



Hurtig metodevurdering

Pertuzumab (Perjeta) til behandling av tidligere ubehandlet HER2-positiv metastatisk brystkreft

Vurdering av innsendt dokumentasjon

08-04-2014

Statens legemiddelverk

FORORD

Implementering av Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i det nye systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til etablering og implementering av det nye systemet. Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene. (<http://www.helsedirektoratet.no/helse-og-omsorgstjenester/system-for-innforing-av-nye-metoder/Sider/default.aspx>)

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av nye legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet av et legemiddel samt vurdering av eventuelle konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser men kan også omfatte organisatoriske konsekvenser eller ressursbruk.

Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuell 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 søker, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet.

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

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

OPPSUMMERING

Bakgrunn

Pertuzumab (Perjeta) er et nytt legemiddel til behandling av brystkreft med spredning. Om lag 100 pasienter er aktuelle for behandling hvert år i Norge. Legemiddelverket har vurdert dokumentasjon som er innsendt av produsenten Roche.

Alvorlighet og helsetap

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

Effekt av behandling

Pertuzumab kan i gjennomsnitt utsette videre spredning av kreften med i overkant av et halvt år, sammenliknet med dagens standardbehandling.

Kostnadseffektivitet

Her har Legemiddelverket vurdert om kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir og når vi sammenlikner med nytte og kostnader ved behandlingen som brukes i dag. Legemiddelkostnadene betyr mest for resultatene av analysen, men også andre kostnader knyttet til behandlingen er med i regnestykkene. Virkningene på både levetid og livskvalitet er vurdert.

Pasientene bør behandles med pertuzumab inntil forverring (progresjon) av sykdommen eller u håndterbare bivirkninger. Produsenten Roche har tilbudt en avtale der sykehusene betaler for den første delen av behandlingen med pertuzumab opp til et definert tidspunkt, mens Roche betaler for resten av behandlingen frem til progresjon av sykdommen. Det vil si at Roche betaler for siste del av behandlingen for de pasientene som har god effekt.

1. Med dagens pris og uten den kommersielle avtalen har pertuzumab en merkostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) på 1,9 mill NOK. Dette er vesentlig høyere enn det som vanligvis regnes for kostnadseffektiv behandling.
2. Med avtalen: Pertuzumab kan være kostnadseffektiv behandling, men det er flere usikre momenter knyttet til gjennomføring av avtalen i praksis og hva som blir faktisk rabatt med avtalen.
3. En avtale med en flat prisrabatt vil også potensielt kunne gi kostnadseffektiv behandling. En slik avtale vil antakelig være mindre usikker og lettere å håndtere.

Roche har foreslått helseforetakene som avtalepartnere. Det betyr at foretakene selv har ansvar for å forhandle og vurdere administrative og juridiske forhold knyttet til gjennomføring av avtalen. Dette ligger utenfor Legemiddelverkets mandat.

SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddel Perjeta (pertuzumab). Legemiddelverket har vurdert data for klinisk effekt og sikkerhet samt kostnadseffektivitet av pertuzumab i norsk klinisk praksis basert på dokumentasjon innsendt av produsent (Roche). I tillegg har vi vurdert prognosetap ved metastatisk eller lokalavansert brystkreft.

Pasientene

Brystkreft er den hyppigste kreftformen blant kvinner i Norge og utgjør 22 % av krefttilfeller blant kvinner. Ved metastatisk brystkreft har kreften spredt seg til andre deler av kroppen, som oftest lunger, lever, hjerne og skjelett. Internasjonale studier tyder på at om lag 15-30 % av kvinner med metastatisk brystkreft er HER2positive. I overkant av 100 pasienter med metastatisk eller lokalavansert brystkreft vil årlig kunne behandles med pertuzumab i norske sykehus.

Alvorlighet og prognosetap

Lokalavansert eller metastatisk brystkreft er en alvorlig sykdom med dårlig prognose og høy dødelighet. Pasientene som er aktuelle for pertuzumab taper i gjennomsnitt omkring 20 kvalitetsjusterte leveår på grunn av sykdommen. Tapet tilsvarer omlag 90 % av de kvalitetsjusterte leveårene de ville hatt uten sykdommen.

Behandling

Nasjonale behandlingsretningslinjer gir anbefalinger for valg av behandling. Behandling har som mål å forlenge livet og å utsette sykdomsutvikling. Terapi omfatter både kirurgi og strålebehandling samt systemisk hormonbehandling og ulike former for kjemoterapi med og uten HER2-hemmer (trastuzumab). Pertuzumab (Perjeta) er en ny HER-2 hemmer indisert til bruk i kombinasjon med trastuzumab (Herceptin) og docetaxel hos pasienter som

- har HER2-positiv metastatisk eller ikke operabel lokalavansert brystkreft og som
- tidligere ikke har fått HER2-rettet behandling eller kjemoterapi for sin metastatiske sykdom.

Pertuzumab gis intravenøst hver 3. uke sammen med docetaxel og trastuzumab.

Pasientene bør behandles med pertuzumab inntil sykdomsprogresjon eller uhåndterbar toksisitet.

Bivirkninger

De mest vanlige bivirkningene ved kombinasjonsbehandlingen er diare, håravfall og nøytropeni. De vanligste (> 10 %) alvorlige bivirkninger (grad 3-4) er nøytropeni, febril nøytropeni og leukemi. Det synes som pertuzumab alene har akseptable bivirkninger.

Effekt

Dokumentasjon for klinisk effekt av pertuzumab i kombinasjonsbehandling med trastuzumab og docetaxel sammenliknet med trastuzumab og docetaxel bygger på kliniske data fra randomiserte kontrollerte studier med god metodisk kvalitet. Klinisk dokumentasjon som brukes i analysen er fra studien CLEOPATRA (N=808). Det primære endepunktet i CLEOPATRA var progresjonsfri overlevelse (PFS). Valg av PFS fremfor total overlevelse (OS) som primært utfallsmål er akseptabelt pga. pasientens forventet levetid og er i tråd med gjeldende anbefalinger. En statistisk signifikant forlengelse på 6,1 måneder av median PFS ble vist i gruppen behandlet med pertuzumab sammenliknet med gruppen behandlet med standardterapi (18,5 vs. 12,4 mnd). Foreløpige analyser tyder på en 34 % forlengelse av OS hos pasienter behandlet med pertuzumab i kombinasjon med standard terapi sammenliknet med standard terapi alene.

Relevans for norske forhold/ overførbarhet

Om lag 10 % av pasientene i CLEOPATRA var tidligere blitt behandlet med trastuzumab. I norsk klinisk praksis vil en høyere andel av pasientene tidligere ha vært behandlet med adjuvant og neoadjuvant terapi, inkludert trastuzumab. Det er uvisst om dette kan ha betydning for størrelsen på behandlingseffekten. Dosering, behandlingsvarighet og sammenlikningsalternativ i CLEOPATRA er relevant for norsk klinisk praksis. Det er brukt godkjente utfallsmål for klinisk effekt: PFS, OS, objektiv responsrate.

Kostnadseffektivitet*Roche sin analyse*

Dette er en legemiddeløkonomisk modellanalyse der pertuzumab i kombinasjon med trastuzumab og docetaxel sammenliknes med dagens standardbehandling som er kombinasjon trastuzumab og docetaxel. Roche har foreslått en kommersiell avtale for delfinansiering av behandlingen. Den innsendte økonomiske analysen til Roche bygger på forutsetningene i denne avtalen. Den foreslåtte avtalen innebærer at sykehusene skal dekke legemiddelkostnadene for kombinasjonsbehandling med pertuzumab fra behandlingsstart til og med et nærmere definert innslagspunkt (██████████). Etter dette vil Roche tilby gratis Perjeta og Herceptin til progresjonsfrie pasienter frem til progresjon. Roche ønsker at innslagspunkt og reell prisrabatt i avtalen skal unntas offentlighet.

Legemiddelverket vurderer Roche sin analyse som relevant og plausibel om en ser bort fra usikkerhet knyttet til flere punkter i avtalen. Roche har ikke levert en alternativ analyse uten avtale.

Legemiddelverkets analyser

Legemiddelverket har gjort egne analyser ved bruk av Roche sin analysemodell både med og uten den foreslåtte avtalen.

I Legemiddelverkets analyse *med* avtalen anslås merkostnaden per vunnet leveår til ██████████ kr og merkostnaden per kvalitetsjusterte leveår til ██████████ kr. Dette er om lag som Roche sine resultater. Disse anslagene forutsetter at avtalen gjennomføres helt etter

intensjonen i avtaleutkastet. Kostnader til administrasjon og oppfølging av avtalen er ikke inkludert. Det er usikkerhet knyttet til denne type avtaler. Legemiddelverket mener at det er flere usikkerhetsmomenter som kan øke anslagene på kostnadene per vunnet leveår og per vunnet kvalitetsjustert leveår enn det er momenter som kan redusere dem. Se kapittel 7.

Legemiddelverkets analyse uten den kommersielle avtalen er presentert i tabellen under. Resultater gjelder for en gjennomsnittspasient, og med dagens pris (apotekenes utsalgspris ekskl. merverdiavgift) for pertuzumab.

	Standard behandling + pertuzumab	Standard behandling	Differanse
Totale kostnader. NOK	1 580 000	580 000	1 000 000
Leveår (LYG)	4,20	3,64	0,57
QALYs	2,92	2,41	0,52
IKER – Inkrementell kostnad per vunnet leveår. NOK			1 775 000
IKER – Inkrementell kostnad per vunnet kvalitetsjustert leveår (QALY). NOK			1 940 000

Legemiddelkostnadene bidrar klart mest til de totale merkostnadene ved pertuzumab-behandlingen sammenliknet med dagens standardbehandling. Det skyldes dels at pertuzumab legges til dagens standardbehandling uten at noe annet blir fortrent, og dels at behandlingen gis over flere sykluser pga økt progresjonsfri overlevelse. Kostnader knyttet til bivirkninger, behandlingsreiser m.m. betyr relativt lite for de totale merkostnadene. Eventuelle positive virkninger på yrkesdeltakelse er ikke inkludert.

Konklusjon

1. Med dagens pris og uten den kommersielle avtalen har pertuzumab en merkostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) på 1,9 mill NOK. Dette er vesentlig høyere enn det som vanligvis regnes for kostnadseffektiv behandling.
2. Med avtale: Forutsatt at den kommersielle avtalen gjennomføres helt etter intensjonen og antatt rabatt faktisk oppnås, kan behandling med pertuzumab være kostnadseffektiv. Det er flere usikre momenter knyttet til hvor kostnadseffektiv den foreslåtte typen avtale vil bli i praksis. Usikkerheten knyttet til reelle kostnader for administrasjon av avtalen og oppfølging, og hva som faktisk vil bli oppnådd i rabatt er vanskelig å anslå siden dette er en ny form for avtale i Norge.
3. En avtale med en flat prisrabatt vil også potensielt kunne gi kostnadseffektiv behandling. En slik avtale vil antakelig være mindre usikker og lettere å håndtere.

Roche har foreslått helseforetakene som avtalepartnere. Det betyr at foretakene selv har ansvar for å forhandle og vurdere administrative og juridiske forhold knyttet til gjennomføring av avtalen. Dette ligger utenfor Legemiddelverkets mandat.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene av å gå fra dagens standardbehandling til behandling med pertuzumab og med kommersiell avtale, vil være om lag ■ millioner kroner per år om fem år. Uten avtale vil virkningen kunne bli omkring 120 millioner kr per år, gitt samme pasientantall som med avtale. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

INNHOLDSFORTEGNELSE

FORORD	2
OPPSUMMERING	3
SAMMENDRAG	4
LOGG	10
ORDLISTE	11
1 BAKGRUNN	12
1.1 BRYSTKREFT HOS HER2-POSITIVE PASIENTER	12
1.2 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	12
1.3 BEHANDLING AV METASTASERENDE HER2-POSITIV BRYSTKREFT (1.LINJE)	13
1.3.1 <i>Behandling med pertuzumab (Perjeta)</i>	13
1.3.2 <i>Pågående kliniske studier med pertuzumab</i>	14
1.4 PASIENTGRUNNLAGET I NORGE	14
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR PERTUZUMAB (PERJETA)	14
2.1 CLEOPATRA STUDIEN	14
3 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV TILSENDET KLINISK DOKUMENTASJON	18
3.1 RELEVANS FOR REFUSJONSSØKNADEN (PICO).....	18
3.1.1 <i>Studiepopulasjon i forhold til omsøkt pasientgruppe (P)</i>	18
3.1.2 <i>Intervensjon i forhold til klinisk praksis (I)</i>	18
3.1.3 <i>Komparator i forhold til klinisk praksis (C)</i>	18
3.2 KVALITET AV DOKUMENTASJONEN.....	19
OPPSUMMERING.....	20
4 BESKRIVELSE AV ØKONOMISK ANALYSE AV PERTUZUMAB (PERJETA)	
UTARBEIDET AV ROCHE	20
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	20
4.1.1 <i>Analyseperspektiv</i>	21
4.1.2 <i>Pasientpopulasjonen i modellen</i>	21
4.1.3 <i>Intervensjon</i>	22
4.1.4 <i>Komparator (sammenliknende behandling)</i>	22
4.1.5 <i>Effekt, bivirkninger og helsenytt (input data)</i>	22
4.1.6 <i>Parametrisk estimering av PFS og OS</i>	22
4.1.7 <i>Nyttevekter/ QALY-vekter</i>	23
4.1.8 <i>Kostnader (input data)</i>	24
4.2 RESULTATER	25
4.2.1 <i>Kostnadseffektivitet</i>	25
4.3 SENSITIVITETS- OG SCENARIOANALYSER.....	25
5 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE	25
5.1 RELEVANS AV ANALYSEN MHT SØKT PICO	25
5.1.1 <i>Modellstruktur</i>	26
5.1.2 <i>Effekt- og helsenyttedata i modellen</i>	26
5.1.3 <i>Kostnadsdata</i>	26
5.1.4 <i>Resultater av Roche sin analyse</i>	26
5.1.5 <i>Sensitivitetsberegninger</i>	27

6	LEGEMIDDELVERKETS EGNE BEREGNINGER.....	27
7	LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV KOSTNADSEFFEKTIVITETEN KNYTTET TIL FORESLÅTT KOMMERSIELL AVTALE	30
8	LEGEMIDDELVERKETS DISKUSJON	33
9	BUDSJETTKONSEKVENSER	35
	REFERANSER.....	38
	VEDLEGG 1: DETALJERTE BUDSJETTBEREGNINGER.....	39
	VEDLEGG 2: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN	43

LOGG

Bestilling: *ID-nr 2013_002/007: «Førstelinje behandling av HER2-positiv metastatisk brystkreft. Helseøkonomisk evaluering av behandling med legemidlet Perjeta (pertuzumab) i tillegg til standard behandling sammenlignet med standard behandling alene ved 1. linjes behandling av pasienter med HER2 positiv metastatisk brystkreft (007)»*

Bestiller: Helsedirektoratet, Legemiddelverket (Norsk Bryst Cancer Gruppe)

Legemiddelfirma: Roche Norge AS

Preparat: Perjeta

Virkestoff: Pertuzumab

Indikasjon: Til bruk i kombinasjon med trastuzumab og docetaxel for voksne pasienter med HER2-positiv metastatisk eller lokalt tilbakevendende inoperabel brystkreft, som tidligere ikke har fått HER2-rettet behandling eller kjemoterapi for sin metastatiske sykdom.

ATC-nr: L01XC13

Prosess: Analyse mottatt Statens legemiddelverk: 18-10-2013
Møte med klinikere: 13-03-2014
Rapport ferdigstilt: 08-04-2014
Saksbehandlingstid: 172 dager

Kliniske eksperter:

-Erik Wist, Professor, Kreftsenteret, OUS

-Reino Hakkilä, Seksjonsleder, Avdeling for Kreftbehandling, OUS

-Jürgen Geisler, Kreftavdelingen, Akershus Universitetssykehus

-Ivar Tor Jonsson, Avdelingssjef, Akershus Universitetssykehus

-Ingvild Mjaaland, Seksjonsoverlege, Helse Stavanger HF

Kliniske eksperter oppnevnes av helseforetak. Ved sammensetting av grupper tas hensyn til både bredde- og spisskompetanse, og til regional forankring. Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen slik som forventet levetid for pasientene, dosering og antatt behandlingsvarighet av pertuzumab, valg av sammenligningsalternativ og fremskriving av studieresultater osv.

Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold.

Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller i «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.

ORDLISTE

MBK	Metastatisk brystkreft
LABK	Lokalavansert brystkreft
NBCG	Norsk Bryst Cancer Gruppe
CLEOPATRA	Clinical Evaluation of Pertuzumab and Trastuzumab
TPC	Treatment of Physician's Choice - Behandling etter legens valg
OS	Totaloverlevelse
PICO	Pasientpopulasjon – Intervensjon – Komparator - Utfallsmål
QALY	Kvalitetsjusterte leveår
LYG	Vunne leveår
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction
PFS	Progresjonsfri overlevelse
ORR	Objektiv Responsrate
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
HR	Hazard Ratio
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2
ITT	Intention – to – treat
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
AIC	Akaike Informasjonskriterium
BIC	Bayesiansk Informasjonskriterium
PSA	Probabilistisk sensitivitetsanalyse
FACT-B	Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast
TOI-PFG	Trial Outcome Index-Physical/ Functional/Breast
BSC	Breast Cancer Subscale (BSC)

1 BAKGRUNN

1.1 Brystkreft hos HER2-positive pasienter

Brystkreft er den hyppigste kreftformen hos kvinner og er den viktigste årsak til tapte leveår hos kvinner opp til 65 års alder. Prognosen ved brystkreft er sterkt avhengig av stadium på diagnosetidspunktet og tumorkarakteristika. Lokalt avansert brystkreft (LABK) og metastatisk brystkreft (MBK) er de mest avanserte formene for brystkreft. Det finnes ingen kur på nåværende tidspunkt.(2). Internasjonale studier tyder på at om lag 15-30 % av kvinner med metastatisk brystkreft er HER2-positive. HER-2 proteinet bidrar til økt celledeling og cellevekst og slike pasienter har i utgangspunktet et mer aggressivt sykdomsforløp med raskere tilbakefall og redusert overlevelse, hvis ikke behandlet.

1.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap

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

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

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

Median alder i gruppene inkludert i den kliniske hovedstudien var 54 år. Forventet gjenstående levetid for en gjennomsnittlig 54-åring i Norge er 29 år. Forventet gjenstående kvalitetsjusterte leveår er 21,9 QALYs. Dette er basert på livskvalitetsvekter (EQ-5D) for svensk befolkning. Vi har ikke tilsvarende data for norsk befolkning.

Dersom en kvinne med tidligere ubehandlet metastatisk brystkreft får dagens standardbehandling er forventet gjenstående levetid 4,0 år. Gjenstående kvalitetsjusterte leveår er 2,7 QALYs. Dette er basert på simuleringer av komparatorarmen i Roche sin helseøkonomiske modell. Modellen er beskrevet i kapittel 4. Absolutt prognosetap blir da $29 \text{ år} - 4,0 \text{ år} = 25 \text{ år}$ og $21,9 \text{ QALYs} - 2,7 \text{ QALYs} = 19,2 \text{ QALYs}$. Alle tallene er udiskonterte. Det relative QALY-prognosetapet blir $19,2/21,9 = 88 \%$. Disse tallene er grove og usikre. Det at vi ikke brukte kjønnsjusterte tall for gjenstående levetid for en gjennomsnittlig 54-åring, bidrar til for lave anslag på prognosetapet - i og med kvinner lever lengre enn menn. Men tallene underbygger likevel en meget høy alvorlighetsgrad for tilstanden til pasientene i denne rapporten. For nærmere om beregning av alvorlighetsgrad i praksis, se Fredrik Arnebergs hovedfagsoppgave fra 2012. (1)

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

1.3 Behandling av metastaserende HER2-positiv brystkreft (1.linje)

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft (NBCG) inneholder faglige anbefalinger for valg av aktuelle behandlingsmetoder (2). HER2-positiv pasienter kan behandles med trastuzumab (neoadjuvant behandling) i forkant av kirurgisk behandling eller stråleterapi. NBCG anbefaler for denne pasientgruppen kombinasjonen av HER-2 rettet behandling og cytostatika som 1.linje behandling:

- Trastuzumab og taksaner (paclitaxel eller docetaxel) / standard behandling
- Trastuzumab og vinorelbine
- Trastuzumab og docetaxel og **pertuzumab**

Pertuzumab er en ny HER2- hemmer som fikk norsk markedsføringstillatelse i juni 2013 (3). Kjemoterapi med vinorelbin, capecitabine eller kombinasjonsbehandling med trastuzumab og lapatinib (Tyverb) kan også være relevante alternativer for enkelte pasienter i denne pasientgruppen. Trastuzumab emtanzine (Kadcyla) prøves også ut i kombinasjon med pertuzumab. Foreløpig kan disse legemidler være mest aktuelle som 2. linje behandling, men behandlingssekvens kan endre seg.

1.3.1 Behandling med pertuzumab (Perjeta)

Indikasjon

Til bruk i kombinasjon med trastuzumab og docetaxel for voksne pasienter med HER2 positiv metastatisk eller lokalt tilbakevendende inoperabel brystkreft, som tidligere ikke har fått HER-2 rettet behandling eller kjemoterapi for sin metastatiske sykdom (3).

Virkningsmekanisme

Pertuzumab er det første legemiddelet i sin klasse (dimeriseringshemmer-HDI) som virker ved å hemme sammenkoblingen av HER-2 med andre HER-proteiner. Dette hemmer ukontrollert celledeling og cellevekst av brystkreftsvulster.

Dosering

Pertuzumab skal bare brukes i kombinasjonsbehandling. Anbefalt dosering er:

- *Pertuzumab*: 840 mg IV som en startdose, deretter 420 mg IV hver 3. uke
- *Trastuzumab*: 8mg/kg kroppsvekt IV som en startdose, deretter 6 mg/kg IV hver 3. uke
- *Docetaxel*: 75mg/m² IV som en startdose, deretter 75-100mg/m² hver 3. uke

Pasientene bør behandles med pertuzumab inntil sykdomsprogresjon eller uhåndterbar toksisitet. Dosereduksjon er ikke anbefalt. Ved seponering av docetaxel kan behandlingen fortsette med kombinasjon trastuzumab og pertuzumab.

Bivirkninger

De mest vanlige bivirkninger ved kombinasjonsterapi med docetaxel og trastuzumab var: diare, håravfall og nøyropeni. De vanligste (> 10 %) alvorlige bivirkninger (grad 3-4) er nøyropeni, febril nøyropeni og leukemi. Behandlingen er generelt godt tolerert.

1.3.2 Pågående kliniske studier med pertuzumab

Det er flere pågående fase III kliniske studier med pertuzumab som utforsker effekt av pertuzumab (utfallsmål PFS) gitt som tillegg til ulike typer dagens standard MBK-behandling som per i dag hovedsakelig brukes i 2. linje (pertuzumab + kabacitabin eller vinorelbin) pertuzumab + aromatasehemmer, pertuzumab + taksaner og trastuzumab emtansine (T-DM1).(4) (www.ClinialTrial.gov)

1.4 Pasientgrunlaget i Norge

Årlig får om lag 840 kvinner behandling for metastaserende brystkreft (MBK). En upublisert norsk undersøkelse i regi av Roche og Den norske patologiforeningen tyder på at andelen HER-2 positive pasienter (IHC 3+ eller FISH/CISH/SISH+) som behandles ved norske sykehus ligger på om lag 15 %. Internasjonalt rapporteres andelen av HER-2 positive pasienter til 15-30 %.

Det antas i søknaden at om lag 70 % av HER-2 positive pasienter vil egne seg til behandling med kombinasjonsterapi med trastuzumab. Potensielt vil i overkant av 100 MBK pasienter kunne behandles med kombinasjonen trastuzumab og pertuzumab i norske sykehus. Dette er basert på forekomstdata fra Krefregisteret. Ved eventuell økt forekomst kan antall behandlede pasienter bli høyere. Antagelse om drøye 100 pasienter årlig er bekreftet av norske klinikere som Legemiddelverket har kontaktet.

Pasienter må ha HER2-positiv tumorstatus, definert som en score på 3+ ved immunohistokjemi (IHC) og/eller en ratio på $\geq 2,0$ ved *in situ* hybridisering (ISH), fastsatt med en validert test. For å sikre nøyaktige og reproducerbare resultater, må testingen utføres ved et spesialisert laboratorium, som kan sikre validering av testprosedyrene.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR PERTUZUMAB (PERJETA)

2.1 CLEOPATRA studien

Klinisk dokumentasjon for effekt og sikkerhet av pertuzumab består av fire mindre fase II studier og en stor fase III studie (CLEOPATRA) utført for å dokumentere sikkerhet og effekt av pertuzumab ved MBK eller LABK. Disse studiene utgjør dokumentasjon for en felles europeisk markedsføringstillatelse for 1. linje behandling av pasienter med MBK og/eller lokalavansert inoperabel brystkreft. Effektdata som brukes i den helseøkonomiske modellanalysen stammer fra fase III studien CLEOPATRA og vi omtaler den derfor nærmere. (5)

Studiepopulasjon

Pasienter fra 4 kontinenter og 25 land, fordelt på over 200 senter har deltatt i CLEOPATRA. Om lag en tredjedel av pasienter kom fra europeiske sentra (37.9 %). Mesteparten var terapinaive pasienter med avansert brystkreft med kun 19 pasienter med LABK. 11 % av pasientene var tidligere behandlet med trastuzumab og 46, 5 % har fått prior neo- adjuvant behandling. Prognostiske faktorer var godt balansert mellom behandlingsarmer. Pasienter med CNS metastaser, med LVEF < 50 % eller annen sykdom relevant for videre behandling samt de som har fått kumulativ dose med doxorubicin > 360 mg/m² ble ekskludert fra CEOPATRA studien.

Tabell 1: CLEOPATRA studien

Studie (5, 6)	CLEOPATRA: pertuzumab, docetaxsel, trastuzumab vs. placebo, docetaxsel og trastuzumab
Design	Randomisert (1:1), dobbelt blindet, placebokontrollert, multisenter fase III studie. Utført i USA, Sør Amerika, Europa og Asia (25 land)
Pasientpopulasjon	N = 808 kvinner ≥ 18 år; HER2+ MBK; ikke tidligere behandlet med HER2 inhibitorer for metastaserende brystkreft
Intervensjon (arm 1) PER+TRA+DOC	N = 402 kvinner Pertuzumab, IV, 840 mg loading dose, deretter 420 mg hver 3. uke Trastuzumab, IV, 8 mg/kg loading dose, deretter 6 mg/kg hver 3. uke Docetaxsel, IV, 75 mg/m ² hver 3. uke
Komparator (arm 2) PL+TRA+DOC	N= 406 kvinner Placebo, IV, hver 3. uke Trastuzumab, IV, 8 mg/kg loading dose, deretter 6 mg/kg hver 3. uke Docetaxsel, IV, 75 mg/m ² hver 3. uke
Behandlingstid i studien	Aktiv behandling inntil sykdomsprogresjon eller uakseptable bivirkninger. <i>Kontroll:</i> hver 9 uke inntil progresjon eller død
Primære utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse (PFS)* rapportert uavhengig av utprøver ved tidspunktet for interim analyse. Ingen follow-up data.
Sekundære utfallsmål	<ul style="list-style-type: none"> • PFS – IRF (utprøver vurdert) • Total overlevelse (OS)** utprøver vurdert • Respons: Objektiv Respons Rate (ORR), komplett respons og delvis respons (% av pasienter), varighet av respons • Sikkerhet: insidens av kongestiv hjertefeil og redusert LVEF • Andre bivirkninger
	Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast (FACT-B)
Resultat	Effektdata var analysert i Intension To Treat (ITT) populasjon, prespesifiserte subgruppeanalyser, og sikkerhetsdata var analysert i henhold til gitt behandling (PP)
Legemiddel-verkets kommentar:	<i>CLEOPATRA studien er avsluttet men pasienter følges opp med hensyn på overlevelsesdata og sikkerhetsdata. Pasienter i placebogruppen fikk tilbud om behandling med pertuzumab (cross-over). Totaloverlevelsesdata er foreløpig rapportert som interim data. ClinicalTrials.gov: NCT00567190</i>

Definisjon av endepunkter

- *FS- IRF:* tid fra randomiseringen til første dokumenterte radiografisk progresjon rapportert ved studieuavhengig sted i henhold til RECIST kriterier, eller død uavhengig av årsak. Det som skjer først.

- *PFS*: tid fra randomiseringen til første dokumenterte radiografisk progresjon rapportert av utprøver i henhold til RECIST kriteria, eller død uavhengig av årsak. Det som skjer først.
- *Total overlevelse (OS)*: tid fra randomisering til død uavhengig av årsak.
- *Objektiv Responrate (ORR)*: komplett respons (CR) eller delvis respons (PR) vurdert av klinikere uavhengig av sponsor (IRF) ved bruk av RECIST kriteria ved to påfølgende kontroller med ≥ 4 uker mellomrom
- *Varighet av ORR*: periode fra bekreftet CR eller PR til bekreftet progresjon eller død uavhengig av årsak. Tumorrespons skal baseres på uavhengig (IRF) vurdering i henhold til RECIST kriteria.
- *Tid til sykdomsprogresjon*: tid fra randomisering til 5 poeng fall i FACT Trial Outcome Index- PFB skala

CLEOPATRA - Resultater

Tabell 2 oppsummerer resultater fra CLEOPATRA studien.

Tabell 2: Resultater: klinisk effekt (5, 6)

Endepunkter (median)	PER+TRA+DOC	PL+TRA+DOC	HR (95% KI)
Primær endepunkt: PFS (IRF) uavhengig av utprøver	18,5 mnd.	12,4 mnd.	0,62 (0,51-0,75) p< 0.001
Sekundære endepunkter			
PFS utprøver	18,5 mnd.	12,4 mnd.	0,65 (0,54-0,78)
OS *	NR (interim analyse)	37,6 mnd (interim)	0,66 (0,52-0,84)
Objektiv respons rate ORR (%)**	80,2	69,3	
Komplett respons	5,5	4,2	
Delvis respons	74,6	65,2	
Stabil sykdom (%)*	14,6	20,8	
Progredierende sykdom (%)*	3,8	8,3	
Varighet av respons	87,6 uker	54,1 uker	

*OS interim analyse etter 267 dødsfall. Endelig OS analyse skal utføres først etter 385 dødsfall

**For ORR, Stabil sykdom og progredierende sykdom: N = 336 for PER + TRA+DOC og N = 343 for PL + TRA + DOC

NR = Not Reached (antall dødsfall i gruppen behandlet med pertuzumab på dette tidspunktet var lavere enn estimert ved studiens oppstart)

PER = pertuzumab; TRA = trastuzumab; DOC = docetaxel

På analysetidspunktet var det 121 pasienter (29,8 %) under behandling med trastuzumab + placebo vs. 171 pasienter i pertuzumab armen (42,5 %).

Primærendepunkt: utprøver uavhengig vurdert-PFS, har vist at tilleggsbehandling med pertuzumab til (docetaxel + trastuzumab) gir en 38 % økning i median PFS sammenlignet med placebogruppen (HR = 0.62; 95% CI: 0.51, 0.75; p < 0.0001). Median PFS var 18.5 måneder i pertuzumabgruppen vs. 12.4 måneder i placebogruppen.

Sekundære endepunkter inkluderte totaloverlevelse (OS) (Hazard ratio = 0.66; 95% CI: 0.52, 0.84; p= 0.0008) og objektiv responsrate (80.2% vs. 69.3% for pertuzumab vs. placebo). Data for total overlevelse er umodne fordi antallet dødsfall i pertuzumab gruppen ikke har nådd det på forhånd definerte antallet (n = 385) men er mye lavere (n=165) enn antatt. Andelen pasienter i live ved 12, 24 og 36 måneders kontroll var henholdsvis 94 %, 81 % and 66 % i pertuzumabgruppen sammenlignet med 89 %, 69% og 50% i placebogruppen.

Median antall behandlingssykluser i CLEOPATRA var 18 i pertuzumab vs. 15 i placebogruppen. Dette gir median behandlingstid på henholdsvis 18,2 og 11,8 måneder. Median antall docetaksel kurer var 8 i begge grupper (median dose: 24,6 mg/m² /uke). Median *follow-up* var på 19,3 måneder (6). Det er publisert oppdaterte data etter 30 måneder (5).

Bivirkninger

I CLEOPATRA-studien rapporterte nesten alle pasienter minst en bivirkningsreaksjon (98,5 % vs. 99,8 % i standard vs. pertuzumab). Følgende bivirkninger forekom med ≥ 5 % større frekvens i pertuzumab armen: diarree, utslett, tørr hud, slimhinnebetennelse og febril neutropenia. Forekomsten av bivirkninger i begge grupper ble redusert etter seponering av docetaksel. Mest vanlig bivirkning > 25 % var håravfall (61%), diare (46% vs. 67 %), neutropenia (50%/53%), kvalme (42 %), tretthet (37%), utslett (24./34%), muskelsvakhet (30./26.0%) og redusert appetitt.

Reduksjon i LVEF er tidligere rapportert hos pasienter behandlet med legemidler som blokkerer HER2-aktivitet. Behandling med Perjeta i kombinasjon med trastuzumab og docetaksel i CLOPATRA var ikke forbundet reduksjon i LVEF, sammenlignet med kontroll armen.

Livskvalitetsdata

Det er samlet livskvalitetsdata: Health Related Quality of Life (HRQoL) i CLEOPATRA studien. (7) Følgende diagnosespesifikke verktøy ble brukt: Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast (FACT-B), Tid fra randomiseringen til ≥ 5 poeng fall i Trial Outcome Index-Physical/ Functional/Breast (TOI-PFG) skåre var spesifisert som sekundært endepunkt. En post hoc analyse ble utført av endringer i livskvalitet for tidsperiode frem til ≥ 2 poeng fall i Breast Cancer Subscale (BSC) skåre. (7)

Resultatene kan tyde på at kombinasjonsbehandling med pertuzumab ikke har ytterligere negative effekter på pasientens livskvalitet sammenlignet med standard behandling alene. Analysen kan tyde på at pertuzumab kan utsette tid til forverring av symptomer. (7)

3 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV TILSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

3.1 Relevans for refusjonssøknaden (PICO)

3.1.1 Studiepopulasjon i forhold til omsøkt pasientgruppe (P)

Studiepopulasjonen i CLEOPATRA gjenspeiler bare delvis relevant norsk pasientpopulasjon som er aktuell for behandling med pertuzumab. I forhold til det som er standard behandling i Norge var studiepopulasjonen underbehandlet. Bare om lag halvparten av studiepasienter har vært behandlet med (neo-) adjuvant terapi, og 90 % har aldri vært behandlet med trastuzumab. I Norge vil de aller fleste HER-2+ pasienter, som er aktuelle for 1. linje behandling med pertuzumab, ha fått kjemoterapi og trastuzumab i adjuvant/neoadjuvant setting. Unntaket er pasienter med metastatisk sykdom på diagnosetidspunktet, men dette er en mindre pasientgruppe. Hvordan dette vil påvirke resultater er usikkert. Subgruppeanalyse fra CLEOPATRA viste sammenlignbar effekt hos pasienter tidligere behandlet med Herceptin. Teoretisk kan responsen i begge armene kan bli noe lavere hos pasienter tidligere behandlet med Herceptin og \eller kjemoterapi. Om og i hvilken grad dette kan påvirke forholdet mellom armene er vanskelig å si.

Nye studier (*post-marketing commitment*) vil vise om pertuzumab er like effektiv i terapi-naive pasienter som hos pasienter behandlet tidligere med trastuzumab eller adjuvant terapi. 1) studie WO20697 (NEOSPHERE) med HER2+ pasienter i neoadjuvant setting of EBC og 2) studie BO17929 med pasienter tidligere behandlet med trastuzumab

3.1.2 Intervensjon i forhold til klinisk praksis (I)

Den anbefalte doseringen i SPC bygger på CLEOPATRA studien. Det er denne doseringen som også brukes i helseøkonomisk analyse. Per i dag finnes ikke annen relevant klinisk erfaring enn studiedata. Mulig at en annen taksan- paclitaxel vil også kunne brukes, men anbefalt dosering bygger på CLEOPATRA. Det virker derfor rimelig at analysen bygger på doseringen som ble brukt i CLEOPATRA-studien og som videre er anbefalt i godkjent preparatomtale.

3.1.3 Komparator i forhold til klinisk praksis (C)

I søkers analyse sammenlignes trippel kombinasjonsbehandling pertuzumab, trastuzumab og docetaxel med placebo i kombinasjonsbehandling med trastuzumab og docetaxel. Det er den samme kombinasjonen som er brukt som kontroll arm i CLEOPATRA studien. Placebokontroll synes rimelig fordi pertuzumab representerer nytt behandlingstilbud.

Utfallsmål (O)

Det er brukt relevante og anerkjente utfallsmål som effektestimater i studiene. Valg av PFS, som er et surrogatendepunkt, som primær endepunkt for effekt, er akseptabelt. Dette fordi forventet maksimal overlevelse for pasientgruppen er så lang at en studie med OS som primært endepunkt kan anses som alt for krevende med hensyn til studiens lengde og antall pasienter nødvendig for å kunne påvise en statistisk signifikant

effekt. I fastsettelsen av PFS ble det benyttet standardiserte kriterier (RECIST) for radiologisk vurdering av endring i svulstens størrelse hver 9 uke. OS er et objektivt utfallsmål som måler tid fra randomisering til dødsfall eller sensurering.

Resultater

CLEOPATRA studien viser at kombinasjonsbehandling med pertuzumab kan forlenge progresjonsfri overlevelse med om lag 6 måneder. Behandlingen bedrer total overlevelse uten at dette tilsynelatende nedsetter pasientens livskvalitet. Pasienter i pertuzumabgruppen lever lengre enn opprinnelig estimert ved oppstarten av studien. Tabellen under viser resultater for subgruppen pasienter som var forbehandlet med trastuzumab (11 % av studiepopulasjonen) og dermed ligner mest på norsk populasjon.

Tabell 3 (fra Roche)

Table 57. Summary of Efficacy in Patients with Prior Trastuzumab Exposure Compared with the Whole WO20698/TOC4129g Study Population

	Sub-population previously exposed to trastuzumab		Overall patient population	
	Pla+T+D n=41	Ptz+T+D n=47	Pla+T+D n=406	Ptz+T+D n=402
IRF-assessed PFS				
no. pts with event	28 (68.3%)	24 (51.1%)	242 (59.6%)	191 (47.5%)
median time to event (months)	10.4	16.9	12.4	18.5
p value (Log Rank test, stratified)	0.08**		<0.0001	
HR*	0.62		0.62	
95% CI for HR	0.35, 1.07		0.51;0.75	

From t_ttev_irf_adjn_pfs_i, Section 3.2.2 and 3.2.3.1 of the WO20698/TOC4129g CSR. *HR for the overall analysis is stratified, HR for the sub-pop is unstratified (as with all subgroup analyses). ** post hoc exploratory test

Det er utført flere subgruppeanalyser av data for å identifisere faktorer som har betydning for resultatet. Hazard rater for IRF-vurdert PFS rapportert per kontinent kan tyde på at resultater var noe svakere for pasienter fra europeiske sentra (HR= 0,63; 95 % CI 0,52-0,76) vs. HR=0,72; CI 0,53-0,97).

3.2 Kvalitet av dokumentasjonen

CLEOPATRA studien er utført som randomisert, globalt, multisenterstudie med dobbelt blind design. Det er brukt relevante og anerkjente utfallsmål som effektestimater i studiene. God randomiseringsprosedyre (computer generert) har sikret lik fordeling av prognostiske faktorer i begge armene. Inkluderte pasienter (hele studiepopulasjon) gjenspeiler relevant pasientgruppe selv om i forhold til norsk klinisk praksis var pasientene underbehandlet med tanke på brystkreft. Analyse av PFS er utført som Intent-to-Treat (ITT): Alle pasienter randomisert til studien var inkludert i analysen. Denne studien er godt gjennomført, med god metodologi og liten risiko for bias.

Oppsummering

Resultater fra CLEOPATRA studien utgjør den sentrale effektdokumentasjonen for godkjent bruksområde som 1. linje behandling ved metastaserende brystkreft. Resultater viser over 6 måneder forlenget PFS, bedre total overlevelse samt høyere objektiv respons rate hos pasienter behandlet med pertuzumab sammenlignet med placebo i kombinasjonsterapi med docetaxel og trastuzumab. Bare et mindre antall pasienter i CLEOPATRA var tidligere behandlet mer trastuzumab og få har fått adjuvant eller neoadjuvant terapi. Vi mangler fortsatt dokumentasjon for effekt og sikkerhet utover studieperioden (langtidsbruk). Median behandlingstid i CLEOPATRA var på 18,2 måneder. Norske klinikere som Legemiddelverket kontaktet antar at dette også vil være representativ for median behandlingstid i norsk klinisk praksis.

4 BESKRIVELSE AV ØKONOMISK ANALYSE AV PERTUZUMAB (PERJETA) UTARBEIDET AV ROCHE

I den helseøkonomiske analysen innsendt av Roche sammenliknes pertuzumab i kombinasjon med standardbehandling (trastuzumab og docetaxel) med standardbehandling alene. Det beregnes kostnader per vunne leveår (LYG) og per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY). I det innsendte scenarioet tilbyr legemiddelfirmaet en kommersiell avtale der Roche betaler for behandling fra og med [REDACTED] (innslagspunkt) og frem til progresjon. Roche sin analyse presenteres i kapittel 4 og vurderes i kapittel 5. Roche har ikke levert en alternativ analyse uten avtale. Legemiddelverket har gjort egne analyser ved bruk av Roche sin analysemodell både med og uten den foreslåtte avtalen. Legemiddelverkets analyser presenteres i kapittel 6.

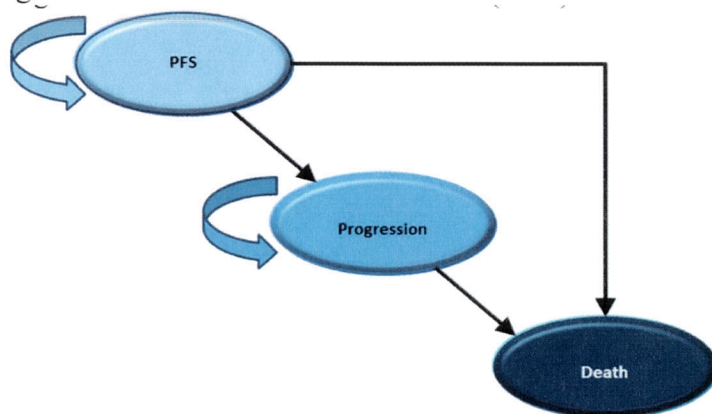
4.1 Modell, metode og forutsetninger

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

Til hver helsetilstand er det knyttet kostnader og verdier for helserelatert livskvalitet. Framtidige kostnader, leveår og kvalitetsjusterte leveår neddiskonteres med en årlig diskonteringsrate på 4 %. Dette gjøres for å beregne nåverdi og er i tråd med retningslinjene for legemiddeløkonomiske analyser i Norge. (www.legemiddelverket.no)

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

Figur 1. Modellstruktur. Kilde: Roche



Enveis sensitivitetsanalyser indikerer at følgende parametere betyr mest for modellresultatene:

- Livskvalitetsvekten allokert til tilstanden «progresjonsfri» - etter avsluttet behandling med docetaxel
- Legemiddelkostnaden for pertuzumab (pris)
- Parametrisering for framskrivning av progresjonsfri overlevelse fra CLEOPATRA
- Fra og med hvilken uke i behandlingen som Roche vil overta betaling for pertuzumab (i analysen med den kommersielle avtalen)

I vår videre presentasjon og vurdering av analysenes forutsetninger vil vi legge hovedvekten på disse parametere som har størst betydning for resultatet.

4.1.1 Analyseperspektiv

Analysen har et begrenset samfunnsperspektiv.

Merverdiavgift er ikke inkludert i legemiddelkostnadene. Hovedanalysen er utført uten produksjonsvirkninger, som virkninger på pasientenes yrkesdeltakelse.

Tidsperspektivet er 20 år i hovedanalysen fra Roche

4.1.2 Pasientpopulasjonen i modellen

Populasjonen i modellen er basert på studiepopulasjonen i CLEOPATRA dvs. pasienter med HER2-positiv metastatisk brystkreft og som ikke tidligere har fått kjemoterapi eller behandling med biologiske legemidler for MBK (med unntak av adjuvant/neo-adjuvant bruk av herceptin). Vi henviser til kap. 2.1 for nærmere beskrivelse.

4.1.3 Intervensjon

De faktiske dosene i CLEOPATRA-studien, med startdose lik 840 mg i første uke og vedlikeholdsdose lik 420 mg hver tredje uke tilsvarer godkjent dosering av pertuzumab i kombinasjonsterapi med trastuzumab og docetaxel. Startdosen for trastuzumab er 8 mg per kg kroppsvekt fulgt av en vedlikeholdsdose på 6 mg per kg tredje uke. Idet dosen varierer med vekt ble gjennomsnittlig dose fra CLEOPATRA-studien benyttet i modellen. Dosen for docetaxel er 75 mg per m² kroppsflate hver tredje uke. I modellen ble docetaxel benyttet i 6 treukersperioder. I modellen er dosering av disse legemidlene lik i begge armer.

4.1.4 Komparator (sammenliknende behandling)

I modellens komparatorarm gis IV placebo hver 2. uke sammen med trastuzumab og docetaxel. Dosering av trastuzumab og docetaxel er lik doseringen i intervensjonsarmen. Se i kap 1.4.1. Valg av placebo som komparator og modellert dosering er begrunnet med gjeldende anbefalinger i retningslinjer fra Norsk Brystkreftgruppe (NBCG) og nasjonalt handlingsprogram for bl.a. behandling av pasienter med brystkreft. (2)

4.1.5 Effekt, bivirkninger og helsenytte (input data)

Effekt- og sikkerhetsdata i modellen er hentet fra resultater i CLEOPATRA-studien. For detaljert beskrivelse se kap. 2.1.

Median PFS i CLEOPATRA var 18.5 måneder i pertuzumab gruppen vs. 12.4 måneder i placebo gruppen (38 % økning). Objektiv responsrate var på 80,2 % i trastuzumab armen vs. 69,3 % i placebo. Sikkerhetsdata fra CLEOPATRA studien tyder på at pertuzumab har akseptabel toksisitet i relevant pasientgruppe. Det er disse data som brukes i modellen.

4.1.6 Parametrisk estimering av PFS og OS

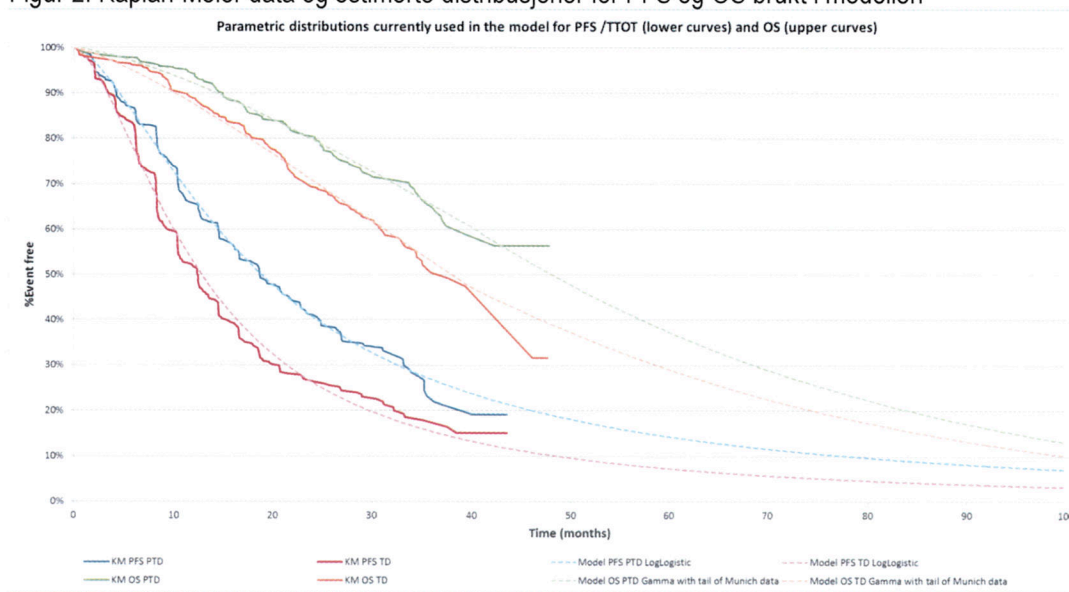
Progresjonsfri overlevelse (PFS) og total overlevelse (OS) ble parametrisk ekstrapolert utover oppfølgingsperioden i CLEOPATRA-studien. I den helseøkonomiske hovedanalysen ble de parametriserte verdiene brukt for hele modellsimuleringsperioden, dvs. både før og etter oppfølgingsperioden i CLEOPATRA. Ekstrapoleringen for PFS ble basert på en log-logistisk parametrisk funksjon for begge modellarmen. Denne funksjonen ble valgt etter testing av flere mulige funksjoner som Weibull, Exponential, LogNormal og Gamma. Best tilpasning ble testet statistisk ved bruk av Akaike Information Criteria (AIC). Det ble testet og valgt funksjon uavhengig for hver arm i modellen.

Lengden av CLEOPATRA-studien har vært planlagt for å kunne påvise effekt på PFS. Studien har derfor ikke vært lang nok for å følge pasienter for å måle median total overlevelse. Dette fører til en usikkerhet i en parametrisk estimering som er basert på studiedata. For total overlevelse (OS) av pasienter i CLEOPATRA-studien ble en Gamma overlevelsesfunksjon valgt for begge modellarmen. Også her ble flere funksjoner testet og AIC- score vurdert.

Ved tvil om datagrunnlaget for en parametriske estimering er tilstrekkelig, er det mulig å underbygge data med eksterne, validerte resultater fra litteratur eller registerdatabaser. Dette er årsaken til at Roche har supplert overlevelsesdata fra CLEOPATRA med data fra Münchens krefregister. I dette registeret ble 523 pasienter diagnostisert med HER2-positiv metastatisk brystkreft fulgt fra år 2002 og til 2009, med en median oppfølgingstid på 65 måneder. Bruk av Münchendataene fordrer valg av Weibull-distribusjon for å estimere OS utover 65 måneder. Münchendataene kan dessverre bare bekrefte potensiell OS hos pasienter behandlet med standard terapi uten pertuzumab. Roche har allikevel valgt å bruke den samme antagelse for begge behandlingsarmer, noe som i praksis betyr at en potensiell positiv effekt av pertuzumab behandling utover 40 måneder er ignorert. Overlevelse er derfor estimert basert på Gammafunksjon opp til 40 måneder og basert på Weibull utover 40 måneder.

Figur 2 viser de estimerte kurvene for PFS og OS benyttet i de helseøkonomiske analysene.

Figur 2: Kaplan-Meier data og estimerte distribusjoner for PFS og OS brukt i modellen



4.1.7 Nyttvekter/ QALY-vekter

Livskvaliteten til pasientene under og etter selve behandlingen er et viktig aspekt av behandlingen. Søkeren bruker QALY-vekter (nyttvekter) for å gjenspeile forskjeller i livskvalitet i de ulike behandlingsfaser og helsestadier. Vektene er beregnet med utgangspunkt i Lloyd m. fl. (2006) sin analyse av helserelatert livskvalitet for ulike stadier av sykdommen og ulike bivirkninger av behandlingen (8). Ved å ta utgangspunkt i data fra CLEOPATRA for respons, progresjon og bivirkninger kan Lloyd sin modell brukes for å

beregne spesifikke QALY-verdier for populasjonen i hver av armene, med og uten behandling med docetaxel, for forskjellige behandlingsresultater.

Nyttevektene i tabellen under er beregnet fra snittet av andelene pasienter i hver av gruppene respons/stabil/progresjon. Nyttvekten for tilstanden progresjon er beregnet på tilsvarende måte og er lik for behandlingsgruppene. QALY-vekter brukt i hovedanalysen vises i tabell 4.

Tabell 4: Nyttvekter knyttet til definerte helsetilstander

Helsestadium	QALY-vekt
Progresjonsfri – i modellens pertuzumab-arm: PER+TRA+DOC	0,799
Progresjonsfri – i modellens pertuzumab-arm PER+TRA (<i>post docetaxel</i>)	0,813
Progresjonsfri – i modellens komparator-arm Placebo+ TRA+DOC	0,797
Progresjonsfri – i modellens komparator-arm Placebo+ TRA (<i>post docetaxel</i>)	0,804
Progresjon	0,535

PER = pertuzumab; TRA = trastuzumab;
DOC = docetaxel

4.1.8 Kostnader (input data)

Direkte kostnader

Legemiddelkostnadene (eks mva) brukt i søkers analyser er gjengitt under.

- **Pertuzumab:** 22 804 kr per flaske (420 mg), dvs. 45 608 kr for startdosen, dvs for første treukersperiode og 22 804 kr for dosene i påfølgende treukersperioder.
- **Trastuzumab:** 18 033 kr for dosen i første tre ukersperiode og 13 525 kr for dosene i påfølgende treukersperioder.
- **Docetaxel:** 448 kr for dosene i hver tre ukersperiode

Dette er basert på priser fra Legemiddelverkets prisdatabase (pertuzumab) og fra LIS (beregnet av Roche). I løpet av saksbehandlingen er prisene revidert, uten store utslag. I kapittel 3.5 har Legemiddelverket gjort egne beregninger, med oppdaterte priser for pertuzumab og trastuzumab.

I tillegg inneholder modellen kostnader for: administrasjon av legemidlene og monitorering av behandlingen; behandling av bivirkninger; laboratorietester; bruk av CT og MR; reisekostnader knyttet til behandling og oppfølging.

Modellen inneholder også kostnader for supportive care (onkologkonsultasjoner, CT- og MR-bilder, blodtester) i progresjon; medikamentell behandling (basert på data fra CLEOPATRA) etter avsluttet førstelinjebehandling; palliativ behandling i livets slutfase.

Indirekte kostnader

- Produksjonstap knyttet til jobbfravær ved sykdom og behandling er inkludert i scenarioanalyser.

4.2 Resultater

Resultatene vist i dette kapitlet er fra søkers analyser. Legemiddelverket har gjort egne analyser basert på søkers modell. Disse resultatene vises senere i denne rapporten.

4.2.1 Kostnadseffektivitet

Tabell 5 viser resultatene i Roche sin hovedanalyse med den kommersielle avtalen hvor Roche tilbyr gratis pertuzumab og trastuzumab etter [REDACTED] og fram til progresjon. Modellen er simulert deterministisk. Tallene er per pasient og er diskonterte med en rate på 4 % per år. Kostnadene for Roche, som bærer en del av pertuzumab- og trastuzumab-kostnadene, er holdt utenfor. Kostnader til administrasjon og oppfølging av avtalen er ikke beregnet av Roche. Disse kostnader inngår ikke i resultatene.

Tabell 5: Inkrementell kostnad per vunnet leveår og vunnet OALY (fra Roche sin analyse). Med kommersiell avtale. Kostnadstallene er avrundete.

	Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel	Trastuzumab + docetaxel	Differanse
Totale kostnader. NOK	[REDACTED]	590 008	[REDACTED]
Leveår	4,22	3,65	0,57
QALYs	2,94	2,42	0,52
IKER – Inkrementell kostnad per vunnet leveår (LYG). NOK			[REDACTED]
IKER – Inkrementell kostnad per vunnet kvalitetsjustert leveår (QALY). NOK			[REDACTED]

4.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Søker har utført enveis sensitivitetsanalyser (omtalt i kapittel 2.1 i denne rapporten) og probabilistiske analyser. Den probabilistiske analysen gir en kostnad per QALY på under kr [REDACTED] i 63,5 % av simuleringene (uten reisekostnader).

5 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE**5.1 Relevans av analysen mht søkt PICO**

Legemiddelverket vurderer at analysen er relevant mht populasjon, intervensjon, sammenlikningsalternativ (komparator) og utfallsmål.

5.1.1 Modellstruktur

Legemiddelverket vurderer at modellstrukturen er relevant. Det kunne vært ønskelig med muligheter for å legge inn administrasjons- og oppfølgingskostnader for den kommersielle avtalen.

5.1.2 Effekt- og helsenyttedata i modellen

Legemiddelverket vurderer at søkers estimerte kurver/framskrivingsfunksjoner for progresjonsfri overlevelse og total overlevelse er plausible. Søker har redegjort for valg av kurvene med gode statistiske metoder. Estimerte median data er sammenlignbare med data funnet i studien, et tegn på at estimeringen var god statistisk sett. For OS data har søker i tillegg brukt ekstern validering (Münchenregisteret)

Søker har brukt en tidsperiode på 20 år i simuleringen. Legemiddelverket velger å bruke 15 år i sine egne beregninger. Pasienter i CLEOPATRA-studien er nå fulgt i median 30.1 måneder og maksimum 3 år og har fremdeles ikke nådd prespesifisert OS (5). For å kunne beregne kostnader og helseeffekter utover den perioden bruker søkeren parametriske metoder og dette medfører alltid en viss usikkerhet uansett hvor godt datagrunnlaget og den brukte statistiske metoden er. Legemiddelverket har også tidligere valgt 15 år som maksimum tidsperspektiv i lignende søknader. Denne tidsperioden ligger noe nærmere en forventet maksimal OS.

Livskvalitetsvektene synes rimelige og er basert på akseptabel metode. Legemiddelverket har også sjekket med publisert litteratur og finner der støtte for nivået for QALY-vektene.

5.1.3 Kostnadsdata

Legemiddelverket vurderer kostnadsdataene som plausible.

Roche har ikke spesifisert i detalj hvilke ressurser som er påkrevd for å inngå avtalen og for å følge opp avtalen. Roche antar at kostnader for helseforetakene som følge av avtalen er ubetydelige og vil ikke påvirke kostnadseffektiviteten. Legemiddelverket har ikke forutsetninger og data for å vurdere om dette er korrekt. Omfanget av slike kostnader bør nøye vurderes av helseforetakene som er Roche sine foreslåtte avtalepartnere/avtalemotparter.

5.1.4 Resultater av Roche sin analyse

Legemiddelverket vurderer søkers analyseresultater, utenom det som er knyttet til avtalen, som relativt godt dokumenterte. Det er usikkerhet knyttet til flere av parameterne men resultatene virker å være relativt robuste ut ifra sensitivitetsberegninger og scenarioanalyser.

Legemiddelverket vil imidlertid påpeke at det er uvisst hvordan avtalen vil påvirke kostnadseffektiviteten av pertuzumab i praksis. Det er flere usikre momenter knyttet til

administrering av avtalen og oppfølging som vil ha betydning for faktisk resultat av den kommersielle avtalen. Det kommer vi nærmere inn på i kapittel 7 i rapporten.

5.1.5 Sensitivitetsberegninger

Roche har gjort en rekke relevante sensitivitetsanalyser.

I en av scenarioanalysene viser Roche effekten av behandling på produksjonsvirkninger. Perjeta medfører et større produksjonstap enn komparator, selv om behandlingen gir bedre helse. Dette skyldes måten produksjonstapet er modellert. Produksjonstapet på hvert tidspunkt er knyttet til de som lever i modellen på tidspunktet. Dette innebærer at produksjonstapet blir størst med den behandlingen som gir lengst overlevelse. Legemiddelverket har ikke lagt vekt på denne scenarioanalysen. Mulige virkninger på yrkesdeltakelse kan imidlertid gi noe lavere kostnad per QALY.

Roche har gjort analyser der innslagspunktet, dvs. fra hvilken uke Roche vil betale for Perjeta og Herceptin, i den kommersielle avtalen, varierer. Det er imidlertid andre sider ved den kommersielle avtalen som ikke belyses i scenarioanalysene. Vi kommenterer noen av disse i kapittel 7.

6 LEGEMIDDELVERKETS EGNE BEREGNINGER

Legemiddelverket har gjort egne analyser med Roche sin helseøkonomiske modell. Forutsetningene er de samme som i Roche sin hovedanalyse bortsett fra følgende:

- Tidshorisonten er 15 år
- Legemiddelprisene for pertuzumab og trastuzumab er oppdaterte (eks mva):
 - Pertuzumab (pris fra 1.1.14): 22 590 kr per flaske (420 mg), dvs. 45 180 kr for startdosen, dvs for første treukersperiode og 22 590 kr for dosene i påfølgende treukersperioder.
 - Trastuzumab (LIS-pris beregnet av Roche): 17 267 kr for dosen i første treukersperiode og 12 950 kr for dosene i påfølgende treukersperioder.

Modellen er simulert deterministisk. Tabell 6 viser inkrementell kostnad per vunnet leveår (LYG) og vunnet QALY med kommersiell avtale og dersom alt går etter avtaleintensjonen. Resultater er presentert per pasient i gjennomsnitt. Kostnadene for Roche, som bærer en del av pertuzumab- og trastuzumab-kostnadene, er holdt utenfor.

Tabell 6: Inkrementell kostnad per vunnet leveår (LYG) og vunnet QALY per pasient i gjennomsnitt med kommersiell avtale (Legemiddelverkets beregninger)

	Pertuzumab + trastuzumab + docetaxsel	Trastuzumab + docetaxsel	Differanse
Totale kostnader. NOK	██████	580 000	██████
Leveår	4,20	3,64	0,57
QALYs	2,92	2,41	0,52
IKER LYG – Inkrementell kostnad per vunnet leveår. NOK			██████
IKER QALY– Inkrementell kostnad per vunnet kvalitetsjustert leveår. NOK			██████

Legemiddelverket har ikke data for kostnader til administrasjon og oppfølging av avtalen. Disse kostnadene inngår således ikke i resultatene oven. Dette drøftes i kapittel 7.

Legemiddelverket har også gjort probabilistiske simuleringer (2500 stk) med følgende forutsetninger: avtale, 15 års tidsperspektiv og oppdaterte priser. Kostnader for administrering og oppfølging av avtalen er ikke inkludert. Sannsynlighet for at ICER ligger under angitt grense for betalingsvillighet er angitt i tabellen under (tabell 7)

Tabell 7: Sannsynlighet for at IKER ligger under ulike grenser for betalingsvillighet

Betalingsvillighet	Andel simuleringer med IKER under betalingsvillighet
██████ NOK	28 %
██████ NOK	41 %
██████ NOK	53 %
██████ NOK	63 %
██████ NOK	70 %

Tallene gir en indikasjon på sannsynligheten for at pertuzumab kan være kostnadseffektiv med foreslått avtale, for ulike nivåer for betalingsvillighet. Dette forutsetter imidlertid at avtalen gjennomføres helt etter intensjon og i samsvar med modellberegningene.

Det er flere usikre momenter knyttet til administrasjon, oppfølging og hva som blir faktisk resultat av den kommersielle avtalen i klinisk praksis. Dette er forhold som kan påvirke merkostnadene per leveår og per QALY. Dette kommer vi nærmere inn på i kapittel 7. Det er derfor usikkert om pertuzumab med avtale vil være kostnadseffektiv behandling dersom forutsetninger i avtalen ikke kan etterleves i praksis.

Sammenliknet med Roche sin hovedanalyse gir Legemiddelverkets analyse om lag samme resultat. Prisendringene for pertuzumab og trastuzumab var relativt små. Effekten av å redusere simuleringperioden fra 20 år til 15 år er svært liten. Legemiddelverket har gjort tilleggsberegninger for å belyse nærmere hvor følsom resultatene er for lengden av

simuleringsperioden. Med 10 års periode stiger merkostnad per QALY relativt moderat, til ■■■■■ kr. Med kun 5 års periode øker merkostnaden per QALY til ■■■■■ kr.

Eventuell behandling utover progresjon, dvs. utenfor godkjent bruk, er ikke tatt hensyn til i vår analyse.

Legemiddelverket har også gjort en analyse med samme forutsetninger som over (15 år, nye priser) uten den kommersielle avtalen. Her betaler staten hele behandlingen.

Tabell 8 viser resultatene av analysen uten den kommersielle avtalen.

Tabell 8: Inkrementell kostnad per vunnet leveår og vunnet QALY. Per pasient i gjennomsnitt. Uten kommersiell avtale. Med dagens pris for pertuzumab.

	Pertuzumab + trastuzumab + docetaksel	Trastuzumab + docetaksel	Differanse
Totale kostnader. NOK	1 580 000	580 000	1 000 000
- hvorav kostnader til			
Pertuzumab + trastuzumab + docetaksel	1 280 000		1 280 000
Trastuzumab + docetaksel		335 000	-335 000
Administrasjon av legemidler	54 000	22 000	32 000
Bivirkninger	41 000	32 000	9 000
Støttende behandling i progresjonsfri tilstand	63 000	45 000	18 000
Reise til og fra behandling	21 000	15 000	6 000
Støttende og palliativ behandling i progresjon	121 000	129 000	-8 000
Leveår	4,20	3,64	0,57
QALYs	2,92	2,41	0,52
IKER – Inkrementell kostnad per vunnet leveår. NOK			1 775 000
IKER – Inkrementell kostnad per vunnet kvalitetsjustert leveår (QALY). NOK			1 940 000

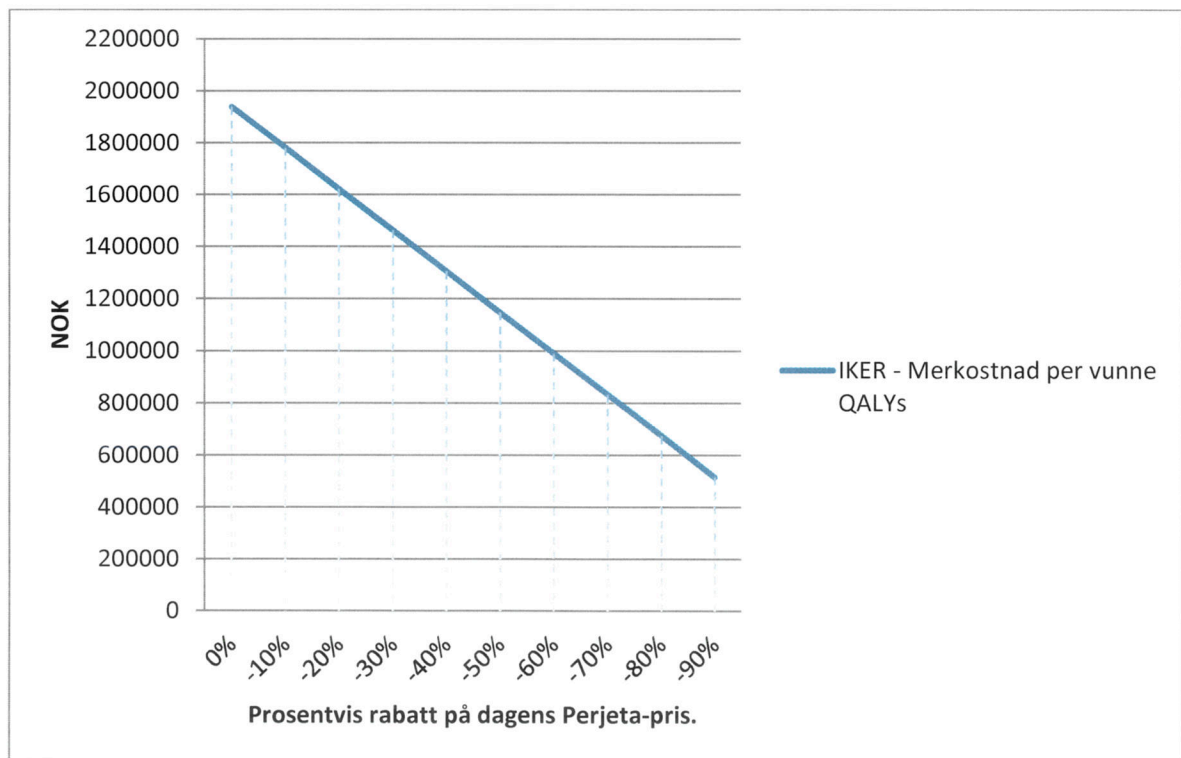
Resultater viser at merkostnad per vunnet leveår (QALY) for kombinasjonsbehandling med pertuzumab er drøye 1,9 millioner kroner. Dette er langt over det som vanligvis vurderes som kostnadseffektiv behandling i Norge.

Det er legemiddelkostnadene som bidrar klart mest til merkostnadene ved pertuzumab-behandlingen sammenliknet med dagens standardbehandling. Dels skyldes det at pertuzumab legges til dagens standardbehandling, og dels at behandlingen foregår over flere sykluser pga økt progresjonsfri overlevelse. Den økte behandlingens lengde medfører også noe høyere kostnader knyttet til administrasjon, bivirkninger, for pertuzumab-

behandlingen enn for dagens standardbehandling. Kostnader knyttet til bivirkninger, behandlingsreiser m.m. betyr relativt lite for de totale merkostnadene.

Anslagene i tabellen over gjelder dagens pris på pertuzumab og uten kommersiell avtale.

Legemiddelverket har gjort tilsvarende beregninger for ulike prisnivåer for pertuzumab. Ved å variere prisen på pertuzumab kan en se hvordan merkostnad per vunnet QALY endrer seg i takt med dette. Figuren under viser en direkte sammenheng mellom eventuelle prisrabatter på pertuzumab og merkostnad per vunnet QALY, uten kommersiell avtale. Figur 3



7 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV KOSTNADSEFFEKTIVITETEN KNYTTET TIL FORESLÅTT KOMMERSIELL AVTALE

Roche har tilbudt en kommersiell avtale, der firmaet betaler Perjeta (pertuzumab) og Herceptin (trastuzumab) kostnadene fra og med behandlingens [redacted] og frem til progresjon. Hvert HF må søke refusjon hos Roche for kostnader ved bruk av Perjeta og Herceptin etter de første [redacted] (innslagspunkt) med behandling i PFS hos progresjonsfrie pasienter. Det er helseforetakene som har ansvar for å diagnostisere

tidspunktet for progresjon (overgang fra PFS til progresjon). Roche foreslår at oppfølging av pasienter kan skjer via Brystkreftregisteret og at data fra Brystkreftregisteret vil danne utgangspunkt for finansielt oppgjør med Roche.

Den foreslåtte avtalen vil kunne påvirke kostnadseffektiviteten til pertuzumab vesentlig. Uten avtalen har legemidlet så høy pris at det ikke vil være kostnadseffektivt. Med avtalen, der Roche betaler for en del av behandlingen, kan behandlingskostnad pr pasient reduseres vesentlig for helsemyndighetene. Dette forutsetter at en rekke antagelser, eksplisitte og implisitte, knyttet til avtalen er korrekt og kan etterleves i praksis. Usikkerhet rundt kostnadseffektiviteten av legemidlet i praksis er knyttet til en rekke forhold ved den foreslåtte type avtale. Vi drøfter flere av disse forholdene under.

Fordeling av pasientene etter PFS

Det kan virke lite intuitivt at den foreslåtte avtalen vil kunne medføre så stor reduksjon i behandlingskostnadene for stat/sykehus at behandlingen med pertuzumab kan bli kostnadseffektiv. Dette fordi hvis man ser på median-tallene er progresjonsfri overlevelse 18, 5 måneder, mens Roche sitt foreslåtte innslagspunkt er satt til [REDACTED]. Da kan det se ut som at sykehusene skal betale for [REDACTED] måneder, mens Roche skal betale bare for [REDACTED] måneder, om man bruker median-tall. Det gir imidlertid ikke et riktig bilde fordi progresjonsfri overlevelse er skjevfordelt. Mange pasienter har relativt kort progresjonsfri overlevelse og for disse pasientene vil sykehusenes betalingsdel av avtalen bli vesentlig kortere enn [REDACTED] måneder. Andre pasienter kan ha en lang periode uten progresjon. For disse pasientene vil Roche sin betalingsdel kunne bli stor.

Fordelingen av pasientene etter progresjonsfri overlevelse (PFS) er viktig i beregningene av betalingsbyrden for hhv. sykehus og Roche og dermed for kostnadseffektiviteten av pertuzumab med en kommersiell avtale. En «Area Under the (PFS)-Curve» -modell, som brukt i de helseøkonomiske analysene, tar hensyn til fordelingen av pasienter.

Usikkerhet knyttet til avtalen og kostnadseffektiviteten av pertuzumab i praksis er bl.a. knyttet til følgende:

- *Beregningene foran i rapporten forutsetter implisitt at avtalen fullføres for hver pasient som faktisk har startet opp behandlingen.*

Hvis avtalen kan sies opp for alle pasienter midt i et behandlingsløp, vil kostnadseffektiviteten kunne bli vesentlig dårligere enn anslått i beregningene foran. Ved en slik «brå» avtalestopp vil mange pasienter ha fått behandling betalt av staten (dvs inntil innslagspunktet) uten at Roche vil måtte betale sin del. Det er derfor viktig for kostnadseffektiviteten at dersom avtalen sies opp eller utløper på overordnet nivå, må den fullføres på individnivå for de pasientene som faktisk allerede hadde startet opp behandlingen i avtaleperioden. Dette vil imidlertid kunne medføre at for enkelte pasienter vil avtaleoppfølging kunne skje i mange år etter at avtalen på overordnet nivå er opphørt. Det er vanskelig å forutse hva slags utfordringer et slikt langt avtaleetterslep vil føre til.

- *Potensiell skjevhet fordi sykehusene betaler i første del av behandlingen*
Fordeling av finansieringsansvar mellom partene innebærer at jo flere pasienter som kan behandles med Perjeta + Herceptin etter innslagspunktet og jo lengre de står på behandlingen, desto bedre blir avtalen for sykehusene. Modellberegningene baseres på anslag på progresjonsfri overlevelse. Dersom progresjonsfri overlevelse blir dårligere i praksis kan avtalen bli dårligere for sykehusene. Dersom PFS blir bedre i praksis kan avtalen bli bedre for sykehusene. Men usikkerhet rundt antall pasienter under behandling er større etter innslagspunktet (Roche sin finansieringsdel), enn for perioden før innslagspunktet (sykehusene sin finansieringsdel). F.eks. kan introduksjon av nye og bedre legemidler bidra til at det blir færre pasienter som står på Perjeta + Herceptin etter innslagspunktet. Dette er en potensiell skjevhet i finansieringsansvar som kan slå ut i beregninger av kostnadseffektiviteten. Samtidig gir avtalen forutsigbarhet for sykehusene om maksimal kostnad per progresjonsfri pasient som tilsvarende [REDACTED] behandling.

- *Eventuell inntreden av biotilsvarende trastuzumab er ikke inkludert i beregningene*
Biotilsvarende trastuzumab ble godkjent i Sør-Korea i januar 2014. Det er vanskelig å anslå når biotilsvarende trastuzumab kommer på markedet i Norge, og hvordan prisutviklingen da vil bli for hhv. original og biotilsvarende. Eventuell inntreden av biotilsvarende trastuzumab i Norge vil kunne redusere kostnadseffektiviteten av pertuzumab.

Dersom prisen faller vesentlig mer for biotilsvarende trastuzumab i standardbehandlingen, enn for original trastuzumab som avtalen er bundet til for pertuzumab-behandlingen, kan kostnadseffektiviteten av pertuzumab med avtale forverres.

Selv om avtalen ikke binder sykehusene til original Herceptin ville også kostnadseffektiviteten forverres dersom trastuzumabprisene faller ved inntreden av biotilsvarende trastuzumab.

-
- *Kostnader knyttet til administrasjon og monitorering av avtalen er ikke inkludert i beregningene*
Roche har foreslått at helseforetakene vil administrere og følge opp avtalen. Jo høyere administrasjon- og oppfølgingskostnadene for sykehusene blir, jo dårligere blir kostnadseffektiviteten. Legemiddelverket har ikke anslag på disse kostnadene. Roche har ikke levert inn anslag og argumenterer for at kostnadene vil være marginale. For å illustrere størrelsesforhold kan en, grovt regnet, si at dersom administrasjons- og oppfølgingskostnadene per pasient er kr 5 000, vil merkostnaden per vunnet QALY (som er om lag 0,5 per pasient) øke med om lag 10 000 kr sammenliknet med anslagene i analysene til Roche. Er administrasjons- og oppfølgingskostnadene 10 000 kr per pasient, vil merkostnaden per vunnet QALY øke med 20 000 kr.

- *Oppfyllelse av avtaleintensjonen ved oppstart og rundt hhv. innslagspunkt og tidspunkt for progresjon vil være viktig.*

Viktige punkter er bl.a. hvem som måler utfall, hvordan det måles og hvordan det rapporteres. Det forutsettes at klinikere vil melde inn alle pasienter til Brystkreftregisteret ved oppstart av behandling med Perjeta. Det må avklares om Brystkreftregisterets data kan brukes til denne type formål, også av personvern hensyn og eventuelle kostnader knyttet til dette. Alt dette kan ha betydning for kostnadseffektivitet.

- *Forutsetning om at oppgjøret i praksis faktisk vil skje som i beregningene*
Avtaleintensjonen er at helseforetakene faktisk vil kreve tilbake refusjon etter avsluttet behandling utover innslagspunktet for alle aktuelle pasienter og til riktig tid. Hvis det glipper her, kan kostnadseffektiviteten av avtalen blir dårligere enn i analysene foran.

I analysene er det brukt apotekenes utsalgspris (AUP) eks mva. Roche betaler dette i sin betalingsdel av modellanalysen. Oppgjør på AUP-nivå betyr at Roche vil måtte tilbakebetale mer enn hva de faktisk har fått for Perjeta og Herceptin som er på GIP-nivå (Grossistenes innkjøpspris). Hvis Roche kun skal tilbakebetale i GIP, blir den faktiske kostnadseffektiviteten dårligere enn i analysene foran. Det bør presiseres i en eventuell avtale at Roche skal refundere sykehusets fulle innkjøpskostnad.

- Det er viktig å avklare om avtalen forutsetter bruk av docetaxel og ikke gjelder for behandling med andre taksaner.

Avsluttende merknad

Legemiddelverkets vurderinger av momentene over er knyttet til type avtale som Roche har foreslått. Roche har justert avtaleforslaget med hensyn til enkelte av momentene i løpet av saksbehandlingen. Momentene i vurderingene over er ikke uttømmende.

Det er helseforetakene og sykehusapotekene som er definert som juridisk motpart i forslaget fra Roche, og som må forhandle fram en eventuell avtale. Legemiddelverket vil kunne bistå med vurderinger av kostnadseffektivitet som konsekvens av avtalen og eventuelle endringer i den.

Legemiddelverket har i denne rapporten ikke sett på om gjeldende lovverk gir rom for kommersielle avtaler slik det er foreslått for Perjeta.

8 LEGEMIDDELVERKETS DISKUSJON

Dokumentasjon for klinisk effekt av pertuzumab i kombinasjonsbehandling med trastuzumab og docetaxel sammenliknet med trastuzumab og docetaxel alene bygger på kliniske data fra randomiserte kontrollerte studier med god metodisk kvalitet.

Den største svakheten med klinisk dokumentasjon er at data er begrenset i all hovedsak til CLEOPATRA studien. Overførbarhet av resultater fra denne studien til norsk klinisk praksis kan potensielt påvirkes av at større andel av norske brystkreftpasienter har vært behandlet med adjuvant og neoadjuvant terapi inkludert trastuzumab sammenlignet med studiepopulasjonen. Det er usikkert om dette kan ha betydning for effekt av behandlingen. Det synes at pertuzumab har god tolerabilitet med akseptable bivirkninger, inklusive kardiotoxicitet.

Den helseøkonomiske hovedanalysen fra Roche tar utgangspunkt i forutsetning om at det inngås en kommersiell avtale om Perjeta. Denne avtalen vil kunne potensielt bidra til betydelig kostnadsreduksjon for Perjeta.

Legemiddelverket har vurdert modellen brukt i analysen som relevant og har ingen vesentlige innvendinger til kilder for kliniske data og nyttevekter. Legemiddelverket vurderer søkers analyseresultater, utenom det som er knyttet til avtalen, som relativt godt dokumenterte. Det er selvfølgelig usikkerhet knyttet til flere av parameterne selv om de i utgangspunktet er plausibelt anslått. Men resultatene virker relativt robuste ut ifra sensitivitetsberegninger og scenarioanalyser.

Det er en rekke forutsetninger i Perjeta-avtalen som Legemiddelverket har vurdert som usikre eller som må avklares og defineres nærmere fordi disse vil ha betydning for kostnadseffektiviteten. Denne usikkerheten og mangel på erfaring fra tilsvarende saker gjør det noe mer komplisert å beregne kostnadseffektivitet av pertuzumab. Dette er diskutert i detalj i kapittel 7.

Dette er den første kommersielle avtale av denne typen som tilbys i Norge for et sykehuslegemiddel. Avtalen utfordrer gjeldende regelverk og praksis og det er foreløpig uavklart hvorvidt helseforetakene ønsker å inngå den type kontrakter med legemiddelfirmaene. Legemiddelverket er ikke en part i slike avtaler, men vi kan bistå helseforetak i vurderinger av kostnadseffektivitet av legemidler og i en viss grad hvordan ulike avtalevilkår vil kunne ha betydning for våre beregninger/vurderinger av kostnadseffektiviteten.

Roche anmoder at innslagspunkt og implisitt reell rabatt skal unntas offentlighet. Den foreslåtte avtalen reiser (prinsipielle) spørsmål knyttet til hva slags overordnet pris- og avtalepolitikk som skal gjelde for sykehuslegemidler. Legemiddelverket har ikke vurdert disse spørsmålene i denne rapporten.

En avtale med en flat prisrabatt vil også potensielt kunne gi kostnadseffektiv behandling. En slik avtale vil antakelig være mindre usikker og lettere å håndtere enn den type avtale som Roche her har foreslått.

Konklusjon

1. Med dagens pris og uten den kommersielle avtalen har pertuzumab en merkostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) på 1,9 mill NOK. Dette er vesentlig høyere enn det som vanligvis regnes for kostnadseffektiv behandling.
2. Med avtale: Forutsatt at den kommersielle avtalen gjennomføres helt etter intensjonen og antatt rabatt faktisk oppnås, kan behandling med pertuzumab være kostnadseffektiv. Det er flere usikre momenter knyttet til hvor kostnadseffektiv den foreslåtte typen avtale vil bli i praksis. Usikkerheten knyttet til administrasjonskostnader, oppfølging og hva som faktisk vil bli oppnådd rabatt er vanskelig å anslå siden dette er en ny form for avtale i Norge.
3. En avtale med en flat prisrabatt vil også potensielt kunne gi kostnadseffektiv behandling. En slik avtale vil antakelig være mindre usikker og lettere å håndtere.

Roche har foreslått helseforetakene som avtalepartnere. Det betyr at foretakene selv har ansvar for å forhandle og vurdere administrative og juridiske forhold knyttet til gjennomføring av avtalen. Dette ligger utenfor Legemiddelverkets mandat.

9 BUDSJETTKONSEKVENSER

Legemiddelverket har anslått budsjettkonsekvensene for sykehusene samlet av hhv.

- 1) å gå fra dagens standardbehandling til en behandling med pertuzumab med den kommersielle avtalen foreslått av Roche, og
- 2) å gå fra dagens standardbehandling til en behandling med pertuzumab uten den kommersielle avtalen

Her presenterer vi forenklet hovedtrekkene i anslagene. En detaljert beskrivelse av beregningene er gitt i Vedlegg 1.

Vi antar 96 nye pasienter hvert år etter at pertuzumab har blitt etablert behandling. Gjennomsnittlig behandlingsslengde per pasient er 111 uker (2,13 år) for pertuzumab-behandlingen, og 77 uker (1,49 år) for dagens standardbehandling. Kostnaden inkl mva per uke er 9413 kr for pertuzumab og 5396 kr for trastuzumab. Vi har ikke inkludert andre kostnader da det er kostnadene til pertuzumab og trastuzumab som dominerer.

Med kommersiell avtale

Vi antar at [] % av pasientene progredierer før [], med en gjennomsnittlig behandlingsslengde på []. Da vil sykehusene i gjennomsnitt betale for [] av behandlingen

	Gj.sn. antall uker betalt av syke-husene	Kostnad per uke. Kr	Kostnad per pasient for sykehusene. Kr	Antall nye pasienter per år	Total * utgift per år. Mill. kr
Pertuzumab-behandling med avtale					
-pertuzumab	■	9413	■	96	■
-trastuzumab	■	5396	■	96	■
Fratrekk: Dagens standardbehandling					
-trastuzumab	77	5396	415 000	96	41
Netto budsjettvirkning for sykehusene av å gå fra dagens standardbehandling til pertuzumab-behandling med avtale					■
*) Ekstra kostnader til oppstartsdoser er lagt til i totalutgiftene					

Uten kommersiell avtale

For å kunne sammenlikne med beregningene med avtale, antar vi hypotetisk samme antall pasienter

	Gj.sn. antall uker betalt av sykehusene	Kostnad per uke. Kr	Kostnad per pasient for sykehusene. Kr	Antall nye pasienter per år	Total * utgift per år. Mill. kr
Pertuzumab-behandling uten avtale					
-pertuzumab	111	9413	1 045 000	96	103
-trastuzumab	111	5396	600 000	96	58
Fratrekk: Dagens standardbehandling					
-trastuzumab	77	5396	415 000	96	41
Netto budsjettvirkning for sykehusene av å gå fra dagens standardbehandling til pertuzumab-behandling uten avtale					120
*) Ekstra kostnader til oppstartsdoser er lagt til i totalutgiftene					

Budsjettberegningene er usikre og forenklete. De forutsetter bl.a. at den kommersielle avtalen blir fulgt etter intensjonen. Budsjettvirkningene vil antakelig bli noe mindre de første årene før pertuzumab evt blir etablert behandling.

I vedlegget 1 vises anslag for hvert av de fem første årene etter en eventuell beslutning om å ta pertuzumab i bruk.

Dokumentet er godkjent elektronisk

Statens legemiddelverk, 08-04-2014

Kristin Svanqvist (e.f.)
seksjonssjef

Krystyna Hviding
Saksbehandler

Anja Schiel
Saksbehandler

Morten Aaserud
Saksbehandler

REFERANSER

1. Arneberg F. Measuring the level of severity in pharmaeconomic analysis, Masteroppgave UiO. 2012; Available from: <https://www.duo.uio.no/bitstream/handle/10852/30279/Masterx-Arneberg.pdf?sequence=1>.
 2. arbeidsutvalget; N. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft (NBCG) 2.utgave ed2013.
 3. Legemiddelverket; E. Preparatomtale (SPC) Perjeta. 2013.
 4. O'Sullivan CC, Swain SM. Pertuzumab : evolving therapeutic strategies in the management of HER2-overexpressing breast cancer. Expert opinion on biological therapy. 2013;13(5):779-90. Epub 2013/03/28.
 5. Swain SM, Kim SB, Cortes J, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. The lancet oncology. 2013;14(6):461-71. Epub 2013/04/23.
 6. Baselga J, Cortes J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. The New England journal of medicine. 2012;366(2):109-19. Epub 2011/12/14.
 7. Cortes J, Baselga J, Im YH, Im SA, Pivot X, Ross G, et al. Health-related quality-of-life assessment in CLEOPATRA, a phase III study combining pertuzumab with trastuzumab and docetaxel in metastatic breast cancer. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2013;24(10):2630-5. Epub 2013/07/23.
 8. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. British journal of cancer. 2006;95(6):683-90. Epub 2006/09/13.
-

VEDLEGG 1: DETALJERTE BUDSJETTBEREGNINGER

Roche har sendt inn anslag på budsjettkonsekvenser av at bruk av Perjeta blir anbefalt av de regionale helseforetakene og implementert i Helsedirektoratets nasjonale behandlingsretningslinjer. I beregningene forutsettes det implementering av den kommersielle avtalen som Roche har foreslått, dvs. at Roche betaler Perjeta- og Herceptinkostnadene fra og med [REDACTED] til progresjon i behandlingen av HER2 positive pasienter med metastatisk brystkreft.

Antall potensielle pasienter

Antallet pasienter som er potensielle kandidater for behandling med Perjeta utgjøres av tre subgrupper av pasienter med brystkreft:

- 1) Pasienter diagnostisert med HER2 positiv kreft i stadium I-III som progredierer til metastatisk kreft
- 2) Pasienter med tidlig HER2 negativ brystkreft som progredierer og skifter HER2-status
- 3) Pasienter som i utgangspunktet diagnostiseres med HER2 positiv metastatisk kreft.

Forutsetningene for anslag på antall potensielle kandidater for behandling med Perjeta er som angitt i tabellen under (fra Roche):

Kategori	N	n
Antall pasienter med nydiagnostisert brystkreft per år (1)	3094	
Av disse har 96 % kreft i tidlige stadier(I-III)(1)	2970	
For pasientene med tidlig kreft blir 95 % testet og 14,7 % er HER2 positive (2)	415	
1) Av disse får ~ 26 % får tilbakefall/ metastatisk kreft, totalt (3)		108
Pasienter som er HER2 neg (1) (2)	2679	
2) Av disse får 26 % tilbakefall, 70 % re-testet og 7,4 % endrer til HER2 pos status (2)(3)		36
4 % direkte diagnostisert brystkreft med metastaser (1)	124	
3) 95 % testes, 24 % HER2 positive(2)		28
Totalt antall pasienter med HER2 pos brystkreft		172
70 % av pasientene er egnet for behandling med Herceptin (4); potensielle kandidater for behandling med Perjeta		120

Grunnlag for beregninger: Kreftregisteret 2012(1), HER2-testing: the Norwegian Survey (HER2-testingprosjekt 2012)(2); Recurrent from eBC to mBC: corresponding to 10 years PFS follow-up data from the N9831/B-31. Same level for the HER2-negative patients (2) 7. 4% change in the HER2-status (Aitken et al, Ann Onco 2010; 21; 1254-1261)(3); deNovo Her2+: Roche/EU; Treatment with recurrent HER2+: ~30% are not eligible for

Herceptin due to performance status, age, heart failure, risk factors) the Real-Q register in Uppsala/Sweden.(4)

Legemiddelverket vurderer Roche sine anslag på antall potensielle kandidater for Perjeta-behandling som plausible. Anslaget er i samsvar med anslag Legemiddelverket har innhentet fra klinikere.

Legemiddelverkets budsjettkonsekvensanslag – med avtale

Her anslås budsjettvirkningen av å gå fra dagens standardbehandling uten kommersiell avtale til Perjetabehandling med avtale. Tidsperspektivet er 5 år.

Legemiddelverket legger følgende forutsetninger til grunn:

- Antall diagnostiserte nye pasienter med metastatisk HER2-positiv brystkreft holder seg på dagens nivå
- Ingen vesentlige endringer i kliniske retningslinjer for 1.linje behandling av metastatisk HER2-positiv brystkreft
- Andelen av de potensielle kandidatene som faktisk får Perjeta øker fra 30 % i år 1 til 80 % i år 3-5
- Budsjettvirkningen for sykehusene begrenses til maksimalt [redacted] per pasient, innenfor indikasjonen til Perjeta
- Forenklet antas det at sykehusenes maksimale betaling er knyttet til at hver pasient i gjennomsnitt behandles med Perjeta i 26 uker det første året, og [redacted] det andre året, dvs [redacted] totalt (som angitt i Roche sitt forslag til kommersiell avtale).
- I praksis vil noen pasienter behandles kortere enn [redacted], slik at sykehusenes betaling blir mindre enn anslått ved det maksimale antall uker angitt i punktet over. Det antas derfor forenklet at [redacted] % av pasientene progredierer før [redacted], med en gjennomsnittlig behandlingstid på [redacted]. Dette er basert på observert progresjonsfri overlevelse fra CLEOPATRA-studien.
- Kostnad inkl mva per uke er 9413 kr for Perjeta og 5396 kr for trastuzumab. Vi har også inkludert kostnadene for oppstartdosene. Kostnadene for docetaxel er små og er sett bort i fra.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall «nye» pasienter med HER2-positiv metastatisk brystkreft	120	120	120	120	120
Antatt andel som vil få Perjeta (%) ved kommersiell avtale	30	60	80	80	80
Nye Perjeta-pasienter hvert år	36	72	96	96	96
Antall pasienter med sykehusbetalt Perjeta- og trastuzumabbruk. Antar 26 uker i gjennomsnitt første året for hver nye pasient. Antar at [redacted] % progredierer før [redacted], med gjennomsnittlig behandlingstid lik [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

■■■■■, mens staten betaler for ■■■■■ for ■ % av pasientene.					
Sykehusenes kostnader ved avtale, i millioner kroner inkl mva					
- Perjeta	■	■	■	■	■
- Trastuzumab	■	■	■	■	■
Fratrekk. Kostnadene uten avtale					
Antall pasientuker med dagens standardbehandling med trastuzumab. Antar like mange pasienter som ved Perjeta- avtale, idet det er disse pasientenes legemiddelkostnader som fortregnes. Antar 77 uker i gjennomsnitt per pasient (basert på data fra modellanalysen vurdert foran i denne rapporten).	935	3723	6198	7433	7433
Sykehusenes kostnader uten avtale, i millioner kroner inkl mva					
- Trastuzumab	5	20	34	41	41
Anslått netto budsjettvirkning for sykehusene av innføring av Perjeta og med kommersiell avtale foreslått av Roche. I million kroner inkl. mva.	■	■	■	■	■

Legemiddelverkets budsjettkonsekvensanslag – uten avtale

Her anslås budsjettvirkningen av å gå fra dagens standardbehandling uten kommersiell avtale til Perjetabehandling uten kommersiell avtale. Utenom det som er knyttet til avtalen er forutsetningene som for budsjettanslaget med avtale. Vi antar hypotetisk altså samme pasientantall som ved avtale, for å kunne sammenlikne de to beregningene.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall «nye» pasienter med HER2-positiv metastatisk brystkreft	120	120	120	120	120
Antatt andel som vil få Perjeta (%).	30	60	80	80	80
Nye Perjeta-pasienter hvert år	36	72	96	96	96
Antall pasientuker med Perjeta-behandling. Antar 111 uker i gjennomsnitt per pasient (basert på data fra modellanalysen vurdert foran i denne rapporten)	935	3741	7414	9840	10626
Sykehusenes kostnader uten avtale ved Perjeta-behandling, i millioner kroner inkl mva					
- Perjeta	10	37	72	95	103
- Trastuzumab	5	21	31	54	58
Fratrekk: Kostnadene uten avtale ved dagens standardbehandling					
Antall pasientuker med dagens standardbehandling med trastuzumab. Antar like mange pasienter som ved Perjeta- avtale. Antar 77 uker i gjennomsnitt per pasient (basert på data fra modellanalysen vurdert foran i denne rapporten)	935	3723	6198	7433	7433
Sykehusenes kostnader uten avtale ved dagens					

standardbehandling, i millioner kroner inkl mva					
- Trastuzumab	5	20	34	41	41
Anslått netto budsjettvirkning for sykehusene av innføring av Perjeta og uten kommersiell avtale foreslått av Roche. I million kroner inkl. mva.	10	37	79	108	120

Budsjettberegningene er usikre og forenkledde. De forutsetter bl.a. at den kommersielle avtalen blir fulgt etter intensjonen.

Beregningene er vesentlig enklere enn kostnadseffektivitetsanalysene presentert foran i denne rapporten. Tidsinndelingen i budsjettberegningen er grov og vi følger ikke pasientene uke for uke ved overlevelseskurver som i analysene foran i rapporten. Vi har ikke inkludert andre mulige budsjettvirkninger enn de som er knyttet til Perjeta- og Herceptin-kostnadene da vi antar at disse er relativt små sammenliknet med virkningene vi har inkludert.

VEDLEGG 2: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

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

Følgende faglige kriterier vurderes:

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

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

Legemiddelverket vurderer kostnader i forhold til effekt for nye legemidler i spesialisthelsetjenesten også. Vurderingen baseres i hovedsak på legemiddeløkonomiske analyser utarbeidet av legemiddelprodusenten etter tilsvarende mal som for blåreseptsaker.

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

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

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

Komparator – er det behandlingalternativet/legemidlet som sannsynligvis vil foretrenges dersom intervensjonen tas i bruk.

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

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

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

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

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

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

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

Analyseperspektiv – angir hvilket perspektiv analysen har. Her skiller man gjerne mellom helsetjenesteperspektiv og samfunnsperspektiv. Mens helsetjenesteperspektiv kun tar hensyn til kostnadene for helsetjenesten vil man i et samfunnsperspektiv også inkludere andre kostnader som produktivitetstap osv. som følge av sykdom.

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

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

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

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

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

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