

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

Oppdatering av hurtig metodevurdering av 08-04-2014:

Hva er oppdatert?

- Dokumentasjon av effekt
- Kostnadseffektivitetsanalyser
- Forslag til markedstilgangsavtaler/ prisrabatter fra Roche

10-11-2014

Statens legemiddelverk

24-11-2014: Justert og sladdet versjon pga. med hjemmel i offentleglova § 13, jf. forvaltningsloven § 13 første ledd nr. 2.

Innhold

Sammendrag	3
1. Prosess – tidslinjer.....	7
2. Oppdatert dokumentasjon og nye tilbud fra Roche	7
2.1 Oppdaterte data for klinisk effekt (CLEOPATRA)	8
2.2 Oppdaterte og nye rabatttilbud	9
2.2.1 Beskrivelse av tilbudene fra Roche	9
2.3 Oppdaterte helseøkonomiske analyser	11
2.3.1 Parametrisk estimering av PFS, OS og behandlingstid	12
2.3.2 Andre forutsetninger i analysen.....	13
2.3.3 Resultat av de oppdaterte kostnadseffektivitetsanalysene.....	13
3. Oppdaterte kostnadseffektivitets analyser - hva er forskjellig siden forrige vurdering?.....	16
4. Budsjettvirkninger	18
Konklusjon	19
Referanser	20
Appendix A	21

Sammendrag

Beslutningsforum vedtok på sitt møte 19-05-2014 å utsette innføring av Perjeta som standard behandling av metastaserende brystkreft med følgende begrunnelse:

«Beslutningsforum for nye metoder tar ikke stilling til innføring av Pertuzumab (Perjeta) på nåværende tidspunkt. a) Maksprisen for medikamentet er for høy og kostnadseffektiviteten er for lav. b) Rabattstrukturen i nåværende tilbud er for kompleks. Det må gjennomføres nye forhandlinger med leverandøren.

Vedtaket som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av vedtak om innføring så vel som vedtak om ikke å innføre en behandlingsmetode.»

Roche presenterte for Beslutningsforum 20.oktober 2014 oppdaterte data for overlevelse fra CLEOPATRA studien, oppdaterte helseøkonomiske analyser og to alternative pristilbud: Avtale A, eller avtale B, på pris for [REDACTED]. Tilbudene er gjensidig ekskluderende og forutsetter bruk av [REDACTED]

Denne rapporten inneholder Legemiddelverkets vurdering av den oppdaterte dokumentasjonen og revurdering av kostnadseffektiviteten av Perjeta i lys av det nye tilbudet fra Roche. Rapporten bør ses på som en oppdatering av den originale utredningen som ble oversendt Beslutningsforum i april 2014 (1). Rapporten, som vil bli offentlig tilgjengelig, inneholder opplysninger som Roche anser som sine forretningshemmeligheter, og som Roche derfor mener må unntas fra innsyn med hjemmel i offentleglova § 13, jf. forvaltningsloven § 13 første ledd nr. 2.

Hva er endret siden mai 2014?

Data for klinisk effekt

Det er levert oppdaterte, mer modne effektdata for totaloverlevelse, progresjonsfri overlevelse og behandlingstid fra CLEOPATRA-studien. Oppdaterte data bekrefter tidligere resultater for progresjonsfri overlevelse med om lag 6 mnd. forlenget tid til radiologisk progresjon i pertuzumab-armen (18,7 mnd. vs. 11,4 mnd i placebo) og totaloverlevelse (HR = 0,68; p= 0,0002) men i tillegg dokumenteres forlenget median totaloverlevelse. Oppdaterte data dokumenterer median total overlevelse på 56,5 [REDACTED] måneder i pertuzumab-armen og 40,8 [REDACTED] måneder i placeboarmen, en forskjell på 15,7 måneder i favør av pertuzumab.

De kliniske dataene for overlevelse er nå sikrere, og gir bedre grunnlag for parametrisering av forventet overlevelsesgevinst utover studieperioden. Resultater stemmer godt med tidligere antatt effektstørrelse på reduksjon av risiko for død (OS) basert på interim analyse i mai 2012 og ekstrapolering utover studieperioden.

Alternative former for rabatt

1. Avtale A:

Roche tilbyr en [redacted] avtale som [redacted].
I dette tilbudet foreslår Roche at sykehusene skal betale for [redacted].
[redacted] innebærer at sykehusene nå skal betale [redacted].
Avtalen forutsetter [redacted].

Legemiddelverkets vurdering

Det er flere usikre momenter knyttet til hvor kostnadseffektiv den foreslåtte typen avtale vil bli i praksis. [redacted] og er delvis gjengitt i kap. 2.2. Beregnet merkostnad per vunne leveår og per vunne kvalitetsjusterte leveår med den nye avtalen er noe lavere enn i de originale analysene med den gamle avtalen. Dette trass i at sykehusene med den nye avtalen skal betale for [redacted]. Se detaljer i kap. 2.2. [redacted] bidrar til å øke usikkerheten for sykehusene [redacted]. Dette medfører også større budsjettbelastninger for sykehusene med om lag [redacted] mill. per år.

2. Avtale B [redacted]:

Roche tilbyr [redacted].
[redacted]

Legemiddelverkets vurdering

Avtalen bør være enkel å iverksette, men krever noe administrasjon. Gevinsten for sykehusene kan potensielt reduseres [redacted]. Det er uheldig [redacted].

Kostnadseffektivitetsanalyser

Forskjellen i forutsetningene mellom de originale og de oppdaterte analysene er først og fremst:

- Bruk av oppdaterte, mer modne effektdata for OS, PFS og behandlingstid (TTOT) fra CLEOPATRA studien
- Endrete parametriseringer av OS, PFS og TTOT basert på oppdaterte data, brukt i den økonomiske modelleringen

- Observasjonsdata fra München-registeret benyttes ikke lenger i framskrivningen av OS utover 40 måneder siden CLEOPATRA nå har en oppfølgingstid på 70 måneder. Utover dette er den generelle modellstrukturen den samme og andre forutsetninger, med små unntak, de samme i de gamle og de nye analysene.

Legemiddelverkets vurdering

Bruk av OS-data fra CLEOPTRA istedenfor fra München registeret er hovedårsaken til at den modellerte merkostnad per vunne leveår er lavere i de oppdaterte analysene enn i de originale analysene.

De oppdaterte analysene gjelder for tre ulike scenarier: uten avtale (maks AUP-pris for Perjeta), med avtale A [redacted] og med avtale B [redacted] som er et nytt alternativ.

Forutsetningene for og resultatene av analysene er de samme for hhv. Roche og Legemiddelverket sine analyser

Resultat av kostnadseffektanalyser:

Tall per gjennomsnittspasient i kroner.

	Merkostnad per vunne leveår	Merkostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALYs)
1. Uten avtale	986 000	1 341 000
2. Med avtale A, [redacted]	[redacted]	[redacted]
3. Med avtale B [redacted]	[redacted]	[redacted]

Legemiddelverkets vurdering

For utførlig diskusjon om potensielle fordeler og ulemper med de ulike former for finansiering og avtaler henviser vi til originalrapporten (1).

Den oppdaterte analysen basert på mer modne effektdata (cut-off februar 2014) og uten bruk av observasjonsdata fra München registeret, gir lavere kostnad per leveår enn den originale analysen som lå til grunn for vår tidligere vurdering av kostnadseffektivitet av Perjeta (1). Allikevel er beregnet merkostnad for behandling med Perjeta fortsatt vesentlig høyere enn det som vanligvis regnes for kostnadseffektiv behandling for to alternativer: uten avtale og med tilbudt tilbud B. Det eneste alternativet som potensielt kan bidra til at behandling med Perjeta blir kostnadseffektiv er den foreslåtte tilbud A, forutsatt at avtalen kan gjennomføres etter intensjonen.

Konklusjon:

1. Med dagens pris og uten den kommersielle avtalen har pertuzumab en merkostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) på 1,34 mill kroner. Dette er vesentlig høyere enn det som vanligvis regnes for kostnadseffektiv behandling.
2. Med tilbud A: Forutsatt at avtalen gjennomføres helt etter intensjonen slik at antatt rabatt faktisk oppnås, kan behandling med pertuzumab være kostnadseffektiv.
3. Med tilbud B som er tilbudt av Roche har pertuzumab en merkostnad på [REDACTED] kroner. Dette er vesentlig høyere enn det som vanligvis regnes for kostnadseffektiv behandling.

Legemiddelverket har i denne rapporten ikke vurdert om gjeldende lovverk gir rom for kommersielle avtaler slik det er foreslått for Perjeta. Roche har foreslått helseforetakene som avtalepartnere. Det betyr at foretakene selv har ansvar for å forhandle og vurdere administrative og juridiske forhold knyttet til gjennomføring av en avtale.

Rapporten, som vil bli offentlig tilgjengelig, inneholder opplysninger som Roche anser som sine forretningshemmeligheter, og som Roche derfor mener må unntas fra innsyn med hjemmel i offentleglova § 13, jf. forvaltningsloven § 13 første ledd nr. 2.

1. Prosess – tidslinjer

08-04-2014: Legemiddelverket leverer til Bestillerforum en hurtig metodevurdering av pertuzumab (Perjeta) til behandling av tidligere ubehandlet HER2-positiv metastatisk brystkreft basert på dokumentasjonen innsendt fra Roche. Kostnadseffektiviteten av pertuzumab ble vurdert både med og uten en tilbudt rabattavtale fra leverandøren Roche.

(1) http://www.legemiddelverket.no/Blaa_resept_og_pris/Helseoekonomiske%20rapporter/Documents/2014-2013/Perjeta_brystkreft_2014.pdf

19-05-2014: Møte i Beslutningsforum med følgende vedtak:

«Vedtaket som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av vedtak om innføring så vel som vedtak om ikke å innføre en behandlingsmetode.

1. Beslutningsforum for nye metoder tar ikke stilling til innføring av Pertuzumab (Perjeta) på nåværende tidspunkt.

a) Maksimalprisen for medikamentet er for høy og kostnadseffektiviteten er for lav.

b) Rabattstrukturen i nåværende tilbud er for kompleks.

2. Det må gjennomføres nye forhandlinger med leverandøren»

20-10-2014: Møte i Beslutningsforum. Roche presenterte sitt oppdaterte tilbud basert på kliniske data fra sluttanalysen ved cut-off februar 2014. Beslutningsforum bestilte en revurdering/oppdatering av hurtig metodevurdering for Perjeta.

24-10-2014: Legemiddelverket mottok dokumentasjon med forslag til oppdatert pristilbud fra Roche

28-10-2014: Møte mellom Roche og Legemiddelverket for å avklare detaljer i foreslått pristilbud og i forutsetninger for nye helseøkonomiske analyser.

10-11-2014: Legemiddelverket oversender til Bestillerforum sin vurdering av oppdatert dokumentasjon og kostnadseffektiviteten av Perjeta i lys av det nye tilbudet fra Roche. Herværende rapport bygger på den originale utredningen fra april 2014 med hovedfokus på det som er nytt eller endret.

2. Oppdatert dokumentasjon og nye tilbud fra Roche

Den oppdaterte dokumentasjonen består av:

- oppdaterte data for total overlevelse (OS), progresjonsfri overlevelse (PFS) og behandlingstid fra CLEOPATRA studien.
- to nye rabatttilbud fra Roche (hhv. tilbud A og B). Disse pristilbudene er gjensidig ekskluderende
- oppdaterte helseøkonomiske analyser

2.1 Oppdaterte data for klinisk effekt (CLEOPATRA)

CLEOPTRA studien var en fase III randomisert, dobbel blindet og placebokontrollert internasjonal multisentre studie med 808 pasienter. Målet med studien var å sammenligne klinisk effekt og sikkerhet av pertuzumab + trastuzumab + docetaxel med (pertuzumabarm) med placebo+trastuzumab+docetaxel (placeboarm). Pasientene var fordelt 1:1 til behandlingsarmene. Progresjonsfri overlevelse (PFS) og total overlevelse (OS) var analysert ved to tidspunkter for data cut-off: mai 2011 (median follow-up 18 mnd.) og mai 2012 (median follow-up 30 mnd.) I september i år på ESMO konferansen i Madrid ble oppdaterte data (median follow-up tid på 50 mnd (0-70 mnd) for median total overlevelse OS presentert for første gang (data cut-off februar 2014). På dette tidspunktet var [redacted] av pasienter i pertuzumab gruppen fortsatt i live mot [redacted] i placebogruppen. Disse upubliserte data danner grunnlag for den oppdaterte analysen (analyse 2014).

CLEOPATRA studien (2-4)		
Analyse 2011 (cut-off mai 2011)	Analyse 2014 (cut-off feb.2014)	Kommentar
Median follow-up 19,3 mnd	Median follow-up 50 mnd. (range 0 to 70 mnd)	Data fra endelig analyse av CLEOPTRA er fortsatt ikke publisert, kun abstrakt fra ESMO 2014
PFS Median 18.5 mnd. i pertuzumabgruppen vs. 12.4 mnd. i placebogruppen. $\Delta = 6,1$ mnd. HR = 0.62; 95% CI: 0.51, 0.75; $p < 0.0001$	PFS Median 18.7 i pertuzumabarmen vs 12.4 mnd. i placebo arm, $\Delta = 6,3$ mnd HR 0.68 ($p < 0.0001$)	Oppdaterte data viser stabil Δ = absolutt forskjell i PFS og HR for progresjon fra tidligere analyser Data fra endelig PFS analyse er fortsatt ikke publisert.
OS Median Trastuzumabgruppen: NR* Placebo: 37,6 mnd (interim) Total overlevelse NR	OS Median Trastuzumabgruppen vs. Placebo: 56,5 [redacted] mnd. vs. 40,8 [redacted] $\Delta = 15,7$ mnd Total Overlevelse (OS) HR = 0.68 ($p = 0.0002$)	[redacted] pasienter krysset over fra placebo til pertuzumabarmen.
Median time on study treatment 18,2 mnd i pertuzumab armen vs. 11,8 i placeboarmen	Median time on study treatment 17.4 mnd. i pertuzumab armen vs 11.4 mnd. i placeboarmen	Kortere median behandlingstid ved sluttanalyse i både pertuzumab armen og i placeboarmen. Kan muligens forklares med mer komplette data.

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

Legemiddelverkets vurdering:

Oppdaterte data fra CLEOPATRA studien er fortsatt upubliserte. Resultater ble presentert som abstrakt på ESMO kongress i Madrid i september 2014.

- Progresjonsfri overlevelse (primær utfallsmål)

Oppdaterte data for PFS er konsistente med resultater fra de tidligere publiserte interimanalyser basert på cut-off data i mai 2011 og mai 2012. Absolutt forskjell i tid for utsatt radiologisk progresjon er fortsatt på om lag 6 måneder (6,3 mnd vs. tidligere rapportert 6,1 mnd).

- Median totaloverlevelse

Før data cut-off i februar 2014 var ikke data for OS modne nok til å beregne median OS i pertuzumab-armen og kun reduksjon i HR for død ble beregnet. Med mer modne data er median totaloverlevelse beregnet til 56,5 måneder i Perjeta-armen og 40,8 måneder i placebo-armen.

- Median behandlingstid (TTOT)

Basert på de oppdaterte data er TTOT pertuzumab-armen (+Herceptin + docetaxsel) noe kortere enn den tidligere rapporterte, men ligger fortsatt på om lag 18 måneder (72 uker) i pertuzumab-gruppen. Dette tilsvarer 24 behandlingssykluser med pertuzumab.

I placebo-gruppen vises også noe kortere median behandlingstid på 11,4 mnd vs. 11,8 mnd ved interim analyse. Godt samsvar mellom median PFS og median TTOT indikerer at de aller fleste pasienter behandles frem til progresjon, men ikke lenger.

Oppdaterte data bekrefter tidligere resultater for PFS og overlevelse (OS), men i tillegg dokumenteres forlenget median totaloverlevelse på 15,7 måneder i pertuzumab-armen sammenlignet med standard behandling med trastuzumab og docetaxsel. De kliniske dataene for overlevelse (OS) er nå modnere og sikrere, og gir bedre grunnlag for parametrisering av forventet overlevelsesgevinst utover studieperioden.

2.2 Oppdaterte og nye rabatttilbud

2.2.1 Beskrivelse av tilbudene fra Roche

Roche har sendt Legemiddelverket følgende beskrivelse: «Roche Norge tilbyr to nye, alternative pristilbud i forbindelse med vurdering av om Perjeta (pertuzumab) skal implementeres i sykehusbehandling.

1. Tilbud A

Denne avtalen er

2. Tilbud B

Det tilbys

Tilbudet forutsetter at Tilbudet er i tråd med preparatomtalen,

Avtalen forutsetter at det [redacted]

Legemiddelverkets vurdering:

Ad.1 Tilbud A:

Det betyr at nå må sykehusene betale for [redacted]
Roche tilbyr seg å [redacted]

- Det er flere usikre momenter knyttet til hvor kostnadseffektiv den foreslåtte typen avtale blir i klinisk praksis. Usikkerheten er knyttet til reelle kostnader for administrasjon av avtalen og oppfølging, og hva som faktisk vil bli oppnådd i rabatt er vanskelig å anslå siden dette er [redacted]

Idet sykehusene med den nye avtalen skal [redacted], bidrar dette til at usikkerheten for sykehusene blir større ved å [redacted]

- [redacted] bidrar også til å øke budsjettbelastningen for Sykehusene med om lag [redacted] mill. NOK

- Innføring av en slik avtale kan åpne opp for flere tilsvarende avtaler på andre indikasjoner og for andre legemidler.

Sammenliknet med forrige avtale er det særlig to positive momenter som er kommet til med de nye kliniske dataene og de nye analysene:

- De kliniske dataene for overlevelse (OS) er modnere og sikrere, og gir grunnlag for god parametrisering av overlevelsesgevinst utover studieperioden.
- Dette bidrar til at beregnet merkostnad per vunne leveår og per vunne kvalitetsjusterte leveår med den nye avtalen er noe lavere enn i de tidligere analysene med den gamle avtalen. Dette trass i at sykehusene med den nye avtalen skal betale mer, dvs. [redacted]. Se beregninger i neste kapittel.

OBS! Legemiddelverket har ikke gjennomført sensitivitetsanalyser innen tidsrammen for denne rapporten. Dette kan gjøres ved behov.

Ad. 2 Tilbud B:

Tidligere tilbud fra Roche inneholdt [redacted] som alternativ til [redacted]
I nåværende tilbud gis [redacted]

- Avtalen gir en merkostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALYs) og per vunne leveår som er høyere enn det som vanligvis vurderes som kostnadseffektivt i Norge – selv for så alvorlige sykdommer som metastatisk brystkreft. Se beregninger i neste kapittel.
- [Redacted]
- Merkostnaden per vunne QALYs kan øke dersom [Redacted]
- Noe av gevinsten for sykehusene kan spises opp [Redacted]
- Avtalen må administreres slik at [Redacted] Dette kan bli problematisk [Redacted]

2.3 Oppdaterte helseøkonomiske analyser

I nasjonal system for innføring av nye metoder på sykehus skal det vurderes om de nye legemidlene er kostnadseffektive, noe som vil si at behandlingen har en kostnad som står i rimelig forhold til helseeffekten sammenlignet med alternativ behandling som også har en kostnad og effekt. Legemiddelverket vurderer kostnaden ved selve legemidlet, men også alle andre kostnader knyttet til behandling og oppfølging, for eksempel kontroll hos lege og sykehusinnleggelse. Vi belyser kostnadseffektivitet ved å dele merkostnaden på mereffekten. Dette uttrykker vi ofte som et kronebeløp pr. vunnet leveår eller pr. kvalitetsjustert leveår. Les mer om hvordan kostnadseffektivitet beregnes.

http://www.legemiddelverket.no/Blaa_resept_og_pris/Kostnadseffektivitet-og-prioriteringer/Sider/default.aspx http://www.legemiddelverket.no/Blaa_resept_og_pris/Kostnadseffektivitet-og-prioriteringer/Sider/Hva-vil-kostnadseffektivitet-si.aspx

Roche utarbeidet oppdaterte analyser – med tre hovedscenarier:

1. Uten avtale, med maks AUP-pris for Perjeta
2. Med tilbud A [Redacted]
3. Med tilbud B: [Redacted]

I alle analysene sammenliknes behandling med pertuzumab i kombinasjon med trastuzumab og docetaxel med dagens standardbehandling trastuzumab og docetaxel.

Etter et møte med Legemiddelverket 28-10-2014 oppdaterte Roche sine nye analyser, slik at forutsetningene om modellering av overlevelsesfunksjoner og analyseperiode ble basert på vurderinger gitt av Legemiddelverket i møtet. Forutsetninger om modellstruktur ellers, enhetskostnader og nyttevekter er, med små unntak, de samme som i Roche og Legemiddelverkets tidligere analyser (1).

Legemiddelverkets hovedanalyser og – resultater – gitt foreliggende data og dokumentasjon – er derfor de samme som Roche sine.

Under beskrives de viktigste endringene i forutsetninger sammenliknet med de originale analysene (1).

2.3.1 Parametrisk estimering av PFS, OS og behandlingstid

Det er tatt utgangspunkt i oppdaterte effektdata for OS (totaloverlevelse), PFS (progresjonsfri overlevelse), TTOT (behandlingstid) fra CLEOPATRA, analysert ved cut-off i februar 2014. De originale analysene, innlevert i oktober 2013 og vurdert i (1), var basert på cut-off i mai 2012.

Progresjonsfri overlevelse (PFS), **totaloverlevelse** (OS) og tid til behandlingsslutt (TTOT) ble parametrisk ekstrapolert utover oppfølgingsperioden i CLEOPATRA-studien. I den helseøkonomiske hovedanalysen ble de parametriserte verdiene brukt for hele modellsimuleringsperioden, dvs. både før og etter oppfølgingsperioden i CLEOPATRA.

Basert på de oppdaterte dataene ble følgende parametriseringer valgt i begge modellarmene:

OS: Weibull. Roche har analysert beste tilnærming av funksjonsvalg for OS og viser at Weibull-funksjon er best i begge studiearmene.

PFS: Weibull. Roche har analysert beste tilnærming av funksjonsvalg for OS og viser at Log-logistisk funksjon er best i begge studiearmene. Bruk av denne funksjonen fører til at pasienter i modellen opplever progresjon og død samtidig i perioden utover 10 år oppfølging. Dette er biologisk ulogisk og samsvarer ikke med at 70 % av pasienter har opplevd progresjon under studieperioden. Roche var enige i dette.

TTOT: Log-logistisk. Roche har analysert beste tilnærming av funksjonsvalg for OS og viser at Log-logistisk funksjon er best for hele studiepopulasjon.

I både den originale og den oppdaterte analysen ble funksjonene for parametrisering av OS, PFS og TTOT valgt etter testing av flere mulige funksjoner som Weibull, Exponential, Log-Logistisk, LogNormal og Gamma. Best tilpasning ble testet statistisk ved bruk av Akaike Information Criteria (AIC). Det ble testet og valgt funksjon uavhengig for hver arm for OS og PFS mens TTOT er testet for begge armer. Det ble også gjort vurderinger av hvorvidt funksjonene passet biologisk til antatt sykdomsforløp m.m.

I den opprinnelige analysen har datagrunnlag for OS vært umodent, og median OS i Perjeta-armen var ikke nådd. Dette svekker sikkerhet om parametrisering og om funksjonsvalg vil tillate en korrekt estimering. Ved tvil om datagrunnlaget for en parametrisk estimering er tilstrekkelig, er det mulig å underbygge data med eksterne, validerte resultater fra litteratur eller registerdatabaser. Dette var årsaken til at Roche i den originale analysen (1) supplerte overlevelsesdata fra CLEOPATRA med data fra Münchens krefregister. Münchendataene kunne dessverre bare bekrefte potensiell OS hos pasienter behandlet med standard terapi uten pertuzumab. Roche valgte likevel å bruke den samme antagelse for begge behandlingsarmer, noe som i praksis betød at en potensiell positiv effekt av pertuzumab behandling utover 40 måneder ble ignorert og isteden basert på data hentet fra München kohort.

Med de oppdaterte dataene for overlevelse ble datagrunnlaget for en parametrisk estimering bedre. Roche har derfor denne gang ikke trengt å supplere overlevelsesdata fra CLEOPATRA med data fra Münchens krefregister. Overlevelsesfunksjonene for OS er nå parametrisert med kun mer modne, data fra CLEOPATRA. Det har bidratt til en økt sikkerhet for at den parametriske estimering vil gi oss et trygt estimat utøver den observerte studieperiode.

2.3.2 Andre forutsetninger i analysen

- Prisen på pertuzumab er den samme som i Legemiddelverkets tidligere analyse (1):

Pertuzumab (420mg) NOK 22 590,16 (AUP eks mva)

- Prisene på trastuzumab og docetaxel er oppdatert som følger:

Trastuzumab (150mg) NOK 4 426,37 (beregnet LIS AUP eks mva)

Docetaxel (20 mg) NOK 77,29 og 80 mg NOK 182,29 (LIS AUP eks mva)

- Andre enhetskostnader er de samme som i tidligere innleverte analyse.
- Reisekostnader knyttet til behandling er også tatt med.
- Forutsetninger om nyttevekter er, med små unntak, de samme som i Roche og Legemiddelverkets tidligere analyser (1).
- Analyseperioden er 15 år
- Virkning på sykefravær er ikke inkludert.

2.3.3 Resultat av de oppdaterte kostnadseffektivitetsanalysene

Under presenterer vi resultatene av analysene.

Den helseøkonomiske modellen er simulert deterministisk. Tallene er per pasient og er diskonterte med en rate på 4 % per år.

Tabell 1 viser resultatene i analysen med tilbud A hvor Roche tilbyr [REDACTED] [REDACTED] og fram til progresjon. Kostnadene for Roche, som bærer en del av [REDACTED] kostnadene, er holdt utenfor. Kostnader til administrasjon og oppfølging av avtalen er ikke beregnet av Roche. Disse kostnader inngår ikke i resultatene.

Tabell 1: Inkrementell kostnad per vunnet leveår og vunnet QALY. Per pasient i gjennomsnitt. Med tilbud A. Med dagens pris for pertuzumab. Roche og Legemiddelverkets analyse.

	Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel	Trastuzumab + docetaxel	Differanse
Totale kostnader. NOK	██████████	635 000	██████████
Leveår	4,90	3,86	1,04
QALYs	3,27	2,51	0,76
IKER – Inkrementell kostnad per vunnet leveår. NOK			██████████
IKER – Inkrementell kostnad per vunnet kvalitetsjustert leveår (QALY). NOK			██████████

Dersom ██████████ hadde vært som i det originale rabatttilbudet fra Roche, ██████████ ville beregnet merkostnad per vunne QALYs reduseres til ██████████ kr.

Ved inntreden av biotilsvarende trastuzumab kan merkostnaden per QALY endres. Dette fordi vanligvis fører dette til prisreduksjon ikke bare på biotilsvarende produkt men også på original preparat. Hvis biotilsvarende trastuzumab får en pris som er 40 % lavere enn dagens maksimalpris, mens original trastuzumab (Herceptin) får en prisreduksjon på 10 % fra dagens maksimalpris så øker merkostnad per vunne QALYs fra ██████████ kr til ██████████ kr. Dette under antakelse om at ██████████
██████████ alt annet likt.

Tabell 2 viser resultatene i Roche sin analyse med ██████████

Tabell 2: Inkrementell kostnad per vunnet leveår og vunnet QALY. Per pasient i gjennomsnitt. ██████████
██████████. Roche og Legemiddelverkets analyse.

	Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel	Trastuzumab + docetaxel	Differanse
Totale kostnader. NOK	██████████	635 000	██████████
Leveår	4,90	3,86	1,04
QALYs	3,27	2,51	0,76
IKER – Inkrementell kostnad per vunnet leveår. NOK			██████████
IKER – Inkrementell kostnad per vunnet kvalitetsjustert leveår (QALY). NOK			██████████

Det er også gjort en analyse uten rabattavtale. Her betaler sykehusene hele behandlingen. Tabell 3 viser resultatene av analysen.

Tabell 3: Inkrementell kostnad per vunnet leveår og vunnet QALY. Per pasient i gjennomsnitt. Uten rabattavtale. Med dagens pris for pertuzumab. Roche og Legemiddelverkets analyse.

	Pertuzumab + trastuzumab + docetaxsel	Trastuzumab + docetaxsel	Differanse
Totale kostnader. NOK	1 655 000	635 000	1 020 000
Leveår	4,90	3,86	1,04
QALYs	3,27	2,51	0,76
IKER – Inkrementell kostnad per vunnet leveår. NOK			986 000
IKER – Inkrementell kostnad per vunnet kvalitetsjustert leveår (QALY). NOK			1 341 000

Legemiddelverkets vurdering:

Legemiddelverket vurderer analyseresultatene, utenom det som er knyttet til avtalen, som relativt godt dokumenterte. Det er imidlertid usikkerhet knyttet til flere av parameterne. Særlig vil ulike valg av modellfunksjon for behandlingstid (TTOT) kunne påvirke merkostnad per vunnet QALY. Legemiddelverket har ikke utført sensitivitetsanalyser pga. tidspress, men dette kan gjøres ved behov.

Legemiddelverkets har i forrige kapittel gitt vurderinger av Roche sine to avtaleforslag og hvordan kostnadseffektiviteten ved avtalene kan påvirkes av ulike forhold. Her vil vi kort kommentere resultatene av beregningene

Tilbud A

Beregnet merkostnad per QALYs og per leveår indikerer at Pertuzumab kan være kostnadseffektiv behandling, men det er flere usikre momenter knyttet til gjennomføring av avtalen i praksis og hva som blir faktisk rabatt med avtalen.

Tilbud B

Avtalen gir en merkostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALYs) og per vunne leveår som er høyere enn det som vanligvis vurderes som kostnadseffektivt i Norge

Uten avtale, med dagens pris på pertuzumab

Med dagens pris og uten den kommersielle avtalen har pertuzumab en merkostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) på 1,34 mill NOK og merkostnad per vunne leveår på 986 000 kr. Dette er vesentlig høyere enn det som vanligvis regnes for kostnadseffektiv behandling. En fordel med dette scenarioet, er at det ikke kreves [REDACTED]

3. Oppdaterte kostnadseffektivitets analyser - hva er forskjellig siden forrige vurdering?

Legemiddelverket har sammenliknet de helseøkonomiske analysene i forrige vurdering av pertuzumab (1) med de oppdaterte analysene.

Forskjellen i forutsetningene mellom de gamle (mai 2014) og de nye analysene er først og fremst:

- A. Oppdaterte, mer modne effektdata for pertuzumab+trastuzumab+docetaxel vs trastuzumab+docetaxel, særlig for OS, men også for PFS og behandlingstid (TTOT).
- B. Endrete parametriseringer av OS, PFS og TTOT i den økonomiske modellen
- C. Bortfall av bruk av Munchen-data i framskrivningen av OS i begge modellarmer (pertuzumab+trastuzumab+docetaxel og trastuzumab+docetaxel)

Utover dette er modellstrukturen den samme og andre forutsetninger, med små unntak, de samme i de gamle og nye analysene.

For å kunne sammenligne de oppdaterte data med den originale data på en korrekt måte har Legemiddelverket testet ulike simuleringer med hhv. originale og oppdaterte studie data i begge modellregnearkene, det originale og oppdaterte regnearket. (Tabell 4)

Forskjell mellom tallene (horisontal sammenlikning i tabellen under) basert på data cut-off mai 2011 og data cut-off februar 2014 reflekterer den differanse mellom IKER (merkostnad per QALYs og per leveår) som er resultat av det oppdaterte datagrunnlaget for hver av simuleringene. Forskjell mellom simuleringer (vertikal sammenlikning mellom radene i tabellen under) reflekterer effekt av forandrete forutsetninger brukt for parametrisering i modellregnearkene.

Simuleringene A, B og C bruker det originale modellregnearket, simuleringer D og E bruker den oppdaterte regnearket som Roche har sendt inn 31-10-2014.

A: Representerer en simulering av de originale versus de oppdaterte studiedata i det gamle regnearket med den opprinnelige antagelse Roche har sendt inn for den originale vurderingen.

B: For å kunne direkte sammenligne det oppdaterte og det originale modellregnearket bruker vi en Weibull distribusjon (som nå, basert på de oppdaterte studiedata, har vist seg å være et bedre funksjonsvalg enn Gamma). Forskjell mellom A og B gjenspeiler **påvirkning av funksjonsvalg for parametrisering**.

C: Parametrisering uten eksterne data (München). Å fjerne eksterne data som grunnlag for parametrisering utover 40 måneder har størst effekt på IKER. Forskjell mellom B og C gjenspeiler **økt sikkerheten i estimatet** ved bruk av bare studiedata uten eksterne data som hjelp.

D: Samme forutsetninger som i simulering C, men ved bruk av det oppdaterte modellregnearket sendt inn fra Roche 31-10-2014. Denne simuleringen viser hvor **stor forskjellen er mellom det originale og det oppdaterte modellregnearket (C versus D).**

E: Basert på de oppdaterte data er en del av forutsetninger (først og fremst funksjonsvalg for parametrisering utover studieperiode) ikke lenger gyldig og Legemiddelverket har i samsvar med Roche fastsatt en ny base case (basert på best tilnærming av funksjonsvalg, med de oppdaterte studiedata som grunnlag).

Alle tallene i simuleringene er diskonterte med 4 % per år.

Tabell 4

A: Original regneark med Base case som levert fra Roche i den opprinnelige søknad (februar 2014) og akseptert fra SLV			
		Parametrisert basert på data cut-off Mai 2011	Parametrisert basert på data cut-off Okt 2014
	Leveår	0,565	0,533
	QALYs	0,518	0,535
	IKER per vunnet leveår	1 776 033	1 946 040
	IKER per (QALY)	1 939 200	1 938 399
B: Original regneark med bruk av en annen parametriske kurve (Weibull isteden av Gamma)			
	Leveår	0,549	0,540
	QALYs	0,509	0,539
	IKER per vunnet leveår	1 829 167	1 922 049
	IKER per (QALY)	1 971 980	1 925 567
C: Original regneark men uten bruk av eksterne data (Munich) i parametrisering			
	Leveår	0,832	1,035
	QALYs	0,664	0,817
	IKER per vunnet leveår	1 213 416	1 011 332
	IKER per (QALY)	1 520 209	1 280 632
D: Oppdatert regneark med samme forutsetninger som i C			
	Leveår	0,832	1,035
	QALYs	0,656	0,809
	IKER per vunnet leveår	1 235 963	1 029 577
	IKER per (QALY)	1 568 436	1 318 175
E: Oppdatert regneark med nye forutsetninger, beste kurve valgt basert på data cut-off Feb2014			
	Leveår	0,832	1,035
	QALYs	0,594	0,761

	IKER per vunnet leveår	1 025 396	958 644
	IKER per (QALY)	1 436 955	1 340 830

I tabell 5 viser vi rapportert median overlevelse og estimert mean (gjennomsnittlig) overlevelse som er brukt i modell når OS er basert på en parametriske estimering istedenfor observerte studiedata. Estimering er basert på en Weibull-funksjon. I den originale dokumentasjonen har dataene for OS vært så umodne at Roche ikke kunne gi en median overlevelse for Perjeta armen. Med parametrisering ved bruk av en Weibull funksjon estimerte vi opprinnelige en forventet mean overlevelse av 50.4 måneder i Perjeta armen og en estimert OS av 38.7 måneder i placebo armen (litt lenger en den faktisk observerte median OS i placebo armen, 37.6 måneder).

Tabell 5:

	Perjeta (95% KI)	Placebo (95% KI)	delta
Rapportert median OS, data cut-off Mai 2011	NR	37,6	
Estimert mean OS data cut-off Mai 2011	50,4 (ikke rapportert)	38,7 (ikke rapportert)	11,7
Rapportert median OS, data cut-off Feb 2014	56,6 █████	40,8 █████	15,8
Estimert mean OS, data cut-off Feb 2014	█████	█████	█████

Legemiddelverkets vurdering:

Legemiddelverket konkluderer at sikkerheten og robusthet av parametriske estimering har økt ved bruk av mer modne studie data som tillater å fjerne bruk av en ekstern data kilde (München data). München data ble brukt for å støtte en estimering utover 40 måneder, der usikkerheten i opprinnelige overlevedesdata har vært meget stor. Å kunne bruke bare observerte studie data bidrar derfor til en økt tillit til parametriseringen.

Vi ønsker å peke på at den estimerte gjennomsnittlige OS brukt i den opprinnelige vurderingen (08-04-2014) ligger innenfor det 95 % konfidensintervallet som Roche nå har presentert for de oppdaterte overlevedesdata. Det vil si at Legemiddelverkets opprinnelige vurdering har vært basert på en forventet OS gevinst som er nær den nå rapporterte observerte gevinsten.

Dette kan tolkes som at de oppdaterte data **har økt sikkerheten** rundt det faktiske **OS estimatet** men viser ikke mer enn **en moderat økning i selve overlevelse estimatet**.

4. Budsjettvirkninger

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene av å gå fra dagens standardbehandling til behandling med pertuzumab og med tilbud A, vil være om lag █████ millioner kroner per år om fem år. Dette er nesten █████ millioner mer enn budsjettvirkningene anslått ved tidligere tilbud, og opprinnelige effektdata og analyser.

Dette skyldes i hovedsak at sykehusene med den nye avtalen må betale for [REDACTED]

Med tilbud B anslår vi budsjettvirkningene til om lag [REDACTED] millioner kroner per år om fem år.

Uten avtale vil virkningen kunne bli omkring 120 millioner kr per år, gitt samme pasientantall som med avtale. Anslaget er på samme nivå som anslaget i tidligere rapport (1).

Vi har kun inkluderte kostnadene til pertuzumab og trastuzumab, da det er disse som dominerer. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Konklusjon

Mer modne effektdata fra CLEOPATRA studien har bidratt til å redusere noe av usikkerheten knyttet til modellering av effekten utover studieperioden. Maksimal pris for Perjeta (pertuzumab) er fortsatt høy og dette har betydning for kostnadseffektivitet av legemiddelet.

1. Med dagens pris og uten den kommersielle avtalen har pertuzumab en merkostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) på 1,34 mill NOK. Dette er vesentlig høyere enn det som vanligvis regnes for kostnadseffektiv behandling.
2. Med tilbud A: Forutsatt at avtalen gjennomføres helt etter intensjonen slik at antatt rabatt faktisk oppnås, kan behandling med pertuzumab være kostnadseffektiv.
3. Med tilbud B som er tilbudt av Roche har pertuzumab en merkostnad på [REDACTED] NOK. Dette er vesentlig høyere enn det som vanligvis regnes for kostnadseffektiv behandling.

Også med oppdaterte data er det fortsatt en viss grad av usikkerhet knyttet til resultatene av de helseøkonomiske analysene.

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

Roche har foreslått helseforetakene som avtalepartnere. Det betyr at foretakene selv har ansvar for å forhandle og vurdere administrative og juridiske forhold knyttet til gjennomføring av en avtale.

Rapporten, som vil bli offentlig tilgjengelig, inneholder opplysninger som Roche anser som sine forretningshemmeligheter, og som Roche derfor mener må unntas fra innsyn med hjemmel i offentleglova § 13, jf. forvaltningsloven § 13 første ledd nr. 2.

Statens Legemiddelverk, 10-11-2014 (sladdet og justert versjon 24-11-2014)

Kristin Helene Svanqvist
seksjonssjef

Anja Schiel
Krystyna Hviding
Morten Aaserud
saksbehandlere

Referanser

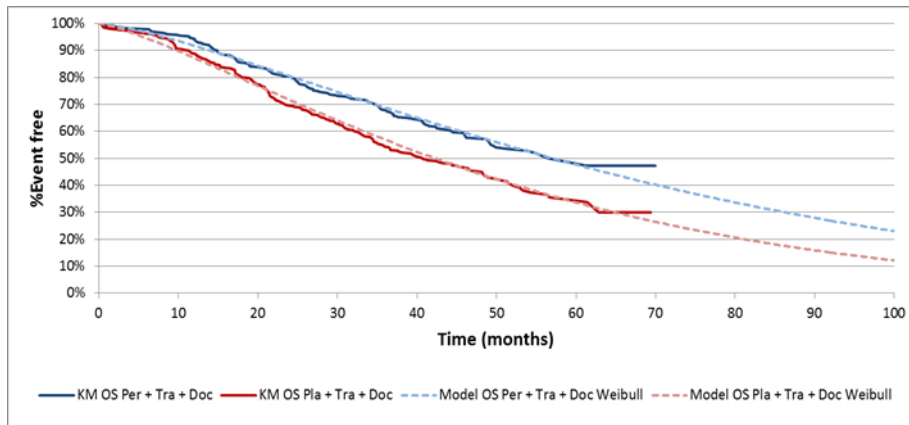
1. Statens legemiddelverk S. Pertuzumab (Perjeta) til behandling av tidligere ubehandlet HER-2 positiv metastatisk brystkreft. Statens legemiddelverk, 08.04.2014.
2. Baselga J, Cortes J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2012;366(2):109-19. Epub 2011/12/14.
3. Baselga J, Swain SM. CLEOPATRA: a phase III evaluation of pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive metastatic breast cancer. *Clinical breast cancer*. 2010;10(6):489-91. Epub 2010/12/15.
4. Swain SM, Kim SB, Cortes J, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *The lancet oncology*. 2013;14(6):461-71. Epub 2013/04/23.

Appendix A

KM og estimerings kurvene for OS og PFS

Figur 1 viser de estimerte kurvene for PFS og OS benyttet i de oppdaterte helseøkonomiske analysene.

Figur 1: KM+parametrisering oppdaterte studie data



Figur 2 viser de estimerte kurvene for PFS og OS fra original data i CLEOPATRA benyttet i de originale helseøkonomiske analysene (1)

Figur 2: KM+parametrisering original studie data

