

Underlag för beslut i landstingen

Perjeta (pertuzumab)

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

Utvärderad indikation

Adjuvant behandling av bröstcancer

Perjeta är indicerat för användning i kombination med trastuzumab och kemoterapi vid adjuvant behandling av vuxna patienter med HER2-positiv tidig bröstcancer med hög risk för återfall.

Enligt produktresumén definieras hög risk för återfall som närvaro av lymfkörtelpositiv (N+) eller hormonreceptornegativ (HR-) sjukdom.

Datum för expediering av underlag: 2018-09-24

Klinikläkemedelsuppdraget

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) genomför hälsoekonomiska bedömningar av utvalda klinikläkemedel, läkemedel som används inom slutenvården. Inom ramen för detta arbete fattar TLV inte några beslut, utan tar fram hälsoekonomiska underlag för beslut i landstingen.

NT-rådet (Nya terapier) initierar vilka läkemedel som ska bedömas och ger rekommendationer till landstingen baserat på TLV:s underlag.

TLV:s underlag är framtaget i enlighet med TLV:s allmänna råd och andra hälsoekonomiskt etablerade metoder.



Sofia Wallström
Generaldirektör

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Hanna Zirath (medicinsk utredare) och Carl Lundberg (hälsoekonom)

Kliniska experter: Zakaria Einbeigi, med.dr, onkolog, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg. Han har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Företag: Roche AB

Diarienummer: 1139/2018

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

TLV:s bedömning och sammanfattning

Utvärderad indikation: Perjeta är indicerat för användning i kombination med trastuzumab och kemoterapi vid adjuvant behandling av vuxna patienter med HER2-positiv tidig bröstcancer med hög risk för återfall.

Enligt produktresumén definieras hög risk för återfall som närvaro av lymfkörtelpositiv (N+) eller hormonreceptornegativ (HR-) sjukdom.

- *TLV bedömer tillståndets svårighetsgrad som hög till mycket hög för den utvärderande patientgruppen vid dagens behandling (trastuzumab + kemoterapi).*
- *Perjeta är en antikropp som blockerar sammansättning av HER2 med andra HER-receptorer av samma typ. Detta kan resultera i både stoppad celltillväxt och celledöd.*
- *Företaget anser att relevant jämförelsealternativ till Perjeta + anti-HER2-antikroppen trastuzumab + cytostatika är endast trastuzumab i kombination med cytostatika. TLV håller med företaget om valet av jämförelsealternativ.*
- *Tillägg med Perjeta till dagens adjuvanta behandling ger en marginell men statistiskt signifikant effektfördel avseende invasiv sjukdomsfri överlevnad (iDFS) hos patienter med tidig HER2-positiv bröstcancer med hög risk för återfall (lymfkörtelpositiv eller hormonreceptornegativ sjukdom).*
- *TLV använder utförsäljningspriset hos apoteket.se för att beskriva Perjetas läkemedelskostnad. Detta pris uppgår till 27 520 kronor per injektions-flaska.*
- *Perjeta som adjuvant behandling ges under totalt ett år. Den totala kostnaden för ett års adjuvant behandling med Perjeta + trastuzumab + kemoterapi uppgår till cirka 1 000 000 kronor. Motsvarande kostnad för endast trastuzumab + kemoterapi är cirka 400 000 kronor.*
- *TLV uppskattar att kostnaden per vunnet QALY för Perjeta uppgår till cirka 1 100 000 kronor för den utvärderade gruppen patienter med lymfkörtelpositiv eller hormonreceptornegativ sjukdom. Motsvarande kostnad per vunnet QALY för de individuella subgrupperna med lymfkörtelpositiv sjukdom respektive med hormonreceptornegativ sjukdom uppskattas av TLV till cirka 900 000 kronor respektive 1 300 000 kronor.*
- *Osäkerheterna bedöms vara mycket höga och grundar sig främst i antaganden om hur effektfördelen för iDFS som ges av Perjeta kvarstår över tid. TLV har även identifierat osäkerheter gällande hur företaget applicerat justeringar i modellen för att återspegla minskad återfallsrisk över tid.*

Slutsatserna i underlaget kan komma att ändras om förutsättningarna som ligger till grund för den utvärderingen förändras på ett avgörande sätt.

Innehållsförteckning

1	Bakgrund.....	1
2	Medicinskt underlag för Perjeta som adjuvant behandling av bröstcancer...1	1
2.1	Bröstcancer.....	1
2.2	Läkemedlet.....	1
2.3	Behandling och svårighetsgrad.....	2
2.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	4
3	Hälsoekonomi	11
3.1	Effektmått	12
3.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	19
4	Resultat	23
4.1	Företagets grundscenario.....	23
4.2	TLV:s analyser	24
4.3	TLV:s scenarioanalys	25
4.4	Budgetpåverkan.....	26
4.5	Samlad bedömning av resultaten	26
5	Utvärdering från myndigheter i andra länder	27
6	Den etiska plattformen.....	27
7	Referenser.....	29

1 Bakgrund

TLV har tidigare gjort utvärderingar av kostnadseffektiviteten inom Klinikläkemedelsuppdraget för Perjeta vid indikationerna:

- Metastaserad HER2-positiv bröstcancer (dnr: 3675/2012)
- Neoadjuvant behandling av HER2-positiv bröstcancer (dnr: 2338/2015)

2 Medicinskt underlag för Perjeta som adjuvant behandling av bröstcancer

2.1 Bröstcancer

Delar av texten i det medicinska underlaget inklusive beskrivningen av studierna är hämtad i sin helhet (oredigerad) från produktresumén samt Nationellt vårdprogram för bröstcancer från 2018.

Bröstcancer är den vanligaste cancersjukdomen hos kvinnor i Sverige såväl som globalt. I Sverige rapporterades 9 444 bröstcancerdiagnoser år 2015 och 1 431 individer avled i bröstcancer samma år. Män kan också få bröstcancer även om det är ovanligt. Omkring 50 män i Sverige får varje år denna diagnos. Behandling och prognos är desamma som vid bröstcancer hos kvinnor [1].

Bröstcancer drabbar framför allt medelålders och äldre kvinnor. Medianåldern för insjuknande är 64 år, och färre än 5 procent är under 40 år [1].

Tioårsöverlevnaden för bröstcancer är i Sverige kring 80 procent. Prognostiska faktorer förutsäger risken för återfall och förtida död, där de starkaste är olika egenskaper relaterade till tumören, till exempel stadium vid diagnos. Till detta kommer så kallade prediktiva faktorer som avgör hur effektiv en specifik behandling kan förväntas vara. Ett exempel är hormonreceptorstatus där enbart receptorpositiva tumörer svarar på antiöstrogenerbehandling. Cirka 15 procent av brösttumörerna har en genamplifikation av genen för tillväxtfaktorreceptorn HER2 (Human Epidermal Growth Factor receptor 2), vilket obehandlat leder till en ökad aggressivitet hos tumören, högre risk för återfall och ökad dödlighet. Dessa tumörer svarar på behandling mot HER2 (så kallad HER2-blockad) [1].

Eftersom risken för förtida död i bröstcancer är så gott som helt kopplad till utveckling av fjärrmetastaser, är det huvudsakliga syftet med både adjuvant behandling (efter operation) och neoadjuvant behandling (före operation) att eliminera mikrometastaser. Vid HER2-positiv sjukdom är anti-HER2-riktad behandling kombinerat med cytostatika standardbehandlingar, förutom kirurgi och strålbehandling [1].

2.2 Läkemedlet

Perjeta godkändes 2013 för behandling av metastaserad HER2-positiv bröstcancer. I juli 2015 utökades Perjetas indikation till att även omfatta neoadjuvant behandling, och den 31 maj 2018 erhöles marknadsgodkännande för Perjeta som adjuvant behandling.

2.2.1 Indikation

Perjeta är indicerat för användning i kombination med trastuzumab och kemoterapi vid adjuvant behandling av vuxna patienter med HER2-positiv tidig bröstcancer med hög risk för återfall.

Enligt produktresumén definieras hög risk för återfall som närvaro av lymfkörtelpositiv (N+) eller hormonreceptornegativ (HR-) sjukdom.

2.2.2 Verkningsmekanism

Perjeta är en antikropp som blockerar sammansättning av HER2 med andra HER-receptorer av samma typ såsom EGFR, HER3 och HER4. Resultatet blir att signalering inuti cancercellen hämmas via två huvudsakliga signalvägar, mitogenaktiverat protein (MAP) kinas och fosfoinositid 3-kinas (PI3K). Hämning av dessa signalvägar kan resultera i hämrad celltillväxt och celledöd.

2.2.3 Dosering/administrering

Adjuvant behandling av bröstcancer:

Perjeta administreras som en intravenös infusion.

Vid adjuvant behandling ska Perjeta ges i kombination med anti-HER2-antikroppen trastuzumab i totalt ett år (upp till 18 cykler eller fram till sjukdomsprogress eller oacceptabel toxicitet, vilket som inträffar först) som en del av en komplett behandlingsregim för tidig bröstcancer och oavsett tidpunkt för kirurgi.

Behandlingen ska inkludera standard antracyklin- och/eller taxan-baserad kemoterapi. Perjeta och trastuzumab ska starta på dag 1 av den första taxan-innehållande cykeln och ska fortsätta även om kemoterapin avbryts.

Den rekommenderade initiala laddningsdosen av pertuzumab är 840 mg administrerat som en 60-minuters intravenös infusion, därefter följt var tredje vecka av en underhållsdos på 420 mg administrerat under 30 till 60 minuter.

Perjeta och trastuzumab ska ges sekventiellt och kan ges i valfri ordning. Vid administrering tillsammans med pertuzumab rekommenderas att trastuzumab ges enligt ett tre-veckors doseringsschema. Hos patienter som får en taxanbaserad behandling, ska Perjeta och trastuzumab ges först. Hos patienter som får en antracyklinbaserad behandling, ska Perjeta och trastuzumab ges efter att hela den antracyklinbaserade behandlingsregimen har fullföljts.

2.3 Behandling och svårighetsgrad

2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

I januari 2018 publicerade Regionala cancercentrum i samverkan ett Nationellt vårdprogram för behandling av bröstcancer [1].

Nedan anges för detta underlag relevanta delar av de aktuella rekommendationerna för adjuvant cytostatikabehandling samt för målinriktad adjuvant behandling av tidig HER2-positiv bröstcancer. Utifrån evidensstyrkan har behandlings- och åtgärdsrekommendationer angetts med gradering A-D3.

Relevanta rekommendationer för adjuvant cytostatikabehandling av bröstcancer

- För patienter med lymfkörtelnegativ bröstcancer med minst en riskfaktor, (Luminal B/grad III, HER2-pos) samt lymfkörtelpositiv bröstcancer bör man ge taxaninnehållande cytostatika (A).
- För patienter med bröstcancer av högrisktyp, exempelvis N 1 och ER-neg eller N + 4 bör man överväga dostät antracyklin – taxanbaserad cytostatikabehandling (A).

- För patienter med bröstcancer av högrisktyp, exempelvis N 1 och ER-neg eller N + 4, kan man överväga cytostatikabehandling som innehåller kapecitabin¹.

Relevanta rekommendationer för HER2-positiv primär bröstcancer

- Patienter med säkerställd HER2-positivitet bör erbjudas 1 års adjuvant behandling med trastuzumab (A).
- Om man ska erbjuda adjuvant trastuzumab-behandling ska patienten i princip erhålla adjuvant cytostatikabehandling. Trastuzumab ges i första hand samtidigt med taxan.
- Om patienten bedöms ha förhöjd risk för hjärtsjukdom kan docetaxel + karboplatin kombineras med trastuzumab (B).
- Patienter med markerade riskfaktorer avseende tumörstorlek, lymfkörtelstatus (förlagsvis patienter med fyra eller fler positiva axillymfkörtlar) eller andra ogynnsamma faktorer kan på individuell basis diskuteras förbehandling med tillägg av pertuzumab, i enlighet med APHINITY-studien (B).

I den kliniska studien APHINITY som företaget baserat sin ansökan på inkluderades 5-fluorouracil (5-FU) som en del av cytostatikabehandlingen. Enligt TLV:s expert var kombinationen 5-FU, epirubicin och cyklofosamid (FEC) standardbehandling i Sverige under flera år. Studier som jämfört EC mot FEC har senare dock inte kunnat påvisa någon effektskillnad, vilket är anledningen till att 5-FU exkluderats från dagens standardbehandling.

2.3.2 Jämförelsealternativ

Jämförelsealternativet till Perjeta + trastuzumab + cytostatika är enligt företaget endast trastuzumab i kombination med cytostatika. Behandlingen ska inkludera en standard antracyclin och/eller taxanbaserad cytostatikaregim, enligt dagens standardbehandling.

TLV:s bedömning: TLV bedömer i enlighet med företaget att trastuzumab i kombination med cytostatika är det mest relevanta jämförelsealternativet till Perjeta + trastuzumab + cytostatika. Valet av jämförelsealternativ stöds av det Nationella Vårdprogrammet för bröstcancer, Socialstyrelsens Nationella riktlinjer för bröst-, prostata-, tjocktarms- och ändtarmscancer, samt av TLV:s kliniska expert.

2.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

Enligt Årsrapporten från det nationella bröstcancerregistret från 2015, är den relativa 5-års överlevnaden för patienter med invasiv tidig HER2-positiv bröstcancer med spridning till lymfkörtlar vid diagnos (diagnosår 2008-2011) generellt 83 procent (95% KI: 81, 86). Den observerade 5-års överlevnaden för samma grupp är 78 procent (95% KI: 76, 81) [2].

I långtidsuppföljningen av fas III-studien HERA² [3] visade punktskattningar 10 år efter randomisering att gruppen som fått 1 års adjuvant behandling med trastuzumab i kombination med standard kemoterapi hade en sjukdomsfri överlevnad på 69 procent. Efter en uppföljning på 12 år i median var den totala överlevnaden för denna grupp 79 procent. Patientpopulationen i HERA-studien bestod av 50 procent hormonreceptornegativa patienter och 28 procent hade ≥ 4 positiva lymfkörtlar. Den sjukdomsfria överlevnaden för gruppen med ≥ 4 positiva lymfkörtlar var 55,9 procent.

¹ Kapecitabin är en prodrog till 5-FU som tas per oralt. Den ger en relativt kontinuerlig koncentration av aktiva metaboliter i tumörvävnaden, vilket anses ge en bättre effekt än intravenös bolusinjektion av 5-FU (Nationellt Vårdprogram för bröstcancer 2018)

² Fas III-studie där den slutliga analysen bekräftar att ett års adjuvant behandling med trastuzumab efter kemoterapi förbättrar den långsiktiga sjukdomsfria överlevnaden jämfört med endast observation hos patienter med HER2-positiv invasiv tidig bröstcancer.

I fas III-studien BCIRG-006³ [4] demonstrerades, efter 10,3 års uppföljning i median, en sjukdomsfri överlevnad på 74,6 procent och en total överlevnad på 85,9 procent för gruppen som fått adjuvant trastuzumab kombinerat med kemoterapi (antracyclin, cyclofosamid samt taxan). Patientpopulationen i BCIRG-006-studien bestod av 46 procent hormonreceptornegativa patienter och 33 procent hade ≥ 4 positiva lymfkörtlar. Den sjukdomsfria överlevnaden för gruppen med ≥ 4 positiva lymfkörtlar var 62,8 procent.

TLV:s bedömning: Behandling med trastuzumab har på ett avgörande sätt förbättrat prognosen för patienter med HER2-positiv bröstcancer vilka tidigare hade en relativt sett dålig prognos.

För patienter i den utvärderade indikationen: HER2-positiv tidig bröstcancer med hög risk för återfall (lymfkörtelpositiv eller hormonreceptornegativ sjukdom), leder dagens standardbehandling med adjuvant trastuzumab kombinerat med cytostatika (utöver operation och strålbehandling) till att en majoritet av patienterna aldrig återfaller i sin sjukdom. Trots kurativt syftande behandling finns likväl en betydande risk att drabbas av återfall en lång tidsperiod efter diagnos (cirka 10 år). Återfall i form av fjärrmetastaser innebär i sin tur ett tillstånd som är fortskridande, saknar bot, och leder till kort förväntad återstående livslängd med kraftigt försämrad livskvalitet.

Den utvärderade patientgruppen innefattar patienter med mer markerade risker för återfall avseende exempelvis tumörstorlek eller lymfkörtelstatus (≥ 4 positiva axillymfkörtlar). Baserat på rekommendationer i vårdprogrammet samt diskussioner med TLV:s expert, anser TLV att det är troligt att adjuvant behandling med Perjeta i Sverige främst skulle komma att sättas in till dessa patienter.

Med bakgrund av detta bedömer TLV tillståndets svårighetsgrad som hög till mycket hög⁴ för den utvärderade patientgruppen.

2.4 Klinisk effekt och säkerhet

Godkännandet av den nya indikationen för adjuvant behandling baserar sig på en första interimuppföljning (ca 4 år) av den pågående fas III-studien APHINITY.

Metod

Effekt och säkerhet av pertuzumab utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, multicenter fas III-studie (APHINITY) som genomfördes på 4 804 patienter med histologiskt bekräftad HER2-positiv tidig invasiv bröstcancer som hade fått sin primärtumör avlägsnad med kirurgi före randomisering.

Patienter med lymfkörtelpositiv eller lymfkörtelnegativ sjukdom (det senare endast i protokollversion A) inkluderades i studien. Patienter med lymfkörtelpositiv sjukdom och mindre tumörer (0,5-1 cm i diameter) kunde inkluderas om minst en av följande riskfaktorer var uppfyllda: histologiskt eller nukleärt definierad grad 3- sjukdom, hormonreceptornegativ sjukdom (både östrogen- och progesteronreceptornegativ), eller ålder yngre än 35 år. Dessa patienter fick endast uppgå till <10 procent av det totala antalet patienter. För patienter med lymfkörtelnegativ sjukdom skulle tumörstorleken vara ≥ 1 cm, eller mellan $>0,5$ och ≤ 1 cm samtidigt som minst en av följande högriskkriterier skulle vara uppfyllda: histologisk grad 3 eller negativ för östrogenreceptor (ER) och progesteronreceptor (PgR), eller ålder under 35 år.

Patienterna skulle ha en funktionsstatus (ECOG) ≤ 1 och en normal vänsterkammarfunktion, det vill säga en ejektionsfraktion (LVEF) på ≥ 55 procent. Patienter med bilateral bröstcancer oavsett lymfkörtelstatus kunde inkluderas om båda tumörerna var HER2-positiva.

³ Fas-III studie där den slutliga analysen bekräftar den långsiktiga effekten av trastuzumab jämfört med kemoterapi hos patienter med HER2-positiv tidig bröstcancer (lymfkörtelpositiva eller högrisk lymfkörtelnegativa patienter).

⁴ På en skala av mycket hög, hög, medelhög och låg

Exklusionskriterier innefattade tumörer som växer i bröstkorgsvägg eller hud (stadium T4, inklusive inflammatorisk bröstcancer). Patienterna fick inte tidigare ha haft invasiv bröstcancer eller någon annan cancerform inom en 5-årsperiod innan randomisering. Patienterna fick inte ha erhållit tidigare behandling med cytostatika, biologiska läkemedel, strålbehandling eller HER2-blockad. Tiden mellan genomförd bröstoperation och första cytostatikadosen fick inte överstiga åtta veckor.

Under studiens gång (då 3 655 patienter hade randomiserats) tillkom en protokolländring. Ändringen (som resulterade i studieprotokoll B) innebar att inga fler patienter med nodnegativ sjukdom fick rekryteras till studien, och ytterligare 1 000 lymfkörtelpositiva patienter tilläts att gå med i studien.

Efter kirurgi randomiserades patienterna 1:1 till att få Perjeta (n=2 400) eller placebo (n=2 404), i kombination med adjuvant trastuzumab och kemoterapi.

Prövarna valde en av följande antracyklin-baserade eller icke-antracyklin-baserade kemoterapier (standarddoser) på individuell basis:

- 3 eller 4 kurer med 5-fluorouracil, epirubicin och cyklofosfamid (FEC) eller 5-fluorouracil, doxorubicin och cyklofosfamid (FAC), följt av 3 eller 4 kurer med docetaxel eller 12 kurer med paclitaxel varje vecka
- 4 cykler med doxorubicin och cyklofosfamid (AC) eller epirubicin och cyklofosfamid (EC), följt av 3 eller 4 kurer med docetaxel eller 12 cykler med paclitaxel varje vecka
- 6 kurer med docetaxel i kombination med karboplatin

Med start dag 1 av taxan-behandlingen gavs Perjeta och trastuzumab intravenöst var tredje vecka i totalt 52 veckor (upp till 18 cykler) eller till recidiv, återtagget medgivande eller oacceptabel toxicitet.

Grupperna stratifierades efter lymfkörtelstatus (positiv eller negativ), typ av adjuvant kemoterapi (antracyklinbaserad eller icke-antracyklinbaserad) hormonreceptorstatus (ER och/eller PgR positiv eller negativ) geografisk region samt protokollversion (protokoll A eller B).

Efter fullföljd kemoterapi fick patienterna strålning och/eller hormonbehandling enligt lokala riktlinjer.

Primärt effektmått för studien var invasiv sjukdomsfri överlevnad (iDFS), definierad som tiden från randomisering till första händelsen av ipsilateral lokalt eller regionalt invasivt bröstcancerrecidiv, fjärrmetastasering, kontralateral invasiv bröstcancer, eller död oavsett orsak.

Sekundära effektmått inkluderade iDFS inklusive en andra primär cancer (ej bröstcancer), överlevnad (OS), sjukdomsfri överlevnad (DFS), samt bedömning av patientrapporterat hälsotillstånd med hjälp av frågeformulären EORTC QLQ-C30 och EORTC QLQ-BR23.

Explorativa effektmått inkluderade recidivfritt intervall (RFI) och recidivfritt intervall till fjärrmetastasering (DRFI).

Demografin var välbalanserad mellan de två behandlingsarmarna. Medianåldern var 51 år, och över 99 procent av patienterna var kvinnor. Majoriteten av patienterna hade lymfkörtelpositiv (63 procent) och/eller hormonreceptorpositiv sjukdom (64 procent).

En översikt över patientkaraktäristika, demografi samt stratifieringsfaktorer i studien visas nedan i Tabell 1 [5].

		Ptz + H + Chemo N = 2400	Pla + H + Chemo N = 2404
Demo-graphics	Age, median, range (yrs)	51.0 (22 – 86)	51.0 (18 – 85)
	< 65 years	2085 (86.9%)	2111 (87.8%)
	≥ 65 years	315 (13.1%)	293 (12.2%)
	Weight, median, range (kg)	65 (37–154)	65 (37–162)
	Sex, female/male	99.9/ 0.1%	99.7/ 0.3%
	Race, White/ Asian/ Other	71.2/ 24.7/ 4.1%	70.5/ 24.9/ 4.6%
Baseline Breast Cancer Characteristics	Histologic grade of Primary tumor^a		
	Grade 1	53 (2.2%)	42 (1.7%)
	Grade 2	770 (32.0%)	764 (31.7%)
	Grade 3	1493 (62.1%)	1506 (62.5%)
	Unevaluable	87 (3.6%)	94 (3.9%)
	Unknown	0	2 (<0.1%)
	HER2 status by Central lab (IHC Result)^{a,b}		
	0	6 (0.3%)	2 (<0.1%)
	1+	16 (0.7%)	9 (0.4%)
	2+	193 (8.0%)	200 (8.3%)
	3+	2184 (91.0%)	2190 (91.2%)
	Type of Primary Surgery^c		
	Mastectomy	1280 (53.3%)	1327 (55.2%)
	Breast Conserving Surgery	1118 (46.7%)	1076 (44.8%)
Randomization Stratification Factors	Nodal status		
	0 positive nodes and tumor ≤ 1 cm ^d	90 (3.8%)	84 (3.5%)
	0 positive nodes and tumor > 1 cm ^d	807 (33.6%)	818 (34.0%)
	1-3 positive nodes	907 (37.8%)	900 (37.4%)
	≥ 4 positive nodes	596 (24.8%)	602 (25.0%)
	Adjuvant Chemotherapy Regimen (randomized)		
	Anthracycline containing regimen	1865 (77.7%)	1877 (78.1%)
	Non-anthracycline containing regimen	535 (22.3%)	527 (21.9%)
	Hormone receptor status (central)		
	Negative (ER and PgR negative)	864 (36.0%)	858 (35.7%)
Positive (ER and/or PgR positive)	1536 (64.0%)	1546 (64.3%)	
Geographic Region			
USA	296 (12.3%)	294 (12.2%)	
Canada/Western Europe/Australia-New Zealand/South Africa	1294 (53.9%)	1289 (53.6%)	
Eastern Europe	200 (8.3%)	200 (8.3%)	
Asia-Pacific	550 (22.9%)	557 (23.2%)	
Latin America	60 (2.5%)	64 (2.7%)	
Protocol Version			
Protocol A	1828 (76.2%)	1827 (76.0%)	
Protocol Amendment B	572 (23.8%)	577 (24.0%)	

^a For patients with bilateral tumors, the grade and HER2 status for each tumor was counted separately.

^b Tumors that were anything other than IHC3+, had to be HER2-positive according to FISH.

^c Mastectomy included radical mastectomy, modified radical mastectomy and simple mastectomy. Breast conserving surgery included partial mastectomy and breast lumpectomy and others that did not meet the criteria for mastectomy. Information on type of surgery was not available for 3 patients (2 in Ptz+H+Chemo arm and 1 in Pla+H+Chemo arm).

^d Randomized under Protocol Version A only.

De flesta patienter i båda behandlingsarmarna erhöill strålning (72,8 versus 72,2 procent).

Resultat

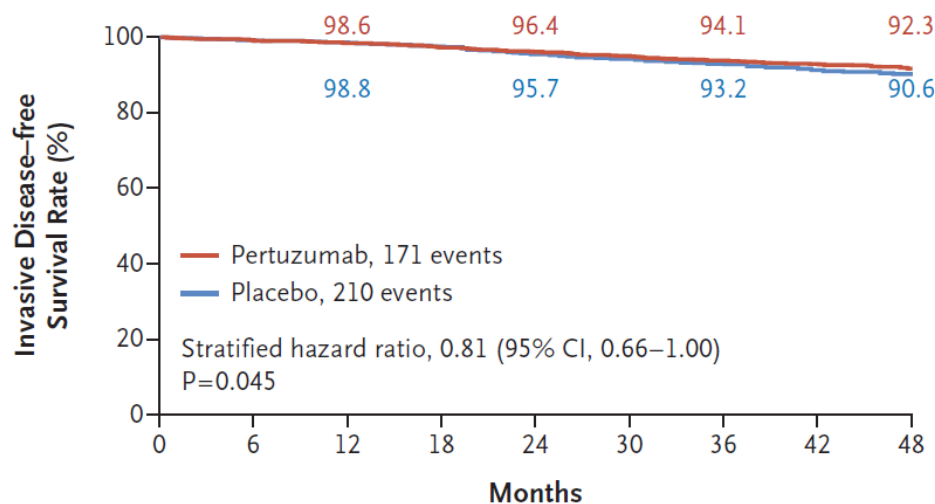
Studien pågår fortfarande och i detta underlag presenteras resultaten från den första interimanalysen för OS (uppföljningstid 45,4 månader i median för ITT populationen samt 44,5 månader för den lymfkörtelpositiva gruppen). Ytterligare två interimanalys är planerade 4-5 år, och 7-8 år efter att sista patienten randomiserades. Studien planeras att avslutas efter att 640 dödsfall rapporterats, varvid en final analys för OS ska utföras.

Efter en median uppföljningstid på 45,4 månader uppvisade APHINITY-studien en förbättrad iDFS hos patienter som randomiserades till att få pertuzumab jämfört med patienter som randomiserades till att få placebo (hazard ratio [HR]= 0,81; 95% KI 0,66, 1,00; p-värde 0,0446),

(figur 1). Baserat på data vid cut-off för interimanalysen var andelen patienter med händelse 7,1 procent i pertuzumabarmen jämfört med 8,7 procent i placeboarmen, och andelen patienter utan händelse var således 92,9 procent respektive 91,3 procent, se figur 1 (i figuren 1 anges punkttestimat för iDFS vid 48 månader). Ingen effektskillnad mellan studiearmarna sågs under de första två åren av studien.

Den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) har bedömt iDFS-resultaten i ITT populationen som statistiskt signifikanta, och studien uppfyller därmed sitt primära effektmått.

Figur 1. Kaplan-Meier kurva för iDFS (ITT populationen) [6]



No. at Risk

Pertuzumab	2400	2309	2275	2236	2199	2153	2101	1687	879
Placebo	2404	2335	2312	2274	2215	2168	2108	1674	866

Hos patienter med händelse var fjärrmetastasering (distant recurrence) den vanligaste händelsen i båda studiearmar, se figur 2 nedan.

Figur 2. Resultat för olika typer av invasiva sjukdomshändelser i studien [6]

Event	Pertuzumab Group	Placebo Group
	(N = 2400)	(N = 2404)
	<i>no. of patients (%)</i>	
Any invasive-disease event	171 (7.1)	210 (8.7)
Category of first invasive-disease event		
Distant recurrence	112 (4.7)	139 (5.8)
CNS metastases	45 (1.9)	44 (1.8)
Locoregional recurrence	26 (1.1)	34 (1.4)
Contralateral breast cancer	5 (0.2)	11 (0.5)
Death without previous event	28 (1.2)	26 (1.1)

Effektresultaten från APHINITY-studien sammanfattas i tabell 2.

Tabell 2 Effektresultat: ITT-populationen (källa: företagets underlag till TLV)

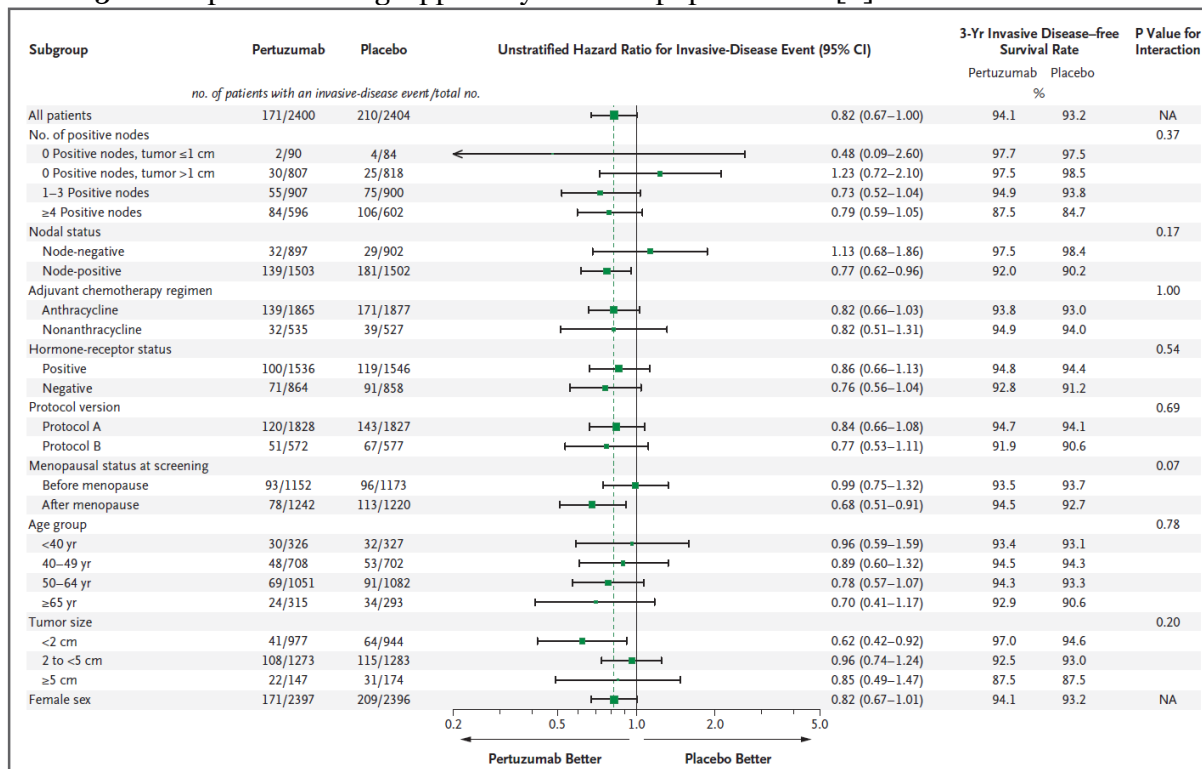
	Perjeta®gruppen (n=2400)	Placebogruppen (n=2404)
Primärt effektmått		
Invasiv sjukdomsfri överlevnad (IDFS)		
Andel patienter med en händelse	7,1% (n=171)	8,7% (n=210)
HR [95% KI]	0,81 (0,66:1,00) p=0,0446 ^a	
3 års händelsefri IDFS [95% KI]	94,06 [93,09:95,03]	93,24 [92,21:94,26]
Sekundära effektmått		
IDFS inklusive andra primära (icke bröstcancer)tumörer		
Andel patienter med en händelse	7,9% (n=189)	9,6% (n=230)
HR [95%KI]	0,82 (0,68:0,99) p=0,0430 ^a	
3 års händelsefri IDFS [95% KI]	93,50 [92,49:94,51]	92,51 [91,43:93,58]
Sjukdomsfri överlevnad (DFS)		
Andel patienter med en händelse	8,0% (n=192)	9,8% (n=236)
HR [95%KI]	0,81 (0,67:0,98) p=0,0327 ^a	
3 års händelsefri DFS [95% KI]	93,42 [92,40:94,43]	92,29 [91,21:93,38]
Överlevnad (OS)		
Andel patienter med en händelse	3,3% (n=80)	3,7% (n=89)
HR [95%KI]	0,89 (0,66:1,21) p=0,4673 ^a	
3-års överlevnad (OS) [95% KI]	97,65 [97,03:98,27]	97,06 [97,06:98,29]

^astratifierad utifrån lymfkörtelstatus, protokollversion, hormonreceptorstatus och adjuvant cytostatika

Resultat av subgruppsanalyser för iDFS

Vid tidpunkten för den primära analysen var fördelarna med Perjeta mer framträdande i subgrupper av patienter med hög risk för återfall: patienter med lymfkörtelpositiv eller hormonreceptornegativ sjukdom (se tabell 3). Den statistiska styrkan (power) i studien var inte tillräcklig för att säkerställa signifikanta skillnader på subgrupp-nivå, vilket innebär att resultaten ska tolkas med försiktighet.

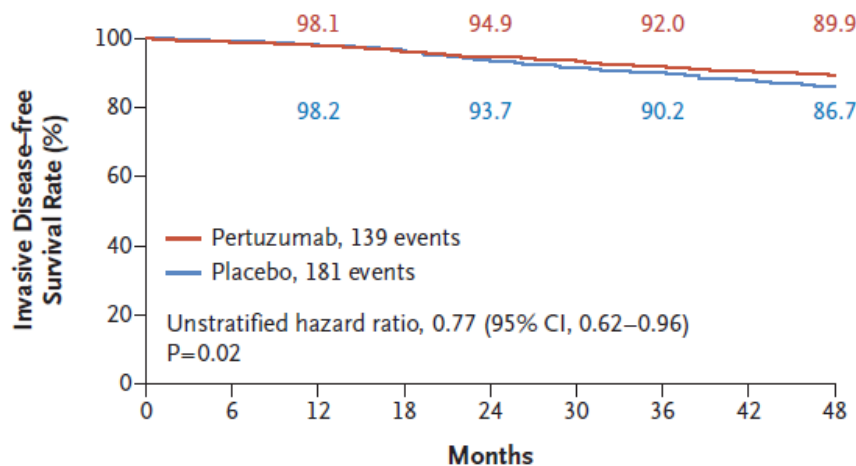
Tabell 3 Forest plot över subgruppsanalyser i ITT-populationen [6]



Av subgrupperna var det endast den lymfkörtelpositiva gruppen som visade en statistisk signifikant skillnad mellan behandlingsarmarna, till fördel för pertuzumab jämfört med patienter som randomiserades till att få placebo (ostratifierad HR: 0,77 (95% KI: 0,62-0,96), se tabell 3.

Punktskattningar av iDFS-frekvens vid 4 år för denna grupp var 89,9 procent hos pertuzumab-behandlade patienter jämfört med 86,7 procent hos placebobehandlade patienter, se figur 3. I den lymfkörtelnegativa subgruppen visades ingen signifikant skillnad, se tabell 3.

Figur 3. Kaplan-Meier kurva för iDFS (subgruppsanalys för lymfkörtelpositiva patienter) [6]



No. at Risk

Pertuzumab	1503	1444	1419	1387	1358	1327	1283	912	423
Placebo	1502	1453	1439	1408	1359	1319	1264	882	405

I subgruppen av patienter vars tumörer var hormonreceptornegativa visades en trend till effektfördel för pertuzumabarmen jämfört med placeboarmen, som dock inte var statistiskt signifikant (ostratifierad HR: 0,76 (95% KI: 0,56-1,04)), se tabell 3. Punktskattningar av iDFS-frekvensen vid 4 år var 91,0 procent hos patienter behandlade med Perjeta jämfört med 88,7 procent hos placebobehandlade patienter. I subgruppen av patienter vars tumörer var hormonreceptorpositiva sågs inte motsvarande trend till effektfördel med Perjeta, se tabell 3.

Oönskade händelser i de kliniska studierna

Säkerheten för Perjeta har utvärderats hos fler än 6 000 patienter i fas I-, II- och III-studier hos patienter med olika maligniteter och huvudsakligen behandlade med Perjeta i kombination med andra antineoplastiska läkemedel. Dessa studier innefattar de pivotala studierna CLEOPATRA (n=808), NEOSPHERE (n=417), TRYPHAENA (n=225), och APHINITY (n=4 804).

Säkerheten för Perjeta överensstämmer generellt mellan studierna, även om incidensen och de vanligaste biverkningarna varierar beroende på om Perjeta gavs i monoterapi eller samtidigt med andra antineoplastiska läkemedel. Eftersom Perjeta användes i kombination med trastuzumab och kemoterapi i dessa studier är det svårt att säkerställa orsakssambandet mellan en biverkning och ett specifikt läkemedel.

De vanligaste biverkningarna (≥ 30 procent) från dessa poolade data var diarré, alopeci (håravfall), illamående, trötthet, neutropeni och kräkningar. De vanligaste grad 3-4 biverkningarna (≥ 10 procent) var neutropeni och febril neutropeni.

En högre incidens av symtomatisk hjärtsvikt med nedsatt systolisk funktion i vänsterkammare har rapporterats hos patienter som behandlats med Perjeta i kombination med trastuzumab och kemoterapi jämfört med trastuzumab och kemoterapi. Majoriteten av fallen med symtomatisk hjärtsvikt som rapporterades vid adjuvant behandling var patienter som fick antracyklinbaserad kemoterapi. Minskningar i vänsterkammarens ejektionsfraktion (left ventricular ejection fraction, LVEF) har även rapporterats för andra läkemedel som blockerar HER2-aktivitet.

I APHINITY-studien var biverkningar av grad ≥ 3 statistiskt signifikant vanligare i Perjetagruppen jämfört med placebogrupper (risk ratio 1,12, 95% KI 1,07-1,17; $p < 0,0001$) [7]. Även diarré, anemi samt allvarliga hjärthändelser (symptomatisk hjärtsvikt (NYHA klass III eller IV) med en LVEF-minskning på minst 10 procent från behandlingsstart och till < 50 procent) som mättes i studien var statistiskt signifikant högre i Perjetaarmen. Av Perjeta-behandlade patienter fick 0,6 procent symptomatisk hjärtsvikt jämfört med 0,3 procent av placebo-behandlade patienter. Majoriteten av händelserna rapporterades hos antracyclin-behandlade patienter.

Diskussion:

EMA har godkänt den nya indikationen för adjuvant behandling med Perjeta baserat på resultatet för det primära effektmåttet iDFS i ITT populationen, vilket bedöms vara statistiskt signifikant. EMA anser däremot inte att resultaten i APHINITY-studien uppfyller kraven för användning av Perjeta i hela ITT-gruppen. Den nya indikationen är därför begränsad till att endast omfatta patienter med hög risk för återfall, vilket specificeras som lymfkörtelpositiv eller hormonreceptornegativ sjukdom. På subgruppsnivå visades tydligast effekt hos den lymfkörtelpositiva gruppen. Hos denna grupp inträffade totalt 9,2 procent invasiva sjukdomshändelser i pertuzumabarmen jämfört med 12,1 procent i placeboarmen vid en uppföljning om 44,5 månader i median. Den absoluta skillnaden i iDFS mellan studiearmarna var således liten (2,9 procent).

EMA bedömer att det i nuläget inte går att påvisa en effektfördel av Perjeta hos gruppen med lymfkörtelnegativ sjukdom, även om man inte heller kan utesluta att en sådan kan komma att visa sig på längre sikt. Dock menar EMA att det saknas rational att behandla lymfkörtelnegativa patienter med Perjeta med tanke på dagens effektiva behandling samt på de svaga studieresultat som sågs i APHINITY-studien.

Skillnaden i iDFS mellan studiearmarna ökar något mellan år 3 och 4, vilket enligt EMA skulle kunna tolkas som att effekten kvarstår över tid efter att behandlingen avslutats (efter 1 år). EMA skriver i sitt utredningsprotokoll att Perjeta visat mer övertygande resultat vid behandling av metastaserad sjukdom samt vid neoadjuvant behandling av bröstcancer. Baserat på denna uppfattning resonerar EMA att effekten av Perjeta kan komma att förbättras över tid även vid adjuvant behandling. TLV anser, med stöd av vårdprogrammet och klinisk expert, att en jämförelse av den kliniska effekten vid neoadjuvant och adjuvant behandling är relevant, eftersom resultaten kan förväntas vara likvärdiga. Till skillnad från EMA anser dock inte TLV studierna som ligger till grund för Perjeta som neoadjuvant behandling (NEOSPHERE och TRYPHAENA) har visat mer övertygande resultat jämfört med Perjeta som adjuvant behandling (APHINITY-studien). TLV finner därför inget stöd för en långsiktig effekt av Perjeta som adjuvant behandling baserat på dessa studier.

Data för OS i APHINITY efter 4 års uppföljning är omogna och visade ingen skillnad mellan behandlingsarmarna. EMA bedömer dock att en effektfördel för OS kan förväntas först efter den finala analysen, vilken är planerad 10 år efter sista patienten randomiserades (år 2023). Företaget baserar sina antaganden om den långsiktiga effekten för adjuvant Perjeta på långtidsuppföljningarna av de kliniska studierna HERA och BCIRG-006, vilka utvärderat effekten av adjuvant behandling med trastuzumab vid HER2-positiv tidig bröstcancer. I dessa studier ses vid långtidsuppföljning (ca 10 år) en klar korrelation mellan DFS och OS. TLV noterar dock att i tidigare uppföljningar av dessa studier var effektfördelarna av trastuzumab jämfört med kontroll avsevärt mer markanta och signifikanta jämfört med vad som observeras för Perjeta i APHINITY-studien. TLV anser även att det är osäkert att dra generella slutsatser om långtidseffekten av HER2-dubbelblockad i form av Perjeta + trastuzumab jämfört med endast trastuzumab baserat på långtidsstudier av effekten som ges av trastuzumab jämfört med ingen HER2-blockad.

TLV:s uppfattning efter att ha tillfrågat TLV:s kliniska expert är att resultaten för DFS vid bröstcancer oftast brukar korrelera med OS, men inte alltid. I APHINITY-studien bestod en

majoritet av de observerade invasiva sjukdomshändelserna av återfall i form av fjärrmetastisering. Detta skulle enligt TLV kunna tala för att skillnaden i iDFS som ges av Perjeta även kan komma att medföra en effektfördel för OS på sikt, eftersom metastaserad sjukdom är förenat med snabbare sjukdomsprogression och en för tidig död vid bröstcancer.

TLV:s bedömning: Sammanfattningsvis visade studien APHINITY att tillägg med Perjeta till dagens adjuvanta behandling ger en liten men statistiskt signifikant effektfördel avseende invasiv sjukdomsfri överlevnad (iDFS) hos patienter med tidig HER2-positiv bröstcancer med hög risk för återfall (lymfkörtelpositiv eller hormonreceptornegativ sjukdom). Resultaten för OS är omogna och visade ingen skillnad mellan studiearmarna.

TLV bedömer att det finns osäkerheter kring hur länge den marginella effektfördel som sågs vid 4 års uppföljning kan förväntas kvarstå, samt om skillnaden i iDFS kommer att leda till signifikanta resultat även för OS.

TLV:s bedömning efter att ha konsulterat expert, är att Perjeta i praktiken för vissa patienter kan komma att ges först som neoadjuvant behandling 4-6 cykler före kirurgi, för att sedan ges som adjuvant behandling upp till maxdosen 18 cykler efter kirurgi. Detta anses inte påverka hur studieresultaten ska tolkas, eftersom man i praktiken uppfattar långtidsresultaten av neoadjuvant och adjuvant behandling som likvärdiga.

Den övergripande säkerhetsprofilen i APHINITY-studien överensstämmer med vad som setts i tidigare studier med Perjeta.

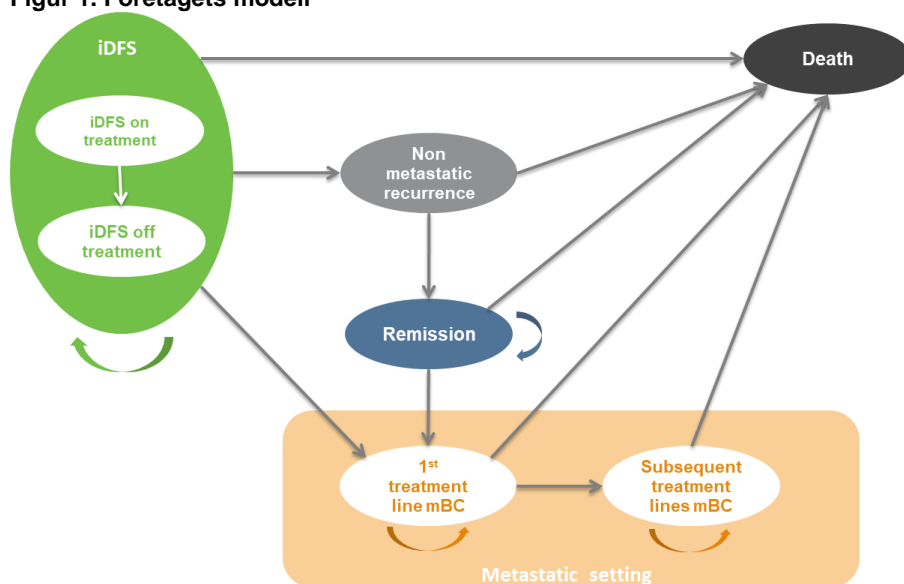
3 Hälsoekonomi

För att utvärdera kostnadseffektiviteten av adjuvant behandling med Perjeta (pertuzumab) tillsammans med Herceptin (trastuzumab) och cytostatika har företaget inkommit med en Markov-modell. Jämförelsealternativet är enbart Herceptin och cytostatikabehandling.

För enkelhetens skull kommer tilläggsbehandling av Perjeta tillsammans med Herceptin och cytostatikabehandling fortsättningsvis benämnas PHC. På motsvarande vis benämns behandling med endast Herceptin och cytostatikabehandling HC.

Den hälsoekonomiska modellen har sju stadier som ses nedan i figur 1. Samtliga patienter går in i modellen i stadiet iDFS – på behandling, och därefter går de vidare till stadiet iDFS – ingen behandling. Från iDFS (på behandling eller utan) får patienten ett metastaserat återfall, ett icke-metastaserat återfall, stannar kvar i iDFS-stadiet eller dör. Samtliga patienter med icke-metastaserade återfall (ny primärtumör) genomgår ytterligare 12 månaders adjuvant behandling för att sedan bli symptomfria (remission). Vidare återfall antas vara metastaserade, vilket leder till att patienten övergår till första linjens behandling. I detta stadie går patienten vidare till ytterligare behandlingslinjer vid progredierad sjukdom eller dör. Under hela modellens förlopp tas risken att avlida med i beräkningen.

Figur 1. Företagets modell



Modellens patientkaraktäristika tas från APHINITY-studien [6]. Patientpopulationen i modellen består av patienter från de två fördefinierade subgrupperna i studien: patienter med lymfkörtelpositiv sjukdom oavsett hormonreceptorstatus samt patienter med hormonreceptornegativ sjukdom oavsett lymfkörtelstatus. I företagets grundscenari är den utvärderade populationen en kombinerad post-hoc analys (eftertest)⁵ av dessa två subgrupper. Företaget har även utfört känslighetsanalyser för de två subgrupperna separat. Patienterna i modellen har en genomsnittlig ålder på 51,5 år, en medellängd på 161,7 cm och de väger i genomsnitt 67,4 kg. Modellens tidshorisont är 50 år.

TLV:s bedömning: Modellen som företaget har använt är lämpligt uppbyggd till sin struktur. TLV gör bedömningen att den tar hänsyn till relevanta kostnader och effekter som adjuvant behandling med Perjeta medför.

Patientpopulationen är relevant eftersom den består av de subgrupper (lymfkörtelpositiva samt hormonreceptornegativa patienter) som EMA baserat sitt godkännande på.

Tidshorisonten på 50 år innebär i praktiken en livtidsmodellering. Sett till patienternas ålder vid ingång i modellen kan en tidshorisont på 50 år anses förhållandevis lång. Eftersom endast en mindre andel patienter fortfarande är vid liv under de senare åren i modellen accepterar dock TLV företagets antagande.

3.1 Effektmått

3.1.1 Klinisk effekt

I den hälsoekonomiska modellen har företaget använt sig av extrapolerad iDFS-data från APHINITY-studien, samt data från olika kliniska studier som företaget bedömt som relevanta för att modellera övergångar emellan de olika stadierna i modellen.

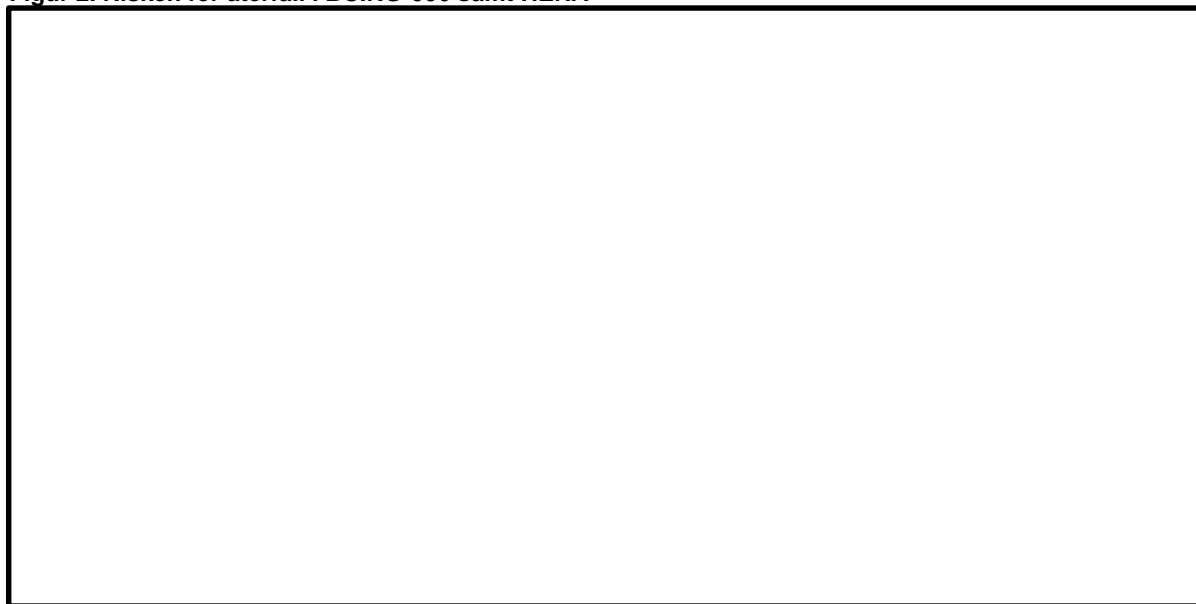
För modellering av iDFS har företaget delat upp tidshorisonten i tre etapper (i en så kallad piecewise-modell). Etapp ett definieras som år 1 till 4, etapp två som år 5 till 10 och etapp tre som år 11 och framåt.

⁵ Post-hoc analys (eftertest) består av att titta på data (efter att experimentet har avslutats) för mönster/trender som inte specificerades innan experimentet

I den första etappen (år 1 till 4) utför företaget extrapolering baserat på Kaplan-Meier-data från APHINITY-studien. Företaget presenterar ett antal olika parametriska funktioner för att modellera iDFS-kurvorna. De extrapolerade iDFS-kurvornas passform sett till Kaplan-Meier-estimaterna har sedan utvärderats visuellt med AIC⁶ och BIC⁷. I företagets grundscenari extrapoleras iDFS för PHC- och HC-armarna med en log-logistiskfunktion samt under antagandet att proportionella hasarder inte håller⁸. I företagets känslighetsanalyser för subgrupperna med lymfkörtelpositiv eller hormonreceptornegativ sjukdom användes log-logistiskfunktion respektive exponentiell funktion.

I den andra etappen (år 5 till 10) finns inte data från APHINITY-studien tillgänglig. Här appliceras en så kallad cure-modell⁹ på de extrapolerade kurvorna. Denna baseras i sin tur på långtidsdata för sjukdomsfri överlevnad (DFS) från studierna BCIRG-006 (bekräftade den långsiktiga effekten av trastuzumab jämfört med kemoterapi vid tidig HER2-positiv bröstcancer) och HERA (bekräftade att ett års adjuvant behandling med trastuzumab efter kemoterapi förbättrar långsiktig sjukdomsfri överlevnad vid tidig HER2-positiv bröstcancer) [4] [3]. Syftet med cure-modellen är att återspegla hur risken för återfall vid tidig HER2-positiv bröstcancer succesivt minskar från en bestämd tidpunkt fram till en annan bestämd tidpunkt då man antar att en maximal andel botade patienter har uppnåtts. Företaget visar att det syns en tydlig förändring i antalet återfall efter år 3 i både BCIRG-006 och HERA. Dock applicerar företaget cure-justering först efter år 4 med motiveringen att det finns APHINITY-data för de första 4 åren. Företaget antar att risken för återfall sedan minskar linjärt fram till [-]. Detta antagande bygger på hur risken för återfall förändras över tid i BCIRG-006 och HERA efter [-] och fram till [-] (se figur 2 nedan). Andelen botade patienter efter [-] antas vara 90 procent, vilket betyder att 10 procent av patienterna (vilka hittills varit sjukdomsfria) fortfarande löper risk att drabbas av återfall efter [-]. Varför företaget valt att sätta högst andel botade patienter till 90 procent framgår inte i ansökan.

Figur 2. Risken för återfall i BCIRG-006 samt HERA



Företaget antar att effektfördelen som ges av Perjeta baserat på APHINITY-studien håller i sig i [-]. Därefter antas avtagande effektfördel i PHC-armen, och efter [-] antas risken för återfall

⁶ AIC: Akaike's Information Criterion, statistisk metod för att avgöra grad av anpassning.

⁷ BIC: Bayesian Information Criterion, statistisk metod för att avgöra grad av anpassning.

⁸ Hasardkvoten representerar ett mått av relativ risk mellan exempelvis två behandlingsalternativ. Håller antagandet om proportionell risk innebär det att den relativa risken mellan behandlingarna hålls konstant över tid även om den faktiska risken kan förändras.

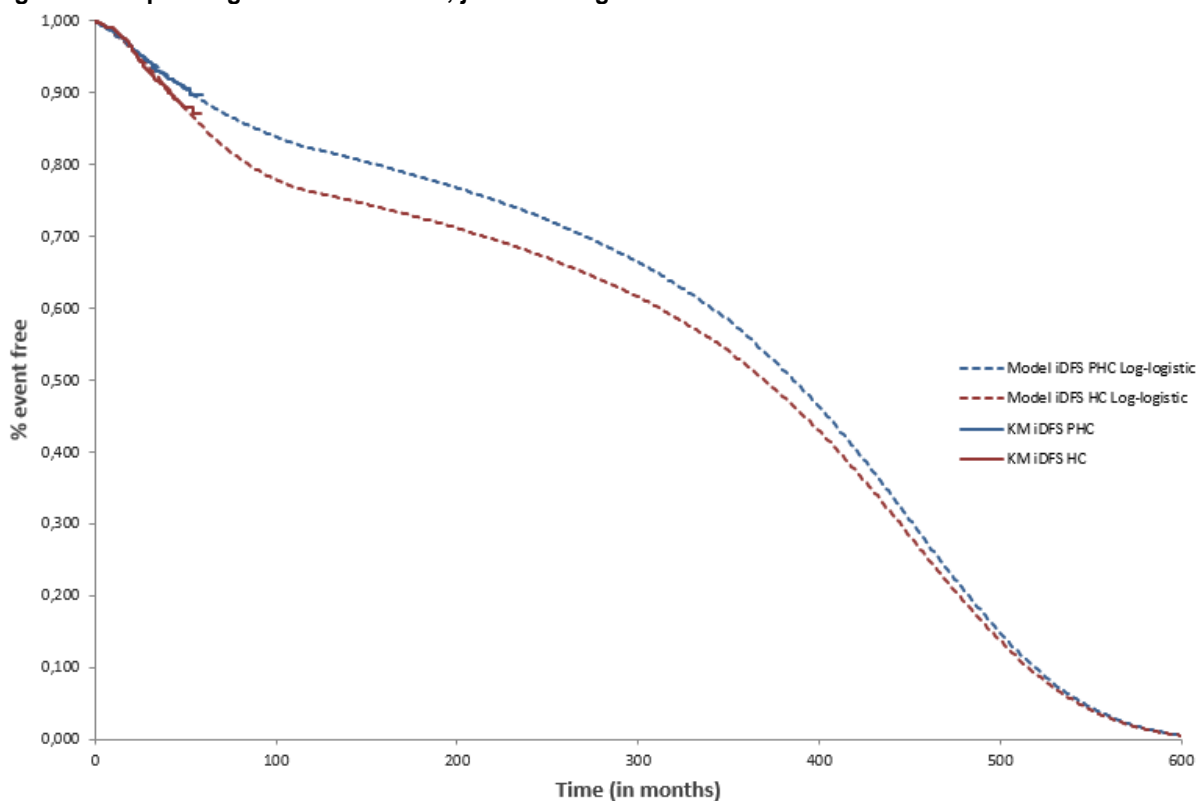
⁹ Denna typ av modell förutsätter att patientpopulationen består av två grupper av individer, botade patienter och patienter som fortfarande är i riskzonen för en händelse. Fördelen med denna modell är att man på ett bättre sätt kan mäta antalet patienter som botas.

vara densamma i båda armarna. Samtliga av dessa antaganden baseras på långtidsstudierna BCIRG-006, HERA, samt på studien CLEOPATRA [8].

I den tredje etappen (efter år 10 och framåt) antar företaget att sannolikheten för återfall är lika mellan båda behandlingsarmarna och att 90 procent av de sjukdomsfria patienterna inte längre har någon återfallsrisk. Överlevnaden i tredje etappen baseras på en generell svensk population hämtad från SCB:s livslängdtabell för Sverige år 2017 [9].

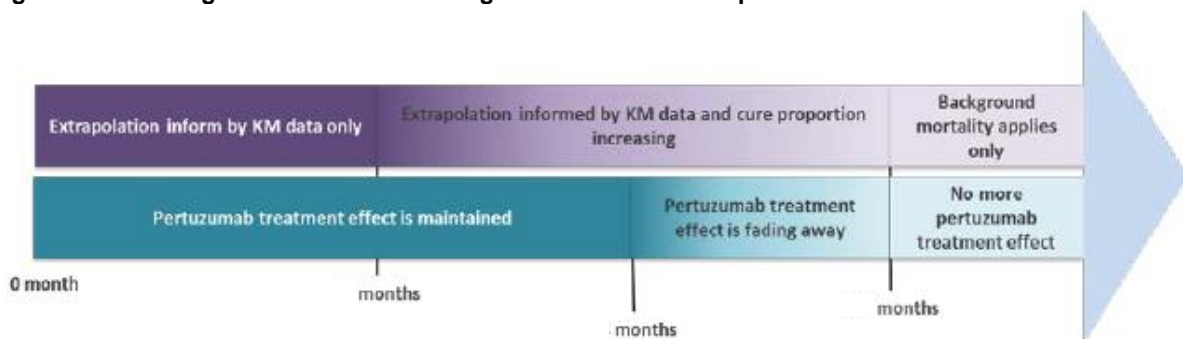
Figur 3 nedan visar de extrapolerade iDFS-kurvorna som används i företagets grundscenario.

Figur 3. Extrapolering av iDFS-kurvorna, justerat enligt HERA och BCIRG-006



En summering av metoderna som företaget använt för att extrapolera iDFS över modellens tidshorisont ses i figur 4 nedan.

Figur 4. Summering av metoder som företaget använt för att extrapolera iDFS över modellens tidshorisont



Diskussion:

Företaget menar att en log-logistiskfunktion är det huvudsakliga alternativet av sannolikhetsfördelningarna för iDFS-datan. TLV instämmer med företaget att denna funktionsform både visuellt och statistiskt förefaller ha en rimlig passform till Kaplan-Meier-datan. Dock finns det osäkerhet kring extrapoleringen då företagets analyser endast tittar på passformen till den befintliga Kaplan-Meier-datan (4 år). Den statistiska och visuella passformen sett till Kaplan-

Meier-datan säger inte något om extrapoleringens rimlighet efter de första 4 åren. Denna osäkerhet är stor på grund av modellens långa tidshorisont jämfört med den befintliga Kaplan-Meier-datan (50 år respektive 4 år). Sett till AIC/BIC samt den visuella passformen, anser TLV att det finns flera trovärdiga parametriska funktioner, däribland främst generaliserad gammafördelning. I modellen uppvisar båda behandlingsarmarna varierande återfallsrisk under modellens gång. Därför är både log-logistisk och generaliserad gammafördelning lämpliga eftersom båda kan hantera varierande risk för event över tid. Generaliserad gammafördelning kan även innebära en fördel jämfört med log-logistiskfördelning eftersom denna bättre kan återspegla varierande risk med kraftiga växlingar.

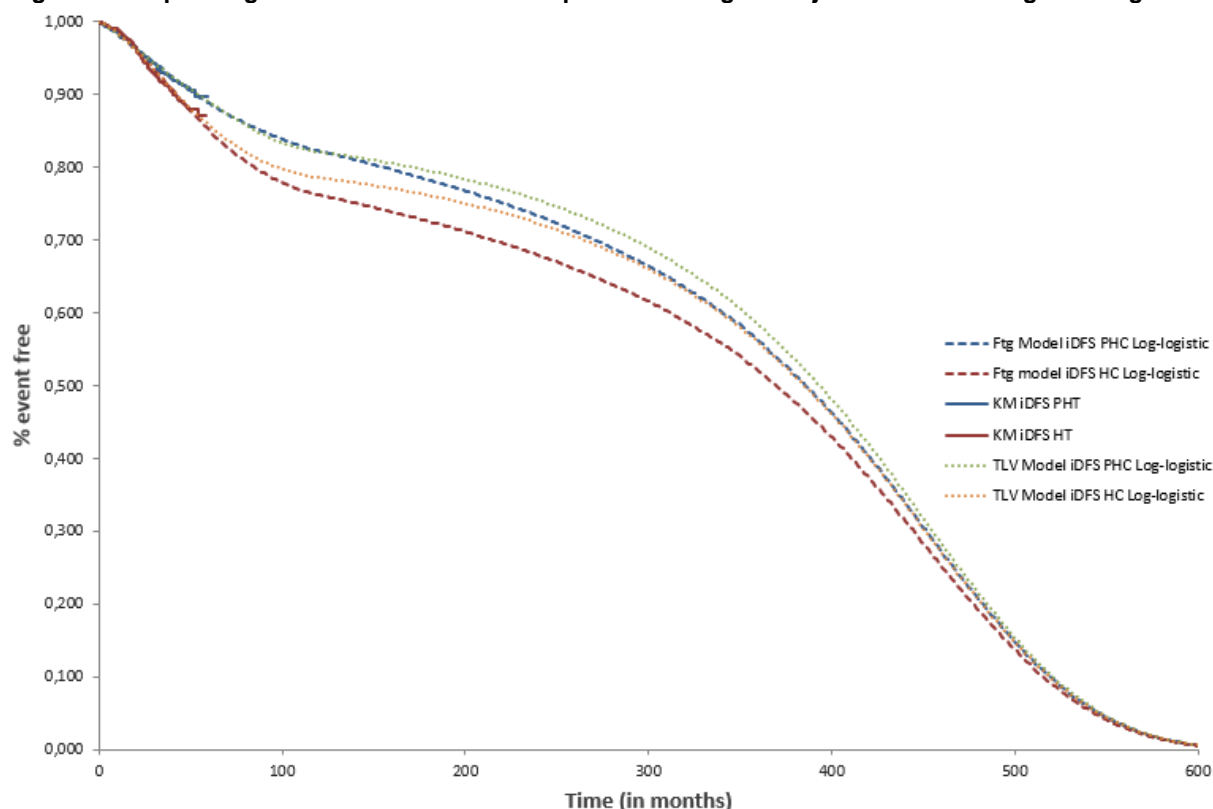
TLV anser att företagets justering med hjälp av en cure-modell leder till att den hälsoekonomiska modellen bättre återspeglar den kliniska verkligheten eftersom man då tar hänsyn till att en viss andel patienter blir botade i sin sjukdom. TLV instämmer dock inte med hur företaget applicerat cure-modellen sett till när cure-justeringarna startar, samt att högst andel botade patienter är 90 procent. TLV bedömer att cure-justeringarna bör starta redan efter 3 år eftersom det är vid denna tidpunkt som en tydlig förändring i antalet återfall observeras i långtidsstudierna med trastuzumab (HERA och BCIRG-006), vilka cure-modellen bygger på (se figur 2). Att applicera cure-justeringarna efter år 3 leder även till att de extrapolerade hasardkvoterna i modellen stämmer bättre överens med hasardkvoterna i Kaplan-Meier-datan. Företagets grundscenario överskattar modellens hasardkvoter redan efter 3 år jämfört med Kaplan-Meier-datan. Detta leder till att de extrapolerade kurvorna överskattar antalet återfall jämfört med vad som framgår av APHINITY-studien. Efter diskussion med TLV:s kliniska expert, bedömer TLV att den maximala andelen botade patienter på 90 procent vid [-] inte är sannolik, eftersom närmare 100 procent av de HER2-positiva patienter som fortfarande är återfallsfria kan antas vara botade vid [-]. Dock anser TLV att företagets val av tidpunkt för när den maximala andelen botade patienter infaller i modellen, dvs cirka [-] efter diagnos, är rimlig, baserat på kommunikation med TLV:s expert.

Enligt företagets extrapolering avtar effektfördelen i PHC-armen efter [-] och efter [-] antas patienter i båda behandlingsarmarna ha samma återfallsrisk. Företaget baserar sina antaganden på att både Perjeta och trastuzumab har samma verkningsmekanism (HER2-blockad) och att den lägre återfallsrisken med Perjeta därför håller i sig lika länge som vad man sett i tidigare studier med trastuzumab. TLV anser att det finns en osäkerhet i att helt utgå från hasardkvoterna i studierna BCIRG-006 och HERA för att uppskatta långtidseffekten av Perjeta, då effekttorleken av trastuzumab i förhållande till jämförelsearmen var betydligt större i dessa studier än vad som sågs för Perjeta i APHINITY-studien. Även då man utgår från dessa studier anser TLV att det är mer rimligt att effektfördelen i PHC-armen börjar avta redan efter 4 år och att samma återfallsrisk ses i båda behandlingsarmarna redan efter 7 år, detta baserat på hur hazardkvoterna förändras över tid i dessa studier (källa: företagets underlag). Företagets antaganden om hur länge effektfördelen håller i sig i PHC-armen leder till att divergensen mellan överlevnadskurvorna kvarstår i cirka [-], vilket TLV inte har hittat något stöd för. I samband med TLV:s tidigare utredning av neoadjuvant behandling med Perjeta antog företaget att återfallsrisken var lika stor i båda behandlingsarmarna 5 år från diagnos. Detta baserades på nästan 6 års data för patologisk fullständig respons (pCR) utifrån studien NEOSPHERE¹⁰. Resultatet för pCR användes i sin tur som ett surrogatmått för event free survival (EFS) i företagets hälsoekonomiska modell. Som nämnts tidigare (sid 11), kan resultaten av neoadjuvant och adjuvant behandling med Perjeta anses vara likvärdiga.

Figur 5 nedan visar de extrapolerade iDFS-kurvorna efter TLV:s justeringar av återfallsrisk (avtagande effektfördel i PHC-armen efter år 4 istället för efter [-] samt att återfallsrisken för behandlingsarmarna blir lika stor efter 7 år istället för efter [-]) samt en tidigare applicering av cure-modellen (startar efter år 3 istället för efter år 4). Dessutom är andelen av de återfallsfria patienterna som anses vara botade [-] efter diagnos satt till 100 procent istället för 90 procent.

¹⁰ Fas-II studie som visade en statistiskt signifikant förbättring av pCR-frekvens observerades hos patienter som fick neoadjuvant behandling av Perjeta i kombination med trastuzumab och docetaxel jämfört med patienter som fick trastuzumab och docetaxel

Figur 5. Extrapolering av iDFS-kurvorna baserat på TLV:s antaganden jämfört med företagets antaganden



TLV:s justeringar leder till att den relativa effektfördelen mellan behandlingsarmarna ökar mellan ca 0,5 år och 7 år istället för mellan ca [-] och [-] i företagets grundscenario. Resultatet ger enligt TLV:s bedömning en mer rimlig uppskattning av vad som kan förväntas kliniskt, jämfört med långtidsresultaten i HERA och BCRG-006.

TLV:s bedömning: TLV instämmer med företaget att en log-logistiskfunktion både visuellt och statistiskt förefaller ha en rimlig passform till det bakomliggande Kaplan-Meier-estimatet för iDFS. TLV anser dock att det finns flera trovärdiga parametriska funktioner däribland främst generaliserad gammafördelning.

TLV instämmer med företagets val att dela in extrapolering av iDFS-datan i etapper (piecewise-modellering) eftersom denna typ av modellering är särskilt användbar för data där olika hasarder observeras över tid [10].

TLV bedömer att företaget har överskattat den långsiktiga effekten av Perjeta då det inte finns tillräcklig klinisk evidens som stödjer företagets antaganden. TLV anser, baserat på hur hazardkvoterna förändras över tid i studierna HERA och BCIRG-006 (vilka företaget bygger sina antaganden på) att det är mer rimligt att effektfördelen i PHC-armen börjar avta efter år 4 (snarare än efter [-]) och att återfallsrisken i båda behandlingsarmarna är densamma efter år 7 (snarare än efter [-]).

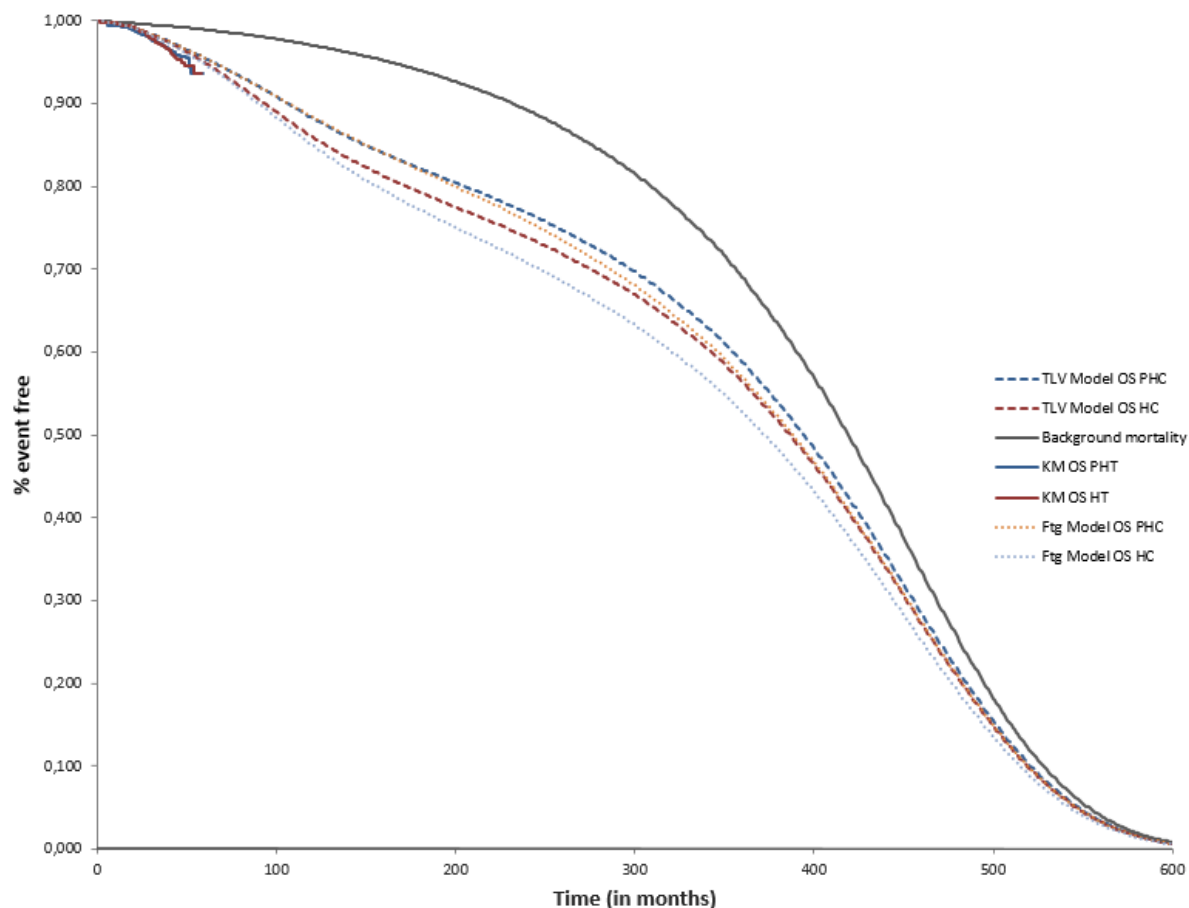
TLV instämmer inte med hur företaget applicerat så kallade cure-justeringar i modellen för att återspegla minskad återfallsrisk över tid samt andel botade patienter [-] efter diagnos. Företagets antaganden leder till att antalet återfall över tid överskattas i modellen. TLV bedömer att cure-justeringarna för minskad återfallsrisk bör starta redan efter år 3 (snarare än efter år 4), samt att den maximala andelen botade patienter (av återfallsfria patienter) vid [-] är 100 procent (snarare än 90 procent).

På grund av ovan nämnda osäkerheter genomför TLV känslighetsanalyser avseende val av parametrisk funktion, antaganden för cure-justeringar i modellen, samt tidpunkter för när effektfördelen av Perjeta börjar avta och risken för återfall är densamma mellan båda behandlingsarmarna.

3.1.2 Totalöverlevnad i modellen

Totalöverlevnaden (OS) är inte modellerad direkt utifrån Kaplan-Meier-data utan utvärderas istället indirekt baserat på antaganden om hur patienter förflyttar sig genom hälsostadierna i den hälsoekonomiska modellen. Denna modellering tittar på vilken typ av behandling patienterna får och överlevnadsdata för de olika behandlingarna. Fördelningen av patienterna mellan olika behandlingar bygger på samtal mellan företaget och en anlitad expert. Mortalitetsrisken är genomgående högre eller lika med den generella populationens mortalitets sannolikhet. I beräkningen har företaget tagit hänsyn till den behandling som ges i Sverige, vilket leder till att de modellerade OS-kurvornas passform skiljer sig från Kaplan-Meier-datan i APHINITY-studien (se figur 6 nedan).

Figur 6. Modellerad OS baserat på svenska förhållanden, jämfört med Kaplan-Meier-data i APHINITY-studien.



TLV:s bedömning: TLV anser att det finns stora osäkerheter kring företagets modellering av OS eftersom denna bygger på ett flertal olika källor och antaganden vars relevans är svårvärderade. Trots företagets förklaring till OS-kurvornas dåliga passform till Kaplan-Meier-datan så bedömer TLV att OS-kurvorna inte är i linje med vad som kan förväntas ur ett kliniskt perspektiv. Med TLV:s justeringar av iDFS-datan (figur 5) ges enligt TLV:s bedömning en mer rimlig uppskattning för OS.

3.1.3 Antaganden om återfall och vidare progression

Metastaserade återfall:

Andelen återfall, metastaserade och icke-metastaserade samt dödsfall hämtas från APHINITY-studien. Företaget har verifierat proportionerna från APHINITY med de som observerades i HERA och BCIRG-006.

Enligt företaget observerades inga betydande skillnader i fördelning mellan metastaserat samt icke-metastaserat återfall i behandlingsarmarna. Företaget har därför applicerat samma siffror för båda behandlingsarmarna.

Trots att det finns data att tillgå utifrån APHINITY-studien antar företaget att samtliga återfall inom de första [-] månaderna är metastaserade. Detta baseras på att tidiga återfall är mer aggressiva och tenderar att vara metastaserade. Detta antagande leder till att andelen metastaserade återfall (av det totala antalet återfall) i företagets grundscenariot är 78,86 procent istället för 69,08 procent som ges baserat utifrån APHINITY-studien.

Efter initialt återfall beräknas risken för ytterligare återfall och död med hjälp av övergångssannolikheter som tas från EMILIA-studien (patienter som tidigare fått behandling med trastuzumab och taxan och sedan fick trastuzumab emtansin eller lapatinib plus capecitabin) där företaget valt ut patienter som de anser tillhör en ”snabbt progredierande subgrupp” [11].

Icke-metastaserade återfall:

Alla patienter med ett icke-metastaserat återfall (möjligt först efter [-] månader) antas genomgå ett års behandling för att sedan bli symptomfria (remission). Efterföljande återfall antas i modellen vara metastaserade, och risken för ett andra återfall bygger på data från Hamilton-studien (studie där man inte fann någon ökad risk för andra maligniteter efter lokoregional strålterapi jämfört med lokal strålterapi) [12].

Post-metastaserat återfall:

När patienter har ett metastaserat återfall, får de första linjens behandling för metastaserad bröstcancer. Härifrån antas patienter övergå till progredierad sjukdom eller död. Företaget hävdar att risken för sjukdomsprogression har sjunkit sedan APHINITY-studien och använder därför inte de observerade övergångssannolikheterna från APHINITY. Företaget antar att övergångssannolikhet beror på behandlingen. Man hämtar således uppskattningar från studierna CLEOPATRA (första linjens behandling med Perjeta/Herceptin/Docetaxel) samt M7701 (patienter med endast kemoterapi) [13]. Övergångar från ytterligare linjers behandling och slutligen till döden baseras på samma beräkningar som vid första linjen. Enligt företaget saknas pålitlig data om behandlingsfördelningen i Sverige varför de istället bygger på ESTHER-databasen (brittiskt sjukdomsregister i vilket patienter med HER2-positiv metastatisk/ej opererbar lokalt avancerad bröstcancer följs från diagnosen) [14].

Diskussion:

Företaget antar i sin modell att samtliga återfall som sker före [-] månader är metastaserade återfall, trots att det finns data att tillgå utifrån APHINITY-studien som visar att en liten andel av de återfall som sker före denna tidpunkt var lokoregionala. TLV:s expert bekräftar att tidiga återfall mycket riktigt återspeglar en aggressivare sjukdom och att dessa oftast är metastaserade. Baserat på vårdprogrammet samt diskussioner med TLV:s expert, anser TLV att det är troligt att adjuvant behandling med Perjeta i Sverige främst skulle komma att sättas in till patienter med markerade risker för återfall (se sid 4: TLV:s bedömning av svårighetsgrad). Dessa patienter skulle därmed kunna antas vara sjukare jämfört med de patienter som ingick i studien. Det betyder att andelen metastaserade återfall före [-] månader troligtvis skulle vara större i den kliniska verkligheten än vad som sågs i APHINITY-studien.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets antagande om andelen metastaserade återfall före [-] månader är rimligt utifrån en Svensk klinisk kontext.

TLV ser osäkerheter i företagets antaganden om övergångssannolikheter mellan olika hälsostadier i modellen. Dessa baseras på av företaget utvalda kliniska studier, och det är oklart hur väl dessa studier återspeglar den aktuella patientpopulationen samt överensstämmer med förväntade resultat utifrån APHINITY-studien. Dessa antaganden har dock ingen större påverkan i modellen varför TLV inte genomför känslighetsanalyser för övergångssannolikheter.

3.1.4 Hälsorelaterad livskvalitet

Den hälsorelaterade livskvaliteten som inkluderats i den hälsoekonomiska modellen hämtas främst från den kliniska studien APHINITY där patienters livskvalitet mätts med hjälp av EQ-5D. I sin beräkning av nyttovikter har företaget använt sig av Storbritanniens sociala tariff¹¹. I sitt grundscenario använder företaget samma nyttovikter för båda behandlingsarmarna eftersom man såg skillnader redan vid baslinjen. Företaget ansåg att det saknade en förstälilig klinisk eller medicinsk grund för dessa skillnader. I modellen härleds nyttovikter också från en brittisk studie där 100 personer från allmänheten i Wales och Storbritannien värderat olika hälsostadier relaterade till metastaserad bröstcancer [15]. Alla nyttovikterna justeras även för patientens ålder baserat på data från Ara et al [16]. Nyttovikterna i företagets grundscenario återfinns i Tabell 1 nedan.

I modellen finns det även möjlighet att byta ut värdena som används i företagets grundscenario mot nyttovikter observerade i andra studier.

Tabell 1. Nyttovikter i företagets grundscenario

Hälsostadie	Nyttovikt	Referens
iDFS – på behandling med kemoterapi	0,779	APHINITY EQ-5D
iDFS – på behandling utan kemoterapi	0,782	APHINITY EQ-5D
iDFS – ingen behandling	0,827	APHINITY EQ-5D
Lokoregional återfall	0,779	Antas vara lika med iDFS med kemoterapi
Remission	0,827	Antas vara lika med iDFS utan behandling
Första linjens behandling för metastaserad bröstcancer	0,776	Lloyd et al
Ytterligare behandlingslinjer för metastaserad bröstcancer	0,523	Lloyd et al

TLV:s bedömning: TLV bedömer det som en styrka att nyttovikterna till stor del är hämtade från den kliniska studien APHINITY då detta innebär att de baseras på relevant patientpopulation. TLV bedömer det även som en styrka att nyttovikterna baseras på EQ-5D-formuläret. Justering av nyttovikter i modellen har ingen större påverkan på resultaten.

3.2 Kostnader och resursutnyttjande

Perjeta har varit föremål för en nationell upphandling som har resulterat i ett avtalat pris. Det avtalade priset har sekretessbelagts av landstingen och är därför inte tillgängligt för TLV. Därför använder TLV utförsäljningspriset hos apoteket.se för att beskriva Perjetas läkemedelskostnad. Priset för Perjeta som används i TLV:s beräkningar är 27 520 kronor per injektionsflaska.

Företaget inkluderar fyra typer av kostnader i den hälsoekonomiska modellen. Dessa kostnader består av läkemedelskostnader, administreringskostnader, kostnader till följd av biverkningar samt övriga behandlingsrelaterade kostnader.

3.2.1 Kostnader för läkemedlet

I Tabell 2 nedan återfinns läkemedelskostnader för Perjeta och Herceptin. Priset för Herceptin är fastställt AUP medan priset för Perjeta är det pris som företaget angivit i sitt underlag till TLV. I modellen finns möjligheten att använda en biosimilar (ej specificerad) för trastuzumab

¹¹ Nyttovikter är baserade utifrån ett genomsnitt av populationen som värderat ett tillstånd som beskrivits för dem till skillnad från att det baseras på värderingar av personer i det aktuella hälsotillståndet

där företaget har antagit ett pris som är 30 procent lägre än priset för Herceptin. Dock har detta endast en marginell inverkan på kostnadseffektiviteten eftersom behandling med trastuzumab är densamma i båda behandlingsarmarna och endast pågår under det första året. Läkemedelskostnaderna för trastuzumab i respektive arm tar därmed ut varandra.

Tabell 2. Läkemedelskostnader

Läkemedel	Styrka	Pris per förpackning	Referens
Perjeta	420 mg	27 946,31 kr	Företaget
Herceptin – intravenös	150 mg	5 554,25 kr (AUP)	TLV.se

Den rekommenderade initiala laddningsdosen av Perjeta är 840 mg administrerat som en 60-minuters intravenös infusion, därefter följt var tredje vecka av en underhållsdos på 420 mg administrerat under 30 till 60 minuter. Perjeta ges i kombination med trastuzumab i totalt ett år (18 cykler) eller fram till progredierad sjukdom alternativt ohanterlig toxicitet. Den totala läkemedelskostnaden för Perjeta uppkommer enbart under det första året och uppgår till cirka 530 000 kronor.

I företagets grundscenario sker dosering enligt rekommendation för både behandlingsarmar (nästan 18 cykler). I APHINITY-studien behandlades patienter i cirka 17 cykler.

Dosering i modellen sker enligt svenska behandlingsrekommendationer, och företaget antar att det sker effektivt, vilket innebär att sjukvårdspersonal undviker svinn genom att använda kvarbliven medicin för andra patienter (se tabell 3 nedan).

Tabell 3. Dosering enligt rekommendation samt dosering i APHINITY-studien

	Enligt Rekommendation	Observerat i APHINITY
PHC-armen		
Perjeta (laddningsdos)	840 mg	838,20 mg
Perjeta (underhållsdos)	420 mg	421,70 mg
Herceptin (laddningsdos)	538,40 mg	532,80 mg
Herceptin (underhållsdos)	403,80 mg	397,10 mg
HC-armen		
Herceptin (laddningsdos)	538,40 mg	539,20 mg
Herceptin (underhållsdos)	403,80 mg	407 mg

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företaget har gjort rimliga antaganden i sina beräkningar av läkemedelskostnader. TLV anser att det är ett konservativt antagande av företaget att använda dosering enligt rekommendation istället för vad som observerades i APHINITY-studien då skillnaden i kostnaden mellan båda behandlingsarmarna blir mindre i verkligheten än om läkemedlen ges exakt enligt rekommendation.

Undantaget priset för Perjeta som används i TLV:s analyser, har samtliga parametrar knutna till läkemedelskostnader (dosering, effektiv användning, mm) ingen större påverkan på resultaten.

3.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

I företagets grundscenario antas samtliga patienter få antracyklinbaserad cytostatikabehandling i tre månader. Kostnader för läkemedelsberedning och tillförsel hämtas från Södra sjukvårdsregionens prislista för 2017 och presenteras i tabell 5 [17].

Tabell 4. Enhetskostnader – administrering av läkemedel

Procedur	Kostnad per tillfälle	Referens
Läkemedelstillförsel, intravenös, onkologi	3 747 kr	Södra Sjukvårdsregionens prislista 2017
Cytostatikaberedning, onkologi	1 014 kr	Södra Sjukvårdsregionens prislista 2017

I första cykeln antas högre kostnader till följd av att en större mängd läkemedel administreras vid den första laddningsdosen jämfört med de efterföljande underhållsdoserna. En 25-procentig samt 10-procentig högre administreringskostnad antas för Perjeta respektive för Herceptin vid första administreringstillfället. Företaget har även antagit en 25 procent lägre administreringskostnad för HC-armen jämfört med PHC-armen, vilket återspeglar den reducerade kostanden av endast två behandlingar i HC-armen. Administreringskostnader per behandling och cykel ses i tabell 5 nedan.

Tabell 5. Administreringskostnader per behandling och cykel

	Kostnad per cykel
PHC – första behandlingstillfället	6 072,45 kr
PHC – resterande behandlingstillfällen	4 761,00 kr
HC – första behandlingstillfället	4 105,28 kr
HC – resterande behandlingstillfällen	3 824,25 kr
Antracyklinbaserad cytostatika – Samtliga behandlingstillfällen	3 824,25 kr

I företagets modell delas kostnader för stödjande vård i de olika hälsostadierna upp i behandlingskostnader (läkemedelskostnader, administreringskostnader samt kostnader relaterade till biverkningar) och resursförbrukning. Patienter som befinner sig i remission eller iDFS antas inte ha några behandlingskostnader.

Antaganden om behandling av icke-metastaserat återfall samt första och andra linjens behandling för metastaserad bröstcancer hämtas från svenska behandlingsriktlinjer och ESTHER-databasen (se tabell 6 nedan). Eftersom det saknas data om biverkningar för behandlingar i de olika stadierna med återfall har detta inte inkluderats i modellen.

Tabell 6. Behandling i de olika stadierna

Hälsostadie	Behandling	Proportion av patienter på varje behandling
Icke-metastaserat återfall	Herceptin + cytostatika	100%
Första linjens behandling för metastaserad bröstcancer	Perjeta + Herceptin + cytostatika	70,2%
	Herceptin + cytostatika	22,9%
	Cytostatika	6,9%
Andra linjens behandling för metastaserad bröstcancer	Kadcyla	70%
	Herceptin + capecitabine	25%
	Lapatanib + capecitabine	5%

Företaget uppskattar resursförbrukningen som används i modellen med hjälp av en expert och baserar dessa kostnader utifrån Södra sjukvårdsregionens prislista för 2017. Kostnader för vård i livets slutskede baseras på en rapport från Socialstyrelsen och uppgår till 90 000 kronor [18]. I företagets grundscenario antas patienter som avlider från stadierna iDFS eller remission inte ha några kostnader.

TLV:s bedömning: TLV accepterar företagets antaganden om vårdkostnader och resursutnyttjande.

3.2.3 Biverkningar (oönskade händelser)

Kostnader och resursutnyttjande till följd av biverkningar beräknas enbart för behandlingsrelaterade biverkningar av grad tre eller fyra med en incidens högre än 2 procent utifrån vad som observerats i APHINITY. Resultatet av detta är att enbart diarré, neutropeni och minskat neutrofilantal inkluderas i modellen. Kostnaden för diarré antas vara lika med två dagars sjukhusinläggning baserat på tidigare TLV-ansökningar. För neutropeni och minskat neutrofilantal antas ingen extra kostnad eftersom tillstånden endast behandlas vid infektion och feber.

TLV:s bedömning: TLV anser att företaget har inkluderat relevanta kostnader för biverkningar och resursutnyttjande.

3.2.4 Indirekta kostnader

Indirekta kostnader ingår inte i företagets grundscenario. I företagets modell finns möjligheten att inkludera indirekta kostnader men detta har ingen större påverkan på resultatet.

4 Resultat

TLV bedömer att den bästa uppskattningen för kostnaden per vunnet QALY vid PHC jämfört med HC uppgår till cirka 1 100 000 kronor. Motsvarande uppskattningar för subgrupperna lymfkörtelpositiva samt hormonreceptornegativa patienter uppgår till cirka 900 000 kronor respektive 1 300 000 kronor.

Företagets grundscenarioredovisas i stycke 4.1 och företagets känslighetsanalyser återges i stycke 4.1.3.

TLV:s grundscenarioredovisas i stycke 4.2 och tillhörande känslighetsanalyser redovisas i stycke 4.2.3.

TLV:s scenarioanalys, med företagets angivna pris för Perjeta, redovisas i stycke 4.3.1 och tillhörande känslighetsanalyser redovisas i stycke 4.3.2.

4.1 Företagets grundscenarioredovisas i stycke 4.1 och företagets känslighetsanalyser återges i stycke 4.1.3.

4.1.1 Viktiga antaganden i företagets grundscenarioredovisas i stycke 4.2 och tillhörande känslighetsanalyser redovisas i stycke 4.2.3.

- Effektfördelen i PHC-armen avtar efter år [-] och fram till år [-].
- Efter [-] år är återfallsrisken lika stor mellan båda behandlingsarmarna.
- Cure-modellen appliceras efter år 4 och fram till [-] med en maximal andel botade patienter om 90 procent.

4.1.2 Resultatet i företagets grundscenarioredovisas i stycke 4.3.1 och tillhörande känslighetsanalyser redovisas i stycke 4.3.2.

I företagets grundscenarioredovisas i stycke 4.2 och tillhörande känslighetsanalyser redovisas i stycke 4.2.3.

Tabell 7. Resultat i företagets grundscenarioredovisas i stycke 4.3.1 och tillhörande känslighetsanalyser redovisas i stycke 4.3.2.

	PHC	HC	Skillnad
Läkemedelskostnader	749 797 kr	258 873 kr	490 924 kr
Administreringskostnader	95 897 kr	79 610 kr	16 287 kr
Övriga sjukvårdskostnader	456 880 kr	611 066 kr	-154 186 kr
Totala kostnader	1 302 574 kr	949 549 kr	353 025 kr
Levnadsår (odiskonterade)	29,231	27,890	1,341
QALYs (diskonterade)	14,666	14,090	0,577
Kostnad per vunnet QALY			612 128 kr

4.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företaget genomför ett antal känslighetsanalyser som ställs i jämförelse med det grundscenarioredovisas i stycke 4.3.1 och tillhörande känslighetsanalyser redovisas i stycke 4.3.2.

Tabell 8. Företagets känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser	+/- kostnader	+/- QALYs (diskonterat)	Kostnad / vunnet QALY
Företagets grundscenarioredovisas i stycke 4.3.1 och tillhörande känslighetsanalyser redovisas i stycke 4.3.2.	353 025 kr	0,577	612 128 kr
Tidshorisont 40 år	353 081 kr	0,567	623 113 kr
Tidshorisont 30 år	353 729 kr	0,494	715 723 kr
Dosering enligt rekommendation	383 795 kr	0,577	665 481 kr
Effektfördelen i PHC-armen avtar efter 5,6 år	364 235 kr	0,539	676 053 kr

Lika stor återfallsrisk i båda behandlingsarmarna efter år 8	364 838 kr	0,538	678 201 kr
Cure-modell börjar efter 3,2 år	362 133 kr	0,544	665 879 kr
Subgruppen lymfkörtelpositiva patienter	331 272 kr	0,660	501 575 kr
Subgruppen hormonreceptor-negativa patienter	421 103 kr	0,411	1 023 530 kr

4.2 TLV:s analyser

Generellt bedömer TLV att det finns mycket höga osäkerheter i företagets modell.

De osäkerheter som har störst påverkan i modellen gäller främst företagets antaganden om behandlingens effekt över tid, deras uppskattning av nivån av maximalt andel botade patienter, samt när cure-justeringar ska starta i modellen.

4.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenari:

- Effektfördelen i PHC-armen avtar efter år 4 och fram till år 7.
- Efter 7 år är återfallsrisken lika stor mellan båda behandlingsarmarna.
- Cure-modellen appliceras efter år 3 och fram till år 10 med maximal andel botade patienter om 100 procent.

4.2.2 Resultatet i TLV:s grundscenari

I TLV:s grundscenari uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 1 100 000 kronor. Vinsten av levnadsår uppgår till 0,84 och QALY-vinsten till 0,37.

Tabell 9. Resultat i TLV:s grundscenari (populationen är den kombinerade post-hoc analysen)

	PHC	HC	Skillnad
Läkemedelskostnader	742 283 kr	258 873 kr	483 410 kr
Administreringskostnader	95 897 kr	79 610 kr	16 287 kr
Övriga sjukvårdskostnader	403 375 kr	498 426 kr	-95 051 kr
Totala kostnader	1 241 555 kr	836 909 kr	404 646 kr
Levnadsår (odiskonterade)	29,588	28,748	0,840
QALYs (diskonterade)	14,785	14,417	0,368
Kostnad per vunnet QALY			1 099 758 kr

4.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

Eftersom TLV identifierat osäkerheter gällande bibehållen effektfördel, antaganden om andelen botade patienter samt extrapolering av iDFS-kurvorna, presenteras ett antal känslighetsanalyser baserade på TLV:s grundscenari. Resultaten i TLV:s känslighetsanalys presenteras i tabell 10 där kostnaden per vunnet QALY ligger inom intervallet 750 000 kronor och 1 300 000 kronor.

Tabell 10. TLV:s känslighetsanalyser av TLV:s grundscenari

Känslighetsanalyser	+/- kostnader	+/- QALYs (diskonterat)	Kostnad / vunnet QALY
TLV:s grundscenari	404 646 kr	0,368	1 099 758 kr
Effektfördelen i PHC-armen avtar år 5 och återfallsrisken är lika stor i båda behandlingsarmarna efter år 8	384 880 kr	0,438	878 904 kr
Effektfördelen i PHC-armen avtar efter år 6 och återfallsrisken är lika stor i båda behandlingsarmarna efter år 9	369 710 kr	0,490	754 599 kr

Cure-modell börjar efter år 4	398 300 kr	0,392	1 017 095 kr
Maximal andel botade patienter 95%	405 608 kr	0,366	1 107 467 kr
Generaliserad gamma funktion	408 433 kr	0,356	1 148 867 kr
Subgruppen lymfkörtelpositiva patienter	385 390 kr	0,441	874 226 kr
Subgruppen hormonreceptor-negativa patienter	435 823 kr	0,333	1 307 198 kr

4.3 TLV:s scenarioanalys

4.3.1 Resultatet i TLV:s scenarioanalys

I TLV:s scenarioanalys, med företagets angivna pris för Perjeta, uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 1 100 000 kronor. Vinsten av levnadsår uppgår till 0,84 och QALY-vinsten till 0,37.

Tabell 11. Resultat i TLV:s scenarioanalys (populationen är den kombinerade post-hoc analysen)

	PHC	HC	Skillnad
Läkemedelskostnader	749 797 kr	258 873 kr	490 923 kr
Administreringskostnader	95 897 kr	79 610 kr	16 287 kr
Övriga sjukvårdskostnader	404 581 kr	499 951 kr	-95 369 kr
Totala kostnader	1 250 275 kr	838 434 kr	411 841 kr
Levnadsår (odiskonterade)	29,588	28,748	0,840
QALYs (diskonterade)	14,785	14,417	0,368
Kostnad per vunnet QALY			1 119 312 kr

4.3.2 TLV:s känslighetsanalyser

Resultaten i TLV:s känslighetsanalys, med företagets angivna pris för Perjeta, presenteras i tabell 12 där kostnaden per vunnet QALY ligger inom intervallet 770 000 kronor och 1 300 000 kronor.

Tabell 12. TLV:s känslighetsanalyser av TLV:s scenarioanalys

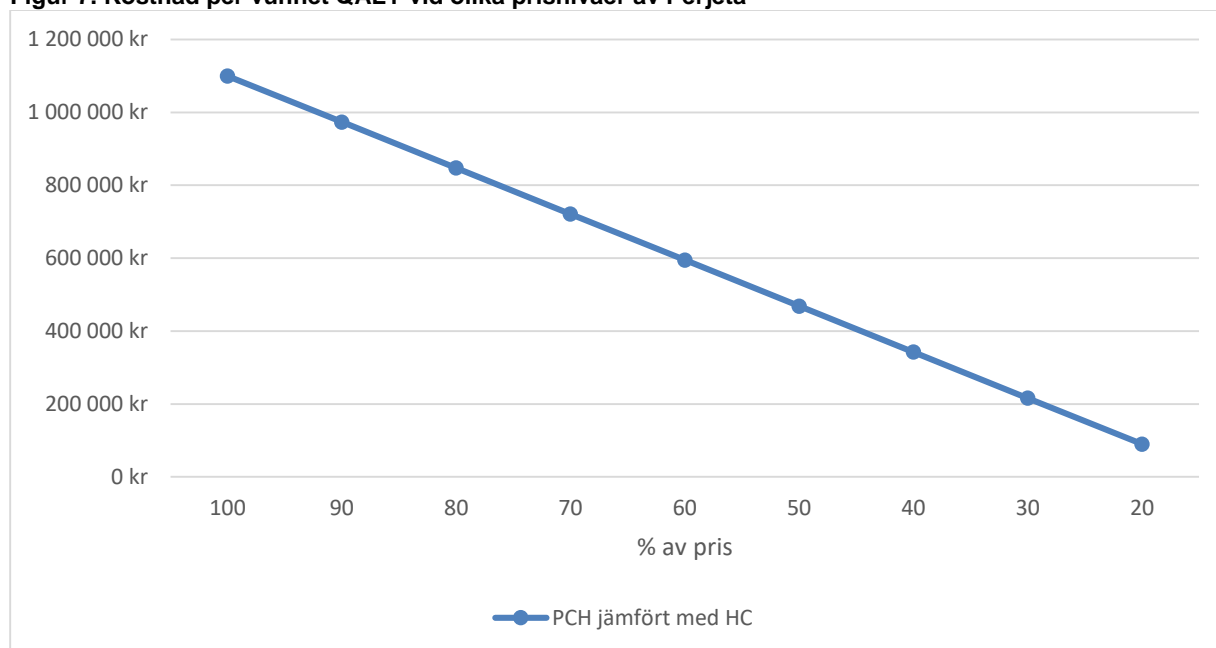
Känslighetsanalyser	+/- kostnader	+/- QALYs (diskonterat)	Kostnad / vunnet QALY
TLV:s grundscenario	411 841 kr	0,368	1 119 312 kr
Effekt fördelen i PHC-armen avtar år 5 och återfallsrisken är lika stor i båda behandlingsarmarna efter år 8	392 009 kr	0,438	895 184 kr
Effekt fördelen i PHC-armen avtar efter år 6 och återfallsrisken är lika stor i båda behandlingsarmarna efter år 9	376 788 kr	0,490	769 045 kr
Cure-modell börjar efter år 4	405 474 kr	0,392	1 035 413 kr
Maximal andel botade patienter 95%	412 806 kr	0,366	1 127 120 kr
Generaliserad gamma funktion	415 640 kr	0,356	1 169 141 kr
Subgruppen lymfkörtelpositiva patienter	392 512 kr	0,441	890 382 kr
Subgruppen hormonreceptor-negativa patienter	443 139 kr	0,333	1 329 139 kr

4.3.3 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

För att tydliggöra vilken effekt priset på Perjeta har på kostnaden per vunnet QALY har TLV utfört modellanalyser vid olika prisnivåer. Analyserna utgår från de läkemedelskostnader som

redovisas i avsnitt 3.2. Läkemedelskostnader för Perjeta räknas gradvis nedåt tills produkten skulle tillhandahållas helt utan kostnad av företaget.

Figur 7. Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer av Perjeta



4.3.4 Osäkerhet i resultaten

TLV bedömer att osäkerheterna i resultaten främst ligger i företagets extrapoleringar av iDFS-kurvorna bortom studien APHINITY (vilket i sin tur grundar sig i osäkerheter gällande Perjetas effekt över tid) samt hur företaget applicerar cure-justeringar i modellen.

Sammantaget bedömer TLV att osäkerheterna i företagets hälsoekonomiska modell är mycket höga.

4.4 Budgetpåverkan

Företaget uppskattar att det i Sverige finns cirka [-] högriskpatienter som uppfyller Perjetas indikation för adjuvant behandling. [-----]

[-----] Totalt uppskattas drygt [-] patienter kunna bli aktuella för adjuvant behandling oavsett behandlingsstrategi. Antalet patienter med lymfkörtelpositiv sjukdom beräknas till cirka [-] patienter. I tabell 11 presenteras företagets uppskattning av antalet patienter som kommer att behandlas med Perjeta i Sverige.

Tabell 11. Företagets uppskattning av patienter som kommer få adjuvant behandling med Perjeta

	2018	2019	2020
Antal patienter	[-]	[-]	[-]
Försäljningsprognos	[-] kr	[-] kr	[-] kr

TLV:s bedömning: TLV anser, med stöd av klinisk expert, att företagets uppskattningar om budgetpåverkan för Perjeta är rimliga.

4.5 Samlad bedömning av resultaten

Företaget genomför en kostnadsnyttoanalys där Perjeta + trastuzumab + kemoterapi jämförs med endast trastuzumab + kemoterapi. Patientpopulationen i företagets grundscenari består av patienter med lymfkörtelpositiv eller hormonreceptornegativ sjukdom där kostnaden per vunnet QALY uppskattas till cirka 610 000 kronor. I företagets analyser för subgruppen med

lymfkörtelpositiv sjukdom samt med hormonreceptornegativ sjukdom uppskattas kostnaden per vunnet QALY till cirka 500 000 kronor respektive 1 020 000 kronor.

TLV anser att osäkerheterna i resultaten huvudsakligen grundar sig i företagets antaganden om bibehållen effektfördel för invasiv sjukdomsfri överlevnad (iDFS) hos patienter behandlade med Perjeta. Ytterligare osäkerheter återfinns i företagets applicering av så kallade cure-justeringar i den hälsoekonomiska modellen.

Osäkerheter kring antaganden om kvarstående effektfördel över tid:

Företaget antar att effektfördelen för iDFS som ges av Perjeta börjar avta efter [-] och att återfallsrisken i båda behandlingsarmarna är densamma efter [-]. Företaget baserar sina antaganden på två långtidsstudier för adjuvant behandling med trastuzumab vid HER2-positiv bröstcancer (BCIRG-006 och HERA). TLV bedömer att företaget har överskattat den långsiktiga effekten av Perjeta då det inte finns tillräcklig klinisk evidens som stödjer företagets antaganden. Jämförelsen mot de två nämnda studierna bedöms inte vara ett tillräckligt stöd då den långsiktiga effekten av trastuzumab som sågs i dessa studier inte är direkt applicerbar för att kunna göra en uppskattning om långtidseffekt av Perjeta. TLV anser att det är en mer rimlig uppskattning att effektfördelen av Perjeta börjar avta efter år 4 och att återfallsrisken blir lika stor i både behandlingsarmarna efter år 7.

Osäkerheter kring företagets applicering av cure-justeringar i den hälsoekonomiska modellen:

Företaget applicerar cure-justeringar i den hälsoekonomiska modellen efter år 4 och antar att 90 procent av återfallsfria HER2-positiva patienter kan anses vara botade [-] från diagnos. Företagets val att applicera cure-justeringarna efter år 4 baseras på att det finns APHINITY-data för de första 4 åren. Varför företaget valt att sätta högst andel botade patienter till 90 procent framgår inte av underlaget. TLV anser att cure-justeringarna bör starta redan efter år 3 eftersom det vid denna tidpunkt observeras en tydlig förändring i antalet återfall i studierna HERA och BCIRG-006, vilka företagets cure-justeringar baseras på. TLV:s justering leder till att extrapoleringen i den hälsoekonomiska modellen stämmer bättre överens med Kaplan-Meier-datan i de bakomliggande studierna. TLV gör även bedömningen att närmare 100 procent av återfallsfria HER2-positiva patienter kan anses vara botade 10 år efter diagnos.

TLV:s bedömning är att adjuvant behandling med Perjeta hos den utvärderade populationen (lymfkörtelpositiva eller hormonreceptornegativa patienter) innebär en kostnad per vunnet QALY på cirka 1 100 000 kronor. Motsvarande kostnad per vunnet QALY för de individuella subgrupperna med lymfkörtelpositiv sjukdom respektive med hormonreceptornegativ sjukdom uppskattas av TLV till cirka 900 000 kronor samt 1 300 000 kronor.

5 Utvärdering från myndigheter i andra länder

NICE i Storbritannien anger i sin preliminära hälsoekonomiska utvärdering att de inte anser att adjuvant behandling med Perjeta är en kostnadseffektiv behandling [7]. NICE anser att företagets modell överskattar totalöverlevnaden samt att det finns osäkerheter kring den kliniska effekten av Perjeta som adjuvant behandling.

All Wales Medicine Strategi Group (AWMSG) i Wales anser inte heller att adjuvant behandling med Perjeta är kostnadseffektivt med hänvisning till NICE-rapporten [19].

6 Den etiska plattformen

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största

behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

7 Referenser

- [1] Regionala Cancercentrum i Samverkan. "Bröstcancer: Nationellt vårdprogram," Jan 16 2018.
- [2] Regionala Cancercentrum i Samverkan. "Årsrapport 2015 från Nationella Bröstcancerregistret," Sep 16 2016.
- [3] C. Jackisch, MJ. Piccart, RD. Gelber, M. Procter, A. Goldhirsch, E. de Azambuja, et al., "HERA Trial: 10-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2 positive early breast cancer – final analysis," San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, 2015.
- [4] D. Slamon, "Ten year follow-up of the BCIRG-006 trial comparing ACT with ACTH with TCH in HER2+ early breast cancer patients," San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, 2015.
- [5] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). "CHMP extension of indication variation assessment report," Apr 26 2018.
- [6] G. von Minckwitz, M. Procter, E. de Azambuja, D. Zardavas, M. Benyunes, G. Viale, et al., "Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer," *N Engl J Med*, vol. 377, pp. 122-31, Jul 13 2017.
- [7] National Institute for Health and Care Excellence, NICE, "Appraisal consultation document: Pertuzumab for adjuvant treatment of early HER2-positive breast cancer," 2018.
- [8] SM. Swain, J. Baselga, J. Ro, V. Semiglazov, M. Campone, E. Ciruelos, et al., "Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer," *N Engl J Med*, vol. 372, pp. 724-34, Feb 19 2015.
- [9] Statistiska centralbyrån, SCB. (2017, 2018-06-26) Ettårig livslängdstabell för hela riket efter kön och ålder. År 1970 – 2017. Available: http://www.statistikdata-basen.scb.se/pxweb/sv/ssd/START_BE_BE0101_BE0101I/LivslangdEttariga/?rxid=00253813-5f31-40ed-b936-7a74708f7f69
- [10] N. Latimer, "NICE DSU Technical Support Document 14: Survival Analysis for Economic Evaluations Alongside Clinical Trials-Extrapolation with Patient-Level Data," Report by Decision Support Unit, University of Sheffield, June 2011.
- [11] S. Verma, D. Miles, L. Gianni, IE. Krop, M. Weslau, J. Baselga, et al., "Trastuzumab Emtrastine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer," *N Engl J Med*, vol. 367, pp. 1783-91, Nov 8 2012.
- [12] SN. Hamilton, S. Tyldesley, D. Li, R. Olson, M. McBride, "Second malignancies after adjuvant radiation therapy for early stage breast cancer: is there increased risk with addition of regional radiation to local radiation?," *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 91, pp. 977-85, Apr 1 2015.
- [13] M. Marty, F. Cognetti, D. Maraninchi, R. Snyder, L. Mauriac, M. Tubiana-Hulin, et al., "Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group," *J Clin Oncol*, vol. 23, pp. 4265-74, May 23, 2005.

- [14] A. Wardley, J.F., I. Leslie, T. Batten, A. Ring, "Anti-cancer resource use in the initial management of advanced HER2+ breast cancer: An interim analysis of the UK ESTHER study in EBCC," 2018, European Journal of Cancer.
- [15] A. Lloyd, B. Nafees, J. Narewska, S. Dewilde, J. Watkins, "Health state utilities for meta-static breast cancer," Br J Cancer, vol. 95, pp. 683-90, Sep 18 2006.
- [16] R. Ara, J.E. Brazier, "Using health state utility values from the general population to approximate baselines in decision analytic models when condition-specific data are not available," Value Health, vol. 14, pp. 539-45, Jun 2011.
- [17] Södra regionvårdsnämnden. (2017, 2018-07-09) Regionala priser och ersättningar för södra sjukvårdsregionen 2017. Available: <http://sodrasjukvardsregionen.se/avtal-priser/regionala-priser-och-ersattningar-foregaende-ar/>
- [18] Socialstyrelsen. "Nationella riktlinjer för bröstcancer 2014 hälsoekonomiskt underlag," 2014.
- [19] All Wales Medicine Strategy Group, AWMSG. (2018, 2018-07-17) pertuzumab (Perjeta®): Reference No. 3580), Available: <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/3580>