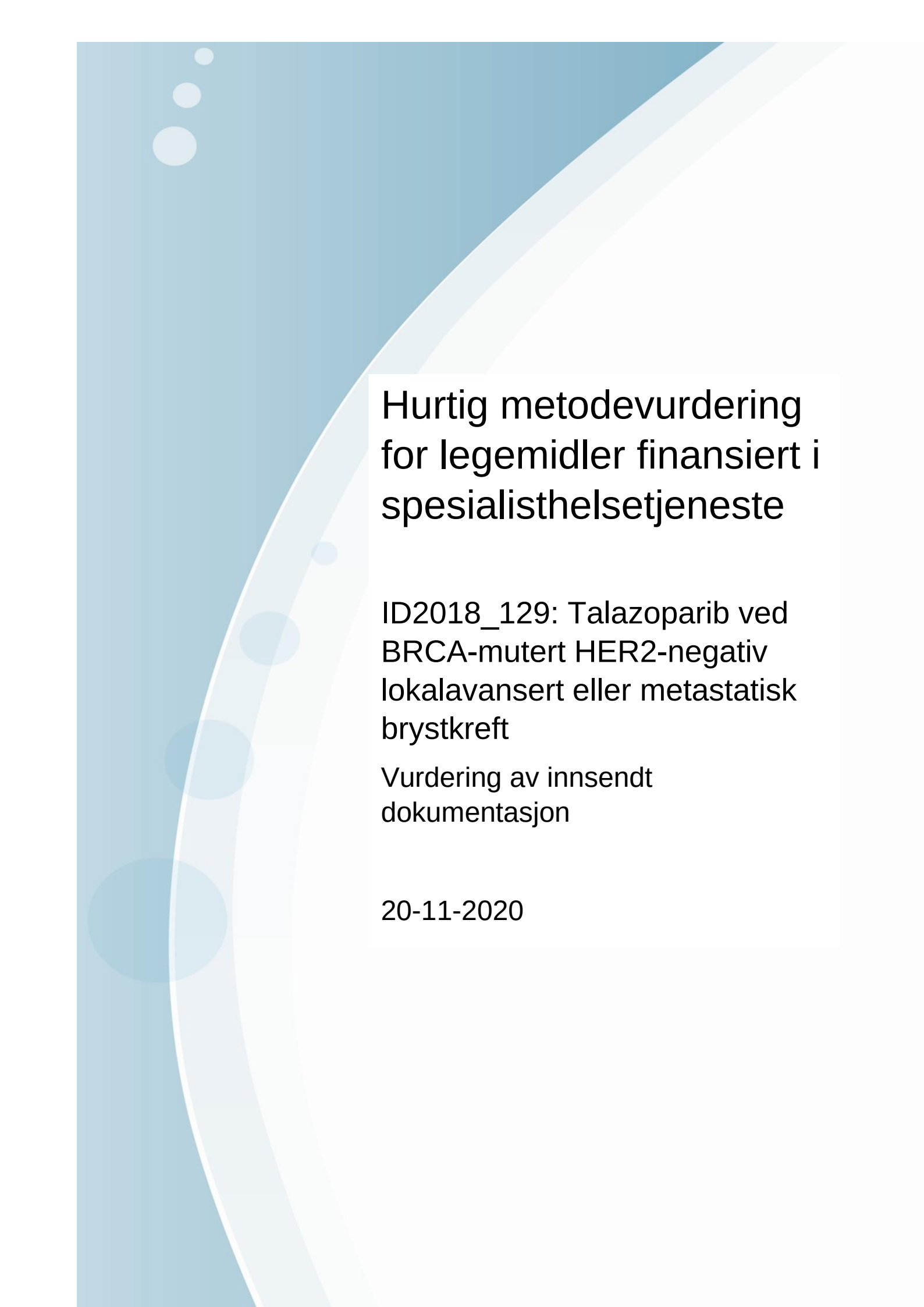




Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2018_129: Talazoparib ved
BRCA-mutert HER2-negativ
lokalavansert eller metastatisk
brystkreft

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

20-11-2020

FORORD

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 systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Folkehelseinstituttet, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til systemet «Nye Metoder». Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

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

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

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

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

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

OPPSUMMERING

Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Talzenna (talazoparib). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Talzenna i henhold til ID2018_129: «Talzoparib (Talzenna) til behandling av voksne pasienter med kimcelle BRCA1/2-mutasjoner som har HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft. Pasienter skal tidligere ha blitt behandlet med et antracyklin og/eller et taksan i (neo)adjuvant, lokalavansert eller metastatisk setting, med mindre disse behandlingene var uegnet for pasientene» og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Pfizer, og omfatter godkjent indikasjon for Talzenna i sin helhet.

Bakgrunn

Talzenna er et legemiddel til behandling av kimcelle BRCA1/2-mutert HER2-negativ, lokalavansert eller metastatisk brystkreft. Den generelle kliniske effekten ved behandling av kimcelle BRCA1/2-mutert HER2-negativ, lokalavansert eller metastatisk brystkreft er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Talzenna er en såkalt PARP-hemmer og tas oralt (kapsler). Om lag 10 pasienter er aktuelle for behandling med Talzenna hvert år i Norge.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Pasientene som er aktuelle for behandling med Talzenna, får dag behandling med kjemoterapiene kapecitabin, eribulin, gemcitabin og vinorelbin i norsk klinisk praksis. Karboplatin er et annet mulig alternativ. Hvis Talzenna innføres, vil kapecitabin, eribulin, gemcitabin og vinorelbin bli forskjøvet til senere behandlingslinjer, mens karboplatin vil kunne erstattes.

EMBRACA var en åpen, randomisert multisenterstudie med to parallelle armer der man sammenliknet Talzenna med kjemoterapi (kapecitabin, eribulin, gemcitabin, vinorelbin) hos pasienter med kimcelle BRCA1/2-mutert lokalavansert eller metastatisk HER2-negativ brystkreft som hadde fått høyst tre tidligere kjemoterapieregimer for metastatisk eller lokalavansert sykdom. Progresjonsfri overlevelse var signifikant lengre for pasienter som mottok Talzenna. Totaloverlevelse var ved siste datakutt ikke signifikant forskjellig mellom de to armene. Dataene er modne.

Den relative effekten av Talzenna sammenlignet med karboplatin er ikke mulig å etablere.

Alvorlighet og helsetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at kimcelle BRCA1/2-mutert HER2-negativ, lokalavansert eller metastatisk brystkreft for denne populasjonen behandlet med kjemoterapi (kapecitabin, eribulin, gemcitabin, vinorelbin) har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 28 QALY.

Kostnadseffektivitet

I analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, med dagens legemiddelpriser (maks AUP ekskludert mva) er merkostnad for Talzenna sammenlignet med kjemoterapi (kapecitabin, eribulin, gemcitabin, vinorelbin):

1,97 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

1,46 millioner NOK per vunnet leveår

Legemiddelverket har ikke beregnet kostnadseffektiviteten av Talzenna sammenlignet med karboplatin siden troverdig relativ effekt ikke kan etableres.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk Talzenna ved behandling av BRCA1/2-mutert HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft vil være om lag 6,6 millioner NOK per år i år fem. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Talzenna (talazoparib). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Talzenna i henhold til ID2018_129: «Talzoparib (Talzenna) til behandling av voksne pasienter med kimcelle BRCA1/2-mutasjoner som har HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft. Pasienter skal tidligere ha blitt behandlet med et antracyklin og/eller et taksan i (neo)adjuvant, lokalavansert eller metastatisk setting, med mindre disse behandlingene var uegnet for pasientene» og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Pfizer, og omfatter godkjent indikasjon for Talzenna i sin helhet.

Pasientgrunnlag i Norge

Kliniker som Legemiddelverket har vært i kontakt med anslår at 18-20 pasienter årlig vil diagnostiseres med kimcelle BRCA1/2-mutert brystkreft som er den relevante populasjonen for denne metodevurderingen. Av disse vil omtrent halvparten være aktuelle for behandling med talazoparib. Legemiddelverket støtter denne vurderingen.

Alvorlighet og prognosetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at kimcelle BRCA1/2-mutert HER2-negativ, lokalavansert eller metastatisk brystkreft for denne populasjonen behandlet med kjemoterapi (kapecitabin, eribulin, gemcitabin, vinorelbin) har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 28 QALY.

Behandling i norsk klinisk praksis

De to mest effektive enkeltgrupper av cytostatika i behandlingen av metastatisk brystkreft er antracycliner og taksaner, og disse anbefales for pasienter med HER2-negativ brystkreft, eventuelt etter endokrin terapi for pasienter med hormonsensitiv sykdom. Ved gjennomført (eller dersom det ikke er aktuelt med) antracyklinholdig og/eller taksanholdig kjemoterapi anbefales videre behandling med kapecitabin, eribulin, vinorelbin eller gemcitabin. For pasienter med kimcelle BRCA1/2 mutasjon og HER2-negativ metastatisk brystkreft har dessuten karboplatin vært anbefalt. Innspill fra klinisk ekspert er i tråd med oppdatering av nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft fra mai 2020. Her trekkes talazoparib og en annen PARP-hemmer, olaparib, frem som gode alternativer til standard etterfølgende kjemoterapi for denne pasientgruppen.

Hvis talazoparib innføres, vil kapecitabin, eribulin, gemcitabin og vinorelbin bli forskjøvet til senere behandlingslinjer, mens karboplatin vil bli mindre aktuell å bruke på grunn av sannsynlig kryssresistens.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

EMBRACA-studien lå til grunn for innvilgelse av markedsføringstillatelse. EMBRACA var en åpen, 2:1 randomisert multisenterstudie med to parallelle armer. Der ble talazoparib (n=287) sammenliknet med kjemoterapi (n=144) (kapecitabin, eribulin, gemcitabin, vinorelbin) hos pasienter med kimcelle BRCA-

mutert lokalavansert eller metastatisk HER2-negativ brystkreft. Pasienter skulle ha fått høyst tre tidligere cytotoksiske kjemoterapieregimer for metastatisk eller lokalavansert sykdom, men ingen krav om minimum behandling. Median progresjonsfri overlevelse var signifikant lengre for pasienter som mottok talazoparib sammenliknet med kjemoterapi hhv. 8,6 og 5,6 måneder (HR=0.54 (95% KI, 0.41, 0.71, $p<0.001$). Median totaloverlevelse var ved siste datakutt ikke signifikant forskjellig mellom de to armene hhv. 19,3 og 19,5 måneder for talazoparib og kjemoterapi (HR=0.848, 95% CI, 0.67, 1.073, $p=0.17$). Dataene er modne med under 10 % pasienter igjen i hhv PFS og OS ved analysedato.

For karboplatin, som også er et relevant sammenligningsalternativ i norsk klinisk praksis, foreligger det ikke data for relativ effekt. TNT-studien var en åpen, randomisert fase III studie som sammenlignet karboplatin og docetaxel hvor en subgruppe var pasienter med kimcelle BRCA1/2 mutert trippelnegativ brystkreft, og er grunnlag for anbefaling av karboplatin i handlingsprogrammet. For pasienter med kimcelle BRCA1/2 mutasjon ble det i denne studien vist økt progresjonsfri overlevelse hos pasienter som fikk karboplatin. For totaloverlevelse ble det ikke vist noen forskjell mellom armene. Pasientgrunnlaget er svært lite (43 pasienter) og selektert. Relativ effekt av talazoparib sammenliknet med karboplatin kan ikke etableres basert på EMBRACA og TNT fordi det er grunnleggende ulikheter i pasientpopulasjonene og de tilgjengelige dataene kan ikke justere for dette.

Sikkerhet

De vanligste bivirkningene (≥ 25 %) hos pasienter som fikk talazoparib i fase to studien og fase tre studien – EMBRACA var fatigue (57,1 %), anemi (49,6 %), kvalme (44,3 %), nøytropeni (30,2 %), trombocytopeni (29,6 %) og hodepine (26,5 %). Svært vanlige bivirkninger (≥ 10 %) av grad ≥ 3 for talazoparib var anemi (35,2 %), nøytropeni (17,4 %) og trombocytopeni (16,8 %). Det er de samme frekvensene som ligger til grunn i modellen og endring av frekvens har liten betydning for resultatene.

Den kliniske ekspert Legemiddelverket har vært i kontakt med, beskriver at dagens behandling med karboplatin er krevende for pasientene på grunn av bivirkningene. De vanligste bivirkningene i TNT-studien var fatigue, gastrointestinal toksisitet, anemi, alopesi, og ulike hematologiske bivirkninger.

Kostnadseffektivitet

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

- Like nyttevekter for begge armer pre-progresjon. Nyttvekte i post-progresjon fra EMBRACA.
- Antar at svinn og besparelser ved dosereduksjon utlignes for kjemoterapi legemidlene som gis ved infusjon. Det vil si at hele dosen av et preparat går med ved behandling.
- Endrer administrasjonskostnadene basert på oppdaterte kilder
- Endret legemiddelprisen for talazoparib ved dosering 0,75 mg basert på tre pakninger med 0,25 mg
- Oppdatert legemiddelpriser til gjeldende maks AUP (eks. mva.)
- Endret fra kapsler til tabletter i modellen for olaparib

Resultatene fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig (heretter hovedanalysen) er vist i Tabell 1. Legemiddelpriser er basert på maksimal AUP eks. mva.

Tabell 1: Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse . Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Per pasient

	Talazoparib	PCT	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 089 508	758 299	331 209
Totale QALYs	1,44	1,27	0,17
Totale leveår	2,04	1,81	0,23
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	1 971 159 NOK/QALY		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	1 464 773 NOK/LY		

Merkostnad for talazoparib sammenliknet med legens valgte kjemoterapi behandling (PCT) er:

1,97 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

1,46 millioner NOK per vunnet leveår

Legemiddelverket har ikke beregnet kostnadseffektiviteten av talazoparib sammenlignet med karboplatin fordi estimat på relativ effekt ikke kan etableres.

Pfizers base case analyse avviker fra den Legemiddelverket mener er mest sannsynlig. Resultatene fra Pfizer sin base case analyse er gjengitt i tabellen under. Totale QALYs og totale leveår er litt forskjellig mellom armene på grunn av avrunding, derfor er merkostnaden per vunne QALY og leveår noe ulik i tabellen under selv om differansen er lik.

Tabell 2: Resultater fra Pfizers analyse

	Talazoparib	PCT	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 062 486	627 683	434 803
Totale QALYs	1,23	1,00	0,23
Totale leveår	2,04	1,81	0,23
Merkostnad per vunnet QALY	1 900 245 NOK/QALY		
Merkostnad per vunnet leveår	1 922 918 NOK/LY		

Budsjettkonsekvenser

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk talazoparib ved behandling av BRCA-mutert HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft vil være om lag 6,6 millioner NOK per år i år fem. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Legemiddelverkets vurdering

Kostnad per QALY i Legemiddelverkets hovedanalyse er ca. 1,97 millioner NOK/QALY (maks AUP eks mva.).

Legemiddelverket vurderer at så modne effektdata som er tilfellet for endepunktene PFS og OS i denne metodevurderingen er en styrke, og medfører mindre usikkerhet rundt kostnadseffektiviteten og merkostnad per vunnet QALY (ICER). Disse endepunktene er viktige drivere i modellen.

Legemiddelverket mener det er knyttet usikkerhet til nyttevektene fra studien på grunn av åpent studiedesign og en del manglende data. Hvilken etterfølgende behandling pasientene vil få etter progresjon er svært usikkert og det vil sannsynligvis være noe forskjell mellom etterfølgende behandling i studien og hva som vil være relevant i norsk kliniske praksis. Dette øker usikkerhet rundt kostnadseffektiviteten. ICER påvirkes i stor grad av kostnader knyttet til etterfølgende behandling.

At karboplatin ikke er inkludert som sammenligningsalternativ i den helseøkonomiske analysen er et annet usikkerhetsmoment. Basert på foreliggende data kan ikke Legemiddelverket beregne kostnadseffektivitet av talazoparib sammenlignet med karboplatin, og heller ikke vurdere om merkostnad per vunnet QALY eventuelt ville være høyere eller lavere enn i hovedanalysen. Kliniker påpeker at karboplatin er en krevende behandling mht. bivirkninger, og at livskvaliteten for pasientene som mottar denne behandlingen trolig er dårligere enn det som er vist for pasientene i EMBRACA-studien. Potensialet for å vinne livskvalitet kan derfor være større med talazoparib sammenlignet med karboplatin. Ved naiv sammenligning av resultatene for progresjonsfri overlevelse i EMBRACA-studien og TNT-studien, er forskjellen imidlertid større mellom talazoparib og kjemoterapiarmen enn mellom talazoparib og karboplatin. Likevel er totaloverlevelse (OS) lenger i kjemoterapi-armen i EMBRACA-studien enn i karboplatinarmen i TNT-studien. Disse resultatene kan være påvirket av pasientutvalg og andre forhold knyttet til studiedesign og gjennomføring av studiene, og en slik naiv sammenligning må sees på som høyst eksplorativ og ikke et grunnlag for etablering av relativ effektforskjell.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
3-SIDERS SAMMENDRAG	5
INNHALDSFORTEGNELSE	9
LOGG	11
ORDLISTE	13
1 BAKGRUNN.....	14
1.1 PROBLEMSTILLING	14
1.2 LOKALAVANSERT/METASTATISK BRYSTKREFT	14
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP	15
1.4 BEHANDLING AV KIMCELLE BRCA1/2-MUTERT, HER2-NEGATIV LOKALAVANSERT ELLER METASTATISK BRYSTKREFT	15
1.4.1 <i>Behandling med talazoparib</i>	15
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	16
1.4.3 <i>Behandling med kapecitabin</i>	17
1.4.4 <i>Behandling med eribulin</i>	18
1.4.5 <i>Behandling med gemcitabin</i>	19
1.4.6 <i>Behandling med vinorelbin</i>	19
1.4.7 <i>Behandling med karboplatin</i>	20
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	22
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	22
3 PICO.....	25
3.1 PASIENTPOPULASJON	25
3.2 INTERVENSJON	27
3.3 KOMPARATOR	28
3.4 UTFALLSMÅL	28
3.4.1 <i>Effekt</i>	28
3.4.2 <i>Bivirkninger</i>	35
3.4.3 <i>Helsenytte/helsetap</i>	37

4	ØKONOMISK ANALYSE	43
4.1	MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	43
4.1.1	<i>Analyseperspektiv</i>	44
4.1.2	<i>Kostnader (input data)</i>	45
4.2	RESULTATER	54
4.2.1	<i>Firmaets base caseanalyse</i>	54
4.2.2	<i>Legemiddelverkets hovedanalyse</i>	54
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i>	55
4.2.4	<i>Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio</i>	57
	BUDSJETTKONSEKVENSER	58
6	OPPSUMMERING	59
	REFERANSER	62
	APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER	64
	APPENDIKS 2: BUDSJETTBEREGNINGER	68
	<i>A.2.1 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling</i>	68
	<i>A.1.3 Estimat av legemiddelkostnader per år</i>	69
	<i>4.2.5 Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten</i>	70
	<i>4.2.6 Budsjettkonsekvenser totalt for spesialisthelsetjenesten</i>	70
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT	71

LOGG

Bestilling:	ID2018_129: «Talazoparib (Talzenna) til behandling av voksne pasienter med kimcelle BRCA1/2-mutasjoner som har HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft. Pasienter skal tidligere ha blitt behandlet med et antracyklin og/eller et taksan i (neo)adjuvant, lokalavansert eller metastatisk setting, med mindre disse behandlingene var uegnet for pasientene»	
Forslagstiller:	Pfizer Norge AS	
Legemiddelfirma:	Pfizer Norge AS	
Preparat:	Talzenna	
Virkestoff:	Talazoparib	
Indikasjon:	Talazoparib er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med kimcelle BRCA1/2-mutasjoner som har HER2-negativ, lokalavansert eller metastatisk brystkreft. Pasienter skal tidligere ha blitt behandlet med et antracyklin og/eller et taksan i (neo)adjuvant, lokalavansert eller metastatisk setting, med mindre disse behandlingene var uegnet for pasientene. Pasienter med hormonreseptor-positiv (HR-positiv) brystkreft skal ha blitt behandlet med en tidligere endokrinbasert terapi, med mindre endokrinbasert terapi var uegnet for pasientene.	
ATC-nr:	L01X X60	
Prosess		
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	12.11.2018	
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	20.12.2019	
Klinikere kontaktet for første gang	14.05.2020	
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	03.03.2020	
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	20.05.2020 03.06.2020	
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	29.05.2020 16.06.2020 30.06.2020	
Rapport ferdigstilt:	20.11.2020	
Saksbehandlingstid:	336 dager hvorav 36 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 300 dager.	
Saksutredere:	Malene Nerland Rita Hvalbye Randi Krøntveit	

Kliniske eksperter (oppnevnt av RHF):	Olav Engebråten
Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

ORDLISTE

APT	Absolutt prognosetap
AE	Adverse event - bivirkning
AIC	Akaike information criterion
AUP	Apotekenes utsalgspris
BIC	Bayesian information criterion
CR	Komplett respons
HER	Human epidermal vekstfaktorreseptor
HR	Hazard ratio
HRQoL	Helserelatert livskvalitet
H2H-studie	Head to head-studie
ICER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
IPD	Individuelle pasientdata
ITT	Intention to treat
KM	Kaplan-Meier
MVA	Merverdiavgift
LIS	Legemiddelinnkjøpssamarbeidet
ORR	Objektiv responsrate
OS	Totaloverlevelse
PCT	Legens valgte behandling (kjemoterapi)
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PR	Partiell/delvis respons
SD	Stabil sykdom
QALY	Kvalitetsjustert leveår
TNBC	Trippelnegativ brystkreft
TNT	Triple negativ trial
TTD	behandlingsvarighet

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

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

Talazoparib er et legemiddel, en såkalt PARP-hemmer, til peroral behandling av pasienter med kimcelle BRCA1/2-mutasjoner som har HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft. Indikasjonen for talazoparib er behandling av voksne pasienter som tidligere har blitt behandlet med et antracyklin og/eller et taksan i (neo)adjuvant, lokalavansert eller metastatisk setting, med mindre disse behandlingene var uegnet for pasientene. Pasienter med hormonreseptor-positiv (HR-positiv) brystkreft skal ha blitt behandlet med en endokrinbasert terapi tidligere, med mindre endokrinbasert terapi var uegnet for pasientene. Metodevurderingen omfatter hele den godkjente indikasjonen.

Talazoparib er sammenlignet med legens valgte behandling (kjemoterapi) (PCT) i en kostnad per QALY-analyse.

1.2 LOKALAVANSERT/METASTATISK BRYSTKREFT

Brystkreft er den hyppigste kreftformen hos kvinner, og utgjorde 22,3 % av alle krefttilfeller hos kvinner i 2018. Hver 10.-11. kvinne vil i løpet av livet utvikle brystkreft. Brystkreft rammer svært sjeldent menn, men vil arte seg på samme måte som hos kvinner og behandlingsprinsippene er de samme. Sykdommen karakteriseres ved et svært variert forløp, fra raskt voksende tumorer med tidlig fjernmetastasering, til langsomt voksende tumorer som holder seg til brystkjertelen uten å metastasere. Det er 25 - 30 % av brystkrefttilfellene som er aggressive. Det vanligste er at tumorceller invaderer lymfekar og metastaserer til perifere lymfeknuter, primært i armhulen. Dette betegnes som lokalavansert brystkreft og omfatter ca. 25 % av pasientene på diagnosetidspunktet. Metastatisk brystkreft innebærer at kreftcellene har spredd seg via blodbanen og ført til nye svulster/metastaser til andre organer. Kun en liten andel av totalpopulasjonen som blir diagnostisert med brystkreft har fjernspredning ved diagnosetidspunktet. Per i dag finnes ikke kurativ behandling ved metastatisk brystkreft(1).

De fleste som rammes av brystkreft er over 50 år. Gjennomsnittsalderen ved diagnose er 59 år, men spredte tilfeller av yngre kvinner og menn forekommer. Brystkreft er en heterogen sykdom, og pasientene kan ha ulike uttrykk av brystkreftmarkørene østrogenreseptor (ER), progesteronreseptor (PR) (samlet omtalt som HR) og human epidermal vekstfaktor 2-reseptor (HER2). Majoriteten er HER2-negativ (HR+/HER2-) eller trippel-negativ (HR-/HER2-). Det antas at mellom 2 % og 3 % av brystkrefttilfellene skyldes medfødt feil i et gen, oftest BRCA1 eller BRCA2. BRCA1 og BRCA2 er gener som sikrer stabilitet i cellenes genmateriale (DNA) og hindrer ukontrollert celledeling(2). I familier med arvelig bryst- og eggstokkreft finner man vanligvis en feil i en av disse genene og mutasjon i disse genene gir risiko for både bryst- og eggstokkreft. Det finnes også andre sjeldnere genfeil forbundet med svært høy risiko for brystkreft. Pasienter som blir diagnostisert før 60 år eller har en familiehistorie med brystkreft gentestes i dag for BRCA1 og BRCA2. For mange av pasientene gjøres dette ved diagnostikk av primær brystkreftsykdom, men det er også en økende testaktivitet ved metastatisk sykdom.

I 2018 var det 3 568 nye tilfeller av brystkreft hos kvinner i Norge (i tillegg 28 tilfeller hos menn)(1). Pfizer anslår at ca. 14 pasienter årlig vil diagnostiseres med kimcelle BRCA1/2 mutert avansert brystkreft som er den relevante populasjonen for denne metodevurderingen. Kliniker som Legemiddelverket har vært i kontakt med anslår et noe høyere anslag; 18-20 pasienter per år. Av disse vil omtrent halvparten være aktuelle for behandling med PARP-hemmer ifølge kliniker. Legemiddelverket har lagt til grunn et pasientanslag på 10 nye pasienter per år.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

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

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter med med lokalavansert/metastatisk brystkreft. Nærmere omtale finnes i Appendiks 1: Alvorlighetsberegninger.

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 28 QALY.

1.4 BEHANDLING AV KIMCELLE BRCA1/2-MUTERT, HER2-NEGATIV LOKALAVANSERT ELLER METASTATISK BRYSTKREFT

1.4.1 Behandling med talazoparib

- Indikasjon:
Talazoparib er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med kimcelle BRCA1/2-mutasjoner som har HER2-negativ, lokalavansert eller metastatisk brystkreft. Pasienter skal tidligere ha blitt behandlet med et antracyklin og/eller et taksan i (neo)adjuvant, lokalavansert eller metastatisk setting, med mindre disse behandlingene var uegnet for pasientene. Pasienter med hormonreseptor-positiv (HR-positiv) brystkreft skal ha blitt behandlet med en tidligere endokrinbasert terapi, med mindre endokrinbasert terapi var uegnet for pasientene.
- Virkningsmekanisme:
Talazoparib er en hemmer av PARP-enzymene PARP1 og PARP2. PARP-enzymene er involvert i signalveiene for respons på cellulære DNA-skader, som DNA-reparasjon, gentranskripsjon og celledød.
- Dosering:
Pasienter bør selekteres for behandling med talazoparib basert på funn av skadelige eller mistenkt skadelige kimcelle BRCA-mutasjoner. BRCA-mutasjonsstatus bør undersøkes i et kvalifisert laboratorium ved bruk av en validert testmetode.

Den anbefalte dosen er 1 mg talazoparib peroralt én gang daglig. Pasienter bør behandles til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet oppstår. For å håndtere bivirkninger kan det være aktuelt å justere dosen eller ha behandlingsavbrudd basert på alvorlighetsgrad av bivirkningene og klinisk tilstand, se anbefalt dosejustering i preparatomtalen (3). Det kan være aktuelt med dosereduksjon til 0,75 mg (tre 0,25 mg kapsler) én gang daglig, 0,5 mg (to 0,25 mg kapsler) én gang daglig eller 0,25 mg (én 0,25 mg kapsel) én gang daglig.

- Bivirkninger

De mest vanlige bivirkningene (≥ 25 %) hos pasienter som fikk talazoparib i fase to-studien og fase-tre studien – EMBRACA var fatigue (57,1 %), anemi (49,6 %), kvalme (44,3 %), nøyttropeni (30,2 %), trombocytopeni (29,6 %) og hodepine (26,5 %). Svært vanlige bivirkninger (≥ 10 %) av grad ≥ 3 for talazoparib var anemi (35,2 %), nøyttropeni (17,4 %) og trombocytopeni (16,8 %).

For utfyllende omtale, se preparatomtalen for Talzenna (3).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det er utarbeidet et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft, sist oppdatert i mai 2020 (1).

Behandling og oppfølging ved brystkreft er i stadig økende grad persontilpasset, og en BRCA-genfeil vil kunne legge føringer for pasientens behandling.

Cytostatikabehandling er aktuell som førstelinjebehandling av metastatisk brystkreft når tumor er østrogenreseptornegativ og progesteronreseptornegativ (HR-). Hvis tumor initialt er hormonreseptorpositiv (HR+) er cytostatikabehandling aktuell etter at endokrine regimer ikke lenger har effekt. De to mest effektive enkeltgrupper av cytostatika i behandlingen av metastatisk brystkreft er antracykliner og taksaner og disse anbefales for pasienter med HER2-negativ brystkreft.

Etter gjennomført (eller ikke aktuelt med) antracyklinholdig og/eller taksanholdig kjemoterapi anbefales videre behandling med kapecitabin, eribulin, vinorelbin eller gemcitabin. For pasienter med kimcelle BRCA1/2 mutasjon og metastatisk brystkreft trekkes talazoparib og en annen PARP-hemmer, olaparib, frem som gode alternativer til standard etterfølgende kjemoterapi i oppdateringen fra mai 2020. Olaparib er ikke metodevurdert for denne indikasjonen. Legemiddelverket har bestilt dokumentasjon fra firmaet 29. mai 2018, men dette er ikke levert ennå (5).

Ved trippel-negativ metastatisk brystkreft viste TNT-studien (4) at karboplatin monoterapi (en platinaforbindelse) ga betydelig bedre objektiv respons og lengre progresjonsfri overlevelse (PFS) enn behandling med docetaxel (et taksan) for en begrenset subgruppe pasienter med kimcelle BRCA1/2 mutasjon, mens det ikke var noen forskjell i effekt for øvrige trippel negative pasienter. Basert på resultatene fra denne studien har det vært anbefalt at karboplatin gis til disse pasientene tidlig i det metastatiske forløpet; gjerne i første linje. Karboplatin har imidlertid ikke indikasjon til behandling av

brystkreft. Kliniker har gitt innspill på at dette er en krevende behandling for mange av pasientene på grunn av bivirkningsprofilen. En andel av disse pasientene mottar noen få sykler for så å avslutte på grunn av bivirkninger. Det er et stort udekket medisinsk behov både for subgruppen med trippelnegativ brystkreft og pasientgruppen med kimcelle BRCA1/2 mutasjon forøvrig.

Kliniker Legemiddelverket har vært i kontakt har gitt innspill på at talazoparib vil plasseres etter at pasientene har forsøkt taxaner og antracykliner, gitt ut fra EMBRACA-studiens rekruttering og protokollerte gjennomføring. En andel med hormonreseptor positiv brystkreft vil også få tilbud om endokrin behandling før en slik terapi hadde blitt forsøkt.

I henhold til både retningslinjer, godkjent indikasjon og klinikerinnspill er det forventet at talazoparib vil plassere seg etter antracykliner og taksaner (om disse ikke er uegnet), samt etter endokrin behandling for de pasientene dette er indisert for. Dette innebærer at dagens behandling med etterfølgende kjemoterapi (kapecitabin, eribulin, vinorelbin og gemcitabin) vil forskyves. For noen pasienter kan talazoparib dessuten erstatte karboplatin. Dette gjelder både for pasienter med trippel-negativ brystkreft og for pasienter med HR-positive tumorer. I det nasjonale handlingsprogrammet med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft bemerkes det at PARP-hemmerbehandling ikke er aktuelt etter progresjon på platinum kjemoterapi, pga. sannsynlig kryssresistens.

Pfizer legger til grunn at talazoparib vil kunne tilbys pasienter med kimceller BRCA1/2 mutert avansert brystkreft i tråd med gjeldende indikasjon, før behandling med karboplatin eller standard etterfølgende kjemoterapi.

Legemiddelverkets vurdering av relevant sammenligningsalternativ

Legemiddelverket vurderer at relevante sammenligningsalternativ for metodevurderingen er kjemoterapiene kapecitabin, eribulin, gemcitabin og vinorelbin. Disse vil bli forskjøvet til senere behandlingslinjer hvis talazoparib innføres. Karboplatin er også i bruk i norsk klinisk praksis, og på grunn av sannsynlig kryssresistens vil karboplatin kunne bli erstattet hvis talazoparib innføres. Klinisk ekspert bekrefter denne plasseringen av talazoparib i norsk klinisk praksis.

1.4.3 Behandling med kapecitabin

- Indikasjon

Kapecitabin er indisert som behandling for flere kreftsykdommer. For nærmere beskrivelse henvises det til preparatomtalen. Relevante indikasjoner for metodevurderingen er

- som monoterapi til behandling av pasienter med lokalavansert eller metastatisk brystkreft hvor kjemoterapi med taksaner og antracykliner har sviktet eller ikke er indisert.

- Virkningsmekanisme

Kapecitabin er et prodrug til 5-fluorouracil (5-FU). 5-FU påvirker syntesen av DNA, RNA og proteiner som er nødvendig for celledeling og cellevekst og dreper dermed celler. Effekten er tydeligst på celler som deler seg hurtig, slik som kreftceller.

- **Dosering**
Anbefalt dosering for kapecitabin i monoterapi og i kombinasjon med docetaxel ved lokalavansert eller metastaserende brystkreft er 1250 mg/m² to ganger daglig (morgen og kveld; total daglig dose lik 2500 mg/m²) i 14 dager fulgt av 7 dagers opphold. Docetaxel doseres 75 mg/m² som 1 times intravenøs infusjon hver 3. uke.
- **Bivirkninger**
De hyppigste rapporterte og/eller klinisk relevante behandlingsrelaterte bivirkningene var gastrointestinale forstyrrelser (spesielt diaré, kvalme, oppkast, abdominale smerter, stomatitt), hånd-fot syndrom (palmar plantar erythrodysestesi), fatigue (tretthet), asteni, anoreksi, kardiotoxisitet, forverring av nyrefunksjonen hos de med eksisterende nedsatt nyrefunksjon, og trombose/emboli.

For utfyllende omtale, se preparatomtalen for Xeloda(6)

1.4.4 Behandling med eribulin

- **Indikasjon**
Eribulin er indisert til behandling av voksne pasienter med lokal eller metastatisk spredning av brystkreft som har progrediert etter minst én kjemoterapikur mot avansert sykdom. Tidligere behandling skal ha omfattet et antracyklin og et taksan som adjuvans eller i forbindelse med metastaserende sykdom, med mindre slik behandling var uegnet for pasienten. Videre er eribulin indisert til behandling av voksne pasienter med inoperabel liposarkom, men denne indikasjonen er ikke relevant for metodevurderingen
- **Virkningsmekanisme**
Eribulin er en hemmer av mikrotubulidynamikk tilhørende halikondringgruppen av antineoplastiske midler. Eribulin utøver sin effekt via en tubulinbasert antimitosemekanisme som medfører blokkering av G₂/M cellesyklus, brudd i mitosestråder og til slutt celledød ved apoptose etter langvarig og irreversibel mitoseblokkering.
- **Dosering**
Anbefalt dose av eribulin som bruksferdig oppløsning er 1,23 mg/m² som gis intravenøst over 2 til 5 minutter på dag 1 og 8 i hver 21 dagers syklus.
- **Bivirkninger**
De hyppigste rapporterte og/eller klinisk relevante behandlingsrelaterte bivirkningene var benmargssuppresjon, manifestert som nøytropeni, leukopeni, anemi, trombocytopeni med påfølgende infeksjoner. Ny eller forverret perifer nevropati er også rapportert. Gastrointestinale bivirkninger, manifestert som anoreksi, kvalme, oppkast, diaré, forstoppelse og stomatitt, er blant rapporterte bivirkninger. Andre bivirkninger omfatter tretthet (fatigue), alopeci, økte leverenzymmer, sepsis og syndrom med smerter i muskler og skjelett.

For utfyllende omtale, se preparatomtalen for Halaven (7).

1.4.5 Behandling med gemcitabin

- Indikasjon

Gemcitabin er indisert som behandling for flere kreftsykdommer. For nærmere beskrivelse henvises det til preparatomtalen. Relevant indikasjon for metodevurderingen er til behandling av pasienter med lokalt tilbakevendende eller metastatisk brystkreft som ikke kan fjernes kirurgisk, som har fått tilbakefall etter adjuvant/neoadjuvant kjemoterapi. Tidligere kjemoterapi bør ha omfattet et antracyklin, med mindre dette er klinisk kontraindisert.

- Virkningsmekanisme

Gemcitabin viser signifikante cytotoksiske effekter mot en rekke dyrkede murine og humane tumorceller. Virkningen er fasespesifikk, slik at gemcitabin hovedsakelig dreper celler som gjennomgår DNA-syntese (S-fase) og, under visse omstendigheter, blokkerer progresjonen av cellene i krysningen ved G1/S-fasegrensen.

- Dosering

Gemcitabin, i kombinasjon med paklitaksel, anbefales administrert på følgende måte: paklitaksel (175 mg/m^2) administrert på dag 1 over omtrent 3 timer som en intravenøs infusjon, etterfulgt av gemcitabin (1250 mg/m^2) som en 30-minutters intravenøs infusjon på dag 1 og 8 av hver 21-dagerssyklus. Dosen kan reduseres for hver syklus eller innenfor en syklus, basert på graden av toksisitet som pasienten opplever. Pasientene bør ha et absolutt granulocytantall på minst 1500 ($\times 10^6/\text{l}$) før terapi med kombinasjonen av gemcitabin og paklitaksel startes. For gemcitabin monoterapi anbefales 1000 mg/m^2 dosert på dag 1, 8 og 15 i en 28-dagers syklus.

- Bivirkninger

De hyppigste rapporterte og/eller klinisk relevante behandlingsrelaterte bivirkningene var kvalme med eller uten oppkast, økte levertransaminaser (ASAT/ALAT) og alkalisk fosfatase, som ble rapportert hos omtrent 60 % av pasientene; proteinuri og hematuri, som ble rapportert hos omtrent 50 % av pasientene; dyspné, som ble rapportert hos 10–40 % av pasientene (høyeste forekomst hos lungekreftpasienter); allergisk hudutslett oppstår hos omtrent 25 % av pasienten og er forbundet med kløe hos 10 % hos pasientene.

For utfyllende omtale, se preparatomtalen for Gemcitabine Accord (8).

1.4.6 Behandling med vinorelbin

- Indikasjon

Vinorelbin er indisert som monoterapi til pasienter med metastaserende brystkreft der behandling med antracyklin og taksan-inneholdende kjemoterapi har sviktet eller ikke er hensiktsmessig.

Videre er vinorelbin indisert til behandling av ikke-småcellet lungekreft, men denne indikasjonen er ikke relevant for metodevurderingen

- **Virkningsmekanisme**
Vinorelbin er et antineoplastisk virkestoff i vinkaalkaloidfamilien. Vinorelbin hemmer tubulinpolymerisering og binder seg fortrinnsvis til mitotiske mikrotubuli og påvirker bare aksonal mikrotubuli ved høy konsentrasjon. Vinorelbin blokkerer mitose i fase G2-M og forårsaker celledød i interfase eller ved påfølgende mitose.
- **Dosering**
Vinorelbin finnes som konsentrat til infusjonsvæske, og vanlig dose i monoterapi er 25-30 mg/m² intravenøst en gang i uken. Vinorelbin finnes også som kapsler. Doserer i monoterapi med 60 mg/m² peroralt en gang i uken første tre doser, deretter er det anbefalt å øke dosen til 80 mg/m² hos pasienter uten fall i nøytrofiltall.
- **Bivirkninger**
De hyppigste rapporterte og/eller klinisk relevante behandlingsrelaterte bivirkningene er benmargsdepresjon med nøytropeni, anemi, nevrologiske lidelser, gastrointestinal toksisitet med kvalme, oppkast, stomatitt og forstoppelse, forbigående forhøyede leverfunksjonsprøver, alopesi og lokal flebitt.

For utfyllende omtale, se preparatomtalen for Navelbine (9).

1.4.7 Behandling med karboplatin

- **Indikasjon**
Karboplatin er indisert til behandling av flere ulike kreftsykdommer, men har ikke indikasjon til behandling av brystkreft. I henhold til handlingsprogrammet anbefales karboplatin til pasienter med kimcelle BRCA1/2 mutasjon og trippel-negativ brystkreft. Kliniker Legemiddelverket har vært i kontakt med beskriver at også pasienter med HR-positive tumorer kan være aktuelle for behandling med karboplatin.
- **Virkningsmekanisme**
Karboplatin induserer endringer i superheliks-konformasjonen i DNA-kjeden i celler som er eksponert for legemidlet. DNA-reaktivitet har blitt korrelert med cytotoksisitet.
- **Dosering**
Ut i fra resultatene i TNT studien anbefales bruk av karboplatin AUC6 som intravenøs infusjon hver 3. uke.
- **Bivirkninger**

De vanligste bivirkningene i TNT-studien var fatigue, gastrointestinal toksisitet, anemi, alopesi, og ulike hematologiske bivirkninger. I ITT-populasjonen opplevde 36 % av pasientene som fikk karboplatin hematologiske bivirkninger av grad 3 eller 4. For ikke-hematologiske bivirkninger var andelen 48 %.

For utfyllende omtale, se TNT-studien (4)

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Pfizer har gjennomført et systematisk litteratursøk i MEDLINE via PubMed og i CENTRAL via Cochrane Library. Søkestrategi, seleksjon av studier og resultater er dokumentert og gjort rede for.

I den helseøkonomiske analysen er det hovedsakelig benyttet data fra EMBRACA-studien(10), en fase 3 studie som også lå til grunn for innvilgelse av markedsføringstillatelse (MT). TNT-studien som sammenlignet sikkerhet og effekt for karboplatin og docetaxel hvor en subgruppe pasienter hadde BRCA1/2 mutert trippelnegativ brystkreft (4) er også trukket frem, men ikke inkludert i den helseøkonomiske modellen. Pfizer begrunner dette med at dokumentasjonen som foreligger ikke kan brukes til å estimere relativ effekt av karboplatin sammenliknet med talazoparib.

Legemiddelverket vurderer at EMBRACA-studien er den mest relevante for metodevurderingen, men har også vurdert TNT-studien overordnet.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

EMBRACA var en åpen, randomisert multisenterstudie med to parallelle armer der man sammenliknet talazoparib med legens valg av kjemoterapi (kapecitabin, eribulin, gemcitabin, vinorelbin) hos pasienter med kimcelle BRCA-mutert lokalavansert eller metastatisk HER2-negativ brystkreft som hadde fått høyst tre tidligere kjemoterapiregimer for metastatisk eller lokalavansert sykdom, men ingen krav om minimum behandling (10).

I studien ble det inkludert 431 pasienter randomisert 2:1 til behandling med talazoparib 1 mg kapsler én gang daglig (n = 287) eller kjemoterapi ved standarddoser (n = 144) frem til progresjon eller uakseptabel toksisitet. 408 (95 %) av pasientene hadde en skadelig eller mistenkt skadelig kimcelle BRCA-mutasjon, sentralt bekreftet ved en klinisk utprøvingsanalyse.

TNT-studien var en åpen, randomisert, kontrollert fase III-studie som sammenliknet effekten av karboplatin og docetaxel hos pasienter med uselektet, avansert trippel-negativ brystkreft. Pasientene i studien ble randomisert 1:1 til behandling med seks sykluser av enten karboplatin (AUC 6: n=188) eller docetaxel (100 mg/m²: n=188). Kun 43 pasienter (11,4 %) hadde påvist kimcelle BRCA1/2 mutert lokalavansert eller metastatisk sykdom.

Tabell 3: Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/ kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
EMBRACA fase 3 (NCT01945775)	Voksne pasienter med kimcelle BRCA1/2- mutasjoner som har HER2- negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft. N = 431	Talazoparib - 1 mg peroralt	Legens valg av kjemoterapi - PCT = gemcitabin (IV), kapecitabine (PO), vinorelbin (IV) eller eribulin (IV)	Progresjonsfri overlevelse (PFS)	Objektiv responsrate (ORR), total overlevelse (OS), sikkerhet, og farmakokinetikk (PK)
TNT Fase 3	Voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk trippelnegativ brystkreft N=376	Karboplatin AUC 6 (IV) hver 3. uke i 6 sykluser	Docetaxel 100 mg/m ² (IV) hver 3. uke i 6 sykluser	Objektiv responsrate (ORR)	Progresjonsfri overlevelse (PFS), total overlevelse (OS), respons ved behandlingsbytte, tolerabilitet og sikkerhet

Studier som pågår

Ifølge Pfizer pågår det ingen kliniske studier av talazoparib som er relevante for metodevurderingen.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

EMBRACA-studien er en direkte sammenligning mellom talazoparib og legens valgte kjemoterapi behandling (PCT) hos pasienter med kimcelle BRCA1/2-mutert lokalavansert eller metastatisk HER2-negativ brystkreft og belyser dermed problemstillingen i metodevurderingen. Det er en svakhet at studien ikke er blindet, spesielt der det er pasientrapporterte endepunkter som helserelatert livskvalitet. Ettersom behandlingsregimene er såpass ulike er det imidlertid forståelig at et slikt studiedesign er valgt. At det primære utfallsmålet (PFS) ble vurdert i samsvar med RECIST versjon 1.1, av en uavhengig sentral komite, reduserer risikoen for bias. Det er gjort en rekke subgruppeanalyser for å vurdere om behandlingseffekten er konsistent mellom grupper. Disse er prespesifiserte og vurderes som relevante.

I TNT-studien er kun en svært liten andel av de inkluderte pasientene sammenfallende med populasjonen som er relevant for metodevurderingen. Det finnes ingen direkte sammenligning mellom talazoparib og karboplatin. Siden TNT og EMBRACA ikke har samme komparatorarm, vil ikke en vanlig indirekte (NMA, Bucher) sammenligning være mulig å gjennomføre. En populasjonsjustert uankret indirekte sammenlikning (MAIC, STC) vil heller ikke være mulig da hele populasjonen i EMBRACA var kimcelle BRCA1/2 mutert, mens kun en liten andel var det i TNT-studien. Matchingen av EMBRACA til TNT ville kunne la seg gjøre dersom individuelle pasientdata fra TNT var tilgjengelig. Aktuell populasjon fra TNT ville være svært liten og usikker fordi bare 46 pasienter hadde kimcelle BRCA1/2 mutasjon, og blant de var det usikkert hvor mange som var HER2 positive. I tillegg vill alle prognostiske og effektmodifiserende faktorer måtte matches for (antagelse uankret populasjonsjustert analyse). Pasientantallet i analysen ville bli svært lavt og ikke gi et troverdig relativt effektestimat. Indirekte sammenligning av talazoparib og karboplatin lar seg ikke gjennomføre basert på EMBRACA og TNT. Dette innebærer at det ikke er mulig å etablere relativ effekt.

Legemiddelverket vurderer at EMBRACA studien er av tilstrekkelig kvalitet for å kunne gjennomføre en metodevurdering, og dessuten egnet til å belyse denne metodevurderingens problemstilling. TNT-studien på sin side er ikke egnet til å belyse relativ effekt. Legemiddelverket vil i det videre basere metodevurderingen på EMBRACA-studien.

3 PICO¹

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Godkjent indikasjon for talazoparib er til behandling av pasienter med kimcelle BRCA1/2-mutert, HER2 negativ avansert brystkreft. Pasientene skal fra tidligere være behandlet med antracyklin og/eller taksanholdig kjemoterapi dersom dette ikke er uegnet. Dersom pasienten har hormonsensitiv brystkreft skal dessuten endokrin terapi være forsøkt.

Testing for kimcelle BRCA1/2 mutasjoner blir i stor grad utført ved diagnostikk av primær brystkreftsykdom. Dette gjøres både for å avklare bruk av spesifikke behandlinger og av hensyn til oppfølging av familiemedlemmer da slike kan komme i en annen risikoklasse for brystkreftsykdom. For mange av pasientene er derfor et slikt testresultat kjent før de behandles i metastatisk setting. Mange er også fra tidligere behandlet med antracyklin/taksan (og evt. endokrin behandling).

Pasientene med BRCA1/2 mutasjoner skiller seg fra brystkreftpopulasjonen for øvrig ved at de ofte er yngre. Kvinner under 60 år som får påvist brystkreft skal alltid tilbys testing for BRCA-mutasjoner. Det samme gjelder menn, uansett alder. 10 % av all brystkreft hos menn skyldes mutasjon i BRCA-2.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Tabellen under viser baseline pasientkarakteristika fra ITT-populasjonen i EMBRACA-studien.

Intervensjonsarmen og komparatorarmen sin pasientdemografi, baselineverdier og sykdomskarakteristikk var ganske lik mellom behandlingsarmene, men det var noe forskjell mellom median alder. Gjennomsnittlig alder for de som deltok i EMBRACA studien var 48,1 år.

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Tabell 4 Baseline pasientkarakteristika fra EMBRACA-studien
Baseline patient characteristics (ITT population)*

Characteristic	Talazoparib group (n=287)	Standard-therapy group (n=144)
Age - median yr (range)	45 (27.0-84.0)	50 (24.0-88.0)
Age <50 yr – no. (%)	182 (63.4)	67 (46.5)
Female gender - %	98.6	97.9
ECOG performance status - %		
PS 0	53.3	58.3
PS 1	44.3	39.6
PS 2	2.1	1.4
BC stage – no. (%)		
Locally advanced	15 (5.2)	9 (6.2)
Metastatic	271 (94.4)	135 (93.8)
Investigator measurable disease – no. (%)	219 (76.3)	114 (79.2)
History of CNS metastases – no. (%)	43 (15.0)	20 (13.9)
Visceral disease – no. (%)	200 (69.7)	103 (71.5)
Hormone-receptor status – no. (%)		
TNBC	130 (45.3)	60 (41.7)
HR-positive	157 (54.7)	84 (58.3)
BRCA status – no. (%)		
BRCA1-positive	133 (46.3)	63 (43.8)
BRCA2-positive	154 (53.7)	81 (56.2)
DFI < 12 mo. (from diagnosis to ABC) – no. (%)	108 (37.6)	42 (29.2)
Previous (neo)adjuv. therapy – no. (%)	238 (82.9)	121 (84.9)
Previous hormone therapies for HR-pos. BC		
Patients previously treated – no. (%)	157 (54.7%)	84 (58.3)
Median no. of therapies – no. (range)	2 (0-6)	2 (0-6)
Previous platinum therapy – no. (%)†	46 (16.0)	30 (20.8)
Previous cytotoxic regimens – no. (%)		
0	111 (38.7)	54 (37.5)
1	107 (37.3)	54 (37.5)
2	57 (19.9)	28 (19.4)
3	12 (4.2)	8 (5.6)

*Table adapted by Pfizer based on ref. 15 table 1.

†Included patients that received platinum therapies in (neo)adjuvant setting, or for advanced / metastatic disease if TFI was more than 6 months. The proportion of patients that received prior platinum in the advanced setting was 6% in the talazoparib-group and 8% in the PCT-group(9).

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

Pasientdata som er inkludert i modellen er hentet direkte fra EMBRACA studien.

Legemiddelverkets vurdering

Kliniker Legemiddelverket har vært i kontakt med vurderer at pasientene i EMBRACA-studien er representative for og ganske lik den populasjonen som vil være aktuell for behandling med talazoparib i norsk klinisk praksis. Alle pasientene hadde BRCA1 eller BRCA2-mutasjon og nesten alle var forbehandlet som angitt i godkjent indikasjon for talazoparib. Det er observert noen numerisk forskjeller mellom de to behandlingsarmene for median alder, ECOG, metastase, andel CNS metastaser og sykdomsfrie intervaller (DFI). Basert på resultater fra subgruppeanalyser vurderer Legemiddelverket at det har lite betydning.

Legemiddelverket mener at anvendt populasjon er relevant

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

PARP-hemmere, inkludert talazoparib, er så langt ikke tatt i bruk til behandling av kimcelle BRCA-1/2 mutert, HER2-negativ avansert brystkreft i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket forutsetter at behandlingen vil bli gitt i henhold til indikasjon og godkjent preparatomtale.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Pasientene i EMBRACA-studien fikk 1 mg talazoparib daglig som kontinuerlig behandling. Eventuell dosejustering ble vurdert hver tredje uke basert på blodprøver. Pasientene ble behandlet til progresjon eller uakseptable bivirkninger.

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

Relativ doseintensitet i den helseøkonomiske modellen er hentet fra individuelle pasientdata i EMBRACA-studien. Doseintensiteten er beregnet ved å bruke antall pasienter og gjennomsnittlig varighet for den enkelte dose. Det legges til grunn at 62,2 % av populasjonen får 1 mg, og 16,7 %, 16,3 % og 4,8 % får henholdsvis 0,75 mg, 0,5 mg og 0,25 mg. Behandlingslengde er modellert fra Kaplan-Meier data for behandlingsvarighet i EMBRACA-studien, se 3.4.1.

Legemiddelverkets vurdering

Behandlingen med talazoparib i EMBRACA-studien og i den helseøkonomiske modellen er i tråd med indikasjon og godkjent preparatomtale. Legemiddelverket vurderer at dette er relevant for norsk klinisk praksis dersom talazoparib tas i bruk.

Legemiddelverket mener intervensjonen er relevant

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

Mulige kjemoterapibehandlinger i etterkant av behandling med antracyklin og/eller taxaner i norsk klinisk praksis inkluderer kapecitabin, eribulin, vinorelbin eller gemcitabin. Av disse er kapecitabin og vinorelbin mest brukt basert på innspill fra kliniker. Legemidlene brukes i tråd med godkjente preparatomtaler med unntak av gemcitabin som brukes i monoterapi, ikke sammen med paklitaksel.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Pasientene i EMBRACA-studien ble behandlet med legens på forhånd valgte kjemoterapi (PCT) i kontinuerlige 21 dagers sykluser. Fordelingen av pasienter på de ulike alternativene var som følger: kapecitabin: 44 %, eribulin: 40 %, gemcitabin: 9 % og vinorelbin: 7 %. Legemidlene ble dosert etter gjeldende lokale retningslinjer på studiestedene til progresjon eller utolererbare bivirkninger.

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

Modelleringen av komparatorarmen baserer seg på dosering av PCT i henhold til godkjent preparatomtale og det som er gitt i EMBRACA-studien. Relativ doseintensitet er hentet fra EMBRACA-studien.

Legemiddelverkets vurdering

Kliniker Legemiddelverket har vært i kontakt med mener at fordelingen av pasienter mellom de ulike komparatorbehandlingene i EMBRACA-studien er representativ for norsk klinisk praksis. Det er rimelig å anta at legemidlene vil bli dosert i henhold til godkjent preparatomtale, med individuelle dosejusteringer ved behov. Unntaket er gemcitabin som ifølge kliniker vil brukes som monoterapi og ikke i kombinasjon. Det er inkludert doseintensitet, men ikke svinn i den helseøkonomiske modellen. Som en forenkling har Legemiddelverket satt doseintensiteten til 100 % for å utjevne at svinn ikke er inkludert for de legemidlene som gis ved infusjon. Doseintensiteten endres derfor fra firmaets spenn på 68 % - 90 % til 100 % for disse legemidlene, men dette vil bare påvirke kostnadene i liten grad.

Legemiddelverket mener komparatorene er relevant

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

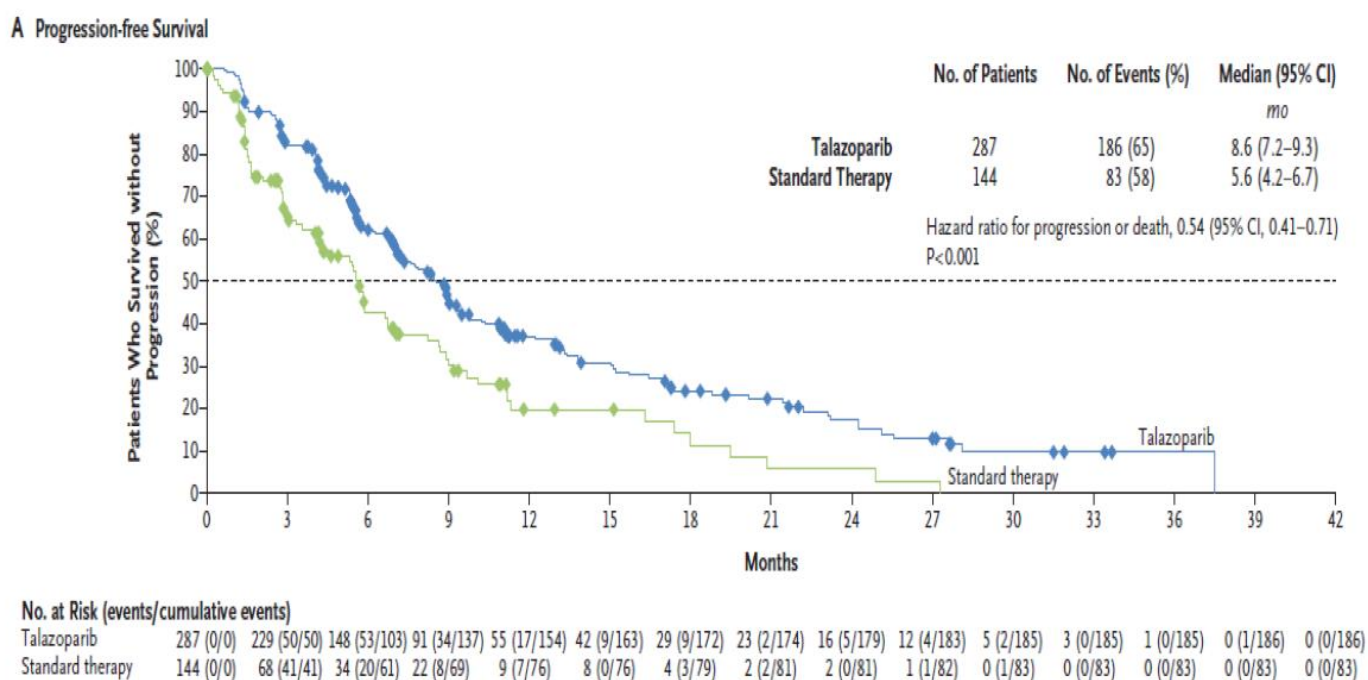
Innsendt klinisk dokumentasjon

Det primære endepunktet i EMBRACA studien var progresjonsfri overlevelse (PFS) som ble vurdert av en blindet uavhengig sentral gjennomgang. De sekundære endepunktene var blant annet totaloverlevelse (OS), objektiv responsrate (ORR) og behandlingsvarighet (TTD). I den opprinnelige innsendte dokumentasjonen var datakuttet 15.09.2017. Median oppfølgingstid var da 11,2 måneder. Legemiddelverket ba om oppdaterte data fra Pfizer og fikk oversendt data for OS fra 30.09.2019. Beskrivelser for PFS er basert på datakutt fra 2017 og for OS fra 2019. PFS ble ikke analysert etter 2017 datakuttet siden dataen var komplett.

Progresjonsfri overlevelse (PFS):

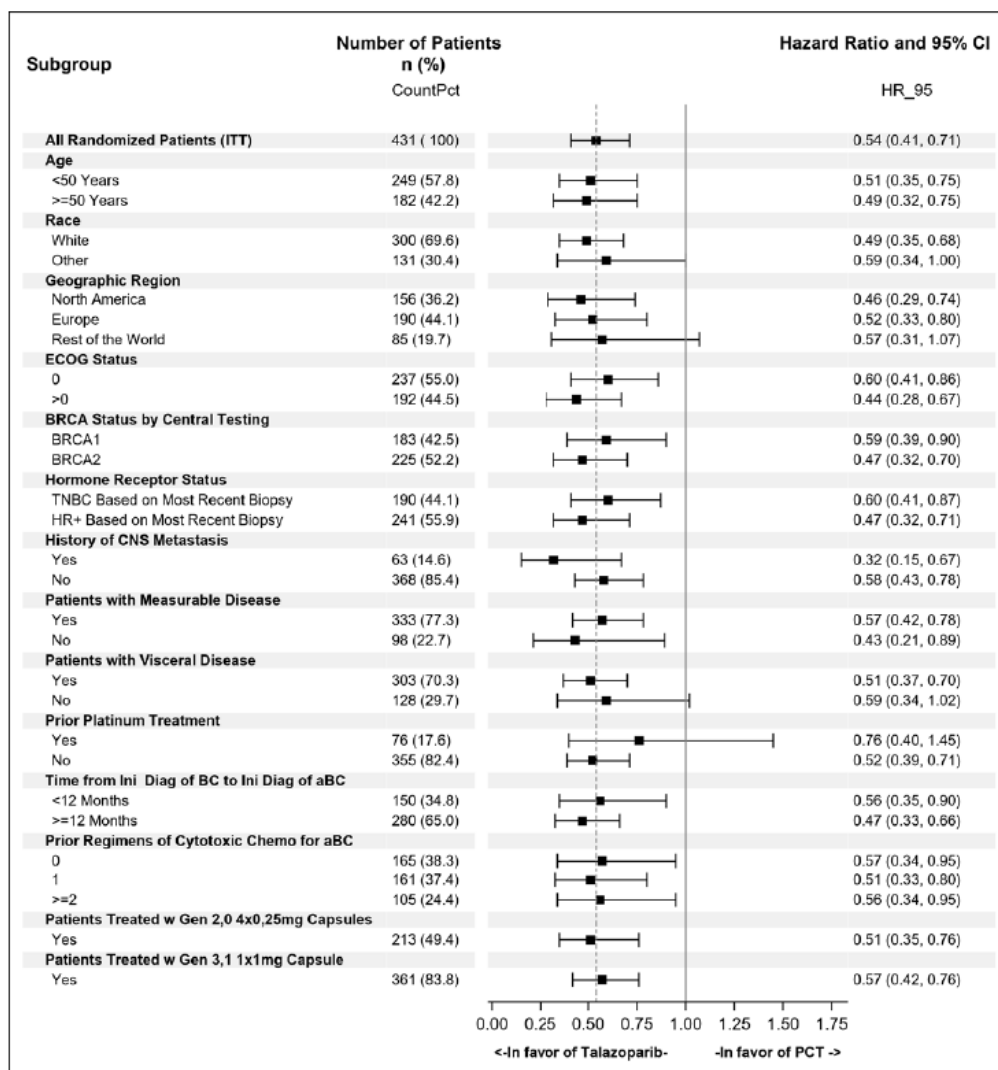
EMBRACA-studien viste en signifikant forbedring i PFS for talazoparib armen sammenlignet med PCT armen (hasard ratio (HR)=0.54 (95% KI, 0.41, 0.71, $p<0.001$). Median PFS var for talazoparib 8,6 måneder og for PCT 5,6 måneder (Figur 1).

Figur 1: Progresjonsfri overlevelse vurdert av en blindet uavhengig sentral gjennomgang, EMBRACA



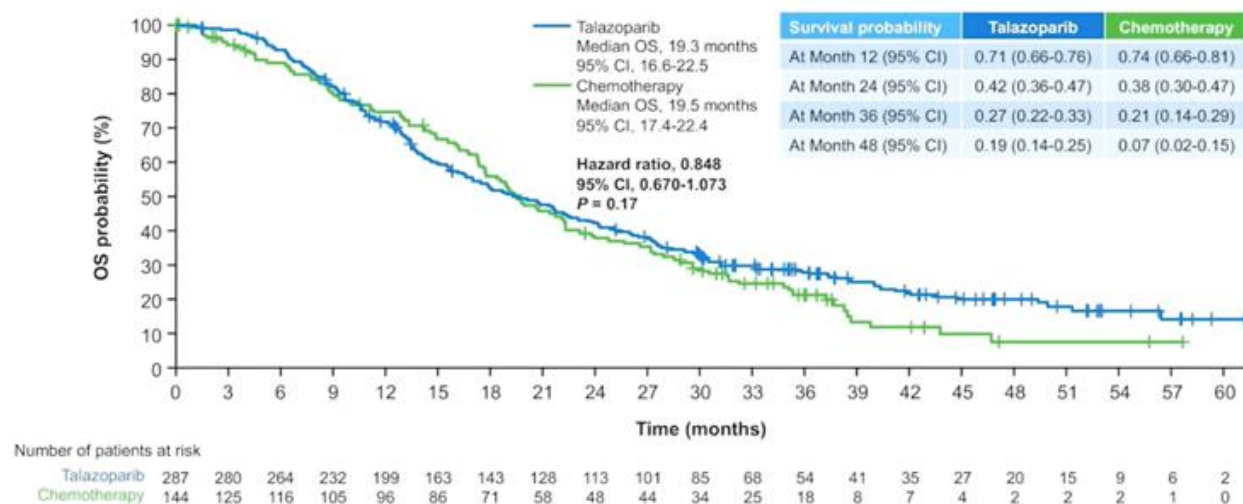
Det ble sett på en rekke subgrupper for å undersøke den interne overensstemmelsen for behandlingseffekten. Analysen viste at mereffekten av behandling med talazoparib var konsistent på tvers av de fleste analyserte subgruppene. Punkttestimatet for PFS (HR) viste at de som tidligere hadde mottatt platinumbehandling fikk dårligere effekt av talazoparib enn de som ikke hadde gjennomgått slik behandling (HR=0.76, 95% KI, 0.40, 1.45). Enkelte av subgruppene, inkludert pasienter som tidligere hadde mottatt platinumbehandling, var relativt små. Konfidensintervallene for disse var derfor svært brede.

Figur 2: Subgruppeanalyse av progresjonsfri overlevelse i EMBRACA (Kilde: Pfizer)

Total overlevelse (OS):

Pfizer leverte oppdaterte OS analyser fra 30.09.2019. Det var på dette tidspunktet 324 (75 %) døde av 431 pasienter med en gjennomsnittlig oppfølging på 44,9 måneder for talazoparib og 36,8 måneder for PCT. Median OS var 19,3 måneder for talazoparib og 19,5 måneder for PCT. Denne forskjellen var ikke signifikant (HR=0.848, 95% CI, 0.67, 1.073, p=0.17). Effekten var konsistent på tvers av subgrupper og lik uavhengig av BRCA1/2 og HR-status. Kaplan-Meier (KM) kurver for OS er vist i figur 4.

Figur 3: Totaloverlevelse i EMBRACA (Kilde: Pfizer – data 30.09.2019)

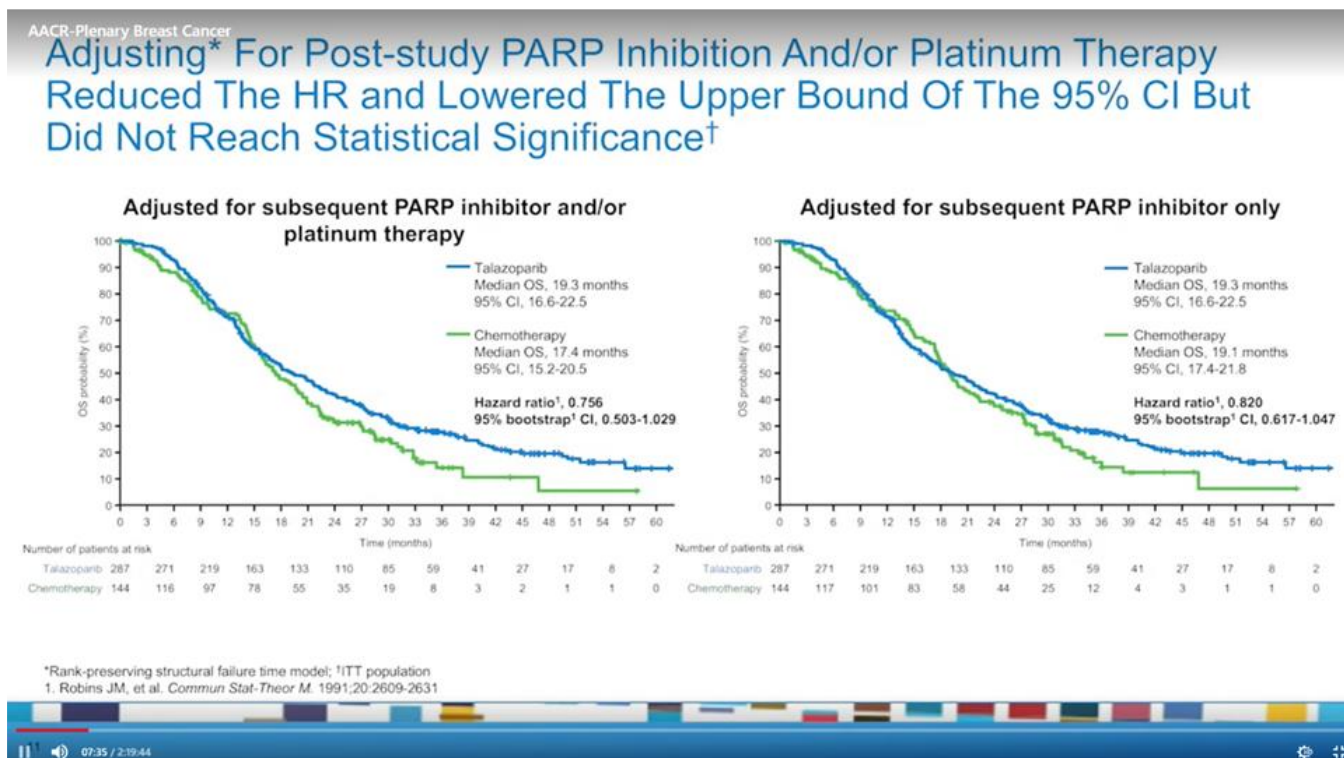


Tabellen under viser resultatet fra den siste OS analysen.

Tabell 5 Resultat fra oppdatert analyse 30. september 2019 EMBRACA (11)

	Talazoparib oral 1 mg QD N = 287	PCT ^a N = 144
Deaths (%)	216 (75.3)	108 (75.0)
HR (95% CI)	0.85 (0.67-1.07); P = 0.17	
Median, mo. (95% CI) ^b	19.3 (16.6-22.5)	19.5 (17.4-22.4)
Survival probability (95% CI) at Month ^c		
12	0.71 (0.66-0.76)	0.74 (0.66-0.81)
24	0.42 (0.36-0.47)	0.38 (0.30-0.47)
36	0.27 (0.22-0.33)	0.21 (0.14-0.29)
48	0.19 (0.14-0.25)	0.07 (0.02-0.15)
Post-study antineoplastic therapy, n (%)	233 (81.2)	110 (76.4)
PARP inhibitor, n (%)	13 (4.5)	47 (32.6)
Platinum-based therapy, n (%)	133 (46.3)	60 (41.7)
CI, confidence interval; HR, hazard ratio; KM, Kaplan-Meier; mo., months; OS, overall survival; PARP, poly(ADP-ribose) polymerase; QD, once daily. ^a PCT, physician's choice of chemotherapy (capecitabine, eribulin, gemcitabine, vinorelbine). ^b Duration of OS based on KM estimates. ^c Probability estimated from the KM curve and CI calculated with product-limit method.		

I EMBRACA studien fikk 48,4 % av pasientene i talazoparib-armen og 59,7 % i PCT-armen etterfølgende behandling med PARP-hemmer eller platinumbehandling etter progresjon. Pfizer mener etterfølgende behandling med PARP-hemmer kan ha virket som konfunderende faktor på OS resultatene. Pfizer gjennomførte sensitivitetsanalyser hvor det ble kontrollert for etterfølgende behandling med PARP-hemmer og for etterfølgende behandling med PARP-hemmer og/eller platinabehandling. Pfizer skriver at disse analysene antydte at OS resultatene for talazoparib var underestimert, men HR var fortsatt ikke signifikant, se figuren under.



Figur 4 KM kurver for OS fra EMBRACA justert for påfølgende behandling med PARP-hemmer og/eller platina (venstre) og kun PARP-hemmer (høyre) (datakutt 2019)

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Resultatene fra EMBRACA viser forlengelse av PFS og høyere andel pasienter med komplett og delvis respons i talazoparib-armen sammenliknet med PCT-armen. Studien var åpen. PFS ble vurdert av en uavhengig blindet komite, og dette reduserer faren for bias. Vurdering av responsrate ble derimot gjort av utprøver og kan være påvirket av manglende blinding. OS var ikke signifikant forskjellig mellom de to armene. Resultatene kan være påvirket av skjevheter i etterfølgende behandling mellom de to studiearmene slik at OS for talazoparib kan være underestimert. Resultatene fra Pfizers analyser av justering for påfølgende behandling viser imidlertid en svært marginal nedgang i HR for OS ved justering for påfølgende behandling og fortsatt ikke-signifikante HR-estimer. Pfizer har ikke lagt vesentlig vekt på dette selv, i og med at justert OS ikke ble inkludert i modellen. Det er vanlig at påfølgende behandling kan innvirke på OS estimatene, men det er ikke alltid nødvendig å korrigere for det med mindre skjevheten mellom armene er stor og det er et definert behandlingsbytte (cross over) fra komparatorarmen til intervensjonsarmen. Legemiddelverket mener at skjevheten i etterfølgende behandling mellom armene også er relativt lav og trolig gjenspeiler klinisk praksis.

Innsendt helseøkonomisk modell

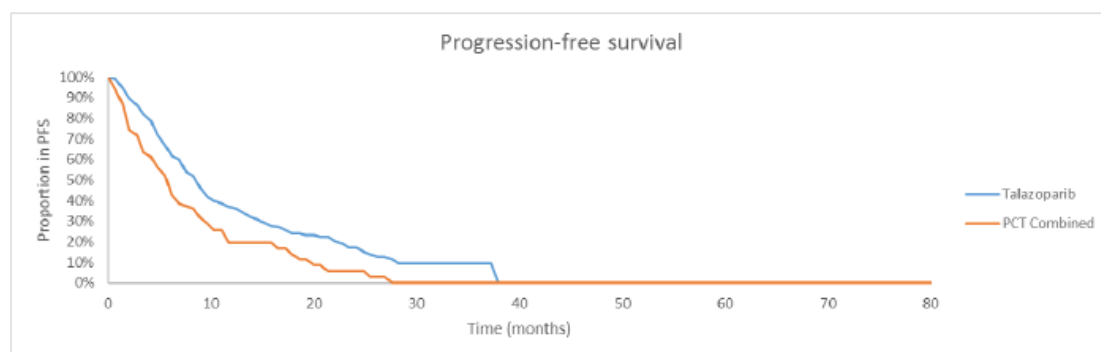
Beskrivelsen som følger er basert på opprinnelig innsendt dokumentasjon med datakuttet fra 2017. Under Legemiddelverkets vurdering beskrives det vi etterspurte fra Pfizer og justeringene som ble gjort i modellen.

Modellen har tre helsestadier; progresjonsfri (PF), postprogresjon og død. Kliniske data ble brukt for å beregne overgang mellom de ulike helsestadiene. Data brukt for å modellere effekt er kliniske data for PFS, OS, responsrate og behandlingsvarighet. EMBRACA studien ble brukt for å estimere relativ effekt av talazoparib sammenliknet PCT. Pfizer skriver at i de tilfellene der OS-data ikke var tilgjengelige fra denne studien, ble det anvendt noe Pfizer kaller en surrogattilnærming for OS uten nærmere forklaring og beskrivelse. Relativ effekt ble modellert basert på en blanding av individuelle pasientdata og surrogat projeksjon fra ITT populasjonen (HER2-) samt flere av subgruppene i studien (trippel-negativ og HR+/HER2-).

Progresjonsfri overlevelse (PFS)

PFS-dataene fra EMBRACA var modne (< 10 % av pasientene var i PFS ved studieslutt) i datakutt fra 2017, og Pfizer anvendte KM-kurvene fra studien direkte inn i modellen for å estimere progresjonsfrie pasienter (i PF) for talazoparib og PCT. Det sees dermed en dropp i talazoparib-armen ved om lag 37 måneder (fra 9 % til 0 %). Ved dette tidspunkt var det kun én pasient igjen. PFS kurvene brukt i modellen er vist i figuren under.

Figur 5: PFS for talazoparib og PCT i HER2-negativ populasjon



Abbreviations: PCT = physician choice therapy; PFS = progression-free survival

Totaloverlevelse (OS)

Pfizer beskriver OS-dataene fra EMBRACA som umodne (datakutt 15. september 2017), og bare 38 % av pasientene var døde i de to behandlingsarmene. Pfizer skriver at når innsendt dokumentasjon for denne metodevurderingen ble skrevet, var det bare publiserte KM-kurver for OS som var tilgjengelig for HER2-negativ populasjon fra studien (ITT), og ikke individuelle pasientdata (IPD). For de andre subgruppene i modellen var ingen OS-data tilgjengelig. Oppdaterte modne OS-data ble ettersendt og brukt i modellen.

Pfizer skriver at modellen inneholder muligheten for parametrisk framskrivning av KM-kurvene for OS. Tilpasning av parametriske funksjoner ble evaluert ved hjelp av de statistiske kriteriene AIC og BIC. Weibull, lognormal, loglogistisk, eksponentiell, generalisert gamma og Gompertz ble testet. Parametrisering blir ikke beskrevet nærmere her, se Legemiddelverkets vurdering under.

Behandlingsvarighet (TTD)

I Pfizers base case ble behandlingsvarigheten basert på KM-data for tid til behandlingsavbrudd (TTD) fra EMBRACA IPD. Median TTD per behandling er vist under for ITT populasjonen (HER2-). Datakuttet var fra 2017.

Tabell 6 Median TTD fra EMBRACA anvendt i modellen

Treatment	Median Treatment Duration (Months)	Source
HER2-		
Talazoparib	6.1	EMBRACA IPD
PCT Combined	3.9	
Capecitabine	4.1	
Eribulin	2.9	
Gemcitabine	5.5	
Vinorelbine	4.2	

Legemiddelverkets vurdering

Opprinnelig innsendt dokumentasjon var mangelfull på flere områder:

- Bruk av, og modellering av subgruppene var ikke begrunnet
- Beskrivelse av hva surrogatprojeksjon av OS betyr og hvordan dette var modellert manglet
- Beskrivelse av tilpasning av parametriske funksjoner til studiedata manglet
- Vurdering av klinisk plausibilitet i framskrevne OS-estimer manglet
- For TTD var det uklart om dette var framskrevne data fra studien eller kun basert på KM data
- Det var uklart hvordan responsrater inngikk i modellen

Legemiddelverket etterspurte utfyllende dokumentasjon angående dette og det omtales nedenfor.

Bruk av subgrupper

Pfizer beskriver at HER2-negativ populasjonen er den samme som ITT og er i samsvar med indikasjonen (populasjon A). ITT er altså den populasjonen som brukes i modellen.

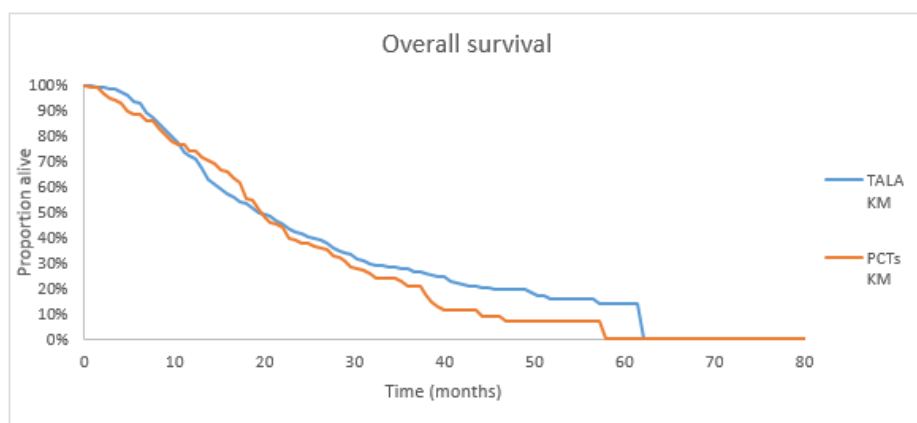
IPD fra EMBRACA er i oppdatert modell anvendt for både OS, PFS, og TTD. Dermed er det ikke lenger brukt surrogat projeksjon for OS.

Totaloverlevelse (OS)

Opprinnelige OS-data var fra et datakutt fra 15. september 2017, og Legemiddelverket etterspurte oppdatert OS basert på senere datakutt dersom dette fantes. Pfizer leverte en ny modell med OS-data fra 30. september 2019. Pfizer har i denne oppdaterte modellen anvendt KM-data for OS fra dette datakuttet direkte inn i modellen uten parametrisk framskrivning. Det var imidlertid tilgjengelig parametrisk framskrivning med Weibull, lognormal, loglogistisk, eksponentiell, generalisert gamma og Gompertz. Pfizer beskriver lognormal for talazoparib og Weibull for PCT som de best tilpassede parametriske kurvene ihht AIC og BIC. I den oppdaterte OS-analysen var under 10 % av pasientene i live ved slutten av oppfølgingstiden, og Pfizer beskriver at parametrisering og framskrivning ikke er nødvendig. Pfizer bruker

derfor KM-data for OS direkte inn i den helseøkonomiske modellen i sitt base case. Det er gjennomført en sensitivitetsanalyse hvor legemiddelverket parametriserer OS med Weibull for PCT og lognormal for talazoparib, se kapittel 4.2.3. Figuren viser KM-kurver for OS fra siste datakutt i den oppdaterte modellen fra Pfizer.

Figur 6: KM-kurver for OS fra EMBRACA brukt i modellen



Progresjonsfri overlevelse (PFS)

PFS fra EMBRACA var modne og komplette slik at parametrisering og framskrivning ikke var nødvendig. KM dataene ble brukt direkte inn i den helseøkonomiske modellen som i opprinnelig innsendelse fra Pfizer. Parametriske framskrivning var heller ikke tilgjengelig for PFS i modellen.

Behandlingsvarighet (TTD)

IPD KM-data for TTD fra EMBRACA er anvendt direkte inn i modellen per behandlingsarm, og det antas lik behandlingsvarighet uavhengig av linje.

De kliniske dataene er modne og det er lav usikkerhet i relative effektestimater.

Legemiddelverket godtar Pfizers valg for modellering av relativ effekt.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

I EMBRACA-studien opplevde ca. 98 % av alle pasientene bivirkninger. Den samlede sikkerhetsprofilen for talazoparib er basert på data fra 494 pasienter, inkludert 286 pasienter fra EMBRACA-studien og 83 pasienter fra ABRAZO-studien. ABRAZO var en ikke-randomisert, fase 2-studie for pasienter med HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft. De mest vanlige bivirkningene (≥ 25 %) hos pasienter som fikk talazoparib i disse kliniske studiene, var fatigue (57,1 %), anemi (49,6 %), kvalme (44,3 %), nøyttropeni (30,2 %), trombocytopeni (29,6 %) og hodepine (26,5 %). Svært vanlige bivirkninger (≥ 10 %)

av grad ≥ 3 for talazoparib var anemi (35,2 %), nøytropeni (17,4 %) og trombocytopeni (16,8 %) (3).

Figur 7: Bivirkninger i EMBRACA studien (Kilde: Pfizer)

Adverse events (AE)	Talazoparib group N=286	Single-agent PCT group N=126
AE any grade	282 (98.6%)	123 (97.6%)
SAE any grade		
ITT population	91 (31.8%)	37 (29.4%)
HR+/HER2-	48 (30.8%)	21 (28.4%)
TNBC	43 (33.1%)	16 (30.8%)
Serious and drug-related AE	26 (9.1%)	11 (8.7%)
SAE grade 3 or 4	73 (25.5%)	32 (25.4%)
AE grade 3-4, hematologic	157 (54.9%)	48 (38.1%)
AE grade 3-4, non-hematologic	91 (31.8%)	48 (38.1%)
AE resulting in permanent drug discontinuation		
ITT population	17 (5.9%)	11 (8.7%)
HR+/HER2-	9 (5.8%)	7 (9.5%)
TNBC	8 (6.2%)	4 (7.7%)

Innsendt helseøkonomisk modell

Bivirkningene fra EMBRACA studien som er rapportert for grad 3 eller 4 er inkludert i modellen og frekvensen er presentert i tabellen under.

Tabell 7: Bivirkning og frekvens av grad 3 eller 4 som er inkludert i den helseøkonomiske modellen (Kilde: Pfizer)

	Talazoparib	PCT Combined
HER2-		
Anemia*	39.9	4.8
Diarrhea	0.7	5.6
Fatigue	2.4	3.2
Hand and Foot Syndrome	0.0	0.0
Leukopenia [†]	3.5	5.6
Nausea	0.0	0.0
Neuropathy	0.0	0.0
Neutropenia [†]	23.4	34.9
Thrombo-cytopenia [†]	8.0	1.6
Vomiting	2.4	2.4
Source	EMBRACA IPD	EMBRACA IPD

Kostnadene av bivirkningene inntreffer bare en gang i modellen og i den første syklusen. Nyttetap av bivirkninger blir beskrevet underkapittel 3.4.3.

Legemiddelverkets vurdering

Frekvensen for bivirkninger i modellen er hentet fra EMBRACA studien. Bivirkningsforekomst var omtrent lik mellom de to behandlingsarmene. Endring av bivirkningsfrekvenser har lite betydning for resultatene.

Legemiddelet godtar modellering av bivirkninger

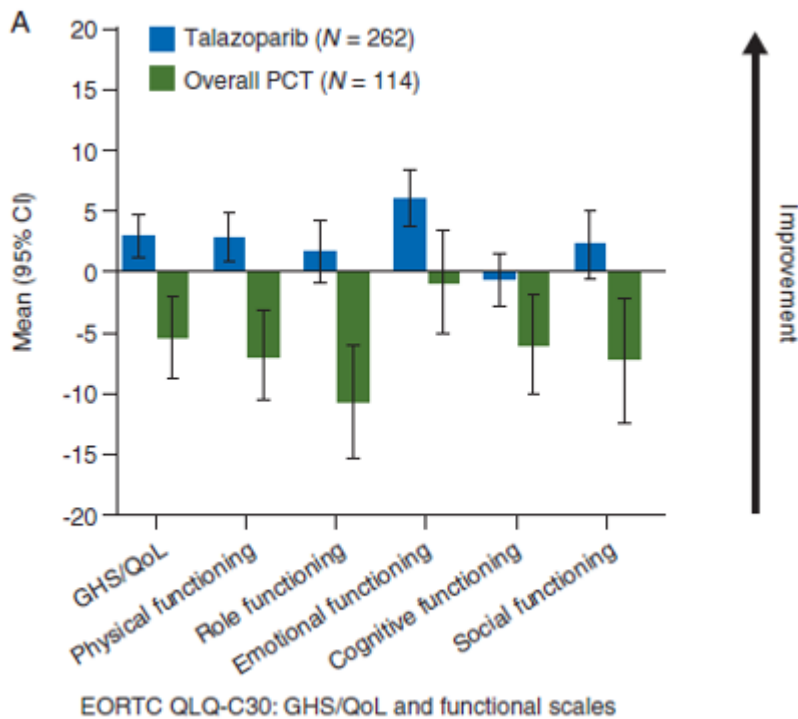
3.4.3 Helsenytt/helsetap

Innsendt dokumentasjon

Nyttevektene Pfizer har sendt inn er hentet fra flere kilder. Det er hentet livskvalitetsdata fra EMBRACA-studien med det kreftspesifikke instrumentet EORTC QLQ-C30 for pasienter før progresjon. For pasienter i progresjon har Pfizer benyttet livskvalitetsdata fra en samling av ulike nyttevekter etter et systematisk litteratursøk. Det er hentet nyttevekter til sensitivitetsanalysen fra en NICE rapport (TA214) hvor førstelinjebehandling av HER2-negativ metastatisk brystkreft er vurdert (10).

Helserelatert livskvalitet (HRQoL) ble i EMBRACA-studien målt på dag 1 i behandlingen, ved starten på hver behandlingssyklus (hver tredje uke) og ved avslutning av behandlingen, det er usikkert hvor mange observasjoner som er fra de ulike stadiene. Det ble ikke funnet noen forskjell på nyttevektene mellom de to armene ved baseline. Livskvalitetsvektene fra EORTC QLQ-C30 er mappet til EQ-5D-3L basert på algoritmene som er beskrevet i Longworth et al. og det er benyttet britiske tariffer (12). Det var 427 personer med 4783 observasjoner, og i mappingen brukes data fra pasienter som har besvart minst ett EORTC QLQ spørreskjema.

De gjennomsnittlige nyttevektene for progresjonsfri og progrediert helsetilstand er funnet ved lineær mixed model med korrelasjonsstruktur for repeterte målinger og random effekt for pasient. Analysen viser en forbedring for de to armene under progresjonsfri helsetilstand sammenlignet med baseline. Det var en signifikant større forbedring for talazoparib armen, sammenlignet med PCT armen.

Figur 8: Endring fra baseline i EORT CQL-C30 i EMBRACA (13)

Måling av livskvalitet i progresjon ble gjennomført kort tid etter progresjon, ca. 75 % av målingene etter 2 måneder og 90 % av målingene 5,5 måned etter progresjon i EMBRACA-studien. Nyttevektene for livskvalitet etter progresjon var fortsatt på et relativt høyt nivå og ble vurdert av Pfizer til å ikke være representativt på lengre sikt. Det ble derfor benyttet et gjennomsnitt av nyttevekter fra andre studier for metastatisk brystkreft i progrediert helsetilstand. En oversikt over disse nyttevektene er i tabellen under, se Legemiddelverkets vurdering av disse nyttevektene.

Tabell 8: Kilde for nyttevekter etter progresjon (Kilde: Pfizer)

	Progressive Disease Health State as Described in Study	Utility for Progressive Disease
Dedes 2009	Progressive disease	0.26
Tremblay 2016	Progression	0.695
Refaat 2014	Progressive disease	0.5
van Kampen 2017	Progressive disease	0.55
SMC	Post-progression	0.496
- Everolimus (Afinitor) Resubmission 2016		
SMC - Palbociclib (Ibrance) Submission 2017	Post-progression	0.46
NICE (TA421) 2016	Progressed disease, everolimus-exemestane arm	0.4844
	Progressed disease, exemestane arm	0.4771
NICE (TA214) 2011	Progressed	0.45
pCODR – Ibrance Resubmission 2016	Post-progression, active treatment	0.496
<i>Average</i>		<i>0.486</i>

Abbreviations: SLR = systematic literature review

Innsendt helseøkonomisk modell

Nyttevektene som legges til grunn i analysen for progresjonsfri helsetilstand er data hentet fra EMBRACA-studien med datakutt fra 15.09.2017 og mappet til EQ-5D-3L, og er spesifikke for hver behandlingsarm.

Nyttevektene for en behandlingsarm er lik under PFS, uavhengig om man mottar behandling eller ikke, og om man har stabil sykdom eller komplett/partiell respons. Nytevektene etter progresjon er et gjennomsnitt av ulike kilder hentet fra et systematisk litteratursøk. Nytevektene som er benyttet i analysen er presentert i tabellen under.

Tabell 9: Nytevekter brukt i den helseøkonomiske modellen (Kilde: Pfizer)

Health-related quality of life (HRQoL) outcome	Used in the model (numerical value)	Documentation (literature search, study, ITC)
Progression free health state utility on talazoparib	0.730	EMBRACA IPD
Progression free health state utility on PCT combined	0.677	EMBRACA IPD
Progressed disease health state utility	0.486	SLR by Pfizer

Nyttetap bivirkninger:

I modellen er det inkludert nyttetap ved bivirkninger som er basert på publiserte studier. Det ble antatt at nyttetapet ved bivirkninger varte i to uker og at det inntraff en gang, dette er en forenkling. En oversikt over nyttetapet er oppsummert i tabellen under. Det ble antatt at sannsynligheten for at de ulike bivirkningene skulle inntreffe var noe forskjellig for de to behandlingsarmene og det er inkludert bivirkninger for grad 3 eller 4 som ble rapportert i EMBRACA studien.

Tabell 10: Nyttetap ved bivirkninger (Kilde: Pfizer)

AE	Disutility	Source
Anemia	0.297	Lloyd 2008(28)
Diarrhea	0.103	Lloyd 2006(29)
Fatigue	0.115	Lloyd 2006(29)
Hand and Foot Syndrome	0.116	Lloyd 2006(29)
Leukopenia	0.150	Assumed to be the same as neutropenia
Nausea	0.103	Assumed to be the same as vomiting
Neuropathy	0.191	Peasgood 2010 (30)
Neutropenia	0.150	Lloyd 2006(29)
Thrombocytopenia	0.150	Assumed to be the same as neutropenia
Vomiting	0.103	Lloyd 2006(29)

Abbreviations: AE = adverse event

Cost-effectiveness Analysis of Talazoparib for Germline

BRCA-mutated, HER2-negative, Advanced Breast Cancer

Legemiddelverkets vurdering

Den innsendte dokumentasjonen for livskvalitet fra Pfizer er i korte trekk forklart. Mappingen fra det kreftsspesifikke instrumentet EORTC QLQ-C30 til EQ-5D-3L var ikke forklart i opprinnelige innsending, men det var henvist til en algoritme som fungerer til dette formålet. Det var i opprinnelig innsending ikke tydelig om det var benyttet britiske tariffer. Generelt mener Legemiddelverket at mapping av helsevekter fører til usikkerhet i analysen. På forespørsel fra Legemiddelverket har Pfizer oversendt en mer utfyllende beskrivelse av hvordan mappingen er gjennomført, men ikke detaljert om mapping algoritmen som gjorde det utfordrende å validere mappingen. Etter en totalvurdering godtar Legemiddelverket Pfizer sin mapping. Det ble bekreftet at det ble benyttet britiske tariffer.

Pasientene som mottok talazoparib hadde en høyere helserelatert livskvalitet enn de som mottok legens valgte kjemoterapi behandling (PCT). Påliteligheten til at dette faktisk er tilfellet påvirkes av at EMBRACA er en åpen studie hvor kjennskap om mottatt behandling potensielt kan ha en innvirkning på pasientenes besvarelser, og av en høy andel manglende data (14). I forbindelse med utstedelse av markedsføringstillatelse konkluderte EMA med at det var en signifikant endring i baseline livskvalitet som favoriserte talazoparibarmen i forhold til PCT når det gjaldt bivirkninger som trøtthet, smerter, søvnløshet mm., men at troverdigheten til livskvalitetsdata er lav på grunn av åpent studiedesign, høy andel manglende data, lav etterlevelse og mangler i analyseplan i studien (14). Legemiddelverket mener også det ikke er godt nok dokumentert hvorfor behandling med talazoparib skal gi bedre livskvalitet sammenlignet med PCT armen for samme helsestadier. Legemiddelverket har derfor benyttet like nyttevekter i progresjonsfri helsetilstand, basert på et vektet gjennomsnitt av nyttevektene.

Etter forespørsel fra Legemiddelverket har Pfizer sendt over nyttevekter som er beregnet med samme inklusjonskriterier og data slik det ble gjort i Ettl et al. (13). I denne mappingen brukes data fra pasienter som har besvart minst ett EORTC QLQ spørreskjema ved baseline og ett EORTC QLQ spørreskjema etter

baseline. Pfizer hadde i første oversendelse at inklusjonskriteriet var data fra pasienter som hadde besvart minst ett EORTC QLQ spørreskjema, som kan bety at noen bare har måling i baseline. Legemiddelverket mener at inklusjonskriteriet i henhold til Ettl et al. er mer representativt fordi det er viktig å ha med post baseline målinger. Det var 371 personer med 3220 observasjoner fra EMBRACA-studien, fordeling i respondenter for EORTC QLQ spørreskjema for de to armene vises i Tabell 11. Dette er lavere enn det antallet som inngikk i beregning av nyttevektene i opprinnelig innsendt dokumentasjon.

Tabell 11: Respondenter EORTC QLQ spørreskjema (Kilde: oppdatert fra Pfizer)

Number of patients used to derive pre-progression

TR01PG1	n_subjects	n_observations
PCT	112	570
Talazoparib	259	2650

De oppdaterte nyttevektene som Pfizer oversendte er vist i Tabell 12, sammen med de opprinnelige nyttevektene fra EMBRACA studien som Pfizer sendte inn i dokumentasjonspakken. Pfizer påpeker at det ikke er en forskjell mellom behandlingsarmene ved baseline, men at det er en statistisk signifikant forskjell mellom nyttevektene i PFS på 0.063 ($p = 0.037$).

Tabell 12: Nyttveakter fra EMBRACA studien – opprinnelig og oppdatert (Kilde: Pfizer)

Helsestadium	Nytteveakter – Opprinnelig talazoparib og PCT	Nytteveakter – Oppdatert talazoparib	Nytteveakter – Oppdatert PCT
Baseline utility	0.678 [0.654, 0.702]	0.679 [0.649, 0.708]	0.682 [0.638, 0.725]
Pre-progression utility	0.713 [0.694, 0.731]	0.750	0.687
Post-progression utility	0.688 [0.660, 0.715]	0.686	0.686

Legemiddelverket har benyttet like nyttevekter i de to armene i progresjonsfri helsetilstand, som forklart over, basert på et vektet gjennomsnitt av nyttevektene. I EMBRACA-studien var det 259 respondenter i talazoparibarmen som svarte tilfredsstillende på EORTC QLQ spørreskjema og 112 i PCT armen.

Legemiddelverket kommer frem til nyttevektene 0,731 ($0,750 \cdot 0,70 + 0,687 \cdot 0,30$) i progresjonsfri helsetilstand for begge behandlingsarmene. De oppdaterte nyttevektene fra EMBRACA-studien benyttes til å komme frem til et vektet gjennomsnitt. Legemiddelverket mener mapping med livskvalitetsmålinger fra EORTC QLQ spørreskjema ved baseline og ett EORTC QLQ spørreskjema etter baseline er mer pålitelig enn bare én måling. Denne endringen i nyttevekter påvirker resultatene i den helseøkonomiske analysen i stor grad, anslagsvis 330 000 kr økning i ICER.

Nyttevektene etter progresjon er basert på et gjennomsnitt av nyttevekter fra ulike kilder Pfizer har samlet inn. Legemiddelverket har ikke vurdert om metodikken og populasjonen i disse kildene er sammenlignbare med EMBRACA-studien. Etter forespørsel fra Legemiddelverket har Pfizer sendt over

nyttevektene fra EMBRACA-studien, oversikt i Tabell 12. Pfizer påpeker at nyttevektene etter progresjon ikke avtok så mye som forventet og forklarer det med at livskvalitet ble målt kort tid etter progresjon. De argumenterer videre at selv om livskvalitet etter progresjon ble målt som planlagt i studieprotokollen, reflekteres ikke den avtagende livskvaliteten over tid. Pfizer påpeker også at antall leveår i EMBRACA studien etter progresjon var 1,04 for talazoparib og 1,17 for PCT og at pasienter dermed var i progresjon lenger enn 5,5 måneder. Pfizer mener at nyttevektene avtar ved lenger oppfølging, men de har lite data på dette. Legemiddelverket mener det ikke er godt nok dokumentert hvorfor ikke nyttevektene fra EMBRACA studien skal ligge til grunn. En stor andel av livskvalitetsmålingene ble gjennomført 2 – 5,5 måneder etter progresjon og Legemiddelverket mener dette er lang nok tid for å fange opp endringer i livskvalitet som følge av progresjon i sykdom siden overlevelsen i de to armene er svært kort. Legemiddelverket mener at det er en styrke å legge til grunn livskvalitetsmålinger fra EMBRACA studien, selv om dataene er usikre.

Tabell 13: Nyttevekter fra EMBRAC- studien ,fra oppdatert dokumentasjon (Kilde: Pfizer og Legemiddelverket)

Helsestadium	Nyttevekter
Pre-progression utility	0,731
Post-progression utility	0.686

Legemiddelverket benytter nyttevektene 0,686 etter progresjon som er hentet fra EMBRACA studien for begge behandlingsarmene. Denne endringen i nyttevekter påvirker resultatene i den helseøkonomiske analysen i stor grad, anslagsvis 250 000 kr økning i ICER.

Nyttevektene i modellen er ikke aldersjustert i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer. Legemiddelverket etterspurte ikke en oppdatering av modellen med aldersjustering av nyttevektene siden analyseperioden er på 4 år og dødeligheten i modellen er svært høy (alle dør i løpet av analyseperioden), og det vil ikke ha noen stor betydning på resultatet.

Tabell 14: Nyttevekter i den helseøkonomiske modellen (Kilde: Pfizer og Legemiddelverket)

Helsestadium	Nyttevekter
PFS – talazoparib	0,731
PFS – PCT	0,731
Etter PFS – progresjon - talazoparib	0,686
Etter PFS – progresjon - PCT	0,686

Legemiddelverket har ikke godtatt behandlingsspesifikke nyttevekter. Nyttevektene før progresjon ble endret til et vektet gjennomsnitt av nyttevektene fra EMBRACA studien, basert på oppdaterte data fra Pfizer. Legemiddelverket endret nyttevektene etter progresjon til nyttevektene som er hentet fra EMBRACA studien.

4 ØKONOMISK ANALYSE

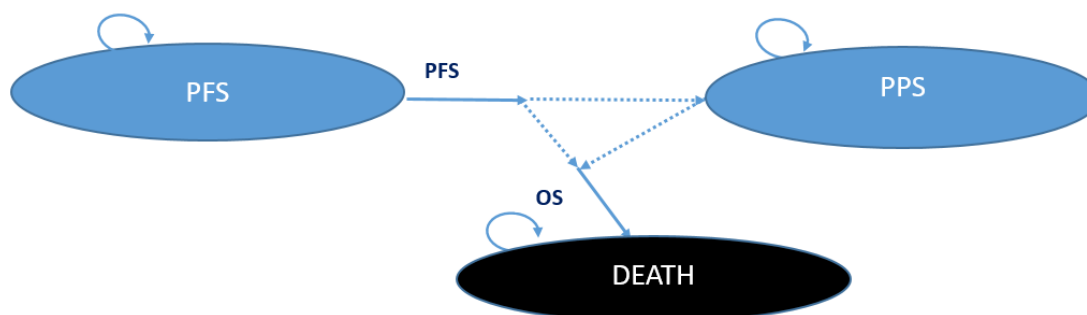
I den økonomiske analysen sammenlignes talazoparib med legens valgte kjemoterapi behandling (PCT= gemcitabine, capecitabine, vinorelbine og eribulin) for behandling av pasienter med kimcelle BRCA1/2-mutasjoner som har HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft i en kostnad per QALY-analyse.

Pfizer har levert en helseøkonomisk modell hvor nytte er estimert per helsetilstand (progresjonsfri, progrediert og død).

4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

Modellbeskrivelse

Den helseøkonomiske modellen som er levert er en kohort areal under kurven-modell (cohort partitioned survival model) i Excel der progresjonsfri (PFS), progrediert (PPS) og død inngår som ulike helsetilstander. Modellen benytter Markov-kohort tilnærming for å fange opp at pasienter beveger seg mellom ulike helsetilstander. Pasienter som er i progresjonsfri helsetilstand kan være i behandling eller ikke. Dette påvirker ikke den totale overlevelsen i modellen, men har betydning for modellering av kostnader. Alle pasientene starter i helsetilstanden progresjonsfri og de kan gå over til progresjon eller død. Noen går direkte til død, men de som går over til progrediert helsetilstand kan motta etterfølgende behandling. Det er benyttet tre ukers sykluser for å fange opp behandlingens lengde til komparatorbehandlingen. En oversikt over modellstrukturen er vist i figuren under.



Legemiddelverkets vurdering

Den helseøkonomiske modellen som er sendt inn er godt kjent fra litteraturen og er en vanlig tilnærming for modellering av behandlinger innfor kreft. Modellen er godt kjent for Legemiddelverket da den har ligget til grunn for en rekke metodevurderinger som har blitt gjennomført. En inndeling innen PFS – stadiet, hvor en andel av pasientene mottar behandling og noen ikke, er basert på TTD data fra EMBRACA studien som viste kortere behandlingstid enn tid til progresjon. Dette påvirker behandlingskostnadene som er modellert i modellen, men ikke nyttevektene. Legemiddelverket mener en slik inndeling er akseptabel.

Det er enkelt å endre vesentlige forutsetninger og parametere i modellen. Modellen er transparent ved at man kan følge beregningen i den helseøkonomiske modellen til de ulike legemidlene. Strukturen i modellen er enkel å forstå og satt opp på en ryddig måte.

Legemiddelverket godtar innsendt modell

4.1.1 Analyseperspektiv

Levetiden/analyseperioden er satt til 4 år, som skal reflektere hele perioden hvor legemiddelet kan ha en effekt og det er overlevende pasienter. Gjennomsnittsalder for pasientene ved modellstart er litt over 48 år, og det er antatt at ingen pasienter er i live 4 år etter analyseperiodens start. Det er lagt inn halvsyklus justering slik at modellen bedre skal reflektere at pasienter flytter seg mellom ulike helsetilstander gjennom en syklus, slik at modellen ikke er over- eller underestimert. Diskontering av nytte og kostnader over tid er satt til 4 % per år. Det er benyttet 2018/2019 kroner i modellen.

Legemiddelverkets vurdering

Det virker rimelig at analyseperioden skal være kort når overlevelsen er svært begrenset. En endring av analyseperioden til 15 år har ingenting å si for resultatet så lenge ikke halen på overlevelseskurven endres. Diskontering på 4 % følger Legemiddelverkets retningslinjer, og det er benyttet 2018/2019 kroner for relevante parametere. Det er ønskelig at alle enhetssatser oppgis i samme kroneår. I denne analysen har Legemiddelverket valgt å ikke se videre på dette fordi det har svært lite å si for resultatene.

Legemiddelverket godtar analyseperspektivet

4.1.2 Kostnader (input data)

Direkte kostnader

Kostnadene som er brukt i den helseøkonomiske modellen er delt inn i før og etter progresjon.

Kostnadene som er inkludert er:

- Legemiddelkostnader før progresjon
- Administrasjonskostnader for legemidlene før progresjon
- Oppfølgingskostnader – før og etter progresjon
- Etterfølgende behandling – etter progresjon
- Kostnader ved behandling av bivirkninger
- Kostnader i livets slutfase

En oversikt over hvilke kostnader som er inkludert i modellen er listet opp i tabellene under.

Legemiddelkostnader før progresjon

Innsendt dokumentasjon

Ved progresjonsfri helsetilstand er kostnader for legemidlene basert på kostnaden per pakke/enhet, dosering og doseintensitet. Det er beregnet kostnader per pakke for talazoparib og komparatorlegemidlene med utgangspunkt i apotekenes maksimale utsalgspris (AUP) uten merverdiavgift (mva.) med ulike styrker.

Tabell 15: Legemiddelkostnader

Treatment	Strength/Unit	Unit/Pack	Cost per Pack (Public price – VAT)	Source
Talazoparib				NoMA Drug Database (32)
1.00 mg	1.00 mg	30	54 638	
0.75 mg	0.25 mg	90	54 638	
0.50 mg	0.25 mg	60	36 466	
0.25 mg	0.25 mg	30	18 233	
PCT combined	Multiple	Multiple	Multiple	NoMA Drug Database (32)
Capecitabine	150 mg	60	290	
Eribulin	1 mg	1	3 695	
Gemcitabine	200 mg	1	310	
Vinorelbine	50 mg	10	7 092	

Talazoparib selges med styrke 0,25 mg og 1 mg. Prisen for 0,50 mg er i innsendt dokumentasjon satt til to pakker med 0,25 mg, og for 0,75 mg til det samme som prisen for 1 mg.

Det er antatt at pasientene mottar ulik styrke av talazoparib med fordelingen i Tabell 16, under HER2-.

Tabell 16: Doseintensitet - talazoparib

Talazoparib Multiple Dosage	HER2-	Relative Dose Intensity TNBC	HR+/HER2_
1.00 mg	62.2%	57.7%	65.4%
0.75 mg	16.7%	17.1%	16.5%
0.50 mg	16.3%	19.1%	14.2%
0.25 mg	4.8%	6.0%	4.0%

Abbreviations: HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; HR = hormone receptor; TNBC = triple-negative breast cancer

Kostnadene for legemidlene i komparatorarmen er avhengig av andelen som mottar de ulike legemidlene og doseintensiteten. Andelene som mottar de ulike kjemoterapiene er bekreftet relevant i norsk klinisk praksis. Fordelingen av de som mottar de ulike legemidlene i komparatorarmen og doseintensiteten er listet opp i Tabell 17 og Tabell 18.

Tabell 17: Andelen som mottar legemiddelet – PCT (Kilde: Pfizer)

Komparator – PCT	Andelen som mottar legemiddelet
Capecitabine	44 %
Eribulin	40 %
Gemcitabine	9 %
Vinorelbine	7 %

Tabell 18: Doseintensitet – PCT (Kilde: Pfizer)

Treatment	Relative Dose Intensity	Source
Capecitabine	83.3%	EMBRACA CSR (37)
Eribulin	90.5%	
Gemcitabine	86.3%	
Vinorelbine	68.5%	

Legemiddelverkets vurdering

Resultater i metodevurderingen skal være basert på legemiddelpriser når maks AUP eks mva. legges til grunn. Det gjøres noen endringer fra base case analysen til Pfizer. For talazoparib har Pfizer lagt til grunn samme kostnad for 0,75 mg som 1 mg pakke, Legemiddelverket endrer dette til tre pakker med 0,25 mg. Forskjellen dette utgjør er minimal. Kostnaden for legemidlene avhenger av hvor stor dose som gis av legemiddelet (doseintensitet) og hvor stor andel som får de ulike legemidlene i komparatorarmen. Det er inkludert doseintensitet, men ikke svinn i den helseøkonomiske modellen. Som en forenkling har Legemiddelverket satt doseintensiteten til 100 % for å utjevne at svinn ikke er inkludert for de legemidlene som gis ved infusjon.

Doseintensiteten endres derfor til 100 % for disse, se Tabell 19. Dette har lite å si for ICER (nedgang på 25 000). Som en forenkling er ikke svinn for talazoparib inkludert siden det er mulig å få legemiddelet i ulik dosering. En inkludering av svinn ville økt ICER noe, men etter en totalvurdering vurderer Legemiddelverket at med så høy ICER som i dette tilfellet vil ikke inklusjon av svinn for talazoparib ha vesentlig innvirkning på konklusjon rundt ICER.

Tabell 19: Doseintensitet - PCT (Kilde: HØ-modell)

Treatment	Relative Dose Intensity	SE
Capecitabine	83 %	2 %
Eribulin	100 %	2 %
Gemcitabine	100 %	3 %
Vinorelbine	100 %	7 %

Legemiddelverket endrer kostnad for talazoparib og doseintensitet for legemiddelkostnadene i PCT-armen som gis ved infusjon i hovedanalysen.

Administrasjonskostnader for legemidlene før progresjon

Innsendt dokumentasjon

Talazoparib inntas en gang daglig oralt og administrasjonskostnaden for dette er satt til 0. For legemidlene i komparatorarmen som gis ved infusjon er det forutsatt administrasjonskostnader og reisekostnader til behandlingen. Det er forutsatt en kostnad per infusjon, og den er uavhengig av hvor lenge det er antatt at infusjonen vil vare. Det er forutsatt en reisekostnad som inkluderer reise til og fra behandling ved infusjon.

Tabell 20: Administrasjon- og reisekostnader

Drug administration cost	Administration cost + travel cost	Source
Oral	0	Assumed self administered
Infusion: <=60 min, Initial	NOK 2 389 + 1 184 = 3 573	Sykehusinnkjøp HF (38)
Infusion: 60-120 min, Initial	NOK 2 389 + 1 184 = 3 573	Sykehusinnkjøp HF
Infusion: 2+ hours, Initial	NOK 2 389 + 1 184 = 3 573	Sykehusinnkjøp HF
Infusion: Subsequent Regimen	NOK 2 389 + 1 184 = 3 573	Sykehusinnkjøp HF

Legemiddelverkets vurdering

Infusjonskostnader og reisekostnader er basert på enhetskostnadsdatabasen til Legemiddelverket (16). Administrasjon av infusjon tar med tidsbruk for helsepersonell, produksjon på apotek, engangsutstyr, kostnader for tilleggsmidkasjon og overheadkostnader. Kostnaden for infusjon endres til 2 973 kr. Reisekostnadene som ligger til grunn er basert på pasientreiser. I arbeid med enhetskostnadsdatabasen

har Legemiddelverket fått oppdaterte 2018 tall fra pasientreiser. En pasientreise er estimert til 572 NOK en vei, noe som tilsvarer 1144 NOK t/r (16).

Legemiddelverket endrer kostnaden for infusjon i hovedanalysen

Oppfølgingskostnader – før og etter progresjon

Innsendt dokumentasjon

Det er antatt at oppfølgingskostnader før progresjon har samme frekvens og kostnader som har blitt vurdert i to andre metodevurderinger som Legemiddelverket har gjennomført, for palbociclib og ribosiclib i kombinasjon med fulvestrant (17, 18). I oppfølgingskostnadene inngår det kostnader for konsultasjoner og ulike tester. Oppfølgingskostnadene på 2 293 NOK og 1 933 NOK er for første og påfølgende syklus behandling med palbociclib og fulvestrant behandling, og 1 681 NOK er per syklus behandling med fulvestrant. I base case analysen er det for enkelhets skyld valgt å benytte 1 933 NOK per syklus som representative kostnader for oppfølging ved progresjonsfri helsetilstand. Ressursbruk og kostnader er vist i tabellene under.

Tabell 21: Ressursbruk ved oppfølging for pasienter før progresjon, antall per syklus

	Palbociclib plus fulvestrant	fulvestrant	
Visit to oncologist	0.3	0.3	CUP for palbociclib plus fulvestrant, Expert opinion
Hospital nurse visit	0.3	0.3	CUP for palbociclib plus fulvestrant, Expert opinion
CT scan	0.3	0.3	CUP for palbociclib plus fulvestrant, Expert opinion
Bone scan	0.2	0.2	CUP for palbociclib plus fulvestrant, Expert opinion
Nadir blood count	2.0/1.0	0.3	CUP for palbociclib plus fulvestrant, Expert opinion
Metabolic panel	2.0/1.0	0.3	CUP for palbociclib plus fulvestrant, Expert opinion

Tabell 22: Oppfølgingskostnader før progresjon – per gang og per syklus

		Palbociclib plus fulvestrant	fulvestrant	
Visit to oncologist	1 737	521.1	521.1	Poliklinisk konsultasjon vedr ondartet svulst i bryst (ISF 2018, DRG 930A)
Hospital nurse visit	1 737	521.1	521.1	Poliklinisk konsultasjon vedr ondartet svulst i bryst (ISF 2018, DRG 930A)
CT scan	493	147.9	147.9	Forskrift om godtgjørelse for å yte poliklinisk helsehjelp i spesialisthelsetjenesten (poliklinikkforskriften) (CT3 S1)
Bone scan	1 916	383.2	383.2	Forskrift om godtgjørelse for å yte poliklinisk helsehjelp i spesialisthelsetjenesten (poliklinikkforskriften) (NM 3 S1)
Nadir blood count	-	-	-	Included in the poliklinisk konsultasjon vedr ondartet svulst i bryst (ISF 2018, DRG 930A)
Metabolic panel	360	720/360	108	Could not find a Norwegian price. Therefore price picked from Price list Södra sjukvårdsregionen (2016)
Total cost per cycle		2 293.3/ 1 933.3	1 681.3	

Kostnader ved oppfølging etter progresjon er antatt å være de samme som i metodevurderingene av palbociclib og ribosiclib i kombinasjon med fulvestrant (17, 18) og er satt til 3 474 kr per syklus.

Legemiddelverkets vurdering

Antagelsene som ligger til grunn i base case er hentet fra to tidligere metodevurderinger som Legemiddelverket har gjennomført (17, 18). Der henvises det til at oppfølging før progresjon er basert på innspill fra kliniske eksperter i Sverige. Oppfølging etter progresjon ble av Legemiddelverket beregnet med et vektet gjennomsnitt fra de to metodevurderingene slik at de skulle være sammenlignbare. Det er antatt at analysen av talazoparib er sammenlignbar med tidligere vurderinger fra Legemiddelverket når det gjelder oppfølgingskostnader før og etter progresjon for brystkreftpasienter. Endring i kostnadene påvirker analysen i liten grad.

Legemiddelverket godtar modellering av oppfølgingskostnadene før og etter progresjon

Etterfølgende behandling – etter progresjon

Innsendt dokumentasjon

Det er inkludert kostnader for at pasienter etter progresjon kan motta variert behandling av ulike legemidler. Behandlingen er modellert ved at gjennomsnittlig kostnad for de ulike behandlingsalternativene vektet med den andelen av pasienter som mottar etterfølgende behandling etter at de har progrediert. Prisene er maksimal AUP eks mva. fra Legemiddelverkets prisdatabase og dosering fra medicines.org.uk. For pasienter som mottar behandling etter progresjon antas det at fordelingen er slik det er vist i Tabell 23. Pasienten kan motta flere behandlinger etter hverandre, så summen vil ikke nødvendigvis bli 100 %.

Tabell 23: Andeler som har fått de ulike legemidlene, etterfølgende behandling - etter progresjon (Kilde: HØ – modell, oppdatert fra Pfizer)

Behandling	Talazoparib – arm	PCT - arm	Kilde
Capecitabine	34 %	15 %	EMBRACA (datakutt 30.09.2019)
Eribulin	26 %	18 %	
Gemcitabine	27 %	26 %	
Vinorelbine	14 %	9 %	
Olaparib	3 %	25 %	
Talazoparib	0 %	0 %	
Carboplatin	39 %	34 %	
Cisplatin	10 %	7 %	
Cyclophosphamide	9 %	10 %	
Fulvestrant	12 %	12 %	
Letrozole	10 %	6 %	
Paclitaxel	15 %	13 %	
Palbociclib	14 %	10 %	

Tabell 24: Etterfølgende behandling - etter progresjon - kostnader per måned (Kilde: HØ-modell, oppdatert fra Pfizer)

Subsequent Treatment

Costing Option	Micro Costing
Treatment	Acquisition Cost per Month
TALA	NOK 21 933
PCT	NOK 21 053

Legemiddelverkets vurdering

I metodevurderingen som er gjennomført av Legemiddelverket for palbociklib og ribosiklib i kombinasjon med fulvestrant (17, 18) til behandling av HR-positiv, HER2-negativ metastatisk brystkreft som har progrediert etter endokrin behandling kom de frem til et vektet gjennomsnitt på 19 542 for pasienter på aktiv behandling etter progresjon. Kliniker Legemiddelverket har vært i kontakt med mener ut i fra retningslinjene og norsk praksis at det er de fire første legemidlene fra Tabell 23, som vil være mest aktuelle å gi som etterfølgende behandling etter talazoparib. Noen pasienter kan dessuten bli vurdert for endokrin terapi etter PARP-hemmer. Legemiddelverket har etterspurt informasjon om plausibel fordeling av pasienter på ulike etterfølgende behandlinger i norsk klinisk praksis. Det er vanskelig for kliniker å angi noen eksakte prosenter for etterfølgende behandling. Vi har valgt fordelingen for etterfølgende behandling basert på EMRACA studien i Legemiddelverket hovedanalyse. Legemiddelverket har modellert en mulig norsk klinisk praksis, basert på anslag fra kliniker, i sensitivitetsanalysen. Basert på den store usikkerheten rundt de reelle forhold, godtar Legemiddelverket at andelene som får etterfølgende behandling fra EMBRACA studien legges til grunn i modelleringen av kostnader. OS-dataene fra EMBRACA studien vil også avhenge av den etterfølgende behandlingen og det er en styrke at det er konsistens mellom behandling og effektdata. Legemiddelpris for olaparib, fulvestrant, letrozole og paclitaxel oppdateres med riktig maks AUP pris (eks. mva.) basert på relevant pakning. Endring i prisene og pakning påvirker resultatene i den helseøkonomiske analysen i stor grad, ICER synker med ca. 420 000 NOK. Det er hovedsakelig prisen for olaparib som påvirker analysen. I opprinnelig oversendelse fra Pfizer var prisen for olaparib i modellen basert på pris for kapsler 50 mg styrke og 448 per/pakke, mens det i dokumentasjonsgrunnlaget står at relevant pakning er tabletter 150 mg styrke og 56 per/pakke. I henhold til preparatomtalen for Lynparza er det olaparib tabletter som skal ligge til grunn i modelleringen, og Legemiddelverket har endret modelleringen fra kapsler til tabletter. Kostnad per måned for de to behandlingsarmene er vist i Tabell 25.

Tabell 25: Etterfølgende behandling - etter progresjon - kostnader per måned (Kilde: HØ-modell, oppdatert av Legemiddelverket)

Subsequent Treatment

Costing Option	Micro Costing
Treatment	Acquisition Cost per Month
TALA	NOK 22 425
PCT	NOK 28 323

Legemiddelverket godtar modellering av etterfølgende behandling etter progresjon, men endrer maks AUP priser for fulvestrant, letrozole og paclitaxel og endrer fra kapsel til tablett for olaparib.

Kostnader ved behandling av bivirkninger

Innsendt dokumentasjon

Det er inkludert kostnader ved behandling av bivirkninger av grad 3 og 4 som ble rapportert i minst en av behandlingsarmene i EMBRACA studien. Se kapittel 3.4.3 for oversikt over bivirkninger. Kostnadene ved behandling av bivirkninger skal reflektere konsultasjon og tester som er nødvendig for å følge opp bivirkningene. Bivirkningene er modellert som engangskostnader og basert DRG koder fra innsatsstyrt finansiering. Kostnadene ved bivirkningene er vist i Tabell 26.

Tabell 26: Kostnader ved behandling av bivirkninger

Treatment	Total AE cost
Talazoparib	NOK 1 502
PCT combined	NOK 1 023
Key: AE, adverse event.	

Legemiddelverkets vurdering

Kostnader ved behandling av bivirkninger har svært lite å si for analysen.

Legemiddelverket benytter innsendt modellering av bivirkninger i sin hovedanalyse.

Kostnader i livets slutfase

Innsendt dokumentasjon

Det er inkludert en engangskostnad for terminal pleie som inntreffer når en pasient er døende. Det antas at alle pasienter mottar palliativ behandling i denne fasen. Det er tatt utgangspunkt i DRG kode 959W "Palliativ dagbehandling i regi av palliativt senter", med en vekt på 0,108. Denne vekten ble multiplisert med DRG kostnaden for 2018-2019 på 44 654, kostnaden ble da 4 823. Det er antatt 2 uker med terminal pleie, så den totale kostnaden er beregnet å være 67 517.

Legemiddelverkets vurdering

Kostnaden i livets slutfase har lite å si for analysen.

Legemiddelverket godtar modellering av kostnader i livets slutfase

Oppsummert:

De direkte kostnadene er så langt Legemiddelverket kan vurdere, modellert på riktig måte i den helseøkonomiske modellen. Det er noen forutsetninger og satser som benyttes i modellen som Legemiddelverket mener bør endres. En oversikt over hvilke parametere dette gjelder er listet opp under. Endringene er nøyere beskrevet tidligere i dette kapittelet.

Kostnader og forutsetninger	Pfizer (base case - modell)	SLV - endring
Legemiddelpris talazoparib	54 638	54 699
Doseintensitet - IV	Mellom 69 – 91 %	100 %
Administrasjon – Infusjon + reise	2 389 + 592*2=3573	2 973 + 572*2=4117
Etterfølgende behandling:		
Legemiddelpris olaparib	22 204 per pakning (50 mg – 448 stk., kapsler)	22 204 (150 mg – 56 stk. tabletter)
Legemiddelpris letrozole	204 per pakning (2,5 mg – 14 stk.)	372 (2,5 mg – 30 stk.)
Legemiddelpris fulvestrant	4 182 per pakning	4 922 per pakning
Legemiddelpris paclitaxel	3 401 per pakning	2 628 per pakning

Legemiddelverket endrer noen parametere i hovedanalysen

Indirekte kostnader

Innsendt dokumentasjon

Det er ikke inkludert indirekte kostnader i analysen.

Legemiddelverkets vurdering

Fravær av indirekte kostnader er i tråd med prioriteringsmeldingen og Legemiddelverket sine retningslinjer.

Legemiddelverket godtar at indirekte kostnader ikke er inkludert i analysen.

4.2 RESULTATER

4.2.1 Firmaets base caseanalyse

Resultatene i Tabell 27 er hentet fra den oppdaterte modellen som Pfizer sendte inn med datakutt fra 30.09.2019. Det er benyttet legemiddelpriser basert på maksimal AUP eks. mva. Totale QALYs og totale leveår er litt forskjellig mellom armene på grunn av avrunding, derfor er merkostnaden per vunne QALY og leveår noe ulik i tabellen under selv om differansen er lik.

Tabell 27: Pfizer sitt base case. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på maks AUP, eks. Mva. diskonterte tall. Per pasient

	Talazoparib	PCT	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 062 486	627 683	434 803
Totale QALYs	1,23	1,00	0,23
Totale leveår	2,04	1,81	0,23
Merkostnad per vunnet QALY	1 900 245 NOK/QALY		
Merkostnad per vunnet leveår	1 922 918 NOK/LY		

4.2.2 Legemiddelverkets hovedanalyse

Basert på Legemiddelverkets vurdering av den innsendte dokumentasjonen i Pfizer sitt base case basert på datakutt 30.09.2019 har Legemiddelverket endret noen forutsetninger og gjort en egen hovedanalyse. Hvordan endringene påvirker kostnad per QALY (ICER) er vist i Tabell 28.

Tabell 28: Endring i forutsetninger - Legemiddelverkets hovedanalyse

	Pfizer - Base case	Legemiddelverket - hovedanalyse	Begrunnelse	Endring i ICER
Livskvalitetsvekter PFS	Behandlings-spesifikke nyttevekter	Like nyttevekter i begge armer	Kapittel 3.4.3	+ ca. 330 000
Livskvalitetsvekter etter PFS - progresjon	Basert på litteratursøk	Nyttevekter fra EMBRACA	Kapittel 3.4.3	+ ca. 250 000
Doseintensitet – PCT legemidlene	Inkludert	Ekskludert for PCT legemidlene som gis som IV	Kapittel 4.1.2	- ca. 25 000
Administrasjonskostnader for infusjon og reisetid	3 573	4 117	Kapittel 4.1.2	- ca. 9 000
Legemiddelpris talazoparib – 0,75 mg	54 638	54 699	Kapittel 4.1.2	- ca. 500
Etterfølgende behandling	Diverse priser	Maks AUP (eks. mva.)	Kapittel 4.1.2	- ca. 420000

Legemiddelverkets hovedanalyse er presentert i Tabell 29. Legemiddelpriser er basert på maks AUP.

Tabell 29: Legemiddelverkets hovedanalyse. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Diskonterte tall. Per pasient

	Talazoparib	PCT	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 089 508	758 299	331 209
Totale QALYs	1,44	1,27	0,17
Totale leveår	2,04	1,81	0,23
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	1 971 159 NOK/QALY		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	1 464 773 NOK/LY		

4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Dataene fra EMBRACA-studien er svært modne og usikkerheten er lav når det gjelder PFS og OS. Legemiddelverket observerer at direkte bruk av KM-dataene gir en dropp i talazoparib-armen ved om lag 5,2 år, derfor har Legemiddelverket undersøkt hvordan parametrisering påvirker ICER med det Pfizer mener er best tilpassede kurver. Dette reduserte ICER med ca. 160 000 NOK i hovedanalysen. Etter en totalvurdering har Legemiddelverket vurdert denne innvirkningen som relativt lav. Legemiddelverket har derfor ikke vurdert parametrisk tilpasning nærmere utover at med så modne studiedata kan de statistiske

kriteriene AIC og BIC tillegges vesentlig vekt ved vurdering av kurvetilpasning i motsetning til ved umodne data. Dermed er Pfizers vurdering av best tilpassede kurver rimelige. Legemiddelverket valgte å benytte KM-data direkte inn i modellen slik Pfizer har sendt inn med den oppdaterte OS-analysen.

Legemiddelverket belyser parametrisering med henholdsvis Weibull for PCT og lognormal for talazoparib i scenarioanalysen. Legemiddelverket har ikke vurdert klinisk plausibilitet av disse framskrivningene på grunn av så modne data og mindre usikkerhet ved å bruke KM-data.

Det er større usikkerhet i forutsetningen rundt etterfølgende behandling og om den etterfølgende behandlingen som er gitt i EMBRACA-studien er overførbart til norsk klinisk praksis. Legemiddelverket har gjennomført sensitivitetsanalyser der vi har undersøkt effekten av å endre etterfølgende behandling basert på innspill fra kliniker, se tabell Tabell 30. Ved sensitivitetsanalyse 1 er etterfølgende behandling med olaparib tatt vekk siden dette mest sannsynlig ikke vil skrives ut etterom metoden ikke er besluttet innført på indikasjonen. Cisplatin vil sannsynligvis ikke bli gitt siden det ikke er vanlig å gi dette preparatet i Norge. Cyklofosfamid benyttes nesten alltid sammen med antracykliner og blir gitt før talazoparib og vil heller ikke bli gitt alene. Pasientene skal angivelig ha fått paklitaxel før de får talazoparib, det vil derfor være svært få som får slik behandling etter talazoparib. Andel pasienter som får etterfølgende behandling med olaparib, cisplatin, cyklofosfamid og paklitaxel settes derfor til 0 %. Disse endringene fører til en økning i ICER på ca. 45 %, 880 000 NOK, til ca. 2,9 millioner NOK/QALY. I sensitivitetsanalyse 2 er det i tillegg antatt at det i norsk klinisk praksis forventes at nesten alle pasientene, dvs. 80 %, får etterfølgende behandling med kapecitabin og eribulin, i et behandlingsforløp med eller uten behandling med talazoparib. Andelene som får gemcitabine og vinorelbine kan fra hovedanalysen være representativ, men det er fra norsk klinisk praksis ikke grunn til å skille mellom disse preparatene ut i fra om en har mottatt talazoparib eller PCT i tidligere behandling. For disse to preparatene i sensitivitetsanalyse 2 tas det et gjennomsnitt av talazoparibarmen og kjemoterapiarmen fra hovedanalysen. Disse endringene fører til en økning i ICER på ca. 13 %, 260 000 NOK, til ca. 2,2 millioner NOK/QALY.

Tabell 30: Etterfølgende behandling - etter progresjon - sensitivitet (Kilde : Legemiddelverket/norsk klinisk praksis)

	Hovedanalyse		Sensitivitetsanalyse 1		Sensitivitetsanalyse 2	
Behandling	Talazoparib – arm	PCT - arm	Talazoparib – arm	PCT - arm	Talazoparib – arm	PCT - arm
Capecitabine	34 %	15 %	34 %	15 %	80,0 %	80,0 %
Eribulin	26 %	18 %	26 %	18 %	80,0 %	80,0 %
Gemcitabine	27 %	26 %	27 %	26 %	26,5 %	26,5 %
Vinorelbine	14 %	9 %	14 %	9 %	11,5 %	11,5 %
Olaparib	3 %	25 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Talazoparib	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Carboplatin	39 %	34 %	39 %	34 %	39 %	34 %
Cisplatin	10 %	7 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Cyclophosphamide	9 %	10 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Fulvestrant	12 %	12 %	12 %	12 %	12 %	12 %
Letrozole	10 %	6 %	10 %	6 %	10 %	6 %
Paclitaxel	15 %	13 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Palbociclib	14 %	10 %	14 %	10 %	14 %	10 %

4.2.4 Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio

I hovedanalysen er merkostnad for talazoparib sammenlignet med legens valgte kjemoterapi behandling (PCT):

1,97 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

1,46 millioner NOK per vunnet leveår

BUDSJETTKONSEKVENSER

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring basert på antagelsen om at metoden vil bli innført anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene og evt. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet er beregnet. En ser derfor på to scenarier:

- A) Metoden blir innført for bruk av de regionale helseforetakene – for indikasjonen denne rapporten dreier seg om
- B) Metoden blir ikke innført for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene. For mer informasjon om forutsetningene som er lagt til grunn for budsjettberegningene, se Appendiks 2: Budsjettberegninger.

Legemiddelverket har basert på innspill fra kliniker antatt at det er 10 pasienter per år som vil være aktuelle for behandling med talazoparib. Beregningene av budsjettkonsekvenser er gjort på bakgrunn av de samme forutsetningene og dataene som ligger til grunn i kostnad per QALY-analysen.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter (n=10) med talazoparib, vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 6,6 millioner NOK (maks AUP, inkl. mva.) i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett:

Budsjettberegninger ved å inkludere andre relevante behandlingskostnader ved å motta enten talazoparib eller kjemoterapi har liten innvirkning på budsjettberegningene. Budsjettkonsekvensene øker med ca. 2 %.

6 OPPSUMMERING

Talazoparib er en PARP-hemmer til behandling ved kimcelle BRCA-mutert HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft. Indikasjonen for dette legemiddelet er til behandling av en pasientpopulasjon som i dag har få alternativer til effektiv behandling. Det diagnostiseres få tilfeller per år med denne sykdommen. Pasientpopulasjonen som får diagnosen er unge sammenlignet med brystkreftpasientene for øvrig og har gjennomsnittsalder på rundt 48 år i den kliniske studien som ligger til grunn for MT, noe som også blir bekreftet at er tilfellet i norsk klinisk praksis. Diagnosen er alvorlig og er forbundet med tap av livskvalitet og mange tapte leveår. Absolutt prognosetap estimeres til å være rundt 28 QALYs.

Den kliniske dokumentasjonen fra EMBRACA studien som lå til grunn for godkjenning av talazoparib danner også grunnlaget for den helseøkonomiske analysen og resultatene. Effektdataene med endepunktene PFS og OS er svært modne. Legemiddelverket vurderer at dette er en styrke. Disse endepunktene er viktige drivere i modellen, og når dataene for disse endepunktene er så modne som i denne metodevurderingen fører det til mindre usikkerhet rundt ICER.

Legemiddelverket mener det er knyttet usikkerhet til nyttevektene fra studien på grunn av åpent studiedesign og siden det er en del manglende data. I Pfizer sitt base case ble det anvendt behandlingsspesifikke nyttevekter før progresjon. Legemiddelverket mener dette ikke er godt nok dokumentert og har satt nyttevektene lik for begge behandlingsarmene. I Pfizer sitt base case var nyttevektene etter progresjon hentet fra en samling av ulike kilder funnet i et litteratursøk. Pfizer mente at nyttevektene fra EMBRACA studien etter progresjon ikke fanget godt nok opp dårligere livskvalitet som følge av progresjon. Legemiddelverket mener nyttevektene her bør komme fra samme kilde, og at det derfor er mest representativt å legge til grunn nyttevekter fra EMBRACA studien.

Andelene som mottok etterfølgende behandling etter progresjon i EMBRACA-studien har stor påvirkning på modellering av kostnader. Tilbakemeldinger fra kliniker tilsier at det sannsynligvis vil være noe forskjell mellom andelene som har fått slik behandling i studien og hva som vil være relevant i norsk klinisk praksis. Den etterfølgende behandlingen basert på EMBRACA-studien som Legemiddelverket har godkjent i sin hovedanalyse fører mest sannsynlig til en lavere ICER enn om etterfølgende behandling i norsk klinisk praksis hadde ligget til grunn. Dette viser at ICER er sensitiv til hvilken etterfølgende behandling som legges til grunn.

At karboplatin ikke er inkludert som sammenligningsalternativ i den helseøkonomiske analysen er et annet usikkerhetsmoment. Basert på foreliggende data om effekt, kan ikke Legemiddelverket beregne kostnadseffektivitet av talazoparib sammenlignet med karboplatin, og heller ikke vurdere om merkostnad per vunnet QALY eventuelt ville være høyere eller lavere enn i hovedanalysen. Kliniker påpeker at karboplatin er en krevende behandling mht. bivirkninger, og at livskvaliteten for pasientene som mottar denne behandlingen trolig er dårligere enn det som er vist for pasientene i EMBRACA-studien. Potensialet for å vinne livskvalitet kan derfor være større med talazoparib sammenlignet med karboplatin. Ved naiv sammenligning av resultatene for progresjonsfri overlevelse i EMBRACA-studien og TNT-studien, er forskjellen imidlertid større mellom talazoparib og kjemoterapiarmen enn mellom talazoparib og

karboplatin. Likevel er totaloverlevelse (OS) lenger i kjemoterapi-armen i EMBRACA-studien enn i karboplatinarmen i TNT-studien. Disse resultatene kan være påvirket av pasientutvalg og andre forhold knyttet til studiedesign og gjennomføring av studiene, og sammenligningen må derfor tolkes med stor forsiktighet.

Kostnad per QALY i Legemiddelverkets hovedanalyse er ca. 1,97 millioner NOK/QALY (maks AUP eks mva.). Effektdataene som ligger til grunn for vurdering av legemiddelet er svært modne og genererer liten usikkerhet, men det er knyttet usikkerhet til nyttevektene og forutsetninger rundt modellering av kostnader som fører til at ICER er usikker. ICER påvirkes i stor grad av kostnader knyttet til etterfølgende behandling. Det vil være individuelle forskjeller knyttet til i hvilken behandlingslinje talazoparib vil benyttes, noe som vil påvirke pasientpopulasjonene som vil være aktuelle for behandling med talazoparib og dermed de totale budsjettkonsekvensene.

Legemiddelverket har antatt at 10 pasienter er aktuelle for behandling med talazoparib, og har estimert at å behandle disse pasientene vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 6,6 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret når legemiddelpriis for talazoparib er basert på maksimal AUP.

Statens legemiddelverk, 20-11-2020

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Saksutredere
Malene Nerland
Rita Hvalbye
Randi Krøntveit

REFERANSER

1. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft, 2020. 2020.
2. Oncolex. Brystkreft 2020 [updated 01.04.2020. Available from: <http://oncolex.no/Bryst>.
3. Statens legemiddelverk. Preparatomtale for Talzenna. 2019.
4. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, Kernaghan S, Kilburn L, Gazinska P, et al. A randomised phase III trial of carboplatin compared with docetaxel in BRCA1/2 mutated and pre-specified triple negative breast cancer “BRCAness” subgroups: the TNT Trial. 2018;24(5):628.
5. Statens legemiddelverk. Saksbehandlingsstatus for metodevurderinger 2020 [Available from: <https://legemiddelverket.no/offentlig-finansiering/metodevurderinger/saksbehandlingsstatus-for-metodevurderinger>.
6. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Xeloda [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeloda-epar-product-information_no.pdf.
7. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Halaven [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/halaven-epar-product-information_no.pdf.
8. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Gemcitabine Accord [Available from: https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/10-8088.pdf.
9. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Navelbine [Available from: https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/1995-02385.pdf.
10. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee K-H, et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. 2018;379(8):753-63.
11. Litton JK, Hurvitz S, Mina L, Rugo HS, Lee K-H, Gonçalves A, et al. Talazoparib (TALA) in germline BRCA1/2 (gBRCA1/2)-mutated human epidermal growth factor receptor 2 negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): Final overall survival (OS) results from randomized Phase 3 EMBRACA trial 2020 [Available from: <https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/9045/presentation/10773>.
12. Longworth L, Yang Y, Young T, Mulhern B, Hernandez Alava M, Mukuria C, et al. Use of generic and condition-specific measures of health-related quality of life in NICE decision-making: a systematic review, statistical modelling and survey. 2014.
13. Ettl J, Quek R, Lee K-H, Rugo H, Hurvitz S, Gonçalves A, et al. Quality of life with talazoparib versus physician’s choice of chemotherapy in patients with advanced breast cancer and germline BRCA1/2 mutation: patient-reported outcomes from the EMBRACA phase III trial. 2018;29(9):1939-47.
14. EMA. Public Assessment Report for Talzenna. Procedure No. EMEA/H/C/004674/0000 2019 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/talzenna-epar-public-assessment-report_en.pdf.
15. Sykehusinnkjøp. LIS anbefalinger for onkologiske og kolonistimulerende legemidler 2019 [Available from: [https://sykehusinnkjop.no/Documents/Legemidler/Avtaler%20og%20anbefalinger/2019/Anbefalinger%20for%20onkologi%20\(LIS%201907\)%20og%20kolonistimulerende%20\(LIS1910\)%20legemidler%202019.pdf](https://sykehusinnkjop.no/Documents/Legemidler/Avtaler%20og%20anbefalinger/2019/Anbefalinger%20for%20onkologi%20(LIS%201907)%20og%20kolonistimulerende%20(LIS1910)%20legemidler%202019.pdf).

16. Statens legemiddelverk. Enhetskostnadsdatabase 2020 [Available from: <https://legemiddelverket.no/offentlig-finansiering/dokumentasjon-for-metodevurdering/enhetskostnadsdatabase>].
17. Statens Legemiddelverk. Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste ID2018_090 Palbociklib i kombinasjon med fulvestrant til behandling av HR-positiv, HER2-negativ metastatisk brystkreft som har progrediert etter endokrin behandling 2019 [Available from: [https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Palbociklib%20\(Ibrance\)_%20ID2018_090%20hurtig%20metodevurdering_offentligutgave.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Palbociklib%20(Ibrance)_%20ID2018_090%20hurtig%20metodevurdering_offentligutgave.pdf)].
18. Statens Legemiddelverk. Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten D2019_005 og ID2019_007 Ribosiklib i kombinasjon med aromatasehemmer eller fulvestrant til første- og andrelinjebehandling av HR-positiv, HER2-negativ lokalavansert, metastatisk brystkreft 2019 [Available from: [https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Ribosiklib%20\(Kisquali\)%20ID2019_005%20og%20ID2019_007%20hurtig%20metodevurdering_offentligutgave.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Ribosiklib%20(Kisquali)%20ID2019_005%20og%20ID2019_007%20hurtig%20metodevurdering_offentligutgave.pdf)].
19. Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.

APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut i fra dagens behandling med legens valgte kjemoterapi behandling (PCT).

Legemiddelverkets beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen.

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Kilde for alder er gjennomsnittsalder fra EMBRACA studien som er 48,1 år, se også forklaring under 3.1. Kliniker har vurdert det som relevant i norsk klinisk praksis.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette $QALYs_A$. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2019) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre². Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. I påvente av gode norske data har vi brukt svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Stavem et al (2018)³. Tabell 32 viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P_A . Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.
- 4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).
- 5) $APT = QALYs_A - P_A$

² SSB. Dødelighetstabeller, 2019 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>.

³ Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.

Tabell 31: Beregnet alvorlighetsgrad

Alder	A	48,1
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY _{SA}	28,9
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P _A	1,05
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	28

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 28 QALY.

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabellen under viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå⁴ og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

Legemiddelverket har oppdatert livskvalitetsvektene⁵ for den generelle befolkningen med de nylig publiserte normtallene til Stavem et al⁶. Befolkningsutvalget er representativt for hele Norge, og data er av nyere dato enn de tidligere brukte normtallene fra Sverige⁷, men antallet respondenter er lavere. De nye livskvalitetsvektene er som tidligere verdsatt med befolkningsbaserte EQ-5D-tariffer (UK)⁸.

De norske normtallene dekker aldersgruppen fra 19 til 97. Livskvalitetsvektene (verdier i parentes) for aldersgruppene 19-50 år har vi hentet direkte fra Stavem *et al* (19), delt inn i aldersgruppene 19-30

⁴ SSB. Dødelighetstabeller [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>].

⁵ Vi har fulgt samme strategi for beregninger og ekstrapoleringer av de norske normtallene som for de tidligere brukte svenske normtallene.

⁶ Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health and quality of life outcomes*. 2018;16(1):204.

⁷ Burstrom K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2001;10(7):621-35.

Sun S, Irestig R, Burstrom B, Beijer U, Burstrom K. Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006. *Scand J Public Health*. 2012;40(2):115-25.

⁸ Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Medical care*. 1997;35(11):1095-108.

(0,906), 31-40 (0,870), og 41-50 (0,846). Aldersgruppene 51-70⁹ (0,811) og 71-80 (0,808) er beregnet med vektet snitt¹⁰ av rådata fra Stavem et al¹¹. For aldersgruppen over 80 år bruker vi rådata fra Stavem et al, som gir en vekt på 0,730. Et brattere fall i livskvalitet etter fylte 80 år sammenlignet med fall i livskvalitet mellom 50 og 80 år har støtte i funnene i Tromsøundersøkelsen (T7, upublisert) og i helserelaterte livskvalitetsstudier fra Europa¹². Legemiddelverket antar som tidligere en noe høyere livskvalitet i aldersgruppen 0 til 19 år og bruker samme påslaget (0,02) for å beregne denne (0,926).

⁹ I Stavem *et al* er livskvalitetsvektene i aldersgruppa 51-60 lavere enn for gruppa 61-70. Tilsvarende svingninger er ikke sett i andre studier, og Legemiddelverket har jevnet ut livskvalitetsvektene ved å lage et vektet snitt for hele gruppa.

¹⁰ I rådata er livskvalitetsvektene beregnet i 5-årsintervall; snittet er vektet etter andelen respondenter i hver aldersgruppe.

¹¹ Stavem- personlig kommunikasjon

¹² Janssen MF, Szende A, Cabases J, Ramos-Goni JM, Vilagut G, König HH. Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countries. The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care. 2019;20(2):205-16.

König HH, Heider D, Lehnert T, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC, Matschinger H, et al. Health status of the advanced elderly in six European countries: results from a representative survey using EQ-5D and SF-12. Health and quality of life outcomes. 2010;8:143.

Mangen MJ, Bolkenbaas M, Huijts SM, van Werkhoven CH, Bonten MJ, de Wit GA. Quality of life in community-dwelling Dutch elderly measured by EQ-5D-3L. Health and quality of life outcomes. 2017;15(1):3.

Tabell 32: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter
0	70,9	0,926	36	38,8	0,870	72	11,6	0,808
1	70,2	0,926	37	37,9	0,870	73	11,0	0,808
2	69,2	0,926	38	37,1	0,870	74	10,4	0,808
3	68,3	0,926	39	36,2	0,870	75	9,8	0,808
4	67,4	0,926	40	35,4	0,870	76	9,2	0,808
5	66,5	0,926	41	34,6	0,846	77	8,7	0,808
6	65,6	0,926	42	33,7	0,846	78	8,1	0,808
7	64,6	0,926	43	32,9	0,846	79	7,5	0,808
8	63,7	0,926	44	32,1	0,846	80	7,0	0,808
9	62,8	0,926	45	31,3	0,846	81	6,5	0,730
10	61,9	0,926	46	30,5	0,846	82	6,0	0,730
11	61,0	0,926	47	29,7	0,846	83	5,6	0,730
12	60,0	0,926	48	28,9	0,846	84	5,2	0,730
13	59,1	0,926	49	28,1	0,846	85	4,9	0,730
14	58,2	0,926	50	27,3	0,846	86	4,5	0,730
15	57,3	0,926	51	26,5	0,811	87	4,1	0,730
16	56,4	0,926	52	25,7	0,811	88	3,8	0,730
17	55,4	0,926	53	25,0	0,811	89	3,5	0,730
18	54,5	0,926	54	24,2	0,811	90	3,2	0,730
19	53,6	0,906	55	23,5	0,811	91	3,0	0,730
20	52,7	0,906	56	22,7	0,811	92	2,8	0,730
21	51,9	0,906	57	22,0	0,811	93	2,6	0,730
22	51,0	0,906	58	21,2	0,811	94	2,4	0,730
23	50,1	0,906	59	20,5	0,811	95	2,2	0,730
24	49,2	0,906	60	19,8	0,811	96	2,0	0,730
25	48,3	0,906	61	19,1	0,811	97	1,8	0,730
26	47,4	0,906	62	18,3	0,811	98	1,8	0,730
27	46,6	0,906	63	17,7	0,811	99	1,6	0,730
28	45,7	0,906	64	17,0	0,811	100	1,5	0,730
29	44,8	0,906	65	16,3	0,811	101	1,5	0,730
30	43,9	0,906	66	15,6	0,811	102	1,4	0,730
31	43,0	0,870	67	14,9	0,811	103	1,3	0,730
32	42,2	0,870	68	14,2	0,811	104	1,0	0,730
33	41,3	0,870	69	13,6	0,811	105	0,8	0,730
34	40,5	0,870	70	12,9	0,811			
35	39,6	0,870	71	12,3	0,808			

APPENDIKS 2: BUDSJETTBEREGNINGER

A.2.1 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling

Antall pasienter som forventes å bli behandlet med Talzenna (talazoparib) samt antall pasienter som forventes å bli behandlet med konkurrerende legemidler i de første fem årene, presenteres i tabell 1 og tabell 2. Antallet pasienter som Legemiddelverket legger til grunn er noe høyere enn det Pfizer la til grunn i sine beregninger. Pfizer antok at antallet ville være rundt 7 pasienter per år, med en økning på 2,89 % per år basert på gjennomsnittlig økning i brystkrefttilfeller. Legemiddelverket har vært i kontakt med kliniker som sier at dette tallet vil være noe høyere, rundt 10 pasienter per år. Legemiddelverket har derfor justert antall pasienter som er aktuell for behandlingen til 10 pasienter per år i år 1, og lagt til grunn samme vekst for antall pasienter som Pfizer har lagt til grunn.

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

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Talzenna (talazoparib)	10	10	11	11	11
Kjemoterapi (kapecitabin, eribulin, gemcitabin, vinorelbin)	0	0	0	0	0

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

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Talzenna (talazoparib)	0	0	0	0	0
Kjemoterapi (kapecitabin, eribulin, gemcitabin, vinorelbin)	10	10	11	11	11

A.1.3 Estimat av legemiddelkostnader per år

Legemiddelkostnadene per år er beregnet basert på den innsendte helseøkonomiske modellen og Legemiddelverket sin hovedanalyse. Legemiddelprisene er maks AUP inkl. mva. uten diskontering. Gjennomsnittlig legemiddelutgift per pasient per år er for Talzenna (talazoparib) på ca. 450 000 NOK i år én, 150 000 NOK i år to, 70 000 NOK i år tre og 3 000 NOK i år 4. Legemiddelverket viser budsjettberegninger for hele perioden en pasient i gjennomsnitt vil motta behandling. Utgifter per pasient representerer et vektet gjennomsnitt siden pasienter faller fra underveis i behandlingen. Legemiddelutgiften per pasient per år for kjemoterapi er ca. 70 000 NOK i år én og 3 000 NOK i år to.

Tabell 3: Legemiddelutgifter per år – dersom Talzenna (talazoparib) blir tatt i bruk (maks AUP, inkl. mva.)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Talzenna (talazoparib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	4 539 554	1 465 956	720 055	31 199	-
Talzenna (talazoparib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		4 670 748	1 508 322	740 864	32 101
Talzenna (talazoparib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			4 805 732	1 551 913	762 275
Talzenna (talazoparib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				4 944 618	1 596 763
Talzenna (talazoparib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					5 087 517

Tabell 4: Legemiddelutgifter per år – dersom Talzenna (talazoparib) IKKE blir tatt i bruk. (maks AUP, inkl. mva.)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Kjemoterapi (kapecitabin, eribulin, gemcitabin, vinorelbin), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	724 542	28 994	-	-	-
Kjemoterapi (kapecitabin, eribulin, gemcitabin, vinorelbin), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		745 481	29 832	-	-
Kjemoterapi (kapecitabin, eribulin, gemcitabin, vinorelbin), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			767 025	30 694	-
Kjemoterapi (kapecitabin, eribulin, gemcitabin, vinorelbin), legemiddelutgift				789 192	31 581

for kohorten som starter behandlingen i år 4					
Kjemoterapi (kapecitabin, eribulin, gemcitabin, vinorelbin), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					812 000

4.2.5 Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten

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

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

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Talzenna (talazoparib) får offentlig finansiering	4 539 554	6 136 704	7 034 109	7 268 594	7 478 657
Talzenna (talazoparib) ikke får offentlig finansiering	724 542	774 475	796 857	819 886	843 581
Budsjettvirkning av anbefaling	3 815 013	5 362 229	6 237 252	6 448 708	6 635 076

- Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Talzenna (talazoparib), vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 6,6 millioner NOK (maks AUP, inkl. mva.) i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

4.2.6 Budsjettkonsekvenser totalt for spesialisthelsetjenesten

Budsjettkonsekvensene totalt for spesialisthelsetjenesten inkluderer konsekvensene for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett, som ble beregnet i foregående avsnitt. Ved å inkludere andre behandlingskostnader i forbindelse med å motta enten talazoparib eller kjemoterapi blir budsjettkonsekvensene ca. 2 % høyere enn beregnet i tabell 5. Det er på grunn av noe mer kostnader for oppfølging i PFS i talazoparib armen siden pasienter er noe lenger i PFS helsetilstanden ved behandling med talazoparib sammenlignet med PCT. Ved å se på de totale kostnadene før og etter progresjon vil budsjettkonsekvensene være ca. 20 % lavere enn beregnet i tabell 5. Forskjellen i budsjettkonsekvenser er som følge av høyere kostnader i etterfølgende behandling etter PFS i PCT armen, som står for ca. 10 % av forskjellen. Det er svært usikkert hva slags behandling pasientene får etter progresjon. Detaljerte beregninger av budsjettkonsekvenser totalt for spesialisthelsetjenesten er utelatt siden endringen på 2 % er marginal.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT

Pfizer takker Statens legemiddelverk (SLV) for en grundig rapport om Talzenna (talazoparib) ved kimcelle BRCA-mutert HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft. Vi er enige i de fleste vurderingene av dokumentasjonsgrunnlaget som SLV gjort.

Vi vil belyse to viktige vurderinger for beregningen av IKER der vi mener at SLV hadde kunnet gjort et annerledes valg.

Det første er valg av nyttevekter før progresjon.

SLV har valgt å sette lik nyttevekt for pasienter som behandles med Talzenna og kjemoterapi før progresjon.

Det var en signifikant forskjell i global helsetilstand/livskvalitet mellom behandlingene i favør av Talzenna [forskjell, 8.4 (95% CI 4.6, 12.3); $P < 0.0001$] (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753419341766>). Denne forskjellen er viktig for pasientene og det undergraver verdien av Talzenna ikke å anerkjenne forbedringen i livskvalitet som sees ved behandling med Talzenna. Etter forlenget oppfølging, vedvarte den positive trenden for PRO for Talzenna i samsvar med den initiale analysen ([https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)42106-4/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)42106-4/fulltext)). I tillegg var det en signifikant forbedring i global helsetilstand/livskvalitet og flere kreftrelaterte og brystkreftspesifikke symptom målt ved EORTC QLQ-C30 and -BR23 for pasienter som ble behandlet med Talzenna samt en signifikant forverring for pasienter som ble behandlet med kjemoterapi i EMBRACA studien. Hvis behandlingsspesifikke nyttevekter hadde vært inkludert i analysen ville IKER blitt redusert med ca 330 000 kr.

Det andre er valg av nyttevekter etter progresjon.

Måling av livskvalitet i progresjon i EMBRACA studien ble gjennomført kort tid etter progresjon, ca. 75 % av målingene etter 2 måneder og 90 % av målingene 5,5 måneder etter progresjon. De målingene kan ikke sies å være representative for livskvalitet i hele perioden pasientene opplever etter progresjon. SLV valgte å bruke dette estimatet.

Pfizer gjennomførte et systematisk litteratursøk for helserelatert nytte etter progresjon for pasienter med brystkreft. Basert på et gjennomsnitt av flere studier foreslo vi et estimat på nyttevekt for å kunne representere hele perioden etter progresjon pasientene opplever. Hvis den gjennomsnittlige verdien fra litteratursøket hadde vært inkludert i analysen ville IKER blitt redusert med ca 250 000 kr.

Valg av nyttevekter har veldig mye å si for estimering av IKER.

SLV sitt base case har en IKER på 1 971 159 kr/QALY.

Ved ett annet valg av nyttevekter ville IKER ha blitt redusert med ca 580 000 kr.

Det innebærer en IKER på 1 391 159 kr/QALY.

Vi mener SLV har valgt nyttevekter som fører til et underestimat av nytte ved Talzenna, og følgelig en for høy antatt IKER.

Pfizer mener en IKER på 1 391 159 kr/QALY er et riktig estimat for verdien av Talzenna versus kjemoterapi.