
PERTUZUMAB (PERJETA) OG TRASTUZUMAB I KOMBINATION

TIDLIG HER2+ BRYSTKRÆFT

OPSUMMERING

Baggrund

Pertuzumab (Perjeta) er i kombination med trastuzumab og kemoterapi indiceret til adjuverende behandling af voksne patienter med tidlig HER2+ brystkræft, som er i høj risiko for tilbagefald. Ca. 315 nye patienter per år kandiderer til behandling af den ansøgte indikation i Danmark. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentationen indsendt af Roche a/s.

Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med pertuzumab (Perjeta) til voksne patienter med tidlig HER2+ brystkræft, som er i høj risiko for tilbagefald. I analysen sammenlignes behandling med pertuzumab (Perjeta) i kombination med trastuzumab med behandling med trastuzumab alene.

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af pertuzumab (Perjeta) i kombination med trastuzumab sammenlignet med trastuzumab.

I scenariet, som Amgros mener er mest sandsynlig, er de gennemsnitlige meromkostninger for pertuzumab (Perjeta) hhv:

- Ca. 330.000 DKK per patient for patienter med lymfeknudemetastaser (N+)
- Ca. 335.000 DKK per patientår uden lymfeknudemetastaser (N-)

Amgros vurderer at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af pertuzumab (Perjeta) som standardbehandling vil være ca. 75 mio. DKK per år for N+ og ca. 15 mio. DKK per år for N-.

Konklusion

Amgros kan konkludere, at behandling med pertuzumab (Perjeta) i kombination med trastuzumab er forbundet med høje meromkostninger sammenlignet med behandling med trastuzumab alene. Meromkostningerne drives primært af prisen på pertuzumab (Perjeta).

Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
DKK	Danske kroner
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
HER2	Human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (<i>human epidermal growth factor receptor 2</i>)
N+	Med lymfeknudemetastaser
N-	Uden lymfeknudemetastaser

INDHOLD

Opsummering	2
Liste over forkortelser	3

1 Baggrund	6
1.1 Problemstilling	6
1.2 Patientpopulation	6
1.3 Behandling med pertuzumab (Perjeta)	7
1.3.1 Komparator	7
1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål	7

2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse	8
2.1 Model, metode og forudsætninger	8
2.1.1 Modelbeskrivelse	8
2.1.2 Analyseperspektiv	9
2.1.3 Omkostninger	9
2.2 Følsomhedsanalyser	11

3 Resultater	12
3.1 Ansøgers hovedanalyse	12
3.2 Amgros' hovedanalyse	13
3.2.1 Antagelser i Amgros' hovedanalyse	13
3.2.2 Meromkostninger ved forskellige rabatniveauer	13
3.2.3 Amgros' følsomhedsanalyser	14
3.2.4 Usikkerhed af resultaterne	15

4 Budgetkonsekvenser	16
4.1 Ansøgers estimater	16
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	16
4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser	17
4.2 Amgros' estimat af budgetkonsekvenser	17

5 Diskussion	19
---------------------	-----------

6 referencer	20
---------------------	-----------

LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	Roche a/s
Handelsnavn:	Perjeta®
Generisk navn:	Pertuzumab
Indikation:	Perjeta is indicated for use in combination with trastuzumab and chemotherapy in the adjuvant treatment of adult patients with HER2-positive early breast cancer at high risk of recurrence
ATC-kode:	L01XC13

Proces	
Ansøgning modtaget hos Amgros:	08-08-2018
Endelig ansøgning modtaget hos Amgros:	03-09-2018
Endelig rapport færdig:	17-09-2018
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	14 dage
Arbejdsgruppe:	Asger Lindvig Andreas Pagh Rasmussen

Priser
<p>Alle lægemiddelpriser i denne afrapportering er på AIP-niveau. Amgros har ofte aftaler om rabatter på de analyserede lægemidler. Derfor vil analyser på AIP-niveau ikke altid afspejle regionernes faktiske omkostninger til anskaffelse af lægemidlerne. Da rabatterne varierer betragteligt på tværs af lægemidler, vil prisforskellene i afrapporteringen, ikke altid afspejle de faktiske prisforskelle.</p> <p>Anbefalingerne i Amgros' beslutningsgrundlag, som sendes sammen med denne afrapportering, bygger på regionernes faktiske anskaffelsespriser (SAIP).</p>

1 BAGGRUND

Pertuzumab (Perjeta) er i kombination med trastuzumab og kemoterapi indiceret til adjuverende behandling af voksne patienter med tidlig HER2+ brystkræft, som er i høj risiko for tilbagefald. Roche a/s (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af pertuzumab (Perjeta) og har den 08.08.2018 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af pertuzumab (Perjeta) som standardbehandling på danske sygehuse af den nævnte indikation. Som et led i denne ansøgning vurderer Amgros, på vegne af Medicinrådet de økonomiske analyser, ansøger har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de fremsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med adjuverende behandling af voksne patienter med tidlig HER2+ brystkræft, som er i høj risiko for tilbagefald i form af de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af pertuzumab (Perjeta) som standardbehandling. I analyserne sammenlignes behandling med pertuzumab (Perjeta) i kombination med trastuzumab og kemoterapi med behandling med trastuzumab i kombination med kemoterapi.

1.2 Patientpopulation

Brystkræft er den hyppigste kræftform hos kvinder verden over med en årlig incidens på omkring 100 pr. 100.000 med den største forekomst hos kvinder over 50 år (1). I Danmark diagnosticeres omkring 4.700 nye tilfælde årligt og 5-års overlevelsen er omkring 86 % (2). I dag lever omkring 64.000 kvinder i Danmark med diagnosen brystkræft (2).

Brystkræft kan opdeles i 4 biologiske subtyper afhængig af østrogen receptor (ER) og HER2 status. Omkring 15 % af tidlig og 25 % af metastatisk brystkræft klassificeres som HER2+, karakteriseret ved overekspression af HER2 receptoren og/eller amplifikation af genet, der koder for HER2 (3,4). Ifølge Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG) diagnosticeres omkring 760 nye HER2+ brystkræfttilfælde årligt i Danmark. Heraf har ca. 700 tidlig HER2+ brystkræft og vil blive tilbudt neoadjuverende eller adjuverende HER2-rettet behandling. Omkring 10 % af disse er dog ikke egnede til medicinsk behandling, svarende til cirka 75 patienter. Omkring 25 % af patienterne som initialt diagnosticeres med tidlig HER2+ brystkræft vil få tilbagefald svarende til en incidens på omkring 190 patienter (3). Patienter med lymfeknudemetastaser har øget risiko for tilbagefald.

Af de omkring 600 nydiagnosticerede patienter om året, der skal modtage HER2-rettet behandling, vil omkring 20-25 % modtage neoadjuverende behandling med kombination af pertuzumab og trastuzumab (downstaging/sizing og lokalt fremskredne brystkræft (LABC)) som følgende (5):



For de resterende cirka 450-480 patienter er den nuværende adjuverende postoperative HER2-rettede behandling i dag behandling med trastuzumab som følgende (5):



Behandlingsvarigheden er 1 år eller indtil tilbagefald af sygdom.

Ifølge DBCG formodes omkring 265 patienter (44 % lymfeknudepositive af 600 patienter) om året at være kandidater til kombinationsbehandlingen.

1.3 Behandling med pertuzumab (Perjeta)

Indikation

Pertuzumab (Perjeta) er i kombination med trastuzumab og kemoterapi indiceret til adjuverende behandling af voksne patienter med tidlig HER2+ brystkræft, som er i høj risiko for tilbagefald.

Pertuzumab har i forvejen følgende indikationer:

- I kombination med trastuzumab og kemoterapi til neoadjuverende behandling af voksne patienter med HER2-positiv, lokalt avanceret eller inflammatorisk brystkræft eller tidlig brystkræft med høj risiko for tilbagefald.
- I kombination med trastuzumab og kemoterapi indiceret til voksne patienter med HER2-positiv, metastatisk eller lokalt recidiverende, ikke-resecérbar brystkræft, der ikke tidligere har fået anti-HER2-behandling eller kemoterapi for deres metastatiske sygdom.

Virkningsmekanisme

Pertuzumab er et monoklonalt antistof rettet mod HER2's ekstracellulære subdomæne II. Både pertuzumab og trastuzumab medierer antistof-afhængig cellemedieret cytotoxicitet (ADCC). Virkningsmekanismerne for pertuzumab og trastuzumab formodes at være komplementære og resulterer i blokeret tumorvækst, proliferation, differentiering, adhæsion, motilitet og migration ved at blokere HER2-signalvejen.

Dosering

Denne indikationsudvidelse til adjuverende behandling af tidlig HER2+ brystkræft vil indgå i følgende behandlinger:

- *Patienter, som har afsluttet neoadjuverende behandling (downstaging/downsizing og LABC), er blevet opereret og skal modtage adjuverende behandling:* kombinationsbehandling med pertuzumab og trastuzumab (13-14 serier).
- *Patienter, som er kandidater til adjuverende behandling:* antracyclinholdig kemoterapi (3 serier) efterfulgt af pertuzumab og trastuzumab kombinationsbehandling sammen med taxanholdig kemoterapi (3 serier) efterfulgt af pertuzumab og trastuzumab kombinationsbehandling (14 serier).

Behandlingsvarigheden ved kombinationsbehandling er på max 17 serier eller 1 år eller indtil uacceptable bivirkninger eller tidlig tilbagefald.

Kombinationsbehandlingen administreres således:

- Pertuzumab 840 mg (støddosis uge 0) efterfulgt af 420 mg (vedligeholdelsesdosis hver 3. uge) som intravenøs infusion
- Trastuzumab 8 mg/kg (støddosis uge 0) efterfulgt af 6 mg/kg (vedligeholdelsesdosis hver 3. uge) som intravenøs infusion ellers subkutan som 600 mg dosis hver 3. uge.

1.3.1 Komparator

Medicinerådet har defineret komparator som trastuzumab i kombination med kemoterapi.

1.4 Medicinerådets kliniske spørgsmål

Medicinerådet har vurderet den kliniske merværdi af adjuverende behandling med pertuzumab (Perjeta) i kombination med trastuzumab og kemoterapi sammenlignet med trastuzumab og kemoterapi for følgende populationer(6):

- Nydiagnosticerede voksne patienter med tidlig HER2+ brystkræft med lymfeknudemetastaser, som er i høj risiko for tilbagefald
- Nydiagnosticerede voksne patienter med tidlig HER2+ brystkræft uden lymfeknudemetastaser, som er i høj risiko for tilbagefald

2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af gennemsnitlige behandlingsomkostninger per patient sammenlignes behandling med pertuzumab (Perjeta) i kombination med trastuzumab og kemoterapi med behandling med trastuzumab i kombination med kemoterapi for nydiagnosticerede voksne patienter med tidlig HER2+ brystkræft, som er i høj risiko for tilbagefald.

Amgros havde flere indvendinger mod den initiale model, som ansøger indsendte. Dette er den anden model, som ansøger har indsendt til Amgros i forbindelse med vurderingen. Det er kun den senest indsendte model, som præsenteres herunder.

2.1 Model, metode og forudsætninger

2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en model for behandling af patienter i den nævnte population.

Patienter i modellen allokeres til enten behandling med pertuzumab (Perjeta) i kombination med trastuzumab eller til behandling med trastuzumab monoterapi. Ansøger påpeger, at der ikke er statistisk signifikans for at tillæg af pertuzumab (Perjeta) til trastuzumab og kemoterapi forbedrer overlevelsen sammenlignet med trastuzumab og kemoterapi alene. Af denne årsag inkluderes overlevelse ikke i modellen, da ansøger estimerer, at det har meget lille betydning for det samlede resultat.

I modellen skelnes mellem patienter, som hhv. har modtaget neoadjuverende behandling og er blevet opereret, og patienter som ikke har modtaget neoadjuverende behandling.

Omkostningerne er estimeret for følgende populationer:

- Nydiagnosticerede voksne patienter med tidlig HER2+ brystkræft med lymfeknudemetastaser, som er i høj risiko for tilbagefald (N+)
- Nydiagnosticerede voksne patienter med tidlig HER2+ brystkræft uden lymfeknudemetastaser, som er i høj risiko for tilbagefald (N-)

Ansøger har anvendt effektdata på subgruppeniveau fra det pivotale studie APHINITY 2017 (7) til at estimere de inkrementelle omkostninger per patient i modellen.

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at modellen er en stærk forsimpning af det sædvanlige sygdomsforløb for patienter med denne diagnose. Amgros vurderer dog, at der foreligger rimelige argumenter bag at foretage dette valg, når de inkrementelle omkostninger til de to specifikke behandlingslinjer skal estimeres. Ved seneste opfølgningstid efter 4 år i APHINITY var mortalitetsraten hhv. 3,3% i pertuzumab-armen og 3,7% i placebo-armen. Den lave mortalitetsrate og manglen på statistisk signifikant forskel mellem de to behandlings-arme for effektmålet overlevelse (OS) betyder, at dette element vil have meget lille betydning for resultatet af analysen. Mortalitetsdata er ligeledes meget umodne, og der er således megen usikkerhed forbundet med at anvende dataene til at estimere det videre forløb efter opfølgningstiden for patientgrupperne.

Modellen er baseret på data fra APHINITY, som ikke inkluderede patienter, der tidligere havde modtaget neoadjuverende behandling. Der er således betydelig usikkerhed forbundet med, hvorvidt data fra APHITY er generaliserbare til en dansk kontekst for denne patientgruppe. I mangel på anden data vurderer Amgros, at ansøger har valgt den mest hensigtsmæssige tilgang.

Amgros accepterer modeltilgangen.

2.1.2 Analyseperspektiv

Analysen anvender et begrænset samfundsperspektiv. Tidshorizonten i analysen er 48 måneder, svarende til længst mulig opfølgningstid i APHINITY. Omkostninger er diskonteret med en faktor på 4 %.

Amgros' vurdering

Analysens begrænsede samfundsperspektiv og diskonteringsrate er i tråd med Amgros' retningslinjer og godtages derfor.

Amgros vurderer, at tidshorizonten er tilstrækkeligt lang til at opfange betydelige relevante forskelle mellem de sammenlignede interventioner i analysen, eftersom behandlingstiden er maksimalt 12 måneder for adjuverende behandling.

Amgros godtager analysens perspektiv og tidshorizonten.

2.1.3 Omkostninger

Indsendt dokumentation

Det følgende afsnit om omkostninger redegør for hvordan og hvilke omkostninger ansøger har inkluderet i analysen.

Lægemiddelomkostninger

Ansøger har for pertuzumab (Perjeta) og trastuzumab anvendt de anbefalede doser fra SPC'et for Perjeta (8). På baggrund af input fra en klinisk ekspert, antages det at alle patienter behandles med den intravenøse version af trastuzumab.

Behandlingslængden for de to behandlingsarme er estimeret på baggrund af subgruppedata fra APHINITY. Til at estimere den gennemsnitlige behandlingstid per behandlingsarm i hver subgruppe, har ansøger anvendt andelen af patienter i APHINITY, der gennemfører 17 infusioner og antaget et lineært frafald i løbet af hele behandlingsperioden. Ansøger har således antaget, at frafaldet er ens for patienter i adjuverende behandling, der har modtaget neoadjuverende behandling, og patienter i adjuverende behandling, der ikke har modtaget neoadjuverende behandling. Ansøger har med hjælp af en dansk kliniker inden for området estimeret, at ca. 50 % af patienterne vil have afsluttet neoadjuverende behandling.

Andelen af frafald og recidiv er forskelligt mellem populationerne i analysen, hhv. N+ og N-. Forskellen i omkostninger mellem de to populationer drives udelukkende primært af disse variabler.

Ansøger antager, at patienter der oplever recidiv inden for den valgte tidshorizont vil blive genbehandlet med samme regime, som de modtog i den adjuverende behandling.

Ansøger har ikke inkluderet omkostninger til kemoterapi i analysen, og har ikke begrundet dette valg.

Tabellen 1 illustrerer de lægemiddelpriser, som anvendes i analysen.

Tabel 1 Anvendte lægemiddelpriser, AIP (juni 2018)

Lægemiddel		Paknings- størrelse	Pris (DKK)	Kilde
Pertuzumab	420 mg hætteglas	1 stk.	19.678,69	Medicinpriser.dk (Perjeta)
Trastuzumab	150 mg hætteglas	1 stk.	4.059,65	Medicinpriser.dk (Herceptin)
	600 mg/5 ml sprøjte (5 ml)	1 stk.	11.691,77	Medicinpriser.dk (Herceptin)

Ansøger antager, at patienterne kun modtager hele hætteglas, og at der ikke er vial-sharing.

Administrations- og monitoreringsomkostninger

Ansøger har estimeret ressourceforbrug og enhedsomkostninger knyttet til administration af lægemidlerne er estimeret ved hjælp af en micro-costing tilgang. Ansøger begrundet dette med, at pertuzumab (Perjeta) gives som add-on til de eksisterende behandlingsregimer, og ved at anvende DRG-takster ville man potentielt dobbelt-tælle nogle omkostninger. En micro-costing er derfor mest hensigtsmæssig til at estimere de inkrementelle omkostninger ved tillæg af pertuzumab (Perjeta).

Omkostningerne til administration af pertuzumab (Perjeta) og trastuzumab er estimeret på baggrund SPC'er, input fra to danske klinikere, samt en analyse fra 2014 (9), der sammenligner administrationsomkostningerne ved hhv. intravenøs og subkutan administrations af trastuzumab til behandling af HER2+ brystkræft.

Omkostninger til bivirkninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til bivirkninger af Grad ≥ 3 , som finder sted hos ≥ 5 % af patienterne i APHINITY. Ansøger har med hjælp fra to danske klinikere estimeret hvor ofte bivirkningen resulterer i en indlæggelse på hospitalet samt hvor lang tid indlæggelsen i gennemsnit varer. Enhedsomkostningen for en gennemsnitlige indlæggelse har ansøger hentet fra Rigshospitalets takstkatalog 2017 (10).

Patientomkostninger

Patientomkostninger er inkluderet i modellen. Ansøger antager, at det inkrementelle tidsforbrug ved add-on af pertuzumab (Perjeta) er 45 minutter per infusion. Dette er baseret på gennemsnittet af intervallet (30-60 minutter) for anbefalet observationstid i SPC'et for pertuzumab (Perjeta) i forbindelse med infusionen. Tidsforbruget er værdisat til 182,72 DKK per time.

Ansøger antager, at der ikke er forskel i antallet af besøg på afdelingen mellem de sammenlignede regimer, og patientomkostninger knyttet til behandling med trastuzumab og transport er derfor ikke inkluderet i analysen.

Amgros' vurdering

Lægemiddelomkostninger

Der er for nylig kommet en biosimilær version af trastuzumab iv. (Ontruzant) på det danske marked. Ontruzant har en lavere listepriis end Herceptin, og Amgros anvender derfor prisen på denne for trastuzumab iv. i hovedanalysen.

I dansk klinisk praksis gives der op til 17 infusioner med pertuzumab (Perjeta), mens der i APHINITY blev givet op til 18 infusioner. Over 65 % af patienterne i APHINITY modtog alle 18 infusioner, og det er således usikkert hvorvidt valget om at anvende 17 infusioner i stedet vil have nogen relevant klinisk betydning. Amgros accepterer dog, at 17 cyklusser kan danne grundlaget for hovedanalysen, eftersom det er i henhold til dansk klinisk praksis.

Ansøgers antagelse om et lineært frafald understøttes ikke af de kliniske data, som ansøger har baseret analysen på. Ansøger har samtidig ikke anvendt alle tilgængelige data til at estimere den gennemsnitlige behandlings-

længde for de to behandlingsarme, men i stedet blot anvendt andelen af patienter i behandling efter 17 infusioner. Amgros vurderer, at det er mere retvisende at anvende alle tilgængelige data, og derudfra estimere den gennemsnitlige behandlingstid per patient. Denne ændring har dog meget lille betydning for resultatet eftersom frafaldet i APHINITY var meget begrænset, og over 85 % af alle patienter gennemførte 17 cyklusser.

Eftersom APHINITY ikke inkluderer patienter, der tidligere har været i neoadjuverende behandling, er der stor usikkerhed forbundet med at anvende denne kilde til at estimere behandlingsomkostningerne for populationen. Amgros anerkender imidlertid, at der ikke på nuværende tidspunkt findes relevant data for denne patientgruppe til at estimere dette, hvorfor Amgros accepterer tilgangen. Det har stor betydning for resultatet, hvor stor en andel af patienterne, som tidligere har modtaget neoadjuverende behandling. Eftersom ansøgers estimat er baseret på en enkelt klinikers vurdering, anvender Amgros i stedet estimatet fra fagudvalget i Medicinrådets protokol for

vurdering af den kliniske merværdi af pertuzumab i kombination med trastuzumab til adjuverende behandling af tidlig HER2+ brystkræft (6), hvor ca. 25 % af patienterne har afsluttet neoadjuverende behandling.

Amgros vurderer, at ansøgers antagelse om, at patienter der oplever recidiv vil blive genbehandlet med samme regime, som de modtog i den adjuverende behandling, er noget unuanceret og ikke er retvisende for det kliniske forløb i Danmark. Efterfølgende behandlingsregimer vil afhænge af tid fra adjuverende behandling til recidiv samt om det er lokoregionalt recidiv eller metastaserende sygdom (11). Der er således stor usikkerhed forbundet med de efterfølgende behandlingsregimer inden for den valgte tidshorizont. Andelen af patienter, der oplever recidiv, er dog meget begrænset, og derfor vil dette element have begrænset betydning for de inkrementelle omkostninger. Amgros anvender estimatet uden genbehandlinger i hovedanalysen, og præsenterer betydningen af genbehandlinger i en følsomhedsanalyse.

Kemoterapi blev givet i begge behandlingsarme i APHINITY, og er derfor en del af grundlaget for effektdataene i studiet. Det vil således kun være acceptabelt at ekskludere omkostninger til kemoterapi, hvis det antages, at frafald og dermed gennemsnitlig behandlingstid er ens i de to behandlingsarme. I N+ populationen var frafald efter alle 6 serier kemoterapi 5,2 % for pertuzumab (Perjeta)-armen, mens frafald var 7, % i kontrol-armen (1,8 procentpoint i forskel). I N- populationen var frafald efter alle 6 serier kemoterapi 2,6 % for pertuzumab (Perjeta)-armen, mens frafald var 7 % i kontrol-armen (4,4 procentpoint i forskel). Dermed opfyldes ovenstående antagelse ikke. Eftersom frafald i pertuzumab (Perjeta)-armen er lavere end i kontrolarmen, vil de gennemsnitlige omkostninger til kemoterapi per patient være højere for pertuzumab (Perjeta). Pga. de begrænsede omkostninger til kemoregimerne har dette element dog lille betydning for det samlede resultat. Amgros præsenterer derfor resultatet uden omkostninger til kemoterapi.

Øvrige omkostninger

Amgros vurderer, at ansøgers antagelser omkring øvrige omkostninger virker rimelige. Ansøgers tilgang vil reelt underestimere omkostningerne til bivirkninger, eftersom de udelukkende har omkostninger forbundet med indlæggelser. Reelt vil der også være omkostninger forbundet med medicinsk behandling af bivirkninger, som ikke kræver indlæggelse. Den lille forskel i bivirkningsfrekvenserne mellem de to behandlingsarme betyder dog, at dette har meget lille betydning for resultatet.

2.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet én følsomhedsanalyse per subgruppe, som varierer flere parametre på én gang. Ændringerne er følgende:

- Der anvendes en DRG-takst tilgang i stedet for en micro-costing tilgang
- Fordelingen af behandlingsalgoritmerne fra protokollen anvendes (25 % afsluttet neoadjuverende behandling).
- Det antages, at det kun er den andel af patienter, som gennemførte et helt års behandling i APHINITY, som modtager medicinsk behandling fra dag 1. Dvs. kun denne andel af patienter starter i behandling, og modtager derefter behandlingen et helt år.

Amgros' vurdering

Amgros vurderer at de to førstnævnte følsomhedsanalyser er relevante, men at en envejs følsomhedsanalyse bør anvendes til at belyse betydningen af hver enkelt parameter. Sidstnævnte følsomhedsanalyse er ikke relevant, eftersom dette ikke er et plausibelt scenarie. Amgros præsenterer derfor ikke resultaterne af ansøgers følsomhedsanalyser, men udarbejder i stedet egne envejs følsomhedsanalyser.

3 RESULTATER

3.1 Ansøgers hovedanalyse

Ansøgers hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for pertuzumab (Perjeta) i kombination med trastuzumab sammenlignet med trastuzumab på ca. 325.000 DKK for N+, og ca. 320.000 DKK for N-.

Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse præsenteres i tabel 2 og tabel 3.

Tabel 2 Resultat af ansøgers hovedanalyse for N+, gns. omkostninger per patient, DKK, diskonterede tal, AIP

	Pertuzumab + trastuzumab	Trastuzumab	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	508.298	189.586	318.711
Hospitalsomkostninger*	5.903	2.548	3.355
Patientomkostninger	5.787	1.574	4.213
Totale omkostninger	519.988	193.708	326.279

* Omfatter både administrations- og bivirkningsomkostninger

Tabel 3 Resultat af ansøgers hovedanalyse for N-, gns. omkostninger per patient, DKK, diskonterede tal, AIP

	Pertuzumab + trastuzumab	Trastuzumab	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	495.761	180.354	315.407
Hospitalsomkostninger*	5.759	2.413	3.346
Patientomkostninger	5.644	1.498	4.147
Totale omkostninger	507.164	184.265	322.900

* Omfatter både administrations- og bivirkningsomkostninger

3.2 Amgros' hovedanalyse

3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse

Baseret på Amgros' kritiske vurdering af den tilsendte model, har Amgros udarbejdet sin egen hovedanalyse. Forudsætningerne er som i ansøgers analyse bortset fra følgende:

- *Mere præcise estimater for gennemsnitlig behandlingstid fra APHINITY anvendes*
- *Andelen af patienter der har afsluttet neoadjuverende behandling ændres til 25 %*
- *Omkostninger til efterfølgende behandlingslinjer ekskluderes*
- *Billigste version af trastuzumab anvendes*

Amgros' hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for pertuzumab (Perjeta) i kombination med trastuzumab sammenlignet med trastuzumab på ca. 330.000 DKK for N+, og ca. 335.000 DKK for N-

Meromkostninger skyldes primært prisen på pertuzumab (Perjeta).

Resultaterne fra Amgros' hovedanalyse præsenteres i tabel 4 og tabel 5.

Tabel 4 Resultat af Amgros' hovedanalyse for N+, gns. omkostninger per patient, DKK, diskonterede tal, AIP

	Pertuzumab + trastuzumab	Trastuzumab	Inkrementelle omkostninger
Lægemedielomkostninger	486.099	166.596	319.503
Hospitalsomkostninger*	6.537	2.892	3.645
Patientomkostninger	6.121	1.656	4.465
Totale omkostninger	498.756	171.143	327.613

* Omfatter både administrations- og bivirkningsomkostninger

Tabel 5 Resultat af Amgros' hovedanalyse for N-, gns. omkostninger per patient, DKK, diskonterede tal, AIP

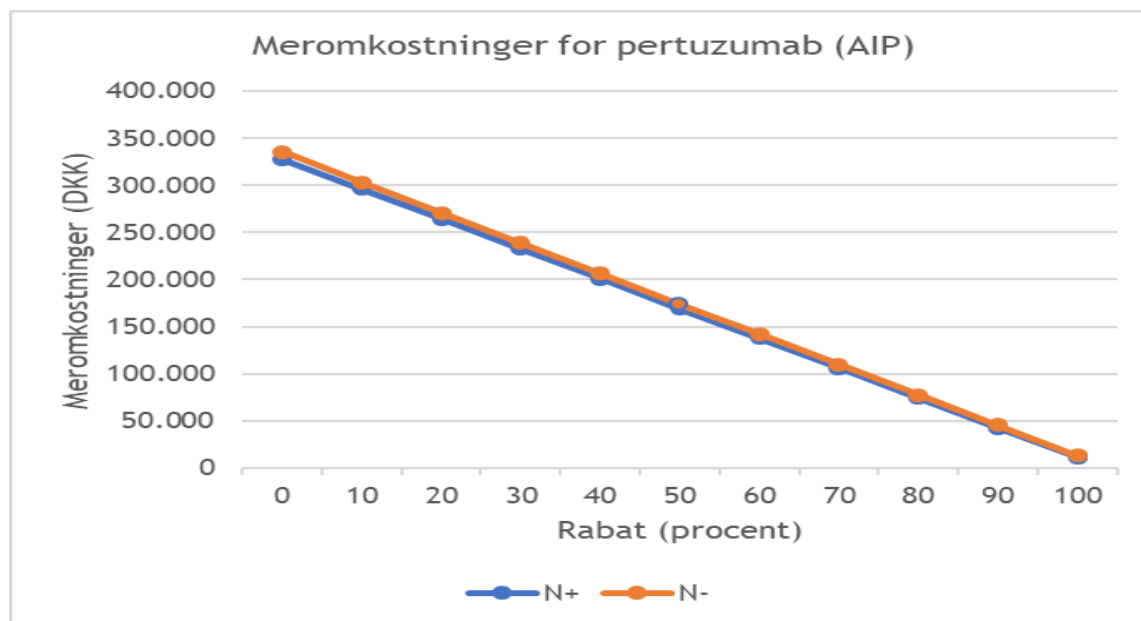
	Pertuzumab + trastuzumab	Trastuzumab	Inkrementelle omkostninger
Lægemedielomkostninger	494.748	167.556	327.192
Hospitalsomkostninger*	6.530	2.946	3.584
Patientomkostninger	6.121	1.656	4.465
Totale omkostninger	507.399	172.158	335.241

* Omfatter både administrations- og bivirkningsomkostninger

3.2.2 Meromkostninger ved forskellige rabatniveauer

For at tydeliggøre hvilken effekt prisen på pertuzumab (Perjeta) har på meromkostningerne, har Amgros udarbejdet analysen ved forskellige prisniveauer.

Figur 1 Gns. meromkostninger per patient ved % prisrabat (AIP)



3.2.3 Amgros' følsomhedsanalyser

Amgros har udarbejdet følsomhedsanalyser, der belyser betydningen af ændring i centrale antagelser i hovedanalysen. Analyserne varierer hver parameter anvendt i hovedanalysen en ad gangen med en specifik værdi, og måler betydningen af dette for resultaterne. Alle analyserne er envejs følsomhedsanalyser, hvilket vil sige, at kun én parameter ændres ad gangen, mens de andre parametre holdes konstante.

Amgros har illustreret resultaterne i tabel 6 og tabel 7.

Tabel 6 Amgros' følsomhedsanalyser for N+

Følsomhedsanalyser	+/- Omkostninger
Amgros hovedanalyse	327.613
Behandlingsvarighed op til 18 cyklusser. Data fra APHINITY anvendt.	338.114
Omkostninger til efterfølgende behandlingslinjer inkluderes	348.087
Andelen af patienter i tidligere neoadjuverende behandling er 50 %	311.867

Tabel 7 Amgros' følsomhedsanalyser for N-

Følsomhedsanalyser	+/- Omkostninger
Amgros hovedanalyse	335.241
Behandlingsvarighed op til 18 cyklusser. Data fra APHINITY anvendt.	345.742
Omkostninger til efterfølgende behandlingslinjer inkluderes	348.087
Andelen af patienter i tidligere neoadjuverende behandling er 50 %	319.019

3.2.4 Usikkerhed af resultaterne

Amgros vurderer, at der er stor usikkerhed forbundet med de estimerede meromkostninger i denne analyse, da ændringer i fordelingen mellem hhv. patienter som tidligere har fået neoadjuverende behandling og patienter som ikke var kandidater til neoadjuverende behandling har betydning for meromkostningerne for pertuzumab (Perjeta). Ligeledes vil valg af efterfølgende behandlingsregimer ved recidiv have betydning for gennemsnitlige meromkostninger.

4 BUDGETKONSEKVENSER

Budgetkonsekvenserne per år er baseret på antagelsen om, at pertuzumab (Perjeta) vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

- A. Pertuzumab (Perjeta) bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- B. Pertuzumab (Perjeta) bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

4.1 Ansøgers estimer

4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Medicinrådet har i rapporten for vurdering af den kliniske merværdi af pertuzumab i kombination med trastuzumab til adjuverende behandling af tidlig HER2+ brystkræft har estimeret, at ca. 265 patienter med N+ er kandidater til behandlingen per år. Dette estimat er ændret fra 225 patienter i protokollen. Ansøger antager, på baggrund af data fra DBCG, at incidensen for N- som har høj risiko for tilbagefald, er 49 patienter per år. Ansøger antager at incidensen for N+ og N- samlet er 225 patienter per år, og antager, på baggrund af input fra to danske klinikere med speciale i brystkræft, at 10 % af patienterne ikke vil modtage behandling pga. alder eller at de takker nej til behandling. Ansøger antager, at 100 % af de kandiderende patienter patienterne vil modtage vedligeholdelsesbehandling med pertuzumab (Perjeta), hvis pertuzumab (Perjeta) anbefales som standardbehandling og 0 % af patienterne vil modtage pertuzumab (Perjeta), hvis pertuzumab (Perjeta) ikke anbefales som standardbehandling.

Tabel 8 Ansøgers estimat af antal nye patienter per år N+

	Anbefales som standardbehandling					Anbefales IKKE som standardbehandling				
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Pertuzumab + trastuzumab	158	158	158	158	158	0	0	0	0	0
Trastuzumab	0	0	0	0	0	158	158	158	158	158

Tabel 9 Ansøgers estimat af antal nye patienter per år N-

	Anbefales som standardbehandling					Anbefales IKKE som standardbehandling				
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Pertuzumab + trastuzumab	44	44	44	44	44	0	0	0	0	0
Trastuzumab	0	0	0	0	0	44	44	44	44	44

Amgros' vurdering af estimeret patientantal

Ansøger har anvendt estimaterne fra protokollen for N+ og antager at estimatet på 225 patienter omfatter både N+ og N-, hvilket resulterer i en incidens, som er lavere end den nævnte i protokollen og merværdirapporten. Amgros vurderer, at det er mere retvisende at anvende estimatet på 265 patienter med N+ per år fra rapporten med Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for pertuzumab i kombination med trastuzumab til adjuverende behandling af tidlig HER2+ brystkræft. Amgros vurderer, at ansøgers estimat for incidensen af patienter med N- med høj risiko for tilbagefald er plausibelt. Ansøgers øvrige estimater virker rimelige.

4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Ansøger har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, som der er inkluderet i omkostningsanalysen med undtagelse af patientomkostninger.

Med de indlagte antagelser estimerer ansøger, at anvendelse af pertuzumab (Perjeta) vil resultere i budgetkonsekvenser ca. 50 mio. DKK per år for N+ og ca. 15 mio. DKK per år for N-.

Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af tabel 10 og tabel 11.

Tabel 10 Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser for N+, MIO. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4
Anbefales	76	76	76	76
Anbefales ikke	28	28	28	28
Totale budgetkonsekvenser	48	48	48	48

Tabel 11 Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser for N-, MIO. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4
Anbefales	21	21	21	21
Anbefales ikke	8	8	8	8
Totale budgetkonsekvenser	14	14	14	14

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at ansøgers analyse er meget forsimplet, og at budgetkonsekvenserne bliver betydeligt underestimerede ved ansøgers tilgang. Amgros udarbejder derfor en ny korrigeret analyse.

4.2 Amgros' estimat af budgetkonsekvenser

Amgros har korrigeret følgende estimater i forhold til ansøgers analyse:

- Omkostningerne fra Amgros' hovedanalyse anvendes med undtagelse af patientomkostninger og diskontering
- Incidensen for N+ antages at være 265 patienter per år
- Incidensen for N- antages at være 335 patienter per år

Med de indlagte antagelser estimerer Amgros, at anvendelse af pertuzumab (Perjeta) vil resultere i budgetkonsekvenser ca. 75 mio. DKK per år for N+ og ca. 15 mio. DKK per år for N-.

Amgros' estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af tabel 12 og tabel 13.

Tabel 12 Amgros' hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser for N+, MIO. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4
Anbefales	117	117	117	117
Anbefales ikke	40	40	40	40
Totale budgetkonsekvenser	77	77	77	77

Tabel 12 1Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser for N+, MIO. DKK, ikke-diskonterede tal

Tabel 13 Amgros' hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser for N-, MIO. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4
Anbefales	21	21	21	21
Anbefales ikke	8	8	8	8
Totale budgetkonsekvenser	14	14	14	14

5 DISKUSSION

Amgros vurderer, at behandling med pertuzumab (Perjeta) i tillæg til trastuzumab er forbundet med høje meromkostninger sammenlignet med behandling med trastuzumab.

Meromkostningerne er primært drevet af prisen på pertuzumab (Perjeta), og meromkostningerne er derfor også følsomme over for behandlingens længde af pertuzumab (Perjeta). Administrations- og monitoreringsomkostninger, bivirkningsomkostninger, og patientomkostninger har mindre betydning for resultatet.

En stor begrænsning ved det kliniske studie (APHINITY), som danner grundlaget for den sundhedsøkonomiske model er, at det ikke inkluderede patienter, som var i neoadjuverende behandling. Det er således meget usikkert hvorvidt der opnås valide estimater for meromkostningerne for denne population ved at anvende data fra dette studie.

6 REFERENCER

1. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ CK (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014 [Internet]. National Cancer Institute. Bethesda, MD. Available from: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/
2. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Kejs AMT, Hertzum-Larsen R, Johannesen TB, Khan S, Leinonen MK, Ólafsdóttir E, Petersen T, Schmidt LKH THS. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries. [Internet]. Version 7.3. 2016. Available from: <http://www-dep.iarc.fr/nordcan.htm>
3. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Baggrundsnotat for anti-HER2 behandling af brystkræft. København. København; 2016.
4. Kohler BA, Sherman RL, Howlader N, Jemal A, Ryerson AB, Henry KA, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State. J Natl Cancer Inst [Internet]. 2015 Jun;107(6):djv048. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25825511>
5. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for behandling af anti-HER2 behandling af brystkræft. 2016.
6. Medicinrådet. Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af pertuzumab i kombination med trastuzumab til adjuverende behandling af tidlig HER2+ brystkræft [Internet]. 2018. Available from: http://www.medicinraadet.dk/media/9120/protokol_11_pertuzumab-og-trastuzumab_tidlig-her2plus-brystkraeft.pdf
7. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med [Internet]. 2017 Jul 13;377(2):122–31. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1703643>
8. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics - Perjeta. 2018.
9. Sørensen J. Analyse af forskelle i ressourceforbrug og omkostninger ved intravenøs og subkutan administration af Herceptin til behandling af HER2 positiv brystkræft. 2014.
10. Rigshospitalet - RH Takstkatalog 2017 i 2017 PL. Rigshospitalets takstkatalog. 2017.
11. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for anti-HER2 behandling af brystkræft [Internet]. 2016. Available from: <http://rads.dk/media/2120/beh-rek-anti-her-2-feb-2016.pdf>

