

Hurtig metodevurdering

Pertuzumab (Perjeta) til neoadjuvant behandling av lokalavansert, inflammatorisk eller tidlig stadium brystkreft

Vurdering av innsendt dokumentasjon

30-09-2016

Statens legemiddelverk

FORORD

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

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

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen utarbeidet av MT-innehaver, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet ved bruk av innsendt modell.

Legemiddelverket vurderer relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

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

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

OPPSUMMERING

Bakgrunn

Perjeta er et legemiddel til behandling av HER2-positiv brystkreft. Den generelle kliniske effekten ved neoadjuvant behandling av HER2-positiv, lokalavansert, inflammatorisk eller tidlig stadium brystkreft med høy risiko for tilbakefall, er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 50-60 pasienter er aktuelle for behandling med Perjeta i kombinasjon med trastuzumab og docetaxel hvert år i Norge. Antallet kan bli større hvis gjeldende kriterier for tumorstørrelse ved neoadjuvant behandling endres. Legemiddelverkets vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Roche.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Perjeta (pertuzumab) er indisert i kombinasjon med trastuzumab og docetaxel som neoadjuvant behandling av HER2-positive pasienter med lokalavansert brystkreft.

Effektdokumentasjon av trippelkombinasjonen bygger på studien NeoSphere og effektdata er supplert med resultater fra sikkerhetsstudien TRYPHANEA, begge utført som randomiserte kontrollerte fase II studier med åpen design. Etter 12 ukers neoadjuvant behandling oppnådde 17 % flere pasienter patologisk komplett respons (pCR) i armen behandlet med pertuzumab, docetaxel og trastuzumab sammenlignet med pasienter behandlet med docetaxel og trastuzumab. Utfallsmålet pCR var primært endepunkt og fungerer som et målbart tegn på biologisk respons/ sykdomsaktivitet i tumor. Under halvparten av studiepasientene oppnådde pCR.

Legemiddelverket mener at selv om pCR resultatene er direkte relatert til tumorrespons så sier de ikke noe om behandlingens nytte for pasienten. Eventuell sammenheng med OS er antatt, men ikke foreløpig vist med robuste data.

Alvorlighet og helsetap

Brystkreft kan medføre redusert livskvalitet og redusert levetid. Alvorlighetsberegninger på gruppenivå tilsier at brystkreft ved neoadjuvant behandling er en moderat alvorlig sykdom når man tar hensyn til effekten av dagens standardbehandling.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket anser, med dagens kunnskap, ikke pCR som et tilstrekkelig robust surrogat endepunkt for mortalitet og morbiditet. PFS/EFS, som firma har brukt som utfallsmål i en scenarioanalyse, var sekundært endepunkt i studien og med få hendelser i studieperioden anses dokumentasjonen for lite robust. Vi mener at det på nåværende tidspunkt ikke foreligger tilstrekkelig dokumentasjonsgrunnlag for å vurdere kostnadseffektiviteten av neoadjuvant behandling med pertuzumab i kombinasjon med trastuzumab og docetaxel for HER2-positive pasienter med lokalavansert brystkreft.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk pertuzumab ved neoadjuvant behandling av HER2-positiv brystkreft vil være om lag 8,4 millioner NOK per år om fem år.

Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

SAMMENDRAG

Metode

Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt og sikkerhet av pertuzumab til neoadjuvant behandling av tidlig stadium brystkreft i henhold til bestilling ID2015_023 og godkjent preparatomtale. Vi har ikke vurdert kostnadseffektivitetsanalysen utarbeidet av Roche, men illustrerer kun usikkerheten i den innsendte helseøkonomiske analysen grunnet umodne kliniske data.

Pasientgrunnlag i Norge

Basert på insidensdata for brystkreft i 2014 er ca. 3300 pasienter i Norge rammet av brystkreft. Ifølge norske klinikere har ca. 12 % av disse (ca. 400 pasienter) brystkreft i stadium III. Andelen av stadium III-pasienter som er HER2-positiv antas å være omlag 15 %. Dette betyr at om lag 60 pasienter per år kan være aktuelle for neoadjuvant behandling med pertuzumab.

Alvorlighet og prognosetap

HER2-positiv brystkreft er i utgangspunktet forbundet med et mer aggressivt sykdomsforløp, økt risiko for tilbakefall og potensielt kortere overlevelse sammenliknet med HER2-negativ sykdom. Med målrettet behandling av HER2-positiv sykdom, er imidlertid prognosen for de fleste HER2-positive pasienter tilsvarende som for HER2-negative. Legemiddelverket mener at det er relevant å beregne alvorlighetsgraden ut fra dagens behandling. Anslagene viser at helsetapet for pasientene tilsvarer ca. 5 gode leveår, det vil si ca. 20 % av de gode leveårene de ville hatt uten sykdommen. Beregninger av alvorlighetsgrad tilsier at HER2-positiv brystkreft er en moderat alvorlig sykdom når man tar hensyn til effekten av dagens standardbehandling, og også om en sammenligner med andre sykdommer med større helsetap.

Behandling i norsk klinisk praksis

Begrepet «neo-adjuvant behandling» brukes om kjemoterapi gitt som primærbehandling, det vil si før anvendelse av lokal behandling (kirurgi og/eller strålebehandling). Hensikten primært er å minske tumor slik at den kan fjernes. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft er retningsgivende for norsk klinisk praksis. Kjemoterapiregimene FLIRI (5-fluorouracil, irinotecan og kalsiumfolinat), irinotekan, docetaxel eller paklitaxel er aktuelle å benytte som preoperativ/ neoadjuvant behandling. Trastuzumab anbefales som standard for HER2-positiv brystkreftpasienter.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effektdokumentasjonen for pertuzumab i neoadjuvant setting består av to multinasjonale, globale, multisenter, kontrollerte randomiserte fase II studier med åpent design: NeoSphere og TRYPHANEA. Studiene ble utført med voksne kvinnelige pasienter med nylig diagnostisert, tidlig inflammatorisk eller lokalavansert HER2-positiv brystkreft (T2-4d; primær tumor > 2 cm i diameter), som ikke tidligere hadde fått trastuzumab, kjemoterapi eller stråleterapi. Studiepopulasjonen gjenspeiler i stor grad relevant pasientgruppe.

Effekten av trippelkombinasjonen pertuzumab + docetaxel + trastuzumab var sammenlignet mot docetaxel og trastuzumab. Det primære endepunktet i NeoSphere studien var patologisk komplett

responsrate (pCR-rate) i brystet (bpCR), et surrogat endepunkt for Disease Free Survival (DFS) definert som progresjon av sykdommen eller død.

En statistisk signifikant bedring i bpCR-rate ble observert hos pasientene som fikk pertuzumab pluss trastuzumab og docetaxel sammenlignet med pasientene som fikk trastuzumab og docetaxel (45,8 % vs. 29,0 %, p-verdi=0,014) etter 12 ukers neoadjuvant behandling. Dette tilsvarer 17 % flere pasienter med pCR. NeoSphere var en fase II studie med primært utfall som dokumenterte tumorrespons, men med utilstrekkelig antall pasienter for å oppnå statistisk signifikante resultater på pasientrelevante utfall. I NeoSphere fungerer pCR som surrogat endepunkt for Disease Free Survival (DFS) som beskriver tid fra oppnådd komplett respons (CR) til progresjon eller død. DFS er dermed et relevant utfallsmål bare for de pasientene som har oppnådd CR i utgangspunktet. Det er publiserte Event free survival (EFS) data etter 5 års oppfølging av NeoSphere pasienter. EFS har vært definert på samme måte som PFS i NeoSphere studien, og beskriver tidsforskjell mellom behandlingsarmer for hele studiepopulasjonen med hensyn til sykdomsprogresjon eller død. Det var få hendelser i studieperioden og resultatene var ikke statistisk signifikante.

Resultater fra publiserte metaanalyser av studier med pCR som mål på tumorrespons i neoadjuvant setting tyder på en korrelasjon med rapportert økt overlevelse på pasientnivå, men er ikke konklusive på studienivå. Legemiddelverket har valgt å ikke vektlegge disse i en metodevurdering fordi resultatene er beheftet med usikkerhet pga. blant annet stor heterogenitet i studiene.

Legemiddelverket mener at det er dokumentert at kombinasjonsbehandling med pertuzumab i neoadjuvant setting bidrar til økt pCR sammenlignet mot docetaxel og trastuzumab. Til tross for dette er det allikevel ikke mulig, med dagens kunnskap, å overføre målt pCR respons direkte til en kvantifiserbar forbedring i PFS eller OS. Livskvalitetsdata ble ikke registrert i studiene.

Hormonreseptor (HR) status er en anerkjent prognostisk faktor for oppnåelse av pCR som det ikke er tatt hensyn til i studiedesign (små pasientgrupper). Sammenligningsalternativet docetaxel og trastuzumab er bare en av flere mulige kombinasjonsbehandlinger med cytostatika som er relevante i neoadjuvant BC terapi i norsk klinisk praksis.

Det ble ikke vist signifikant forskjell i andelen av pasienter som ble operert med brystbevarende kirurgi, men det er flere faktorer enn tumorstørrelse som påvirker valg av operasjonsmetode.

Sikkerhet

Sikkerhetsprofil av pertuzumab i neoadjuvant setting gitt som kombinasjon med trastuzumab og docetaxel for relevant pasientgruppe er hovedsakelig dokumentert gjennom TRYPHANEA studien samt NeoSphere. De vanligste bivirkninger av grad 3/4 er nøytropeni, anemi, leukopeni og febril neutropeni. Flere pasienter i pertuzumab armene fikk alvorlig diaré. Venstre ventrikkel dysfunksjon (LVEF) er en kjent bivirkning av HER2-hemmere.

Kostnadseffektivitet

Innsendt analyse bygger på en antagelse om positiv direkte korrelasjon mellom pCR og overlevelse. I klinisk praksis er det foreløpig ikke verifisert at det er korrelasjon mellom tumorrespons målt med pCR og klinisk relevant langtidseffekt på PFS, DFS og OS. Det er også uavklart hva som er minimum akseptabel

forskjell i pCR respons som vil kunne overføres til økt overlevelse og oppleves som meningsfull av pasientene. Legemiddelverket mener at en direkte sammenheng mellom pCR og økt overlevelse, som er en hovedforutsetning for analysen, er utilstrekkelig dokumentert per i dag. På grunn av mangelfull dokumentasjon for en antatt direkte sammenheng mellom pCR og forlenget kvalitetsjustert levetid kan vi ikke kvantifisere effekten av neoadjuvant behandling med pertuzumab i form av antall vunne år eller uker. Det er ikke mulig å etablere en ICER for neoadjuvant behandling med pertuzumab og paclitaxel basert på pCR data.

Dette er årsaken til at Legemiddelverket ikke gått grundig inn i den innsendte helseøkonomiske modellen fra Roche. Dette er utførlig diskutert i rapporten.

Roche har i tillegg til sin hovedanalyse også levert en scenarioanalyse med Event Free Survival (EFS) som surrogat utfall for OS. Disse EFS resultatene bygger på sekundære utfallsmål fra en fase II studie som ikke var utformet for å teste hypotesen om superiority av pertuzumab i kombinasjon med docetaxel og trastuzumab vs. docetaxel og trastuzumab mht. overlevelse og egner seg som tilleggsdokumentasjon. Legemiddelverket anser at vi heller ikke kan kvantifisere effekten av neoadjuvant behandling med pertuzumab ved hjelp av EFS som utfallsmål basert på tilgjengelige data.

Modellering av effektdata utover studieperioden på 12 uker og livskvalitetsdata er i stor grad basert på eksterne litteraturkilder. Legemiddelverket mener, etter en total vurdering, at den innsendte helseøkonomiske analysen ikke er tilstrekkelig robust på grunn av stor usikkerhet i flere inputdata som brukes i modellen. Vi har kun illustrert noen av usikkerhetene i modellen med utgangspunkt i firmaets hovedanalyse siden vi ikke har akseptert antagelsen om direkte korrelasjon mellom pCR og overlevelse.

Konklusjon

Legemiddelverket mener at det på nåværende tidspunkt ikke foreligger tilstrekkelig robust klinisk dokumentasjonsgrunnlag for å vurdere kostnadseffektiviteten av neoadjuvant behandling med pertuzumab i kombinasjon med trastuzumab og docetaxel for HER2-positiv pasienter med lokalavansert brystkreft.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk pertuzumab ved neoadjuvant behandling av HER2-positiv brystkreft vil være om lag 8,4 millioner NOK per år om fem år. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Innholdsfortegnelse

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
SAMMENDRAG.....	4
LOGG	9
ORDLISTE	10
1 BAKGRUNN.....	11
1.1 BRYSTKREFT	11
1.2 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP	11
1.3 BEHANDLING.....	12
1.3.1 <i>Behandling med pertuzumab.....</i>	<i>12</i>
1.3.2 <i>Neoadjuvant behandling av brystkreft - norsk klinisk praksis</i>	<i>13</i>
2 KLINISK DOKUMENTASJON AV DEN RELATIVE EFFEKTEN.....	14
2.1 OVERSIKT OVER INNSENDTE PRIMÆRSTUDIER.....	15
2.2 ANALYSE AV PCR SOM UTFALLSMÅL I NEOADJUVANT SETTING	21
3 PICO.....	24
3.1 PASIENTPOPULASJONEN	24
3.1.1 <i>Pasienter med lokalavansert brystkreft i norsk klinisk praksis</i>	<i>24</i>
3.1.2 <i>Studiepasienter i innsendt effektdokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)</i>	<i>24</i>
3.1.3 <i>Populasjonen i innsendt modell (i henhold til effektdokumentasjonen).....</i>	<i>25</i>
3.1.4 <i>Legemiddelverkets vurdering.....</i>	<i>25</i>
3.2 INTERVENSJON – BEHANDLING MED PERTUZUMAB.....	25
3.2.1 <i>Norsk klinisk praksis.....</i>	<i>25</i>
3.2.2 <i>Klinisk dokumentasjon- intervensjon</i>	<i>26</i>
3.2.3 <i>Helseøkonomisk modell.....</i>	<i>27</i>
3.2.4 <i>Legemiddelverkets vurdering.....</i>	<i>28</i>
3.3 KOMPARATOR.....	28
3.3.1 <i>Norsk klinisk praksis.....</i>	<i>28</i>
3.3.2 <i>Klinisk dokumentasjon</i>	<i>28</i>

3.3.3	<i>Helseøkonomisk modell</i>	28
3.3.4	<i>Legemiddelverkets vurdering</i>	28
3.4	UTFALLSMÅL	29
3.4.1	<i>Klinisk effekt</i>	29
3.4.2	<i>Legemiddelverkets vurdering</i>	31
3.4.3	<i>Bivirkninger</i>	33
3.4.4	<i>Helsenytt/helsetap</i>	33
4	ØKONOMISK ANALYSE	34
4.1	MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	35
4.1.1	<i>Analyseperspektiv</i>	36
4.1.2	<i>Kostnader (input data)</i>	36
4.2	RESULTATER	38
4.2.1	<i>Firmaets hovedanalyse</i>	38
4.2.2	<i>Legemiddelverkets analyse</i>	38
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i>	38
5	BUDSJETTKONSEKVENSER	39
6	DISKUSJON	40
7	KONKLUSJON	42
	REFERANSER	43
	APPENDIKS 1 KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN	44
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT	48

LOGG

Bestilling:	<i>ID-nr 2015_023: Pertuzumab (Perjeta). Indikasjon II. Neoadjuvant behandling av tidlig stadium brystkreft.</i>
Forslagstiller:	Roche Norge AS
Legemiddelfirma:	Roche Norge AS
Preparat:	Perjeta
Virkestoff:	Pertuzumab
Indikasjon:	Perjeta er indisert til bruk i kombinasjon med trastuzumab og kjemoterapi ved neoadjuvant behandling av voksne pasienter med HER2-positiv, lokalavansert, inflammatorisk eller tidlig stadium brystkreft med høy risiko for tilbakefall.
ATC-nr:	L01XC13

Prosess

Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	04-09-2015
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	Søknad mottatt 04-02-16 Oppdatert versjon mottatt 16-03-2016
Klinikere kontaktet for første gang	07.01.2016
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	18-05-2016
Saksbehandlingstid:	239 dager hvorav 41 dager i påvente av komplett søknad 22 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma
Rapport ferdigstilt:	30-09-2016
Saksutredere:	Krystyna Hviding Anja Schiel Marianne Rolstad
Kliniske eksperter:	Erik Wist Ingvild Mjaaland Juergen Geisler Reino Heikkila
Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

ORDLISTE

AIC	Akaike Informasjonskriterium
AUC	Areal-under-kurven, helseøkonomisk modelltype
BCS	Breast conserving surgery
BIC	Bayesiansk Informasjonskriterium
CTNeoBC	Collaborative Trials in Neoadjuvant Breast Cancer
DFS	Disease Free Survival
EFS	Event free survival
FEC	5-Fluorouracil + epirubicin + cyclophosphamide
FIC	5-Fluorouracil +irinotecan + kalsiumfolinat
HER2	Human epidermal vekstfaktor-reseptor 2
HR	Hazard Ratio
ITT	Intention – to – treat
LYG	Vunne leveår
mBC	Metastatic breast cancer
NOK	Norske kroner
OS	Totaloverlevelse
pCR	Pathological complete response
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PICO	Pasientpopulasjon – Intervensjon – Komparator - Utfallsmål
PSA	Probabilistisk sensitivitetsanalyse
PTD	Perjeta + trastuzumab + docetaxel
QALY	Kvalitetsjusterte leveår
RCT	Randomisert kontrollert studie
TD	Trastuzumab + docetaxel
TNM-systemet	Betegner hvor utbredt kreftsykdommen er på det tidspunktet den påvises: "T" står for utbredelsen av den lokale tumor i og omkring brystet; "N" (node) uttrykker om det er spredning til lymfeknuter; "M" uttrykker fjernmetastaser.

1 BAKGRUNN

1.1 BRYSTKREFT

Brystkreft utgjør 22 % av alle krefttilfeller hos kvinner i Norge og er den hyppigste kreftformen. Alle nye tilfeller av brystkreft undersøkes for økt antall av HER2-reseptoren (human epidermal vekstfaktor 2: HER2-reseptoren) på celleoverflaten. Om lag 15 % av norske brystkreftpasienter får påvist HER2-positiv brystkreft (tall fra 2011-2013, Kreftregisteret 2015). (1)

Lokalavansert brystkreft omfatter svulster klassifisert som T3 eller T4 og/eller brystkreftsykdom med lokalavansert lymfeknutemetastasering (N2-3), men hvor det ikke er påvist fjerne metastaser. Denne pasientgruppen er nokså heterogen, med varierende prognose. Begrepet «neo-adjuvant behandling» brukes om kjemoterapi gitt som primærbehandling, det vil si før anvendelse av lokal behandling (kirurgi og/eller strålebehandling).

Aktuell pasientgruppe består av HER2-positiv pasienter med lokalavansert, inflammatorisk eller tidlig stadium brystkreft med høy risiko for tilbakefall. Roche antar at om lag 60 pasienter per år kan være aktuelle for neoadjuvant behandling med pertuzumab basert på insidensdata for brystkreft i 2014 (ca 3300 pasienter i Norge) og antatt forekomst av brystkreft i stadium III på 15 %. (2)

1.2 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

HER2-positiv brystkreft er forbundet med en mer aggressiv sykdom, økt risiko for tilbakefall og potensielt kortere overlevelse, sammenliknet med HER2-negativ sykdom. Takket målrettet behandling av HER2-positiv sykdom, er prognosen for de aller fleste HER2-positiv pasienter som får HER2-rettet behandling tilsvarende som for de som er HER2-negativ. Fem års relativ overlevelse av brystkreft er 89 %, og 96,9 % av alle norske brystkreftpasienter er i live ett år etter operasjon. Etter 15 år er 75,7 % i live. Prognosen påvirkes av kreftstadium på diagnosetidspunktet, og 5-års relativ overlevelse hos pasienter med metastaserende brystkreft (stadium IV) er på 25,1 % i 2013 (Cancer in Norway 2013). (1)

Vi har dessverre ingen overlevelsesdata som er spesifikke for relevant subgruppe av brystkreftpasienter.

Legemiddelverket har gjort et tentativt anslag på prognosetapet eller helsetapet knyttet til brystkreft i tidlig stadium for å beregne alvorlighetsgraden med dagens behandling. Beregningene tar utgangspunkt i begrepene *absolutt prognosetap* (faktisk helsetap målt i kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden) og *relativt prognosetap* (tapte QALYs i prosent av forventede QALYs uten sykdommen). Absolutt prognosetap tilsvarer forskjellen mellom forventet antall QALYs uten sykdom, dvs. for gjennomsnittsbefolkningen, og prognose for de aktuelle pasientene med dagens behandling.

For å beregne forventet antall QALYs uten sykdom er det tatt utgangspunkt i svenske data som angir livskvalitet per alderskategori (alder i år) og norske mortalitetstabeller utgitt av Statistisk sentralbyrå. For nærmere om beregning av alvorlighetsgrad i praksis, se Arneberg 2012.(3)

Beregningene av prognose for de aktuelle pasientene med dagens behandling er basert på den helseøkonomiske modellen innsendt av Roche. Legemiddelverkets beregninger tar utgangspunkt i en pasientpopulasjon med gjennomsnittsalder på ca. 50 år, som mottar neoadjuvant behandling. Standardbehandling er trastuzumab og docetaxel.

Tabell 1 Beregninger av alvorlighetsgrad

Alder	50
Forventet QALE uten sykdom (udiskontert)	24,86
Forventet QALE med sykdom (udiskontert) (prognose)	19,68
Antall mistede QALYs ved tilstand (absolutt prognosetap)	5,18
Mistet i % av sykdom (relativt prognosetap)	21%

Beregning av alvorlighetsgrad tilsier et absolutt prognosetap (APT) på ca. 5,2 QALY, og et relativt prognosetap (RPT) på ca. 21 %. Beregningene er beheftet med usikkerhet. Sammenlignet med tilsvarende alvorlighetsberegninger for andre pasientgrupper¹, kan brystkreft i tidlig stadium klassifiseres som en moderat alvorlig sykdom på gruppenivå når man tar hensyn til effekten av dagens standardbehandling med trastuzumab og docetaxel.

Legemiddelverket mener at pasientgruppen oppfyller kriteriet om alvorlig sykdom.

1.3 BEHANDLING

1.3.1 Behandling med pertuzumab

Indikasjoner

1. Til bruk i kombinasjon med trastuzumab og docetaxel for voksne pasienter med HER2-positiv metastatisk eller lokalt tilbakevendende inoperabel brystkreft, som tidligere ikke har fått HER2-rettet behandling eller kjemoterapi for sin metastatiske sykdom. (4)
2. *Neoadjuvant behandling av brystkreft*
Perjeta er indisert til bruk i kombinasjon med trastuzumab og kjemoterapi ved neoadjuvant behandling av voksne pasienter med HER2- positiv, lokalavansert, inflammatorisk eller tidlig stadium brystkreft med høy risiko for tilbakefall. (4)

Indikasjon nr. 1 er tidligere metodevurdert av Legemiddelverket og innført hos helseforetakene. Det er indikasjon nr. 2 som er relevant for denne metodevurderingen. Begrepet «neoadjuvant behandling» brukes om terapi gitt før anvendelse av lokal behandling (kirurgi og/eller strålebehandling).

Virkningsmekanisme

Pertuzumab er et rekombinant humanisert monoklonalt antistoff som binder seg spesifikt til det ekstracellulære dimeriseringsdomenet (subdomene II) på den humane epidermale vekstfaktor-reseptor 2

¹ Eksempelvis har tilsvarende beregninger for metastatisk brystkreft, klassifisert som meget høy alvorlighetsgrad, gitt APT på ca. 19 QALY og RPT på ca. 88 %.

(HER2). Pertuzumab er både en HER2-hemmer og en såkalt dimeringsseringshemmer. Medikamentet hemmer sammenkoblingen av HER2 med andre HER-proteiner (EGFR, HER2, HER3 og HER4), og fører til hemming av ukontrollert celledeling og cellevekst forbundet med utviklingen av kreftsvulster. I tillegg fremmer pertuzumab antistoff-mediert cellulær cytotoxiskitet (ADCC). (4)

Dosering

Pertuzumab administreres som intravenøs infusjon i 3 til 6 sykluser i kombinasjon med trastuzumab og kjemoterapi. Legemidlene bør administreres sekvensielt og skal ikke blandes i samme infusjonspose. Anbefalt startdose med pertuzumab er 840 mg administrert som en 60 minutters intravenøs infusjon, deretter etterfulgt av en vedlikeholdsdose på 420 mg administrert over en periode på 30 til 60 minutter hver tredje uke. Anbefalt startdose av trastuzumab er 8 mg/kg kroppsvekt administrert som en intravenøs infusjon, deretter etterfulgt av en vedlikeholdsdose på 6 mg/kg kroppsvekt hver tredje uke. Anbefalt startdose av docetaxel er 75 mg/m². Docetaxel i dose 75-100 mg/m² gis deretter hver 3. uke. (4)

Bivirkninger

Pasienter behandlet med pertuzumab og trastuzumab bør følges opp med hensyn på venstre ventrikkel dysfunksjon (LVEF) da nedsatt funksjon er en kjent bivirkning av HER2-hemmere. De mest vanlige bivirkningene rapportert i studiene med $\geq 10\%$ frekvens er infeksjoner i øvre luftveier, gastrointestinale bivirkninger, samt nøyttropeni, anemi, leukopeni og febril neutropeni. For mer detaljert beskrivelse henvises til Preparatomtalen (SPC).(4)

Docetaxel og paklitaxel kan begge gi hypersensitivitetsreaksjoner/anafylaktoide reaksjoner. Overvåkning er derfor nødvendig, spesielt ved de første kurene.

1.3.2 Neoadjuvant behandling av brystkreft - norsk klinisk praksis

Pasienter med lokalavansert brystkreft på diagnosetidspunktet har behov for multimodal terapi, som inkluderer både systemisk behandling, kirurgisk behandling (hvis mulig) og lokal strålebehandling.

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft inneholder gjeldende anbefalinger for behandling, inkludert neoadjuvant setting. (2)

Primært inoperabel brystkreftsykdom betegnes som klinisk T3-4N0-3M0-1 eller T1-2N2-3M0-1. Pasienter med tumorer med HER2 amplifikasjon/overekspressjon (dvs. pasienter med IHC 3+ eller FISH-positive) har et mer aggressivt sykdomsforløp.

Neoadjuvant kjemoterapi har som formål å minske tumorstørrelsen slik at tumor blir operabel. Dette kan også bidra til økt bruk av brystbevarende kirurgi som anses som mindre ressurskrevende og ofte foretrekkes av pasientene.

NBCG anbefaler bruk av samtlige kjemoterapiregimer som er vist å være effektive i adjuvant brystkreftbehandling til neoadjuvant behandling, men det er ingen konsensus. Begge typer taksaner (paklitaxel eller docetaxel) anbefales i neoadjuvant setting. Hos HER2-positive pasienter anbefales i tillegg trastuzumab som del av den preoperative behandlingen.

Anbefalt neoadjuvant behandling av pasienter med HER2-positive tumorer:

- Kjemoterapi med epirubicin (90 mg/m²) + cyclofosamid (600 mg/m²) (EC) hver 3. uke i fire serier
- Etterfølgende behandling med trastuzumab og docetaxel (100 mg/m²) gitt intravenøst hver 3. uke i fire serier eller paklitaxel 75 mg/m² ukentlig i 12 uker

Etter operasjonen anbefales trastuzumab som monoterapi i inntil 12 måneder/17 serier.

Oppdaterte NBCG retningslinjer (februar 2016) inneholder i tillegg følgende anbefaling (2)

*«Selv om det ikke foreligger overlevelsedata ennå, anbefaler NBCG å benytte kombinasjonen av **taxan**, **trastuzumab** og **pertuzumab** som del av den neoadjuvante behandling. Grunnlaget er optimal downstaging av store svulster før kirurgisk behandling og en sammenheng mellom pCR og overlevelse.*

Responsevaluering skal gjøres regelmessig under behandlingen.»

«Å oppnå patologisk komplett remisjon eller minimal restsykdom etter preoperativ behandling gir bedret prognose (både residivfri og total overlevelse). Prognosen kan likevel være god uavhengig av grad av respons etter kjemoterapi hos pasienter med høyt uttrykt ER, lavere histologisk grad, med lav proliferasjonsgrad.»

Kostnadseffektiviteten av hverken trastuzumab + kjemoterapi eller trippelbehandlingen har vært vurdert.

2 KLINISK DOKUMENTASJON AV DEN RELATIVE EFFEKTEN

Roche har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser for å identifisere effekt og sikkerhetsstudier av pertuzumab i kombinasjon med trastuzumab og kjemoterapi for neoadjuvant behandling av pasienter med HER2-positiv, lokalavansert, inflammatorisk eller tidlig brystkreft. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er dokumentert.

To internasjonale multisenter, fase II, open-label, randomiserte kontrollerte studier ble identifisert: NeoSphere (effektstudie) og TRYPHAENA (sikkerhet) (5). Begge studiene ble gjennomført med tanke på å dokumentere effekt og sikkerhet av pertuzumab for å søke markedsføringstillatelse i EMA (MT-prosess) for relevant indikasjon. Den godjente indikasjonen er basert på dokumentert effekt på surrogat endepunkt: patologisk komplett respons (pCR) rate.

I sine analyser har Roche også brukt resultater fra en pooled analyse utført av the Collaborative Trials Neoadjuvant Breast Cancer (CTNeoBC) gruppen på bestilling av FDA i USA. (6) Forfatterne har sett på sammenheng mellom patologisk komplett respons (pCR) og overlevelse ved bruk av Event Free Survival (EFS) som surrogat utfall for total overlevelse (OS). EFS er definert som tid til progresjon eller død. (6)

Resultater fra en nylig publisert, oppdatert metaanalyse ble ettersendt som støttende dokumentasjon, men resultatene brukes ikke i den innsendte analysen. Vi omtaler kort resultatene i et eget avsnitt.

2.1 OVERSIKT OVER INNSENDE PRIMÆRSTUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen.

- NeoSphere (5, 7): 59 sentre i 16 land (Australia, Sør-Amerika, Europa). Ingen norske sentra har deltatt.
- TRYPHANEA (8): 44 sentre i 19 land (Kanada, New Zealand, Sør-Afrika, Sør-Amerika, Europa). Ingen norske sentra har deltatt i studien.

Tabellen under viser detaljer i disse studiene. Data fra NeoSphere brukes for ekstrapolering av resultater utover studieperioden i den innsendte helseøkonomiske analysen.

	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/ kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål	Bivirkninger
Studie 1 NeoSphere (5) WO20697 NCT00545688	N = 417 Voksne kvinner med lokalavansert, inflammatorisk eller tidlig HER2-positiv brystkreft > 2 cm i diameter ECOG PS <1 LVEF ≥55% Terapinaive Randomisering: 1:1:1:1	Arm B: Pertuzumab Trastuzumab Docetaxsel N = 107	Arm A: Trastuzumab Docetaxsel N =107 Arm C: Pertuzumab Trastuzumab N =107 Arm D: Pertuzumab Docetaxsel N = 96	Neoadjuvant fase bpCR (ypT0/is) Adjuvant fase DFS, PFS	Clinical respons rate (BCR) Time to clinical response tpCR Andelen pasienter med mastektomi vs. brysbvarende kirurgi	≥ grad 3 Neutropenia Febril neutropenia Diaré LVEF reduksjon Død uansett årsak

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

Statens legemiddelverk

Telefon 22 89 77 00

www.legemiddelverket.no

Kto. 7694 05 00903

Sven Oftedals vei 8, 0950 Oslo

Telefaks 22 89 77 99

post@legemiddelverket.no

Org.nr. NO 974 761 122

Dosering i NeoSphere:

- Pertuzumab: 840 mg IV i 1 syklus, deretter 420 mg IV 2-4 syklus
- Trastuzumab: 8 mg/kg IV i 1. syklus, deretter 6 mg/kg IV i syklus 2-4
- Docetaxel: 75 mg/m² i 1. syklus med mulig økning til 100 mg/ m²

Neoadjuvant periode: Syklus 1-4 (inntil uke 12)

Kirurgisk behandling uke 13-14

Adjuvant behandling i uke 15-54. Etter kirurgi ble pasientene behandlet med kjemoterapi (3 sykluser med FEC: fluorouracil, epirubicin og cyklofosamid) og adjuvant trastuzumab i 1 år (6 mg/ kg hver 3. uke).

Observasjonsperiode: Inntil 5 år etter inklusjon av siste randomiserte pasient eller inntil sykdomsprogresjon/tilbakefall.

Resultater

Det primære endepunktet i studien var patologisk komplett responsrate (bpCR-rate) i brystet (ypT0/is). Sekundære effektendepunkter var klinisk responsrate, brystkonserverende kirurgirate (kun T2-3 tumorer), sykdomsfri overlevelse (DFS) og PFS. Ytterligere eksplorative pCR-rater omfattet lymfestatus (ypT0/isN0 og ypT0N0).

En statistisk signifikant bedring i pCR-rate (ypT0/is) ble observert hos pasientene som fikk pertuzumab pluss trastuzumab og docetaxel sammenlignet med pasientene som fikk trastuzumab og docetaxel (45,8 % vs. 29,0 %, p-verdi=0,0141). Det ble observert konsistente resultater uavhengig av definisjonen av pCR. Forskjellen i pCR-rate støttes av positive trender i PFS (HR 0.69, 95% KI 0.34, 1.40) and DFS (HR 0.60, 95% KI 0.28, 1.27), men studien hadde ikke statistisk styrke til å dokumentere effektforskjellene i disse utfallene. Om lag 6 % av de inkluderte pasientene (25/417) hadde utilstrekkelig klinisk respons og ble ikke operert. Flesteparten av disse var i gruppen som ikke ble behandlet med kjemoterapi (C).

Resultater ved 5-årskontroll av NeoSphere pasienter viste følgende 5-års progresjonsfri overlevelse (PFS) rater i de fire armene: A: 81% (95% KI 71–87); B: 86% (77–91); C: 73% (64–81); D: 73% (63–81). Dette gir (HR 0.69 [95% KI 0.34–1.40] for B vs A, 1.25 [0.68–2.30] for C vs A, samt 2.05 [1.07–3.93] for B vs D. Resultater for disease-free survival (DFS) var konsistente med PFS resultater: A: 81% (95% KI 72–88); B: 84% (72–91); C: 80% (70–86); D: 75% (64–83).

Pasienter som oppnådde tpCR hadde en noe lengre progresjonsfri overlevelse (85% (76–91)) sammenlignet med pasienter som ikke oppnådde tpCR (76 % (71–81)); HR 0.54 (95% KI 0.29–1.00) når man ser på alle studiearmene samtidig.

Det var ingen forskjell i tolerabilitet og sikkerhet ved 5-års bruk på tvers av alle grupper (kombinert neoadjuvant og adjuvant behandlingsperiode). De mest vanlige grad ≥ 3 alvorlige bivirkninger var neutropeni, febril neutropeni og leukopeni. Antall pasienter med en eller flere alvorlige bivirkninger var sammenlignbar mellom gruppene.

Studie 2 (8) TRYPHANE BO22280 NCT00976989	<p>N = 225</p> <p>Voksne kvinner med lokalavansert, inflammatorisk eller tidlig HER2-positiv brystkreft > 2 cm i diameter ECOG PS <1 LVEF ≥55% Terapinaive</p> <p>Randomisering:1:1:1</p>	<p>Arm A: FEC, trastuzumab og pertuzumab i 3 sykluser etterfulgt av docetaxsel, trastuzumab og pertuzumab i 3 sykluser N = 72</p>	<p>Arm B: FEC i 3 sykluser etterfulgt av docetaxsel, trastuzumab og pertuzumab i 3 sykluser N =75</p> <p>Arm C: Trastuzumab, carboplatin, docetaxsel og pertuzumab N = 76</p>	<p>Kardiovaskulære bivirkninger Forekomst av kardiale bivirkninger (grad 3-5 symptomatisk LVSD) Klinisk signifikant LVEF reduksjon (> 10% fra baseline opptil< 50 %)</p>	<p>Neoadjuvant fase: bpCR tpCR time to clinical response klinisk responsrate brystbevarende kirurgi Adjuvant fase: OS DFS PFS</p>
--	--	---	---	---	--

Dosering i TRYPHANEA

Neoadjuvant

- Trastuzumab - dag 1 i syklus 1 for pasienter i arm A+ C og dag 1 i syklus 4 for pasienter i arm B
- Pertuzumab - dag 1 i syklus 1 for pasienter i arm A + C og dag 1 i syklus 4 for pasienter i arm B
- Docetaxel - 75 mg/m² på dag 1 i syklus 1 med økning til 100 mg/m² i neste 3 sykluser
- 5 FLU 500 mg/m² IV hver 3. uke
- Epirubicin 100 mg/m² IV hver 3. uke
- Cyklofosfamid 600 mg/m² IV hver 3. uke
- Karboplatin - hver tredje uke i 6 sykluser i arm C (AUC6 dosejustering)

Adjuvant

Trastuzumab 6mg/kg hver 3. uke fra 7. syklus (senest 2 uker etter kirurgi) og maksimalt 1 år fremover (17 sykluser i arm A + C og inntil 20 sykluser i arm B).

Observasjonsperiode

TRYPHANEA hadde ikke kontrollarm siden alle pasienter ble behandlet med pertuzumab.

Primært endepunkt i studien var forekomst av kardiovaskulære bivirkninger og sikkerhet. Resultater viste lav insidens av symptomatisk LVSD eller signifikant reduksjon i LVEF (≥ 10 % fra baseline inntil < 50 %). Kombinasjon av trastuzumab og pertuzumab var godt tolerert uavhengig av gitt kjemoterapi.(8)

NeoSphere studien hadde ikke statistisk styrke til å vise effektforskjeller basert på tpCR eller bpCR mellom armene, PFS/EFS, DFS eller OS. Som ikke uvanlig i fase II studier var også den kritiske p-verdi satt til $p = 0,2$ som er mye høyere enn $p = 0,05$ som er standard i fase III studier. Dette medfører en høyere terskel for å tillate feilkonklusjon og forkaste hypotesen om ingen forskjell (null hypotese) fra 5 % til 20 %. (5)

2.2 ANALYSE AV PCR SOM UTFALLSMÅL I NEOADJUVANT SETTING

To analyser er lagt ved som dokumentasjon på sammenhengen mellom pCR, som i utgangspunktet viser bare tumorrespons, og pasientrelevante langtidsutfall som Event Free Survival (EFS), sykdomsfri overlevelse (DFS) eller total overlevelse (OS) hos brystkreftpasienter (6, 9). Det er bare resultater fra CTNeoBC pooled analyse (Cortazaar 2014) (6) som brukes videre i den helseøkonomiske analysen til Roche.

CTNeoBC (Collaborative Trials in Neoadjuvant Breast cancer group) pooled analyse har inkludert 12 studier fom. januar 1990 og tom august 2011. Bare en tredjedel (34 %) av alle pasienter inkludert i denne pooled analysen hadde HER2-positiv status (6). Forfatterne har vurdert bruk av pCR som surrogat endepunkt for overlevelse i studier i neoadjuvant setting ved å se etter en kausal sammenheng mellom positiv pCR og langtidsutfallene Event Free Survival (EFS) og OS. Den mest brukte definisjonen av Event free Survival (EFS) var tid til lokal- eller fjernresidiv eller til død uavhengig av årsak. I NeoSphere studien ble progresjonsfri overlevelse (PFS) brukt som utfall (tid til progresjon eller død).

Hovedsakelig ble tre ulike definisjoner av pCR brukt i de inkluderte studiene: patologisk komplett respons i brystet (bpCR); total patologisk komplett respons (tpCR) og German Breast Group patologisk komplett respons (GBG pCR). De fleste studiene definerte pCR som fravær av invasiv kreft i både brystet og lymfeknuter (tpCR).

Analysen av data fra de inkluderte studiene rapporterer resultater både på pasientnivå og studienivå.

Analyse utført på pasientnivå sammenlignet overleveledata (EFS) hos pasienter med total pCR versus pasienter uten pCR respons uavhengig av behandlingsgruppe. Resultater på pasientnivå viser forbedret EFS hos pasienter som har hatt positiv tpCR (HR 0.39 95 % KI: 0.31-0.50) og total overlevelse OS (HR 0.34 95 % KI: 0.24-0.47) i forhold til pasienter uten tpCR.

Tilsvarende sammenheng mellom tpCR og EFS ble ikke påvist når data ble analysert på studienivå. Denne analysen bygger på 10 internasjonale studier med randomisert design. Analyse utført på studienivå er nyttig for å vurdere om et surrogat utfallsmål som pCR kan predikere overlevelsesresultater på populasjonsnivå. Denne analysen klarte ikke å etablere pCR responsrate i studien som er nødvendig for å kunne predikere økt overlevelse grunnet gitt behandling. Populasjonen i de inkluderte studiene hadde heterogen sammensetting av kvinner med ulike subgrupper av brystkreft.

Resultatene bør tolkes med forsiktighet pga. stor heterogenitet i de inkluderte studiene siden analysen er basert på pooled data og ikke utført som meta-analyse med mer robuste metoder. Utfallsmålet patologisk

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

komplett respons, pCR, var dessuten ulikt definert på tvers av de inkluderte studiene. Sammenheng mellom tpCR og EFS og OS var noe sterkere enn for bpCR og EFS og OS. Dette viser usikkerhet i resultatene.

CTNeoBC analysen kunne dermed ikke validere pCR som surrogat endepunkt for bedret EFS eller OS på studienivå. Forfatterne konkluderte allikevel med at tpCR kan assosieres med forbedret langtidsprognose for pasienter.

Data for EFS i modellen i innsendt analyse bygger på CTNeoBC analysen (6)

I februar i år ble det publisert en metaanalyse (Broglia et al. 2016) som er en slags oppdatering av CTNeoBC pooled analyse, men med hovedfokus på HER2-positive pasienter. (9) Flere nyere studier publisert tom. desember 2014, i tillegg til studier inkludert i CTNeoBC, ble inkludert. Totalt 38 studier som har rapportert EFS status og pCR som utfallsmål ble inkludert. Tilsammen 5768 pasienter fra 36 studier med HER2-positiv brystkreft var inkludert i pCR analysen på pasientnivå. De fleste studiene var retrospektive kohortstudier (72 %) hvor pasientene hadde mottatt ulike typer neoadjuvant behandling.

Resultater fra denne metaanalysen tyder på at positiv pCR kan assosieres med overlevelseseffekt på pasientnivå. Analysen viser følgende: EFS median HR 0.37 (95 % Probability Interval, PI 0,32-0,43) og OS median HR 0.34 (95 % Probability Interval), PI 0.26-0.42) for grupper med positiv pCR vs. ingen pCR. (9)

Også disse resultatene bør imidlertid tolkes med forsiktighet grunnet stor heterogenitet i studiene.

Pågående studier

Det er registrert til sammen 40 ulike studier i www.clinicaltrials.gov som studerer effekt og sikkerhet av pertuzumab i kombinasjon med andre legemidler i neoadjuvant behandling av brystkreft. Roche har forpliktet seg til å gjennomføre post-authorization studier (PASS) i henhold til krav fra EMA (APHINITY og BERENICE). BERENICE studien gjennomføres i neoadjuvant setting for å vurdere kardiale bivirkninger av pertuzumab, og studere effekt av pertuzumab i kombinasjon med standard neoadjuvant antacyklinebasert kjemoterapi hos pasienter med HER2-positiv, lokalavansert, inflammatorisk eller tidlig stadium brystkreft. Dette er en multisenter, multinasjonal, fase II studie WO29217 (BERENICE). Studien skal avsluttes i mai 2017.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

NeoSphere og TRYPHANEA dokumenterer klinisk effekt av dual HER2-blokade (pertuzumab + trastuzumab) på surrogatendepunktet patologisk klinisk respons (pCR) hos HER2-positive brystkreftpasienter behandlet i neoadjuvant setting. Legemiddelverket har vurdert hvorvidt innsendt klinisk dokumentasjon er hensiktsmessig og tilstrekkelig for å utføre metodevurderingen av pertuzumab i kombinasjon med trastuzumab og docetaxel i forhold til eksisterende norsk klinisk praksis.

- Risiko for bias

Begge RCT studiene er vurdert til å ha lav risiko for bias for primært endepunkt bpCR selv om studiene var utført som fase II og som open-label. Det primære endepunktet, bpCR, ble vurdert av patologer som ikke kjente til pasientenes tilhørighet og var basert på biologiske prøver. Resultater er rapportert for en ITT populasjon. Randomiseringsprosedyren var god og sikret jevn fordeling av prognostiske faktorer mellom

gruppene. Randomiseringen var stratifisert etter type brystkreft (operabel, lokalavansert eller inflammatorisk), og om den var østrogen positiv eller negativ samt PgR positivitet. Studien var allikevel ikke designet for å vise eventuell sammenheng mellom tumortype eller hormonreseptorstatus og pCR pga. små pasientgrupper.

Sekundære utfall som mortalitet uansett årsak og andel som fikk utført brystbevarende kirurgi er derimot beheftet med stor risiko for bias. Mortalitetsdata fordi dette ikke var systematisk rapportert i studien utover sykdomsprogresjon, tilbakefall eller avsluttet behandling. Andel som fikk utført brystbevarende kirurgi fordi dette kunne påvirkes av at både pasienten og den behandlende lege kjente til gitt behandling (åpen studie).

- Klinisk nytte

Neoadjuvant kjemoterapi har tradisjonelt hatt som formål å minske tumorstørrelsen slik at tumor blir operabel. Reduksjon av tumor kan også bidra til økt bruk av brystbevarende kirurgi. Ekspertuttalelse og data fra NeoSphere studien tyder på at bruk av neoadjuvant kjemoterapi (HER2-negative) eller kjemoterapi + HER2 mono-terapi (HER2-positive) har medført at de fleste pasienter kan opereres, og at bare en ubetydelig andel av pasientene ikke er aktuelle for kirurgiske fjerning av tumor.

Resultater dokumenterer klinisk nytte definert som andelen pasienter med pCR (primært utfall), men har ikke klart å vise statistisk signifikant forskjell på andelen pasienter med brystbevarende kirurgi (sekundært utfall).

I NeoSphere var andelen pCR respondere 46 % vs. 29 %, dvs. 17 % absolutt forskjell. Terskelverdi for hva som bør anses som klinisk relevant forskjell i pCR er ikke definert, og denne effektforskjellen i pCR er dermed vanskelig å tolke med hensyn på klinisk relevans. Andelen av pasienter som har oppnådd pCR i begge armene var mindre enn 50 %. NeoSphere studien var ikke designet for å teste sammenhengen mellom disse tumorkarakteristika og pCR respons.

Hvorvidt man velger brystbevarende kirurgi avgjøres ved en sammensatt vurdering hvor blant annet pasientens preferanser kan påvirke valget. Dette innebærer at andelen pasienter operert med brystbevarende kirurgi var påvirket av andre faktorer enn kun respons på pCR. Vi vet ikke om disse var likt fordelt mellom studiearmene.

- Pasientrelevante utfall

Studiene var ikke formelt designet for å teste hypotesen om forlenget DFS, PFS/EFS eller OS, eller for å studere pCR respons avhengig av hormonreseptorstatus eller krefttype. OS var ikke et protokolldefinert sekundært utfallsmål i NeoSphere. Utryddelse av invasive kreftceller i neoadjuvant setting assosieres med forbedret prognose, men studiene hadde ikke nok statistisk styrke til å vise eventuell effekt på PFS/EFS og DFS sammenlignet med dagens standard behandling.

Oppdaterte data fra NeoSphere etter 5 års oppfølging kan tyde på at positiv respons på pCR kan predikere forlenget DFS (sykdomsfri overlevelse) og potensielt også totaloverlevelse, men eksisterende data er fortsatt umodne (Gianni 2016). (7)Data støtter dermed hypotesen om en sammenheng mellom pCR og sykdomsprogresjon på individuelt pasientnivå, men den type responder-analyse må tolkes forsiktig siden mindre en 50% av pasientene hadde oppnådd pCR i studien. NBCG skriver i sine retningslinjer at

«Prognosen kan likevel være god uavhengig av grad av respons etter kjemoterapi hos pasienter med høyt uttrykt ER, lavere histologisk grad, med lav proliferasjonsgrad».

- Livskvalitetsdata var ikke evaluert hverken i NeoSphere eller i TRYPHANEA.

Litteratursøk utført av Roche i forbindelse med søknaden til NICE viste at det ikke finnes studier i neoadjuvant setting som har vurdert livskvalitetsdata. Roche har derfor brukt EQ-5D livskvalitetsdata for kvinner med brystkreft i ulike stadier fra litteraturen (Lidgren 2007) i den helseøkonomiske modellen. (10)

Dokumentasjonsgrunnlaget for hurtig metodevurdering er mangelfullt.

Det er fremdeles ikke entydig bevist at dokumenterte forbedringer i pCR kan oversettes til forlenget DFS eller OS hverken for relevant pasientgruppe eller for brystkreftpasienter generelt. Det er foreløpig ikke verifisert i klinisk praksis at det er en korrelasjon mellom dokumentert positiv pCR respons i tumor og klinisk relevant langtids effekt på PFS, DFS og OS. Det er uklart hvorvidt positiv pCR respons kan operasjonaliseres til antatt antall uker eller måneder/ år med utsatt sykdomsprogresjon eller død.

3 PICO²

3.1 PASIENTPOPULASJONEN

Legemiddelverket har vurdert hvor godt pasientpopulasjonen i de kliniske studiene og den helseøkonomiske modellen gjenspeiler forventet pasientpopulasjon i norsk klinisk praksis.

3.1.1 Pasienter med lokalavansert brystkreft i norsk klinisk praksis

Gjeldende retningslinjer for behandling av brystkreft anbefaler at neoadjuvant behandling bør vurderes hos pasienter med tumordiameter > 5 cm og som er i god allmenn tilstand. Lokalavansert brystkreft omfatter svulster klassifisert som T3 eller T4 og/eller brystkreftsykdom med lokalavansert lymfeknutemetastasing (N2-3), men hvor det ikke er påvist fjerne metastaser.

3.1.2 Studiepasienter i innsendt effektdokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Studiepopulasjonen i innsendt dokumentasjon besto av voksne kvinnelige pasienter med nylig diagnostisert, tidlig inflammatorisk eller lokalavansert HER2-positiv brystkreft (T2-4d; primær tumor > 2 cm i diameter), som ikke tidligere hadde fått trastuzumab, kjemoterapi eller stråleterapi. Pasienter med metastaser, bilateral brystkreft, klinisk viktige kardiale risikofaktorer eller LVEF < 55 % ble ikke inkludert. Majoriteten av pasientene var yngre enn 65 år med median alder 49-50, flertallet var av kaukasisk opprinnelse (> 70 %).

² Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Totalt hadde <10 % av pasientene inflammatorisk brystkreft, om lag 30 % hadde lokalavansert brystkreft og om lag 60 % hadde operabel brystkreft. Omtrent halvparten av pasientene i studiene hadde hormonreseptor positiv sykdom (definert som ER-positiv og/eller PgR-positiv). Denne fordelingen gjenspeiler relevant populasjon i norsk klinisk praksis. Randomiseringen var stratifisert etter type brystkreft (operabel, lokalavansert eller inflammatorisk), og om den var ER- eller PgR-positiv.

3.1.3 Populasjonen i innsendt modell (i henhold til effektdokumentasjonen)

Pasientpopulasjonen i NeoSphere studien er brukt i den helseøkonomiske modellen. Pasientene i modellen samsvarer med pasientpopulasjonen i studien når det gjelder alder, kjønn og andre demografi- og sykdomskarakteristika.

3.1.4 Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at studiepopulasjonen i NeoSphere og i den helseøkonomiske modellen i stor grad gjenspeiler relevant norsk pasientpopulasjon.

3.2 INTERVENSJON – BEHANDLING MED PERTUZUMAB

3.2.1 Norsk klinisk praksis

Pertuzumab har fått godkjent indikasjonen neoadjuvant behandling av brystkreft i kombinasjon med trastuzumab og docetaxel. Behandlingen er anbefalt i norske retningslinjer for brystkreft. (2)

Tabellen under viser anbefalt dosering og varighet av behandlingen for trippelkombinasjonen i neoadjuvant setting.

	Pertuzumab	Trastuzumab	Docetaxsel
Indikasjon	I kombinasjon med trastuzumab og kjemoterapi ved neoadjuvant behandling av voksne pasienter med HER2- positiv, lokalavansert, inflammatorisk eller tidlig stadium brystkreft med høy risiko for tilbakefall.	I kombinasjon med neoadjuvant kjemoterapi etterfulgt av adjuvant Herceptin-behandling, for lokalavansert (inkludert inflammatorisk) sykdom. Neoadjuvant behandling av voksne pasienter med HER2-positiv lokalavansert, inflammatorisk brystkreft.	Har ikke spesifikk indikasjon for neoadjuvant behandling. Anbefalt i retningslinjer.
Administrasjon	Intravenøs (IV)	IV eller Subkutan (SC)	Intravenøs (IV)
Dosering	Oppstartdose 840 mg, vedlikeholdsdose 420 mg gitt hver 3. uke. Perjeta bør administreres i 3 til 6 sykluser i kombinasjon med neoadjuvant trastuzumab og kjemoterapi. NBCG anbefaler 4 sykluser før operasjon. <i>Pertuzumab har markedsføringstillatelse i kombinasjon med IV trastuzumab og docetaxsel</i>	Ved dosering hver tredje uke: Startdose av Herceptin 8 mg/kg kroppsvekt. Anbefalt vedlikeholdsdose er 6 mg/kg kroppsvekt, med start tre uker etter startdosen. Ved ukentlig dosering: (startdose på 4 mg/kg etterfulgt av 2 mg/kg hver uke) i kombinasjon med paklitaxsel, etter doksorubicin og cyklofosamid kjemoterapi. Etter kirurgi, bør pasientene behandles med adjuvant trastuzumab for å fullføre 1 års behandling.	Ved administrering med Perjeta, er anbefalt startdose av docetaxsel 75 mg/m ² , deretter administrert i et 3-ukers skjema. Dersom startdosen er godt tolerert, kan dosen med docetaxsel opptrappes til 100 mg/m ² ved etterfølgende sykluser (docetaxseldosen bør ikke trappes opp dersom docetaxsel er brukt i kombinasjon med carboplatin, trastuzumab og Perjeta).

3.2.2 Klinisk dokumentasjon- intervensjon

Hovedstudien for relevant indikasjon: neoadjuvant behandling av HER2-positiv brystkreft, er fase II studien NeoSphere. I NeoSphere ble pasientene randomisert til å få ett av fire neoadjuvante regimer:

- A: Trastuzumab pluss docetaxsel i 4 sykluser
- B: Pertuzumab pluss trastuzumab og docetaxsel i 4 sykluser
- C: Pertuzumab pluss trastuzumab i 4 sykluser
- D: Pertuzumab pluss docetaxsel i 4 sykluser

Dosering: Pertuzumab ble gitt intravenøst med en startdose på 840 mg etterfulgt av 420 mg hver tredje uke. Trastuzumab ble gitt intravenøst med en startdose på 8 mg/kg etterfulgt av 6 mg/kg hver tredje uke. Docetaxsel ble gitt intravenøst med en startdose på 75 mg/m² etterfulgt av 75 mg/m² eller 100 mg/m² (hvis tolerert) hver tredje uke. Etter kirurgi fikk alle pasienter 3 sykluser med 5-fluorouracil (600 mg/m²),

epirubicin (90 mg/m²), cyclofosfamid (600 mg/m²) (FEC) intravenøst hver tredje uke og trastuzumab intravenøst hver tredje uke for å fullføre ett år med behandling.

Pasienter som bare fikk pertuzumab pluss trastuzumab før kirurgi, fikk både FEC og docetaxel etter kirurgi (adjuvant behandling). Behandlingen er i tråd med anbefalinger i NBCG retningslinjer.

TRYPHAENA var en multisenter, randomisert, klinisk studie (fase II) utført med 225 voksne kvinnelige pasienter med HER2-positiv lokalavansert, operabel eller inflammatorisk brystkreft (T2-4d; primær tumor > 2 cm i diameter) som ikke tidligere hadde mottatt trastuzumab, kjemoterapi eller stråleterapi.

Pasientene ble randomisert til å få ett av tre neoadjuvante regimer før kirurgi:

- 3 sykluser med FEC etterfulgt av 3 sykluser med docetaxel, gitt samtidig med pertuzumab og trastuzumab
- 3 sykluser med FEC alene etterfulgt av 3 sykluser med docetaxel, trastuzumab og pertuzumab
- 6 sykluser med TCH i kombinasjon med pertuzumab

3.2.3 Helseøkonomisk modell

Dosering og behandlingsvarighet av pertuzumab i den helseøkonomiske analysen er basert på NeoSphere studien. Behandlingsvarighet i modellen for de ulike legemidlene kan ses i tabellen under.

Tabell 2 Behandlingsvarighet per behandlingsarm

Legemiddel	Trastuzumab + docetaxel (før/etter operasjon)	Trastuzumab + docetaxel + pertuzumab (før/etter operasjon)
Neoadjuvant/adjuvant		
Pertuzumab	0/0	4/0
Trastuzumab	4/13	4/13
Docetaxel	4/0	4/0
EC	0/4	0/4
Carboplatin	NA	NA
Recurrence (#cycles)		
Trastuzumab	17	17
1st line (# cycles)		
Pertuzumab+trastuzumab*	39,3	39,3
Trastuzumab	26,3	26,3
2nd line (# cycles)		
Trastuzumab emtansine	20,7	20,7
Lapatinib+capecitabine	11,3	11,3
Trastuzumab+capecitabine	15,6	15,6

*Pluss startdose

Behandlingsavbrudd for pertuzumab ble ikke vurdert på grunn av den korte behandlingsperioden.

3.2.4 Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket vurderer at bruk av pertuzumab i den kliniske studien og helseøkonomiske modellen gjenspeiler forventet anvendelse i klinisk praksis. Legemiddelverket mener at det er rimelig å legge faktisk observert dosering og behandlingsvarighet i NeoSphere studien til grunn i den helseøkonomiske analysen. Dette er også i tråd med NBCGs anbefaling om behandling i 4 sykluser med pertuzumab i neoadjuvant setting.

3.3 KOMPARATOR

3.3.1 Norsk klinisk praksis

Kliniske eksperter støtter at trastuzumab og docetaxel er den relevante komparator. Gjeldende adjuvante behandling av relevant pasientgruppe er 4 kurer EC90 EC som er en kombinasjonskur som består av cellegiftene epirubicin og cyklofosamid. Deretter gis taxan i 12 uker (12 kurer ukentlig paklitaxel 80 mg/m² eller 4 kurer docetaxel 75 mg/m² hver 3. uke) i kombinasjon med trastuzumab. Trastuzumab gis adjuvant etter operasjon i en samlet tid på ett år (17 kurer).

3.3.2 Klinisk dokumentasjon

I de kliniske studiene som danner grunnlag for markedsføringstillatelse, og som brukes i den helseøkonomiske modellen, er pertuzumab gitt i kombinasjon med docetaxel og trastuzumab (dual HER2-blokade) sammenlignet med aktiv behandling med docetaxel og trastuzumab.

Komparatorarmen i NeoSphere studien (docetaxel og trastuzumab) gjenspeiler dermed norsk klinisk praksis, gitt antatt lik effekt av taksaner (paklitaxel og docetaxel), og vurderes som relevant sammenligning.

3.3.3 Helseøkonomisk modell

I den helseøkonomiske modellen er trippelkombinasjonen pertuzumab, trastuzumab og docetaxel sammenlignet med behandling med trastuzumab og docetaxel alene. Den relative effekten mellom disse to behandlingalternativene i den helseøkonomiske analysen er dermed dokumentert i en direkte sammenlignende randomisert, kontrollert studie.

3.3.4 Legemiddelverkets vurdering

Ut i fra godkjent bruksområde, kliniske retningslinjer, innspill fra kliniske eksperter og produsentens markedsundersøkelser, vurderer Legemiddelverket at det mest aktuelle sammenlikningsalternativet til trippelkombinasjonen pertuzumab, trastuzumab og docetaxel er etablert behandling med trastuzumab og docetaxel eller paklitaxel alene. Denne metodevurderingen er avgrenset til en sammenlikning av trippelkombinasjonen mot trastuzumab og docetaxel.

Sammenlikningsalternativet docetaxel + trastuzumab har ikke blitt vurdert med tanke på kostnadseffektivitet mot kjemoterapi alene.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Klinisk effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Pathological Complete Response (pCR) brukes som utfallsmål for studier i neoadjuvant setting. Følgende definisjon av pCR (ypT0/is ypN0) som primært endepunkt for neoadjuvant behandling var brukt i NeoSphere og TRYPHANEA: *“The absence of invasive residuals in the breast and axillary lymph nodes, with noninvasive breast residuals (e.g., ductal carcinoma in situ [DCIS]) allowed.”*

Til tross for manglende konsensus om enhetlig definisjon er bruken av tpCR godkjent for å dokumentere effekt i neoadjuvant setting av både FDA og EMA (FDA Guidance 2014, Teshome 2014, draft CHMP Guideline).

Tabellen under viser eksisterende ulike definisjoner av pCR.

	pCR Definisjon		
	bpCR	tpCR	GBG pCR
TNM staging	ypT0/is	ypT0/is ypN0	ypT0 ypN0
Beskrivelse	Utryddelse av invasiv tumor fra brystvev («in situ» ikke invasiv kreft kan forekomme) Node status ikke tatt stilling til.	Utryddelse av invasiv tumor fra brystvev («in situ» ikke invasiv kreft kan forekomme) Negativ Node status ved tidspunktet for kirurgi.	Utryddelse av invasiv samt ikke invasiv tumor fra brystvev (ikke påvistbar «in situ» kreft) Negativ Node status ved tidspunktet for kirurgi
Relevante studier	NeoSphere, TRYPHANEA	NeoSphere, TRYPHANEA	NeoSphere, TRYPHANEA

Table 3: Pathological complete response in NeoSphere and TRYPHAENA

	NeoSphere		TRYPHAENA		
	Arm A (HD)	Arm B (PHD)	Arm A*	Arm B**	Arm C***
Pathological complete response in the breast (bpCR)					
%	29.0%	45.8%	61.6%	57.3%	66.2%
95% CI (%)	20.6; 38.5	36.1; 55.7	49.5; 72.8	45.4; 68.7	54.6; 76.6
Difference %	+16.8% (p=0.0141)		NA	NA	NA
Diff. 95% CI	3.5; 30.1		NA	NA	NA
Total pathological complete response (tpCR)					
%	21.5%	39.3%	56.2%	54.7%	63.6%
95% CI	14.1; 30.5	30.0; 49.2	44.1; 67.8	42.7; 66.2	51.9; 74.3
Difference %	+17.8% (p=0.0063)		NA	NA	NA
95% CI	5.7; 29.9		NA	NA	NA
German Breast Group pathological complete response (GBG pCR)					
%	12.1%	32.7%	50.7%	45.3%	51.9%
95% CI	6.6; 19.9	24.0; 42.5	38.7; 62.6	33.8; 57.3	40.3; 63.5
bpCR and no residual ductal and/or lobular carcinoma in situ at surgery					
%	16.8%	36.4%	NR	NR	NR
*FEC+H+P x3 / D+H+P x3; **FEC x3 / D+H+P x3; ***DCH+P x6 CI: confidence interval; D: docetaxel; DCH: docetaxel, carboplatin, trastuzumab; FEC: 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide; H: trastuzumab; NA: not applicable; NR: not reported; P: pertuzumab.					

Tabellen over viser resultater for pCR i NeoSphere og TRYPHANEA studiene ved bruk av ulike definisjoner.

Forskjellen i effekt målt med pCR er størst i NeoSphere studien når det brukes bpCR.

Klinisk effekt i innsendt helseøkonomisk analyse

I innsendt analyse har Roche anvendt effektdata fra NeoSphere:

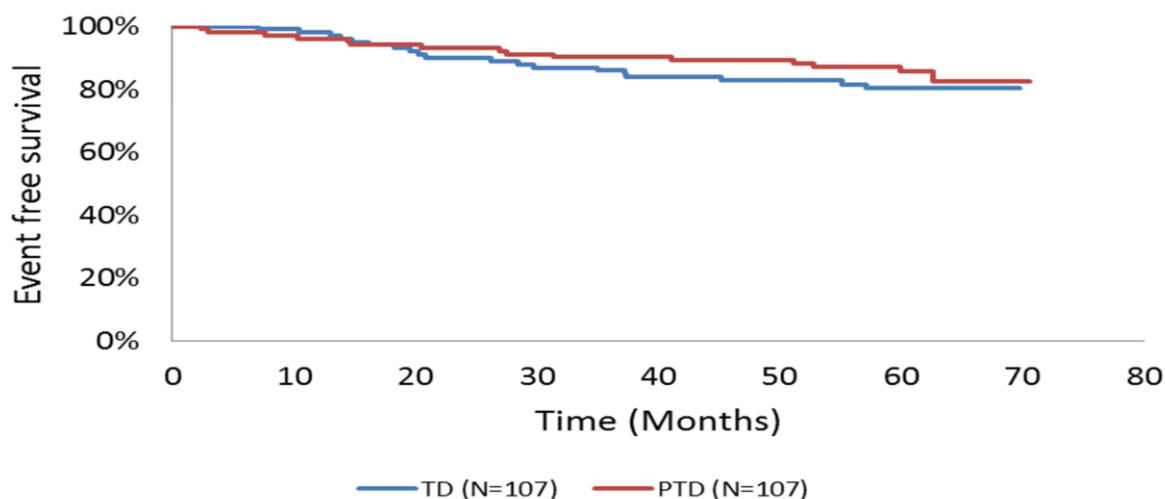
	pCR (ypTO/is ypNO)	
	Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel	Trastuzumab + docetaxel
N	107	107
# of pCR	42	23
of pCR (%)	39,25 %	21,50 %
95% CI	30,0 %, 49,2 %	14,1 %, 30,5 %

Kilde: Gianni et al, 2012 Lancet (5)

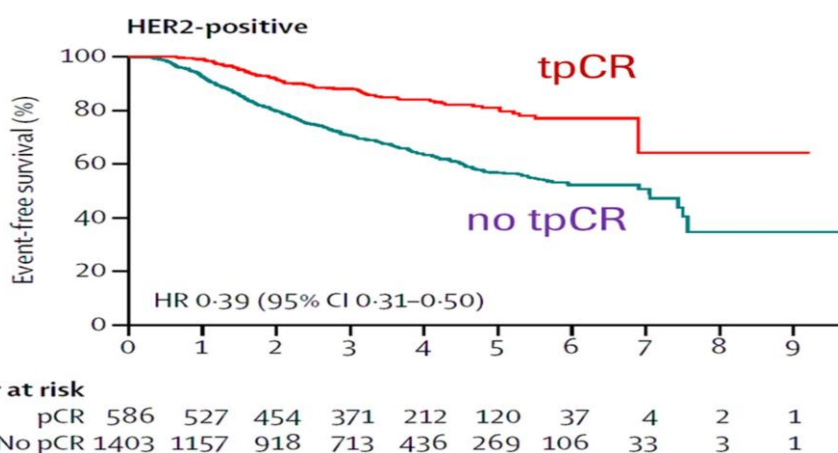
Effektdata finnes kun for intermediære endepunkter (pCR og EFS).

Roche antar at det er sammenheng mellom disse surrogatendepunktene. Det er EFS som inngår i den helseøkonomiske modellen.

Figuren under viser Event Free Survival (EFS) i de to armene basert på data fra NeoSphere studien.



pCR fra pooled analyse i CTNeoBC er følgende (6):



3.4.2 Legemiddelverkets vurdering

Både EMA og FDA har utarbeidet retningslinjer for bruk av patologisk komplett respons som utfallsmål for studier i neoadjuvant setting med hensyn på tidligere tilgang til nye legemidler for pasientgrupper hvor det ikke finnes alternativ behandling. (11) Roche har gjennomført studiene i henhold til disse anbefalingene. Oppnåelse av pCR respons vurderes som tilstrekkelig dokumentasjon for klinisk effekt (tumorrespons). Positiv nytte/risiko ratio var grunnleggende for markedsføringstillatelse (MT) av pertuzumab.

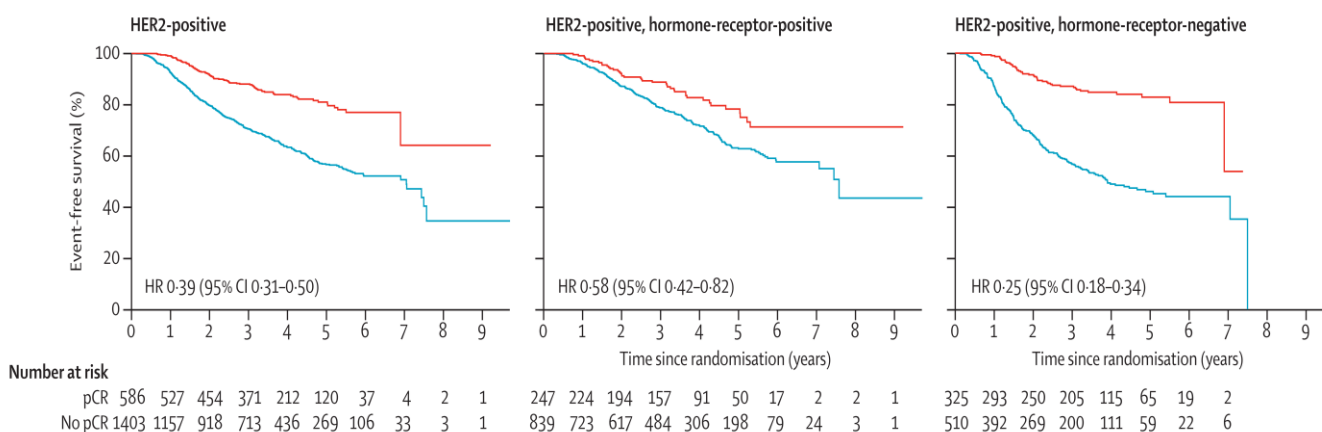
I en HTA metodevurdering av legemidler (hurtig metodevurdering) brukes primært pasientrelevante endepunkter som mortalitet og morbiditet (progresjonfri overlevelse eller total overlevelse og

sykdomsutvikling) samt livskvalitetsdata. NeoSphere og TRYPHANEA var ikke designet for å vise forskjell i effekt på slike pasientrelevante utfall. I studiene brukes pCR rate som er et surrogat endepunkt for overlevelse uttrykt som Event free Survival (EFS) og OS. NeoSphere studien viste at pertuzumab i trippelregime (pertuzumab+ docetaxel + trastuzumab) har økt andelen pasienter med pCR respons i brystet (bpCR) sammenliknet med standardbehandling (trastuzumab og docetaxel), men mindre enn halvparten av studiepasientene oppnådde pCR i utgangspunktet.

Roche har forsøkt å vise antatt sammenheng mellom tpCR og progresjonsfri overlevelse og OS ved å støtte seg på resultater fra en pooled analyse av studier med brystkreftpasienter (CTneoBC).

Metodologiske utfordringer knyttet til bruk av ulike definisjoner av pCR, heterogenitet i pasientgrupper og ulike støttebehandlinger i studiene inkludert i analysen bidrar til usikkerhet rundt disse resultatene.

Resultater fra denne pooled analysen illustrerer betydningen av hormonreseptor status hos HER2-positiv pasienter for EFS, se figurer under.



Ut fra dette ser vi at pCR oppnåelse alene er utilstrekkelig for å identifisere pasienter som vil få bedre overlevelse, fordi det er andre faktorer som også har betydning for pasientenes prognose. Flere identifiserte faktorer kan bidra til positiv pCR respons hos HER2-positiv brystkreftpasienter: høy tumorgrad, ER-negativ brystkreftsykdom, behandling med trastuzumab og kjemoterapi. Hos pasienter med lav proliferasjonstype tumor er ikke pCR korrelert med prognose, mens hos pasienter med høy proliferasjonstype tumor (TNBC) er pCR respons relatert til prognosen. Dette er ikke tatt hensyn til i NeoSphere studien og i analysen for indikasjonen (HER2-positiv pasienter med lokalavansert BC) som er relevant for denne metodevurderingen.

Det er en svakhet i dokumentasjonen at effekten på PFS, OS og livskvalitet bygger på en foreløpig utilstrekkelig dokumentert antagelse om en direkte sammenheng mellom positiv pCR responsrate og langtids effekter på overlevelse. Med dagens kunnskap kan ikke pCR gevinsten overføres til pasientrelevante utfall som kunne leveår, utsatt progresjon av sykdommen eller generelt bedre prognose basert på eksisterende dokumentasjon.

Brystbevarende kirurgi er mindre ressurskrevende og er assosiert med lik eller bedre overlevelse, samt høyere livskvalitet, sammenlignet med mastektomi. NeoSphere-studien viste tilnærmet lik frekvens av brystbevarende kirurgi (18-23 %) hos pasienter med T2-3 tumorer og planlagt mastektomi i samtlige grupper til tross for noe høyere pCR respons i pertuzumab-armen. Studien var ikke designet for å vise forskjeller i bruk av brystbevarende kirurgi mellom armene. Det er ikke dokumentert at tilleggsbehandling med pertuzumab resulterer i at flere kvinner kan opereres med brystbevarende kirurgi (morbidity). Valg av kirurgisk metode er en sammensatt vurdering av ulike faktorer, og tumorstørrelse er bare en av disse.

3.4.3 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Det var ikke statistisk signifikante forskjeller mellom behandlingsarmene mht. frekvens av rapporterte bivirkninger eller forekomsten av alvorlige bivirkninger grad >3. De vanligste bivirkningene var alopeci, neutropeni, diaré, kvalme og tretthet. Reduksjon i venstre ventrikkel ejectivesjonsfraksjon (LVEF) ble rapportert i begge armer.

Innsendt modell

Kostnader ved bivirkninger (grad 3 og over) er inkludert i modellen. Roche har ikke justert nytteverdiene for nyttetap ved bivirkninger.

Legemiddelverkets vurdering

Inklusjon av bivirkninger er av underordnet betydning for resultatet i den helseøkonomiske analysen. Neoadjuvant behandling gis i en tidsavgrenset periode på 12 uker.

3.4.4 Helsenytte/helsetap

Innsendt dokumentasjon

Nyttevektene som beskriver livskvaliteten til pasientene i de ulike helsetilstandene relatert til lokalavansert brystkreft ble ikke samlet inn i NeoSphere-studien. Nyttverdiene som er benyttet i modellens hovedanalyse ble hentet fra en svensk studie spesifikk for brystkreft (10).

Innsendt modell

Lidgren et al (2007) hadde som mål å beskrive helserelatert livskvalitet hos pasienter med brystkreft i ulike stadier. Nyttvekter er hentet fra populasjonen fra en tverrsnitt-observasjonsstudie med 345 pasienter med brystkreft. Lidgren rapporterer nyttevekter for helsestadiene «event free», «lokalavansert» og «metastaserende ikke progressiv». (10)
QALY-vekter brukt i hovedanalysen vises i Tabell 3.

Tabell 3 Nyttevekter knyttet til definerte helsetilstander

Health states	Utility Value (Mean)	Standard error	Source
1 st yr after prim. BC	0,696	0,06	Lidgren et al 2007
2nd yr after prim. BC without recurrence og BC diagnosis	0,779*	0,03	Lidgren et al 2007
1st yr after recurrence	0,779*	0,08	Lidgren et al 2007
Metastatic disease (progr & non-progr)	0,685	0,06	Lidgren et al 2007
Remission	0,779		

*Lidgren et al 2007 oppgir 0,779, mens det i søkers analyse står 0,799. Vi har derfor korrigert disse nyttevektene fra 0,799 til 0,779

Modellen predikerer kostnadseffektiviteten til pertuzumab + trastuzumab + docetaxel over en lang tidshorison. Nytteverdiene til den generelle populasjonen synker med økende alder, og Roche har derfor aldersjustert nyttevektene. Det er anvendt nytteverdier fra den generelle populasjonen i Canada i hovedanalysen for å fange opp denne naturlige nedgangen fra Wolfson et al, 1996 (12):

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at det burde vært brukt norske/skandinaviske data for generell populasjon i stedet for kanadiske.

4 ØKONOMISK ANALYSE

Dokumentasjonsgrunnlaget for hurtig metodevurdering er mangelfullt, se kapittel 3.

- NeoSphere var en fase II studie med primært utfall som dokumenterte tumorrespons, men med utilstrekkelig antall pasienter for å oppnå statistisk signifikante resultater på pasientrelevante utfall
- I klinisk praksis er det foreløpig ikke verifisert at det er korrelasjon mellom tumorrespons målt med pCR og klinisk relevant langtidseffekt på PFS, DFS og OS
- Input i modellen er ikke basert på studiedata (fra NeoSphere)

På grunn av dette kan vi ikke kvantifisere effekten av neoadjuvant behandling med pertuzumab, og dermed ikke etablere en IKER. Legemiddelverket har derfor valgt å ikke gå grundig inn i den innsendte helseøkonomiske modellen fra Roche.

Vedrørende korrelasjon mellom utfallsmål og klinisk relevant langtidseffekt har Roche i tillegg til sin hovedanalyse også levert en scenarioanalyse med EFS som utfallsmål. EFS er imidlertid også et surrogat endepunkt. Siden NeoSphere ikke har styrke til å vise statistiske forskjeller for variablene og det kun var få

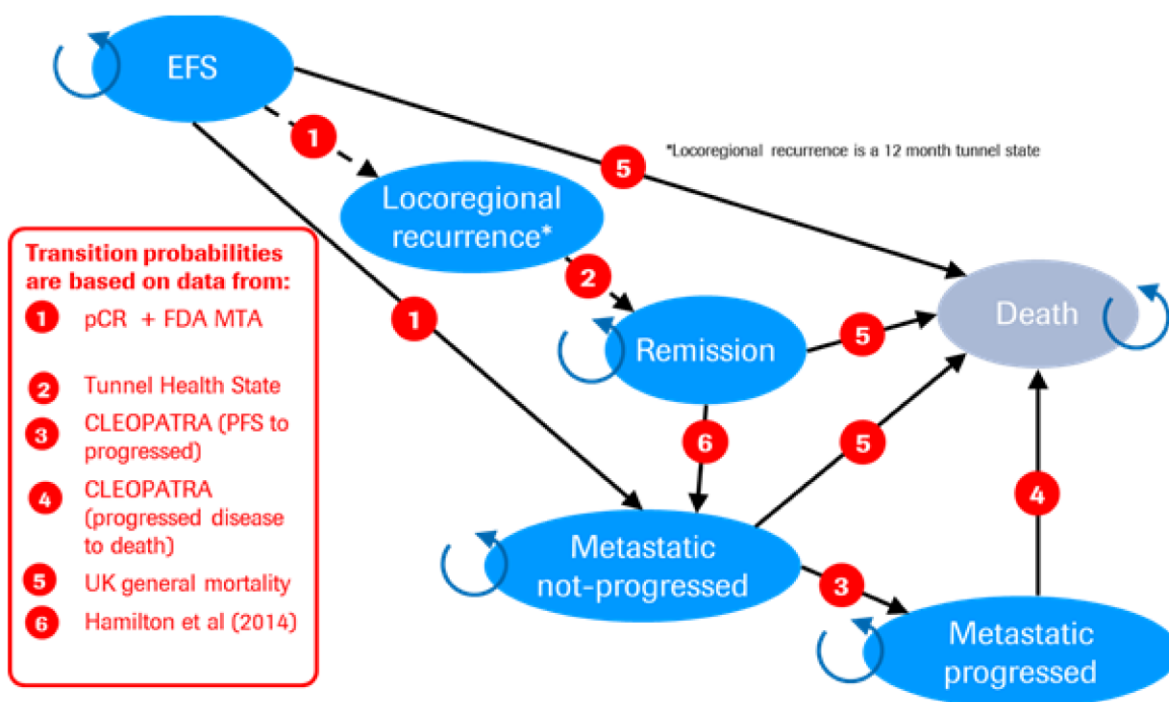
hendelser per arm, anser Legemiddelverket at vi heller ikke kan kvantifisere effekten av neoadjuvant behandling med pertuzumab ved hjelp av EFS som utfallsmål.

Vi ønsker imidlertid å illustrere de største usikkerhetene i modellen, og dette gjør vi med utgangspunkt i firmaets hovedanalyse.

4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

I den økonomiske analysen sammenlignes pertuzumab + trastuzumab + docetaxel med trastuzumab + docetaxel. I analysen inngår beregninger av kostnader, leveår og kvalitetsjusterte leveår.

Roche har sendt inn en probabilistisk Markov-modell med seks helsetilstander. Modellstrukturen med kilder er vist i Figur 1. Input-data i modellen er hentet fra andre kilder enn NeoSphere.



Figur 1 Modellstruktur (kilde: NICE)

I vår modell er data for overgangssannsynlighetene 1 og 5 basert på følgende:

1: pCR + CTNeoBC (FDA MTA)

5: Kanadisk general mortality

Pilene illustrerer mulige overganger i modellen. Alle pasienter starter i tilstanden EFS. I løpet av hver syklus, som er på en måned, kan pasientene bli i EFS eller oppleve en lokalavansert eller metastatisk hendelse. De brukne pilene i figuren indikerer en tunnel-tilstand som pasientene kun kan være i inntil et

år. I løpet av denne tiden ble de behandlet med trastuzumab, ingen tilleggsbehandling som for eksempel operasjon eller stråling ble antatt. Død fra den progredierte metastatiske helsetilstanden skyldtes kun metastatisk brystkreft. Roche valgte å bruke data fra CTNeoBC i sin hovedanalyse. I modellen antas det at å oppnå pCR er assosiert med langtidsoverlevelse i form av PFS og OS.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har ingen innvendinger mot selve modelltypen. Innsendt modell vurderes å være nokså transparent med mulighet for å justere inputdata for de mest relevante parameterne. Legemiddelverket mener imidlertid at dokumentasjonsgrunnlaget for vurderingen er mangelfullt.

Parameterne som i sensitivitetsanalyser hadde størst innvirkning på resultatene i produsentens analyse var:

- pCR i begge behandlingsarmer
- Kostnader ved supportive care i EFS
- Livskvalitetsvekter i metastatisk men ikke progrediert helsetilstand
- Legemiddelkostnader
- Tidshorisont

4.1.1 Analyseperspektiv

Analysen er gjort med et helsetjenesteperspektiv. Framtidige kostnader, leveår og kvalitetsjusterte leveår neddiskonteres med en årlig diskonteringsrate på 4 %. Dette gjøres for å beregne nåverdi og er i tråd med retningslinjene for legemiddeløkonomiske analyser i Norge.

Tidshorisonten er 50 år i hovedanalysen fra Roche.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener usikkerheter i ekstrapolering av klinisk effekt utover studieperioden i den helseøkonomiske modellen er av betydning ved valg av tidshorisont. Legemiddelverket vurderer det også som lite relevant med en 50 års tidshorisont gitt at pasientene går inn i modellen i en alder av 50 år og det er økt mortalitet i pasientgruppen.

4.1.2 Kostnader (input data)

Kun direkte kostnader er brukt i analysen; legemiddelkostnader, administrasjonskostnader, kostnader ved supportive care og bivirkningskostnader.

Legemiddelkostnader

Dosering og behandlingsslengde i NeoSphere er brukt som input i modellen. I hovedanalysen til Roche er det ikke inkludert svinn, det vil si at det forutsettes «vial sharing».

Legemiddelkostnader for TDM-1, lapatinib og capecitabine ble kun brukt for å kalkulere behandlingkostnader til pasienter som progredierte til metastatisk sykdom. Det er videre antatt at pasienter med local recurrence vil motta en ny runde med adjuvant behandling (et år med trastuzumab).

Tabell 4 Legemiddelkostnader (AUP ekskl mva)

	Vial size (mg)	Unit cost (NOK)	Dose per cycle		Cost per cycle	
			1st cycle	sub cycle	1st cycle	sub cycle
Pertuzumab	420	22590,16	840	420	45 180	22 590
Trastuzumab	150	4 565,58	8	6	17 856	13 392
Docetaxsel	80	143,07	75	100	232	309
Fluoruracil*	50	0,00	600		0	
Epirubicin	1	1,81	90		281	
Cyclophosphamide	50	7,65	600		158	
Carboplatin	150	89,20	708		421	
T-DM1	160	26143,14 (16412,80)	3,6	3,6	43 134	43 134
Lapatinib	250	60,35	1250		10 939	
Capecitabine	500	5,16 (2,21)	2000		499	

*not included in Norwegian adaption, sub = subsequent

Administrasjonskostnader

Administrasjonskostnadene består av kostnader for spesialistsykepleier, overhead kostnader, kostnader ved tilberedning av legemiddel på apotek og konsultasjonskostnader hos lege.

Helsetilstandskostnader

To typer av kostnader ved støttetterapi ble inkludert i analysen:

- Kostnader ved overvåking av pasienter som ikke har hatt tilbakefall
- Kostnader ved behandling av tilbakefall

Pasienter som hadde fått 1 års behandling med pertuzumab + trastuzumab + docetaxsel eller trastuzumab + docetaxsel og ikke hadde fått tilbakefall ble antatt å bli overvåket i opptil 7 år.

Kostnader ved bivirkninger

Bivirkninger \geq grad 3 ble observert gjennom det første året med behandling. Bivirkningskostnader ble imidlertid kun inkludert i perioden pasienten var på neoadjuvant behandling.

Ikke-medisinske og indirekte kostnader

Ikke-medisinske (reisekostnader) og indirekte kostnader (tapt produktivitet) ble ikke inkludert i hovedanalysen til Roche.

Legemiddelverkets vurdering

Pertuzumab har fått ny pris etter at firmaet har sendt inn sin dokumentasjon. Oppdatert legemiddelpris (AUP ekskl mva) er som følger:

- Pertuzumab (Perjeta): 22481,60 NOK (oppdatert 01.01.2016)

4.2 RESULTATER

4.2.1 Firmaets hovedanalyse

Roche sin opprinnelige analyse ble sendt Legemiddelverket 04.02.2016. På grunn av en inkonsistens i modellen vedrørende bruk av KM data fra Cortazar 2014 korrigerte imidlertid Roche den opprinnelig innsendte analysen, og oppdatert modell ble tilsendt Legemiddelverket 16.03.2016. Tabellen under viser kostnader, kvalitetsjusterte leveår/leveår og merkostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår/vunne leveår fra Roche sin oppdaterte analyse.

Tabell 5: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår

	Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel	Trastuzumab + docetaxel	Differanse
Totale kostnader	1 238 886	1 216 185	22 700
Totale QALYs	11,745	11,374	0,37
Totale leveår	15,110	14,669	0,441
Merkostnad per vunnet QALY			61 277
Merkostnad per vunnet leveår			51 469

4.2.2 Legemiddelverkets analyse

Basert på Legemiddelverkets kritiske vurderinger i kapitlene over har Legemiddelverket valgt å ikke utføre en egen hovedanalyse. Vi ønsker imidlertid å illustrere noen av de elementene som vi anser for å gi størst usikkerhet i den innsendte modellen fra Roche.

4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Legemiddelverket har undersøkt hvordan ulike parametere påvirker kostnadseffektiviteten.

Forutsetningene er som i Roche sin analyse bortsett fra at vi har oppdatert legemiddelprisen for pertuzumab, og korrigeret et par nyttevekter (se kapittel 3.4.4). Vi har undersøkt hvordan noen sentrale parametere påvirker kostnadseffektiviteten. Disse er presentert i tabellen under:

Tabell 6 Legemiddelverkets sensitivitetsanalyse

	Parameter	IKER
1	Roche hovedanalyse med oppdatert pris	60 140
2	NeoSphere som kilde for pCR/EFS (i stedet for CTNeoBC) Funksjonsform endres fra gamma til weibull Oppdatert pris på Perjeta Korrigerede nyttevekter	785 410
3	Som rad 2 + tidshorisont 30 år (i stedet for 50 år)	924 494
4	Som rad 2 + tidshorisont 20 år (i stedet for 50 år)	1 317 845
5	Som rad 2 + timepoint 6 år (i stedet for 7 år)	696 667
6	Som rad 2 + timepoint 8 år (i stedet for 7 år)	908 950
7	Som rad 2 + legemiddelkostnad -20%	601 650
8	Som rad 2 + legemiddelkostnad +20%	969 169

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Budsjettvirkningen er basert på antagelsen om at metoden vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene og evt. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet.

Perjeta er en add-on terapi, og det forventes ikke mindre bruk av noen legemidler på kort sikt som følge av innføring av Perjeta. Pasientpopulasjonen er antatt å forbli stabil på ca 60 pasienter over de neste fem årene. Som en følge av disse forutsetningene forventes budsjettvirkningen ved en eventuell innføring av Perjeta å være ca 8,4 millioner kroner per år.

AUP inkl mva	28 102 NOK
Behandlingskostnad per pasient per år	140 510 NOK
Antall pasienter	60
Budsjettvirkning pr år	8 430 600

Budsjettberegningene er usikre og forenkede.

6 DISKUSJON

HER2-positiv brystkreft assosieres med høyere risiko for tilbakefall og økt mortalitet sammenlignet med andre typer brystkreft tumorer. Alvorlighetsberegninger på gruppenivå tilsier at brystkreft ved neoadjuvant behandling er en moderat alvorlig sykdom når man tar hensyn til effekten av dagens standardbehandling.

Pertuzumab i neoadjuvant setting vil kunne brukes i kombinasjon med docetaxel og trastuzumab i inntil 6 sykluser etterfulgt av fortsatt behandling med trastuzumab i totalt 12 måneder. To fase II studier danner dokumentasjonsgrunnlaget for denne indikasjonen. Patologisk komplett respons er et surrogat endepunkt for mortalitet og morbiditet som er anerkjent av EMA og FDA, og ofte brukes i kliniske studier utført i neoadjuvant setting.

NeoSphere-studien sammenliknet pertuzumab i trippelregime direkte mot behandling med trastuzumab og docetaxel, og hadde bpCR som primært utfallsmål. Studien er gjennomført med god metodologi og i relevant pasientpopulasjon. Overførbarheten av resultatene fra NeoSphere-studien til norsk klinisk praksis vurderes å være god.

Studien viste at 17 % større andel av pasientene oppnådde patologisk komplett respons (tpCR) i pertuzumab-armen sammenlignet med standardbehandling. Likevel var det mindre enn 50 % av studiepasientene i begge armer som oppnådde pCR (39 % vs. 22 %). EMA har i sin vurdering konkludert med at den observerte differansen i tpCR rate mellom armene er utilstrekkelig for å kunne overføres til kvantifiserbare forbedringer i DFS eller OS.

NeoSphere-studien rapporterte data etter 12 ukers behandling, og selv om det foreligger oppfølgingsdata etter 5 år så mangler langtidsdata mht. overlevelse. NeoSphere er en fase II, proof-of-concept studie, designet for å kunne foreløpig beregne et første effektestimert i forbindelse med den eksperimentelle behandlingen. Fase II studier er ofte statistisk mindre robuste enn fase III studier, et fakta som reflekteres i den relativt høye kritiske alfa verdi på 20 % (i fase III studier er den vanligvis 5 %) brukt i NeoSphere. Data for overlevelse peker i positiv retning hos pasienter som oppnådde pCR, men er ennå umodne og basert på veldig få pasienter. Det er ikke vist signifikante resultater på sekundære endepunkter i studien som morbiditet og mortalitet (PFS, OS), eller på andelen pasienter operert med brystbevarende kirurgi. Pågående studier APHINITY (adjuvant setting) og BERENICE (post-marketing sikkerhetsstudie) vil bidra med mer modne data.

Legemiddelverket mener at selv om pCR kan brukes som utfall for å vise respons på behandling, så er det usikkert om bpCR eller tpCR kan fungere som robuste surrogat markører for DFS og OS i den helseøkonomiske analysen.

CTNeoBC pooled analyse var utført for å studere den antatte sammenhengen mellom pCR og kliniske langtidseffekter hos brystkreftpasienter behandlet i neoadjuvant setting. Analysen på pasientnivå viste bedre EFS og OS hos pasienter med tpCR sammenlignet med de uten tpCR, uavhengig av gitt behandling. Analysen på studienivå (pooled analyse) klarte allikevel ikke å validere pCR som surrogat endepunkt for EFS eller OS.

Det er en svakhet i den kliniske dokumentasjonen for hurtig metodevurdering at vi har pålitelige data kun for ett surrogat endepunkt - pCR, men mangler gode data for pasientrelevante utfall som mortalitet og morbiditet samt livskvalitet i relevant populasjon.

Vi kan ikke, med dagens kunnskap, overføre denne dokumenterte pCR gevinsten til pasientrelevante utfall som vunne leveår, utsatt progresjon av sykdommen eller generelt bedre prognose basert på eksisterende dokumentasjon.

Legemiddelverket har vurdert modellen brukt i analysen som relevant for problemstillingen, men pga. usikkerhet knyttet til de fleste input i modellen har vi valgt å ikke bruke den innsendte analysen. Flere elementer og antagelser i analysen bidrar til ytterligere usikkerhet rundt resultater: bruk av resultater fra CTNeoBC som kilde for pCR/EFS, valg av time point på 7 år basert på teoretisk antagelse om lik effekt i begge armer ved dette tidspunktet, bruk av eksterne litteraturkilder for livskvalitetsdata/ nyttevekter i mangel av data fra studiene, valg av tidshorisont på 50 år i hovedanalysen, samt at kostnadseffektivitet av komparator ikke er vurdert i neoadjuvant setting.

Hvordan endringer av disse elementene fra hovedanalysen påvirker resultat kan belyses for eksempel ved at hvis vi bruker NeoSphere-studien som kilde for pCR/EFS i stedet for CTNeoBC så øker IKER fra ca 60 000 NOK til ca 780 000 NOK. Valg av kortere tidshorisont (20-30 år) og endring av timepoint fra 7 år til 8 år har også store konsekvenser for resultatet, og gir betydelig økning i IKER.

Legemiddelverket mener at det ikke er grunnlag for å vurdere kostnadseffektiviteten av neoadjuvant behandling med pertuzumab i kombinasjon med trastuzumab og docetaxel for pasienter med lokalavansert brystkreft med foreliggende effektdokumentasjon.

7 KONKLUSJON

- Kriteriet for alvorlighet er oppfylt

Brystkreft kan medføre redusert livskvalitet og redusert levetid.

- Kriteriet for dokumentert effekt er bare delvis oppfylt

Legemiddelverket mener at effekt av pertuzumab på det surrogate endepunktet pCR er dokumentert. Pertuzumab har i en RCT viste bedre effekt på patologisk komplett respons enn standardbehandling. Data for totaloverlevelse viste en positiv trend, men vurderes som umodne.

Den kliniske sammenhengen mellom pCR og PFS/ DFS og OS anses imidlertid foreløpig for ikke etablert.

- Kriteriet for kostnadseffektivitet er ikke vurdert/ dokumentasjonskrav ikke oppfylt

Legemiddelverket anser, med dagens kunnskap, ikke pCR som et tilstrekkelig robust endepunkt for mortalitet og morbiditet. EFS, som firma har brukt som utfallsmål i en scenarioanalyse, anses heller ikke som et robust endepunkt siden veldig få hendelser er dokumentert i studieperioden. Legemiddelverket mener derfor at det på nåværende tidspunkt ikke foreligger tilstrekkelig grunnlag for å vurdere kostnadseffektiviteten av neoadjuvant behandling med pertuzumab i kombinasjon med trastuzumab og docetaxel for pasienter med lokalavansert brystkreft.

Legemiddelverket har valgt å ikke utføre en egen kostnadseffektivitetsanalyse.

Statens legemiddelverk, 30-09-2016

Kristin Svanqvist (e.f.)

Krystyna Hviding
Anja Schiel
Marianne Rolstad

REFERANSER

1. Krefregisteret. Nasjonalt brystkrefregisteret årsrapport 2015. Krefregisteret, 2015.
2. Helsedirektoratet NBCG gruppen. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft (NBCG) 12. 02.2016 utgave .
3. Arneberg F. Measuring the level of severity in pharmaeconomic analysis, Masteroppgave UiO 2012. Available from: <https://www.duo.uio.no/bitstream/handle/10852/30279/Masterx-Arneberg.pdf?sequence=1>.
4. EMA / Legemiddelverket: Preparatomtale (SPC) Perjeta. 2016.
5. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *The lancet oncology*. 2012;13(1):25-32.
6. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014;384(9938):164-72.
7. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *The lancet oncology*. 2016;17(6):791-800.
8. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2013;24(9):2278-84.
9. Broglio K. Association of pathologic complete response to neoadjuvant therapy in HER2-positive breast cancer with long-term outcomes. *JAMA Oncology*. 2016;February 2016.
10. Lidgren MWNJB. Health related quality of life in different states of breast cancer. *Quality of life Research*. 2007;16:1073-81.
11. EMA. EMA guidelines: the role of the pathological Complete Response as an 5 endpoint in neoadjuvant breast cancer studies. 2014.
12. MC. W. Health related life expectancy. *Health Rep-Stat Can*. 1996; 8:41- Vancouver.

APPENDIKS 1 KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

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

Følgende faglige kriterier vurderes:

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

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

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

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

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

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

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

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

Statens legemiddelverk

Telefon 22 89 77 00

www.legemiddelverket.no

Kto. 7694 05 00903

Sven Oftedals vei 8, 0950 Oslo

Telefaks 22 89 77 99

post@legemiddelverket.no

Org.nr. NO 974 761 122

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT

Roche beklager at det for Perjeta (pertuzumab), etter snart ett års dialog og saksbehandling, ikke har ført frem til en evaluering av kostnadseffektivitet fra Legemiddelverket.

Vi mener det er bred enighet om den kliniske effekten av Perjeta i brystkreft. Roche antar at usikkerheten som forhindrer Legemiddelverket i å utføre de helseøkonomiske analysene gjelder størrelsesorden på den kliniske langtids effekten, basert på økning i patologisk komplett respons (pCR) fra NeoSphere-studien. Roche konstaterer at Legemiddelverket ikke anser den kvantitative sammenhengen mellom pCR og "event free survival" (EFS) som tilstrekkelig dokumentert, og at dette er årsaken til at Legemiddelverket ikke er villig til å vurdere kostnadseffektiviteten av Perjeta neoadjuvant. Roche er ikke enig i vurderingen som ligger til grunn for beslutningen. Imidlertid er det viktig å komme til en løsning. Roche foreslår derfor en løsning som omgår hovedinnvendingen til Legemiddelverket.

Forslag til løsning

For å imøtekomme Legemiddelverket sin kritikk av pCR er et alternativ å benytte 5-års EFS-data fra NeoSphere. Disse data er tilgjengelig i modellen, og Legemiddelverket anser EFS som et pasientrelevant langtids endepunkt. For å illustrere "worst case scenario" kan man fra 5 år og utover anta at det er lik effekt mellom Perjeta og komparator, dvs. at kurvene krysser hverandre. Selv med denne fremgangsmåten er Perjeta kostnadseffektiv, med en IKER på 256 677 kroner.

Vi ser fra tabellen nedenfor at kostnadseffektiviteten av Perjeta i d forskjellige forutsetninger vil variere mellom kr. 164 - 504 000. Basert på disse beregningene mener Roche at Perjeta kan vurderes som kostnadseffektiv, og dermed innføres som et behandlingsalternativ.

	Parameter	IKER
1	NeoSphere som kilde for EFS Funksjonsform weibull Time point for lik effekt/bakgrunns mortalitet 5 år Tidshorisont 50 år	256 677
2	Som rad 1, men tidshorisont 30 år	314 470
3	Som rad 1, men tidshorisont 20 år	503 834
4	Som rad 1, men time point 4 år (i stedet for 5)	411 138
5	Som rad 1, men time point 6 år (i stedet for 5)	163 954
6	Som rad 1, men kostnad for Perjeta -20%	239 518
7	Som rad 1, men kostnad for Perjeta +20%	342 471

Konklusjon

Roche er enig i at det er usikkerhet heftet ved å estimere kostnadseffektiviteten til Perjeta neoadjuvant. Roche mener likevel at dette lar seg gjøre, og dermed unngå et eventuelt helsetap for pasienter. Roche har vist at Perjeta er kostnadseffektiv, både ved å benytte studiedata (EFS) samt ved å benytte pCR/EFS korrelasjon basert på en meta-studie.

Roche oppfordrer Beslutningsforum til å ta en beslutning basert på ovennevnte, eller be Legemiddelverket å revurdere og komme snarlig tilbake til Beslutningsforum for ny vurdering.