, og Legemiddelverket har derfor ikke justert modellen til å inkludere 3 % diskonteringsrate etter 40 år.

Legemiddelverket godtar analyseperspektivet, tidshorisonten og diskonteringsratene

4.1.2 Ekstrapolering av invasiv sykdomsfri overlevelse (IDFS)

Parametrisering og ekstrapolering

Maksimum oppfølgingstid i KATHERINE var 62 måneder ved tidspunkt for datakutt. KM dataene for IDFS fra studien ble parametrisert for ekstrapolering utover oppfølgingstiden til maksimal tidshorisont på 51 år. Følgende parametriske funksjoner ble tilpasset: eksponentiell, Weibull, loglogistisk, lognormal, generalisert gamma og Gompertz. Disse funksjonene kunne velges direkte for hele kurveforløpet eller i kombinasjon med KM dataene fra KATHERINE som parametriske hale. Funksjonene ble tilpasset individuelt til hver behandlingsarm fordi Roche mente antagelsen om proporsjonal hasard (PH) var brutt. PH ble testet basert på logkumulativ hasards plott og om PH kunne antas å være klinisk plausibelt. Roche mente plottet viste at kurvene krysser hverandre og dermed bryter antagelsen om PH samt at det ikke er klinisk plausibelt å anta PH utover i hele tidshorisonten.



Figur 4 Logkumulativ hasardsplott for IDFS fra KATHERINE studien

Roche testet innvirkningen av å anta PH. PH-modellering av IDFS reduserer median og gjennomsnittlig IDFS for begge armene. PH-modellering reduserer inkrementell gjennomsnitt-IDFS for trastuzumabemtansin vs. trastuzumab, som vist i tabellen under.

Tabell 11 Resultater for median og gjennomsnitt IDFS fra KATHERINE studien med og uten PH modellering

Model Results, iDFS - NO proportional hazard assumption				
		KAD	H	KAD vs. H
Median iDFS in	Years	34.3	28.4	5.9
Mean iDFS in	Years	29.0	23.6	5.4
Model Results, iDFS - WITH proportional hazard assumption				
		KAD	H	KAD vs. H
Median iDFS in	Years	32.58	25.17	7.42
Mean iDFS in	Years	27.61	22.44	5.17

H: trastuzumab. KAD: trastuzumabemtansin

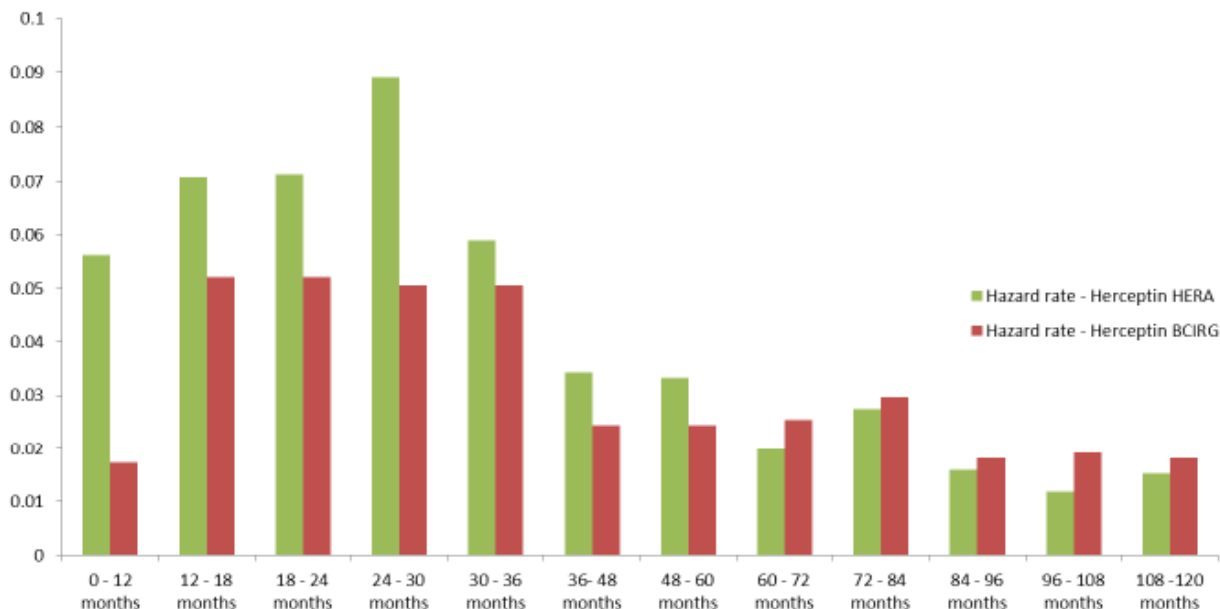
Roche valgte parametrisk funksjon for IDFS basert på de statistiske kriteriene AIC og BIC, visuell vurdering av kurvetilpasning og forventet langtids-IDFS basert på eksterne data. Roche valgte lognormal funksjon for begge armene fordi denne iht. AIC og BIC og Roche sin visuelle vurdering var best tilpasset. Tabellen under viser AIC og BIC for begge behandlingsarmene ved de ulike parametriske funksjonene.

Tabell 12 AIC og BIC verdier for IDFS

Parametric distribution	AIC		BIC	
	K arm	H arm	K arm	H arm
EXPONENTIAL	718.91 (1)	1105.56	723.52 (1)	1110.17
WEIBULL	720.52	1107.55	729.74	1116.77
LLOGISTIC	720.35	1104.06	729.57	1113.28
LNORMAL	725.23	1098.36 (1)	734.45	1107.58 (1)
GAMMA	722.49	1099.83	736.33	1113.67
GOMPERTZ	720.82	1107.56	730.04	1116.78

Justering for kurasjon og andel kurerte pasienter

Roche beskriver at ved å bruke lognormal funksjon over hele tidshorisonten, framkommer en betydelig underestimering av trastuzumab sammenliknet med BCIRG 006-studien (19) og HERA-studien (20) som har oppfølging i 10 år. Roche mener derfor at de ekstrapolerte kurvene fra KATHERINE studien må justeres for kurasjon. Roche henviser til metodevurderingen av pertuzumab adjuvant behandling hvor Legemiddelverket godtok en slik justering (12). Roche benytter årlige tilbakefallsrater for DFS fra BCIRG 006-studien og HERA-studien til å vise at tilbakefallsratene er høye i perioden fra randomisering til 36-48 måneder, for deretter å avta markant.



Figur 5 Årlige tilbakefallsrater (DFS) fra HERA og BCIRG 006. Kilde: Roche

Roche mener de har høy-kvalitets KM data for IDFS fra KATHERINE opp til median oppfølgingstid (omtrent 41 måneder) og setter derfor på en justering for kurasjon som øker lineært fra 41 måneder (3,5 år) opp til 95 % kurerte ved 120 måneder (10 år). Roche validerte justeringen av den modellerte komparator-armen fra KATHERINE ved å sammenlikne årlige tilbakefallsrater som modellen estimerer med BCIRG 006-studien og HERA-studien.

Varighet av effekt

Roche brukte data hovedsakelig fra BCIRG 006 (19), men også fra studiene HERA(20) og EMILIA (21) for å hevde forlenget varighet av mereffekt for trastuzumabemtansin sammenlignet med trastuzumab i den helseøkonomiske modelleringen. Mereffekten ble satt til å vare i 7 år (84 måneder) for deretter å avta lineært slik at risiko for tilbakefall er lik mellom armene fra 10 år (120 måneder).

Legemiddelverkets vurdering

Parametrisering av IDFS og justering for kurasjon

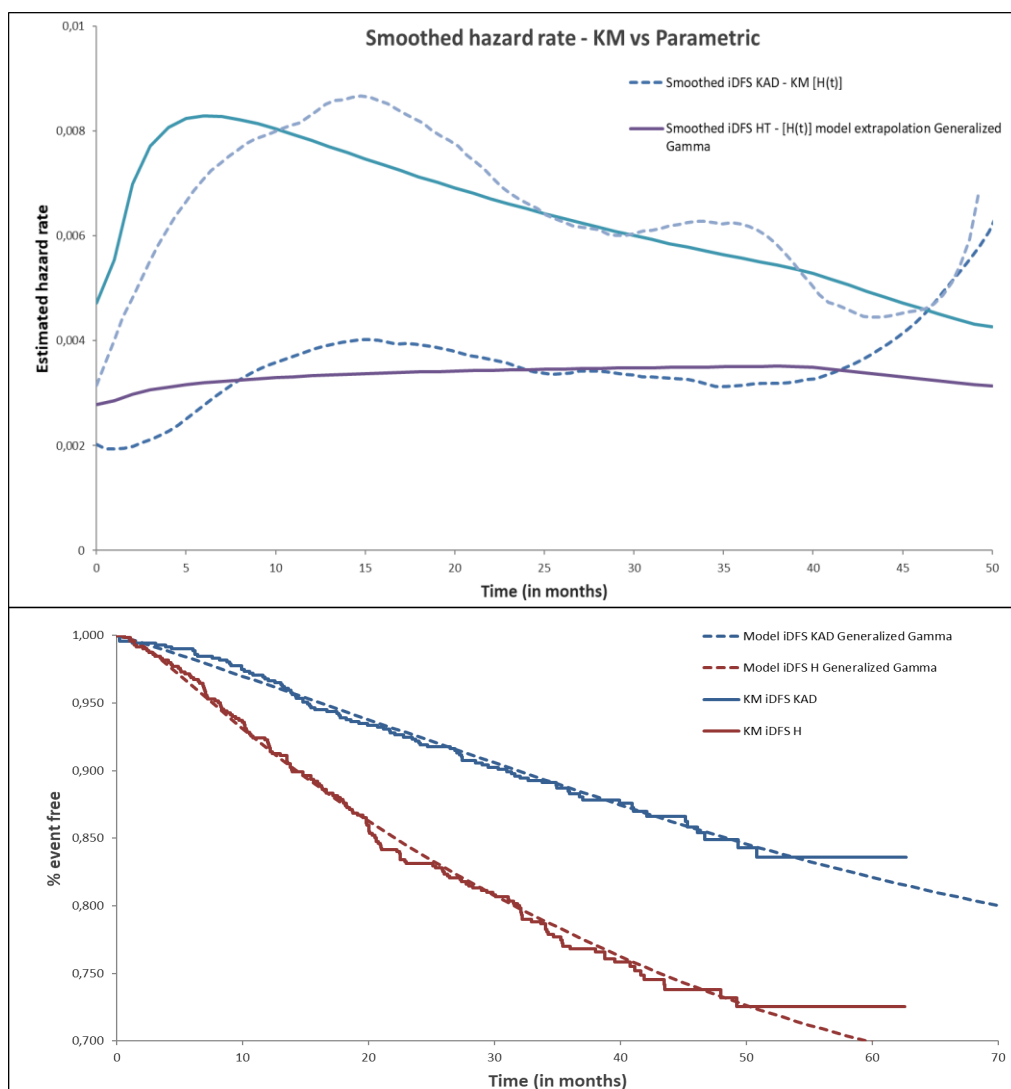
Det er åpenbart at antagelsen om PH har betydning for resultatet av den helseøkonomiske modellen siden tallene Roche viser tydelig indikerer at både median og gjennomsnittlig IDFS reduseres ved antagelse om PH, men i ulik grad for trastuzumabemtansin i forhold til trastuzumab. Selv om gjennomsnittlig inkrementell IDFS har en moderat nedgang ved PH modellering (fra 5,9 til 5,1 år), vil dette kunne gi store utslag over et livstidsperspektiv. Legemiddelverket mener logkumulativ hasardplott for IDFS viser at kurvene er parallelle, med unntak av at to datapunkter helt til venstre i plottet trekker trastuzumabemtansin-kurven mot venstre og gir kryssing. Legemiddelverket ba derfor om vurdering av PH ved test og plot av skalerte Schoenfeldresidualer for IDFS, samt mulighet for valg av PH modellering i den helseøkonomiske modellen. Legemiddelverket etterspurte også en sensitivitetanalyse av PH-testingen, ved å ekskludere de to datapunktene til venstre, for å teste om disse kan være «outliers» med

betydning for modellresultatet eller ikke. PH er heller ikke klinisk uplausibelt gitt at trastuzumab gis i begge behandlingsarmene. Plott av skalerte Schoenfeld residualer viser at effekt av behandlingsarm avtar på en lineær skala, og selv om den globale testen er ikke-signifikant (PH ikke kan forkastes) er testen for hormonreseptorstatus (HR+/HR-) signifikant. Legemiddelverket mener dermed at antagelsen om PH kan antas ikke å være oppfylt for behandling og velger individuell parametrisering av de to armene for IDFS, slik Roche også har gjort i innsendt analyse.

Ved kurvetilpasningen valgte Roche lognormal som basecase for begge armene. Valget er basert på best AIC og BIC for trastuzumab-armen. Lognormal er imidlertid dårlig tilpasset basert på AIC og BIC for trastuzumabemtansin, og AIC- og BIC-verdiene viser at andre funksjoner er bedre tilpasset for trastuzumabemtansin. Legemiddelverket kunne derfor ikke visuelt vurdere kurvetilpasning for de andre funksjonene og etterspurte derfor tilsvarende innzoomede kurver for alle funksjonene. Legemiddelverket etterspurte også en strukturert analyse av usikkerheten i de ulike funksjonene anvendt i ekstrapoleringen, nærmere bestemt:

- smoothed og unsmoothed hasardplott for KM data per behandlingsarm, og
- smoothed hasardplott for KM data med parametriske funksjoner i samme figur per behandlingsarm

Smoothed hasardplott viste tydelig hvilke parametriske funksjoner som hadde hasard av liknende form som dataene fra KATHERINE. Innzoomede KM plott med parametriske funksjoner og smoothed hasardplott for alle funksjonene er vist i Appendiks 1. Legemiddelverket mener generalisert gammafunksjon viser best tilpasning og velger denne for begge armene for parametrisering og framskrivning av IDFS som vist i figuren under. HasardsploTTene fra KATHERINE viser at et bifasisk forløp er passende (hasard øker initialt for deretter å avta).



Figur 6 Smoothed hasardsplott for IDFS med smoothed hasard fro generalisert gamma (øverst) og KM for iDFS med samme funksjon (nederst). Data fra KATHERINE.

Lognormal funksjon viser noe mindre god tilpasning, og Legemiddelverket tester denne i sensitivitetsanalyse. Det er imidlertid ikke entydig hvilket valg av parametrisering og framskrivning av IDFS som er mest plausibelt, og Legemiddelverket kan ikke utelukke at parametrisering med lognormal funksjon også kan være aktuell. Endring fra Roches valg (lognormal) til generalisert gamma har stor innvirkning på resultatet av analysen (øker IKER med ca. 140 000 NOK/QALY)

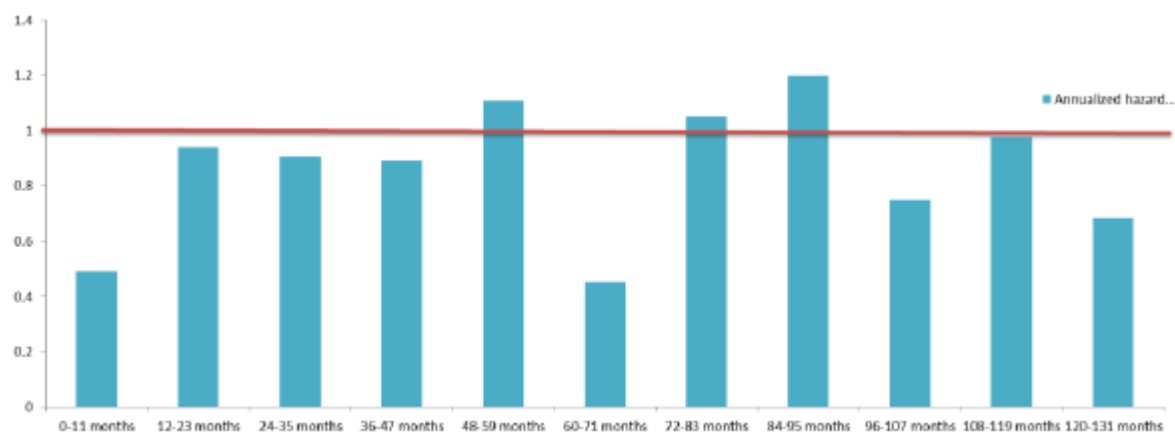
Legemiddelverket mener at å anta avtagende tilbakefallsrater etter en viss tid er klinisk plausibelt ved adjuvant behandling, men det er ikke mulig å fastslå hvor stor denne endringen er og når den eventuelt inntreffer. Smoothed hasardplott for IDFS per behandlingsarm viser at estimatene for tilbakefallsrisiko er høyere for trastuzumab-armen i forhold til trastuzumabemtansin-armen fram til omtrent 30-35 måneder for deretter å nærme seg for trastuzumabemtansin (figur 6 øvre panel). Roche hevder de har høykvalitets

KM data til om lag 41 måneder. Legemiddelverket mener imidlertid at den markante sensureringen ifra ca. 28 måneder gjør at det er sparsomt med data etter dette tidspunktet, og at man derfor ikke kan hevde dette. Data fra både BCIRG 006 og HERA viser også avtagende tilbakefallsrate ved 30-36 måneder (figur 5). Legemiddelverket mener justering for kurasjon i modellen skal starte etter 3 år (36 måneder) da det er rundt dette tidspunktet at endringen i tilbakefallsrate skjer, som vist i figur 5 og 6. Anslagene er usikre. Legemiddelverkets endring har relativt liten innvirkning på resultatet av analysen.

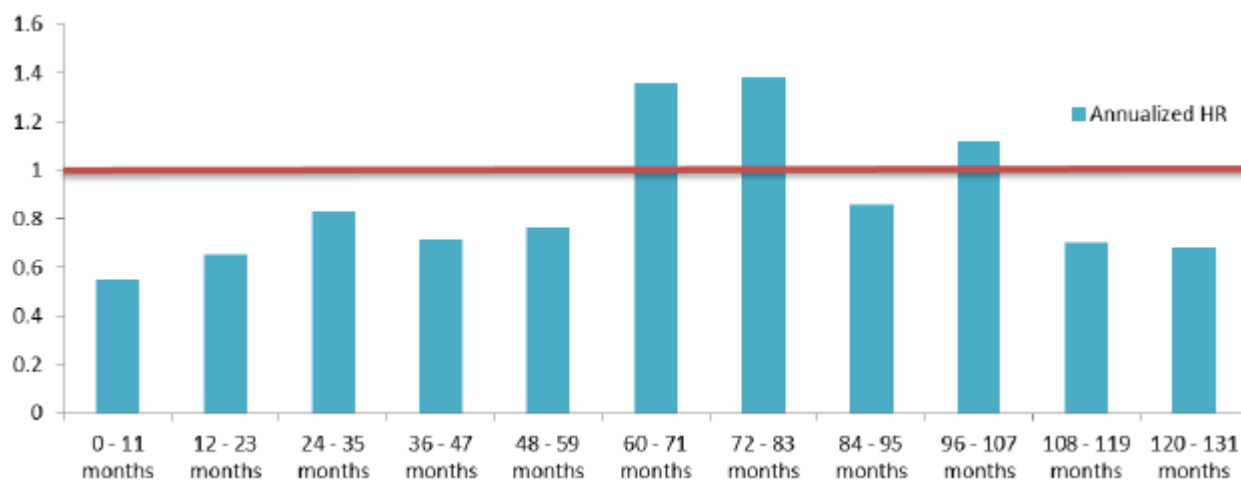
Varighet av trastuzumabemtansin mereffekt

Legemiddelverket mener det er rimelig å anta at mereffekten av trastuzumabemtansin ikke vedvarer ut hele tidshorizonten, men å anslå når effekten starter å avta og med hvilken hastighet effekten avtar og eventuelt er borte, er usikkert. I opprinnelig innsendt dokumentasjon bruker Roche EMILIA (21) og langtidsdata fra BCIRG-006 og HERA til støtte for sin antagelse om varighet av mereffekt.

Legemiddelverket mener at hverken EMILIA (metastatisk brystkreft) eller HERA (50 % behandlingsbytte) er gode kilder som støtte for en slik vurdering. I tillegg er begge disse to studiene og BCIRG-006, studier hvor det ikke er HER2-rettet terapi i begge armer, slik som i KATHERINE, og den inkrementelle forskjellen i effekt er dermed ikke helt sammenliknbar. Årlig HR fra både HERA og BCIRG-006 viser at fra om lag 4 år og framover til 10 år er HR svært varierende både over, tilnærmet lik og under 1, som vist i figurene under.



Figur 7 Årlig HR over tid for 1 års behandlingstid trastuzumab+kjemoterapi vs. kjemoterapi alene i HERA. Kilde: Roche



Figur 8 Årlig HR over tid for trastuzumab+kjemoterapi vs. kjemoterapi i BCIRG 006. Kilde: Roche

I løpet av utredningen har Roche supplert med oppdaterte data fra studien APHINITY. Fra denne studien, som sammenlignet pertuzumab + trastuzumab + kjemoterapi med trastuzumab + kjemoterapi i adjuvant behandling av HER2-positiv tidlig brystkreft, er IDFS-resultater etter 6 års oppfølging nylig gjort kjent. Resultatene for IDFS ved 6 år (74,1 måneder median oppfølgingstid) viser forbedret HR sammenlignet med IDFS-resultater ved 4 år, både i ITT-populasjonen og i subgruppen med lymfeknutepositive (N+) pasienter. I N+-populasjonen er HR redusert fra 0,77 (95 % KI: 0,62 – 0,96) ved 4 år til 0,72 (95 % KI: 0,59 – 0,87) ved 6 år.

Legemiddelverket finner imidlertid ikke støtte for at mereffekten av trastuzumabemtansin vedvarer i nærmere 10 år. Legemiddelverket velger derfor å benytte samme antagelser som i metodevurderingen av pertuzumab adjuvant behandling og setter mereffekten av trastuzumabemtansin til å vare i 4 år for deretter å avta lineært til 7 år. Vurderingen er meget usikker og endringen har stor innvirkning på resultatet av analysen (øker IKER med ca. 75 000 NOK/QALY).

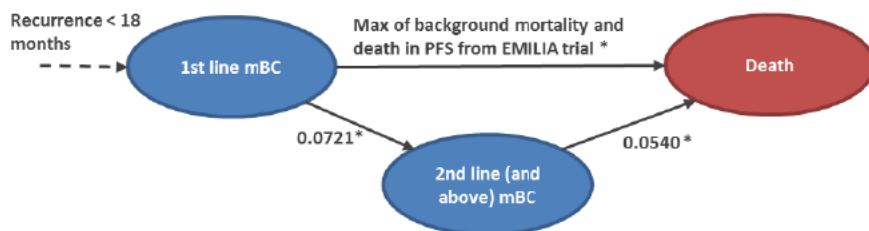
4.1.3 Type tilbakefall

Roche viser til oversikt over type tilbakefall fra KATHERINE studien, hvor det er høyere andel fjernmetastaser i trastuzumabemtansin-armen enn i trastuzumab-armen, se Tabell 7. Roche skiller tilbakefall i modellen i tidlige (før 18 måneder) og sene (etter 18 måneder). Roche begrunner dette med at pasienter som får tilbakefall under eller rett etter adjuvant behandling har en dårligere prognose, trolig på grunn av mer aggressiv kreftsykdom, enn de som får tilbakefall på et senere tidspunkt. Roche viser til postprogresjonsoverlevelse (PPS) fra HERA som støtte for å dele i tidlige og sene tilbakefall.

Tidlige tilbakefall (innen 18 måneder)

I sitt basecase i modellen antar Roche at alle tidlige tilbakefall er metastatiske, dvs. 100 % i begge armene, for å korrigere for dårligere overlevelsesprognose for disse pasientene. Overlevelsesestimater for pasienter som får fjernmetastase innen 18 måneder fra behandlingsstart er hentet fra EMILIA studien, hvor dataene er sammenslått for begge behandlingsarmene. Data for 118 pasienter fra raskt-

progredierende pasienter i EMILIA anvendes for å estimere overgangssannsynligheter i modellen som vist under.



Figur 9 Månedlige overgangssannsynligheter ved tidlige tilbakefall (før 18 måneder)

Andeler tidlige tilbakefall og overgangssannsynlighet for disse pasientene inngår i modelleringen av totaloverlevelse, se 4.1.4.

Sene tilbakefall (etter 18 måneder)

Andel pasienter med metastatisk og ikke-metastatisk tilbakefall ved sene tilbakefall er hentet fra KATHERINE som vist under.

<u>POST early relapser (after 18 months)</u>	Kadcyla	Herceptin	
Proportion of metastatic recurrence	89.36 %	73.42 %	
Proportion of non-metastatic recurrence	10.64 %	26.58 %	

Figur 10 Andel pasienter med metastatisk/ikke-metastatisk tilbakefall etter 18 måneder

Overgangssannsynlighetene hentes fra eksterne kilder. Andeler, behandling og overgangssannsynligheter inngår i modelleringen av totaloverlevelse og er beskrevet videre under avsnitt 4.1.4.

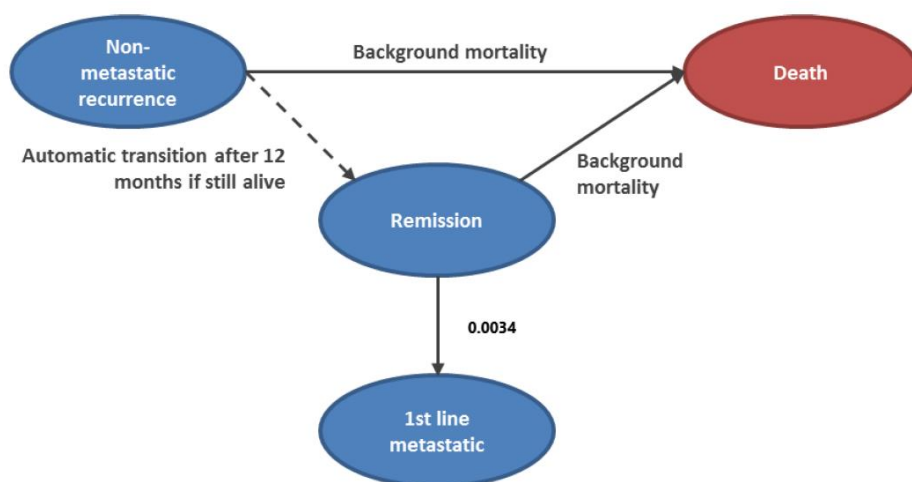
Ikke-metastatiske tilbakefall (etter 18 måneder)

Pasienter som får et ikke-metastatisk (lokoregionalt, kontralateralt) tilbakefall vil få ett års behandling og deretter gå inn i helsestadiet remisjon. Etter et ikke-metastatisk tilbakefall antas det i modellen at påfølgende tilbakefall er metastatisk. Overgangen fra remisjon til metastatisk tilbakefall modelleres med input fra to kilder, studien til Hamilton et al (22) eller de Bock et al (23). Roche transformerte median tid til progresjon fra Hamilton et al (7,6 år) til en månedlig overgangssannsynlighet på 0,76 %, og antar dermed konstant tilbakefallsrate over tid estimert ved hjelp av eksponentiell distribusjon. Roche hevder populasjonen i studien til Hamilton et al er for ulik populasjonen i KATHERINE til å være representativ. Roches basecase er derfor basert på de Bock et al som via en beregning gir en månedlig overgangssannsynlighet på 0,0034 basert på estimater vist i tabellen under.

Tabell 13 Tall for beregning av overgangssannsynlighet basert på de Bock et al (Kilde: Roche CUA modell)

Event calculation - Remission --> mBC	
Time period years	612.00
Lifetime mBC hazard rate, estimated from IDFS extrapolation in the model	0.37
HR from de Bock et al	3.64
Life time of mBC from remission (0.37*3.64)	1.3468
Life time probability ($1 - e^{-1.34}$)	0.738154
Modelled probability of going from remission to 1st line mBC	0.746
Competing risk adjusted transition probability	0.0034

Under vises overgangssannsynlighetene etter ikke-metastatisk tilbakefall i innsendt modell fra Roche. Roche inkluderte bakgrunns mortalitet når pasientene er i IDFS, remisjon eller ikke-metastatisk tilbakefall.



Figur 11 Oversikt over månedlig overgangssannsynlighet etter ikke-metastatisk tilbakefall

Metastatiske tilbakefall (etter 18 måneder)

Overgangssannsynlighetene etter metastatisk tilbakefall er omtalt i kapittel 4.1.4.

Legemiddelverkets vurdering

Tidlige tilbakefall

Det var høyere andel fjernmetastaser i trastuzumabemtansin-armen enn i trastuzumab-armen uavhengig av om tilbakefallene skjedde tidlig eller sent. Det var også høyere andel CNS metastaser i trastuzumabemtansin-armen enn i trastuzumab-armen. Kliniske eksperter er enige i at tidlige tilbakefall er forbundet med mer aggressiv sykdom, men påpeker samtidig at grensen på 18 måneder og antagelsen om at alle tidlige tilbakefall er metastatiske er en forenkling. Legemiddelverket ba om modellering av tidlige tilbakefall basert på andeler observert i KATHERINE studien per behandlingsarm og bruker disse andelenes i sin hovedanalyse som vist under.

Tabell 14 Fordeling tidlige tilbakefall

Tidlige tilbakefall (opptil 18 mndr)	trastuzumabemtansin	trastuzumab
Andel metastatiske tilbakefall	87 %	74 %
Andel ikke-metastatiske tilbakefall	12 %	26 %

Overgangssannsynlighetene er basert på EMILIA og Legemiddelverket bruker disse.

Ikke-metastatiske tilbakefall

Beregningen basert på de Bock et al (23) er usikker og ikke nødvendigvis representativ for KATHERINE data. Andelen pasienter som antas å få metastatisk brystkreft (mBC) på et senere tidspunkt i livet etter et ikke-metastatisk tilbakefall er høy (74.6 %, tilsvarende en overgangssannsynlighet per måner på 0,0034) i innsendt modell fra Roche. Legemiddelverket spurte kliniske eksperter om anslag på dette, og de angir om lag 50 % eller noe mindre, men påpeker at anslag for dette er svært usikkert og det mangler kliniske data. I metodevurderingen av pertuzumab i adjuvant behandling ble andelen som fikk mBC etter remisjon estimert til 47 %, og den antas å kunne være noe høyere for populasjonen aktuell for trastuzumabemtansin. I mangel av kliniske data for den aktuelle pasientpopulasjonen mener Legemiddelverket innspillene fra kliniske eksperter virker å være mest plausible. Legemiddelverket endrer derfor denne andelen i sin hovedanalyse til 49 %, noe som gir en overgangssannsynlighet på 0,0016 fra helsetilstanden remisjon til mBC (12). Anslagene er meget usikre. Reduksjon i overgangssannsynlighet per måned fra remisjon til mBC øker IKER med ca. 25 000 NOK/QALY.

4.1.4 Totaloverlevelse (OS)

Roche mener overlevelse etter progresjon vil se annerledes ut i norsk klinisk praksis enn det som ble observert i KATHERINE studien, delvis fordi behandlingen vil være annerledes enn i studien. Overlevelse etter fjernmetastase har derfor blitt estimert basert på aktuell behandling en pasient med mBC ville få i dag og justert til markedet i Norge, og ikke direkte fra KATHERINE.

Roche modellerer overlevelse ved førstelinjebehandling av mBC etter hhv. tidlige og senere tilbakefall, og ved andrelinjebehandling av mBC. For de tidlige tilbakefallene modellerer Roche ulike førstelinjebehandlinger avhengig av hva som ble gitt i adjuvant behandling, mens for de senere tilbakefallene ble det antatt at førstelinjebehandlingene er lik uavhengig av hva som ble gitt adjuvant, som vist under.

Tabell 15 Oversikt over påfølgende behandling og markedsandel

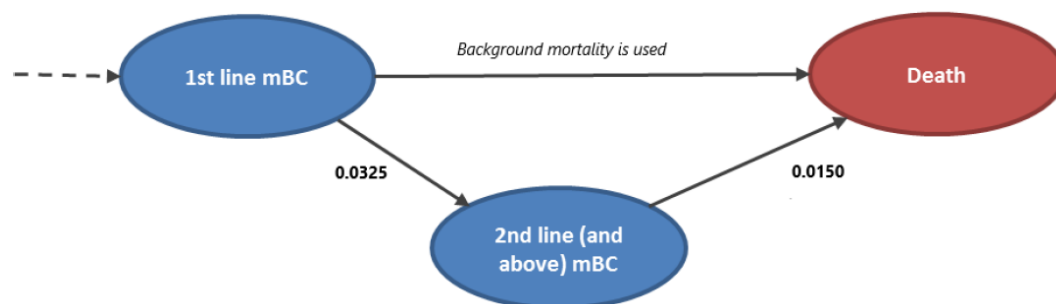
Pasienter med tidlig tilbakefall (<18 mndr)	1.linje mBC behandling	Andel
trastuzumabemtansin-armen	pertuzumab + trastuzumab + docetaxel	95 %
	trastuzumab + docetaxel	5 %
trastuzumab-armen	trastuzumab + docetaxel	65 %
	trastuzumabemtansin	44 %
Pasienter med senere tilbakefall (>18 mndr)	1.linje mBC	Andel
begge armer	pertuzumab + trastuzumab + docetaxel	95 %
	trastuzumab + docetaxel	5 %
	Kjemoterapi	0 %
Progresjon etter 1.linje	2.linje mBC behandling	Andel
begge armer	trastuzumabemtansin	100 %

Risiko for progresjon og død ble ekstrapolert basert på tilgjengelige effektdata fra andre studier som vist i tabellen under. KM data fra disse kildene ble ekstrapolert med eksponentiell funksjon for å forenkle modellen, og Roche mener estimatene er i godt samsvar med KM estimatene selv om eksponentiell funksjon ikke var den best tilpassede. Tabellen under viser sammenlikning med KM data fra de studiene som ble anvendt for overlevelsesestimater og overgangssannsynligheter.

Tabell 16 KM estimater og ekstrapolerte estimater for post-progresjons overlevelse

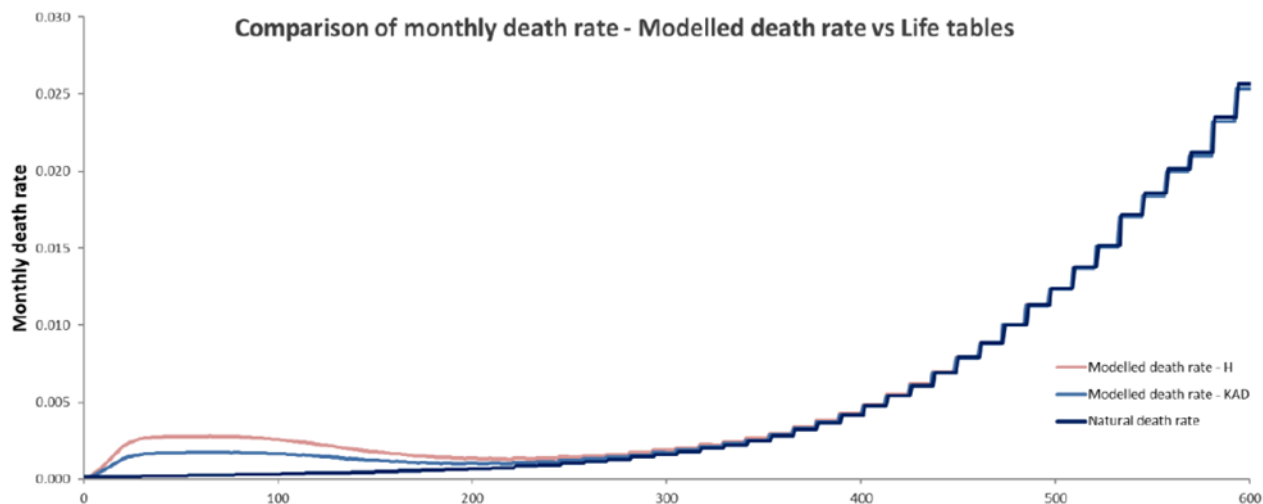
Months	KM estimates	Exponential extrapolation	Data source
PFS – Pertuzumab	28.0	28.4	CLEOPATRA
PFS – trastuzumab	20.8	21.1	CLEOPATRA
PFS – chemotherapy	14.9	15.6	M77001
PPS – Pertuzumab	29.9	30.7	CLEOPATRA
PPS – trastuzumab	26.2	24.1	EMILIA
PPS – chemotherapy	13.9	15.3	M77001

Overgangssannsynlighetene er de samme i både intervensjon og komparatorarmen, og Roche antar dermed samme overlevelse etter metastatisk progresjon uavhengig av tidligere adjuvant behandling. Dette antas dermed å ha lite å si for modellens resultat. Månedlige overgangssannsynligheter er vist i figuren under.



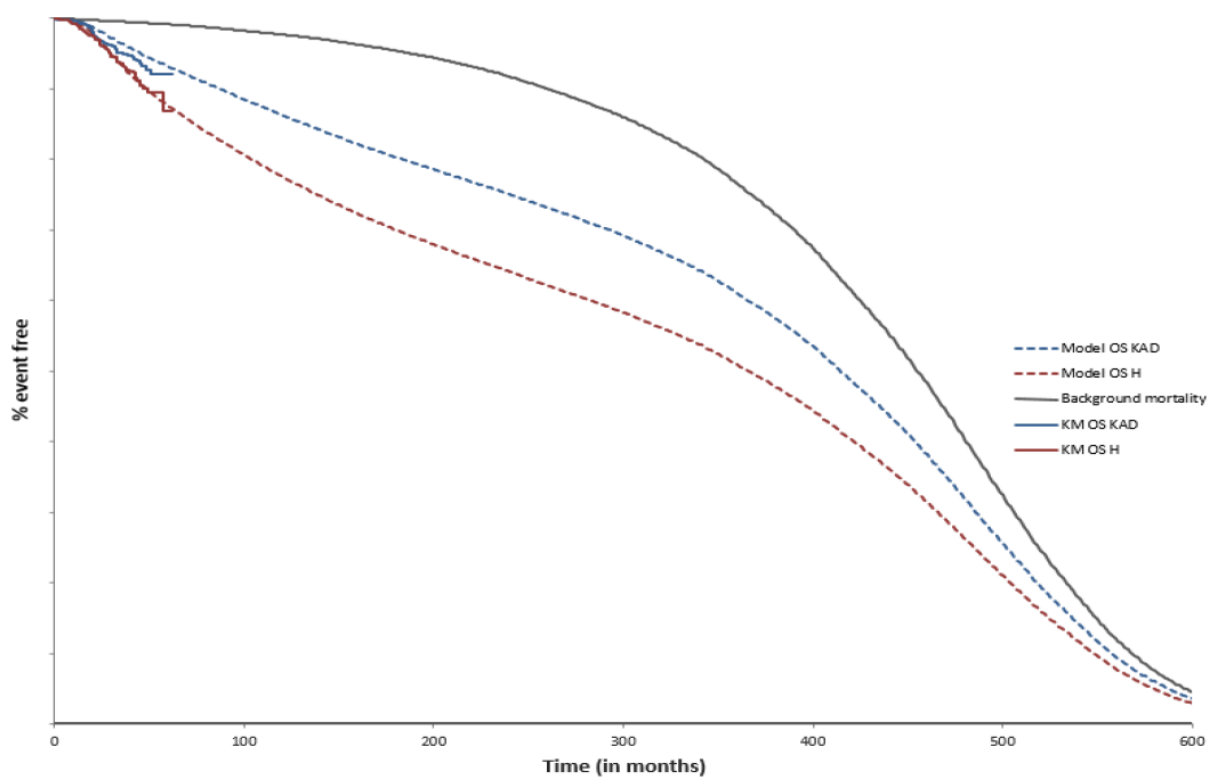
Figur 12 Overgangssannsynligheter i metastatisk tilstand

Videre ble OS modellert ved å estimere risikoen for død i hvert helsestadium i modellen og er som vist under, alltid høyere enn den generelle bakgrunnsdødeligheten.



Figur 13 Sammenlikning av modellert dødelighet og bakgrunnsdødelighet

I figuren under sammenliknes modellens estimerte OS med de umodne KM dataene for OS fra KATHERINE.



Figur 14 OS kurver sammenlikning av modellerte kurver med KM data fra KATHERINE

Modellert OS er altså basert på en rekke eksterne datakilder, og sammensatt av overgangssannsynligheter fra helsetilstandene IDFS, ikke-metastatisk tilbakefall, remisjon, førstelinje mBC, andrelinje og senere mBC, førstelinje tidlig tilbakefall og andrelinje tidlig tilbakefall. Roche hevder at modellert OS samsvarer godt med KM dataene for OS fra KATHERINE, se tabellen under.

Tabell 17 Andel pasienter i live ved ulike tidspunkt sammenliknet med KM data for OS fra KATHERINE

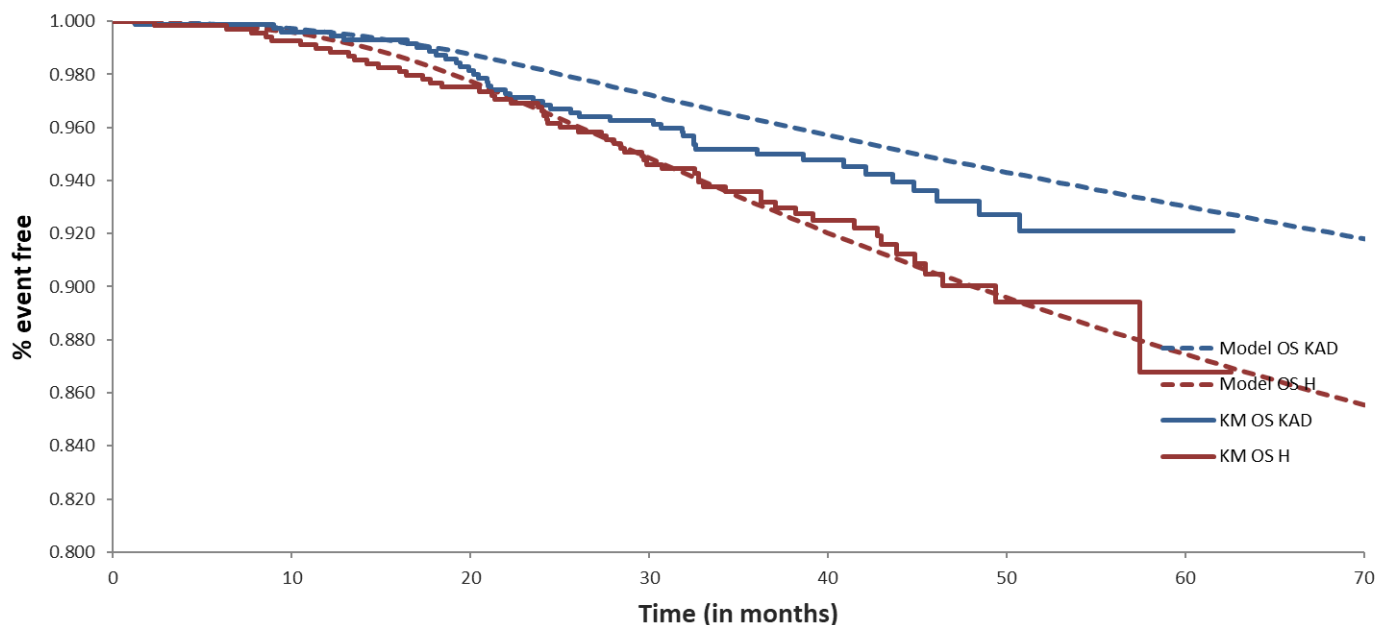
Analysis	12 months	24 months	30 months	36 months	48 months	60 months	72 months	120 months
KATHERINE Kadcyła KM data ITT pop.	99%	97%	96%	95%	93%	92%	-	-
KATHERINE trastuzumab KM data ITT pop.	99%	97%	95%	93%	89%	87%	-	-
Modelled OS – Kadcyła ITT pop.	100%	98%	97%	96%	95%	93%	92%	86%
Modelled OS – trastuzumab ITT pop.	99%	97%	95%	93%	90%	88%	85%	78%
Modelled OS – APHINITY trastuzumab Node positive pop.	99%	97%	98%	97%	96%	95%	94%	88%
CTNeoBC pooled analysis	98%	92%	90%	87%	83%	79%	75%	65%

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket anvender de samme overgangssannsynlighetene ved metastatiske tilbakefall som i innsendt modell fra Roche, men påpeker at overgangssannsynlighetene også her er basert på eksterne data og usikre. De er de samme som ble brukt i metodevurderingen av pertuzumab i adjuvant behandling.

Legemiddelverket mener modelleringen av OS er komplisert og gir minst like stor usikkerhet som om OS dataene fra KATHERINE hadde blitt brukt direkte.

Under vises KM kurver fra KATHERINE og de modellerte OS kurvene fra innsendt basecase fra Roche. Legemiddelverket mener modelleringen til Roche overestimerer OS i trastuzumabemtansin-armen, men er bedre tilpasset trastuzumab-armen. Selv om de prosentvise avvikene mellom modellert OS og KM-basert OS er numerisk små, vil dette gi store utslag gjennom hele modellens tidshorisont.



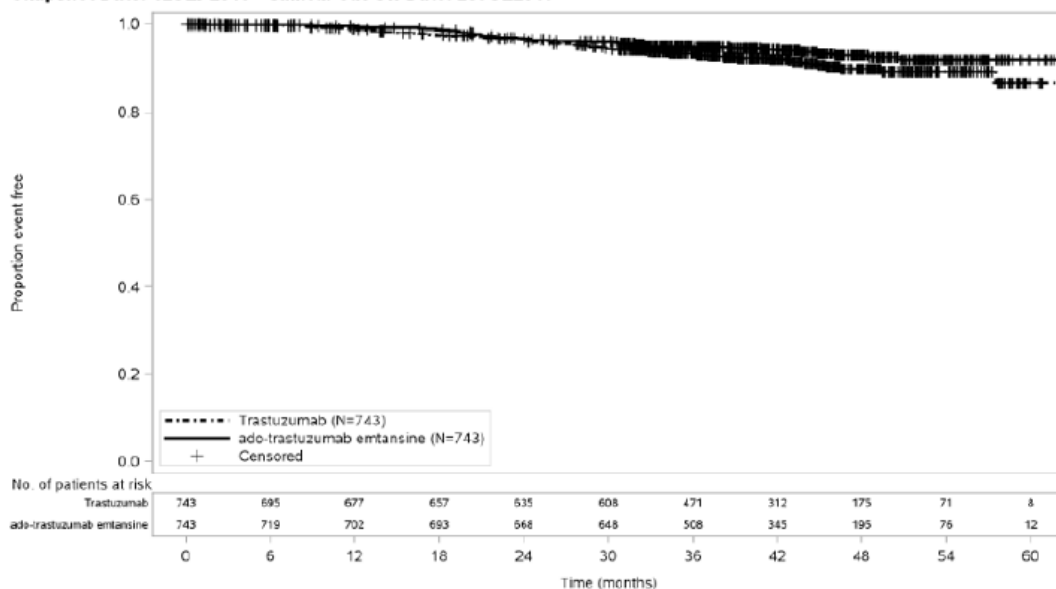
Figur 15 KM kurver for OS fra KATHERINE og estimerte OS kurver fra CUA modellen

KM dataene fra studien viser en svært marginal mereffekt for intervensjonen og meget høy grad av sensurering fra om lag 27 måneder. Dataene utover dette er dermed svært usikre, som vist i figuren under. Utfra modellerte kurver (figur 16) ser det også ut til at meroverlevelse i trastuzumabemtansin-armen øker over tid selv innenfor studieoppfølgingstiden, og at økningen starter omtrent når usikkerheten i KM dataene øker pga. høy grad av sensurering (figur 17). KM dataene fra KATHERINE viser svært marginal mereffekt for trastuzumabemtansin, og Legemiddelverket mener Roche sin modellering overestimerer relativ OS, og at man mangler mulighet til å justere den inkrementelle OS i modellen.

Kaplan-Meier Plot of Overall Survival (Months), Randomized Patient Population

Protocol: BO27938 Status: FINAL

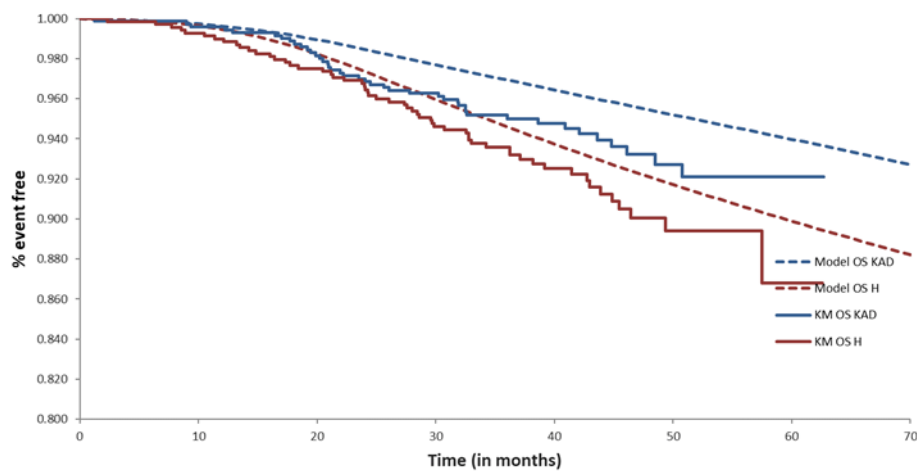
Snapshot Date: 12SEP2018 Clinical Cut-Off Date: 25JUL2018



Program: root/clinical_studies/ROS304020/CDPT3519/BO27938/data_analysis/CSR_INTERIM_ADHOC5/prod/program/PR5197_g_ef_km.sas
 Output: root/clinical_studies/ROS304020/CDPT3519/BO27938/data_analysis/CSR_INTERIM_ADHOC5/prod/output/PR5197_g_ef_km_OS_IT.pdf 03MAV2019 13:36

Figur 16 KM kurver for OS fra KATHERINE (kilde EPAR)

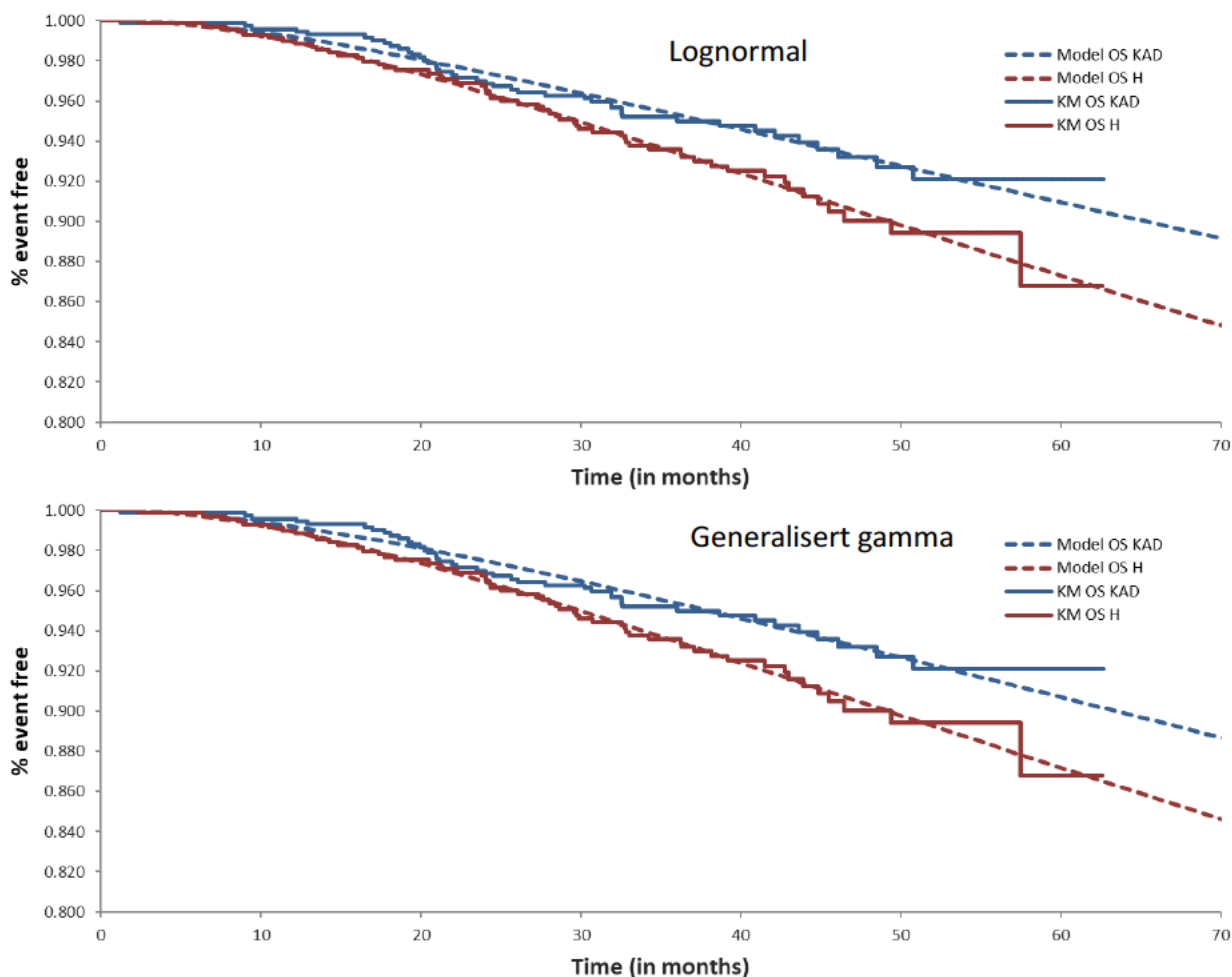
Legemiddelverket ba om ekstrapolering av OS fra studien direkte eller justeringer i modellen slik at modellert OS stemmer bedre overens med studiedataene. Roche gav muligheten til å justere OS i modellen ved å endre andeler tidlige tilbakefall slik at andelene var i overenstemmelse med KATHERINE dataene. Dette gir en visuelt sett dårligere tilpasning av begge armene til KM dataene, og hvor begge armer blir overestimert, som vist under.



Figur 17 OS kurver fra modellen med KM data fra KATHERINE og tidlige tilbakefallsandeler fra KATHERINE

Disse endringene har mindre innvirkning på modellens resultat fordi modelleringen er gjort slik at den observerte økningen i inkrementell OS som modelleringen gir kun forskyves framover i tid og ikke reduseres gjennom hele tidshorizonten. I Roche sitt basecase med LIS pris gir dette en økning i IKER på 20 000 NOK, men i Legemiddelverkets hovedanalyse, som inkluderer de andre endringene beskrevet, øker IKER med om lag 130 000 NOK. Dette viser at modelleringen er følsom for endringer. Modellen gir imidlertid ikke mulighet for å vurdere fullt ut betydningen av inkrementell OS-gevinst.

Roche leverte en svært forenklet modell hvor OS er parametrisert og framskrevet basert på KM-data fra KATHERINE samt AIC/BIC verdier for de ulike parametriske funksjonene. Figuren under viser tilpasningen med lognormal (best tilpasset ihht AIC/BIC) og generalisert gamma (dårligst tilpasset ihht AIC/BIC). Figuren illustrerer at selv med dårligst tilpassede funksjon, er tilpasningen bedre enn Roche sin modellering.



Figur 18 OS fra KATHERINE parametrisert med lognormal (øverst) og generalisert gamma (nederst)

Roche beskriver at opprinnelig OS-modellering faktisk gir lavere inkrementell OS enn både lognormal og loglogistisk funksjon som vist i tabellen under. Legemiddelverket er enig i det, men hvilken parametris

funksjon som legges til grunn avgjør størrelsen på OS gevinsten. Eksempelvis vil generalisert gamma gi delta (Δ) OS på 6,4 % ved 300 måneder noe som er vesentlig mindre enn i Roche sin modell.

Tabell 18 Ekstrapolert OS med opprinnelig Roche modell eller parametrisk funksjon, kilde Roche

60 Months	KAD	HT	Delta (Δ)
Parametric distributions: Lognormal	0.90949649	0.872870401	3.66%
Parametric distributions: Log-logistic	0.903731015	0.864772382	3.90%
Roche model*	0.937974914	0.90197665	3.60%
300 months			Δ
Parametric distributions: Lognormal	0.607573066	0.492356319	12%
Parametric distributions: Log-logistic	0.425539073	0.316163711	11%
Roche Model*	0.696157287	0.598692497	10%

*Model as submitted on 18.02.2020, when correcting the model error concerning the early relapsers

Legemiddelverket har også bedt om smoothed hasardsplott for bedre å kunne avgjøre hvilken parametrisert kurve som kunne være best tilpasset. Dette har liten praktisk betydning i den tilgjengelige helseøkonomiske modellen fordi OS-modellering basert på de kliniske dataene faktisk ikke er tilgjengelig som et valg. Dermed er det heller ikke mulig å kvantifisere hva dette har å si for QALY-gevinsten over hele tidshorizonten.

Legemiddelverket mener OS er overestimert for trastuzumabemtansin, og størrelsen på OS-gevinsten er overestimert og svært usikker. Legemiddelverket antar at ved å bruke OS-data direkte fra KATHERINE ville antageligvis overestimeringen av trastuzumabemtansin blitt mindre. Selv om dataene er umodne og OS-modelleringen svært usikkert, mener Legemiddelverket at dette likevel ville gitt et bedre OS-estimat over tid. Legemiddelverket mener dermed at den beregnede kostnad per QALY også i Legemiddelverkets hovedanalyse trolig er for lav. Samtidig kan ikke Legemiddelverket utelukke at beregning av OS basert på lognormal parametrisering av IDFS kan være aktuelt. En slik tilnærming vil gi en vesentlig lavere IKER enn det som er beregnet i Legemiddelverkets hovedscenario. Dette er vist som en scenarioanalyse i kap. 4.2.3.

Legemiddelverket ba også om korrigeringer av noen mindre feil i modellen. Roche har rettet dette.

4.1.5 Oppsummering Legemiddelverkets endringer

Under oppsummeres de endringene Legemiddelverket anvender i sin hovedanalyse med hensyn på modellering av relativ effekt:

- Parametrisering av IDFS endres fra lognormal til generalisert gamma
- Tilbakefallsandeler før 18 måneder endres fra 100 % metastatiske til differensierte i metastatiske og ikke-metastatiske fra hver behandlingsarm i KATHERINE studien
- Justering for kurasjon endres fra å starte ved 41 måneder til 36 måneder
- Mereffekt av trastuzumabemtansin er endret til å vare i 4 år, og ikke i 7 år. Deretter synker mereffekten til 0 ved 7 år og ikke ved 10 år. Dvs. at det er lik risiko for tilbakefall i begge armer etter 7 år, og ikke etter 10 år.
- Overgang fra remisjon til mBC endres fra 75 % til 49 % (overgangssannsynlighet per måned redusert fra 0,0034 til 0,0016).

4.1.6 Kostnader (input data)

Den helseøkonomiske modellen inkluderer direkte kostnader som legemiddelkostnader, administrasjonskostnader, kostnader ved oppfølging/monitorering, kostnader ved tilbakefall, kostnader relatert til behandling av bivirkninger og kostnader i livets slutfase. Indirekte kostnader er ikke inkludert i analysen.

4.1.6.1 Legemiddelkostnader

Innsendt dokumentasjon

Legemiddelkostnader for trastuzumabemtansin og trastuzumab i modellen er beregnet basert på faktisk dosering og behandlingstid i KATHERINE, se kapittel 3.2 og 3.3. Det er brukt trastuzumab intravenøs formulering. Svinn er inkludert, dvs. det er antatt at hetteglass ikke deles mellom pasienter. I modellen kan legemiddelkostnader baseres på enten apotekenes maksimale utsalgspris (AUP) eller på rabatterte priser.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener beregningen av legemiddelkostnadene i modellen virker rimelige. Siden Roche ikke vet de konfidensielle rabatterte prisene på legemidlene fra andre firma som inngår i modellen har Roche i scenariet med rabatterte priser antatt en rabatt på disse legemidlene. Dette gir ikke riktige resultater. Med hensyn på å kunne sammenligne resultater mellom Roche sin basecase analyse og Legemiddelverkets hovedanalyse er det derfor benyttet legemiddelpriser basert på AUP i begge analysene. Resultatene fra Legemiddelverkets hovedanalyse er imidlertid også presentert med legemiddelpriser basert på faktiske rabatter (LIS-AUP) for alle legemidler i modellen.

Valg av trastuzumab som intravenøs infusjon er i tråd med førstevalg i gjeldende LIS-avtale for onkologipreparater, og brukes også i Legemiddelverkets hovedanalyse.

4.1.6.2 Administrasjonskostnader

Innsendt dokumentasjon

Roche har beregnet administrasjonskostnader basert på infusjonstid per legemiddel fra godkjent preparatomtale, med tillegg av 0,25 timer for observasjon/annet arbeid og en timekostnad for en sykepleier (NOK 323). Kostnader for tilberedning og materiell (NOK 672) er lagt til.

Legemiddelverkets vurdering

Roche har beregnet administrasjonskostnadene detaljert og transparent. Infusjonstidene lagt til grunn avviker noe fra preparatomtalene for enkelte behandlinger, men dette har lite betydning for resultatet. Legemiddelverket bruker de samme administrasjonskostnadene som Roche i egne analyser. Dette er de samme administrasjonskostnadene som ble brukt i metodevurderingen av pertuzumab i adjuvant behandling (7).

4.1.6.3 Behandlingskostnader ved tilbakefall

Innsendt dokumentasjon

Ved tidlige tilbakefall (< 18 måneder) er det i basecase til Roche antatt ulik behandling avhengig av hva pasienten hadde fått i adjuvant behandling, mens det ved senere tilbakefall (> 18 måneder) er antatt lik behandling i hhv. intervensjons- og komparatorarmen.

Tabell 19: Behandling av tilbakefall i Roches analyse

Pasienter med tidlig tilbakefall (<18 mndr)	1.linje mBC behandling	Andel
Kadcyla adjuvant	pertuzumab + trastuzumab + docetaxsel	95 %
	trastuzumab + docetaxsel	5 %
Trastuzumab adjuvant	trastuzumab + docetaxsel	65 %
	Kadcyla	44 %
Pasienter med senere tilbakefall (>18 mndr)	1.linje mBC	Andel
Kadcyla eller trastuzumab adjuvant	pertuzumab + trastuzumab + docetaxsel	95 %
	trastuzumab + docetaxsel	5 %
	Kjemoterapi	0 %
Progresjon etter 1.linje	2.linje mBC behandling	Andel
Kadcyla eller trastuzumab adjuvant	Kadcyla	100 %

Roche har modellert kostnader todelt, både med en fast kostnad for legemidler og løpende kostnader for øvrig ressursbruk. Det er estimert totalkostnader for tilbakefall ved å beregne legemiddelkostnader (Tabell 19) justert for behandlingsvarighet og doseintensitet som observert i eksterne studier. Den totale legemiddelkostnaden belastes i den første syklusen pasienten tilbringer i helsetilstanden. I tillegg er kostnader for oppfølging inkludert. Roche har konvertert disse estimatene til månedlige estimater ved å dele totalkostnaden med behandlingsvarigheten for de forskjellige kostnadspostene. De samlede månedlige estimatene for øvrig ressursbruk ble deretter inkludert for hver syklus i modellen og ble gjentatt så lenge pasienten var i den aktuelle helsetilstanden.

Tabell 20: Legemiddelkostnader (Maks AUP) benyttet i Roches analyse

Treatments	Description	Composition (mg)	List price (NOK)	Discount (%)	List price (NOK)	List price / mg (NOK)
Perjeta - mBC	IV - Vial	420	23 602,88	0,0%	23 602,90	56,20
Herceptin - Small vial	IV - Vial	150	4 935,60	0,0%	4 935,60	32,90
Herceptin - Large vial	IV - Vial	150	4 935,60	0,0%	4 935,60	32,90
Docetaxel - Small vial	IV - Vial	20	1 177,12	0,0%	1 177,12	58,86
Docetaxel - Large vial	IV - Vial	80	4 223,12	0,0%	4 223,12	52,79
Paclitaxel - Small vial	IV - Vial	30	1 046,32	0,0%	1 046,32	34,88
Paclitaxel - Large vial	IV - Vial	100	2 628,00	0,0%	2 628,00	26,28
trastuzumab biosimilar - Small vial	IV - Vial	150	4 935,60	0,0%	4 935,60	32,90
trastuzumab biosimilar - Large vial	IV - Vial	150	4 935,60	0,0%	4 935,60	32,90
Kadcyla - KAD - Small vial	IV - Vial	100	16 329,28	0,0%	16 329,3	163,29
Kadcyla - KAD - Large vial	IV - Vial	160	26 012,72	0,0%	26 012,7	162,58
Kadcyla - H+PH - Small vial	IV - Vial	100	16 329,28	0,0%	16 329,3	163,29
Kadcyla - H+PH - Large vial	IV - Vial	160	26 012,72	0,0%	26 012,7	162,58
Lapatinib - Small pack	Oral - Pack	21 000	10 348,64	0,0%	10 348,64	0,49
Capecitabine	Oral - Pack	60 000	1 754,56	0,0%	1 754,56	0,03
Herceptin SC	SC injection	600	11 855,92	0,0%	11 855,92	19,76

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at anslagene til Roche for andelen pasienter på legemiddelbehandlingene er rimelige, og bruker de samme anslagene i egne analyser.

Legemiddelverkets hovedanalyse er vist både med legemiddelpriser basert på maksimal AUP og med konfidensielle rabatterte legemiddelpriser (LIS AUP eks mva). Det er konfidensielle priser på flere legemidler som er inkludert i analysen, og som påvirker legemiddelkostnaden i begge behandlingsarmer i modellen.

Ved gjennomgang i modellen ble det oppdaget at det ved en feil er modellert inn oppfølgingskostnader to ganger, både som en større, fast engangskostnad og som en løpende sats. Dette hadde lite å si for IKER men er likevel korrigert for i Legemiddelverkets analyse.

4.1.6.4 Bivirkningskostnader

Innsendt dokumentasjon

Kostnader for behandling av bivirkninger grad 3-4 fra KATHERINE er inkludert i modellen.

Bivirkningskostnader er lagt inn som en engangskostnad i første modellsyklus. Det er brukt samme DRG-vekt for alle bivirkninger (DRG 449: forgiftning inkludert toksisk effekt av legemiddel >17 år med komplikasjoner). Totalkostnad per pasient er 7 091 NOK for trastuzumabemtansin og 1 143 NOK for trastuzumab. Kostnader for håndtering av bivirkninger ved behandling av tilbakefall er også lagt inn.

Legemiddelverkets vurdering

Antagelsen om lik kostnad for behandling av alle bivirkninger er ikke plausibel. Legemiddelverket har likevel valgt å godta antagelsen i denne metodevurderingen, da endringer i kostnader for forskjellige bivirkninger påvirker resultatene minimalt. I egne analyser bruker derfor Legemiddelverket samme bivirkningskostnader som er brukt i innsendt analyse fra Roche.

4.1.6.5 Kostnad ved livets slutfase

Innsendt dokumentasjon

Roche har i basecase lagt inn en kostnad på NOK 125 817 for hvert brystkreftrelaterte dødsfall(24). Det er ikke beregnet kostnader ved død pga. andre årsaker.

Legemiddelverkets vurdering

I egne analyser inkluderer Legemiddelverket en kostnad ved livets slutfase for alle dødsfall (NOK 125 817), og ikke kun ved brystkreftrelaterte dødsfall som i basecase til Roche. Endringer av antatte kostnader i livets slutfase påvirker resultatene i minimal grad, og Legemiddelverket har derfor ikke gjort grundige vurderinger av de inkluderte kostnadene.

4.2 RESULTATER

Den helseøkonomiske modellen beregner kostnader og effekt ved behandling med trastuzumabemtansin sammenlignet med kostnader og effekt ved behandling med trastuzumab monoterapi for pasienter med HER2 positiv brystkreft i en adjuvant setting.

4.2.1 Firmaets basecase analyse

Resultater fra basecase analysen til Roche, når legemiddelpriser er basert på maksimal AUP eks mva, er vist i tabellen under.

Tabell 21: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Per pasient. Diskonterte tall.

	Trastuzumabemtansin	Trastuzumab	Differanse
Totale kostnader	1 212 460	1 154 757	57 703
Totale QALYs	13.1	11.7	1.4
Totale leveår	16.8	15.1	1.6
Merkostnad per vunnet QALY	41 908		
Merkostnad per vunnet leveår	35 056		

4.2.2 Legemiddelverkets hovedanalyse

Basert på Legemiddelverkets vurderinger i kapitlene over har Legemiddelverket gjort en egen hovedanalyse. Endringer i forutsetninger som er gjort i Legemiddelverkets hovedanalyse er vist i tabellen under. Tabellen viser også hvordan endringene påvirker merkostnad per vunnet QALY (IKER) når Legemiddelverkets scenario sammenlignes med den basecase analysen til Roche:

Forutsetning	Roche basecase analyse	Legemiddelverkets hovedanalyse	Begrunnelse	Størrelse på endring i IKER (NOK/QALY)*
Alder	49 år	51 år	Kap. 3.1	+1 000
Nyttetap relatert til bivirkninger	Ekskludert	Inkludert	Kap. 3.4.3	+1 000
Parametrisering iDFS	Lognormal	Generlisert gamma	Kap. 4.1.2	+137 000

Tidlige tilbakefall (før 18 mnd)	Alle metastatiske	Metastatiske eller ikke-metastatiske med samme fordeling som i KATHERINE	Kap. 4.1.3	- 15 000
Kurasjon	Start ved 41 mnd	Start ved 36 mnd	Kap. 4.1.2	+5 000
Varighet av mereffekt med trastuzumabemtansin	Begynner reduksjon etter 7 år. Ingen mereffekt etter 10 år	Begynner reduksjon etter 4 år. Ingen mereffekt etter 7 år	Kap. 4.1.2	+76 000
Overgangssannsynlighet per mnd fra remisjon til mBC	0,0034	0,0016	Kap. 4.1.4	+24 000
Dobbelte telling av oppfølgingskostnader ved tilbakefall		Korrigert	Kap. 4.1.7	+25 000
Kostnader i livets sluttfase	Kun brystkreftrelaterte dødsfall	Alle dødsfall	Kap. 4.1.7	+3 000

* Avrundet til nærmeste tusen

Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse, når legemiddelpriser er basert på maksimal AUP eks mva, er vist i tabellen under. Mer detaljert presentasjon av ulike kostnadskomponenter i de ulike helsestadiene i modellen er vist i appendiks 4.

Tabell 22: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Per pasient. Diskonterte tall.

	Trastuzumabemtansin	Trastuzumab	Differanse
Totale kostnader	1 226 483	990 336	236 146
Totale QALYs	12.7	11.9	0.74
Totale leveår	16.3	15.4	0.89
Merkostnad per vunnet QALY	334 426		
Merkostnad per vunnet leveår	266 542		

Dersom man legger konfidensielle rabatterte legemiddelpriser uten merverdiavgift (LIS AUP eks mva) for alle legemidlene i modellen til grunn for analysen blir merkostnaden:

- [REDAKERT] NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
- [REDAKERT] NOK per vunnet leveår

Da det er flere leverandører på markedet av trastuzumab, vil merkostnadene per vunnet QALY øke dersom LIS prisene på trastuzumab går ned etter neste anbudsrunde.

4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Legemiddelverket har gjort følgende sensitivitets- og scenarioanalyser:

Parameter	Legemiddelverkets basecase	Sensitivitetsanalyse	IKER i scenario
Legemiddelverkets basecase	-	-	334 426
Snittalder på pasientene	51 år	49 år	323 024
Ekstrapolering av IDFS	Generalisert Gamma (for begge armer ekstrapolert uavhengig av hverandre)	Log-normal (for begge armer ekstrapolert uavhengig av hverandre)	225 085
Varighet av effekt og tidspunkt for oppnåelse av maksimal kurasjon	Behandlingseffekten begynner å avta etter 48 måneder, når null ved 84 måneder. Begynnende kurasjon etter 36 måneder, maksimal kurasjon er nådd ved 120 måneder (95% kureringsandel).	Behandlingseffekten begynner å avta etter 84 måneder, når null ved 120 måneder. Begynnende kurasjon etter 36 måneder, maksimal kurasjon er nådd ved 110 måneder (95% kureringsandel)	295 361
Nyttevekter for 2. linje metastatisk brystkreft	0,596 Kilde: Metodevurdering pertuzumab adjuvant (12)	Lidgren et al: 0,685 Heden et al: 0,29	340 265 315 792
Overgangssannsynlighet fra remisjon til metastatisk tilbakefall	0,0016 Kilde: beregnet basert på innspill fra kliniske eksperter	0,0076 Kilde: Hamilton (22)	182 262
Faste kostnader for best supportive care	-	20% økning 20% reduksjon	306 523 362 328
Løpende kostnader for best supportive care	-	20% økning 20% reduksjon	331 633 337 218

Parameteren som ga størst utslag i sensitivitetsanalysen var prisen på komparator (trastuzumab). Dette kan demonstrere hvor sensitiv IKER er for den inkrementelle forskjellen i pris mellom intervensjon og komparator. Øvrige parametere som har mye å si for IKER, er valg av ekstrapoleringsfunksjon for IDFS, tilbakefallsraten for pasienter fra remisjon til mBC og valg av komparator. Scenarioanalysen der pertuzumab + trastuzumab er komparator er beskrevet nærmere under.

Scenarioanalyse med pertuzumab + trastuzumab som komparator

Kombinasjonen pertuzumab og trastuzumab er nylig innført i neoadjuvant og adjuvant behandling av HER2-positiv tidlig brystkreft i Norge, og kan bli delvis erstattet hvis trastuzumabemtansin innføres, se kapittel 1.4.2 og 1.4.3. Roche har levert en scenarioanalyse der kombinasjonen pertuzumab og trastuzumab er komparator.

Relativ effekt av trastuzumabemtansin versus pertuzumab + trastuzumab i scenarioanalysen er fra en indirekte sammenligning av effektdata fra ITT-populasjonen i KATHERINE og fra subgruppen med lymfeknutepositiv sykdom (N+) fra studien APHINITY (25). Ved bruk av Bucher-metoden er hasardratio (HR) for trastuzumabemtansin versus trastuzumab fra KATHERINE (HR = 0,50, 95% KI 0,39 – 0,64) sammenlignet med HR for pertuzumab + trastuzumab + kjemoterapi versus trastuzumab + kjemoterapi fra APHINITY (HR = 0,77, 95 % KI 0,62 – 0,96). Resultatet av den indirekte sammenligningen er en HR på 0,65 (95 % KI 0,47 – 0,94) for trastuzumabemtansin versus pertuzumab + trastuzumab + kjemoterapi.

I scenarioanalysen er merkostnad per vunne QALY for trastuzumabemtansin sammenlignet med kombinasjonen pertuzumab og trastuzumab lavere enn i hovedanalysen.

Denne scenarioanalysen må imidlertid anses å være eksplorativ. Pasientpopulasjon og studiedesign i KATHERINE og APHINITY er ikke like nok til at det kan gjøres en troverdig indirekte sammenligning, og det er høy risiko for bias i resultatene av den indirekte sammenligningen.

Forskjeller mellom KATHERINE og APHINITY gjelder eksempelvis:

- Pasientenes risiko for tilbakefall ved baseline er forskjellig mellom studiene:
 - Inkluderte pasienter i KATHERINE har mottatt HER2-rettet neoadjuvant behandling, mens pasientene i APHINITY var behandlingsnaïve.
 - Det var kun pasienter med restsykdom i brystet og/eller lymfeknuter etter neoadjuvant behandling som ble inkludert i KATHERINE, mens en slik subgruppe ikke er mulig å konstruere fra APHINITY-populasjonen.
 - Fra APHINITY er det subgruppen med lymfeknutepositiv sykdom som er relevant, siden det er til denne gruppen adjuvant behandling med pertuzumab er innført i norsk klinisk praksis. Lymfeknutepositive pasienter representerer imidlertid bare en del av studiepopulasjonen i KATHERINE.
- Det er forskjeller i komparatorarmen mellom studiene. Siden pasientene i KATHERINE allerede har fått neoadjuvant taksanbasert og HER2-rettet behandling, gis trastuzumab monoterapi i 14 sykluser i komparatorarmen i studien. I komparatorarmen i APHINITY gis trastuzumab i totalt 18 sykluser, samt tillegg av kjemoterapi.

4.2.4 Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio

I hovedanalysen er kostnader og helsegevinster ved behandling med trastuzumabemtansin sammenlignet med kostnader og helsegevinster ved behandling med trastuzumab monoterapi. Det ga følgende resultater:

Med legemiddelpriser basert på apotekenes maksimale utsalgspris (AUP eks mva):

- 334 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
- 267 000 NOK per vunnet leveår

Med konfidensielle prisrabatter for alle aktuelle legemidler (LIS AUP eks mva):

- [REDACTED] NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
- [REDACTED] NOK per vunnet leveår

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. Kostnadene som inngår i budsjettberegningene er beregnet i den innsendte helseøkonomiske modellen og bygger på samme antagelser som ligger til grunn i Legemiddelverkets hovedanalyse. Det er inkludert kostnader til etterfølgende behandling for pasientkohorten.

For mer informasjon om forutsetningene som er lagt til grunn for budsjettberegningene se appendiks 3.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser fra Legemiddelverkets hovedanalyse har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Kadcyła (trastuzumabemtansin) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 43 millioner NOK inkl. mva (priser i maks AUP) i det året med størst beregnede budsjettkonsekvenser (år 1). Dersom legemiddelpriser baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP inkl. mva) blir budsjettkonsekvensene i år 1 på ca. ■ millioner NOK. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

De beregnede budsjettkonsekvensene er høyest det første året etter eventuell innføring av trastuzumabemtansin i spesialisthelsetjenesten. I beregningene er det antatt at alle aktuelle pasienter vil få behandling med trastuzumabemtansin allerede det første året etter innføring. Dersom opptaket av pasienter som får ny behandling med trastuzumabemtansin er tregere enn dette er budsjettberegningene overestimert i de første budsjettårene. I denne metodevurderingen er trastuzumab valgt som komparator i de helseøkonomiske analysene og budsjettberegningene. Dette betyr at dersom trastuzumabemtansin innføres i spesialisthelsetjenesten er det antatt at behandlingen kun vil erstatte behandling med trastuzumab. I klinisk praksis vil sannsynligvis noen av de aktuelle pasientene få behandling med pertuzumab i tillegg til behandling med trastuzumab. Dersom dette er tilfellet, vil behandlingen som fortreges av trastuzumabemtansin være dyrere enn anslått i budsjettberegningene, og budsjettkonsekvensene vil da være overestimert. Antall pasienter som er aktuelle for behandling i klinisk praksis vil også påvirke budsjettberegningene. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med anslo at i overkant av 100 pasienter kan være aktuelle for behandling med trastuzumabemtansin per år, men anslaget er usikkert. Legemiddelverket har antatt at 100 pasienter vil få behandling med trastuzumabemtansin per år. Dersom pasientantallet er lavere eller høyere enn dette vil budsjettberegningene være henholdsvis overestimert eller underestimert. På bakgrunn av ovennevnte faktorer har Legemiddelverket utført scenarioanalyser der antagelsene i budsjettberegningene er variert. Budsjettvirkninger i det året med høyest budsjettkonsekvenser ved ulike scenarier er vist i Tabell 23.

Tabell 23: Budsjettkonsekvenser ved ulike scenarier

Scenario	Budsjettkonsekvenser i det året med høyest anslag. Legemiddelpriser basert på AUP inkl. mva.	Budsjettkonsekvenser i det året med høyest anslag. Legemiddelpriser basert på LIS AUP inkl. mva.
Antall pasienter aktuelle for behandling med trastuzumabemtansin per år satt til 50.	ca. 21 millioner NOK	ca. ■ millioner NOK
Antall pasienter aktuelle for behandling med trastuzumabemtansin per år satt til 200.	ca. 85 millioner NOK	ca. ■ millioner NOK
Tregere opptak for behandling av aktuelle pasienter. Satt til 50 % i år 1, 75 % i år 2, 100 % i år 3, 4, 5.	ca. 38 millioner NOK	ca. ■ millioner NOK
Behandling med trastuzumabemtansin fortrenger behandling med trastuzumab monoterapi (50 %) og behandling med pertuzumab og trastuzumab (50 %)	ca. 22 millioner NOK	ca. ■ millioner NOK

Roche har ikke levert budsjettberegninger utover legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten. Legemiddelverket har undersøkt budsjettkonsekvenser når andre relevante kostnader inkluderes. Beregningene viste at dersom andre relevante kostnader utover legemiddelkostnadene inkluderes påvirkes budsjettkonsekvensene i liten grad. På bakgrunn av dette er det kun budsjettkonsekvenser med utgangspunkt i legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten som er presentert i denne metodevurderingen.

6 OPPSUMMERING

Legemiddelverket har vurdert nytte:

Dokumentasjon for sikkerhet og effekt av adjuvant behandling med trastuzumabemtansin er basert på studien KATHERINE, som inkluderte 1 486 pasienter med HER2-positiv tidlig brystkreft med invasiv resttumor etter fullført neoadjuvant behandling med kjemoterapi og HER2-rettet behandling. KATHERINE er en pågående, fase III, randomisert, åpen klinisk studie. KATHERINE har foreløpig resultater etter kun 3,5 års oppfølging, og dette er relativt kort tid for en adjuvant studie av brystkreft. Ved dette tidspunktet var det 91 pasienter (12,2 %) i trastuzumabemtansin-armen og 165 pasienter (22,2 %) i trastuzumab-armen som hadde hatt en IDFS hendelse. Videre var det 42 pasienter (5,7 %) i trastuzumabemtansin-armen og 56 pasienter (7,5 %) i trastuzumab-armen som var døde.

Legemiddelverket har vurdert ressursbruk:

I analysen er det inkludert kostnader for legemiddelbehandling (adjuvant og ved tilbakefall), administrasjon av legemidler, oppfølging, bivirkninger og ved livets slutfase. Legemiddelkostnadene ved adjuvant behandling er høyere for trastuzumabemtansin sammenlignet med trastuzumab monoterapi. På grunn av færre tilbakefall ved behandling med trastuzumabemtansin er imidlertid ressursbruken lavere for trastuzumabemtansin sammenlignet med trastuzumab monoterapi i senere linjer.

Merkostnad for trastuzumabemtansin sammenlignet med trastuzumab er ca. 334 000 NOK per vunnet QALY i Legemiddelverkets hovedanalyse når legemiddelpriser er basert på AUP eks mva.

Merkostnad for trastuzumabemtansin sammenlignet med trastuzumab er ca. 335 000 NOK per vunnet QALY i Legemiddelverkets hovedanalyse når legemiddelpriser er basert på LIS AUP eks mva.

Da det er flere leverandører på markedet av trastuzumab, vil merkostnadene per vunnet QALY øke dersom LIS prisene på trastuzumab går ned etter neste anbudsrunde.

Ressursbruk i senere linjer inkluderer både legemiddelkostnader og oppfølgings/monitoreringskostnader. Hvilke legemidler og hva slags oppfølging som gis i senere linjer er heftet med usikkerhet, men påvirker ikke resultatene i stor grad. Legemiddelverket har ikke vurdert om disse kostnadene er underestimert eller overestimert i den helseøkonomiske analysen. De er imidlertid sammenlignbare med tilsvarende ressursbruk som ble anslått i metodevurderingen av pertuzumab (12).

Legemiddelverket har vurdert alvorlighet:

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 5 QALY.

Legemiddelverket har vurdert budsjettvirkninger:

Legemiddelverket har estimert at budsjettvirkningen for sykehusene vil være om lag 43 millioner NOK per år i året med høyest budsjettvirkninger når legemiddelpriser er basert på maks AUP eks mva.

Budsjettberegningene vil i stor grad påvirkes av hvor mange pasienter som er aktuelle for adjuvant behandling med trastuzumabemtansin per år. Legemiddelverket har anslått 100 pasienter per år, basert på tilbakemeldinger fra klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med. Dette var også konsistent med det øvre anslaget til Roche (Roche anslo 50 til 100 pasienter). Budsjettberegningene vil også påvirkes av

hvilken behandling som erstattes i klinisk praksis. I budsjettberegningene er det antatt at behandlingen som erstattes er trastuzumab monoterapi. Adjuvant behandling med en kombinasjon av pertuzumab og trastuzumab har imidlertid blitt innført i spesialisthelsetjenesten, og blitt tatt inn i behandlingsretningslinjer, mens denne metodevurderingen har pågått. Det vil si at behandlingen som erstattes i klinisk praksis per i dag også sannsynligvis omfatter behandling med kombinasjonen pertuzumab og trastuzumab. Denne behandlingen er dyrere enn trastuzumab monoterapi, noe som gjør at budsjettkonsekvensene beregnet på bakgrunn av at kun trastuzumab monoterapi fortregnes, sannsynligvis vil være overestimert.

Legemiddelverket har vurdert usikkerhet:

Studien KATHERINE har foreløpig resultater etter kun 3,5 års oppfølging, og dette er relativt kort tid for å evaluere effekten av adjuvant behandling ved brystkreft. Det er vist en effektfordel for trastuzumabemtansin på tilbakefall, men dataene er umodne og det er usikkert hvor lenge denne effektfordelen vil vare og om den kan føre til økt overlevelse. Overlevelsesdata fra KATHERINE er svært umodne, med 5,7 % og 7,5 % døde i hhv. trastuzumabemtansin- og trastuzumab-armen. I den helseøkonomiske modellen er det kun helsestadiet IDFS som er basert på studiedata fra KATHERINE. Overlevelse er ikke modellert direkte fra KATHERINE-data, men framkommer i stedet indirekte basert på antagelser om hvordan pasientene forflytter seg gjennom helsetilstandene i modellen etter tilbakefall.

Antagelsene om videre forløp er like i begge armene i modellen, noe som gjør at overlevelsesgevinsten av trastuzumabemtansin sammenlignet med trastuzumab i stor grad er basert på effektforskjellen som er vist med hensyn på IDFS. Valg av parametrisering og fremskriving av IDFS har derfor stor betydning for resultatene. Det er stor usikkerhet i hvilken grad økt IDFS påvirker totaloverlevelse. I tillegg til at data på IDFS fra KATHERINE er umodne, var studien designet uten blinding, noe som kan medføre en risiko for bias, særlig i pasientrapporterte utfallsmål. På bakgrunn av dette mener Legemiddelverket det er stor usikkerhet i den modellerte gevinsten av kvalitetsjusterte leveår (QALY) ved behandling med trastuzumabemtansin sammenlignet med trastuzumab monoterapi. I Legemiddelverkets hovedanalyse er IDFS basert på parametrisering med generalisert gamma i begge armer i modellen, da dette ble vurdert å gi det mest sannsynlige utfallet. Roche har fremskrevet IDFS ved hjelp av lognormal parametrisering, noe som reduserer IKER i stor grad sammenlignet med Legemiddelverkets hovedanalyse. Det er usikkerhet knyttet til hvilken metode som er mest plausibel. Det mangler også data på hvor lenge mereffekten av trastuzumabemtansin på IDFS vil vare. Risiko for tilbakefall er satt likt mellom armene fra 7 år i Legemiddelverkets hovedanalyse, og fra 10 år i basecase til Roche. Nylige IDFS-resultater fra studien APHINITY viser vedvarende mereffekt av adjuvant behandling med pertuzumab etter 6 års oppfølging. Hvis mereffekten av trastuzumabemtansin viser seg å vare lenger enn antatt i Legemiddelverkets hovedanalyse, vil dette redusere IKER.

Statens legemiddelverk, 26-06-2020

Elisabeth Bryn

enhetsleder

Silvia Herdlevær

Victoria Fife

Randi Krontveit

Kristian Samdal

Kirsti Hjelme

saksutredere

REFERANSER

1. Krefregisteret. Årsrapport for brystkreft 2018/2019. Available from: <https://www.krefregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/arsrapporter/publisert-2019/arsrapport-2018-brystkreft.pdf>.
2. early-stage breast cancer [Internet]. National Cancer Institute (NCI), the U.S. government's principal agency for cancer research. 2019. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/early-stage-breast-cancer>.
3. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft 2020. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/brystkreft-handlingsprogram/Brystkrefthandlingsprogram.pdf/attachment/inline/2b3fce62-d2b2-4a11-95e1-443ad31c5dac:92c065f24d2b7e18c8b51653101fa451fdb2aed7/Brystkrefthandlingsprogram.pdf>.
4. Broglio KR, Quintana M, Foster M, Olinger M, McGlothlin A, Berry SM, et al. Association of Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Therapy in HER2-Positive Breast Cancer With Long-Term Outcomes: A Meta-Analysis. *JAMA Oncology*. 2016;2(6):751-60.
5. Beslutningsforum for Nye metoder - Protokoll 15. august 2017 [Available from: <https://nyemetoder.no/Documents/Beslutninger/Beslutningsforum%2020170815%20-%20protokoll%2c%20signert.pdf>
6. Preparatomtale Kadcylla [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kadcyla-epar-product-information_no.pdf.
7. Beslutningsforum for Nye metoder - Protokoll 17. juni 2019 [Available from: <https://nyemetoder.no/Documents/Beslutninger/Beslutningsforum%20godkjent%20protokoll%20fra%2017%20juni%202019.pdf>.
8. Preparatomtale Herceptin [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/herceptin-epar-product-information_no.pdf.
9. Kadcylla: EPAR - Public assessment report: European Medicines Agency 2019 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kadcyla-epar-h-c-2389-ii-0045-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
10. von Minckwitz G, Huang C-S, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(7):617-28.
11. NBCG. Noen viktige endringer i NBCGs retningslinjer ved brystkreft: Responstilpasset postneoadjuvant behandling. Hentet fra: <https://nbcgblog.files.wordpress.com/2019/12/noen-viktige-endringer-i-nbcgs-retningslinjer-2018-2019-4.pdf>. 2019.
12. Hurtig metodevurdering - Pertuzumab (Perjeta) i kombinasjon med trastuzumab og kjemoterapi til adjuvant behandling av tidlig HER2-positiv brystkreft: Statens legemiddelverk; 2019 [Available from: [https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/P/Perjeta adjuvant brystkreft 2019.pdf](https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/P/Perjeta%20adjuvant%20brystkreft%202019.pdf).

13. von Minckwitz G, Huang C-S, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Supplement to: von Minckwitz G, Huang C-S, Mano MS, et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2019;380:617-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1814017. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(7):617-28.
14. Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Medical care*. 1997;35(11):1095-108.
15. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler: Statens legemiddelverk; 2018 [Available from: <https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Dokumentasjon%20til%20metodevurdering/Retningslinjer%20151018.pdf>.
16. Attard CL, Pepper AN, Brown ST, Thompson MF, Thuresson PO, Yungler S, et al. Cost-effectiveness analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab therapy for locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer in Canada. *Journal of medical economics*. 2015;18(3):173-88.
17. Ward S, Simpson E, Davis S, Hind D, Rees A, Wilkinson A. Taxanes for the adjuvant treatment of early breast cancer: systematic review and economic evaluation. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2007;11(40):1-144.
18. Rundskriv R-109/14. https://www.regjeringen.no/globalassets/upload/fin/vedlegg/okstyring/rundskriv/faste/r_109_2014.pdf.
19. Ten year follow-up of BCIRG-006 comparing doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel (AC→T) with doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC→TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2+ early breast cancer [Available from: https://www.oncoletter.ch/files/cto_layout/Kongressdateien/SABCS2015/S5-04.pdf.
20. Cameron D et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *the Lancet*. 2017;389:1195 - 205.
21. Dieras V, Miles D, Verma S, Pegram M, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(6):732-42.
22. Hamilton SN et al. Second malignancies after adjuvant radiation therapy for early stage breast cancer: Is there increased risk with addition of regional radiation to local radiation? *Int J Radiation Oncol Biol Phys*. 2015;91(5):977-85.
23. de Bock GH, Putter H, Bonnema J, van der Hage JA, Bartelink H, van de Velde CJ. The impact of loco-regional recurrences on metastatic progression in early-stage breast cancer: a multistate model. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;117(2):401-8.
24. (2015 AKD-S. End-of-life costs of medical care for advanced stage cancer patients. . *Vojnosanitetski Pregled*, 334-341.
25. von Minckwitz M. D. et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(2):122-31.

APPENDIKS 1 SMOOTHED HASARDSPLOTT IDFS

Smoothed hasardsplott for IDFS fra KATHERINE

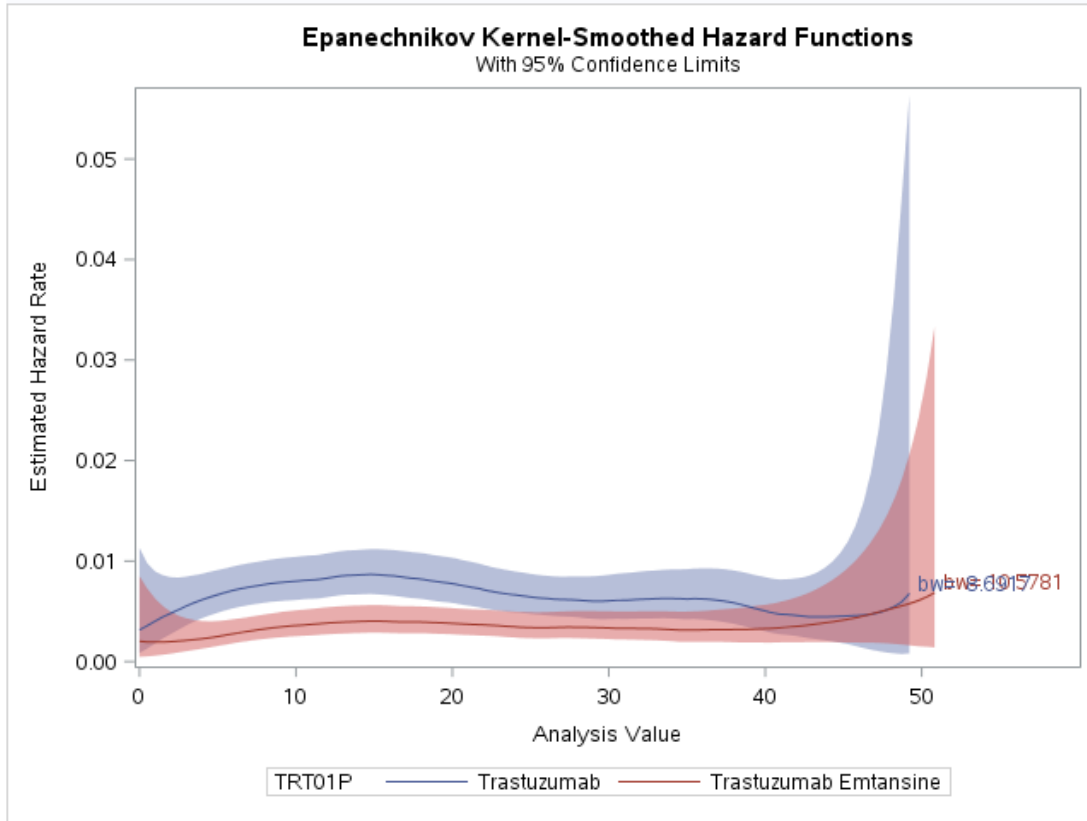


Figure 1: Smoothed hazard function with 95% CI

Smoothed hasardsplott fra KATHERINE med smoothed hasardsplott fra alle testede parametriske funksjoner

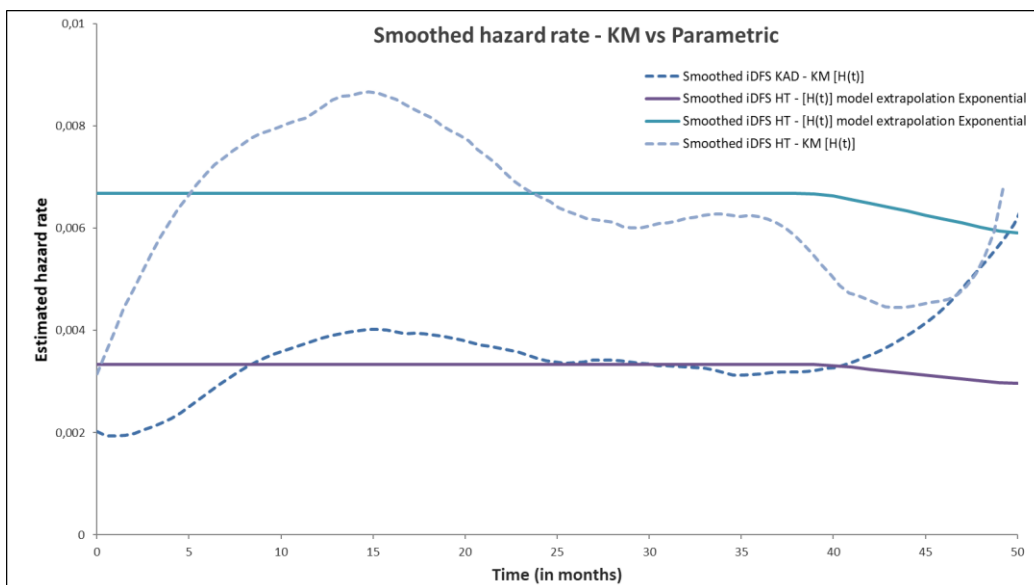


Figure 2: exponential distribution

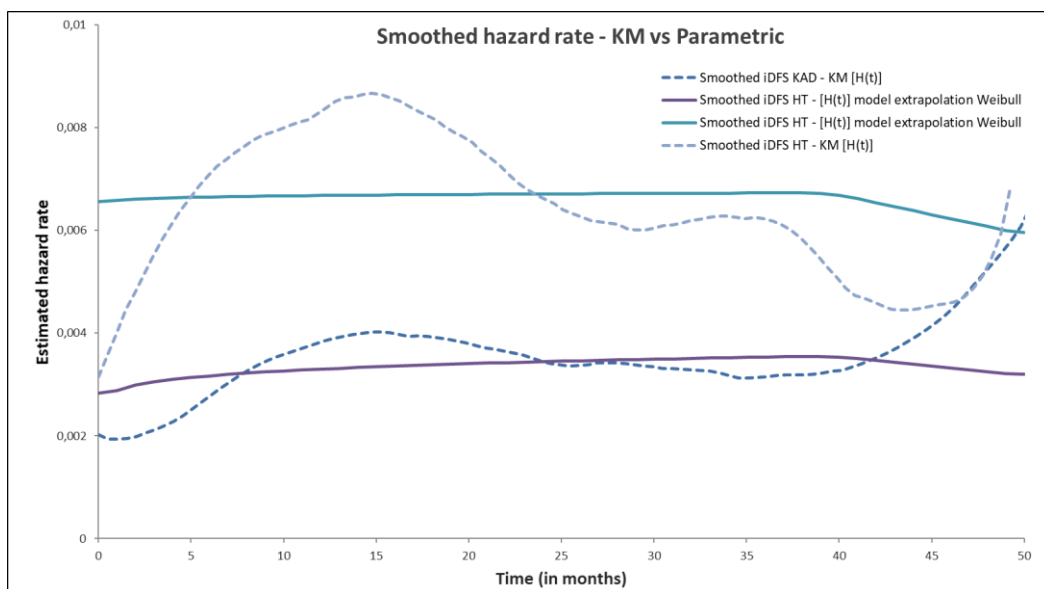


Figure 3: Weibull Distribution

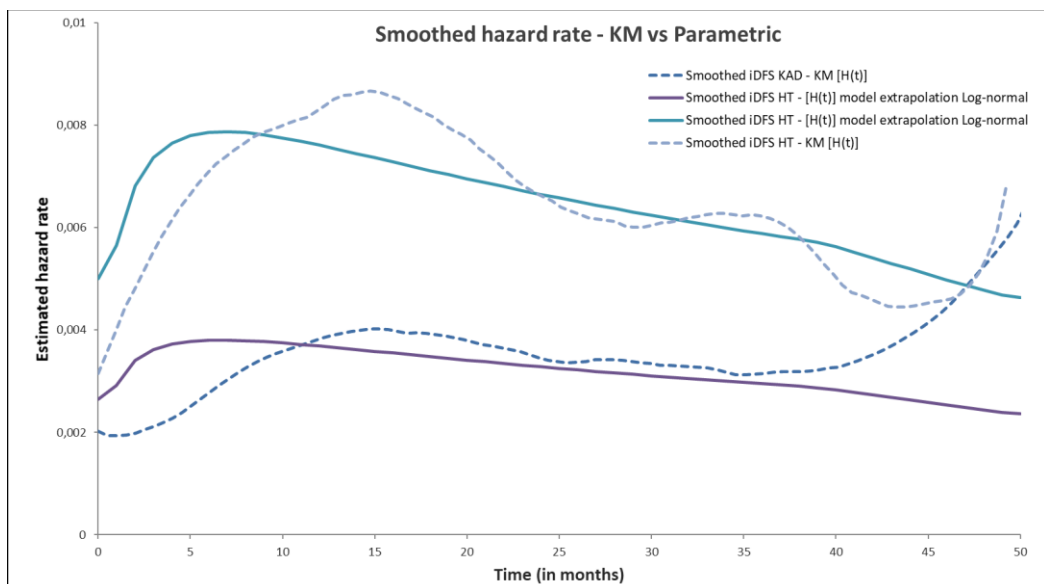


Figure 4: Log-normal Distribution

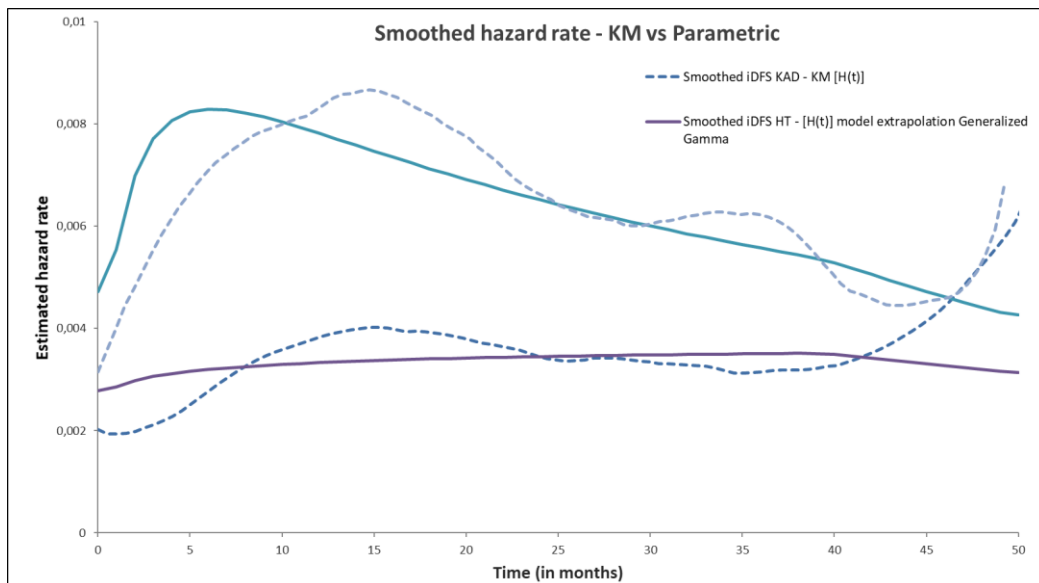


Figure 5: Generalized Gamma Distribution

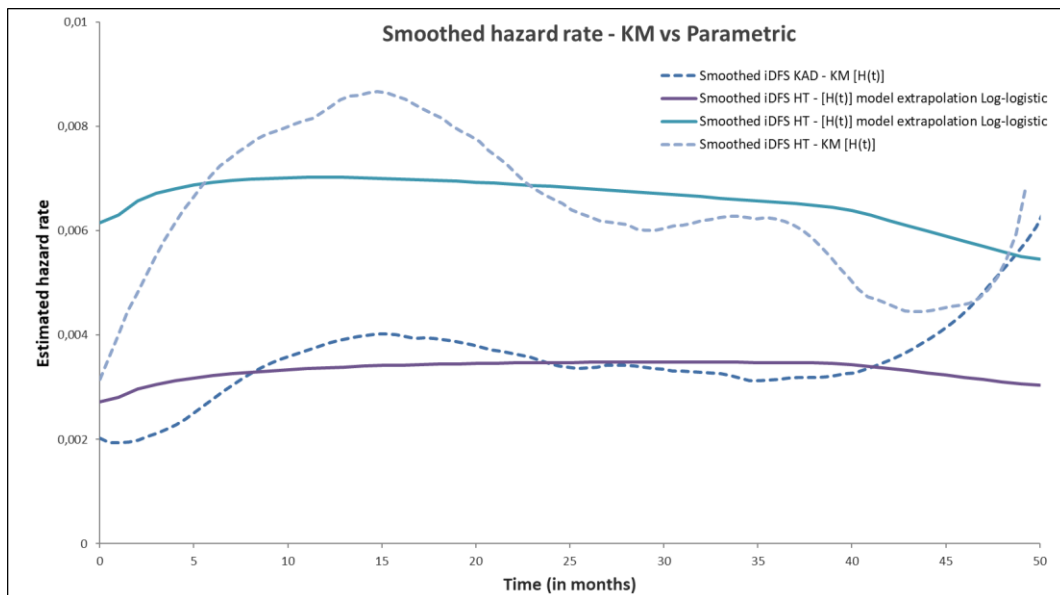


Figure 6: Log-logistic Distribution

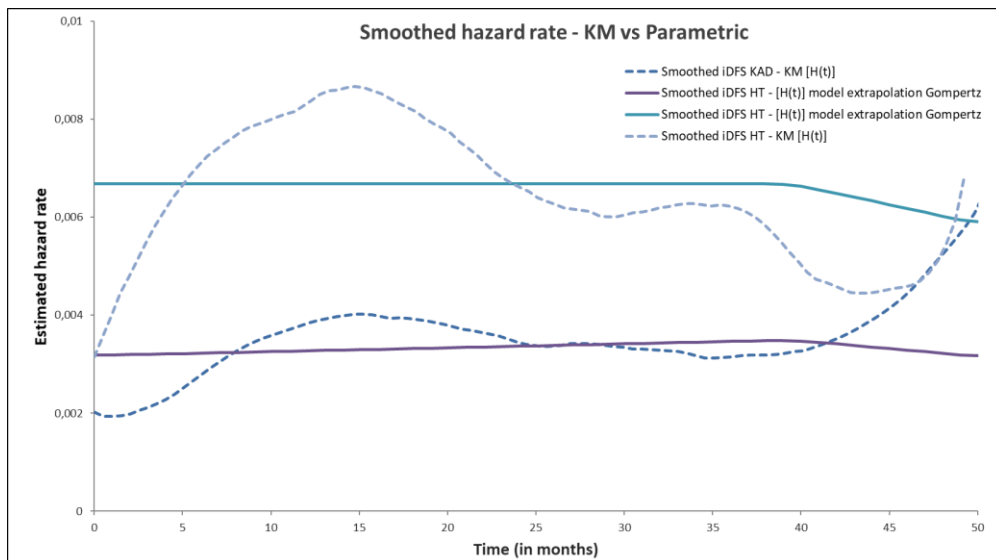


Figure 7: Gompertz Distribution

Innzoomede plott av KM fra KATHERINE med parametriske funksjoner

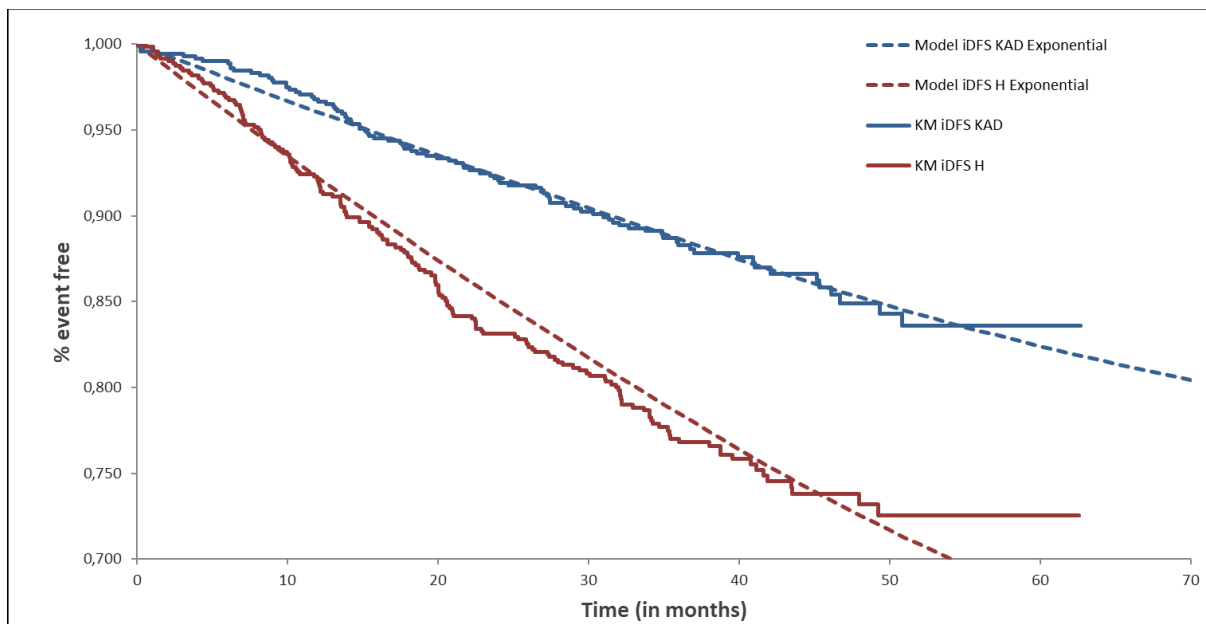


Figure 1: IDFS KM data and extrapolations (KATHERINE vs. model estimates) - using individual arm IDFS event data – Exponential

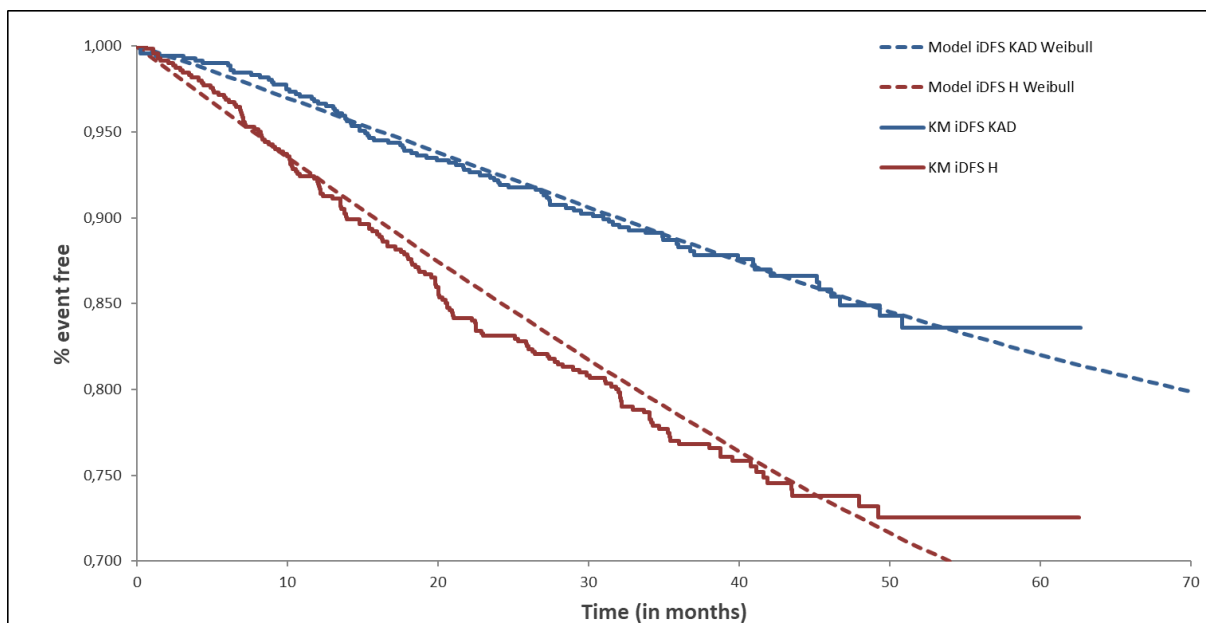


Figure 2: IDFS KM data and extrapolations (KATHERINE vs. model estimates) - using individual arm IDFS event data – Weibull

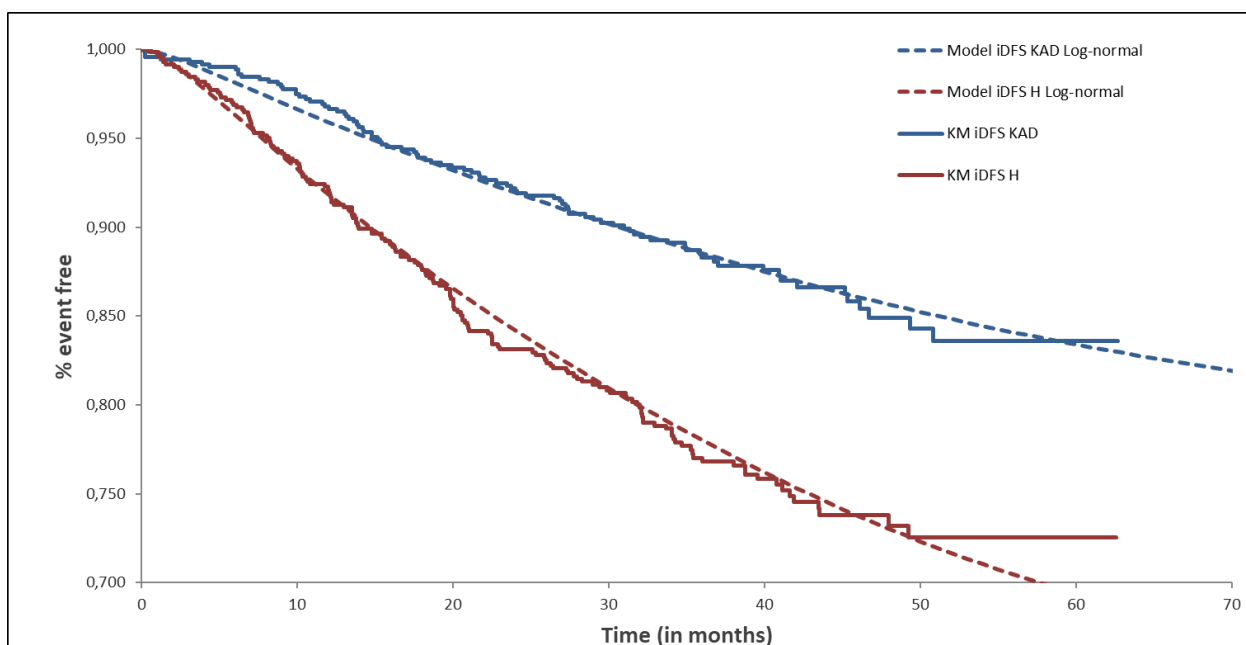


Figure 3: IDFS KM data and extrapolations (KATHERINE vs. model estimates) - using individual arm IDFS event data – log-normal

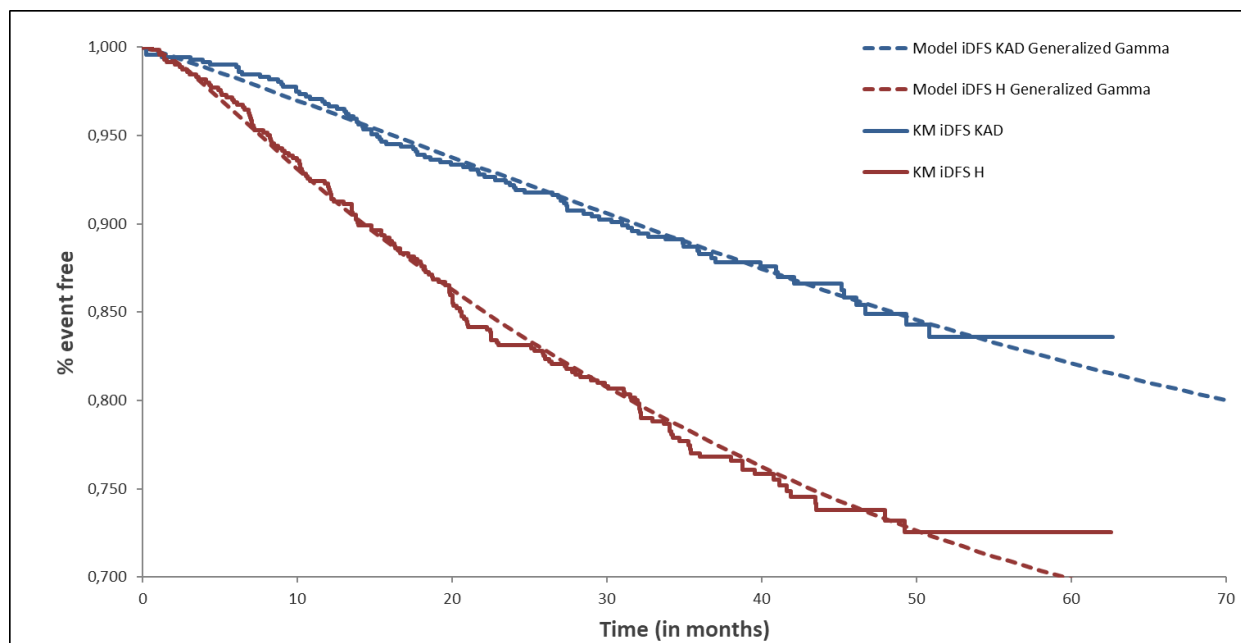


Figure 4: IDFS KM data and extrapolations (KATHERINE vs. model estimates) - using individual arm IDFS event data – Generalized Gamma

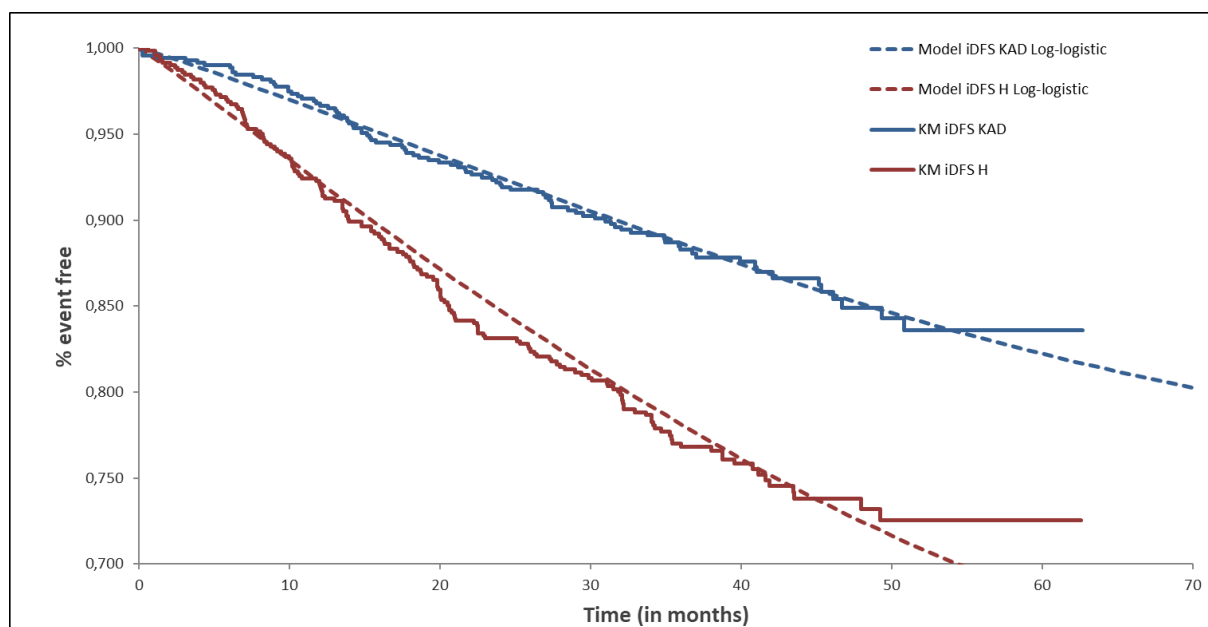


Figure 5: IDFS KM data and extrapolations (KATHERINE vs. model estimates) - using individual arm IDFS event data – Log-logistic

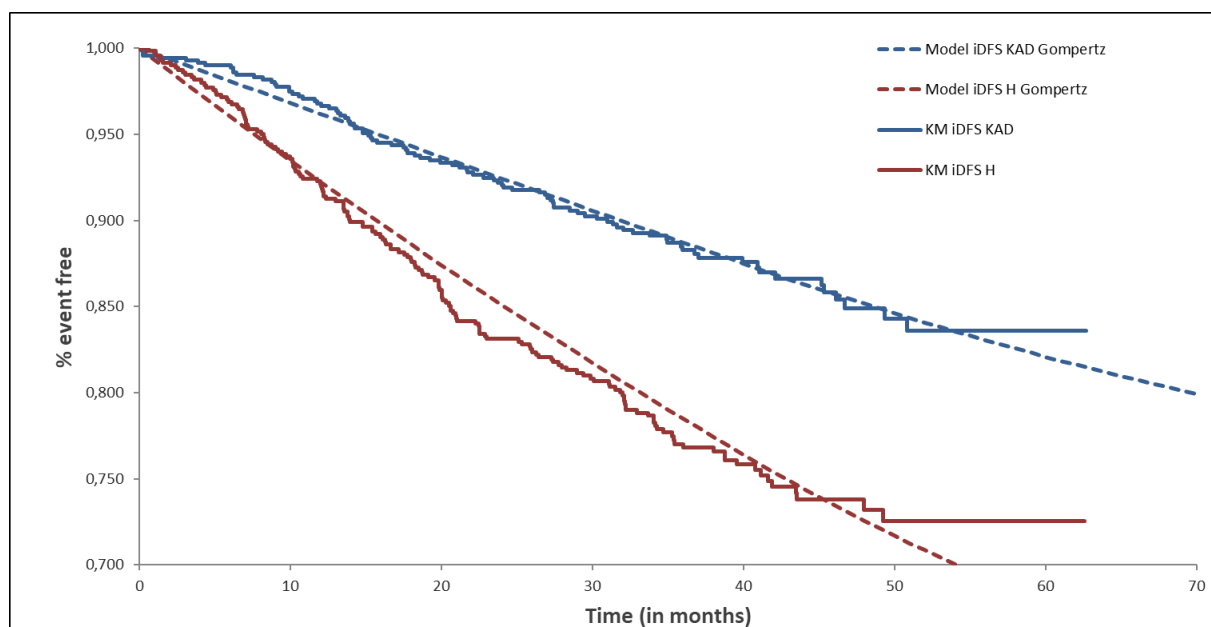


Figure 5: IDFS KM data and extrapolations (KATHERINE vs. model estimates) - using individual arm IDFS event data – Gompertz

APPENDIKS 2: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut i fra dagens behandling med trastuzumab.

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. I KATHERINE-studien var median alder 49 år. I følge kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med, finnes det ikke nøyaktige data for alder for denne pasientgruppen i Kreftregisteret. Kreftregisteret inkluderer eldre pasienter som ikke er aktuelle for adjuvant behandling noe som fører til at gjennomsnittsalder for denne pasientgruppen, basert på data fra Kreftregisteret, vil overestimeres. Klinikere anslo at majoriteten av pasientene vil være mellom 45-65 år. Klinikere mente også at gjennomsnittsalderen for den aktuelle pasientgruppen vil være sammenlignbar med pasientgruppen som får adjuvant behandling med pertuzumab. I Legemiddelverkets metodevurdering av adjuvant behandling med pertuzumab ble gjennomsnittsalderen anslått til 51 år. Med bakgrunn i disse vurderingene har Legemiddelverket anslått gjennomsnittsalder i denne metodevurderingen, dvs. for pasienter aktuelle for adjuvant behandling med trastuzumabemtansin, til 51 år.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette QALY_A. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2017) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre². 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)³ og Burstrøm et al (2001)⁴. Tabell 25 viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.

² SSB. Dødelighetstabeller, 2017 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>].

³ 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.

⁴ 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.

- 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) $APT = QALY_{S_A} - P_A$

Tabell 24: Beregnet alvorlighetsgrad

Alder	A	51
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	$QALY_{S_A}$	25,9
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P_A	20,9
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	5,0

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 5 QALY.

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabellen under viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå (2017) og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

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

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.

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

Tabell 25: 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

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten
- Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten
- Andre relaterte kostnader i helse- og omsorgstjenesten

Roche har ikke levert budsjettberegninger utover legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten. Legemiddelverket har undersøkt budsjettkonsekvenser når andre relevante kostnader inkluderes. Beregningene viste at dersom andre relevante kostnader utover legemiddelkostnadene inkluderes påvirkes budsjettkonsekvensene i liten grad. På bakgrunn av dette er det kun budsjettkonsekvenser med utgangspunkt i legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten som presenteres i denne metodevurderingen.

Kostnadene som inngår i budsjettberegningene er beregnet i den innsendte helseøkonomiske modellen og bygger på samme antagelser som ligger til grunn i Legemiddelverkets hovedanalyse. Det er inkludert kostnader til etterfølgende behandling for pasientkohorten.

Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling

Basert på data fra Kreftregisteret har Roche estimert at ca. 200 pasienter kan være aktuelle for neoadjuvant behandling av HER2-positiv brystkreft i Norge per år. Av disse pasientene antar Roche at kun 50 % av disse pasientene faktisk vil motta neoadjuvant behandling på grunn av kapasitetsproblemer ved norske sykehus. Av disse pasientene antar Roche at 48,2 % vil ha restsykdom etter neoadjuvant behandling, og dermed være aktuelle for adjuvant behandling med trastuzumabemtansin. På bakgrunn av dette har Roche estimert at om lag 50 – 100 pasienter vil være aktuelle for adjuvant behandling med trastuzumabemtansin i Norge per år. Beregningene er vist i tabellen under.

Table 1: Summary of 9-year incidence and prevalence of HER2+ eBC patients potentially eligible for Kadcyła in Norway

	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Tumors >5cm	14	17	7	10	8	12	19	11	9
Tumors > 2cm - ≤ 5cm & LN+	80	79	108	60	73	63	67	66	56
Tumors > 2cm - ≤ 5cm & LN-	52	50	57	75	73	82	71	73	81
Tumors ≤ 2cm & LN+	56	66	66	57	65	69	66	68	54
Max tot neoadj. eligible	202	212	238	202	219	226	223	218	200
Min tot neoadj. treated Potentially only half will receive neoadj. treatment	101	106	119	101	110	113	112	109	100
Maximum number of eligible patients for Kadcyła adjuvant treatment*	97	102	115	97	106	109	107	105	96
Minimum number of eligible patients for Kadcyła adjuvant treatment*	49	51	57	49	53	54	54	53	48

*48.2% will have residual disease after neoadj. treatment

Source: (Cancer Registry of Norway, 2018)

Legemiddelverket synes antagelsen om at kapasitetsproblemer ved norske sykehus reduserer pasientpopulasjonen som får neoadjuvant behandling med 50 % høres mye ut. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med støtter ikke at det er kapasitetsbegrensninger som gjør at pasientpopulasjonen reduseres. De anfører at det heller er begrensninger i utredningssensitivitet (jfr. det kan være vanskelig å identifisere gruppen «Tumorstørrelse ≤ 2cm og LN+» preoperativt) samt kliniske vurderinger som gjør at ikke alle pasienter vurderes aktuelle for neoadjuvant behandling selv om de etter operasjon kan klassifiseres innenfor neoadjuvant kategori (basert på tumorstørrelse og lymfeknutestatus) Klinikerne anslo at ca. 100 pasienter vil være aktuelle for adjuvant behandling med trastuzumabemtansin i Norge per år.

I budsjettberegningene har Legemiddelverket har tatt utgangspunkt i at 100 pasienter vil få adjuvant behandling med trastuzumabemtansin per år. Dette anslaget er variert fra 50 til 200 i scenarioanalyser.

Antall pasienter som forventes å bli behandlet med Kadcyła (trastuzumabemtansin) samt antall pasienter som forventes å bli behandlet med konkurrerende legemidler i de første fem årene, presenteres i tabell 1. Dette gjelder for situasjonen der Kadcyła (trastuzumabemtansin) besluttet 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 Kadcykla og konkurrerende legemidler over den neste femårs-perioden – dersom Kadcykla tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Kadcykla (trastuzumabemtansin)	100	100	100	100	100
Trastuzumab	0	0	0	0	0

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

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Kadcykla (trastuzumabemtansin)	0	0	0	0	0
Trastuzumab	100	100	100	100	100

Estimat av legemiddelkostnad per pasient

Legemiddelkostnadene per pasient er beregnet i den helseøkonomiske modellen med de samme antagelser som ligger til grunn for Legemiddelverkets hovedanalyse, med legemiddelpriser basert på maksimal AUP, bortsett fra:

- Merverdiavgift er inkludert i legemiddelkostnadene
- Kostnader er ikke diskontert
- Andre kostnader enn legemiddelkostnader er satt til 0

Tabell 3: Legemiddelutgifter per pasient per år – dersom Kadcykla blir tatt i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Kadcykla (trastuzumabemtansin), legemiddelutgift for person som starter behandlingen i år 1	726 921	77 574	89 494	95 027	92 844
Kadcykla (trastuzumabemtansin), legemiddelutgift for person som starter behandlingen i år 2		726 921	77 574	89 494	95 027
Kadcykla (trastuzumabemtansin), legemiddelutgift for person som starter behandlingen i år 3			726 921	77 574	89 494
Kadcykla (trastuzumabemtansin), legemiddelutgift for person som starter behandlingen i år 4				726 921	77 574
Kadcykla (trastuzumabemtansin), legemiddelutgift for person som starter behandlingen i år 5					726 921

Tabell 4: Legemiddelutgifter per pasient per år – dersom Kadcylla IKKE blir tatt i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Trastuzumab, legemiddelutgift for person som starter behandlingen i år 1	300 920	106 131	132 796	120 436	102 439
Trastuzumab, legemiddelutgift for person som starter behandlingen i år 2		300 920	106 131	132 796	120 436
Trastuzumab, legemiddelutgift for person som starter behandlingen i år 3			300 920	106 131	132 796
Trastuzumab, legemiddelutgift for person som starter behandlingen i år 4				300 920	106 131
Trastuzumab, legemiddelutgift for person som starter behandlingen i år 5					300 920

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 når legemiddelpriser er basert på maksimal AUP inkl. mva.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Kadcyla (trastuzumabemtansin) blir finansiert	72 692 066	80 449 499	89 398 946	98 901 672	108 186 068
Kadcyla (trastuzumabemtansin) blir ikke finansiert	30 092 033	40 705 156	53 984 762	66 028 349	76 272 250
Budsjettvirkning av anbefaling	42 600 033	39 744 343	35 414 184	32 873 323	31 913 818

Budsjettvirkning av anbefaling når legemiddelprisene baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP inkl. mva) blir ca. ■ millioner NOK, ca. ■ millioner NOK, ca. ■ millioner NOK, ca. ■ millioner NOK og ca. ■ millioner NOK for henholdsvis år 1, 2, 3, 4 og 5.

- Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser fra Legemiddelverkets hovedanalyse har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Kadcylla (trastuzumabemtansin) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 43 millioner NOK inkl. mva i det året med størst beregnede budsjettkonsekvenser (år 1).

Budsjettkonsekvensene er høyest i år 1 fordi det antas at behandling med Kadcylla reduserer forekomsten av tilbakefall, og dermed reduserer kostnadene til påfølgende behandling. Budsjettberegningene er usikre og forenklete. Dersom legemiddelpriser baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP inkl. mva) blir budsjettkonsekvensene i år 1 på ca. ■ millioner NOK.

APPENDIKS 4: KOSTNADER

Beregnete kostnadskomponenter i de ulike helsestadiene i den helseøkonomiske analysen er vist i tabellen under. Tallene er basert på Legemiddelverkets hovedscenarior med legemiddelpriser basert på maksimal AUP eks mva. En vesentlig andel av kostnadene for 'supportive care' i helsestadiene forbundet med metastatisk brystkreft er legemiddelkostnader ved behandling i senere linjer.

	Trastuzumabemtansin	Trastuzumab	Difference
Kadcyla or Perjeta	535 034	0	535 034
Herceptin	0	192 962	-192 962
Chemotherapy	0	0	0
Diagnostic test	6 513	6 515	-2
Drug administration	13 596	12 716	880
AE management	7 091	1 143	5 947
Supportive care	33 115	29 938	3 177
Productivity loss	0	0	0
Travel	0	0	0
Informal care	0	0	0
Total iDFS cost (in NOK)	595 348	243 275	352 073
<i>95% CI</i>			
Supportive care	8 510	30 472	-21 962
Productivity loss	0	0	0
Travel	0	0	0
Informal care	0	0	0
Total non-meta. rec. cost (in NOK)	8 510	30 472	-21 962
<i>95% CI</i>			
Supportive care	3 698	13 333	-9 635
Productivity loss	0	0	0
Travel	0	0	0
Informal care	0	0	0
Total remission cost (in NOK)	3 698	13 333	-9 635
<i>95% CI</i>			
Supportive care	297 397	316 409	-19 012
Productivity loss	0	0	0
Travel	0	0	0

Informal care	0	0	0
Total 1st line mBC cost (in NOK)	297 397	316 409	-19 012
<i>95% CI</i>			
Supportive care	274 083	335 024	-60 941
Productivity loss	0	0	0
Travel	0	0	0
Informal care	0	0	0
Total 2nd line and above mBC cost (in NOK)	274 083	335 024	-60 941
<i>95% CI</i>			
Total EoL cost (in NOK)	47 446	51 823	-4 377
<i>95% CI</i>			
TOTAL COST (in NOK)	1 226 483	990 336	236 146
<i>95% CI</i>			

VEDLEGG 1: KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

Det å estimere kostnadseffektivitet for behandling i kurativ setting er ofte utfordrende og forbundet med stor usikkerhet. Selv om det under metodevurderingen har vært en god dialog med SLV, foreligger det flere antagelser som vi vurderer som urimelige og deler av dokumentasjonen som vi anser som ikke fullt ut vurdert av SLV. Selv om lignende indikasjon og modell allerede har blitt vurdert og akseptert tidligere av SLV (ID2017_107), har prosessen vært tids- og ressurskrevende. Etter en omfattende og lang evaluering, har SLV konkludert med en forventet kostnad per QALY (ICER) lik 334,000 kr. Dette fremstår overraskende høyt og i sterkt motsetning vurderinger i HTAer fra andre land. I UK er ICER estimert til 7,200£ (NOK 86,500) og i Sverige har TLV estimert en basecase ICER på SEK 86 518 (NOK 88,400). I begge land er behandlingen med Kadcyla for pasienter i adjuvant tidlig brystkreft vurdert som kostnadseffektive og besluttet innført. Selv om det er usikkerhet i resultatene, virker det urimelig at det med utgangspunkt i de samme dataene skal være en så stor forskjell i utfallene. I tillegg til dette har en sammenligning av nye langtidsdata opp mot en tidligere metodevurderinger fra SLV indikert at nåværende antagelser og estimeringer sannsynligvis undervurderer den relative effekten av Kadcyla. På bakgrunn av dette ønsker vi at Beslutningsforum tar stilling til Roche sin base case og vurdere følgende kommentarer, med fokus på antagelsene vi vurderer som mest viktige:

1. Langtidsdata og justering for varighet av behandlingseffekt og kurasjon (ICER øker med NOK+ 75 000)

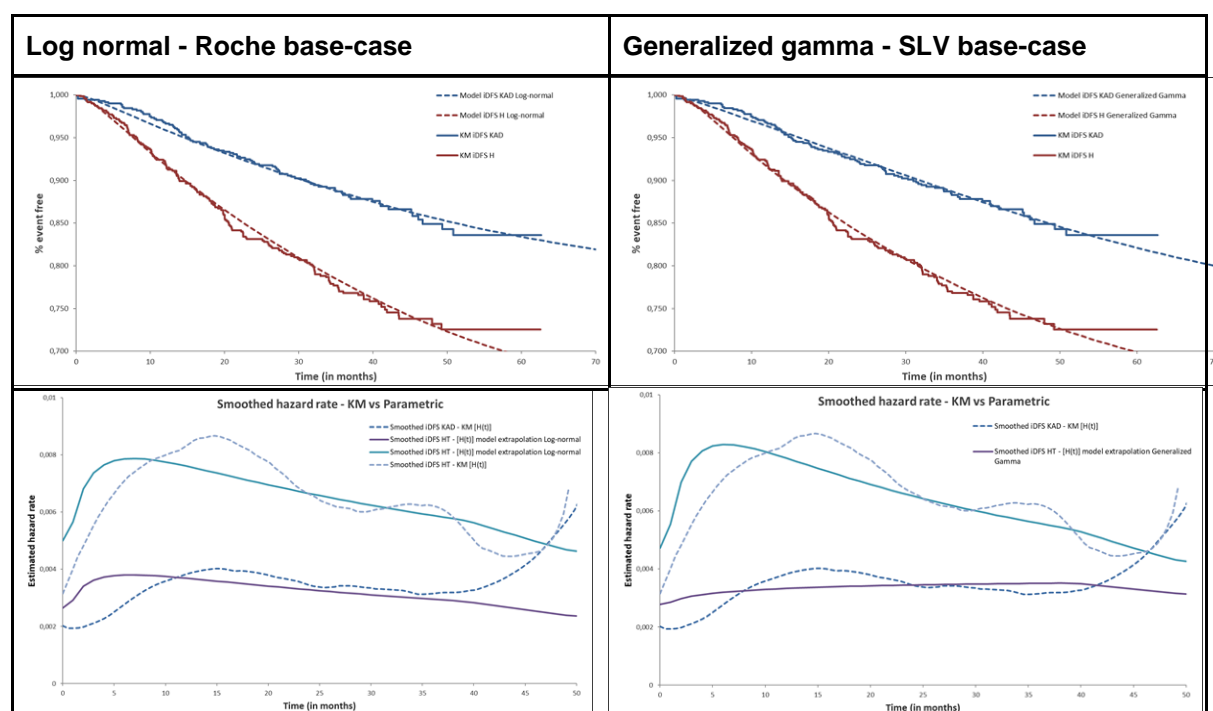
For å redusere usikkerheten i langtidsekstrapolering og modell-antagelser har Roche sendt inn data fra EMILIA, HERA og BCIRG-600 studiene for å informere om forventede langtidseffekter. Kadcyla behandlingen er satt til en kurativ setting; antagelser på lengden av behandlingseffekt og kurasjon er derfor viktige komponenter av overlevelsesanalysen. For å videre redusere usikkerheten rundt valg av disse parameterne sendte vi 4. mars inn oppdaterte 6-års data fra studien APHINITY. Disse langtidsdata indikerer at SLV sine tidligere antagelser rundt varighet av behandlingseffekt og kurasjon fra metodevurderingen på pertuzumab (ID2017_107) var for konservative og har viser at SLV undervurderer den relative effekten til pertuzumab og overestimerer ICER. Siden SLV gjenbruker mange av de samme antagelsene også for vurderingen av Kadcyla, vil denne informasjonen være relevant å vurdere også for denne metodevurderingen. Roche forventer at langtids-oppfølgingsdata av KATHERINE-studien vil gi lignende langtidsdata på pertuzumab som fra APHINITY-studien. Det synes dermed rimelig å anta at SLV har valgt en konservativ modell i sitt basecase, noe som sannsynligvis undervurderer medikamentets langtidseffekt og overestimerer ICER. Til tross for at seneste data indikerer at SLV sitt valg rundt varighet på behandlingseffekt sannsynligvis var uriktig fra metodevurderingen på pertuzumab, har fremdeles SLV valgt å bruke de samme antagelsene for gjeldende metodevurdering på Kadcyla – tilsynelatende uten å legge særlig vekt på oppdaterte langtidsdata fra APHINITY-studien, som ble delt med SLV den 4. mars 2020. Det synes uforståelig at disse antagelsene ikke revideres og endres til tross for at det har kommet nye opplysninger som klart indikerer at gjeldende basecase er for konservativt.

2. IDFS ekstrapolering (ICER økt med NOK+ 140.000)

SLV forandret fordelingen for IDFS-ekstrapolering fra Roche sin basecase (lognormal for begge armer) til den generaliserte gamma fordelingen, noe som blant annet resulterer i en høy økning av kostand per QALY. Det bør påpekes at av alle alternative distribusjoner, så kommer gamma-fordelingen SLV har valgt i sitt basecase ut som den som fører til størst økning i ICER, når sammenlignet med alle alternative distribusjoner fra modellen. Beslutningen til SLV om å endre denne antagelsen ble tatt på bakgrunn av den visuelle tilpasning til eksisterende KM data, i tillegg til å sammenligne med *smoothed hazard plots*. Som vist gjennom side-ved-side sammenligning nedenfor, er det lite som skiller mellom generalisert gamma (SLV sitt base case) og lognormal (Roche sitt base case). Det ser ut til å være nærmest ubetydelig forskjell mellom distribusjonene og utfordrende å konkludere. Begge fordelingene følger et lignende mønster, hvorav lognormal har en bedre AIC/BIC tilpasning og ser ut til å være et mer balansert alternativ. Den generaliserte

gamma fordelingen oppfører seg nærmest som en outlier med stor ICER-økning sammenlignet med andre fordelinger, noe som vil gi usikkerhet skewed og en lavere ICER.

SLV begrunner sine endringer i distribusjon ved å argumentere for at smoothed hazard kurven følger et bifasisk forløp, med hazard som øker initialt for deretter å avta. Ved å følge dette rasjonale vil smoothed hazard kurvene faktisk støtte Roche sitt basecase, ettersom Kadcykla armen fra SLV sin basecase-ekstrapolering ikke følger denne formen. Hazard i Kadcykla-armen fra SLV sitt basecase øker kontinuerlig til den modellerte kurasjon-justeringen inntreffer – noe som er urelatert til den parametriske fordelingen. En økning i hazard over tid i Kadcykla armen henger ikke sammen med den nåværende forståelsen av sykdomsområdet. Fra et behandlingsperspektiv er det heller ikke noe evidens som støtter at denne økningen i hazard skal gjelde kun i Kadcykla armen. Lognormal derimot følger den beskrevne formen i begge armer (høyt initialt, så minkende hazard, likt som Herceptin armen).



Figur 1 – sammenligning av Roche og SLV base case –øverste rad viser KM-kurver, nederste rad viser tilsvarende «smoothed hazard plots» for observert KM-data og ekstrapoleringer.

3. Overføring sannsynlighet fra remisjon til metastatisk brystkreft

For å estimere overgangssannsynligheten i modellen for pasienter som beveger seg mellom tilstanden «remisjon» og «metastatisk brystkreft» bruker SLV en verdi på 0.0016, som estimert fra metodevurderingen på pertuzumab (ID2017_107). Denne verdien er beregnet basert på en hazard ratio hentet fra en publikasjon av De Bock et al. Selv om vi kan være enige i at de Bock et al. kan benyttes som et alternativ for estimering av denne overgangssannsynligheten, vil vi fremdeles argumentere for at SLV sin tilnærming ved utregning av verdien (0.0016) ikke blir korrekt i henhold til publikasjonen fra De Bock et al. Det burde bli tydeliggjort at verdien brukt av SLV (0.0016) er kalkulert basert på Herceptin-armen av APHINITY-studien, en annerledes mer lavrisiko populasjon. Vi vil argumentere for at en mer korrekt tilnærming ved bruk av denne kilen ville være å kalkulere overgangssannsynligheten direkte basert på KATHERINE-populasjonen som faktisk blir metodevurdert. Denne tilnæringsmåten burde være mer lik metoden brukt av SLV for pertuzumab vurderingen.

Pga kompleksitetene av konkurrerende risikoer burde denne overgangssannsynligheten basert på De Bock et al. rekalkuleres hver gang det blir gjennomført endringer i ekstrapoleringen av iDFS. Et forsøk ble gjort på å tydeliggjøre dette ovenfor SLV, og det ble foreslått en ny overgangssannsynlighet basert på seneste SLV basecase. I SLV sitt basebase, ved brukes en overgangssannsynlighet på 0.0028 ville kilden fra De Bock et al faktisk ha blitt benyttet korrekt for SLV sitt base case (noe som ville gitt en livstidssannsynlighet på 66.3%). Det er uklart hvorfor SLV ikke har forandret sitt base-case basert på denne oppklaringen. Slik som det er nå henter SLV sitt basecase den samme verdien som ble kalkulert fra metodevurderingen på pertuzumab i 2019. Vi vil dermed argumentere at nåværende metode fra SLV **ikke** er kalkulert basert på De Bock et al kilden, men heller hentet fra en annen populasjon gjennom pertuzumab vurderingen.