

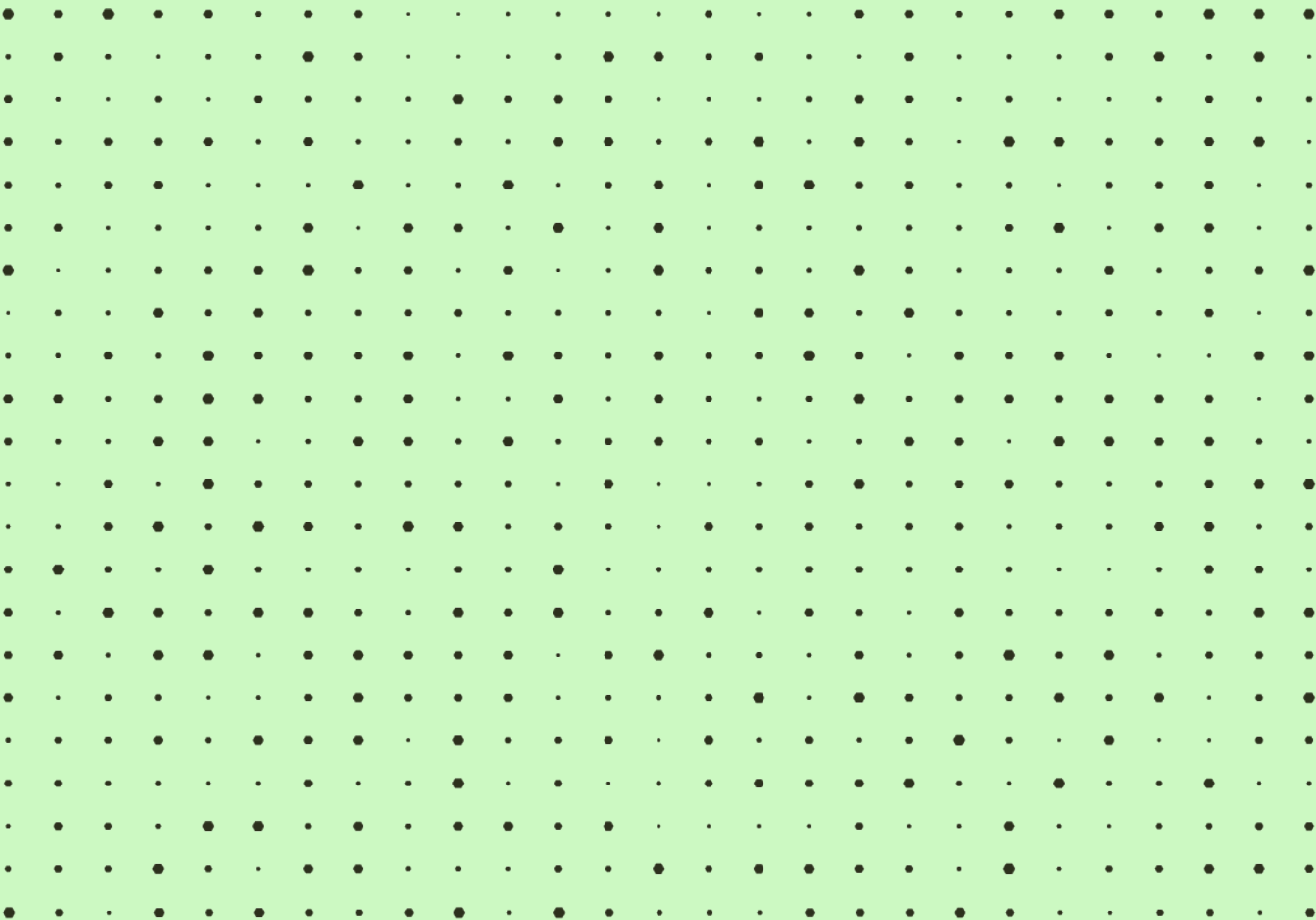
Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Inavolisib (Itovebi)

I kombinasjon med palbociklib og fulvestrant til voksne pasienter med PIK3CA-mutert, ER-positiv, HER2-negativ, lokalavansert eller metastatisk brystkreft, etter tilbakefall i løpet av eller innen 12 måneder etter avsluttet adjuvant endokrin behandling

ID2024_070

12.05.2026



Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016) og 21 (2024-2025), og vedtatt av Stortinget. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, www.nyemetoder.no.

Før et nytt legemiddel kan tas i bruk i spesialisthelsetjenesten, må det foreligge en beslutning om innføring av Beslutningsforum. Dette er et beslutningsorgan satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene. Beslutningsforum tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken.

Nytten måles ved hvor mange gode leveår den nye behandlingen i gjennomsnitt gir for pasienter i den aktuelle pasientgruppen sammenliknet med relevant behandlingspraksis. Med et godt leveår menes et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager, på fagspråket definert som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY). Dette er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer.

Ressursbruk beregnes med utgangspunkt i gjennomsnittlig legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten, sammenliknet med relevant behandlingspraksis.

Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes.

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. DMP kan gi veiledning til legemiddelfirmaet. DMP vurderer det innsendte datagrunnlaget for kliniske utfall, alvorlighet, angitt ressursbruk, forutsetninger for analysen og de presenterte analyseresultater. DMP kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemidlets rettighetsinnehaver, det kliniske fagemiljøet og brukere, og kan foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risikobalansen) i metodevurderingen. Dette utredes av den europeiske legemiddelmyndigheten (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

For å sikre at metodevurderingen er dekkende og relevant for norske forhold, samt å avklare sentrale forutsetninger lagt til grunn av legemidlets rettighetshaver, er det viktig med involvering av medisinske fageksperter. De regionale helseforetakene (RHF) rekrutterer medisinske fageksperter innenfor relevant sykdomsområde som kan bistå DMP i oppdrag om metodevurdering. Både fageksperten selv, helseforetakene og DMP må ta stilling til om fageksperten anses å være habil til å delta i det aktuelle oppdraget. Fagekspertene fungerer som rådgivere i arbeidet, og involvering skjer gjennom arbeidsmøter og/eller skriftlig kommunikasjon mellom DMP og rekrutterte medisinske fageksperter underveis i utredningen. Fagekspertene får også mulighet til å kommentere på rapporten generelt, men har ikke fagfellefunksjon. Hensikten er at fagekspertene kontrollerer at DMP har oppfattet og brukt deres bidrag hensiktsmessig. DMP er selv ansvarlig for innholdet i rapporten. Fageksperters rolle i metodevurderinger i systemet for Nye metoder er nærmere beskrevet på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

DMP har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Prisen for et legemiddel påvirker kostnaden for behandling, og dermed kostnaden per kvalitetsjusterte leveår. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen.

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt etter ønske fra legemidlets rettighetshaver. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forvaltningsloven § 13 første ledd, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

Sammendrag

Metode

Metodevurdering av legemiddelet Itovebi (inavolisib). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at inavolisib i kombinasjon med palbociklib og fulvestrant har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det nytte og kostnader av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant.

DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Roche. De regionale helseforetakene har oppnevnt to medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Disse har bistått DMP med avklaringer rundt pasientkarakteristika, dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av inavolisib i behandlingsalgoritmen, behandlingslinjer, pasientanslag, overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon og forventede effekter av behandling på lang sikt.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2024_070: En metodevurdering med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse) basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter for inavolisib (Itovebi) i kombinasjon med palbociklib og fulvestrant, til behandling av voksne pasienter med PIK3CA-mutert, ER-positiv, HER2-negativ, lokalavansert eller metastatisk brystkreft, etter tilbakefall i løpet av eller innen 12 måneder etter avsluttet adjuvant endokrin behandling.
Legemiddelfirma	Roche
Preparat	Itovebi
Virkestoff	Inavolisib
ATC-kode	L01EM06
Aktuell indikasjon	Inavolisib (Itovebi) i kombinasjon med palbociklib og fulvestrant, til behandling av voksne pasienter med PIK3CA-mutert, østrogenreseptor (ER)-positiv, HER2-negativ, lokalavansert eller metastatisk brystkreft, etter tilbakefall i løpet av eller innen 12 måneder etter avsluttet adjuvant endokrin behandling. Pasienter som tidligere har fått behandling med en CDK 4/6-hemmer i en (neo)adjuvant setting må ha et intervall på minst 12 måneder fra avsluttet behandling med CDK 4/6-hemmer til påvisning av tilbakefall. Hos pre-/perimenopausale kvinner og hos menn skal endokrin behandling kombineres med en luteiniserende hormon-frigjørende hormon (LHRH)-agonist.
Virkningsmekanisme	Inavolisib er en selektiv hemmer av PI3KA. Ved å binde seg til PI3KA og blokkere nedstrøms cellesignalering reduseres deling og vekst av kreftceller. Inavolisib hjelper også cellene med å bryte ned unormale PI3K-proteiner.
Dosering	Inavolisib: 9 mg (per oralt) daglig, dag 1-28 per syklus (28 dager). Palbociklib: 125 mg (oral) daglig, dag 1-21 per syklus (28 dager). Fulvestrant: 500 mg (intramuskulær injeksjon) dag 1 og 15 i syklus 1. Deretter dag 1 i hver syklus. Behandlingen fortsettes frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja ☒ Type: Kostnad-per-QALY og budsjettanalyse Nei ☐
Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Sykdom

PIK3CA-mutert, østrogenreseptor (ER)-positiv, human epidermal vekstfaktorreseptor 2 (HER2)-negativ, lokalt avansert eller metastatisk brystkreft i første linje	
Om sykdommen	I 2024 ble 4 215 kvinner og 36 menn diagnostisert med brystkreft for første gang. Brystkreft kan kategoriseres i forskjellige subtyper basert på ulike kombinasjoner og uttrykk av østrogenreseptor og human epidermal vekstfaktor reseptor 2 på celleoverflaten. I tillegg kan genetiske forandringer som PIK3CA forekomme.
Pasientgrunnlag i Norge	DMP anslår basert på litteratur og klinikerinnspill at omtrent 60 nye pasienter årlig kan være aktuelle for behandling med inavolisib ved aktuell indikasjon.
Behandling i norsk klinisk praksis	Nasjonalt Handlingsprogram anbefaler førstelinjebehandling med fulvestrant i kombinasjon med CDK4/6-hemmer for de som har mottatt aromatasehemmer (AI) som adjuvant behandling og metastaser påvist <12 måneder etter avsluttet adjuvant behandling. Dersom AI ikke ble benyttet i adjuvant behandling eller metastaser ble påvist >12 mnd. etter avsluttet AI behandling vil CDK4/6-hemmer i kombinasjon med AI være et alternativ som førstelinjebehandling. Bruk av inavolisib forutsetter testing for forandring i PIK3CA, og testing er allerede innført som rutine i norsk klinisk praksis. Det vil sannsynligvis ikke bli en økning av tester som blir utført.

Helseøkonomisk analyse

Beskrivelse av den helseøkonomiske analysen DMP har lagt til grunn	
Populasjon	Voksne pasienter med PIK3CA-mutert, ER-positiv, HER2-negativ, lokalavansert eller metastatisk brystkreft, etter tilbakefall i løpet av eller innen 12 måneder etter avsluttet adjuvant endokrin behandling.
Intervensjon	Inavolisib i kombinasjon med CDK4/6-hemmer (palbociklib) og fulvestrant
Komparator	CDK4/6-hemmer (abemaciclib) og fulvestrant
Utfall	QALYs, leveår, ressursbruk
Hovedkilde til effektdata	INAVO120, randomisert, kontrollert, dobbel blindet, fase 3 studie
Analyseperspektiv	Helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	40 år

DMP har vurdert innsendt helseøkonomisk analyse fra Roche og forutsetningene for denne. DMP har gjennomført egne analyser med utgangspunkt i den innsendte analysen. Resultatene fra analysen DMP mener er mest sannsynlig, er presentert i tabellen under. Resultater vises per pasient, basert på diskonterte tall og maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Kostnadene for

komparatorarmen i DMPs hovedanalyse er beregnet med utgangspunkt i abemaciclib, som er anbudsvinner blant CDK4/6-hemmere. Effektdata er imidlertid fra den kliniske studien INAVO120, der CDK4/6-hemmeren palbociclib ble benyttet.

Tabell 1: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Intervensjonsarmen	Komparatorarmen	Differanse
Totale kostnader (NOK)	5 598 000	1 391 000	4 206 000
Totale QALYs	2,84	2,40	0,44
Totale leveår	3,40	2,95	0,45
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	9 353 000		
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	9 534 000		

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

DMPs vurdering av nytte:

Effekt og sikkerhet av inavolisib i kombinasjon med palbociclib og fulvestrant som førstelinjebehandling av voksne pasienter med PIK3CA-mutert, ER-positiv, HER2-negativ, lokalavansert eller metastatisk brystkreft, etter tilbakefall i løpet av eller innen 12 måneder etter avsluttet adjuvant endokrin behandling er dokumentert i den dobbelt blindede, randomiserte, kontrollerte, fase 3 studien INAVO120. Komparator i studien er endokrin behandling (fulvestrant) i kombinasjon med CDK4/6-hemmer (palbociclib), som er vurdert som relevant sammenligningsalternativ for den aktuelle pasientgruppen. Imidlertid vil valg av CDK4/6-hemmer i norsk klinisk praksis styres av anbud, der abemaciclib er nåværende førstevalg. Til tross for dette vurderer DMP at effektdata fra INAVO120 er egnet som dokumentasjonsgrunnlag inn i en helseøkonomisk analyse.

Median oppfølgingstid var 34,2 måneder i intervensjonsarm og 32,3 måneder i komparatorarmen. Median progresjonsfri overlevelse (PFS) var 17,2 måneder i intervensjonsgruppen, og for komparatorgruppen var den 7,3 måneder. Det ga en hasard ratio på 0,42 (95 % konfidensintervall (KI): 0,32-0,55). Blant pasienter med alder ≥65 år ble det observert lavere effekt på PFS av inavolisib sammenlignet med komparator enn blant yngre aldersgrupper. Imidlertid er det begrensede data tilgjengelig for subgruppen ≥65 år grunnet et lavt antall pasienter i denne aldersgruppen i INAVO120.

Rapportert median totaloverlevelse (OS) var 34 måneder i intervensjonsgruppen og 27 måneder i komparatorarmen. Hasard ratio (HR) for OS var 0,67 (95 % KI: 0,48-0,94). Det ble registrert 77 (45 %) dødsfall i intervensjonsarmen og 82 (50 %) dødsfall i komparatorarmen.

For totaloverlevelse var det også variasjon i effekt av intervensjonen sammenlignet med komparator i ulike subgrupper, og hasard ratio i subgruppene var mellom 0,51 og 1,65 med tilhørende konfidensintervall mellom 0,28-3,51. Subgruppen med alder ≥65 år, pasienter fra den geografiske regionen Nord-Amerika/Vest-Europa, hormonreseptor status ER/PR-negativ, og ikke-visceral sykdom hadde lavere effekt av inavolisib sammenlignet med komparator enn observert for totalpopulasjonen i studien. Studien var imidlertid ikke designet for å vurdere effektforskjeller mellom ulike subgrupper, og resultatene må ses i lys av dette. Nord-Amerika/Vest-Europa hadde henholdsvis 63 og 64 pasienter i de to armene. Pasienter i intervensjonsarmen oppnådde en median OS på 30,2 måneder i denne subgruppen. Differansen til

komparatorarmen var minimal, da median OS i komparatorarmen var 29,3 måneder. Nord-Amerika/Vest-Europa fikk en hasard ratio på 0,95 (95 % KI: 0,56 – 1,59) som vil tilsi en høyst usikker og begrenset relativ effekt av inavolisib-armen. HR for de to andre geografiske regionene var henholdsvis 0,78 (95 % KI: 0,45 – 1,34) og 0,53 (95 % KI: 0,28 – 0,98) for Asia og «Andre land».

Pasientrapporterte utfallsmål om livskvalitet ble samlet inn i INAVO120 ved bruk av EQ-5D-5L-spørreskjemaet, og ble benyttet for beregning av nyttevekter i den helseøkonomiske analysen.

I DMPs hovedanalyse estimeres det at pasienter som behandles med inavolisib, CDK4/6-hemmer (palbociklib) og fulvestrant i gjennomsnitt får 0,44 flere gode leveår (QALY) sammenlignet med pasienter som behandles med CDK4/6-hemmer og fulvestrant. Effektforskjellen er hovedsakelig knyttet til at pasienter som får inavolisib i tillegg til CDK4/6-hemmer (palbociklib) og fulvestrant har en lengre progresjonsfri overlevelse enn pasienter som kun får CDK4/6-hemmer og fulvestrant.

Sikkerhetsdata fra INAVO120 kan tyde på at inavolisib i kombinasjon med palbociklib og fulvestrant gir økt forekomst av uønskede medisinske hendelser sammenlignet med palbociklib og fulvestrant. Pasientene i intervensjonsarmen opplevde flere hendelser av grad 3 og 4 med blant annet hyperglykemi, diare, stomatitt, og trombocytopeni.

DMPs vurdering av ressursbruk:

Legemiddelkostnaden for en måneds behandling med inavolisib er om lag 177 000 NOK basert på maksimal AUP uten mva. Gjennomsnittlig totalkostnad for et behandlingsløp med inavolisib i kombinasjon med palbociklib og fulvestrant er cirka 5,6 millioner NOK per pasient basert på maksimal AUP uten mva. (diskontert). Dette er cirka 4,2 millioner NOK mer per pasient sammenlignet med totalkostnadene estimert for behandling med abemaciclib og fulvestrant.

DMP har estimert at merkostnad for inavolisib i kombinasjon med palbociklib og fulvestrant sammenliknet med abemaciclib og fulvestrant basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen er:

9,5 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

9,4 millioner NOK per vunnet leveår

DMPs vurdering av alvorlighet:

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har estimert at aktuell pasientpopulasjon med PIK3CA-mutert, ER-positiv, HER2-negativ, lokalt avansert eller metastatisk brystkreft, behandlet med CDK4/6-hemmer og fulvestrant har et absolutt prognosetap (APT) på cirka 20 QALY.

DMPs vurdering av budsjettvirkninger:

DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusenes legemiddelbudsjett ved å ta i bruk inavolisib som førstelinjebehandling av PIK3CA-mutert, ER-positiv, HER2-negativ, lokalt avansert eller metastatisk brystkreft vil være om lag 289 millioner NOK i det femte budsjettåret. Det er lagt til grunn at 60 pasienter vil behandles med inavolisib (i kombinasjon med palbociklib og fulvestrant) i det femte budsjettåret, og beregningene er basert på maksimal AUP med mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

DMPs vurdering av usikkerhet:

Det er en styrke at den helseøkonomiske analysen bygger på en randomisert, kontrollert studie (INAVO120), som har relativt modne data for totaloverlevelse og progresjonsfri overlevelse. Modne data reduserer usikkerheten knyttet til ekstrapoleringen av OS og PFS. Valg av framskrivningskurver har likevel innvirkning på resultatet i modellen. Scenarioanalysene og sensitivitetsanalysene viser at valg av en alternativ, plausibel framskrivningskurve for PFS i intervensjonsarmen vil øke IKER med omtrent 570 000 NOK. Valg av en alternativ, plausibel framskrivningsfunksjon for OS i komparatorarmen vil redusere IKER med omtrent 780 000 sammenlignet med DMPs hovedanalyse.

Overførbarheten av studieresultatene (total studiepopulasjon) til en norsk pasientpopulasjon er noe usikker. Subgruppeanalyser indikerer forskjeller i relativ effekt mellom de geografiske regionene, som angitt i avsnittet om nytte. Resultater for Nord-Amerika/Vest-Europa anses mest relevant for den norske populasjonen, og det kan derfor ikke utelukkes at resultatene fra totalpopulasjonen (benyttet i den helseøkonomiske analysen) overestimerer forventet effekt for en norsk pasientpopulasjon. Dersom relativ effekt (PFS og OS) for en norsk pasientpopulasjon er nærmere det som observeres i relevante subgruppeanalyser, vil IKER være høyere enn det DMPs hovedanalyse estimerer.

Gjennomsnittlig alder for pasientene i INAVO120 var 54 år. DMP har vurdert at alderen er for lav til å gjenspeile gjennomsnittsalder i norsk klinisk praksis, og har endret alder til 59 år basert på norske registerdata og innspill fra de rekrutterte medisinske fagekspertene. Subgruppeanalyser indikerer dårligere effekt hos pasienter over 65 år. Effektdata i den helseøkonomiske modellen er basert på totalpopulasjonen i studien, noe som kan medføre at modellert effekt overestimerer forventet effekt for en pasientgruppe som i klinisk praksis er eldre.

Behandlingslandskapet for pasientgruppen er i endring, og det er en økende andel pasienter som mottar adjuvant behandling med CDK4/6-hemmere. Det er lite kunnskap om effekten av behandling med inavolisib i kombinasjon med CDK4/6-hemmer og fulvestrant for disse pasientene ettersom pasientene i INAVO120 i all hovedsak (99 %) ikke hadde mottatt CDK 4/6-hemmere adjuvant. Dette kan også påvirke overførbarheten av studieresultatene til en norsk pasientpopulasjon.

Innholdsfortegnelse

Forord	2
Sammendrag	4
Metode	4
Sykdom	5
Helseøkonomisk analyse	5
Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden	6
Innholdsfortegnelse	9
Liste over tabeller	11
Liste over figurer	13
Logg	15
Forkortelser	17
1. Bakgrunn	19
1.1 Oversikt over oppdraget	19
1.1.1 Intervensjon	19
1.1.2 Oppdragsramme	19
1.2 PIK3CA-mutert, østrogenreseptor-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft	20
1.3 Behandling av PIK3CA-mutert, ER-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft i norsk klinisk praksis	21
1.4 Forventet plassering av inavolisib i behandlingsalgoritmen	22
2. Klinisk evidensgrunnlag	23
2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier	23
2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier	23
3. Analysemetode og PICO	25
3.1 Helseøkonomisk modell	25
3.2 Pasientpopulasjon	28
3.2.1 Innsendt klinisk dokumentasjon	28
3.2.2 Innsendt helseøkonomisk modell	29
3.2.3 Norsk klinisk praksis	29
3.2.4 DMPs vurdering	29
3.3 Intervensjon	30
3.3.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis	30
3.3.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen	32
3.3.3 DMPs vurdering	32
3.4 Komparator	34
3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis	34

3.4.2 Implementering av komparator i den helseøkonomiske modellen	35
3.4.3 DMPs vurdering	35
3.5 Kliniske utfallsmål.....	36
3.5.1 Relativ effekt	36
3.5.2 Uønskede medisinske hendelser.....	52
3.5.3 Livskvalitet	55
3.6 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell	57
3.6.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator	57
3.6.2 Andre relevante legemiddelkostnader	60
3.6.3 Administrasjonskostnader.....	65
3.6.4 Kostnader ved uønskede hendelser	66
3.6.5 Kostnader forbundet med helsestadier i helseøkonomiske modell	68
3.6.6 Øvrige kostnader.....	69
4. Analyseresultater	70
4.1 Kostnad-per-QALY analyse.....	70
4.1.1 Firmaets grunnanalyse	70
4.1.2 DMPs hovedanalyse	70
4.1.3 Analyser av usikkerhet.....	72
4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap	74
4.3 DMPs vurdering av analyseresultater	75
5. Budsjettberegninger	76
5.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med Itovebi (inavolisib) ved PIK3CA-mutert, østrogenreseptor-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft i Norge	76
5.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient	76
5.3 Budsjettkonsekvenser	77
5.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett	77
Referanser.....	78
Appendiks 1: Undersøkelser av parametrisk kurvetilpasning	79
Appendiks 2: Dokumentasjon av livskvalitet	92
Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	94
Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent.....	95

Liste over tabeller

Tabell 1: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.....	6
Tabell 2. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder	19
Tabell 3. Oppdragsrammen for metodevurderingen	20
Tabell 4. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen.....	23
Tabell 5. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen	26
Tabell 6. Pasientkarakteristika ved baseline (kilde: Roche).....	28
Tabell 7. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen.	29
Tabell 8. Karakteristikk ved intervensjon (kilde: Roche og preparatomtale).....	31
Tabell 9. Framskrivning av behandlingsvarighet av intervensjonsarmen i Roche sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).....	32
Tabell 10. Karakteristikk ved komparator (kilde: Roche og preparatomtale).....	34
Tabell 11. Framskrivning av behandlingsvarighet av komparatorarm i Roche sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).....	35
Tabell 12: Data for progresjonsfri overlevelse ved datakutt 15.11.2024 (kilde: Roche).....	37
Tabell 13. Framskrivning av PFS1 for intervensjonsarmen og komparatorarmen i Roche sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon av Roche).....	38
Tabell 14: Data for totaloverlevelse ved datakutt 15.11.2024 (kilde: Roche).....	45
Tabell 15. Framskrivning av OS for intervensjonsarmen og komparatorarmen i Roche sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).....	46
Tabell 16. Antall pasienter med utvalgte uønskede hendelser (kilde: Roche).....	53
Tabell 17: Behandlingsrelaterte bivirkninger av grad 3+ observert hos mer enn 5 % av pasientene, uavhengig av behandlingsarm.	54
Tabell 18: Nyttevekter ved bruk av den norske tariffen, for PFS, PD1 og PD2 - sammenslåtte behandlingsarmer, målt i INAVO120 (kilde: Roche).....	56
Tabell 19: Nyttevekter ved for PFS, PD1 og PD2 brukt i Roche sin helseøkonomiske modell.....	56
Tabell 20: Nyttevekter ved for PFS, PD1 og PD2 som brukes i DMPs hovedanalyse.....	57
Tabell 21. Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva. (kilde: Roche). Tabellen er korrigert av DMP.	58
Tabell 22; Legemiddelkostnad per behandlingssyklus, justert for RDI. Priser med maksimal AUP uten mva (kilde: Roche).....	59
Tabell 23: Kostnader relatert til etterfølgende behandling (kilde: Roche).....	61
Tabell 24: Kostnad relatert til post-progresjon - Legemiddelkostnad, administrasjonskostnad og totale behandlingskostnader per måned (Kilde: Roche).....	62
Tabell 25: Behandling etter progresjon – fordeling av pasienter som mottar de ulike behandlingsregimene per behandlingsarm, blant dem som mottar påfølgende behandling i andre linje etter progresjon i første linje.	63
Tabell 26: PD1: Kostnad for behandling etter progresjon per modellsyklus basert på behandlingsregime mottatt i førstelinje (kilde: Roche).....	63
Tabell 27: Behandling etter progresjon - fordeling av pasienter som mottar de ulike behandlingsregimene per behandlingsarm, blant dem som mottar påfølgende behandling i tredje linje etter progresjon i andre linje	63
Tabell 28: PD2: Kostnad for behandling etter progresjon per modellsyklus basert på behandlingsregime mottatt i førstelinje (kilde: Roche).....	64
Tabell 29 Behandling etter progresjon – andel pasienter per arm som får de ulike behandlingene i 2.linje etter progresjon i 1.linje basert på innspill fra de rekrutterte medisinske fageksperter.....	64

Tabell 30: PD1: Kostnad for behandling etter progresjon per modellsyklus basert på behandlingsregime mottatt i førstelinje. DMPs hovedanalyse.....	65
Tabell 31: PD2: Kostnad for behandling etter progresjon per modellsyklus basert på behandlingsregime mottatt i førstelinje. DMPs hovedanalyse.....	65
Tabell 32: Administrasjonskostnader i DMPs grunnanalyse	66
Tabell 33: Kostnader relatert til bivirkninger, NOK (kilde: Roche).....	66
Tabell 34: Ressursbruk relatert til bivirkninger, NOK (kilde: Roche)	67
Tabell 35: Supportive care kostnader og ukentlige kostnader for ressursbruk (kilde: Roche).....	68
Tabell 36: Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.	70
Tabell 37: Enkeltvis virkning på inkrementelle QALYs, inkrementelle kostnader og IKER av endringene DMP gjør i Roche sin grunnanalyse, som inngår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.	71
Tabell 38: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.....	72
Tabell 39: Scenarioanalyser på DMPs hovedanalyse basert på maksimal AUP uten mva.	73
Tabell 40: DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT).....	74
Tabell 41: Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.....	76
Tabell 42: Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for intervensjonsarmen og komparatorarmen. Maksimal AUP. inkludert mva. Udiskontert.	76
Tabell 43: Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Itovebi til behandling av PIK3CA-mutert, ER-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft (NOK, maksimal AUP inkludert mva. Udiskontert).	77
Tabell 44: Dokumentasjon levert av Roche for vurdering av parametrisk kurvetilpasning av forløpsdata, sett opp mot DMPs retningslinjer.....	79
Tabell 45: AIC and BIC statistics for TTOT – Inavo+palbo+fulv arm.....	79
Tabell 46: AIC and BIC statistics for TTOT – Pbo+palbo+fulv arm	81
Tabell 47: Statistiske indikatorer for tilpasning (AIC/BIC) av parametriske modeller til PFS1 data for intervensjonsarmen og komparatorarmen (kilde: Roche).....	84
Tabell 48: Statistiske indikatorer for tilpasning (AIC/BIC) av parametriske modeller til tid til avslutning av neste behandling data for intervensjonsarmen og komparatorarmen (kilde: Roche).	87
Tabell 49: Statistiske indikatorer for tilpasning (AIC/BIC) av parametriske modeller til OS data for intervensjonsarmen og komparatorarmen (kilde: Roche).....	90
Tabell 50: Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Roche, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet	92
Tabell 51: Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Roche, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til beskrivelse av hvordan kliniske data for livskvalitet har blitt implementert i helseøkonomisk modell.....	92
Tabell 52: Pattern of missing data and completion for EQ-5D-5L. All tests were performed on Day 1 in the cycle	92

Liste over figurer

Figur 1: Modellstruktur (Roche).....	25
Figur 2: KM-kurver for PFS ved datakutt 15.11.2024 (kilde: Roche).	37
Figur 3: Log-logistisk framskrivning av PFS1 i begge behandlingsarmer (kilde: Roche sin grunnanalyse).	39
Figur 4: Framskrivning av PFS1 med log-logistisk i begge armer, sammen med framskrivning av OS med gamma i begge armer.	41
Figur 5: Framskrivning av PFS1 med generalisert gamma i begge armer, sammen med framskrivning av OS med gamma i begge armer.	41
Figur 6: KM-kurver for tiden til avslutning av neste behandlingslinje ved datakutt 15.11.2024 (kilde: Roche).	42
Figur 7: Gamma framskrivning av PFS2 i begge behandlingsarmer (Kilde: Roche sin grunnanalyse).....	43
Figur 8: Framskrivning av PFS1 og tid til avslutning av neste behandlingslinje i DMPs hovedanalyse	44
Figur 9: KM-kurver for OS ved datakutt 15.11.2024 (kilde: Roche).	45
Figur 10: Gamma framskrivning av OS i begge behandlingsarmer (Kilde: Roche sin grunnanalyse)	46
Figur 11: Framskrivning av PFS1, PFS2 og OS i DMPs hovedanalyse: generalisert gamma for PFS1 i begge armer, log-logistisk for PFS2 i begge armer, gamma for OS i begge armer.	48
Figur 12: Framskrivning av PFS1, PFS2 og OS i Roches grunnanalyse: log-logistisk for PFS1 i begge armer, gamma for PFS2 og OS i begge armer.	48
Figur 13: Progresjonsfri overlevelse for utvalgte subgrupper (kilde: Roche). Datakutt 15.11.24.....	49
Figur 14: Progresjonsfri overlevelse for utvalgte subgrupper fortsettelse (kilde: Roche). Datakutt 15.11.24.	50
Figur 15: Totaloverlevelse for utvalgte subgrupper (kilde: Roche). Datakutt 15.11.24.	51
Figur 16: Visuell tilpasning av ekstrapolering for TTOT – inavolisib (Inavo+palbo+fulv arm)	80
Figur 17: Visuell tilpasning av ekstrapolering for TTOT – palbociklib (Inavo+palbo+fulv arm)	80
Figur 18: Visuell tilpasning av ekstrapolering for TTOT – fulvestrant (Inavo+palbo+fulv arm)	80
Figur 19: Visuell tilpasning av ekstrapolering for TTOT – palbociklib (Pbo+palbo+fulv arm)	81
Figur 20: Visuell tilpasning av ekstrapolering for TTOT – Fulvestrant (Pbo+palbo+fulv arm)	81
Figur 21: Smoothed hasardplott av intervensjonsarm for PFS1 (kilde: Roche).....	82
Figur 22: Smoothed hasardplott av komparatorarm for PFS1 (kilde: Roche).....	82
Figur 23: Log-kumulativt hasardplott for PFS1 (kilde: Roche).	83
Figur 24: Schoenfeld test for intervensjons- og komparatorgruppen PFS1 (kilde: Roche).	83
Figur 25: KM-data sammen med alternative framskrivningsmuligheter for PFS1 i intervensjonsarmen (kilde: Roche sin grunnanalyse)	84
Figur 26: KM-data sammen med alternative framskrivningsmuligheter for PFS1 i komparatorarmen (kilde: Roche sin grunnanalyse)	84
Figur 27: Smoothed hasardplott av intervensjonsarm for tid til avslutning av neste behandling (kilde: Roche).....	85
Figur 28: Smoothed hasardplott av komparatorarm for tid til avslutning av neste behandling (kilde: Roche).	85
Figur 29: Log-kumulativt hasardplott for tid til avslutning av neste behandling (kilde: Roche).	86
Figur 30: Schoenfeld test for intervensjons- og komparatorgruppen for tid til avslutning av neste behandling (kilde: Roche).	86
Figur 31: KM-data sammen med alternative framskrivningsmuligheter for tid til avslutning av neste behandling i <i>intervensjonsarmen</i> (kilde: Roche sin grunnanalyse).....	87
Figur 32: KM-data sammen med alternative framskrivningsmuligheter for tid til avslutning av neste behandling i komparatorarmen (kilde: Roche sin grunnanalyse).....	87
Figur 33: Smoothed hasardplott i intervensjonsarm for OS (kilde: Roche).....	88
Figur 34: Smoothed hasardplott i komparatorarm for OS (kilde: Roche).....	88

Figur 35. Log-kumulativt hasardplott for OS (kilde: Roche).....	89
Figur 36. Schoenfeld test for intervensjons- og komparatorgruppen for OS.	89
Figur 37: KM-data sammen med alternative framskrivningsmuligheter for OS i intervensjonsarmen (kilde: Roche sin grunnanalyse)	90
Figur 38: KM-data sammen med alternative framskrivningsmuligheter for OS i komparatorarmen (kilde: Roche sin grunnanalyse)	91

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for legemiddelet	18-07-2025
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	20-01-2025
Dokumentasjon mottatt hos DMP	16-10-2025
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	01-07-2025
Saken tildelt saksutredere	30-10-2025
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	26-11-2025
Rapport ferdigstilt	13-05-2026
Total tid hos DMP ¹	209 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	36 dager
Saksbehandlingstid hos DMP²	173 dager
Herunder ³ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	0 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	14 dager

¹ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

² Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

³ Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	
Navn	Tilknytning
Vidar Gordon Flote	Oslo universitetssykehus
Hege Oma Ohnstad	Oslo universitetssykehus
Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). DMP er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten	

DMP		
Navn	Rolle i metodevurderingen	Stillingstittel
Liva Eline Husebø	Utredningsleder	Rådgiver
Alexander Olaisen Tingulstad	Saksutreder	Seniorrådgiver
Camilla Hjelm	Saksveileder/kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Ingrid Albert	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Hilde Røshol	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Ania Urbaniak	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Elisabeth Bryn	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

Forkortelser

Forkortelse	Betydning
ADC	Antibody–drug conjugate
AI	Aromatasehemmer
AIC	Akaike Information Criterion
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
BIC	Bayesian Information Criterion
CDK4/6	Cyclin-dependent kinase 4/6
CI	konfidensintervall
CNS	Sentralnervesystemet
ER	Østrogenreseptor
EMA	European Medicines Agency (Det europeiske legemiddelbyrået)
ER	Østrogenreseptor
HER2	Human epidermal vekstfaktor reseptor 2
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health-Related Quality of Life (helse relatert livskvalitet)
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
INV-PFS	Utprøver vurdert progresjonsfri overlevelse
KM	Kaplan-Meier
LMEM	Linear Mixed Effects Model
MT	Markedsføringstillatelse
MVA	Merverdiavgift
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PFS2	Progresjonsfri overlevelse 2 (tid til avslutning av neste behandling)
PD	Progrediert sykdom
PD1	Første progredierte sykdom
PD2	Andre progredierte sykdom
PIK3	Phosphatidylinositol 3-kinase
PIK3CA	Phosphatidylinositol 3-kinase alfa
QALY	Kvalitetsjustert leveår

RCT	Randomisert kontrollert studie
RDI	Relativ doseintensitet
RHF	De regionale helseforetakene
SPC	Summary of Product Characteristics (preparatomtale)
TTOT	Tid til avslutning av behandling
TTD	Tid til dosereduksjon/seponering

1. Bakgrunn

1.1 Oversikt over oppdraget

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at inavolisib i kombinasjon med palbociklib og fulvestrant har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Roche.

1.1.1 Intervensjon

Tabell 2. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder

Inavolisib (Itovebi)	
Indikasjon relevant for metodevurderingen	I kombinasjon med palbociklib og fulvestrant, til behandling av voksne pasienter med PIK3CA-mutert, østrogenreseptor (ER)-positiv, HER2-negativ, lokalavansert eller metastatisk brystkreft etter tilbakefall i løpet av eller innen 12 måneder etter avsluttet adjuvant endokrin behandling. Pasienter som tidligere har fått behandling med en CDK 4/6-hemmer i en (neo)adjuvant setting må ha et intervall på minst 12 måneder fra avsluttet behandling med CDK 4/6-hemmer til påvisning av tilbakefall. Hos pre-/perimenopausale kvinner og hos menn skal endokrin behandling kombineres med en luteiniserende hormon-frigjørende hormon (LHRH)-agonist.
Andre godkjente indikasjoner og status i Nye metoder for inavolisib	Det foreligger ingen andre indikasjoner for inavolisib.
Virkningsmekanisme	Inavolisib er en selektiv hemmer av PI3KA. Ved å binde seg til PI3KA og blokkere nedstrøms celledsignalerings reduseres deling og vekst av kreftceller. Inavolisib hjelper også cellene med å bryte ned unormale PI3K-proteiner.
Dosering ved relevant indikasjon	Inavolisib: 9 mg (oral) daglig, dag 1-28 per syklus (28 dager). Palbociklib: 125 mg (oral) daglig, dag 1-21 per syklus (28 dager). Fulvestrant: 500 mg (intramuskulær injeksjon) dag 1 og 15 i syklus 1. Og deretter dag 1 i hver syklus.

1.1.2 Oppdragsramme

Tabellen under oppsummerer bestillingen og rammen for metodevurderingen. Metoden er et nytt virkestoff og fikk markedsføringstillatelse 18.07.2025. Bestillingen er i samsvar med godkjent indikasjon.

Tabell 3. Oppdragsrammen for metodevurderingen

Oversikt over oppdragsrammen		
Bestilling	ID2024_070: En metodevurdering med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse) basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter for inavolisib (Itovebi) i kombinasjon med palbociklib og fulvestrant, til behandling av voksne pasienter med PIK3CA-mutert, østrogenreseptor (ER)-positiv, human epidermal vekstfaktorreseptor 2 (HER2)-negativ, lokalt avansert eller metastatisk brystkreft, etter tilbakefall i løpet av eller innen 12 måneder etter avsluttet adjuvant endokrin behandling.	
Analysetyper	Kostnad-per-QALY analyse og budsjettanalyse	
PICO		
	Beskrivelse	Kapittel for utredning
Populasjon	Hele populasjonen omfattet av godkjent indikasjon	3.3
Intervensjon	Inavolisib (Itovebi) i kombinasjon med CDK4/6-hemmer (palbociklib) og fulvestrant	3.4
Komparator	CDK4/6-hemmer (abemaciklib) og fulvestrant	3.5
Utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse (PFS), totaloverlevelse (OS), tid til avslutning av neste behandling, helserelatert livskvalitet	3.6

Metodevurderingen er basert på en blindet randomisert, kontrollert, fase 3 studie som vurderer effekt og sikkerhet av inavolisib i kombinasjon med palbociklib og fulvestrant sammenlignet med palbociklib og fulvestrant.

Valg av CDK4/6-hemmer i norsk klinisk praksis styres av Onkologianbudet, hvor abemaciklib er rangert som førstevalg. DMP benytter relative effektdata fra den kliniske studien (basert på palbociklib i intervensjons- og komparatorarm) i modellen, men legger til grunn abemaciklib ved beregning av kostnader i komparatorarmen.

1.2 PIK3CA-mutert, østrogenreseptor-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft

Brystkreft er ondartede forandringer som oppstår i brystkjertelvevet og den vanligste kreftformen blant kvinner i Norge. I 2024 ble 4 215 kvinner og 36 menn diagnostisert med brystkreft for første gang (1). Sykdommen rammer først og fremst kvinner over 50 år og median alder ved diagnosetidspunkt er 62 år (1). Brystkreft er en heterogen sykdom og karakteriseres ved et svært variert forløp; fra raskt voksende tumorer med tidlig fjernmetastasering, til langsomt voksende tumorer som holder seg til brystkjertelvev uten å metastasere. Lokalavansert og inoperabel/metastatisk brystkreft er de mest avanserte formene, og tilsvarer i hovedsak kreft i stadium III og IV. Ved metastatisk kreft har kreften spredt seg til andre deler av kroppen, som oftest lunger, lever, hjerne og skjelett. Det finnes ingen kurativ behandling ved metastatisk brystkreft og fem års relativ overlevelse for pasienter med fjernspredning var 43 % i perioden 2020–2024 (1). Imidlertid har fem års overlevelse i lengre tid være økende for denne pasientgruppen. Dersom man ser på alle diagnostiserte brystkrefttilfeller uavhengig av stadium var 92,8 % fortsatt i live etter fem år og 88,4 % fortsatt i live etter 10 år basert på tall fra 2020-2024 (1).

ER-positiv, HER2-negativ brystkreft

Brystkreft kan kategoriseres i forskjellige subtyper basert på ulike kombinasjoner og uttrykk av østrogenreseptor (ER) og human epidermal vekstfaktor reseptor 2 (HER2) på celleoverflaten. Alle nye tilfeller av brystkreft undersøkes i dag for overuttrykk av disse biomarkørene som vil gi informasjon om sykdommen og styre valg av behandling. Omtrent 75 % av alle brystkreftpasienter er ER-positive/HER2-negative.

For å bestemme hormonreseptorstatus undersøkes både østrogenreseptor (ER) og progesteronreseptor (PR). Pasienter som defineres som ER-positive kan ha overuttrykk av kun østrogenreseptor eller både østrogenreseptor og progesteronreseptor (2).

Genetiske forandringer i PIK3CA

PI3K/AKT-signalveien er en viktig signalvei som regulerer flere ulike celleprosesser, og er blant annet viktig for cellevekst og celledeling. Overaktivering av PI3K/AKT-signalveien bidrar til at kreftceller kan vokse, metastasere og utvikle resistens mot legemidler. Slik overaktivering av PI3K/AKT-signalveien skyldes ofte genetiske forandringer i PIK3CA og kan gi prediktiv informasjon for effekt av PI3K-hemmere (2). PIK3CA er den vanligste av disse genetiske forandringene og forekommer anslagsvis hos 30-40 % av pasientene med ER-positiv, HER2-negativ brystkreft (2).

Bruk av inavolisib forutsetter testing for forandring i PIK3CA, og testing gjøres i dag rutinemessig i norsk klinisk praksis. I dagens kliniske praksis blir pasienter ofte testet ved påvist metastatisk sykdom og biopsi av metastase, eller ved progresjon etter første linje med endokrin behandling i kombinasjon med CDK4/6-hemmer. Det vil sannsynligvis ikke bli en økning av tester som blir utført.

1.3 Behandling av PIK3CA-mutert, ER-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft i norsk klinisk praksis

Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer for medikamentell endokrin behandling, sist faglig oppdatert i mars 2026 (3).

For pasienter med PIK3CA-mutert, ER-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft er dagens behandling fulvestrant i kombinasjon med CDK4/6-hemmer for de som har mottatt aromatasehemmer (AI) som adjuvant behandling og metastaser påvist <12 måneder etter avsluttet adjuvant behandling. Dersom AI ikke ble benyttet i adjuvant behandling eller metastaser ble påvist >12 mnd. etter avsluttet AI behandling, vil CDK4/6-hemmer i kombinasjon med AI være et alternativ som førstelinjebehandling.

I Norge har følgende CDK4/6-hemmere vært inkludert i anbud: palbociklib, abemaciklib, og ribosiklib. Abemaciklib er i gjeldende onkologianbud rangert som førstevalg og ribosiklib er rangert som andrevalg. Palbociklib er tatt ut av rangering grunnet oppdatert evidens for totaloverlevelse på de ulike CDK4/6-hemmerne (4).

I henhold til handlingsprogrammet vil pasienter med PIK3CA-mutasjon vurderes for endokrin behandling i kombinasjon med alpelisib i påfølgende behandlingslinje.

Abemaciklib og ribosiklib er også innført som adjuvant behandling av ER-positiv, HER2-negativ tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall, i kombinasjon med endokrin behandling. De medisinske fagekspertene angir at CDK4/6-hemmere i økende grad blir benyttet ved adjuvant behandling.

1.4 Forventet plassering av inavolisib i behandlingsalgoritmen

Hvis inavolisib i kombinasjon med CDK4/6-hemmer og fulvestrant innføres til den aktuelle pasientgruppen i norsk klinisk praksis, er det forventet at metoden vil legges til dagens behandling med fulvestrant i kombinasjon med CDK4/6-hemmer.

De medisinske fagekspertene påpeker at det er en økende bruk av CDK4/6-hemmere i adjuvant behandling. Så lenge pasienten tilfredsstiller indikasjonen for behandling med inavolisib i kombinasjon med annen CDK4/6 hemmer og har forventet nytte og toleranse for denne, vil gjennomgått adjuvant CDK4/6 behandling i utgangspunktet ikke påvirke behandling med inavolisib.

I følge de medisinske fagekspertene vil en eventuell innføring av inavolisib kunne ha påvirkning på behandling i neste behandlingslinje. Fagekspertene forventer en antatt reduksjon i bruk av PIK3CA-hemmeren alpelisib som er innført i kombinasjon med endokrin behandling i neste linje. Kjemoterapi vil sannsynligvis primært bli benyttet ved progresjon etter behandling med inavolisib i kombinasjon med palbociklib og fulvestrant.

DMPs konklusjon om komparator

DMP mener endokrin behandling i kombinasjon med CDK4/6-hemmer er den mest relevante komparator for pasientgruppen omfattet av metodevurderingen. Ved beregning av legemiddelkostnader i komparatorarmen legger DMP til grunn CDK4/6-hemmeren som er rangert øverst i onkologianbudet (abemaciclib).

2. Klinisk evidensgrunnlag

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier

Roche har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er tilstrekkelig dokumentert.

2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier

Tabell 4. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen

INAVO120	
Studie ID	NCT04191499
Design	Randomisert, kontrollert, dobbel blindet, fase 3 studie
Studielokasjon	Global
Populasjon	N=325 Stratifisert på følgende variabler: -Visceral sykdom (ja/nei) -Endokrin resistens (primær/sekundær) -Geografisk region (Nord Amerika/Vest Europa, Asia, Andre land) Viktige inklusjonskriterier: -Hvis kvinne: postmenopausal, som definert av kriteriene spesifisert i protokollen -Histologisk eller cytologisk bekreftet adenokarsinom i brystet som var lokalt avansert eller metastatisk og ikke kunne behandles med kirurgi eller strålebehandling med kurativt formål -Dokumentert PIK3CA-mutert svulststatus -Dokumentert HER2-negativ svulst (i henhold til ASCO/CAP-retningslinjer, definert som en HER2-immunhistokjemi (IHC)-score på 0 eller 1+, eller en IHC-score på 2+ ledsaget av en negativ fluorescens-, kromogen- eller sish-test som indikerer fravær av HER2-genamplifikasjon, eller en HER2/CEP17-ratio på < 2,0 basert på den nyeste tumorbiopsien og vurdert lokalt) -Pasientene måtte ha hatt progresjon under adjuvant endokrin behandling eller innen 12 måneder etter fullført adjuvant endokrin behandling Viktige eksklusjonskriterier: -Tidligere systemisk behandling for metastatisk brystkreft -Tidligere behandling med PI3K-hemmer -Kjente og ubehandlede, eller aktive CNS-metastaser
Intervensjon	Inavolisib 9 mg daglig dag 1-28 per syklus (28 dager) i kombinasjon med palbociklib 125 mg daglig dag 1-21 per syklus (28 dager) og fulvestrant 500 mg dag 1 og 15 i syklus 1, og deretter dag 1 per syklus (28 dager). Behandling til sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet, tilbaketrukket samtykke eller død.
Komparator	Palbociklib 125 mg daglig dag 1-21 per syklus (28 dager) i kombinasjon med fulvestrant 500 mg (intramuskulær injeksjon) dag 1 og 15 i syklus 1, og deretter dag 1 i hver syklus. Behandling til sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet, tilbaketrukket samtykke eller død.

Primært endepunkt	Progresjonsfri overlevelse (vurdert av blindet uavhengig komite)
Viktige sekundære endepunkter	Totaloverlevelse, objektiv responsrate (vurdert av blindet uavhengig komite), beste totale responsrate (vurdert av blindet uavhengig komite), responsvarighet, tid til avslutning av neste behandling
Observasjonstid	Intervensjonsgruppe: median 34,2 måneder Komparatorgruppe: median 32,3 måneder
Datakutt	15.11.2024
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja

Relevante pågående studier

Det er ikke funnet noen relevante pågående studier.

DMPs vurdering

INAVO120 ligger til grunn for markedsføringstillatelsen av inavolisib i kombinasjon med palbociklib og fulvestrant, og er en randomisert fase 3 studie vurdert av EMA. Komparator i studien er endokrin behandling i kombinasjon med CDK4/6-hemmer og er vurdert som et relevant sammenligningsalternativ. CDK4/6-hemmeren benyttet i studien er ikke i samsvar med førstevalget av CDK4/6-hemmer i klinisk praksis, som styres av anbud. DMP har likevel vurdert at INAVO120 er egnet som dokumentasjonsgrunnlag inn i en helseøkonomisk analyse. Imidlertid mener DMP at legemiddelkostnadene i modellen bør reflektere prisnivået til CDK4/6-hemmeren som er anbudsvinner. INAVO120 sin overførbarhet til norske forhold vurderes videre i Kapittel 3.

3. Analysemetode og PICO

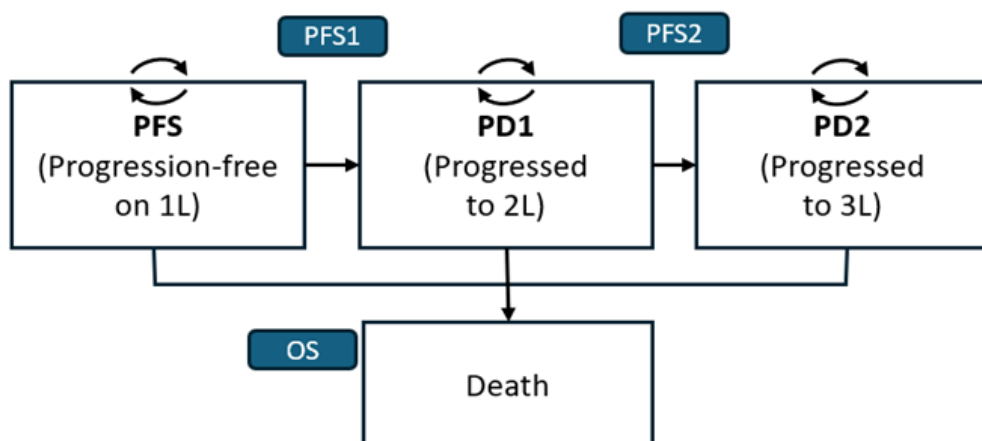
For å estimere kostnadseffektiviteten av inavolisib har Roche levert en kostnad-per-QALY analyse hvor inavolisib i kombinasjon med CDK4/6-hemmer og fulvestrant sammenlignes med CDK4/6-hemmer i kombinasjon med fulvestrant for behandling av voksne pasienter med PIK3CA-mutert, ER-positiv, HER2-negativ, lokalavansert eller metastatisk brystkreft, etter tilbakefall på eller innen 12 måneder etter fullført adjuvant endokrin behandling. Resultatene fra analysen skal belyse prioriteringskriteriene knyttet til nytte og ressursbruk, og benyttes i beregningen av alvorlighet av PIK3CA-mutert, ER-positiv, HER2-negativ, lokalavansert eller metastatisk brystkreft.

3.1 Helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske analysen er en modell av typen *partitioned survival model* (PSM).

Modellen (se Figur 1) består av fire helsetilstander som representerer ulike sykdomsstadier:

- Progresjonsfri sykdom (PFS): Indikerer stabil sykdom i første behandlingslinje, dvs. under behandling med inavolisib i kombinasjon med CDK4/6-hemmer og fulvestrant eller kun CDK4/6-hemmer i kombinasjon med fulvestrant. Alle pasienter starter i denne helsetilstanden. Pasientene kan enten forbli i PFS-tilstanden i hver modellsyklus, eller gå over til PD1 eller død.
- Første sykdomsprogresjon (PD1): Pasienter går inn i PD1 når de opplever progresjon på førstelinjebehandling. Roche benytter betegnelsen PFS1 for progresjonsfri overlevelse i første behandlingslinje, og tar utgangspunkt i PFS observert i INAVO120 for å beregne overgangssannsynligheten fra helsetilstanden PFS til PD1. Pasientene kan enten forbli i PD1-tilstanden i hver modellsyklus, eller gå over til PD2 eller død.
- Andre sykdomsprogresjon (PD2): Andelen pasienter i PD2-tilstanden beregnes som forskjellen mellom andelen pasienter som fortsatt er i live totalt sett og andelen pasienter som er i live og har progrediert på andrelinjebehandling. Overgangssannsynligheten fra PD1 til PD2 (omtalt som PFS2 av Roche i figuren under) er basert på data fra det eksplorative utfallsmålet «tid til avslutning av neste behandlingslinje eller død uansett årsak» fra INAVO120-studien. Dette utfallsmålet er definert som tiden fra randomisering til progresjon etter neste behandlingslinje eller død.
- Død: Et absorberende stadium hvor pasienten er død. Andelen pasienter som befinner seg i dødstilstanden i hver modellsyklus bestemmes av framskrivninger og studiedata for OS observert i INAVO120.



Figur 1: Modellstruktur (Roche)

Tabell 5. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen

Tema	Beskrivelse
Modelltype	Partitioned survival model
Halvsykluskorrigerings	Ja
Sykluslengde	1 uke
Diskonteringsrate	4 % for både helsegevinster og kostnader de første 40 årene.
Perspektiv	Helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	40 år

I den helseøkonomiske modellen inngår effektdata fra INAVO120. Behandlingsvarighet og de kliniske effektdataene for OS, PFS og tid til avslutning av neste behandlingslinje er framskrevet med parametriske forløpsdatakurver for å estimere andel pasienter i de ulike helsestadiene gjennom analysens tidshorisont. Tid til avslutning av neste behandlingslinje representerer tidspunktet for modellert overgang til PD2.

Følgende parametriske kurver er tilgjengelig i modellen: eksponentiell, Weibull, log-normal, log-logistisk, gamma, generalisert gamma, Gompertz. I tillegg kan Kaplan-Meier dataene benyttes kombinert med parametrisk ekstrapolering av halen med de samme funksjonene som angitt for fullparametrisering.

Roche sin generelle metode for vurdering av parametrisk kurvetilpasning av forløpsdata for Kaplan-Meier dataene fra INAVO120 sett opp mot DMPs retningslinjer, er vist i Appendiks 1.

DMPs vurdering

Modelltypen (Partitioned survival model) er en veletablert måte å modellere sykdomsforløp på innen onkologi. Roche inkluderer imidlertid en fjerde helsestadie PD2 (andre sykdomsprogresjon), i den helseøkonomiske modellen som avviker fra den mest vanlige modelleringen med tre helsestadier. PD2-tilstanden påvirker både kostnader og nyttevekter. Roche har argumentert for at en slik modell med fire stadier er hensiktsmessig for å modellere effekten sett i INAVO120.

Det er imidlertid verdt å merke seg at PD2-tilstanden ikke er direkte basert på observert PFS2 fra den kliniske studien (PFS2 inngikk ikke som et utfallsmål), slik den burde være. I stedet bruker Roche det eksplorative utfallsmålet «tid til avslutning av neste behandling eller død uansett årsak» som er definert som tiden fra randomisering til progresjon etter neste behandlingslinje eller død. Dette medfører at endepunktet også inkluderer hendelser som inngår i observert PFS fra studien. Det foreligger begrenset informasjon om hva som ligger til grunn for hendelsene som definerer endepunktet, noe som introduserer usikkerhet. Videre er det sannsynlig at «tid til avslutning av neste behandling» er kortere enn PFS2 ville ha vært dersom dette ble registrert, spesielt i tilfeller der kjemoterapi brukes.

DMP har vurdert om innføringen av den fjerde tilstanden introduserer skjevhet i resultatene. Siden «tid til avslutning av neste behandlingslinje» inkluderer dødsfall som allerede fanges opp av PFS, har DMP analysert om dette kan føre til dobbelttelling av intervensjonens fordel under PFS. Ettersom antallet dødsfall under PFS var lavt og likt mellom behandlingsarmene, vurderes det at dette ikke medfører en slik dobbelttelling.

Forskjellen i median PFS mellom armene på 9,9 måneder er sammenlignbar med forskjellen i median «tid til avslutning av neste behandlingslinje» på 9,5 måneder. Dette indikerer at inavolisib opprettholder sin

fordel utover PFS. Samtidig viser det resulterende arealet under kurven (AUC) for PD1 en større verdi for komparatorarmen, noe som anses som eksternt valid ettersom pasienter i denne armen forventes å motta mer effektiv behandling etter fulvestrant + CDK4/6-hemmer.

Samlet sett vurderes innføringen av den fjerde helsetilstanden som unødvendig, da den øker modellens kompleksitet uten å tilføre vesentlig verdi. DMP mener også at «tid til avslutning av neste behandlingslinje» sannsynligvis ikke reflekterer PFS2 på en presis måte, og dermed modelleres PD1/PD2-tilstandene unøyaktig. Likevel har DMP ikke identifisert klare skjevheter i denne tilnærmingen, og effekten av å dele PD i to tilstander vurderes som liten i denne saken. En sensitivitetsanalyse der de samme nyttevektene ble brukt på tvers av PD-tilstander hadde minimal innvirkning på IKER.

Modellstrukturen er godt beskrevet i innsendt dokumentasjon fra Roche. Modellen i Excel er relativt oversiktlig, og vurderes som fleksibel og transparent. DMP har mulighet til å gjøre endringer og valideringer i modellen. Diskonteringsraten, halvsykluskorrigerings og analyseperspektivet er i tråd med DMPs retningslinjer. Sykluslengde og tidshorisont er rimelige.

DMPs konklusjon om helseøkonomisk modell

DMP vurderer at den innsendte helseøkonomiske modellen er egnet til å analysere sykdoms- og behandlingsforløpet, med hensikt å belyse kostnadseffektiviteten av inavolisib i kombinasjon med palbociklib og fulvestrant, for pasienter med PIK3CA-mutert, ER-positiv, HER2-negativ, lokalavansert eller metastatisk brystkreft, etter tilbakefall på eller innen 12 måneder etter fullført adjuvant endokrin behandling. DMP mener en modell med tre stadier kunne vært et godt alternativ. Det fjerde helsestadiet øker kompleksiteten og fremstår som usikkert, da det foreligger begrenset informasjon om endepunktet som informerer det fjerde helsestadiet. DMP har valgt en pragmatisk tilnærming og lagt til grunn bruken av modellen.

3.2 Pasientpopulasjon

3.2.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

INAVO120 er en dobbelt blindet, fase 3, randomisert, kontrollert studie som undersøker effekt og sikkerhet av inavolisib i kombinasjon med palbociklib og fulvestrant. Studien inkluderte voksne pasienter med PIK3CA-mutert, ER-positiv, HER2-negativ, lokalavansert eller metastatisk brystkreft. INAVO120 er global (28 land) og stratifisert etter geografisk region, med pasienter fra blant annet Europa, Nord-Amerika, Sør-Amerika, Australia, og Asia.

Tabell 6. Pasientkarakteristika ved baseline (kilde: Roche).

Variabel	INAVO120	
	Inavolisib, palbociklib, fulvestrant (N=161)	Palbociklib + fulvestrant (N=164)
Median alder, år (min-maks)	53,0 (27-77)	54,5 (29-79)
Gjennomsnitt, alder (SD)	53,8 (10,9)	54,1 (11,2)
Kvinner, n (%)	156 (96,9)	163 (99,4)
Rase eller etnisk gruppe, n (%)		
Asiatisk	61 (37,9)	63 (38,4)
Svart	1 (0,6)	1 (0,6)
Hvit	94 (58,4)	97 (59,1)
Ukjent	5 (3,1)	3 (1,8)
Geografisk region, n (%)		
Asia	58 (36,0)	62 (37,8)
Nord America/Vest-Europa	62 (38,5)	63 (38,4)
Andre	41 (25,5)	39 (23,8)
ECOG funksjonsstatus, n (%)		
0	100 (62,1)	106 (64,6)
1	60 (37,3)	58 (35,4)
Antall organer med metastaser, n (%)		
1	21 (13,0)	32 (19,5)
2	59 (36,6)	46 (28,0)
≥3	81 (50,3)	86 (52,4)
Lokalisasjon av metastaser, n (%)		
Viscerale	132 (82,0)	128 (78,0)
Lever	77 (47,8)	91 (55,5)
Lunge	66 (41,0)	66 (40,2)
Kun skjelett	5 (3,1)	6 (3,7)

Resistens mot endokrin behandling, n (%)		
Primær	57 (35,4)	59 (36,0)
Sekundær	104 (64,6)	105 (64,0)
Neoadjuvant CDK4/6-hemmer, n (%)		
Nei	159 (99)	163 (99)

3.2.2 Innsendt helseøkonomisk modell

Pasientpopulasjonen i Roche sin helseøkonomiske modell er basert på populasjonen i INAVO120.

Pasientkarakteristika inkludert i den helseøkonomiske analysen er vist i Tabell 7.

Tabell 7. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen.

Variabel	Inputvariabel	Kilde
Startalder (år)	54	INAVO120
Andel kvinner (%)	96,9	INAVO120

3.2.3 Norsk klinisk praksis

De medisinske fagekspertene anslår at populasjonen i INAVO120 stort sett reflekterer populasjonen i norsk klinisk praksis. Med unntak av pasientene fra den asiatiske geografiske regionen, da det forventes en lavere andel asiater i norsk klinisk praksis. I tillegg vil andelen pasienter med kun skjelettmetastaser kunne være noe høyere enn i studiepopulasjonen (3-4 %).

Tall fra kreftregisteret angir at brystkreftpasienter som mottar CDK4/6-hemmere for første gang har en medianalder ved oppstart på 64 år og gjennomsnittsalderen i studien anses å være lavere enn sannsynlig gjennomsnittsalder i norsk klinisk praksis (5). Den ene medisinske fageksperten påpeker at behandlere ofte vil være mer tilbakeholdne med å gi en trippel kombinasjonsterapi til de eldste pasientene, noe som vil senke alder for egnede pasienter. De medisinske fagekspertene angir basert på registerdata og klinisk erfaring at man kan forvente en høyere gjennomsnittsalder enn i studien (54 år), og samtidig noe lavere gjennomsnittsalder enn 64 år i norsk klinisk praksis for angitte pasientpopulasjon, med noe individuell variasjon. En antatt gjennomsnittsalder på rundt 59 år anses å være sannsynlig for pasientgruppen som vil være egnet for behandling med inavolisib.

De medisinske fagekspertene angir at en økende andel pasienter mottar adjuvant behandling med CDK4/6-hemmere, og at disse pasientene i hovedsak vil kunne motta inavolisib i kombinasjon med palbociklib og fulvestrant i henhold til indikasjonen hvis pasientenes toleranse er tilfredsstillende.

3.2.4 DMPs vurdering

I INAVO120 har pasientene som er med i studien fått behandling i ulike deler av verden, inndelt i geografiske regioner (se Tabell 6). Den største andelen pasienter kom fra regionen Vest-Europa og Nord-Amerika (39 %). De resterende pasientene kom fra land i Asia, Sør-Amerika, og Øst-Europa. Følgelig er andelen pasienter fra andre regioner i verden større enn hva som kan forventes i norsk klinisk praksis. Det er effektforskjeller i de ulike geografiske regionene, og dette presenteres i kapittel 3.5.1.4.

Til tross for visse effektforskjeller i subgruppene anses likevel ulikhetene marginale nok til at alle de tre geografiske regionene kan inkluderes som dokumentasjonsgrunnlag.

Det er en økende andel pasienter som mottar adjuvant behandling med CDK4/6-hemmere. I INAVO120 er det imidlertid kun 1 % av pasientene (gjelder begge armer) som har mottatt adjuvant behandling med CDK 4/6-hemmer, og det er dermed mangel på data for denne pasientgruppen som ifølge de medisinske fagekspertene er økende.

Alder ved baseline i INAVO120 presenteres i Tabell 6. Median og gjennomsnittlig alder i studien er mellom 53 og 54 år. Kreftregisteret publiserte nylig en rapport hvor 584 norske pasienter som startet med CDK4/6-hemmer i metastatisk setting fra 2019-2023 hadde en medianalder på 64 år. DMP vurderer at den gjennomsnittlige alderen fra INAVO120 på 54 år er for lav til å representere gjennomsnittlig alder i norsk klinisk praksis. DMP endrer derfor alder til 59 år basert på norske registerdata og innspill fra de medisinske fagekspertene. Ved endring av alder påvirkes resultatene fra modellen i hovedsak gjennom endringer i bakgrunns mortaliteten, samt at det påvirker beregningen av APT. Effektdataene inkludert i modellen vil fortsatt være basert på aldersgruppen inkludert i studien.

Det er 59 pasienter ≥ 65 år i INAVO120, og trendene fra subgruppeanalysene viser at det er lavere effekt av intervensjonen sammenlignet med komparator hos pasienter ≥ 65 år. Siden effektdata er basert på en lavere gjennomsnittlig alder enn det som er forventet i norsk klinisk praksis, kan effekten av inavolisib i INAVO120 være noe overestimert for den aktuelle pasientgruppen i klinisk praksis. Resultater for PFS og OS i subgrupper med ulik aldersinndeling presenteres i kapittel 3.5.1.4 Subgrupper.

DMPs konklusjon om pasientpopulasjon

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som Roche i sin grunnanalyse, men endrer startalder i modellen fra 54 år til 59 år.

3.3 Intervensjon

3.3.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabellen under beskriver behandling med inavolisib i kombinasjon med palbociklib og fulvestrant i INAVO120, helseøkonomisk modell og norsk klinisk praksis.

Tabell 8. Karakteristikk ved intervensjon (kilde: Roche og preparatomtale).

	Klinisk dokumentasjon	Helseøkonomisk modell innsendt av Roche	Norsk klinisk praksis
Dosering	Inavolisib 9 mg daglig dag 1-28 per syklus (28 dager) Palbociklib 125 mg daglig dag 1-21 per syklus (28 dager) Fulvestrant 500 mg (intramuskulær injeksjon) dag 1 og 15 i syklus 1. Og deretter dag 1 i hver syklus. Behandlingen fortsettes frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.	Inavolisib 9 mg daglig dag 1-28 per syklus (28 dager) Palbociklib 125 mg daglig dag 1-21 per syklus (28 dager) Fulvestrant 500 mg (intramuskulær injeksjon) dag 1 og 15 i syklus 1. Og deretter dag 1 i hver syklus.	Det antas at inavolisib, palbociklib, og fulvestrant vil doseres i henhold til preparatomtalen og INAVO120.
Administrasjonsform	Oral Intramuskulær injeksjon (fulvestrant)	Oral Intramuskulær injeksjon (fulvestrant)	Oral Intramuskulær injeksjon (fulvestrant)
Behandlingsvarighet	Til progresjon, uakseptabel toksisitet, tilbaketrukket samtykke eller død. Median: Inavolisib: 14,1 måneder Palbociklib: 14,7 måneder Fulvestrant: 14,5 måneder	Framskrevet basert på studiedata. Modellert median: Inavolisib: 16,8 måneder Palbociklib: 16,6 måneder Fulvestrant: 17,2 måneder	Behandling forventes til progresjon eller uakseptabel toksisitet
Relativ doseintensitet (%)	Inavolisib: 84,35 % Palbociklib: 85,22 % Fulvestrant: 95,63 %	Inavolisib: 84,35 % Palbociklib: 85,22 % Fulvestrant: 95,63 %	Ukjent
Påfølgende behandling	Kjemoterapi: Kapicitabin 31 % Paklitaksel 15 % Eribulin 1 % ADC: 1 % PI3K-hemmer: Alpelisib: 6 % mTOR-kinasehemmer: Everolimus: 10 % CDK4/6-hemmer: 10 % Annet: 7 % Listen over påfølgende behandling fra INAVO120 er ikke uttømmende.	Behandling i helsestadiet første progredierte sykdom (PD1): AI + alpelisib: 75 % AI: 5 % Kjemoterapi: 15 % AI + CDK4/6: 5 % Behandling i PD2 helsestadie: AI+ alpelisib: 25 % AI: 1 % Kjemoterapi: 54 % AI + CDK4/6: 20 %	Medisinske fageksperter angir at antatt fordeling hos pasienter som mottar påfølgende behandling i PD1 vil være som følgende: Kjemoterapi: 65 % ADC: 5 % AI + CDK4/6: 15 % AI + alpelisib: 5 % AI + everolimus: 5 % AI: 5 %

3.3.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen

Ved 50 måneders oppfølging i INAVO-120 var omtrent 22 % av pasientene fortsatt på behandling med inavolisib i kombinasjon med palbociklib og fulvestrant, mens omtrent 78 % hadde avsluttet behandlingen. Data for varighet av behandling (TTOT) fra INAVO120 er ekstrapolert ved bruk av standard parametriske overlevelsesmodeller. Roche har basert valget av kurver på statistisk tilpasning (BIC og AIC) og visuell tilpasning. Median behandlingsslengde var 16,8 måneder for inavolisib, 16,6 måneder for palbociklib, og 17,2 måneder for fulvestrant. KM-data sammen med alternative framskrivningsmuligheter er vist i appendiks 1.

Behandlingsvarighet for begge behandlingsarmene ble beregnet i modellen basert på TTOT-data samlet inn i INAVO120-studien for å nøyaktig rapportere kostnadene knyttet til den observerte effekten. Pasienter i INAVO120-studien kunne avslutte behandling med inavolisib, palbociklib eller fulvestrant uavhengig av hverandre, og de som avsluttet inavolisib fikk fortsette med palbociklib eller fulvestrant. Ettersom TTD kun måler tiden til første seponering, fanger den ikke opp hele behandlingsforløpet. Derfor valgte Roche å bruke TTOT (tid til avslutning av behandling) fremfor TTD, for å kunne estimere inavolisib, palbociklib og fulvestrant separat innen hver behandlingsarm. Ettersom alle behandlinger kun kan administreres frem til sykdomsprogresjon, ble det antatt at TTOT ikke kan overstige PFS1, det vil si at PFS1 brukes som en øvre grense for TTOT.

Basert på den øvre grense av PFS1 for TTOT, ekskluderer Roche log-normal, log-logistisk og Gompertz fra deres grunnanalyse for framskrivning av TTOT, ettersom disse viser TTOT-estimer høyere enn PFS-estimatene. Av de resterende parametriske modellene valgte Roche gammafordelingen, basert på vurderinger fra kliniske eksperter konsultert av Roche. Tabell 9 viser hvilke undersøkelser Roche har gjort for å støtte opp om sine valg for framskrivning av behandlingsvarighet (TTOT) for intervensjonsarmen utover den observerte studieperioden.

Tabell 9. Framskrivning av behandlingsvarighet av intervensjonsarmen i Roche sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).

Roche sin analyse	
Grunnanalyse	Antakelsen om proporsjonal hasard (PH) er brutt. Behandlingsarmer er modellert uavhengig av hverandre. TTOT for intervensjonsarmen ble modellert ved fullparametrisering av KM-data ved bruk av gamma funksjon.
Kurvevalg basert på:	
Proporsjonal hasard (PH)	Testing av proporsjonal hasard-antagelsen gjennom log-kumulativt hasardplott og Schoenfeld residualplott. Plottene er vist i Appendiks 1.
Vurdering av ekstrapolering	Antatt å følge lignende form som PFS-kurven, grunnet en behandling inntil progresjon-intensjon. Deretter vurdering av visuell og statistisk tilpasning basert på AIC/BIC, se Appendiks 1.

3.3.3 DMPs vurdering

Den innsendte dokumentasjonen ser ut til å være i overensstemmelse med preparatomtalen.

Ettersom pasientene i studien har mulighet til å fortsette med behandling med palbociklib og/eller fulvestrant etter at de har avsluttet inavolisib, er det mulig at bruk av TTD alene ikke gir et fullstendig og nøyaktig bilde av hele behandlingsforløpet. Likevel ønsket DMP å teste effekten av å modellere behandlingsvarighet basert på TTD, men dette er ikke en mulighet i modellen. Det observeres imidlertid ingen vesentlig forskjell i TTOT mellom behandlingene i hver behandlingsarm. På bakgrunn av dette velger DMP å benytte TTOT i hovedanalysen i likhet med Roche sin grunnanalyse. For å vurdere robustheten av

denne antagelsen gjennomføres imidlertid en scenarioanalyse hvor TTOT for palbociklib og fulvestrant settes lik TTOT for inavolisib. Roche har i sin grunnanalyse valgt gamma til å framskrive TTOT. Gamma har den nest dårligste tilpasningen til KM-dataene når det gjelder AIC og BIC blant de parametriske modellene. Log-logistisk har til sammenligning den beste tilpasningen til AIC/BIC, god visuell tilpasning, og samsvarer godt med de empiriske dataene ved måned 50. I tillegg passer log-logistisk til begrensningen satt av PFS. DMP velger derfor log-logistisk for å framskrive TTOT for intervensjonsarmen.

Roche har gjort antagelser rundt påfølgende behandling i den helseøkonomiske modellen som ikke er i samsvar med påfølgende behandlingen gitt i INAVO120, og som heller ikke samsvarer med forventet påfølgende behandling i norsk klinisk praksis. De medisinske fagekspertene angir at påfølgende behandling registrert i INAVO120 bedre reflekterer antatt påfølgende behandling i norsk klinisk praksis, hvor majoriteten antas å få kjemoterapi i neste behandlingslinje. Estimaten er imidlertid usikre og blir påvirket av pasientens allmenntilstand og utbredelse av sykdom.

Studiedataene fra INAVO120 viser at 111 av 161 pasienter avbrøt behandlingen i PD1 på bakgrunn av progresjon eller andre årsaker. Roche antar at alle som avbryter behandling i PD1 mottar påfølgende behandling. Imidlertid var det i studien 83 av 111 pasienter som mottok påfølgende behandling. INAVO120 presenterer et utvalg av de viktigste behandlingsregimene som ble gitt til de 83 pasientene, men oversikten over behandlinger er ikke uttømmende. Det er ingen oversikt over ulike kombinasjonsbehandlinger blant behandlingsregimene.

På bakgrunn av tilgjengelig dokumentasjonsgrunnlag har DMP endret påfølgende behandling ved PD1 til å reflektere antatt norsk klinisk praksis basert på antagelser fra de rekrutterte medisinske fagekspertene.

Basert på INAVO120, har DMP også endret andel pasienter som mottar påfølgende behandling fra 100 % til 75 % av de som avbryter behandling.

DMPs konklusjon om intervensjon

DMP endrer følgende:

- Framskrivning av TTOT fra gamma til log-logistisk
- Fordeling av påfølgende behandling hos pasienter som mottar påfølgende behandling i PD1 endres til: kjemoterapi: 65 %, ADC: 5 %, AI + CDK4/6-hemmer: 15 %, AI + alpelisib: 5 %, AI + evorolimus: 5 %, AI: 5 %
- Andel pasienter som mottar påfølgende behandling er endret fra 100 % til 75 %.

3.4 Komparator

3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabellen under beskriver behandling med CDK4/6-hemmer i kombinasjon med fulvestrant i INAVO120, helseøkonomisk modell og norsk klinisk praksis.

Tabell 10. Karakteristikk ved komparator (kilde: Roche og preparatomtale).

	Klinisk dokumentasjon	Helseøkonomisk modell innsendt av Roche	Norsk klinisk praksis
Dosering	Placebo daglig dag 1-28 per syklus (28 dager) Palbociklib 125 mg daglig dag 1-21 per syklus (28 dager) Fulvestrant 500 mg (intramuskulær injeksjon) dag 1 og 15 i syklus 1. Og deretter dag 1 i hver syklus.	Palbociklib 125 mg daglig dag 1-21 per syklus (28 dager) Fulvestrant 500 mg (intramuskulær injeksjon) dag 1 og 15 i syklus 1. Og deretter dag 1 i hver syklus.	Valg av CDK4/6-hemmer i hht. rangering i anbud. P.t. er abemaciklib anbudsvinner og forventes benyttet hos majoriteten av pasientene. Anbefalt dosering er 150 mg 2 ganger daglig (kontinuerlig). Fulvestrant 500 mg (intramuskulær injeksjon) dag 1 og 15 i syklus 1. Og deretter dag 1 i hver syklus.
Administrasjonsform	Oral Intramuskulær injeksjon (fulvestrant)	Oral Intramuskulær injeksjon (fulvestrant)	Oral Intramuskulær injeksjon (fulvestrant)
Behandlingsvarighet	Til progresjon, uakseptabel toksisitet, tilbaketrukket samtykke eller død. Median: Palbociklib: 7,3 måneder Fulvestrant: 7,5 måneder	Framskrevet basert på studiedata. Modellert median: Palbociklib: 7,1 måneder Fulvestrant: 7,1 måneder	Til progresjon eller uakseptabel toksisitet
Relativ doseintensitet (%)	Palbociklib: 83,17 % Fulvestrant: 93,5 %	Palbociklib: 83,17 % Fulvestrant: 93,5 %	Ukjent
Premedisinering og/eller samtidig behandling	Ikke rapportert	Ikke rapportert	Ukjent
Påfølgende behandling	Kjemoterapi: Kapecitabin: 34 %, paklitaksel: 18 %, eribulin 6% PI3K-hemmer: Alpelisib: 8 % Annet: 2 % mTOR-kinasehemmer: Everolimus: 9 % CDK4/6-hemmer: Ribosiklib: 5 % ADC: Trastuzumabderukstekan: 1 % Annet: 3 %	Behandling i PD1 helsestadie: AI + alpelisib: 75 % AI: 15 % Kjemoterapi: 5 % AI + CDK4/6i: 5 % Behandling i PD2 helsestadie: AI + alpelisib: 25 % AI: 1 % Kjemoterapi: 54 % AI + CDK4/6: 20 %	Medisinske fageksperter angir at antatt påfølgende behandling vil være omtrentlig fordelt som følgende: Kjemoterapi: 20 % ADC: 5 % AI + CDK4/6: 5 % AI + alpelisib: 50 % AI + everolimus: 15 % AI: 5 %

3.4.2 Implementering av komparator i den helseøkonomiske modellen

Ved 50 måneders oppfølging i INAVO-120 var omtrent 6 % av pasientene fortsatt på behandling med palbociklib og fulvestrant, mens omtrent 94 % hadde avsluttet behandlingen. Kun uavhengige modeller for ekstrapolering av TTOT er benyttet i den innsendte modellen. Roche peker på gamma funksjon som mest relevant for ekstrapolering av TTOT for komparatorarmen basert på statistiske tester og kliniske ekspertuttalelser fra *UK Advisory board*. KM-data sammen med alternative framskrivningsmuligheter er vist i appendiks 1.

Tabell 11 viser hvilke undersøkelser Roche har gjort for å støtte opp om sine valg for framskrivning av behandlingsvarighet (TTD) for intervensjonsarmen utover den observerte studieperioden.

Tabell 11. Framskrivning av behandlingsvarighet av komparatorarm i Roche sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).

Roche sin analyse	
Grunnanalyse	Modellert uavhengig med fullparametrisering av KM-data ved bruk av gamma funksjon
Kurvevalg basert på:	
Proporsjonal hasard (PH)	Testing av proporsjonal hasard-antagelsen gjennom log-kumulativt hasardplott og Schoenfeld residualplott. Plottene er vist i Appendiks 1.
Vurdering av ekstrapolering	Antatt å følge lignende form som PFS-kurven, grunnet en behandling inntil progresjon-intensjon. Deretter vurdering av visuell og statistisk tilpasning basert på AIC/BIC, se Appendiks 1.

I Roche sin grunnanalyse er komparatorkostnader beregnet med utgangspunkt i palbociklib og fulvestrant, i tråd med komparatoren i INAVO120. I scenarioanalyser legger Roche til grunn komparatorkostnader basert på andre CDK4/6-hemmere (ribosiklib og abemaciklib) i kombinasjon med fulvestrant.

Behandlingsvarigheten for begge behandlingsarmene ble beregnet i modellen basert på TTOT-dataene samlet inn i INAVO120-studien. Ettersom alle behandlinger kan administreres kun frem til sykdomsprogresjon, ble det antatt at TTOT ikke kan overstige PFS, altså tilsvarende som for behandlingslengde i intervensjonsarmen.

Roche påpeker at de individuelle KM TTOT-kurvene for hvert legemiddel er svært like for begge armer og den samme parametriske distribusjonen ble valgt for å modellere TTOT-kurvene for legemidlene. Roche valgte å ekskludere log-normal, log-logistisk og Gompertz fra deres grunnanalyse, ettersom disse viser TTOT-estimer høyere enn PFS-estimatene, altså tilsvarende som for intervensjonsarmen. Tilsvarende for TTOT for intervensjonsarmen, velger Roche å bruke gamma til framskrivning av TTOT i komparatorarmen.

3.4.3 DMPs vurdering

Den innsendte dokumentasjonen ser ut til å være i overensstemmelse med preparatomtalen. Imidlertid benyttes abemaciklib som førstevalg ved bruk av CDK4/6-hemmer i norsk klinisk praksis, og DMP endrer derfor legemiddelkostnaden forbundet med bruk av CDK4/6-hemmer i modellen til å reflektere prisen for abemaciklib. Estimert effekt av behandlingen i komparatorarmen vil fortsatt reflektere palbociklib og fulvestrant i henhold til resultatene fra INAVO120.

Den påfølgende behandlingen i PD1 fra INAVO120 gjenspeiler ikke den påfølgende behandlingen i norsk klinisk praksis, hvor pasienter som er egnet vil motta AI i kombinasjon med alpelisib. I INAVO120 får kun 10 % PI3K-hemmer som påfølgende behandling, mens det i norsk klinisk praksis sannsynligvis vil være 40-

60 % som mottar alpelisib i neste behandlingslinje. Dette medfører at effekten av den påfølgende behandlingen i komparatorarmen kan være underestimert sammenlignet med norsk klinisk praksis, noe som gir usikkerhet rundt generaliserbarheten. I tillegg er legemiddelkostnadene også underestimert grunnet differanse i kostnader forbundet med alpelisib i kombinasjon med AI sammenlignet med kostnadene for kjemoterapiregimer.

Roche sine antagelser for påfølgende behandling i PD1 skiller seg fra den påfølgende behandlingen i INAVO120, men har likhetstrekk med dagens norske kliniske praksis angitt av de medisinske fagekspertene. Ifølge fagekspertene er det også i denne behandlingsarmen usikkerhet ved fordelingen av behandlingsregimer som er påvirket av flere kliniske faktorer. Studiedataene fra INAVO120 viser at 144 av 164 pasienter i komparatorarmen avbrøt behandlingen i PD1 på bakgrunn av progresjon eller andre årsaker. Roche antar at alle som avbryter behandling i PD1 mottar påfølgende behandling. Imidlertid var det i studien 109 av 144 pasienter som mottok påfølgende behandling. INAVO120 presenterer et utvalg av de viktigste behandlingsregimene som ble gitt til de 109 pasientene, men oversikten over behandlinger er ikke uttømmende. Det er ingen oversikt over ulike kombinasjonsbehandlinger blant behandlingsregimene.

På bakgrunn av tilgjengelig dokumentasjon velger DMP å endre påfølgende behandling i PD1 til antagelsene til de rekrutterte medisinske fagekspertene. Basert på INAVO120, har DMP også endret andel pasienter som mottar påfølgende behandling til 76 % av de som avbryter behandling.

Roche har i sin grunnanalyse valgt gamma til å framskrive TTOT. Gamma har den dårligste tilpasningen til AIC og BIC blant de parametriske modellene. Log-logistisk har til sammenligning den beste tilpasningen i form av AIC/BIC, god visuell tilpasning, og samsvarer godt med de empiriske dataene ved måned 50. I tillegg passer log-logistisk til begrensningen satt av PFS. DMP velger derfor log-logistisk til å framskrive TTOT for komparatorarmen.

DMPs konklusjon om komparator

DMP endrer følgende:

- Framskrivning av TTOT fra gamma til log-logistisk
- Legemiddelkostnaden forbundet med bruk av CDK4/6-hemmer beregnes basert på anbudsvinner (abemaciclib heller enn palbociclib)
- Påfølgende behandling hos pasienter som mottar påfølgende behandling i PD1 endres til: kjemoterapi: 17 %, ADC: 3 %, AI + CDK4/6-hemmer: 5 %, AI + alpelisib: 55 %, AI + evorolimus: 15 %, AI: 5 %
- Andel pasienter som mottar påfølgende behandling er endret til 76 %.

3.5 Kliniske utfallsmål

Relativ effekt, sikkerhet og helserelatert livskvalitet i den helseøkonomiske modellen er basert på resultater fra INAVO120. Median oppfølgingstid var 34,2 måneder i intervensjonsarm og 32,3 måneder i komparatorarmen. Studien er presentert i Kapittel 2.

3.5.1 Relativ effekt

I den helseøkonomiske modellen inngår følgende utfallsmål for relativ effekt:

- Progresjonsfri overlevelse (PFS)
- Tid til avslutning av neste behandlingslinje
- Totaloverlevelse (OS)

Datakutt for effektdata var siste tilgjengelige datakutt fra 15.11.2024.

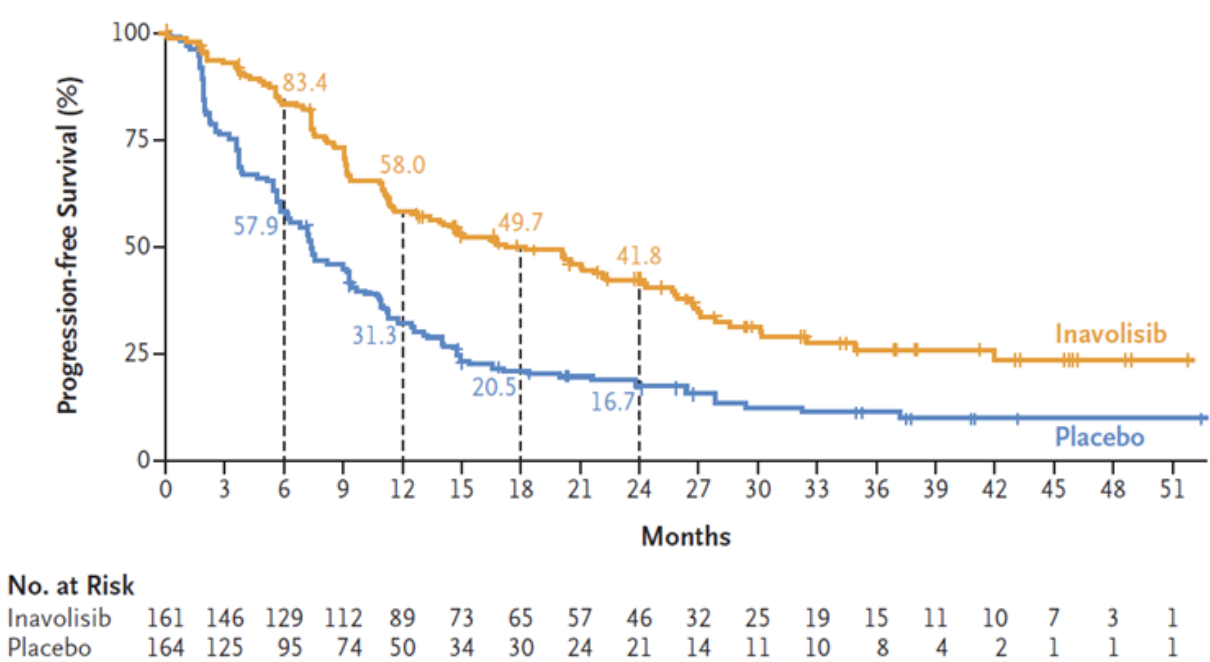
3.5.1.1 PFS

Innsendt klinisk dokumentasjon

Det primære endepunktet i den innsendte dokumentasjonen var progresjonsfri overlevelse vurdert av en blindet uavhengig komite. Median progresjonsfri overlevelse var 17,2 måneder i intervensjonsarmen, og 7,3 måneder i komparatorarmen. HR for PFS var 0,42 (95 % KI: 0,32-0,55). Tabell 12 og Figur 2 viser data og KM-kurver for progresjonsfri overlevelse.

Tabell 12: Data for progresjonsfri overlevelse ved datakutt 15.11.2024 (kilde: Roche).

PFS	Inavolisib, palbociklib, og fulvestrant (n=161)	Palbociklib og fulvestrant (n=164)
Antall måneder PFS, median	17,2	7,3
PFS rate, %		
6 måneder	83,4	57,9
12 måneder	58,0	31,3
18 måneder	49,7	20,5
HR (95% KI)	0,42 (95 % KI: 0,32-0,55)	



Figur 2: KM-kurver for PFS ved datakutt 15.11.2024 (kilde: Roche).

Implementering av PFS i helseøkonomisk modell

Ved siste datakutt hadde 78 % og 91 % av pasientene i henholdsvis intervensjons- og komparatorarmen hatt en PFS-hendelse.

For å velge en passende parametrisk modell for framskrivning av progresjonsfri overlevelse, har Roche gjennomført en metodologisk vurdering basert på statistiske og kliniske kriterier. Vurderingen inkluderte en sammenligning av log-kumulativ hasard og Schoenfeld-residualer, samt evaluering av statistisk tilpasning (AIC/BIC) og visuell tilpasning til KM-data. Videre ble den kliniske plausibiliteten av de ulike parametriske

modellene vurdert ved å sammenligne de parametriske hasardfunksjonene med de glattede hasardplottene fra INAVO120.

Basert på log-kumulative hasardplott og Schoenfeld-residualplott presentert i Appendiks 2, konkluderer Roche med at antakelsen om proporsjonal hasard er brutt, og benytter derfor individuelt tilpassede modeller for begge behandlingsarmene.

Tabell 13 viser hvilke undersøkelser Roche har gjort for å støtte opp om sine valg for framskrivning av PFS1 utover den observerte studieperioden.

Tabell 13. Framskrivning av PFS1 for intervensjonsarmen og komparatorarmen i Roche sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon av Roche).

Roche sin analyse	
Grunnanalyse	Antakelse om proporsjonal hasard (PH) er brutt. Behandlingsarmer er modellert uavhengig av hverandre ved fullparametrisering av KM-data ved bruk av log-logistisk funksjon.
Kurvevalg basert på:	
Proporsjonal hasard (PH)	Testing av proporsjonal hasard-antagelsen gjennom log-kumulativt hasardplott og Schoenfeld residualplott. Plottene er vist i Appendiks 1.
Vurdering av ekstrapolering	AIC, BIC, visuell inspeksjon og klinisk plausibilitet (etter samtale med norske klinikere) ga grunnlag for kurvevalg, se Appendiks 1.

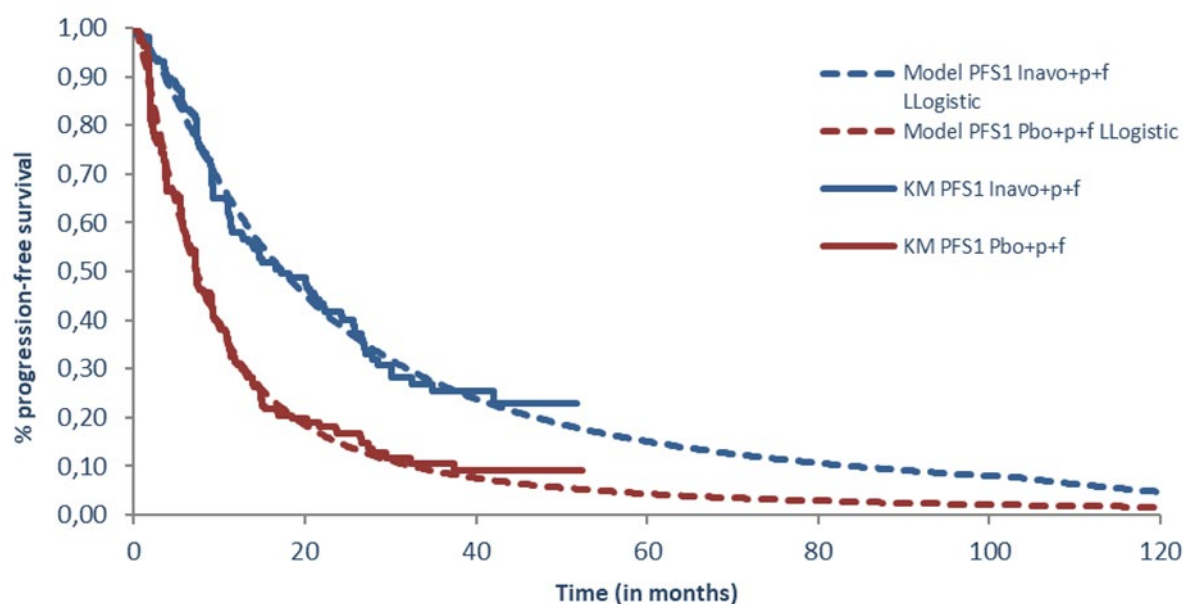
Roche har ettersendt både uglattede og glattede hasardplot, inkludert framskrivingsalternativer, etter forespørsel fra DMP (se appendiks 1).

Roche sin framskrivning av PFS1 i intervensjonsarmen og komparatorarmen

Goodness-of-fit for ulike parametriske fordelinger ble vurdert av Roche ved hjelp av visuell tilpasning til de observerte KM-dataene samt AIC og BIC (se Appendiks 1). Roche vurderer alle de parametriske fordelingene til å gi en relativt god tilpasning til de observerte KM-dataene for begge behandlingsarmene, men anser log-logistisk som den med best tilpasning. Roche vurderer også at log-logistisk modellen gir de beste AIC- og BIC-verdiene, ettersom den oppnår de laveste og nest laveste verdiene, både for intervensjonsarmen og komparatorarmen.

For komparatorarmen vurderte Roche de parametriske modellene for klinisk robusthet ved bruk av RWD (real world data) fra Flatiron databasen. Roche sammenlignet genererte PFS-estimer ved bruk av alle parametriske modeller med data fra Flatiron. Roche har valgt å bruke log-logistisk fordeling i grunnanalysen, da de vurderer denne modellen til å vise godt visuelt samsvar med KM-dataene for begge behandlingsarmene. I tillegg påpeker de at den gir den beste statistiske tilpasningen og sikrer at de estimerte PFS-verdiene for komparatorarmen samsvarer best med PFS-verdiene fra Flatiron-dataene (se Figur 3).

I modellen har Roche satt en begrensing på PFS1, der de bruker den laveste verdien av PFS1 og OS, slik at PFS1 aldri overstiger OS.



Figur 3: Log-logistisk framskrivning av PFS1 i begge behandlingsarmer (kilde: Roche sin grunnanalyse)

DMPs vurdering

Ved siste datakutt var median oppfølgingstid 34 måneder i intervensjonsarmen og 32 måneder i komparatorarmen. PFS-data er modne, noe som reduserer usikkerheten i resultatene. Ved 18 måneder er andelen progresjonsfrie pasienter omtrent 50 % og 21 % i henholdsvis intervensjons- og komparatorgruppen. Kaplan-Meier-kurven viser at intervensjonskurven skiller seg tidlig fra komparatorkurven og opprettholder avstanden gjennom oppfølgingsperioden i studien.

DMP er enig med Roche i at statistiske tester og grafiske presentasjoner tyder på at antakelsen om proporsjonal hasard er brutt, og at uavhengig modellering av PFS1 er passende.

I tillegg til INAVO120 benytter Roche retrospektive data fra 339 pasienter fra den amerikanske Flatiron Health databasen (6). Hensikten med populasjonen fra databasen var å validere og sammenligne PFS og OS-rater for komparatorarmen med populasjonen i INAVO120. Populasjonen fra Flatiron er selektert med mål om å være så lik som mulig komparatorarmen i INAVO120. Alle pasientene hadde fått påvist tilbakefall mellom 2015 og 2023 og hadde startet førstelinjebehandling med palbociklib + fulvestrant innen 90 dager etter diagnosen. Totalt ble 82 av 339 pasienter bekreftet PIK3CA-positive. 139 (41 %) av pasientene ble ikke testet for PIK3CA-mutasjon. DMP anerkjenner nytten av å hente inn ekstern data for validering, imidlertid har utvalget fra Flatiron vesentlige forskjeller fra populasjonen i INAVO120. Pasientene har betraktelig høyere alder (median 66 år), og det er få pasienter med PIK3CA og som er testet for PIK3CA. Dette medfører at det er usikkert hvor sammenlignbare pasientpopulasjonen fra databasen og fra INAVO120 er, noe som igjen medfører at det er usikkert om Flatiron er egnet til å validere modellert effekt i komparatorarmen. Basert på dette vektlegger ikke DMP data fra Flatiron til å validere framskrivningen av effektdata.

Framskrivning av PFS1 intervensjonsarmen

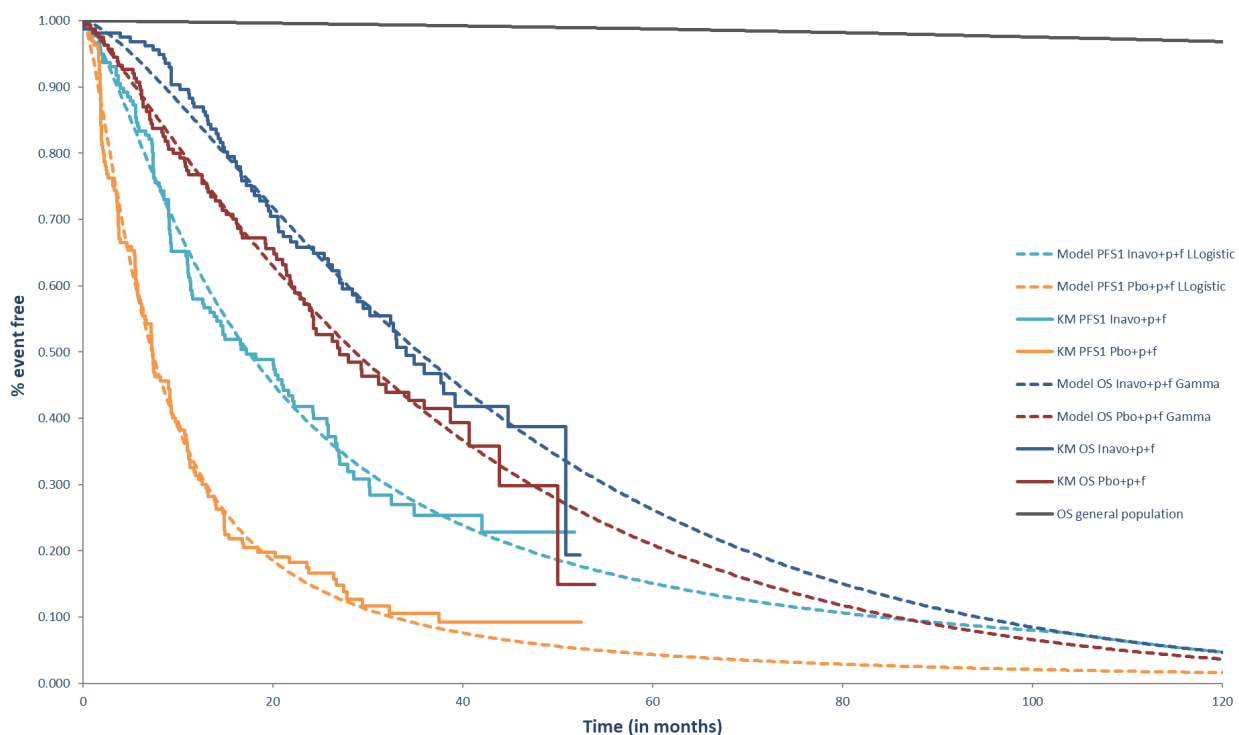
Det glattede hasardplottet viser en fluktuerende, men generelt synkende trend i PFS1 hasarden i intervensjonsarmen. KM-dataene fra INAVO120-studien har få pasienter igjen i intervensjonsarmen etter omtrent 35 måneder og ingen hendelser etter 42 måneder. På grunn av dette vurderer DMP den bratte

nedgangen som går ned til 0 i glattede hasard av KM-dataen etter 35 måneder som usikker. Som følge av dette vurderer DMP framskrivingsalternativene basert på glattede hasard KM-data før 35 måneder, der datagrunnlaget av DMP anses som mer pålitelig. Basert på glattede hasarder ekskluderes gamma og Weibull ettersom de kun fanger stigningen i starten, men ingen av nedgangene i KM-kurven. Gompertz ekskluderes også fordi den går nedover fra start i motsetning til KM kurven som går oppover fra start. Ekspontiell modell ekskluderes også ettersom den forutsetter en konstant hasardrate over tid, samt en konstant hasardrate mellom behandlingsarmene, noe DMP ikke anser som plausibelt, samtidig som at man ser den passer dårlig til glattede KM-data, samt at den ikke viser så gode AIC/BIC verdier.

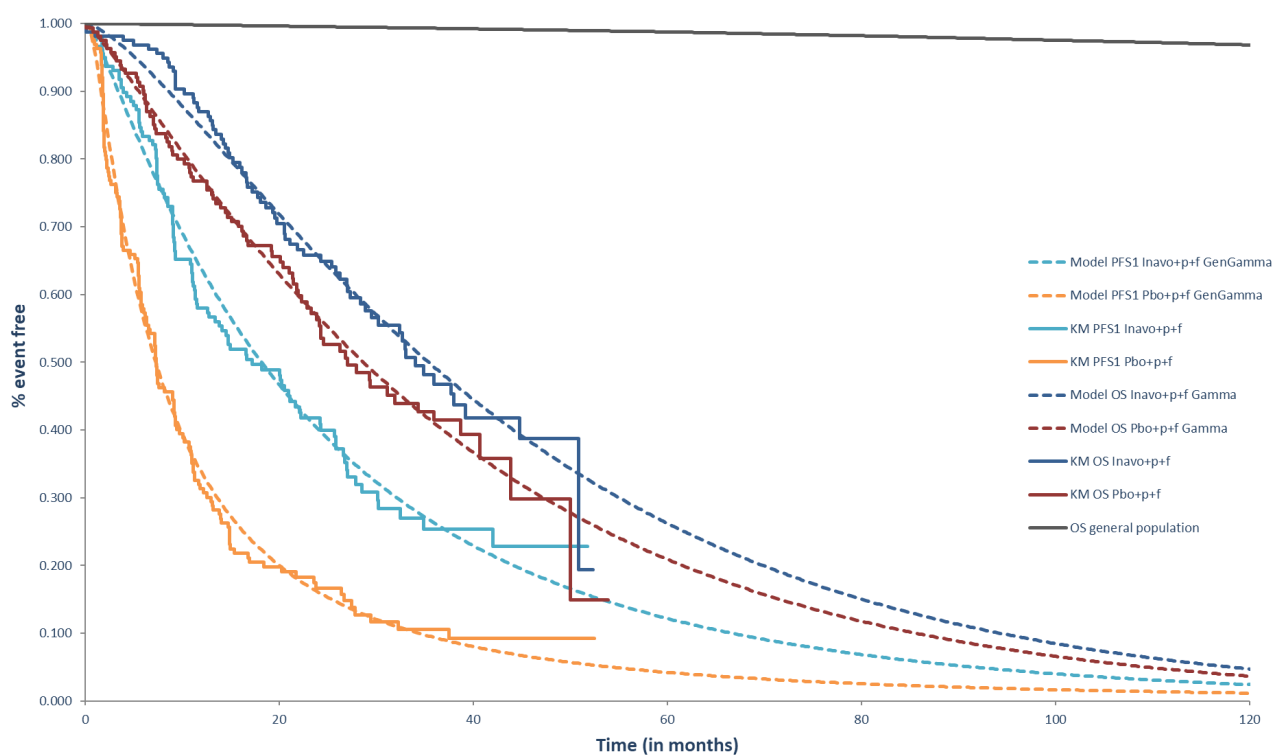
Log-normal har svak AIC/BIC verdi, og gir mer optimistiske estimer enn gamma, som de medisinske fagekspertene ga innspill på at mulig var for optimistisk. DMP velger derfor å ekskludere log-normal. Ettersom gamma brukes i begge armene for framskrivning av OS (se kapittel 3.5.1.3) vil log-logistisk føre til at PFS1 overstiger OS ved 8 år, noe DMP ikke anser som plausibelt siden PFS1 som per definisjon inkluderer dødshendelser må være $\leq$ OS på hvert tidspunkt (Figur 4). Dette er spesielt bekymringsfullt for dette tilfellet siden PFS1 gjennomgående er lavere enn OS i komparatorarmen over tid. Samtidig har medisinske fagekspertene påpekt at log-logistisk kan være for optimistisk. Basert på disse vurderingene anser DMP log-logistisk som for optimistisk. DMP har derfor vurdert generalisert gamma som et alternativ på grunn av den matchende glattede hasarden og gode visuelle tilpasningen (Figur 5). Siden PFS1 modellert med generalisert gamma ikke krysser OS, velger DMP denne funksjonen for hovedanalysen. Log-logistisk er testet i en scenarioanalyse ettersom dette er den beste matematiske tilpasningen.

Framskrivning av PFS1 i komparatorarmen

Basert på glattede hasard velger DMP å ekskludere gamma og Weibull ettersom de ikke fanger nedgangen i den glattede KM-kurven. Ekspontiell modell ekskluderes av samme årsak som for intervensjonsarmen. Gompertz fanger ikke opp den tidlige stigningen i den glattede hasard KM-kurven. I tillegg er det få observasjoner etter omtrent måned 33, noe som gjør den bratte nedgangen av glattet KM-kurve etter måned 33 usikker. Basert på dette kan Gompertz fremstå som for pessimistisk, i tillegg til at den viser dårlige AIC/BIC verdier. DMP velger derfor å ekskludere Gompertz. Log-normal, log-logistisk og generalisert gamma viser lave AIC/BIC verdier, og de er relativt like både i glattede hasardplot og i den visuelle framstillingen av framskrivning, samt at forskjellen i resultatene er minimal. Ettersom modellene er relativt like velger DMP å benytte generalisert gamma i komparatorarmen for konsistens med intervensjonsarmen.



Figur 4: Framskrivning av PFS1 med log-logistisk i begge armer, sammen med framskrivning av OS med gamma i begge armer.



Figur 5: Framskrivning av PFS1 med generalisert gamma i begge armer, sammen med framskrivning av OS med gamma i begge armer.

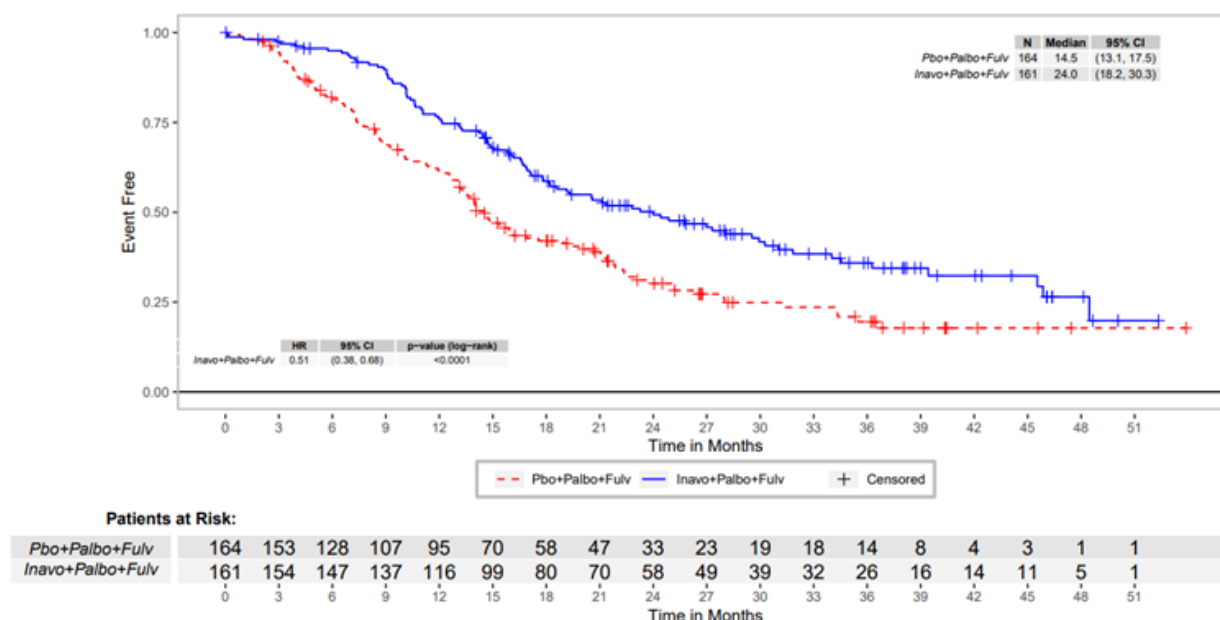
DMPs konklusjon om framskrivning av PFS1

DMP endrer den parametriske modellen for framskrivning av PFS1 fra log-logistisk til generalisert gamma i begge behandlingsarmene.

3.5.1.2 Tid til avslutning av neste behandlingslinje

Innsendt klinisk dokumentasjon

Tid til avslutning av neste behandlingslinje er definert som tid fra randomisering til avslutning av neste behandling, og var inkludert som et eksplorativt sekundært endepunkt i INAVO120. Median tid til avslutning av neste behandlingslinje var 24 måneder i intervensjonsgruppen, og 14,5 måneder i komparatorarmen. HR for tid til avslutning av neste behandlingslinje var 0,51 (95 % KI: 0,38-0,68). Figur 6 viser KM-kurver for tid til avslutning av neste behandlingslinje.



Figur 6. KM-kurver for tiden til avslutning av neste behandlingslinje ved datakutt 15.11.2024 (kilde: Roche).

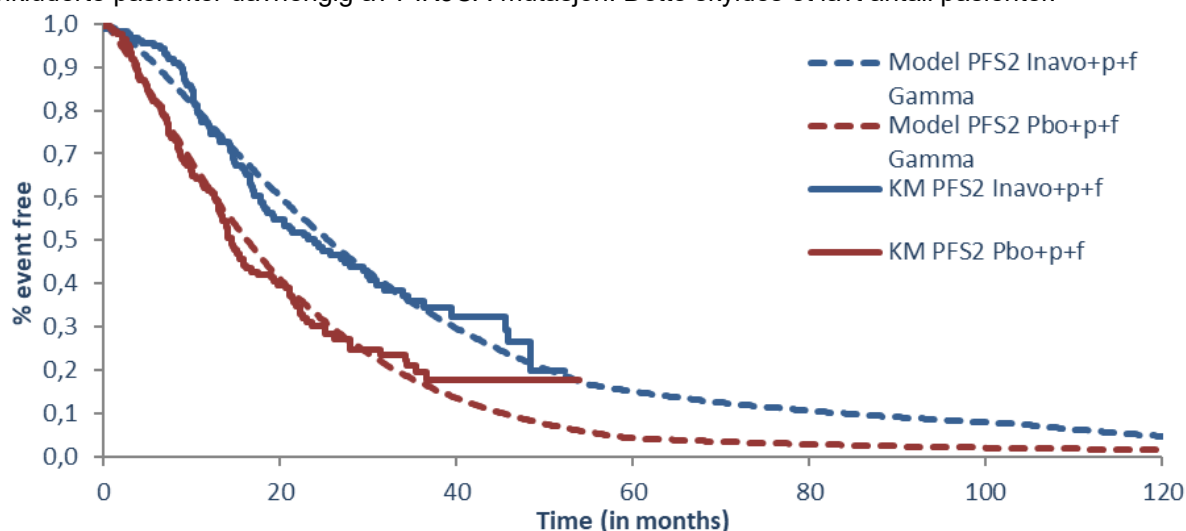
Implementering av tid til avslutning av neste behandlingslinje i helseøkonomisk modell

Roche inkluderer i sin grunnanalyse et utfall basert på tiden til avslutning av neste behandlingslinje fra INAVO120-studien, ettersom studien ikke hadde et utfallsmål som målte tid til andre sykdomsprogresjon (PFS2). Tid til avslutning av neste behandlingslinje er et eksplorativt endepunkt, og er definert som tiden fra randomisering til avslutning av neste behandlingslinje, eller død uansett årsak, avhengig av hva som inntreffer først. Ettersom endepunktet tid til avslutning av neste behandling måles fra randomisering, inkluderer dette endepunktet også perioden som dekkes av PFS. Dette endepunktet ble inkludert i Roche sin modell for å gi et estimat av PFS2.

Roche sin framskrivning av tid til avslutning av neste behandlingslinje i intervensjonsarmen og komparatorarmen

Basert på log-kumulative hasardplott og Schoenfeld-residualplott presentert i Appendiks 2, konkluderer Roche med at antakelsen om proporsjonal hasard er brutt, og benytter derfor individuelt tilpassede modeller for begge behandlingsarmene.

En RWD-kohort, lik den som ble brukt for å vurdere den kliniske plausibiliteten til PFS-ekstrapoleringen, ble generert fra Flatiron-databasen for å validere PFS2-framskrivning for komparatorarmen. Kohorten inkluderte pasienter uavhengig av PIK3CA-mutasjon. Dette skyldes et lavt antall pasienter.



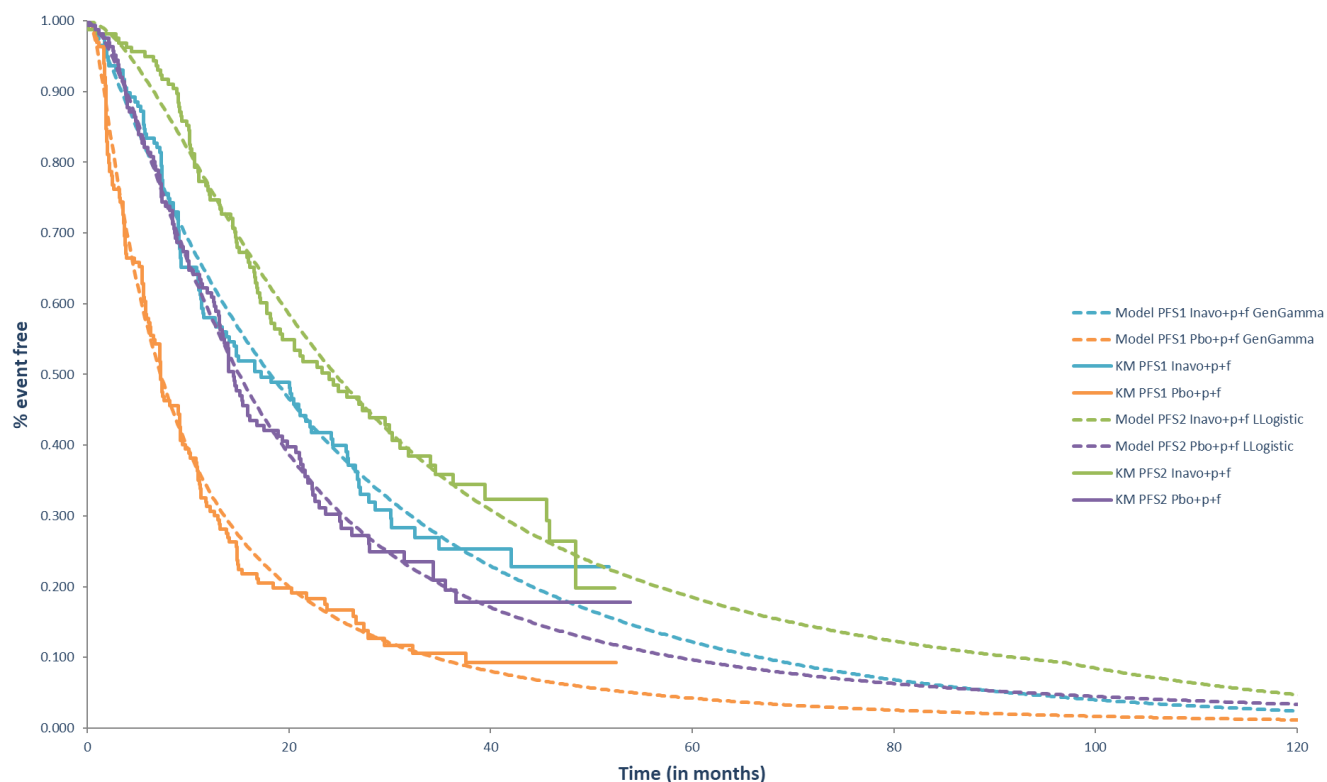
Figur 7: Gamma framskrivning av PFS2 i begge behandlingsarmer (Kilde: Roche sin grunnanalyse)

DMPs vurdering av framskrivning av PFS2

Roche har opprinnelig vurdert log-logistisk modell som rimelig for framskrivning, men valgte å heller gå for en mer pessimistisk gamma framskrivning basert på Flatiron. Grunnet avvik mellom populasjonene i INAVO120 og Flatiron anser DMP det som mindre relevant å benytte Flatiron for å validere framskrivningen av komparatorarmen.

DMP er enig i at PH-antagelsen ikke holder, og at uavhengig modellering er passende. Basert på det initialt økende og deretter avtagende glattede hasardplottet, kan ikke-monotone parametriske funksjoner være mest passende. Hasardmønster utover 40 måneder ignoreres på grunn av det lille antallet pasienter og hendelser.

En ikke-monoton funksjon, log-logistisk, har den beste matematiske tilpasningen i begge armer, etterfulgt av gamma. Imidlertid er det bare log-logistisk som gir en akseptabel visuell tilpasning til KM-data i begge armer blant alle parametriske funksjoner. I tillegg krysser ikke PFS2 modellert med log-logistisk med PFS1 modellert med generalisert gamma, og opprettholder dermed det logiske forholdet. DMP velger log-logistisk for å ekstrapolere PFS2.



Figur 8: Framskrivning av PFS1 og tid til avslutning av neste behandlingslinje i DMPs hovedanalyse

DMPs konklusjon om framskrivning av tid til avslutning av neste behandlingslinje (benyttet som proxy for 2. gangs progresjon)

DMP endrer den parametriske modellen for framskrivning av PFS2 fra gamma til log-logistisk for begge behandlingsarmer.

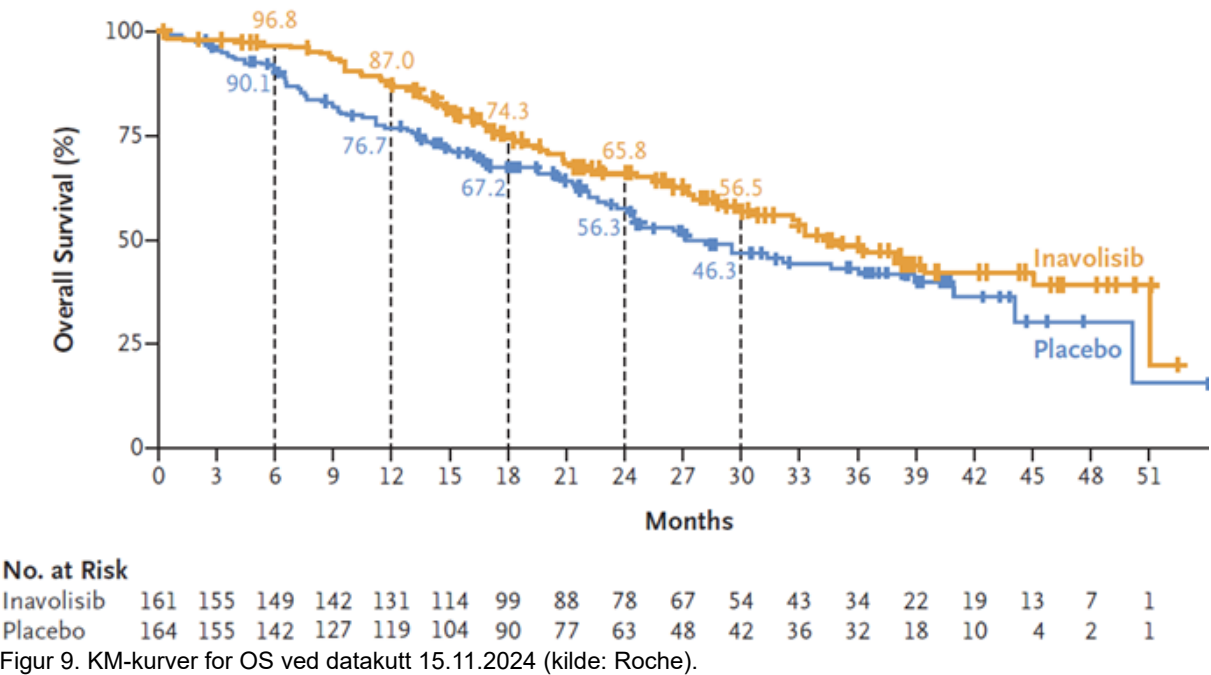
3.5.1.3 Totaloverlevelse

Innsendt klinisk dokumentasjon

Totaloverlevelse var et sekundært endepunkt i den innsendte dokumentasjonen. Median overlevelse var 34 måneder i intervensjonsgruppen, og 27 måneder i komparatorarmen. HR for OS var 0,67 (95 % KI: 0,48-0,94). Det ble registrert 72 (45 %) dødsfall (hendelser) i intervensjonsarmen og 82 (50 %) dødsfall (hendelser) i komparatorarmen. Tabell 14 og Figur 9 viser data og KM-kurver for totaloverlevelse.

Tabell 14: Data for totaloverlevelse ved datakutt 15.11.2024 (kilde: Roche).

OS	Inavolisib, palbociklib, og fulvestrant (n=161)	Palbociklib og fulvestrant (n=164)
Antall hendelser, n (%)	72 (44,7)	82 (50,0)
Antall måneder OS, median (95 % KI)	34,0 (28,4-44,8)	27,0 (22,8-38,7)
OS rate, %		
6 måneder	96,8	90,1
12 måneder	87,0	76,7
18 måneder	74,3	67,2
24 måneder	65,8	56,3
30 måneder	56,5	46,3
HR (95% KI)	0,67 (0,48-0,94)	



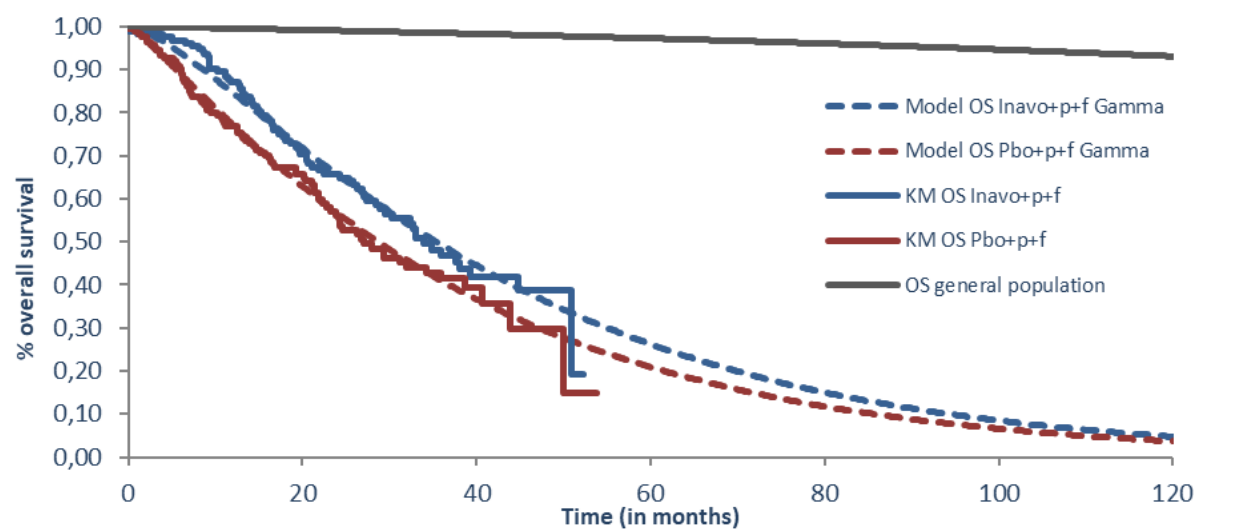
Implementering av OS i helseøkonomisk modell

Ved siste datakutt var andelen døde 45 % og 50 % av pasientene i henholdsvis intervensjons- og komparatorarmen.

Tabell 15 viser hvilke undersøkelser Roche har gjort for å støtte opp om sine valg for framskrivning av OS utover den observerte studieperioden.

Tabell 15. Framskrivning av OS for intervensjonsarmen og komparatorarmen i Roche sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).

Roche sin analyse	
Grunnanalyse	Antakelse om proporsjonal hasard (PH) er brutt. Behandlingsarmer er modellert uavhengig av hverandre ved fullparametrisering av KM-data ved bruk av gamma funksjon.
Kurvevalg basert på:	
Proporsjonal hasard (PH)	Testing av proporsjonal hasard-antagelsen gjennom log-kumulativt hasardplott og Schoenfeld residualplott. Plottene er vist i Appendiks 1.
Vurdering av ekstrapolering	AIC, BIC, visuell inspeksjon og klinisk plausibilitet (etter samtale med norske klinikere) ga grunnlag for kurvevalg, se Appendiks 1.



Figur 10: Gamma framskrivning av OS i begge behandlingsarmer (Kilde: Roche sin grunnanalyse)

Basert på visuell inspeksjon valgte Roche å ekskludere eksponentiell og log-normal da disse ikke viste god tilpasning til KM-dataene for noen av behandlingsarmene. Videre, gjennom sammenligning med data fra Flatiron RWD, ble også log-logistisk og Gompertz-fordelingene ekskludert, ettersom disse viste de største avvikene fra RWD.

Generalisert gamma ble også utelukket av Roche, da dens OS-framskrivninger viste en krysning mellom behandlingsarmene etter år 5, noe som ble ansett som klinisk usannsynlig og derfor uegnet for videre analyse. Ifølge Roche reflekterte gammafordelingen den observerte OS-hasarden mer nøyaktig enn Weibull-fordelingen. Roche valgte å bruke gammafordelingen for ekstrapolering av OS, da denne ble vurdert som den mest passende modellen.

DMPs vurdering

Ved siste datakutt var median oppfølgingstid 34 måneder i intervensjonsarm og 32 måneder i komparatorarm. OS-data er modne, noe som reduserer usikkerheten i resultatene. Ved 30 måneder er andelen overlevende 57 % og 46 % i henholdsvis intervensjons- og komparatorgruppen. Kaplan-Meier-kurven viser at intervensjonskurven skiller seg tidlig fra komparatorkurven ved omtrent 4 måneder og det opprettholdes et mellomrom mellom kurvene frem til omtrent 37 måneders oppfølging, men avstanden varierer noe. DMP er enig i at PH-antagelsen ikke holder, og at uavhengig modellering er passende.

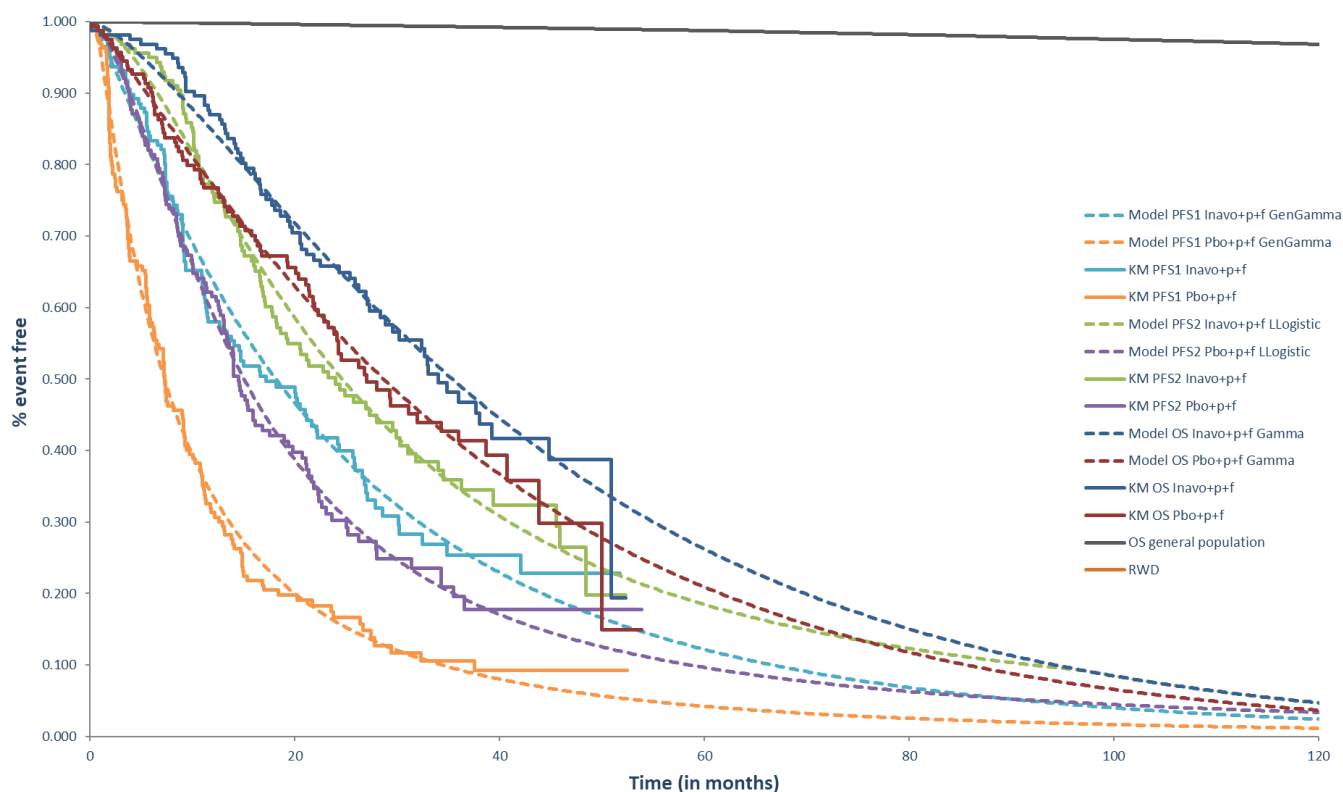
Framskrivning av OS i intervensjonsarm

Det glattede hasardplottet viser et fluktuerende mønster, og det er vanskelig å tolke. For å være mest mulig objektiv, vil funksjoner som viser det minst ekstreme mønsteret da bli foretrukket. Generalisert gamma og Gompertz, som indikerer en markant økning i hasarden, vurderes derfor som mindre relevante på dette stadiet.

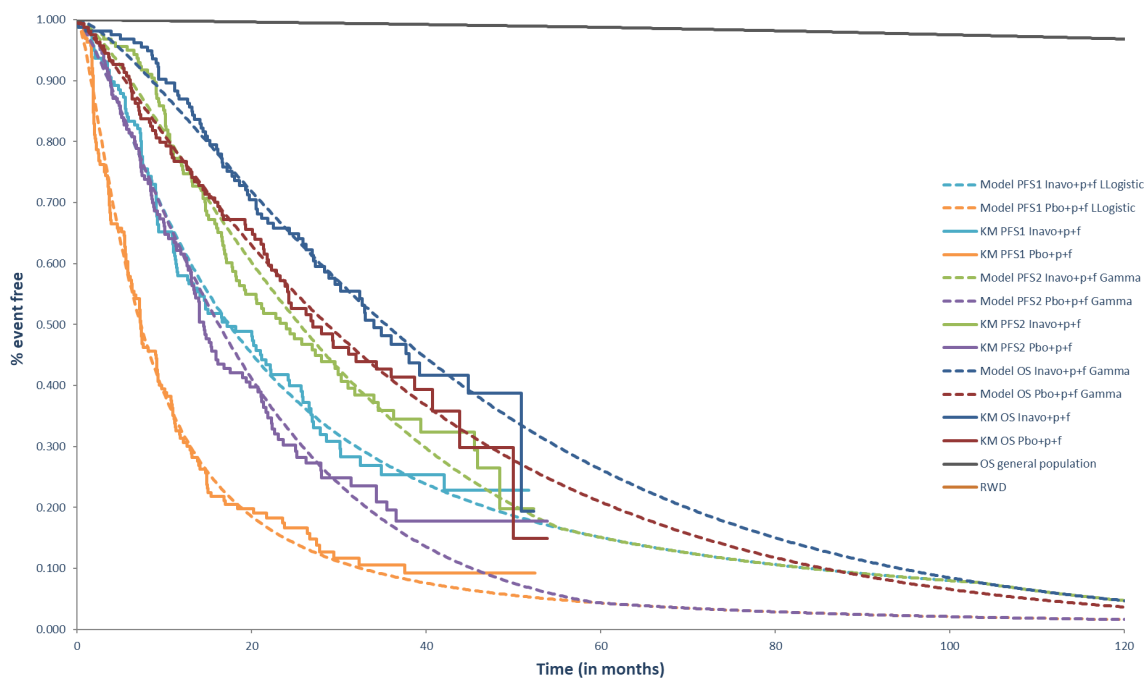
Blant de andre standardfunksjonene har Weibull den beste matematiske tilpasningen, etterfulgt av Gompertz, gamma, log-logistisk og gen-gamma. Weibull, gamma og generalisert gamma har god visuell tilpasning, Gompertz er for negativ, mens log-logistisk er for optimistisk. Når Weibull velges i intervensjonsarmen, krysser OS-kurvene med hvilken som helst standard parametrisk funksjon i komparatorarmen, noe som DMP anser å være for pessimistisk. Med gamma forekommer ikke kryssingen. Gamma er derfor valgt for framskrivning av OS i intervensjonsarmen i DMPs hovedanalyse.

Framskrivning av OS i komparatorarmen

Det glattede hasardplottet viser, i likhet med intervensjonsarmen, et fluktuerende mønster, og det er vanskelig å tolke. Weibull, gamma, generalisert gamma og eksponentiell gir minst ekstreme hasardkurver, og har, med unntak av generalisert gamma, den beste matematiske tilpasningen. Weibull og gamma har den beste visuelle tilpasningen, der eksponentiell er for optimistisk. Gamma er valgt for hovedanalysen for konsistens med intervensjonsarmen. Weibull testes i en scenarioanalyse.



Figur 11: Framskrivning av PFS1, PFS2 og OS i DMPs hovedanalyse: generalisert gamma for PFS1 i begge armer, log-logistisk for PFS2 i begge armer, gamma for OS i begge armer.



Figur 12: Framskrivning av PFS1, PFS2 og OS i Roche's grunnanalyse: log-logistisk for PFS1 i begge armer, gamma for PFS2 og OS i begge armer.

DMPs konklusjon om framskrivning av OS

I likhet med Roche, legger DMP til grunn gamma for framskrivning av OS i begge armene.

3.5.1.4 Subgrupper

Som hovedregel vurderer DMP prioriteringskriteriene for den fulle pasientpopulasjonen som er studert og omfattet av godkjent indikasjon for legemidlet. Noen ganger kan det imidlertid være relevant å også vurdere undergrupper av pasienter, for eksempel pasientgrupper med mer alvorlig sykdom/dårligere prognose på dagens standardbehandling og/eller bedre forventet effekt av legemidlet som vurderes. For at DMP skal vurdere prioriteringskriteriene for en slik subgruppe, må det eksistere kliniske data for denne pasientgruppen som er egnet for å inngå som grunnlag i vurderingen. Det er også viktig at en slik subgruppe av pasienter kan identifiseres og er relevant i norsk klinisk praksis.

Figurene viser antall hendelser for utvalgte variabler i de to gruppene. Figuren viser eventuelle forskjeller i PFS-fordeler for intervensjons- eller komparatorgruppen i de ulike subgruppene.

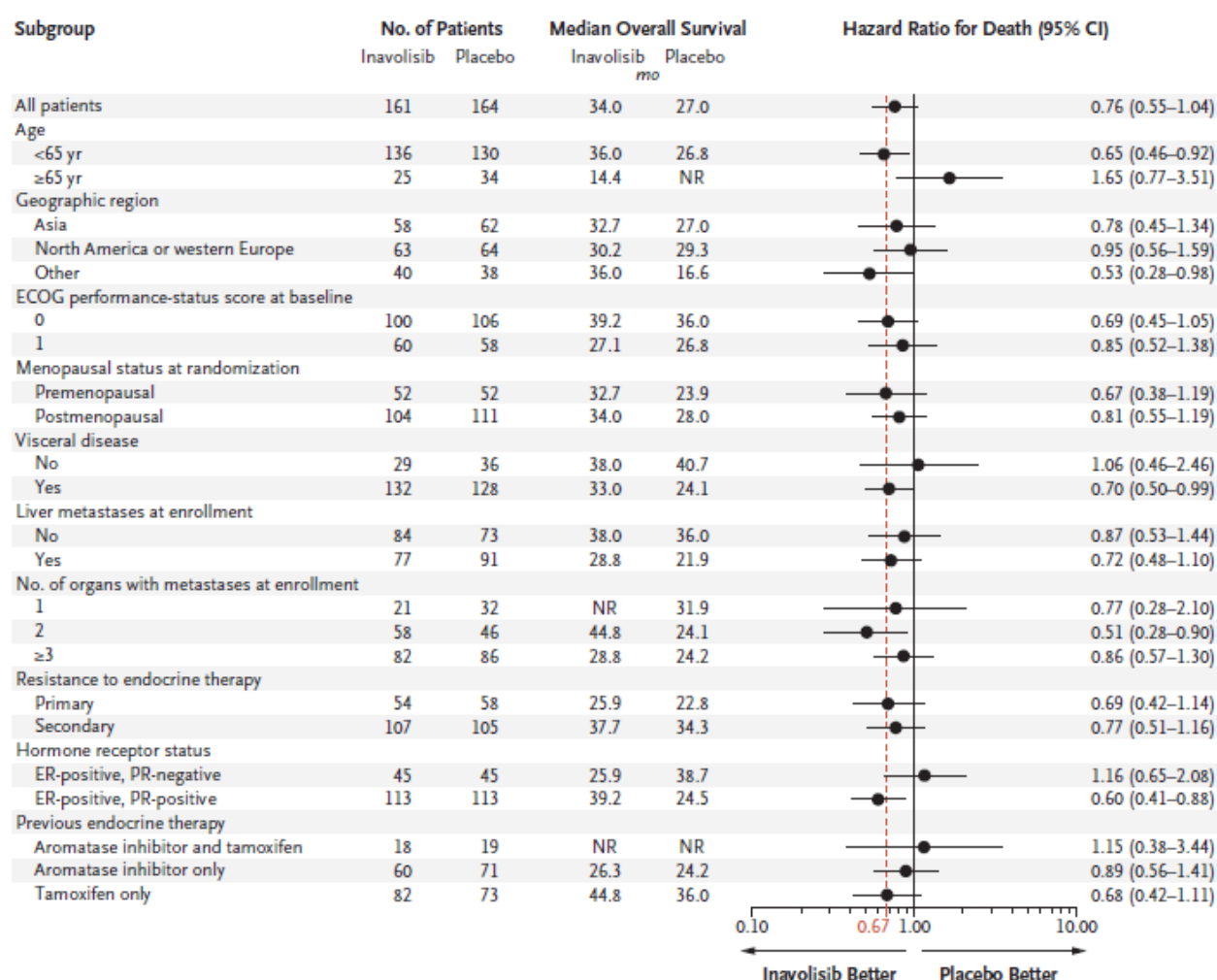
Baseline Risk Factors	Total n	Pbo+Palbo+Fulv			Inavo+Palbo+Fulv			Hazard Ratio	95% Wald CI
		n	Events	Median (MONTHS)	n	Events	Median (MONTHS)		
All Patients	325	164	141	7.3	161	103	17.2	0.48	(0.37, 0.62)
Age group 1 (years)									
< 65	266	130	113	7.3	136	85	18.2	0.43	(0.32, 0.57)
>= 65	59	34	28	8.2	25	18	14.1	0.81	(0.44, 1.46)
Age group 2 (years)									
< 65	266	130	113	7.3	136	85	18.2	0.43	(0.32, 0.57)
65 – 74	47	28	23	11.0	19	14	20.2	0.76	(0.39, 1.50)
>= 75	12	6	5	3.8	6	4	9.1	0.54	(0.14, 2.14)
Sex									
Male	6	1	0	NA	5	3	32.5	>999.99	(0.00, >999.99)
Female	319	163	141	7.3	156	100	16.6	0.48	(0.37, 0.63)
Ethnicity									
HISPANIC OR LATINO	20	10	9	10.2	10	3	24.2	0.35	(0.09, 1.32)
NOT HISPANIC OR LATINO	294	149	128	7.3	145	95	16.6	0.47	(0.36, 0.61)
NOT REPORTED	5	3	3	7.2	2	1	9.0	0.57	(0.05, 6.33)
UNKNOWN	6	2	1	1.6	4	4	6.8	1.97	(0.21, 18.35)
Race									
Asian	124	63	55	7.3	61	39	18.2	0.46	(0.30, 0.70)
Black or African American	2	1	1	16.8	1	1	9.0	>999.99	(0.00, >999.99)
White	191	97	82	7.4	94	60	17.2	0.50	(0.36, 0.70)
Unknown	8	3	3	7.2	5	3	26.6	0.29	(0.05, 1.75)
Region									
ASIA	120	62	55	6.8	58	37	14.8	0.44	(0.29, 0.67)
NORTH AMERICA/WESTERN EUROPE	127	64	55	9.3	63	40	16.6	0.58	(0.39, 0.87)
OTHER	78	38	31	5.9	40	26	25.7	0.43	(0.25, 0.73)
ECOG Performance Status at Baseline									
0	206	106	91	7.4	100	60	20.2	0.43	(0.31, 0.60)
1	118	58	50	7.2	60	43	12.8	0.58	(0.39, 0.88)
Menopausal status at randomization									
NOT POST-MENOPAUSAL	104	52	47	6.4	52	33	20.0	0.38	(0.24, 0.60)
POST-MENOPAUSAL	215	111	94	7.5	104	67	15.0	0.53	(0.39, 0.73)

Figur 13. Progresjonsfri overlevelse for utvalgte subgrupper (kilde: Roche). Datakutt 15.11.24.

Baseline Risk Factors	Total n	Pbo+Palbo+Fulv			Inavo+Palbo+Fulv			Hazard Ratio	95% Wald CI
		n	Events	Median (MONTHS)	n	Events	Median (MONTHS)		
All Patients	325	164	141	7.3	161	103	17.2	0.48	(0.37, 0.62)
Visceral disease (per eCRF)									
N	65	36	27	7.4	29	15	24.3	0.48	(0.25, 0.90)
Y	260	128	114	7.2	132	88	14.8	0.48	(0.36, 0.63)
Liver Metastasis at Enrollment									
N	157	73	55	11.2	84	49	25.7	0.56	(0.38, 0.83)
Y	168	91	86	5.6	77	54	11.3	0.44	(0.31, 0.62)
Number Metastatic Organs at Enrollment									
1	53	32	25	10.1	21	12	20.2	0.50	(0.24, 1.01)
2	104	46	41	7.2	58	33	20.5	0.41	(0.26, 0.66)
>=3	168	86	75	7.3	82	58	14.8	0.53	(0.38, 0.75)
Endocrine Resistance (per eCRF)									
Primary	112	58	55	3.8	54	41	12.8	0.37	(0.24, 0.56)
Secondary	212	105	86	9.7	107	62	20.2	0.52	(0.37, 0.72)
Hormone receptor status									
ER+/PR-	90	45	42	6.5	45	32	12.6	0.41	(0.25, 0.67)
ER+/PR+	226	113	97	7.4	113	69	20.5	0.47	(0.34, 0.64)
Other	9	6	2	NA	3	2	5.7	2.94	(0.40, 21.44)
Prior (neo)-adjuvant endocrine									
Aromatase inhibitor and tamoxifen	37	19	13	14.8	18	9	30.1	0.71	(0.30, 1.67)
Aromatase inhibitor only	131	71	66	6.5	60	45	11.3	0.55	(0.37, 0.80)
Tamoxifen only	155	73	61	7.4	82	48	21.7	0.41	(0.28, 0.60)
Prior (neo)-adjuvant CDK4/6									
N	322	163	140	7.3	159	101	18.2	0.48	(0.37, 0.62)
Y	3	1	1	14.1	2	2	5.5	>999.99	(0.00, >999.99)
Prior (neo)-adjuvant chemotherapy									
N	56	27	21	9.0	29	22	12.6	0.81	(0.44, 1.47)
Y	269	137	120	7.3	132	81	18.2	0.43	(0.32, 0.57)

Figur 14: Progresjonsfri overlevelse for utvalgte subgrupper fortsettelse (kilde: Roche). Datakutt 15.11.24.

Figurene viser antall hendelser for utvalgte variabler i de to gruppene. Figuren viser eventuelle forskjeller i OS-fordeler for intervensjons- eller komparatorgruppen i de ulike subgruppene.



Figur 15. Totaloverlevelse for utvalgte subgrupper (kilde: Roche). Datakutt 15.11.24.

DMPs vurdering

Subgruppeanalyser av PFS viser variasjon i effekt hos noen av de forhåndsdefinerte undergruppene av pasienter i INAVO120, se Figur 13 og Figur 15.

Som beskrevet tidligere i kapittel 3.5.1.1 var median PFS 17,2 måneder i intervensjonsgruppen og 7,3 måneder i komparatorarmen. HR for PFS var 0,48 (95 % KI 0,37-0,62). Basert på resultatene i INAVO120 viser antall hendelser og resultatene for hasard ratio at det er forskjeller i noen av subgruppene. Resultatene fra studien viser at de forhåndsdefinerte subgruppene hadde en HR mellom 0,35 og 0,81 med påfølgende konfidensintervall mellom 0,14-1,62. Bredt konfidensintervall skyldtes hovedsakelig det lave pasienttallet i en subgruppe.

For PFS ble det observert betraktelig bedre effekt av inavolisib i kombinasjon med palbociklib og fulvestrant hos pasienter <65 år sammenlignet med de ≥65 år. Imidlertid er det begrensede data tilgjengelig for pasienter i subgruppen ≥65 år grunnet et lavt antall pasienter, og resultatene må derfor tolkes med varsomhet. I tillegg ble det observert betraktelig kortere median PFS for intervensjonsarmen blant pasienter i regionen Vest-Europa/Nord-Amerika, sammenlignet med pasienter fra regionen «andre land» som blant annet inkluderte land fra Sør-Amerika og Øst-Europa, men samtidig noe lengre median PFS enn regionen Asia. Figur 13 viser at resultatene fra regionen «andre land» skiller seg betraktelig fra de andre to

regionene. Pasientene fra Vest-Europa/Nord-Amerika hadde også betraktelig lengre median PFS i komparatorarmen sammenlignet med de andre geografiske regionene, noe som fremhever forskjellen mellom regionene.

Resultatene for OS viser de samme trendene som for PFS, hvor de samme subgruppene har bedre/dårligere effekt av intervensjonen sammenlignet med komparator (). Som beskrevet i kapittel 3.5.1.3 var median OS for intervensjonsgruppen 34 måneder og 27 måneder for komparatorgruppen. HR var 0,76 (95 % KI: 0,55-1,04). Resultatene fra studien viser at de forhåndsdefinerte subgruppene hadde en HR mellom 0,51-1,65, med påfølgende konfidensintervall mellom 0,28-3,51.

viser økte antall hendelser i noen av subgruppene og ulik lengde på tid før en hendelse inntreffer. I den geografiske regionen Vest-Europa og Nord-Amerika er det imidlertid minimale forskjeller i median OS, hvor intervensjonsgruppen oppnår 30,2 måneder, og komparatorgruppen har 29,3 måneder. I figuren kan det observeres at effekten i intervensjonsgruppen drives av de to andre regionene. EMA har vurdert at det ikke foreligger noe biologisk rasjonale som årsak til en annen effekt hos pasienter fra Nord-Amerika og Vest-Europa, da populasjonen spesifikt er selektert basert på biomarkører (7).

Roche har ikke utført analyser av relativ effekt på subgrupper fordelt på de ulike geografiske regionene, og spesifiserer at INAVO120 ikke hadde tilstrekkelig styrke for å vurdere effekt i disse subgruppene.

De medisinske fagekspertene trekker frem noen subgrupper hvor det kan være forskjell i effekt på PFS og OS hos pasientene. Yngre pasienter forventes å ha bedre effekt sammenlignet med eldre. Pasienter med lunge- og levermetastaser vil også antageligvis ha bedre effekt av intervensjonen. En andel av de eldre pasientene vil sannsynligvis regnes som ikke egnede for behandling med inavolisib på bakgrunn av nedsatt funksjonsstatus og antatt lavere toleranse.

3.5.2 Uønskede medisinske hendelser

Innsendt klinisk dokumentasjon

I INAVO120 ble det rapportert økt forekomst av uønskede hendelser i intervensjonsarmen (se Tabell 16) sammenlignet med komparatorarmen. Det var i tillegg flere pasienter i intervensjonsarmen som fikk dosejustering/avbrudd. Ved analyse av sikkerheten til inavolisib i kombinasjon med palbociklib og fulvestrant i ulike aldersgrupper er det en høyere forekomst av dosejustering/avbrudd hos pasienter ≥ 65 år (79,2 %) sammenlignet med pasienter < 65 år (68,1 %) (8).

Tabell 16. Antall pasienter med utvalgte uønskede hendelser (kilde: Roche).

Uønskede hendelser	Inavolisib (N=161)		Komparator (N=164)	
	Alle grader	Grad 3 og 4	Alle grader	Grad 3 og 4
Nøytropeni, n (%)	147 (91,3)	133 (82,6)	148 (90,8)	131 (80,4)
Trombocytopeni, n (%)	80 (49,7)	22 (13,7)	75 (46,0)	8 (4,9)
Stomatitt og betennelse i slimhinner, n (%)	89 (55,3)	9 (5,6)	47 (28,8)	0
Anemi, n (%)	64 (39,8)	11 (6,8)	62 (38,0)	3 (1,8)
Hyperglykemi, n (%)	102 (63,4)	11 (6,8)	22 (13,5)	0
Diaré, n (%)	84 (52,2)	6 (3,7)	26 (16,0)	0
Kvalme, n (%)	47 (29,2)	0	32 (19,6)	0
Utslett, n (%)	43 (26,7)	0	32 (19,6)	1 (0,6)
Okulær toksisk effekt, n (%)	47 (29,2)	1 (0,6)	26 (16,0)	0

Innsendt helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske modellen inkluderer uønskede hendelser av grad 3 eller høyere (Tabell 17). Roche har inkludert nyttetap som følge av uønskede hendelser i den helseøkonomiske modellen. Dette er drøftet i Kap. 3.5.3. Roche har inkludert kostnader som følge av uønskede hendelser i den helseøkonomiske modellen. Kostnader er presentert i Kap. 3.6.4.

Tabell 17: Behandlingsrelaterte bivirkninger av grad 3+ observert hos mer enn 5 % av pasientene, uavhengig av behandlingsarm.

	Andel pasienter (%)	
	Brukt i Roche sin helseøkonomiske modell	
Bivirkninger	Inavolisib	Komparator
Anemi	6,8 %	3 %
Leukopeni	6,8 %	11 %
Nøytropeni	49,1 %	49,4 %
Trombocytopeni	5 %	1,8 %
Diaré	3,7 %	1,8 %
Redusert nøytrofilantall	36 %	32,9 %
Redusert blodplateantall	8,7 %	3 %
Redusert antall hvite blodceller	13,7 %	11 %
Hyperglykemi	5,6 %	0
Økt alaninaminotransferase	4,3 %	0
Infeksjon	0	0
Hepatobiliær toksisitet	0	0
Forlenget QT-intervall	0	0

DMPs vurdering

EMA har vurdert at sikkerhetsprofilen til inavolisib er akseptabel sett opp mot forventet nytte gjennom prosedyren for innvilgelse av markedsføringstillatelse. Forskjeller mellom intervensjon og komparator i forekomst av bivirkninger med særlig betydning for livskvalitet og/eller ressursbruk, og hvordan dette ivaretas i den helseøkonomiske modellen, er det som er mest relevant for metodevurderingen.

Intervensjonsgruppen demonstrerer jevnt over mer uønskede hendelser sammenlignet med komparator, både totalt sett og i hendelser som inngår i den helseøkonomiske modellen. Imidlertid viser ikke tabellene over samme forekomst av uønskede hendelser. DMP er derfor usikker på andelen pasienter som opplever bivirkningene rapportert i Tabell 17, da det ikke har vært mulig å bekrefte disse tallene på grunn av manglende tilgang til kilden.

Til tross for dette velger DMP å benytte både nyttevektene og oppgitt andel pasienter som opplever bivirkninger, ettersom dette har minimal påvirkning på de endelige resultatene. Det bemerkes at forskjellen i prosentandelen pasienter som opplever bivirkninger i begge behandlingsarmene ikke er så stor, enten man benytter de opprinnelige tallene eller data fra INVAO120. Videre viser EPAR en forskjell i andelen pasienter som opplever de ulike bivirkningene mellom behandlingsarmene som er sammenlignbar med forskjellen mellom behandlingsarmene i modellen. På bakgrunn av dette konkluderer DMP med at det ikke er nødvendig å foreta ytterligere endringer i verken nyttevekter for bivirkninger eller andel pasienter som opplever bivirkninger.

DMPs konklusjon om uønskede medisinske hendelser

DMP legger til grunn det samme som Roche i sin hovedanalyse.

3.5.3 Livskvalitet

Innsendt klinisk dokumentasjon

Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Roche, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet, er vist i Appendiks 2.

Pasientenes HRQoL ble målt i INAVO120-studien ved bruk av EQ-5D-5L-spørreskjemaet. 149 pasienter i intervensjonsarmen og 155 pasienter i komparatorarmen svarte på spørreskjemaet (Tabell 52, appendiks).

Innsendt helseøkonomisk modell

Ved å anvende den norske EQ-5D-5L-tariffen ble EQ-5D-5L-dataene fra INAVO120 konvertert til nytteverdier i henhold til DMPs retningslinjer.

Nytteverdiene som ble samlet inn i INAVO120-studien ble estimert ved hjelp av en lineær mixed effects-modell (LMEM). Modellen inkluderte følgende kovariater: helsetilstand, tid fra randomisering, behandlingsarm, baseline nytteverdi, alder, kjønn, baseline ECOG og stratifiseringsfaktorer i den kliniske studien (dvs. viscerale sykdommer, endokrin-resistensstatus og geografi).

I INAVO120-studien hadde de 133 pasientene som rapporterte EQ-5D-5L-data etter første sykdomsprogresjon lengre median overlevelse etter progresjon (14,4 måneder) sammenlignet med de 33 pasientene som ikke lenger rapporterte EQ-5D-5L-data, med en median overlevelse på 6,2 måneder etter progresjon. Roche viser til at dette indikerer at hvilke data som mangler ikke er tilfeldig, og at pasienter med dårligst prognose har lavere rapporteringsgrad. Selv om responsraten etter progresjon var høy (>80 %), mener Roche at det fortsatt er sannsynlig at HSUV-estimatene for denne helsetilstanden er noe høyere enn det man ville ha observert dersom alle pasientene hadde rapportert data.

Nyttevektene ble justert over tid basert på alder, i samsvar med DMP sine retningslinjer per september 2025.

Nytteverdien for helsestadiet PD2 er basert på et svært lite antall observasjoner fra INAVO120-studien (n=30) og er betydelig høyere enn andre verdier som er brukt i litteraturen. Kliniske eksperter konsultert av Roche bekreftet også at nyttevekten for PD2 virker for høy og anbefalte ikke å bruke den i grunnanalysen. Derfor valgte Roche å søke etter annen litteratur for å finne data for HRQoL i PD2-helsetilstanden, og benytter derfor nyttevekter fra Lloyd et al (2006), da de anser denne som mest passende (9).

I studien av Lloyd et al. utvikler forskerne detaljerte beskrivelser av helsetilstander for metastatisk brystkreft, inkludert progredierende sykdom, basert på litteraturgjennomgang, intervjuer med onkologer og sykepleiere, og fokusgrupper. Disse helsetilstandene ble deretter vurdert av 100 individer fra den generelle britiske befolkningen, 50 % kvinner og 50 % menn, ved hjelp av standard gamble-metoden, som måler hvor stor risiko folk er villige til å akseptere for å oppnå full helse fremfor å leve i en gitt helsetilstand. Dataene ble analysert med en mixed-modell-analyse, som gjorde det mulig å estimere nyttevekt for progredierende sykdom. Blant kvinnelige deltakere ble nyttevekten for progrediert sykdom estimert til 0,505.

Roche har inkludert nyttetap for hver av de uønskede hendelsene i modellen. For de fleste uønskede hendelsene har Roche benyttet et nyttetap på 0,15, med unntak av diaré, hvor nyttetapet er satt til 0,103. Alle nyttevektene er enten hentet direkte fra INAVO120 eller basert på Lloyd et al. Nyttetap for bivirkningene nøyтроpeni og diare har Roche hentet fra Lloyd et al, mens de resterende bivirkningene er basert på INAVO120.

Modellen har tre helsestadier hvor det er benyttet nyttevekter:

1. Livskvalitetsvektorer knyttet til helsetilstanden PFS i modellen, uavhengig av behandling.
2. Livskvalitetsvektorer knyttet til helsetilstanden PD1 i modellen, uavhengig av hvilken behandling som ble gitt i helsetilstanden progresjonsfri sykdom
3. Livskvalitetsvektorer knyttet til helsetilstanden PD2 i modellen, uavhengig av hvilken behandling som ble gitt i helsetilstanden progresjonsfri sykdom

Tabell 18: Nyttevektorer ved bruk av den norske tariffen, for PFS, PD1 og PD2 - sammenslåtte behandlingsarmer, målt i INAVO120 (kilde: Roche).

Progresjonsstatus	Antall observasjoner	Estimert nyttevekt [95% KI]	SE
PFS	2044	0,858 [0,845 – 0,871]	0,007
PD1	278	0,776 [0,759 – 0,794]	0,009
PD2	30	0,765 [0,719 – 0,811]	0,023

Tabell 19: Nyttevektorer ved for PFS, PD1 og PD2 brukt i Roche sin helseøkonomiske modell

Progresjonsstatus	Estimert nyttevekt
PFS	0,858
PD1	0,776
PD2	0,505

DMPs vurdering

Det er en styrke at livskvalitetsdata i modellen (PFS og PD1) er hentet direkte fra INAVO120, den samme kliniske studien som ligger til grunn for dokumentasjon av relativ effekt. Bruk av aldersjustering, EQ-5D-5L, norske tariffen og konvertering er i tråd med DMPs retningslinjer.

For PD2 bruker imidlertid firmaet vignettbaserte nytteverdier fra Lloyd et al på grunn av begrensede data i INAVO120. Studien av Lloyd et al baserer seg på tilfeldig rekrutterte personer fra den britiske befolkningen, som fikk en skriftlig beskrivelse av ulike helsetilstander knyttet til metastatisk brystkreft. Deltakerne skulle forestille seg at de selv befant seg i disse tilstandene i en 3-ukers periode. Det vil si at svarene ikke er basert på pasienter som faktisk opplever tilstanden. Studien er av eldre dato, publisert i 2006, og det inkluderes et lite og geografisk begrenset utvalg av deltakere. I tillegg skiller ikke studien mellom PD1 og PD2 eller senere linjer, samt at nyttevekten for stabil sykdom uten bivirkning blir vurdert til å ha en nyttevekt på 0,715 sammenlignet med INAVO120 som viser en nyttevekt på 0,858 for stabil sykdom. En annen stor begrensning ved studien er at helsetilstandene ble utviklet fra en litteraturgjennomgang og intervjuer med klinikere uten direkte innspill fra pasienter for å validere dem. I tillegg kan den generelle befolkningen, som har liten erfaring med helsetilstandene som vurderes, ha vanskeligheter med å forutse hvordan de ville tilpasse seg den, og som konsekvens vil deres vurdering tendere til å være lavere enn pasientene med tilstanden (10). På grunn av disse metodiske svakhetene og begrenset sammenlignbarhet i resultatene, vurderer DMP at studien ikke er egnet til å brukes som kilde til nyttevektorer for PD2 i den helseøkonomiske analysen.

De medisinske fageksperterne påpeker at det er utfordrende å fastslå funksjonsstatus og livskvalitet for pasienter uten sykdomsprogresjon i både linje 1 og linje 2. De mener imidlertid at dersom pasientene er

progresjonsfrie og har hatt en symptomgivende respons, vil det ikke være noen forskjell mellom de to linjene. Dersom det derimot har vært symptomgivende progresjon fra linje 1 til linje 2, forventes en lavere funksjonsstatus og livskvalitet i linje 2 sammenlignet med linje 1.

Ettersom DMP ikke anser nyttevekten i Roche sin grunnanalyse som egnet, samtidig som nyttevektene fra INAVO120 er i tråd med innspillene fra de medisinske fagekspertene, og det er en metodisk styrke å benytte samme kilde for nyttevektene, velger DMP å benytte en nyttevekt på 0,765 for PD2 fra INAVO120.

Nyttevekter for bivirkninger er hentet fra Lloyd et al, som vurderes av DMP som en ikke egnet kilde å benytte i den helseøkonomiske analysen. Imidlertid velger DMP å beholde nyttevektene for bivirkningene ettersom det har liten betydning på resultater.

Tabell 20: Nyttvekter ved for PFS, PD1 og PD2 som brukes i DMPs hovedanalyse

Progresjonsstatus	Estimert nyttevekt
PFS	0,858
PD1	0,776
PD2	0,765

DMPs konklusjon om livskvalitet

DMP godtar valg av nyttevekter for helsestadiene PFS og PD1, men velger å endre nyttevekten for PD2 fra 0,505 til 0,765, i tråd med studiedata.

3.6 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell

3.6.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

Innsendt dokumentasjon

Legemiddelprisene i Roche sin innsendte grunnanalyse er basert på apotekets maksimale utsalgspris (maksimal AUP) uten merverdiavgift (mva.). Tabellen under oppsummerer forutsetningene Roche har lagt til grunn i sin analyse for beregning av legemiddelkostnad av intervensjonsarmen og komparatorarmen. DMP har oppdatert pakningspriser til dagens gjeldende priser.

Følgende ressursbruk og kostnadselementer ble inkludert for helsetilstandene PFS, PD1 og PD2 som er representert i Roche sin helseøkonomiske modell:

- PFS: Kostnader for legemidler og administrasjon, kostnader knyttet til bivirkninger, og rutinemessig støttebehandling (helsepersonell, sykehuskostnader, oppfølging av behandling). I Roche sin grunnanalyse legges det til grunn at palbociklib vil bli benyttet i både intervensjons- og komparatorarm, men det er også lagt inn kostnadsdata for andre CDK4/6-hemmere (abemaciclib, ribosiclib) i modellen (benyttes av Roche i scenarioanalyser).
- PD1: Kostnader for legemidler i andrelinje etter progresjon, rutinemessig støttebehandling (helsepersonell og bruk av sykehusressurser, oppfølging av behandling).
- PD2: Kostnader for legemidler i tredje og senere linjer etter andre progresjon, rutinemessig støttebehandling (helsepersonell og bruk av sykehusressurser, oppfølging av behandling).

Tabell 22 viser den relative doseintensiteten (RDI) firma har brukt i den helseøkonomiske modellen for hvert legemiddel, og oppsummer kostnadene for hvert legemiddel i hvert behandlingsregime justert for relativ doseintensitet per 28-dagers syklus. Roche har ikke redegjort for hvordan RDI er beregnet. Roche har inkludert legemiddelsvinn.

Inavolisib fås som 3 mg eller 9 mg tabletter, og kommer i pakker a 28 tabletter, noe som samsvarer med antall dager per syklus i modellen. En pakke med palbociklib inneholder 21 tabletter, og gis i 21 dager i løpet av syklusen. Abemaciclib gis to ganger daglig hver dag per syklus, hvor hver pakning inneholder 56 tabletter. Fulvestrant administreres intravenøst en gang per syklus, med en dose på 500 mg per administrasjon. Roche legger til grunn to hetteglass på 250 mg per administrasjon. Roche beregner kostnad per syklus ved å multiplisere prisen for hver pakning og hetteglass med inavolisib, palbociklib, fulvestrant og abemaciclib med RDI.

Tabell 21. Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva. (kilde: Roche). Tabellen er korrigert av DMP.

	Varenummer	Styrke	Pakningsstørrelse	Kostnad per pakning
Inavolisib (Itovebi)	041540	9 mg	28 tabletter	162 209,04
Palbociklib (Ibrance)	566929	125 mg	21 tabletter	18 096,32
Fulvestrant (Fulvestrant Accord)	477731	250 mg	2x 5 ml (ferdigfylt sprøyte) *	2 035,04**
Abemaciclib (Verzenios)	544298	150 mg	56 tabletter	33 999,12
Ribociklib (Kisqali)	539793	200 mg	63 tabletter	42 596,96

* En ferdigfylt sprøyte inneholder 250 mg fulvestrant i 5 ml oppløsning. **Refusjonspris

Tabell 22; Legemiddelkostnad per behandlingssyklus, justert for RDI. Priser med maksimal AUP uten mva (kilde: Roche).

	Dose per adm.	Antall adm. per 28-dagers behandlingssyklus	RDI	Legemiddelkostnad per 28ende dag, RDI-justert
Inavolisib + Palbociklib + fulvestrant				
Inavolisib	9 mg	28	84,35%	136 823*
Palbociklib	125 mg	21	85,22 %	15 422*†
Fulvestrant	500 mg	1	95,63 %	1 946
Palbociklib + fulvestrant				
Palbociklib	125 mg	21	83,17 %	15 051*
Fulvestrant	500 mg	1	93,50 %	1 903
Abemaciklib+ fulvestrant (inngår ikke i Roche sin grunnanalyse)				
Abemaciklib	150 mg	56	100 %	33 999
Fulvestrant	500 mg	1	100 %	2 035
Ribosiklib+ fulvestrant (inngår ikke i Roche sin grunnanalyse)				
Ribosiklib	600 mg	21	100 %	42,5972
Fulvestrant	500 mg	1	100 %	2 035

*inavolisib og palbociklib-kostnadene er basert på 100% RDI i DMPs hovedanalyse, se DMPs vurdering nedenfor.

† Legemiddelkostnad for palbociklib er korrigert av DMP i henhold til legemiddelsøk.

DMPs vurdering

I INAVO120-studien ble det gjennomført dosereduksjon og behandlingspauser for inavolisib, for å håndtere bivirkninger. Ved behov for dosereduksjon (fra 9 mg) reduseres dosen først til 6 mg daglig (2 tabletter av 3 mg), deretter til 3 mg daglig dersom behov for ytterligere reduksjon. Dersom pasienten fortsatt opplever spesifikke legemiddelrelaterte bivirkninger etter andre dosereduksjon, bør behandlingen seponeres. Prisen Roche har lagt til grunn for inavolisib er prisen per pakning med 9 mg. Prisen per pakning med 9 mg inavolisib er 162 209 NOK, mens prisen per pakning med 3 mg inavolisib er 81 119 NOK (maksimal AUP ekskludert merverdiavgift). For pasienter som får en dosereduksjon, bør prisen for 3 mg brukes fremfor prisen for 9 mg ettersom tablettene ikke kan deles. Dosereduksjon til 6 mg vil resultere i en tilsvarende pris per dose som ved 9 mg, mens dosereduksjon til 3 mg vil resultere i lavere pris per dose. Behov for ny styrke ved dosereduksjoner kan også føre til økte kostnader relatert til svinn. Ettersom det ikke er mulig å inkludere i modellen at enkelte pasienter får 3 mg-pakning fremfor 9 mg-pakning, velger DMP å beholde kostnaden for inavolisib basert på 9 mg-pakning. Denne modelleringen vil imidlertid undervurdere legemiddelkostnadene, og DMP velger derfor som en pragmatisk løsning å øke RDI fra 84,35 % til 100 % for inavolisib.

Som tidligere beskrevet, legger DMP til grunn anbudsvinner blant CDK4/6-hemmerene (abemaciklib) i komparatorarmen, heller enn palbociklib, ved beregning av legemiddelkostnader. Roche har inkludert kostnadsdata for abemaciklib i den innsendte modellen, og har lagt inn en antakelse om 100 % RDI. Roche antar samtidig en RDI for palbociklib i intervensjonsarmen på 85,22%, basert på data fra INAVO120. DMP mener det ikke er grunnlag for å anta vesentlig forskjellig RDI for de to CDK4/6-hemmerene som inngår i intervensjons- og komparatorarm. I tillegg gjelder det for begge legemidlene at dosereduksjon medfører behov for ny pakning av annen styrke, til samme pakningspris som standard dosering (og dermed ikke

reduisert kostnad, men snarere mulighet for høyere kostnader totalt sett grunnet svinn). For å sikre konsistens i analysen oppjusteres derfor RDI for palbociklib i intervensjonsarmen til 100 %, tilsvarende RDI lagt til grunn for abemaciklib, slik at CDK4/6-behandlingen har samme RDI i begge behandlingsarmene. DMP aksepterer ellers kostnadsberegningen for legemidlene utført av Roche.

Det er flere av legemidlene i tabellen som har konfidensielle, fremforhandlede priser som avviker fra de som er presentert i Tabell 21. Resultater med konfidensielle priser er i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

DMPs konklusjon om legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

DMP legger til grunn abemaciklib ved beregning av kostnader i komparatorarmen. DMP endrer RDI for inavolisib fra 84,35 % til 100 %, og fra 85 %/83 % til 100 % for CDK4/6-hemmere, for å hensynta at dosereduksjoner med gjeldende pakningspriser ikke nødvendigvis gir reduserte kostnader, og for konsistens mellom armene. I tillegg oppdaterer DMP enhetskostnaden for palbociklib til korrekt nivå.

3.6.2 Andre relevante legemiddelkostnader

Kostnader for behandling etter progresjon**Innsendt dokumentasjon**

Roche tar i sin modell utgangspunkt i konsultasjon med en klinisk ekspert, og antar påfølgende behandling som vist i Tabell 25 og Tabell 27. Roche beregner kostnader basert på legemiddelkostnadene som er presentert i Tabell 23, samt dosering fra SPC og metodebok.no.

Roche påpeker at det er utfordrende å beregne kostnadene for kjemoterapi, da valget av kjemoterapiregime for metastatisk brystkreft er en kompleks prosess med flere tilgjengelige alternativer. Valget av behandling avhenger av en rekke faktorer, inkludert pasientens tidligere behandlingshistorikk og deres generelle helsetilstand. For å beregne kostnader for kjemoterapi benytter Roche en gjennomsnittspris av kjemoterapiene fra INAVO120.

Legemiddelkostnader, administrasjonskostnader og totale behandlingskostnader per måned ved behandling med en CDK4/6-hemmer er som angitt i tabellen under. De månedlige behandlingskostnadene i Tabell 24 multipliseres med prosentene vist i Tabell 25 og Tabell 27 for å beregne behandlingskostnaden per modellsyklus for behandlingsregime mottatt i 1L (Tabell 26) og 2L (Tabell 28), henholdsvis.

Tabell 23: Kostnader relatert til etterfølgende behandling (kilde: Roche).

	Varenummer	Styrke	Paknings- størrelse	Maksimal AUP /refusjonspris uten MVA, per pakning
Piqray (alpelisib)	462429	150 mg 300 mg/dag kontinuerlig	Blisterpakning 56 stk	42 389,28
Aromasin (eksemestan)	161547	25 mg Anbefalt dose er én tablett (25 mg) én gang daglig, helst etter et måltid, inntil progresjon.	Blisterpakning 100 stk	1 222,08
Femar (letrozol)	184275	2,5 mg Anbefalt dose av Femar er 2,5 mg én gang daglig.	Blisterpakning 100 stk	879,60
Arimidex (anastrozol)	549975	1 mg Den anbefalte dosen av anastrozol til voksne inkludert eldre er én 1 mg tablett daglig	Blisterpakning 98 stk	1 029,68
Ecansya (kapecitabin)	123487	500 mg	120 tabletter	1 754,56
Halaven (eribulin)	029429	0,44 mg/ml Anbefalt dose av eribulin som bruksferdig oppløsning er 1,23 mg/m ² som skal gis intravenøst over 2 til 5 minutter på dag 1 og 8 i hver 21 dagers syklus	2 ml	3 251,84

Tabell 24: Kostnad relatert til post-progresjon - Legemiddelkostnad, administrasjonskostnad og totale behandlingskostnader per måned (Kilde: Roche)

Behandling	Legemiddelkostnad per måned	Administrasjonskostnad per måned	Totale kostnader per behandling per måned
Aromataseinhibitor (anastrozol, eksemestan eller letrozol) + alpelisib			
Aromatasehemmer	319,86	Oral, ingen tilleggskostnader	46 403
Alpelisib	46 083,20		
AI			
Aromasin (eksemestan)	372,00	Oral, ingen tilleggskostnader	320
Femar (letrozol)	267,75		
Arimidex (anastrozol)	319,83		
Gjennomsnittlig kostnad AI	319,86		
Kjemoterapi			
Ecansya (kapecitabin)	2 296,58	0	15 211
Halaven (eribulin)	22 663,94	5,525.00	
Gjennomsnitt kjemoterapi	12 480,26	2 731,12	
AI + CDK4/6i			
Aromatasehemmer	319,86	Oral, ingen tilleggskostnader	36 042
Palbociklib	23 895,40		
Abemaciklib	36 961,77		
Ribosiklib	46 309,02		
Gjennomsnitt CDK4/6-hemmere	35 722,06		

Post-progresjonskostnader i PD1

Roche sitt valg av behandlingsregime som gis etter sykdomsprogresjon er basert på innspill fra kliniske fageksperter de har konsultert. Roche mener at for pasienter med en PIK3CA-mutasjon som opplever progresjon på førstelinjebehandling med en CDK4/6-hemmer i kombinasjon med fulvestrant (med eller uten inavolisib), er AI + alpelisib den vanligste andrelinjebehandlingen. Noen pasienter vil også motta AI-monoterapi eller kjemoterapi.

Tabell 25: Behandling etter progresjon – fordeling av pasienter som mottar de ulike behandlingsregimene per behandlingsarm, blant dem som mottar påfølgende behandling i andre linje etter progresjon i første linje.

Behandlingsregime	Inavolisib + palbociklib + fulvestrant	Palbociklib + fulvestrant	Abemaciklib + fulvestrant
Aromatasehemmer (anastrozole, exemestane or letrozole) + alpelisib	75 %	75 %	75 %
AI monoterapi	5 %	15 %	7,5 %
Kjemoterapi	15 %	5 %	17,5 %
AI + CDK4/6i	5 %	5 %	0 %

Tabell 26: PD1: Kostnad for behandling etter progresjon per modellsyklus basert på behandlingsregime mottatt i førstelinje (kilde: Roche).

Legemiddelregime i 1L	Estimert post progresjon kostnad per en ukes modellsyklus (NOK)
Inavolisib + palbociklib + fulvestrant	8 948
Palbociklib + fulvestrant	8 605
Abemaciklib + fulvestrant	8 623

Post-progresjonskostnader i PD2

Roche påpeker at for pasienter som opplever progresjon etter andrelinjebehandling, brukes kombinasjonen av en AI og alpelisib sjeldnere, ettersom dette ofte er behandlingen som gis i andrelinje. I tredjelinje er kjemoterapi det primære behandlingsalternativet.

Tabell 27: Behandling etter progresjon - fordeling av pasienter som mottar de ulike behandlingsregimene per behandlingsarm, blant dem som mottar påfølgende behandling i tredje linje etter progresjon i andre linje

Behandlingsregime	Inavolisib + palbociklib + fulvestrant	Palbociklib + fulvestrant	Abemaciklib + fulvestrant
Aromatasehemmer (anastrozole, exemestane or letrozole) + alpelisib	25 %	25 %	25 %
AI monoterapi	1 %	1 %	1 %
Kjemoterapi	54 %	54 %	74 %
AI + CDK4/6i	20 %	20 %	0 %

Tabell 28: PD2: Kostnad for behandling etter progresjon per modellsyklus basert på behandlingsregime mottatt i førstelinje (kilde: Roche)

Legemiddelregime i 1L	Estimert kostnad per en ukes modellsyklus (NOK)
Inavolisib + palbociklib + fulvestrant	6 219
Palbociklib + fulvestrant	6 219
Abemaciklib + fulvestrant	5 263

DMPs vurdering

Fordelingen av påfølgende behandling som er inkludert i Roche sin grunnanalyse er basert på innspill fra kliniske fageksperter Roche har konsultert. DMP har vurdert påfølgende behandling i Kapittel 3.3.3 og 3.4.3, og har valgt å anvende fordelingen av påfølgende behandling basert på innspill fra de rekrutterte medisinske fagekspertene ettersom dette reflekterer norsk klinisk praksis. DMP velger samtidig å inkludere fordelingen i Roche sin grunnanalyse for komparatorarmen i en scenarioanalyse.

Roche antar i modellen at alle pasienter som progredierer får påfølgende behandling. I INAVO120 oppgis det imidlertid at ikke alle progredierende pasienter mottar påfølgende behandling. Derfor endrer DMP andelen pasienter som mottar påfølgende behandling i PD1 (andrelinje) og PD2 (tredjelinje) til fordelingen som er angitt i INAVO120.

Fordelingen av behandlingsregimene for pasientene som mottar påfølgende behandling i PD2 (tredjelinje) har imidlertid minimal betydning for resultatene, og derfor gjør ikke DMP noen endringer i fordelingen av de påfølgende behandlingsregimene i PD2.

Tabell 29 Behandling etter progresjon – andel pasienter per arm som får de ulike behandlingene i 2.linje etter progresjon i 1.linje basert på innspill fra de rekrutterte medisinske fageksperter

Behandlingsregime	Inavolisib + palbociklib + fulvestrant	Palbociklib + fulvestrant
Aromatasehemmer (anastrozol, eksemestan eller letrozol) + alpelisib	5 %	50 %
AI monoterapi	5 %	5 %
Kjemoterapi	65 %	20 %
AI + CDK4/6i	15 %	5 %
ADC (Enhertu)	5 %	5 %
AI + evorolimus	5 %	15 %

ADC (Enhertu) administreres intravenøst, og DMP har derfor inkludert kostnader for intravenøs administrasjon, samt pasientreise og fritid. Den totale kostnader per måned for ADC, hvor Enhertu er lagt til grunn, som inkluderer legemiddel, administrasjon, pasientreise og fritid, er på omtrent 95 000 NOK. Ved endring av fordeling av påfølgende behandling, samt inkludering av ADC og AI + evorolimus er den

estimerte kostnaden for påfølgende behandling per modell syklus på cirka 3 300 NOK i PD1 og 1900 NOK for PD2 i intervensjonsarm, og 5 700 NOK for PD1 og 1 800 NOK for PD2 i komparatorarmen, se Tabell 30 og Tabell 31.

Tabell 30: PD1: Kostnad for behandling etter progresjon per modellsyklus basert på behandlingsregime mottatt i førstelinje. DMPs hovedanalyse.

Legemiddelregime i 1L	Estimert post progresjon kostnad per modell syklus (NOK)
Inavolisib + palbociklib + fulvestrant	3 334
Abemaciklib + fulvestrant	5 665

Tabell 31: PD2: Kostnad for behandling etter progresjon per modellsyklus basert på behandlingsregime mottatt i førstelinje. DMPs hovedanalyse

Legemiddelregime i 1L	Estimert post progresjon kostnad per modell syklus (NOK)
Inavolisib + palbociklib + fulvestrant	1 866
Abemaciklib + fulvestrant	1 789

DMPs konklusjon om andre relevante legemiddelkostnader

DMP endrer fordelingen av påfølgende behandling til fordelingen de rekrutterte medisinske fagekspertene har gitt innspill på for PD1. DMP inkluderer også ADC og AI + evorolimus som påfølgende behandling i PD1. Andel pasienter som mottar påfølgende behandling endres til andelen oppgitt i INAVO120. DMP inkluderer også en scenarioanalyse med fordelingen fra Roche sin grunnanalyse for komparatorarmen.

3.6.3 Administrasjonskostnader

Innsendt dokumentasjon

Kostnadene Roche har inkludert i analysen knyttet til legemiddeladministrasjon, bestemmes av administrasjonsformen, enten intramuskulær injeksjon eller som en oral tablett. For oral administrasjon antar Roche ingen administrasjonskostnad i modellen.

Roche antar at kostnaden for administrering av fulvestrant tilsvarer prisen for intramuskulær injeksjon (IM) oppgitt i DMPs enhetskostnadsdatabase. For påfølgende behandling inkluderes kjemoterapi, som administreres intravenøst. Kostnaden for IV er inkludert av Roche i en gjennomsnittspris for kjemoterapi.

DMPs vurdering

DMP vurderer Roche sine kostnader knyttet administrering av legemidler som rimelige.

Tabell 32: Administrasjonskostnader i DMPs grunnanalyse

	Administrasjonskostnad per behandlingssyklus (NOK)
Administrasjonskostnad ved peroral behandling	0
Administrasjonskostnad ved IV-behandling	3 665
Administrasjonskostnad ved IM-behandling	280,80

DMPs konklusjon om administrasjonskostnader

DMP legger til grunn det samme som Roche, men inkluderer kostnad for IV knyttet til ADC.

3.6.4 Kostnader ved uønskede hendelser

Innsendt dokumentasjon

Kostnaden per pasient knyttet til hver bivirkning ble estimert ved å multiplisere enhetskostnadene med sannsynligheten for å oppleve bivirkningen, som ble beregnet som antall pasienter som opplevde bivirkningen per behandlingsarm delt på utvalgsstørrelsen for pasientene. Kostnadene per bivirkning per pasient ble deretter summert for å generere de totale kostnadene knyttet til bivirkninger for hver behandlingsarm. Kostnadene for bivirkninger ble lagt inn som en engangskostnad i modellen. Roche oppgir at enhetskostnadene for hver bivirkning er basert på innspill fra medisinske fageksperter. Fagekspertene meddelte at estimatene var usikre. Bivirkninger som følge av behandling med CDK4/6-hemmere ble undersøkt ved hjelp av en blodprøve og håndtert med dosejustering. Det er satt en enhetskostnad på 151 NOK for de fleste av bivirkningene, hvor Roche antar disse bivirkningene håndteres ved dosereduksjon og blodprøve. Fire uønskede hendelser har en annen enhetskostnad.

Tabell 33: Kostnader relatert til bivirkninger, NOK (kilde: Roche)

	Intervensjon	Komparator
Totale kostnader for bivirkninger per pasient	318,52	169,19

Tabell 34: Ressursbruk relatert til bivirkninger, NOK (kilde: Roche)

Uønskede hendelser	Ressursbruk	Enhetskostnad
Anemi, Leukopeni, Neutropeni, Trombocytopeni, Reduksjon i nøytrofile granulocytter, Reduksjon i blodplater, Reduksjon i hvite blodlegemer, Økning i alaninaminotransferase, Hepatobiliær toksisitet	Dosereduksjon og blodprøve	151
Diare	Loperamid + én konsultasjon hos spesialist (onkolog)	1 283
Hyperglykemi	Konsultasjon hos spesialist (onkolog) og for 10 % konsultasjon hos fastlege	1 324
Infeksjon	Sykehusinnleggelse i 2 dager	44 778
Forlengelse av QT intervall	Én konsultasjon hos spesialist (onkolog)	1 223

DMPs vurdering

DMP er kritisk til at kostnadsestimatene for de fleste bivirkningene kun omfatter blodprøver og eventuell dosereduksjon. Med utgangspunkt i tidligere vurderinger, hvor flere av de samme bivirkningene er inkludert, er kostnadene høyere for hver bivirkning. Endring av kostnadene har imidlertid liten innvirkning på IKER og DMP beholder derfor Roche sine enhetskostnader for bivirkninger.

DMP har ikke tilgang til kildene for andel pasienter som opplever hvilke bivirkninger. DMP får derfor ikke vurdert andelen pasienter som opplever bivirkninger av grad 3 eller høyere. Imidlertid velger DMP å beholde andelen pasienter som opplever bivirkninger, ettersom det har liten betydning på resultater.

DMPs konklusjon om kostnader ved uønskede hendelser

DMP legger til grunn de samme enhetskostnadene for bivirkninger som i Roche sin grunnanalyse.

3.6.5 Kostnader forbundet med helsestadier i helseøkonomiske modell

Innsendt dokumentasjon

Tabell 35: Supportive care kostnader og ukentlige kostnader for ressursbruk (kilde: Roche)

	Ressursbruk for PFS	Ressursbruk for PD1 (første progresjon)	Ressursbruk for PD2 (andre progresjon og videre)	Enhetskostnad (NOK)
Gjennomsnittlig antall per pasient per år				
Fastlegebesøk	2 ganger			1 010,88
Spesialist/onkologbesøk	4 ganger på 30-45 min per gang			1 223,04
Spesialistsykepleier	2 ganger på 10 min			719,68
- Besøk	10 ganger på 10 min			
- Telefon				
CT-scan	4 ganger (hver tredje måned)			1 362,84
MR	4 ganger (hver tredje måned) Ikke alle får både MR og CT scan (antar 40%)			1 255,94
Blodprøve (fullstendig blodtelling) inkludert metabolsk panel	8 ganger (Klinisk ekspert: månedlig de første 6 månedene under CDK4/6, deretter hver 2.-3.måned)	12 ganger (Klinisk ekspert: Høyst avhengig av valgt behandling, men i gjennomsnitt omtrent månedlig)	15 ganger (Klinisk ekspert: Ofte under kjemoterapi. Kan variere fra månedlig til hyppigere. Foreslår 15 ganger i året)	150,80
Sykehusinnleggelser grunnet bivirkninger i 2L/3L-setting	N/A	0,2 sykehusinnleggelse per pasient år på gjennomsnittlig 7 dager	0,4 sykehusinnleggelse per pasient år på gjennomsnittlig 7 dager	156 723,84
Oppfølgingskostnader per en ukens modellsyklus (NOK)				
PFS: Progresjonsfri overlevelse i 1L				318,50
PD1: Første progredierte sykdom (progredierte til 2L)				2 011,32
PD2: Andre progredierte sykdom (progredierte til 3L)				2 488,54

DMPs vurdering

DMP vurderer Roche sitt valg av kostnader av medisinsk ressursbruk som plausible, og det samsvarer med tidligere vurderinger.

DMPs konklusjon om kostnader forbundet med helsestadier

DMP legger til grunn de samme kostnadene av medisinsk ressursbruk som i Roche sin grunnanalyse.

3.6.6 Øvrige kostnader

Innsendt dokumentasjon

Diagnostisk testing

Roche har ikke inkludert kostnaden for diagnostisk testing i modellen, basert på tilbakemeldinger fra kliniske eksperter om at PIK3CA-testing allerede er en etablert del av diagnostikk i norsk klinisk praksis. Basert på dette mener Roche at godkjenningen av inavolisib kun vil flytte denne testingen fra andrelinje til førstelinje, og vil ikke introdusere en ny kostnad.

Kostnader knyttet til livets slutfase

Roche inkluderer kostnader knyttet til livets slutfase i modellen for å ta hensyn til de økte kostnadene som påløper for pasienter i de siste stadiene før døden. Kostnadene er beregnet som en engangskostnad på 74 551,36 NOK og justert med KPI (2024–juli 2025).

DMPs vurdering

DMP vurderer det som rimelig at Roche ikke inkluderer kostnaden for diagnostisk testing i modellen. I tillegg er dette i tråd med DMPs metodevurdering ID2019_070. Videre vurderer DMP kostnadene knyttet til livets slutfase som i tråd med DMP sin enhetsdatabase.

DMPs konklusjon om øvrige kostnader

DMP legger til grunn det samme som Roche.

4. Analyseresultater

4.1 Kostnad-per-QALY analyse

Her presenteres resultater basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater med konfidensielle priser er i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

4.1.1 Firmaets grunnanalyse

Tabell 36: Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Intervensjonsarmen	Komparatorarmen	Differanse
Kostnader ved PFS	4 118 531	284 370	3 834 161
Kostnader ved PD1	213 888	341 284	-127 396
Kostnader ved PD2	291 698	526 281	-234 583
Totale kostnader (NOK)	4 690 154	1 219 259	3 470 895
PFS	2,053	1,014	1,040
PD1	0,290	0,478	-0,188
PD2	0,325	0,587	-0,262
Totale QALYs	2,663	2,074	0,589
PFS	2,388	1,179	1,208
PD1	0,374	0,616	-0,242
PD2	0,642	1,158	-0,516
Totale leveår	3,404	2,954	0,450
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	7 717 504		
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	5 893 544		

4.1.2 DMPs hovedanalyse

Basert på DMPs vurderinger i kapitlene over har DMP gjort en egen hovedanalyse. Forutsetningene er som i Roche sin analyse bortsett fra følgende:

- Alder endres fra 54 år til alder forventet blant norske pasienter (59 år)
- Framskrivning av TTOT i begge behandlingsarmer endres fra gamma til log-logistisk
- Antar at anbudsvinner blant CDK4/6-hemmer benyttes blant majoriteten av pasientene og endrer fra palbociklib til abemaciklib i komparatorarmen (kun for beregning av kostnader).
- Framskrivning av PFS1 i begge behandlingsarmer endres fra log-logistisk til generalisert gamma
- Framskrivning av PFS2 i begge behandlingsarmer endres fra gamma til log-logistisk
- Nyttvekt for PD2 endres fra 0,505 til 0,765, i tråd med studiedata
- Endrer til gjeldende pris per pakke for palbociklib
- RDI for inavolisib endres fra 84,35 % til 100 % for å hensynta at dosereduksjoner, med gjeldende pakningspriser, ikke nødvendigvis gir reduserte kostnader
- RDI for palbociklib endres fra 83,17 % til 100 % for å hensynta at dosereduksjoner, med gjeldende pakningspriser, ikke nødvendigvis gir reduserte kostnader, samt for konsistens med RDI lagt til grunn for abemaciklib
- Andel pasienter som mottar påfølgende behandling endres fra 100 % til 75 %.

- Fordeling av påfølgende behandling, inkludert sammensetningen av de ulike behandlingsalternativene i PD1, endres fra innspill fra klinikere konsultert av Roche, til innspill fra medisinske fageksperter rekruttert av RHFene til oppdraget.

I tabellen under presenteres effekten av de ulike endringene DMP har gjort med utgangspunkt i Roche sin grunnanalyse. Effekten av de ulike endringene presenteres enkeltvis, ikke aggregert. Endring i de ulike forutsetningene kan påvirke hverandre i samme retning eller motvirke hverandre. Det er dermed ikke mulig å summere alle endringene i tabellen under.

Tabell 37. Enkeltvis virkning på inkrementelle QALYs, inkrementelle kostnader og IKER av endringene DMP gjør i Roche sin grunnanalyse, som inngår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

Forutsetning	Roche sin grunnanalyse	DMPs hovedanalyse	Begrunnet i kapittel	Δ QALY, Δ Kostnader (± endring)	IKER (± endring) (NOK)
Resultat i Roche sin grunnanalyse				Δ QALY: 0,589 Δ Kostnader: 3 470 895	5 893 544
Alder	54	59	3.2.4	0,596 (+0,007) 3 470 895 (0)	5 827 942 (-65 603)
Framskrivning av TTOT i begge behandlingsarmene	Gamma	Log-logistisk	3.3.3 og 3.4.3	0,589 (+0) 4 084 955 (+614 060)	6 936 212 (+1 042 667)
Endring av komparatorarm	Palbociklib	Abemaciklib	3.4.3	0,587 (-0,002) 3 324 809 (-146 086)	5 663 112 (-230 432)
Framskrivning av PFS1 i begge behandlingsarmene	Log-logistisk	Generalisert gamma	3.5.1.1	0,537 (-0,052) 3 551 402 (+80 507)	6 612 618 (+719 073)
Framskrivning av PFS2 i begge behandlingsarmer	Gamma	Log-logistisk	3.5.1.2	0,558 (-0,031) 3 460 950 (-9 945)	6 205 378 (+ 311 834)
Nyttevekt for PD2	0,505	0,765	3.5.3	0,454 (-0,135) 3 470 895 (0)	7 643 429 (+1 749 885)
Kostnad for palbociklib	27 474,7	22 620,4	3.6.1	0,589 (+0) 3 428 103 (-42 792)	5 820 883 (-72 661)
RDI inavolisib	84,35 %	100 %	3.6.2	0,589 (0) 3 934 897 (+464 002)	6 681 415 (+650 000)

RDI palbociklib i komparatorarmen	83,17 %	100 %	3.6.2	0,589 (0) 3 553 548 (+82 653)	6 033 888 (+140 344)
Andel pasienter som mottar påfølgende behandling	Alle pasienter som progredierer, mottar påfølgende behandling	Andel pasienter fra INAVO120 som mottar påfølgende behandling	3.6.2	0,589 (0) 3 241 235 (-229 660)	5 818 820 (-74 724)
Behandlingsregime og fordeling av påfølgende behandling i PD1	Innspill fra klinikere rekruttert av Roche	Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert av DMP	3.6.3	0,589 (0) 3 403 561 (-67 334)	5 779 211 (-114 333)

Resultater fra DMPs hovedanalyse:

Tabell 38. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Intervensjon	Komparator	Differanse
Kostnader ved PFS	5 073 785	574 435	4 499 350
Kostnader ved PD1	201 924	359 135	-157 211
Kostnader ved PD2	256 383	390 970	-134 587
Totale kostnader (NOK)	5 598 130	1 391 184	4 206 266
PFS	1,913	1,019	0,894
PD1	0,497	0,635	-0,138
PD2	0,439	0,751	-0,312
Totale QALYs	2,844	2,402	0,441
PFS	2,207	1,179	1,029
PD1	0,632	0,808	-0,176
PD2	0,564	0,967	-0,402
Totale leveår	3,404	2,954	0,450
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	9 352 594		
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	9 534 062		

4.1.3 Analyser av usikkerhet

Scenarioanalyser

DMP ønsker å belyse usikkerhet knyttet til forutsetningene i analysen av kostnadseffektivitet som kan tenkes å ha betydning for beslutningen om inavolisib i kombinasjon med CDK4/6-hemmer (palbociklib) og fulvestrant skal innføres eller ikke. I tabellene under presenteres ulike plausible scenarioanalyser knyttet til DMPs hovedanalyse, og sensitivitetsanalyser for å vise hvordan resultatene varierer under ulike forutsetninger. Dette er scenarioer som representerer alternative, godt mulige varianter for aktuelle antagelser.

Tabell 39: Scenarioanalyser på DMPs hovedanalyse basert på maksimal AUP uten mva.

	Parameter/ forutsetning	DMPs hovedanalyse	Scenario- analyse	Δ QALY, Δ Kostnader ($\pm$ endring fra hovedanalyse)	IKER ($\pm$ endring fra hovedanalyse) (NOK)
Resultat i DMPs hovedanalyse				Δ QALY: 0,441 Δ Kostnader: 4 206 266	9 534 062
1	Påfølgende behandling i PD1	Type behandling og andel pasienter som mottar påfølgende behandling basert på innspill fra medisinske fagekspertene	DMP sin hovedanalyse i intervensjonsarmen og Roche sin grunnanalyse i komparatorarmen	0,441 (0) 4 205 258 (-1 008)	9 531 779 (-2 283)
2	Framskrivning av OS i komparatorarm	Gamma	Weibull	0,483 (+0,042) 4 228 736 (+22 470)	8 752 986 (-781 076)
3	Framskrivning av PFS1 i intervensjonsarm	Generalisert gamma	Log-logistisk	0,456 (+0,015) 4 608 316 (+402 050)	10 102 117 (+568 055)
4	TTOT for inavolisib, palbociklib fulvestrant	TTOT ulik for inavolisib, palbociklib fulvestrant	TTOT for inavolisib, palbociklib og fulvestrant settes lik, i begge behandlingsarmer	0,441 (0) 4 207 617 (+1 351)	9 537 124 (+3 062)
5	Nyttevekt for PD1 og PD2	Ulike nyttevekter brukes for PD1 og PD2	En gjennomsnittlig nyttevekt av PD1 og PD2 på 0,7705, brukes for både PD1 og PD2	0,440 (-0,001) 4 206 266 (0)	9 561 607 (+27 545)
6	Nyttevekt for PD2	0,765	0,6885	0,472 (+0,031) 4 206 266 (0)	8 903 437 (-630 625)

Beskrivelse av scenarioanalyser:**Scenario 1: Endring av type og fordeling av påfølgende behandling i PD1**

I hovedanalysen brukes type og fordelingen av påfølgende behandling basert på innspill fra de medisinske fagekspertene. En scenarioanalyse tester type og fordelingen for komparatorarmen basert på Roche sin grunnanalyse. Dette vil vise hvordan kostnadene og effekten av påfølgende behandling påvirkes av ulike antagelser om både type påfølgende behandling og fordeling. Dette scenarioet fører til en ubetydelig økning.

Scenario 2: Alternativ framskrivningsmodell for OS i komparatorarmen

I hovedanalysen brukes gamma for framskrivning av OS i komparatorarmen. Scenarioanalysen tester effekten av å bruke Weibull, ettersom Weibull har en god matematisk tilpasning samt en god visuell tilpasning. Dette scenarioet øker QALY med 0,042 og kostnaden med cirka 22 000 NOK. Dette reduserer IKER med cirka 780 000 NOK.

Scenario 3: Alternativ framskrivningsmodell for PFS1 i intervensjonsarmen

I hovedanalysen brukes generalisert gamma for PFS1 i intervensjonsarmen. Scenarioanalysen tester effekten av å bruke log-logistisk, ettersom log-logistisk er den modellen med best

matematisk tilpasning. Dette scenarioet øker QALY med 0,015 og øker kostnaden med cirka 400 000 NOK. Dette øker IKER med cirka 570 000 NOK.

Scenario 4: Endring av TTOT

I hovedanalysen brukes TTOT fra grunnanalysen, hvor hver av armene har ulik TTOT. Det er ikke mulighet for å endre til TTD fremfor TTOT i modellen, og DMP velger derfor å inkludere et scenario som tester lik TTOT mellom behandlingene i begge behandlingsarmer, for å vise at det har liten innvirkning på resultatene. Denne analysen fører til en ubetydelig økning.

Scenario 5: Endring av nyttevekt for PD1 og PD2

I hovedanalysen brukes ulike nyttevekter for PD1 og PD2. Ettersom DMP vurderer innføringen av en fjerde helsetilstand som unødvendig, samtidig som PD1/PD2 tilstandene anses å modelleres unøyaktig, har DMP valgt å inkludere en sensitivitetsanalyse der de samme nyttevektene blir brukt på tvers av PD-tilstander for å se innvirkning på IKER. Dette scenarioet fører til en ubetydelig økning.

Scenario 6: Endring av nyttevekt for PD2

I hovedanalysen brukes en nyttevekt på 0,765. Scenarioanalysen tester effekten av å redusere nyttevekten i PD2 med 10 %. Dette scenarioet øker QALY med 0,031, og reduserer IKER med 630 000 NOK.

4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorlighetsgraden av den aktuelle tilstanden.

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

Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet.

DMP benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter behandlet med fulvestrant i kombinasjon med CDK4/6 hemmer. DMPs 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, sammenlignet med normalbefolkningen. DMP legger til grunn de dødelighetsdata og normtall som ligger tilgjengelig på DMP.no i beregning av alvorlighet. I beregningen av APT bruker DMP 59 år som alder.

Tabell 40. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT).

Alder	A	59
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY _{SA}	22,4
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P _A	2,6
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	19,8

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 20 QALY.

4.3 DMPs vurdering av analyseresultater

I hovedanalysen er merkostnad for intervensjonsarmen sammenlignet med komparatorarmen, basert på maksimal AUP uten mva., om lag:

9,5 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

9,4 millioner NOK per vunnet leveår

DMP har utført scenarioanalyser for å belyse usikkerheten knyttet til DMPs hovedanalyse. Parametere i DMPs hovedanalyse som har størst innvirkning på IKER er framskrivning av TTOT, PFS1 og OS i begge behandlingsarmer. Det er også stor usikkerhet rundt verdien av nyttevekten i PD2-tilstanden.

5. Budsjettberegninger

5.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med Itovebi (inavolisib) ved PIK3CA-mutert, østrogenreseptor-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft i Norge

Roche tar utgangspunkt i tall fra Kreftregisteret og angir at det i 2024 var 2 737 pasienter med HR+, HER2-negativ brystkreft (11). Videre utføres et fratrekk for pasienter som ikke mottar adjuvant endokrin behandling (10 %). Deretter beregnes andelen som vil få tilbakefall i løpet av eller innen 12 måneder etter avsluttet adjuvant endokrin behandling, andelen med PIK3CA mutasjon, og andelen «non-diabetic». Basert på dette antar Roche at det vil være om lag 60 nye pasienter årlig som vil være egnet for behandling med Itovebi. De medisinske fagekspertene rekruttert til oppdraget anslår at estimatet fra Roche er sannsynlig, men muligens litt høyt basert på høyere bivirkningsprofil med trippel-behandling og mer optimalisert adjuvant endokrin behandling i kombinasjon med CDK4/6-hemmer.

Basert på dette, har DMP lagt til grunn at 60 nye pasienter årlig kan være kvalifisert for behandling med Itovebi dersom Itovebi (inavolisib) innføres. Dette er i samsvar med Roche sitt anslag. DMP endrer antagelsen om markedsandeler fra økende markedsandel over årene til 100 % i år 1, se tabell under.

Tabell 41. Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med Itovebi (inavolisib), dersom Itovebi blir innført	60	60	60	60	60
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med palbociklib og fulvestrant, dersom Itovebi (inavolisib) blir innført	0	0	0	0	0
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med palbociklib og fulvestrant, dersom Itovebi (inavolisib) IKKE blir innført	60	60	60	60	60

5.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

DMP har hentet utgifter per pasient per år for de første fem årene fra den helseøkonomiske modellen som representerer DMPs hovedanalyse. Kostnadene er inkludert merverdiavgift (mva.) og er udiskonterte.

Her presenteres resultater basert på maksimal AUP inkludert mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Det foreligger konfidensielle, rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene, og resultater med disse prisene er i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Tabell 42. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for intervensjonsarmen og komparatorarmen. Maksimal AUP, inkludert mva. Udiskontert.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Intervensjonsarmen	2 516 498	1 432 187	1 004 956	727 775	507 190
Komparatorarmen	516 825	341 325	228 471	164 261	118 534

5.3 Budsjettkonsekvenser

DMP velger å kun beregne legemiddelkostnadene for spesialisthelsetjenesten i denne saken fordi vi mener at virkningen utover legemiddelkostnader ikke vil være av stor budsjettmessig betydning.

5.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og er inkludert merverdiavgift. DMP har lagt til grunn pasientantall som vist i Tabell 41 mens legemiddelkostnadene per pasient er som vist i Tabell 42.

De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden er presentert i Tabell 43.

Tabell 43. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Itovebi til behandling av PIK3CA-mutert, ER-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft (NOK, maksimal AUP inkludert mva. Udiskontert).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Itovebi (inavolisib) blir innført	150 989 870	236 921 073	297 218 442	340 884 967	371 316 386
Itovebi (inavolisib) blir ikke innført	31 009 523	51 489 031	65 197 270	75 052 922	82 164 957
Budsjettvirkning av anbefaling	119 980 347	185 432 042	232 021 172	265 832 045	289 151 428

Konklusjon for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

De totale budsjettvirkningene er estimert til omtrent 289 millioner NOK i det femte budsjettåret, basert på maksimal AUP inkludert mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklede, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen.

Referanser

1. NIPH. Cancer in Norway 2024 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo. 2024 [Available from: <https://www.fhi.no/contentassets/1d3cf9facb9747a1b9148cb23a7f7c54/cancer-in-norway-2024.pdf>].
2. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft 2024 [Available from: <https://nbcg.no/wp-content/uploads/2024/09/nasjonalt-handlingsprogram-v20.pdf>].
3. Helsedirektoratet. Handlingsprogram - Medikamentell endokrin behandling [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/brystkreft--handlingsprogram/behandling-av-metastaserende-sykdom-livsforlengende-og-palliativ-behandling/medikamentell-endokrin-behandling#anbefalt-endokrin-behandling-av-postmenopausale-pasienter-med-metastaser>].
4. Sykehusinnkjøp. Onkologi anbefaling 2026 [Available from: <https://www.sykehusinnkjop.no/492481/siteassets/avtaledokumenter/avtaler-legemidler/onkologi/anbefaling-onkologiske-og-kolonistimulerende-legemidler.pdf>].
5. FHI. Effekten av ribociclib, palbociklib og abemaciclib på overlevelse av metastatisk HR-positiv HER2-negativ brystkreft: Real-world analyse fra Norge 2024 [Available from: https://www.fhi.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/inspire/statistikk_fra_kreftregisteret_om_cdk46hemmere_og_overlevelse-revidert-19.-feb.-2024.pdf].
6. Lambert P, Thanopoulou, E., & Dhillon, P. Real-world observational study of patients with endocrine-resistant, hormone receptor+, HER2- metastatic breast cancer in the first-line setting: Patient characteristics, PIK3CA mutation prevalence, treatments, and clinical outcomes 2025 [Available from: https://aacrjournals.org/clincancerres/article/31/12_Supplement/P4-07-27/752629/Abstract-P4-07-27-Real-world-observational-study?searchresult=1].
7. EMA. Assessment report Itovebi 2025 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/itovebi-epar-public-assessment-report_en.pdf].
8. EMA. Preparatomtale [Available from: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/itovebi-epar-product-information_no.pdf].
9. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. Br J Cancer. 2006;95(6):683-90.
10. Drummond. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes 2015.
11. FHI. Årsrapport - Resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for brystkreft 2024 [Available from: <https://www.fhi.no/contentassets/05617de38c4f432e93f4132262477f6c/arsrapport-2024-nasjonalt-kvalitetsregister-for-brystkreft.pdf>].

Appendiks 1: Undersøkelser av parametrisk kurvetilpasning

Generelt

Tabell 44. Dokumentasjon levert av Roche for vurdering av parametrisk kurvetilpasning av forløpsdata, sett opp mot DMPs retningslinjer

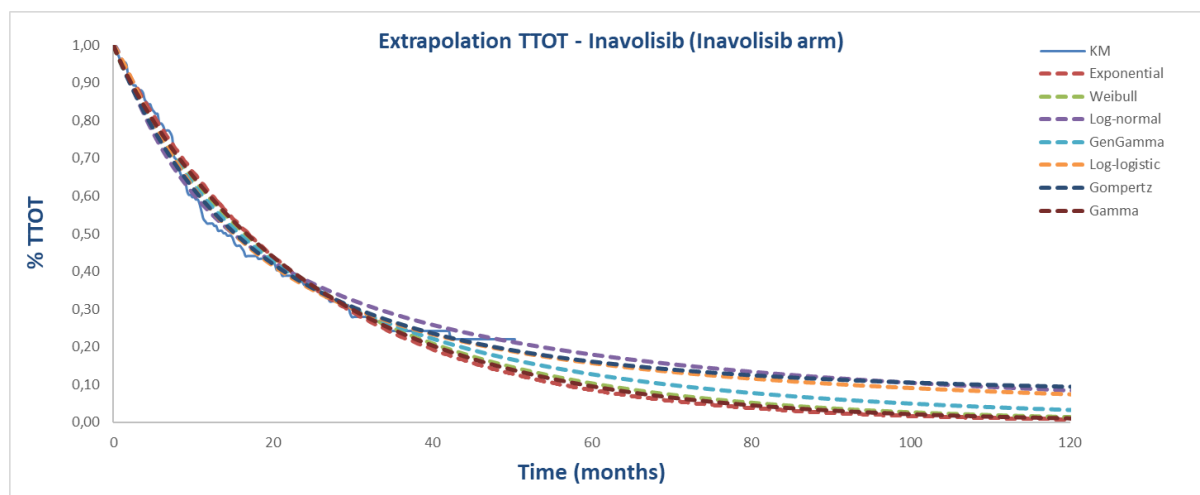
Krav til metode/dokumentasjon iht. DMPs retningslinjer	Levert av Roche?
Teste antagelsen om proporsjonal hasard og accelerated failure time modell (for alle parametriserte endepunkter) ved: <i>Log-kumulativ hasardplott</i> <i>Schoenfeld residualplott</i> <i>Quantile-Quantile-plot</i>	Ja for Log-kumulativ hasardplott og Schoenfeld residualplott Nei for Quantile-Quantile-plott
Beregne goodness-of-fit parameter (for alle parametriserte endepunkter) ved: <i>Akaike Information Criterion (AIC)</i> <i>Bayesian Information Criterion (BIC)</i>	Ja
Visuelt vurdere tilpasningen mellom Kaplan-Meierdata fra INAVO120 og de ulike parametriske kurvene	Ja
Vurdere uglattet og glattet plott av hasardraten fra INAVO120 (for alle parametriserte endepunkter)	Ja
Vurdere klinisk og biologisk plausibilitet av de framskrevne kurvene for endepunktene	Ja

Behandlingsvarighet

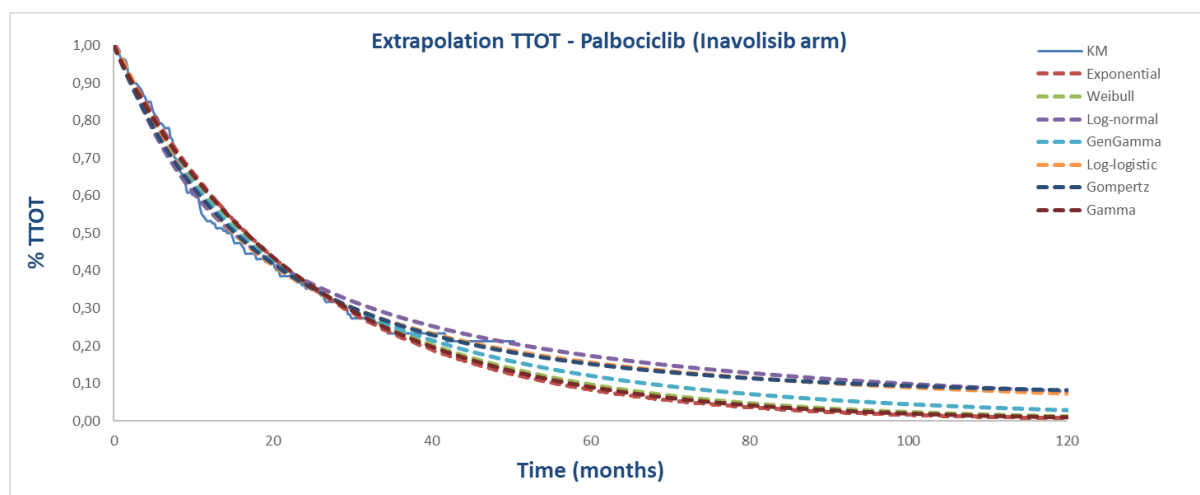
Behandlingsvarighet for intervensjonsarmen

Tabell 45: AIC and BIC statistics for TTOT – Inavo+palbo+fulv arm

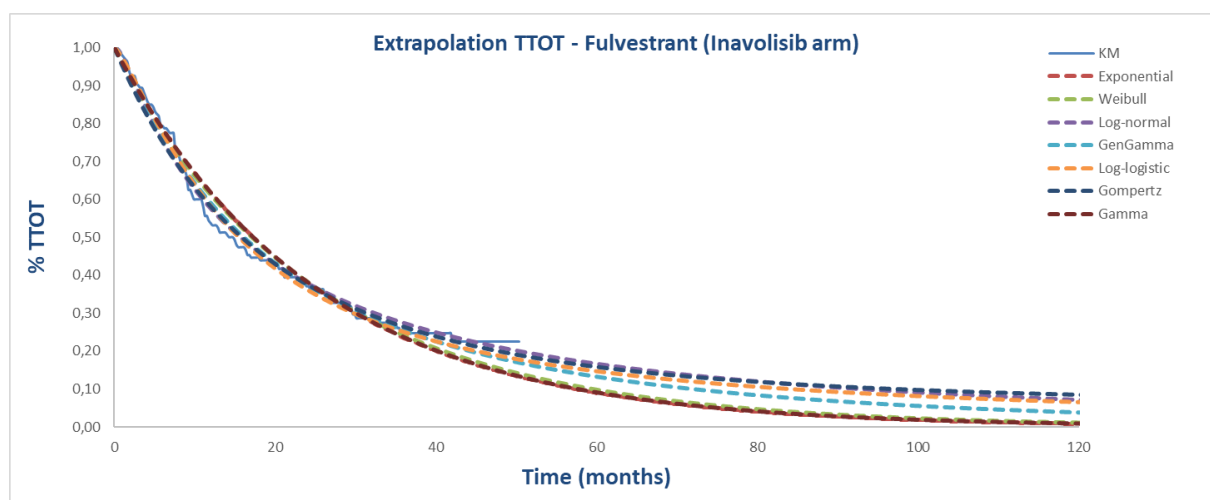
	Inavolisib		Palbociclib		Fulvestrant	
Distribution	AIC (Rank)	BIC (Rank)	AIC (Rank)	BIC (Rank)	AIC (Rank)	BIC (Rank)
Exponential	932.99 (3)	936.07 (2)	930.5 (3)	933.58 (2)	937.9 (5)	940.98 (2)
Weibull	933.83 (5)	939.98 (4)	931.85 (5)	938 (4)	939.7 (6)	945.85 (5)
Log-normal	937.79 (7)	943.94 (7)	935.91 (7)	942.06 (7)	937.5 (4)	943.65 (4)
Gen Gamma	933.62 (4)	942.85 (6)	931.51 (4)	940.74 (6)	936.88 (3)	946.11 (7)
Log-logistic	929.2 (1)	935.35 (1)	926.94 (1)	933.09 (1)	932.06 (1)	938.21 (1)
Gompertz	930.18 (2)	936.33 (3)	928.57 (2)	934.72 (3)	936.08 (2)	942.23 (3)
Gamma	934.39 (6)	940.55 (5)	932.26 (6)	938.41 (5)	939.9 (7)	946.05 (6)



Figur 16: Visuell tilpasning av ekstrapolering for TTOT – inavolisib (Inavo+palbo+fulv arm)



Figur 17: Visuell tilpasning av ekstrapolering for TTOT – palbociclib (Inavo+palbo+fulv arm)

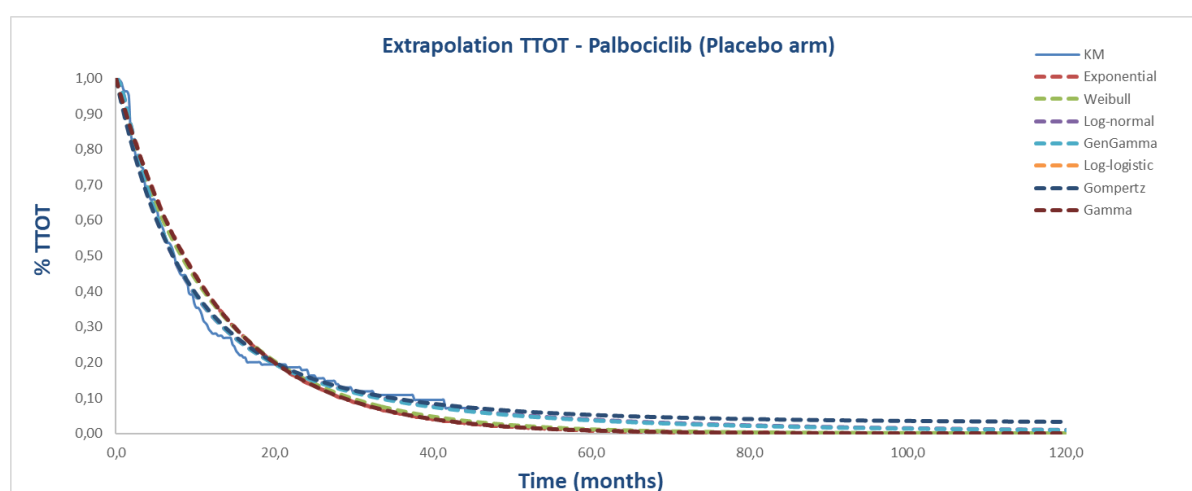


Figur 18: Visuell tilpasning av ekstrapolering for TTOT – fulvestrant (Inavo+palbo+fulv arm)

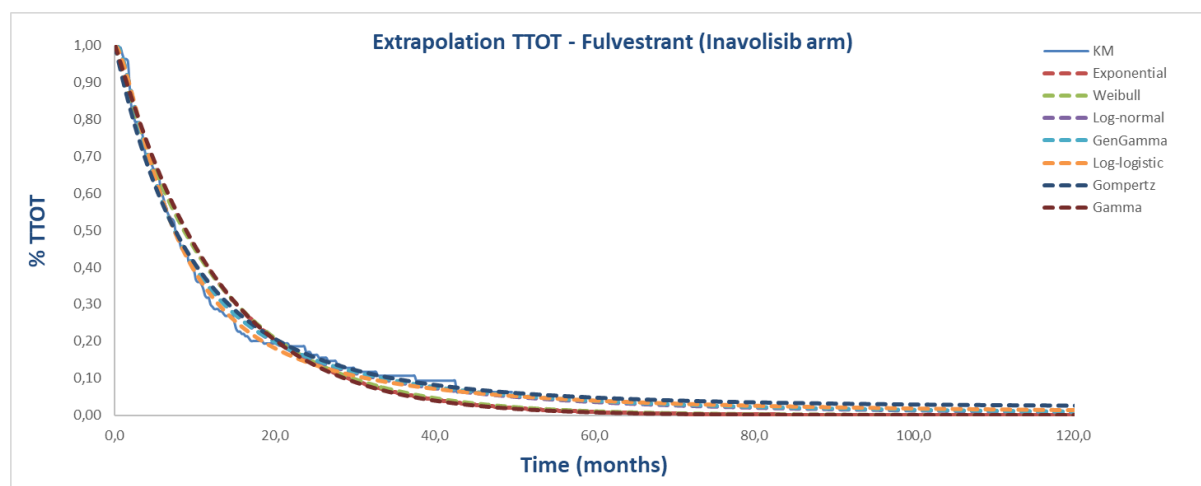
Behandlingsvarighet for komparatorarmen

Tabell 46: AIC and BIC statistics for TTOT – Pbo+palbo+fulv arm

Distribution	Palbociclib		Fulvestrant	
	AIC (Rank)	BIC (Rank)	AIC (Rank)	BIC (Rank)
Exponential	1015.07 (5)	1018.17 (5)	1021.32 (5)	1024.42 (5)
Weibull	1016.08 (6)	1022.28 (6)	1023.1 (6)	1029.3 (6)
Log-normal	998.51 (2)	1004.71 (2)	1002.1 (2)	1008.3 (2)
Gen gamma	1000.43 (3)	1009.73 (3)	1003.97 (3)	1013.27 (3)
Log-logistic	996.35 (1)	1002.55 (1)	1001.75 (1)	1007.95 (1)
Gompertz	1006.7 (4)	1012.9 (4)	1015.2 (4)	1021.4 (4)
Gamma	1017.06 (7)	1023.26 (7)	1023.11 (7)	1029.31 (7)

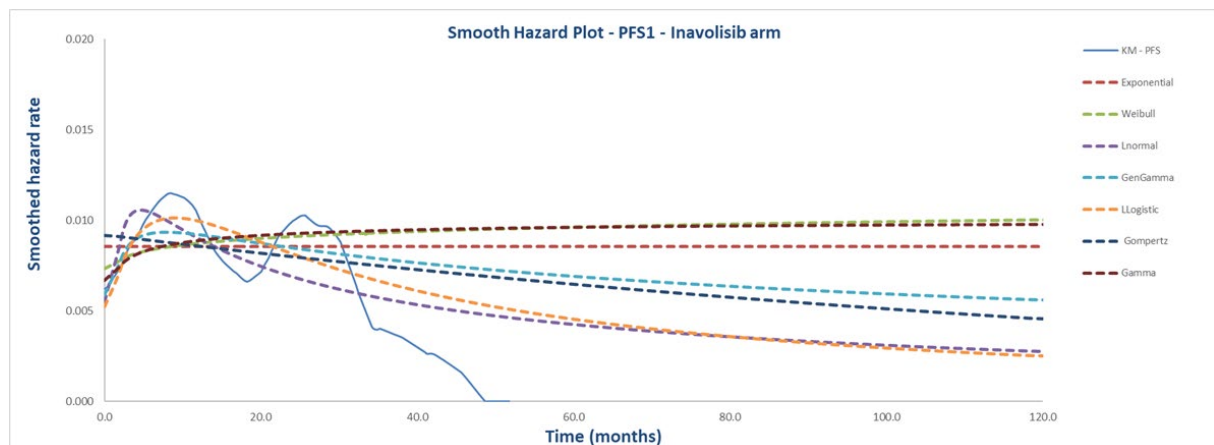


Figur 19: Visuell tilpasning av ekstrapolering for TTOT – palbociclib (Pbo+palbo+fulv arm)

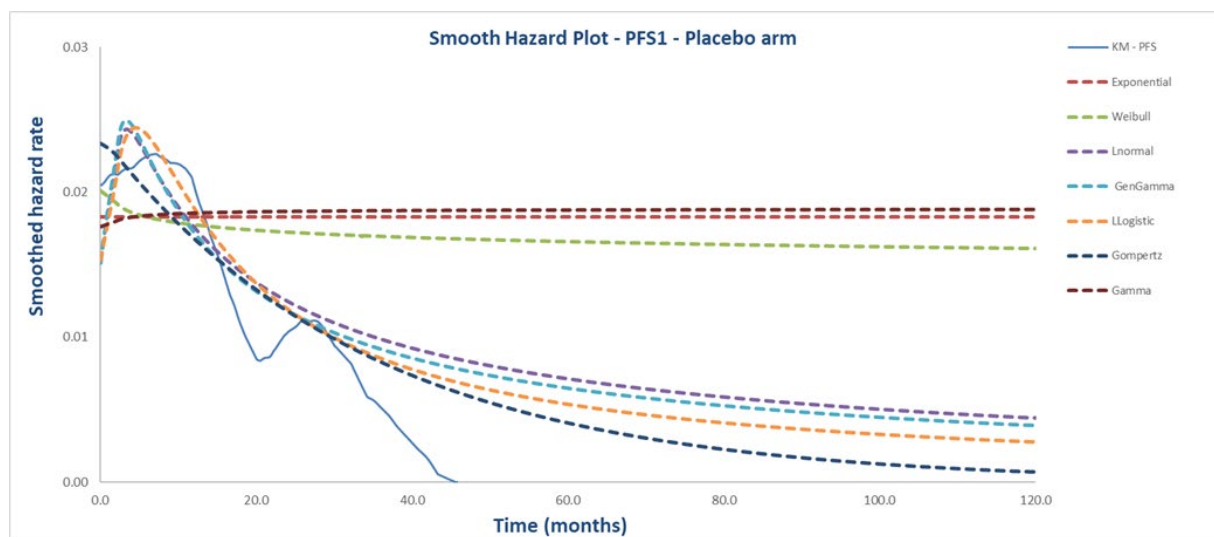


Figur 20: Visuell tilpasning av ekstrapolering for TTOT – Fulvestrant (Pbo+palbo+fulv arm)

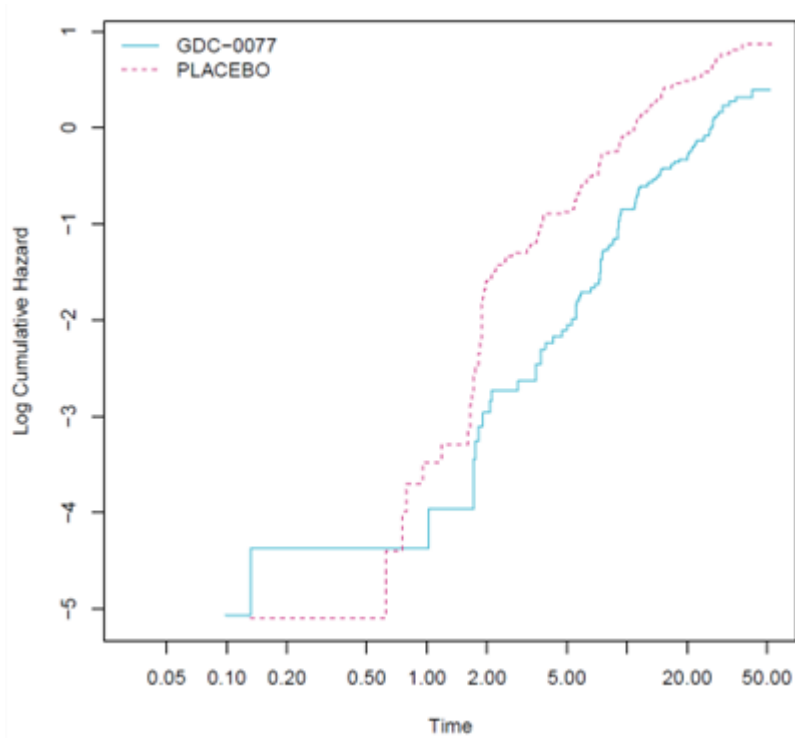
Progresjonsfri overlevelse



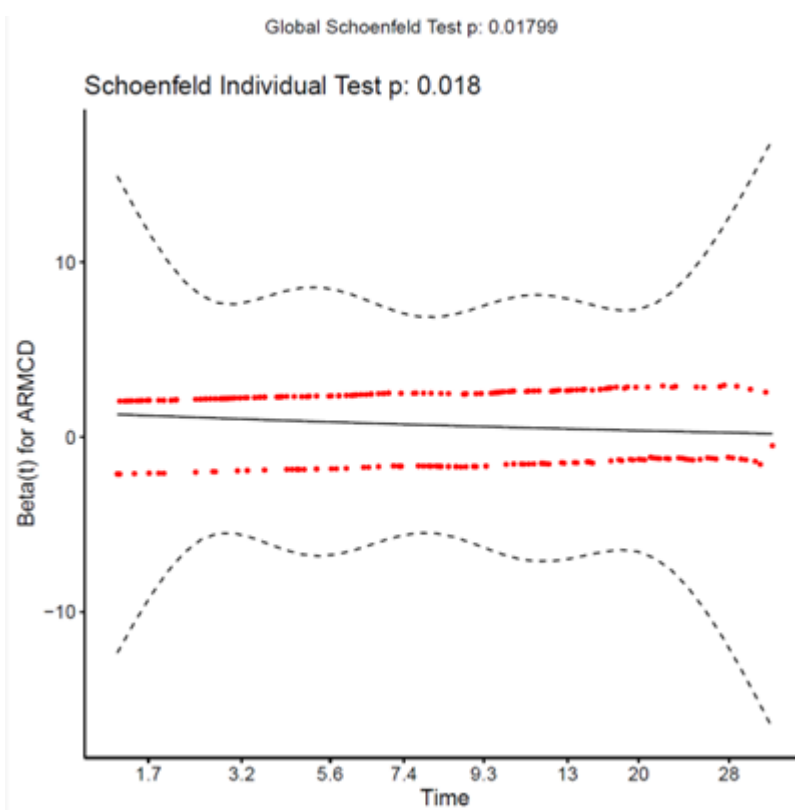
Figur 21. Smoothed hasardplott av intervensjonsarm for PFS1 (kilde: Roche).



Figur 22. Smoothed hasardplott av komparatorarm for PFS1 (kilde: Roche).



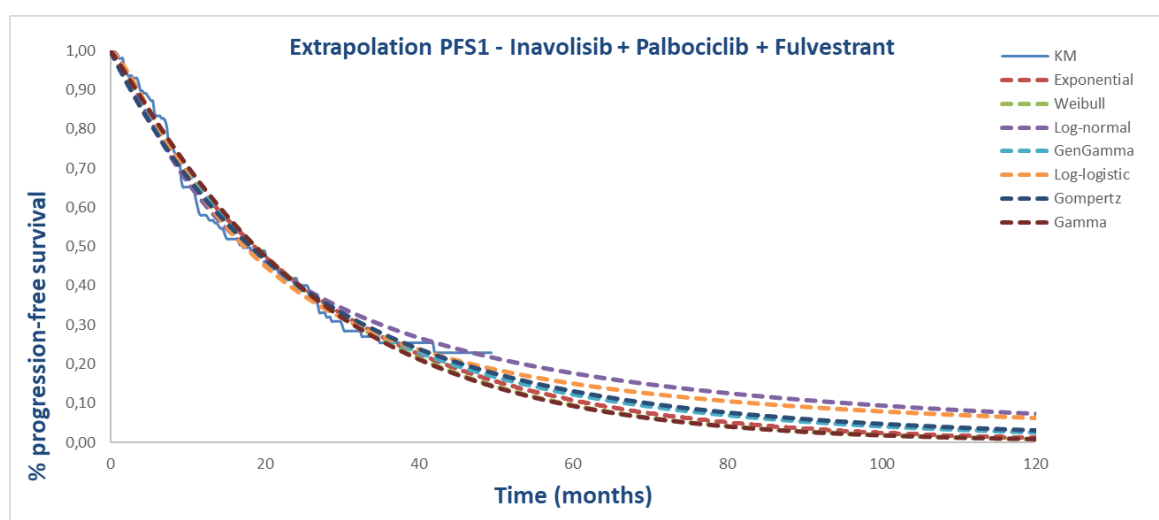
Figur 23. Log-kumulativt hasardplott for PFS1 (kilde: Roche).



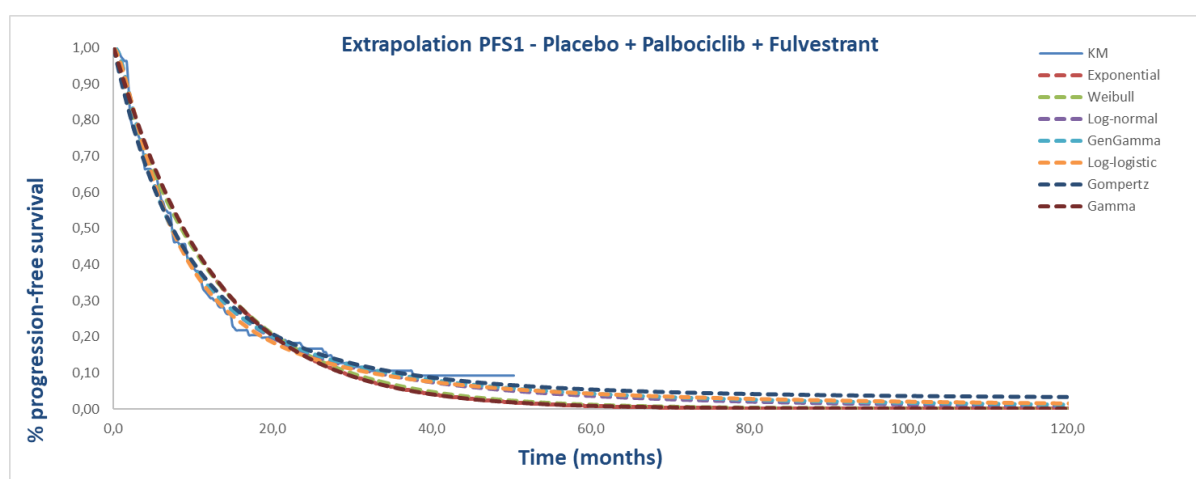
Figur 24. Schoenfeld test for interventions- og komparatorgruppen PFS1 (kilde: Roche).

Tabell 47. Statistiske indikatorer for tilpasning (AIC/BIC) av parametriske modeller til PFS1 data for intervensjonsarmen og komparatorarmen (kilde: Roche).

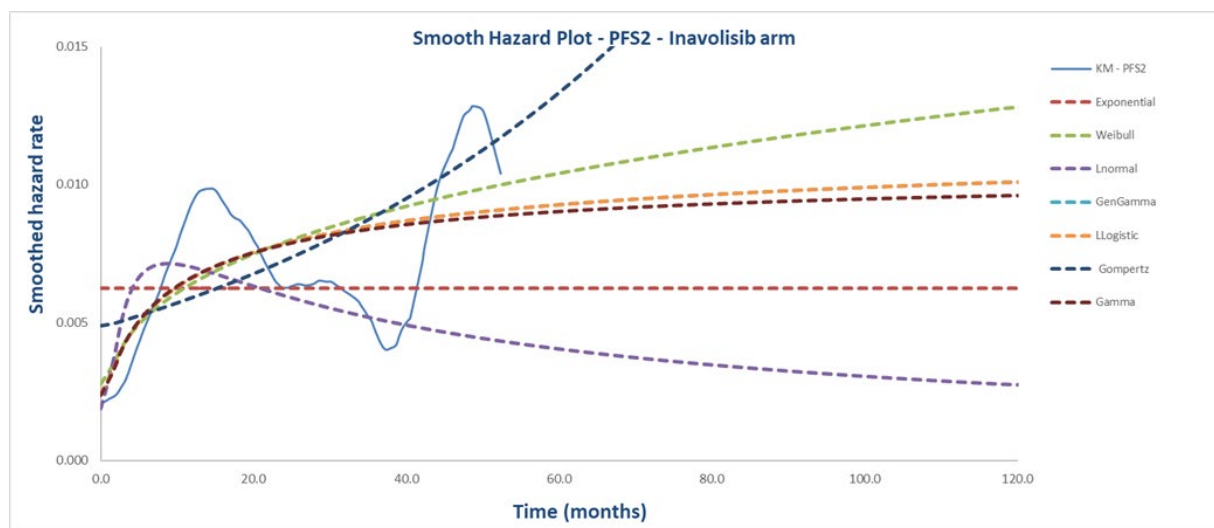
	Inavo+palbo+fulv		Palbo+fulv	
Distribution	AIC (Rank)	BIC (Rank)	AIC (Rank)	BIC (Rank)
Exponential	886.14 (2)	889.22 (2)	997.59 (5)	1000.69 (5)
Weibull	887.66 (5)	893.82 (4)	999.16 (6)	1005.36 (6)
Log-normal	891.01 (7)	897.17 (7)	978.81 (1)	985.01 (1)
Gen Gamma	887.2 (4)	896.45 (6)	980.57 (3)	989.87 (3)
Log-logistic	882.62 (1)	888.78 (1)	979.46 (2)	985.66 (2)
Gompertz	887.76 (6)	893.93 (5)	990.71 (4)	996.91 (4)
Gamma	887.16 (3)	893.32 (3)	999.53 (7)	1005.73 (7)



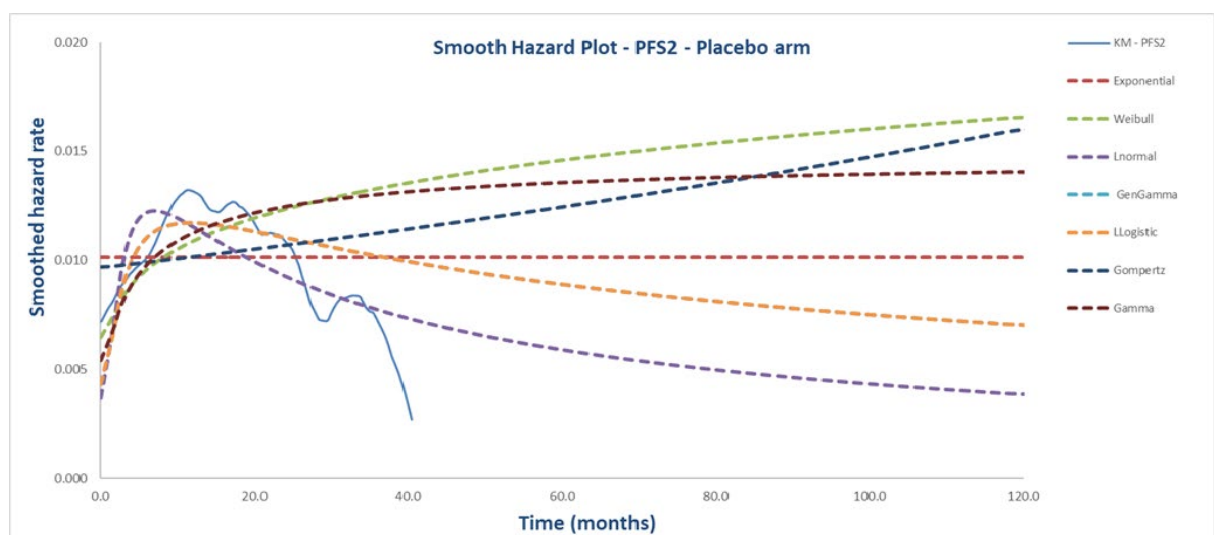
Figur 25: KM-data sammen med alternative framskrivningsmuligheter for PFS1 i intervensjonsarmen (kilde: Roche sin grunnanalyse)



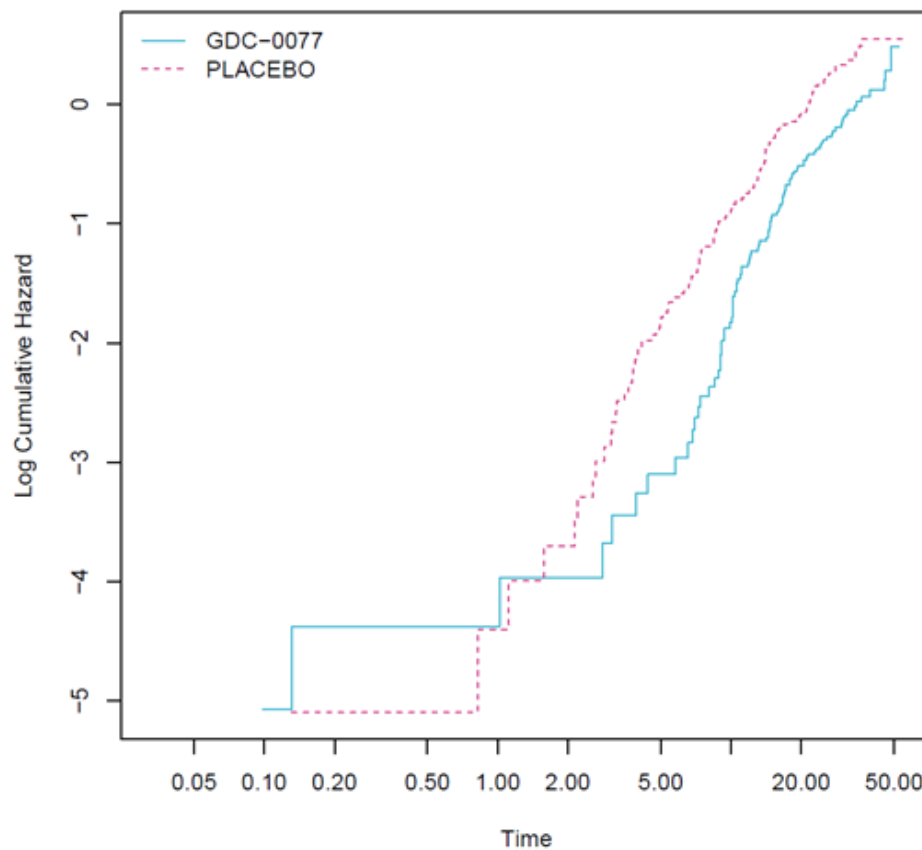
Figur 26: KM-data sammen med alternative framskrivningsmuligheter for PFS1 i komparatorarmen (kilde: Roche sin grunnanalyse)

Tid til avslutning av neste behandling

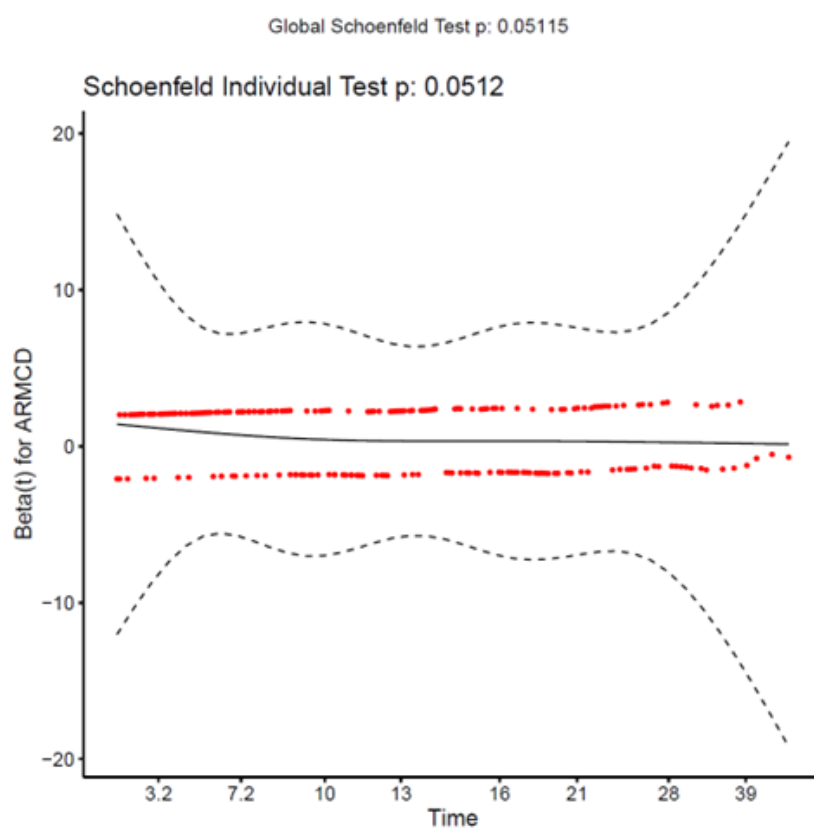
Figur 27. Smoothed hasardplott av intervensjonsarm for tid til avslutning av neste behandling (kilde: Roche).



Figur 28. Smoothed hasardplott av komparatorarm for tid til avslutning av neste behandling (kilde: Roche).



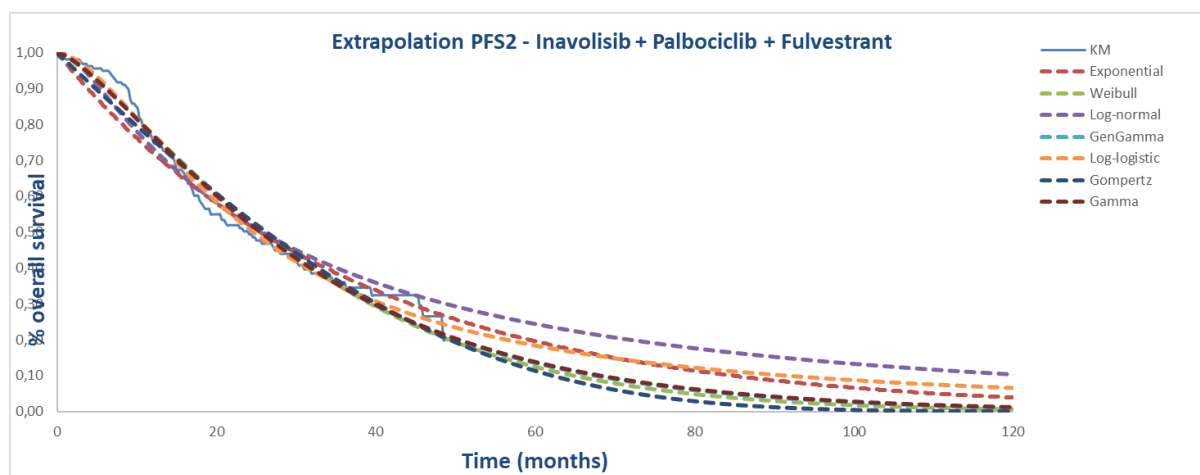
Figur 29. Log-kumulativt hasardplott for tid til avslutning av neste behandling (kilde: Roche).



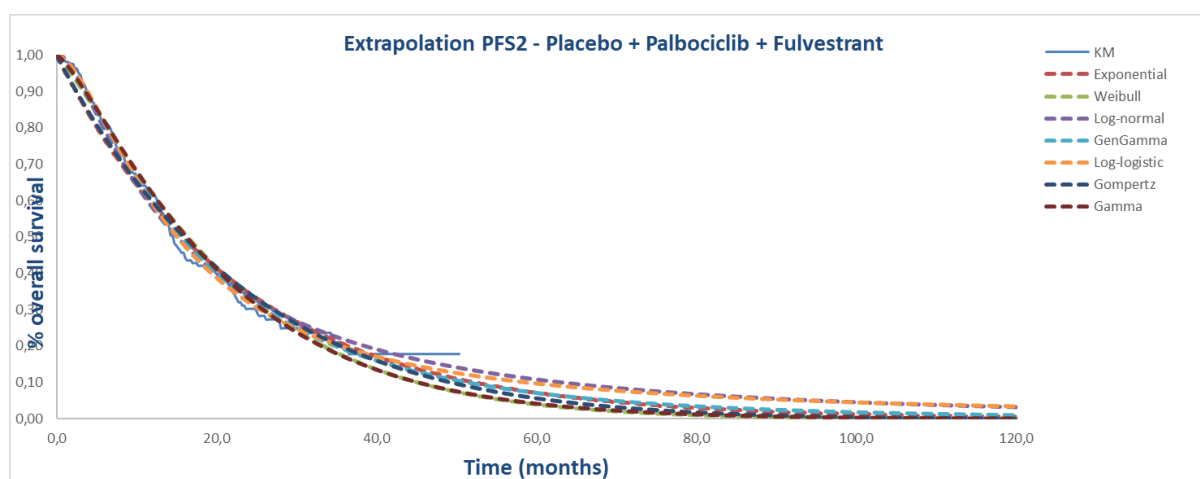
Figur 30. Schoenfeld test for intervensjons- og komparatorgruppen for tid til avslutning av neste behandling (kilde: Roche).

Tabell 48. Statistiske indikatorer for tilpasning (AIC/BIC) av parametriske modeller til tid til avslutning av neste behandling data for intervensjonsarmen og komparatorarmen (kilde: Roche).

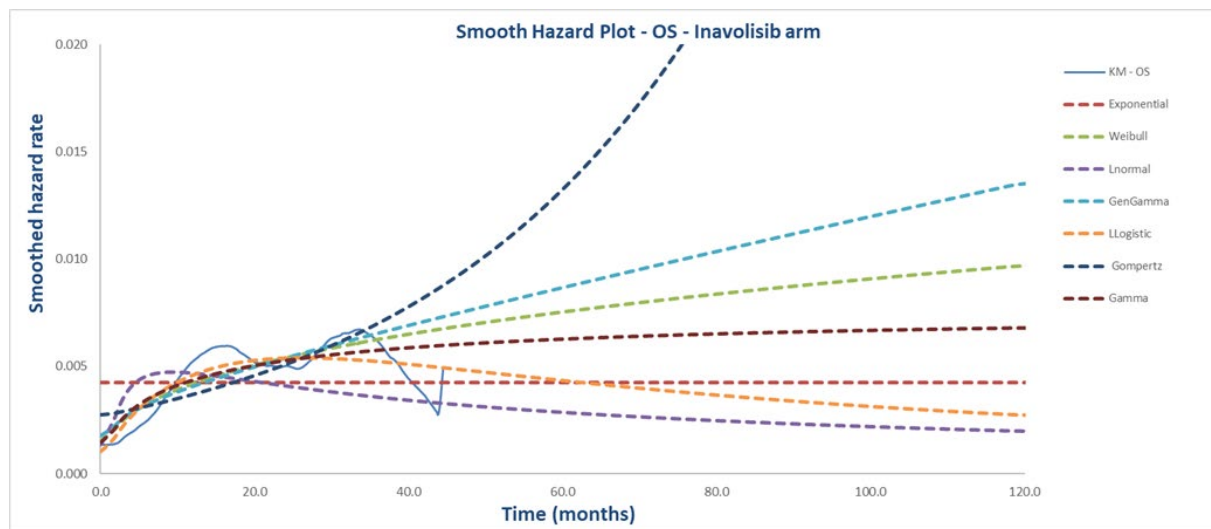
	Inavo+palbo+fulv		Palbo+fulv	
Distribution	AIC (Rank)	BIC (Rank)	AIC (Rank)	BIC (Rank)
Exponential	849.63 (6)	852.71 (4)	941.53 (6)	944.63 (4)
Weibull	843.65 (3)	849.82 (3)	939.07 (5)	945.27 (5)
Log-normal	860.46 (7)	866.62 (7)	938.06 (4)	944.26 (3)
Gen Gamma	845.33 (4)	854.58 (6)	936.36 (2)	945.66 (6)
Log-logistic	841.47 (1)	847.63 (1)	932 (1)	938.2 (1)
Gompertz	848.11 (5)	854.27 (5)	943.33 (7)	949.53 (7)
Gamma	843.35 (2)	849.51 (2)	937.25 (3)	943.45 (2)



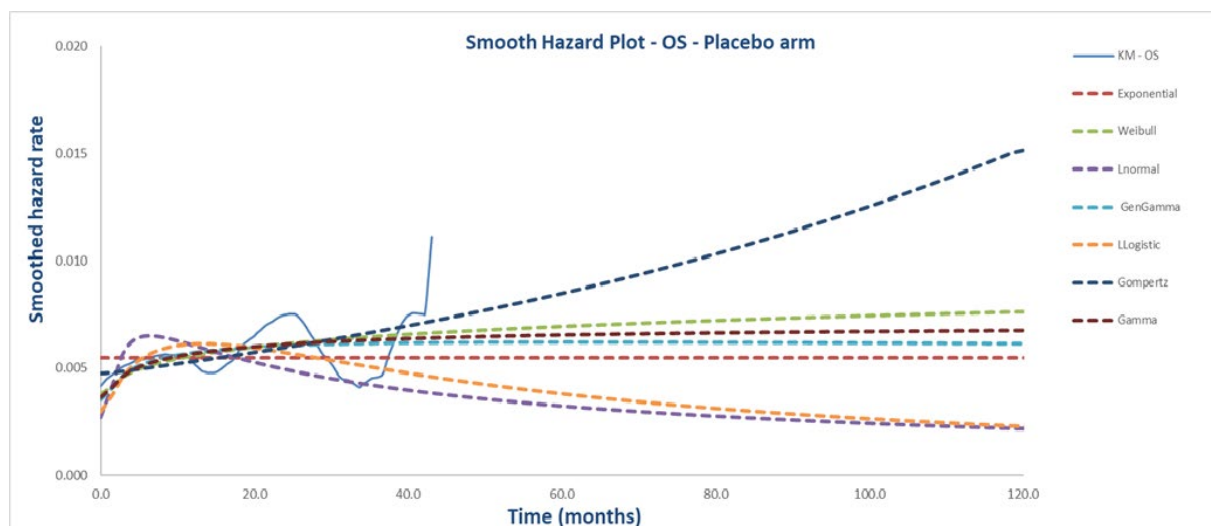
Figur 31: KM-data sammen med alternative framskrivningsmuligheter for tid til avslutning av neste behandling i intervensjonsarmen (kilde: Roche sin grunnanalyse)



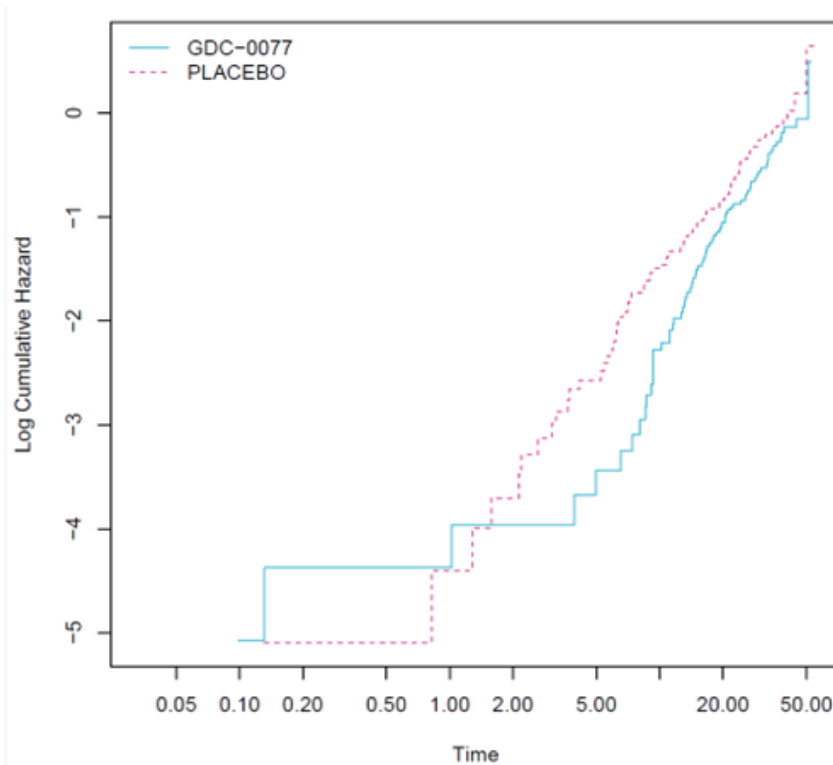
Figur 32: KM-data sammen med alternative framskrivningsmuligheter for tid til avslutning av neste behandling i komparatorarmen (kilde: Roche sin grunnanalyse)

Totaloverlevelse

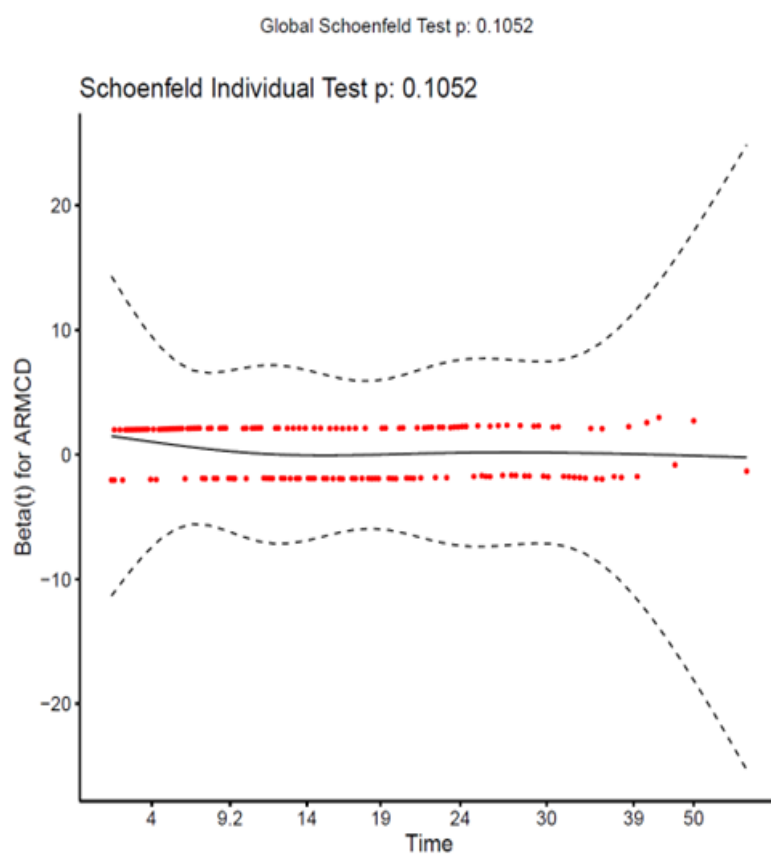
Figur 33. Smoothed hasardplott i intervensjonsarm for OS (kilde: Roche).



Figur 34. Smoothed hasardplott i komparatorarm for OS (kilde: Roche).



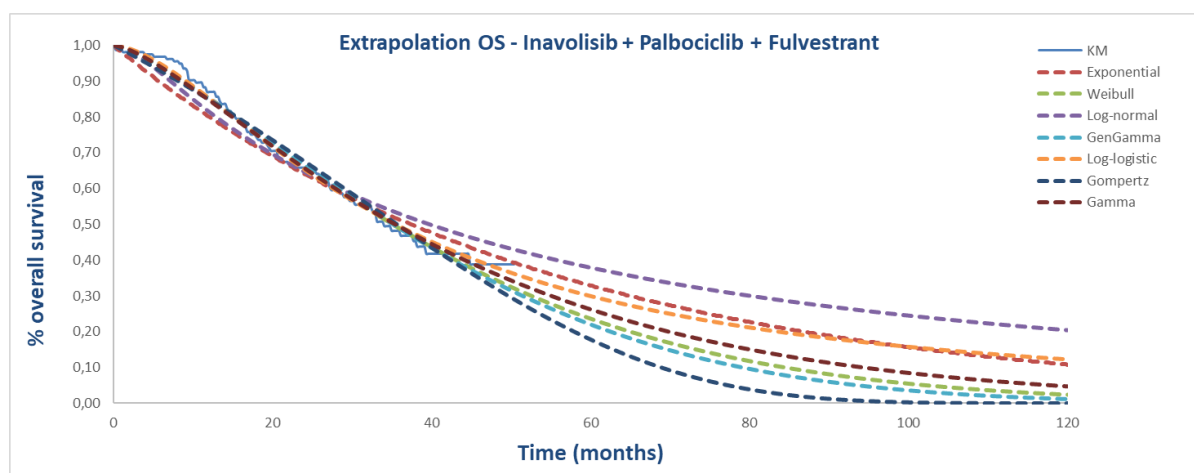
Figur 35. Log-kumulativt hasardplott for OS (kilde: Roche).



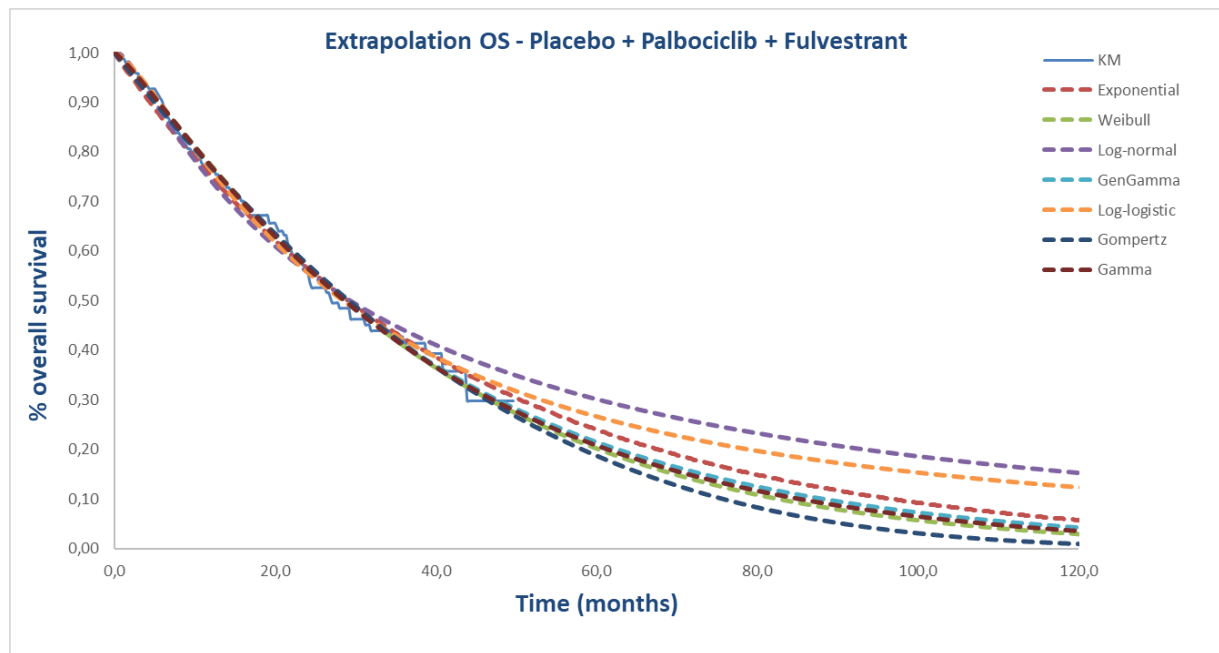
Figur 36. Schoenfeld test for interventions- og komparatorgruppen for OS.

Tabell 49. Statistiske indikatorer for tilpasning (AIC/BIC) av parametriske modeller til OS data for intervensjonsarmen og komparatorarmen (kilde: Roche).

	Inavo+palbo+fulv		Pbo+palbo+fulv	
Distribution	AIC (Rank)	BIC (Rank)	AIC (Rank)	BIC (Rank)
Exponential	720.39 (6)	723.47 (5)	779.13 (1)	782.23 (1)
Weibull	714.21 (1)	720.37 (1)	779.44 (3)	785.64 (3)
Log-normal	735.2 (7)	741.36 (7)	785.23 (7)	791.42 (7)
Gen Gamma	715.93 (5)	725.18 (6)	781.33 (6)	790.63 (6)
Log-logistic	715.82 (4)	721.98 (4)	780.17 (4)	786.37 (4)
Gompertz	715.05 (2)	721.21 (2)	780.18 (5)	786.38 (5)
Gamma	715.25 (3)	721.42 (3)	779.35 (2)	785.55 (2)



Figur 37: KM-data sammen med alternative framskrivningsmuligheter for OS i intervensjonsarmen (kilde: Roche sin grunnanalyse)



Figur 38: KM-data sammen med alternative framskrivningsmuligheter for OS i komparatorarmen (kilde: Roche sin grunnanalyse)

Appendiks 2: Dokumentasjon av livskvalitet

Tabell 50. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Roche, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet

Krav til dokumentasjon iht. DMPs retningslinjer	Levert av Roche?
Oversikt over hvor mange personer som svarte på studiens måleinstrument(er) (etterlevelsesheter ved hvert målepunkt for hver behandlingsarm), inkludert grunner for manglende etterlevelse og evt. forskjeller i personer som svarte vs. ikke svarte, skal være levert.	Ja
Håndtering av manglende data, inkludert beskrivelse av ev. mønster, forutsetninger bak og metoder for imputering, skal være redegjort for	Ja

Tabell 51. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Roche, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til beskrivelse av hvordan kliniske data for livskvalitet har blitt implementert i helseøkonomisk modell

Krav til dokumentasjon iht. DMPs retningslinjer	Levert av Roche?
Valg av statistisk modell for livskvalitetsanalysene (f.eks. regresjonsmodell) skal være beskrevet, inkludert full modelligning med begrunnelser for valg av variabler og korrelasjonsstruktur	Ja
Antagelser for den statistiske modellen for livskvalitetsanalysene (f.eks. homoskedastisitet, normalitet av residualler, uavhengighet ved ikke-hierarkiske modeller, lineære sammenhenger mellom prediktor og utfall) skal være beskrevet	Ja

Tabell 52: Pattern of missing data and completion for EQ-5D-5L. All tests were performed on Day 1 in the cycle

Time point	HRQoL population N		Missing N (%)		Expected to complete N		Completion N (%)	
	Number of patients at randomization		Number of patients for whom data is missing (% of patients at randomization)		Number of patients "at risk" at time point X		Number of patients who completed (% of patients expected to complete)	
	Inavolisib	Placebo	Inavolisib	Placebo	Inavolisib	Placebo	Inavolisib	Placebo
Baseline	161	164	11 (6.9%)	9 (5.5%)	160	164	149 (93.1%)	155 (94.5%)
Cycle 2	161	164	14 (9.0%)	9 (5.6%)	155	161	141 (91.0%)	152 (94.4%)
Cycle 3	161	164	15 (10.1%)	15 (10.3%)	149	145	134 (89.9%)	130 (89.7%)
Cycle 5	161	164	13 (9.4%)	16 (13.6%)	139	118	126 (90.6%)	102 (86.4%)
Cycle 7	161	164	17 (13.2%)	12 (11.9%)	129	101	112 (86.8%)	89 (88.1%)
Cycle 9	161	164	14 (12.0%)	11 (13.1%)	117	84	103 (88.0%)	73 (86.9%)
Cycle 11	161	164	8 (8.0%)	9 (13.6%)	100	66	92 (92.0%)	57 (86.4%)

Cycle 13	161	164	10 (11.2%)	8 (15.1%)	89	53	79 (88.8%)	45 (84.9%)
Cycle 15	161	164	8 (9.9%)	6 (13.0%)	81	46	73 (90.1%)	40 (87.0%)
Cycle 17	161	164	5 (6.8%)	9 (23.1%)	74	39	69 (93.2%)	30 (76.9%)
Cycle 19	161	164	11 (17.2%)	7 (22.6%)	64	31	53 (82.8%)	24 (77.4%)
Cycle 21	161	164	8 (13.6%)	6 (20.7%)	59	29	51 (86.4%)	23 (79.3%)
Cycle 23	161	164	7 (12.1%)	6 (23.1%)	58	26	51 (87.9%)	20 (76.9%)
Cycle 25	161	164	5 (10.4%)	5 (20.8%)	48	24	43 (89.6%)	19 (79.2%)
Cycle 27	161	164	6 (13.6%)	5 (22.7%)	44	22	38 (86.4%)	22 (77.3%)
Cycle 29	161	164	8 (20.0%)	1 (5.6%)	40	18	32 (80.0%)	17 (94.4%)
Cycle 31	161	164	5 (14.7%)	3 (21.4%)	34	14	29 (85.3%)	11 (78.6%)
Cycle 33	161	164	6 (22.2%)	1 (10.0%)	27	10	21 (77.8%)	9 (90.0%)
Cycle 35	161	164	6 (25.0%)	1 (10.0%)	24	10	18 (75.0%)	9 (90.0%)
Cycle 37	161	164	5 (22.7%)	2 (22.2%)	22	9	17 (77.3%)	7 (77.8%)
Cycle 39	161	164	4 (22.2%)	3 (37.5%)	18	8	14 (77.8%)	5 (62.5%)
Cycle 41	161	164	3 (18.8%)	3 (42.9%)	16	7	13 (81.2%)	4 (57.1%)
Cycle 43	161	164	1 (7.1%)	2 (33.3%)	14	6	13 (92.9%)	4 (66.7%)
Cycle 45	161	164	4 (36.4%)	1 (25.0%)	11	4	7 (63.6%)	3 (75.0%)
Cycle 47	161	164	2 (25.0%)	0	8	2	6 (75.0%)	2 (100.0%)
Cycle 49	161	164	5 (62.5%)	0	8	1	3 (37.5%)	1 (100.0%)
Cycle 51	161	164	2 (50.0%)	0	4	1	2 (50.0%)	1 (100.0%)
Cycle 53	161	164	1 (50.0%)	0	2	1	1 (50.0%)	1 (100.0%)
Cycle 55	161	164	NR	NR	1	1	1 (100.0%)	1 (100.0%)
Cycle 57	161	164	NR	NR	1	1	1 (100.0%)	1 (100.0%)
Cycle 59	161	164	NR	NR	0	1	NR	NR

Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget

De regionale helseforetakene har oppnevnt to medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Fagekspertene har bistått DMP med avklaringer rundt pasientkarakteristika, dagens behandling for pasientgruppen, behandlingslinjer, pasientanslag, overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon og forventede effekter av behandling på lang sikt. DMP har benyttet disse innspillene i sine vurderinger gjennom rapporten.

De medisinske fagekspertene har i tillegg fått mulighet til å levere et 1-2 siders innspill til metodevurderingen.

Det foreligger ingen ytterligere innspill fra de medisinske fagekspertene utover det som fremgår av rapporten.

Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent

Roche har fått mulighet til å levere en 1-2 siders kommentar som vedlegges rapporten og følger saken. Roche har imidlertid valgt å avstå fra å gi en slik kommentar i denne saken.