Direktoratet for medisinske produkter

Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Kapivasertib (Truqap)

Til behandling av voksne med østrogenreseptor (ER)-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med én eller flere PIK3CA/AKT1/PTEN-forandringer etter tilbakefall eller progresjon under eller etter et endokrin-basert regime

ID2024_010

19.03.2025

Forord

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

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

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

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

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

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

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

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

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se her for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

Sammendrag

Metode

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

DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av AstraZeneca. Det er oppnevnt to medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Disse har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av virkestoff i behandlingsalgoritmen, pasientanslag, overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon, og forventede effekter av behandling på lang sikt.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2024_010 En metodevurdering med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse) gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter, basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, av kapivasertib (Truqap) i kombinasjon med fulvestrant til behandling av voksne med østrogenreseptor (ER)-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med én eller flere PIK3CA/AKT1/PTEN-forandringer etter tilbakefall eller progresjon under eller etter et endokrin-basert regime.
Legemiddelfirma	AstraZeneca
Preparat	Truqap
Virkestoff	Kapivasertib
ATC-kode	L01EX27
Aktuell indikasjon	I kombinasjon med fulvestrant til behandling av voksne med østrogenreseptor (ER)-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med én eller flere PIK3CA/AKT1/PTEN-forandringer etter tilbakefall eller progresjon under eller etter et endokrin-basert regime.
Virkningsmekanisme	Kapivasertib er en potent, selektiv hemmer av kinaseaktiviteten til serintreoninkinasen AKT. Overaktivering av AKT-signalveien er viktig for kreftcellers evne til vekst, til å metastasere og for å utvikle resistens mot legemidler. Slik overaktivering av AKT-signalveien skyldes ofte genetiske forandringer (i PIK3CA/AKT1/PTEN). Ved å hemme AKT reduserer kapivasertib vekst og utvikling av kreftceller.
Dosering	Kapivasertib tabletter 400 mg, 2 ganger daglig i 4 dager etterfulgt av 3 dager uten behandling hver uke i 28-dagers behandlingssyklus i kombinasjon med fulvestrant injeksjon 500 mg på dag 1 og 15 i syklus 1 og deretter på dag 1 i hver 28-dagers syklus. Behandling til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja ☒ Type: Kostnad-per-QALY Nei ☐
Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.
Kommentar	DMP har i sin hovedanalyse lagt til grunn pasientpopulasjonen som omfattes av godkjent indikasjon og har dermed utført metodevurderingen i tråd med bestillingen. AstraZeneca har i sin grunnanalyse kun inkludert en undergruppe av pasientpopulasjonen som omfattes av godkjent indikasjon (som tidligere er behandlet med CDK4/6-hemmer). Oppdragsrammen som omfatter sammenligning av kapivasertib både med fulvestrant monoterapi og med alpelisib i kombinasjon med fulvestrant er gitt av egnethetsvurderingen som lå til grunn ved bestilling.

Sykdom

Hormonreseptor (HR)-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med én eller flere PIK3CA/AKT1/PTEN-forandringer	
Om sykdommen	Brystkreft er ondartede forandringer som oppstår i brystkjertelvevet og er den vanligste kreftformen blant kvinner i Norge. Median alder ved diagnosetidspunkt er 62 år. Omtrent 70 % av alle brystkreftpasienter er HR-positive/HER2-negative. Lokalavansert og metastatisk brystkreft er de mest avanserte formene, og tilsvarer i hovedsak kreft i stadium III og IV. Det finnes ingen kurativ behandling og prognosen er dårlig for disse pasientene. For perioden 2019–2023 var fem års relativ overlevelse 41,8 % for pasienter med fjernspredning. Genetiske forandringer i en eller flere av PIK3CA/AKT/PTEN forekommer hos 40-50 % av pasienter med HR-positiv, HER2-negativ brystkreft.
Pasientgrunnlag i Norge	Med bakgrunn i beregninger basert på tall fra legemiddelregisteret, innspill fra de medisinske fagekspertene, samt antagelser fra en tidligere metodevurdering anslår DMP at 126 pasienter kan være aktuelle for behandling med kapivasertib i det første budsjettåret hvis metoden blir innført. Dette er imidlertid et konservativt anslag og DMPs beregninger viser at det årlige pasientantallet kan være betydelig høyere dersom kapivasertib også kan benyttes til pasienter med forandring i PIK3CA som har for dårlig funksjonsklasse for å få alpelisib, dvs. en bredere pasientpopulasjon enn alpelisib.
Behandling i norsk klinisk praksis	Pasienter som er aktuelle for behandling med kapivasertib vil som hovedregel ha fått CDK4/6-hemmer som førstelinjebehandling for lokalavansert eller metastatisk brystkreft. Kapivasertib vil i norsk klinisk praksis derfor være aktuell som behandling i andrelinje i lokalavansert/metastatisk setting. Dagens standardbehandling for disse pasientene er avhengig av hvilke genetiske forandringer som er til stede og hvilken funksjonsklasse pasienten har: - Genetisk forandring i AKT/PTEN: fulvestrant monoterapi - Genetisk forandring i PIK3CA og god funksjonsklasse: alpelisib i kombinasjon med fulvestrant - Genetiske forandring i PIK3CA og dårlig funksjonsklasse: fulvestrant monoterapi DMP anser dermed både fulvestrant monoterapi og alpelisib i kombinasjon med fulvestrant som relevante komparatorer til kapivasertib. Hvis metoden innføres vil kapivasertib være et behandlingsalternativ til fulvestrant monoterapi til pasienter med forandring i AKT eller PTEN, samt være et alternativ til alpelisib hos pasienter med forandring i PIK3CA og god funksjonsklasse. Det er usikkerhet knyttet til om kapivasertib kan tilbys til pasienter med forandring i PIK3CA og for dårlig funksjonsklasse for å få alpelisib.

Helseøkonomisk analyse

Basert på innspill fra de medisinske fagekspertene som er rekruttert til oppdraget, mener DMP at det er to omtrent like relevante komparatorer for metoden i norsk klinisk praksis: fulvestrant monoterapi og alpelisib i kombinasjon med fulvestrant. AstraZeneca har kun inkludert fulvestrant monoterapi i sin kostnad-per-QALY-analyse. DMP har i tillegg valgt å presentere en kostnadssammenligning mellom kapivasertib og alpelisib.

Fulvestrant monoterapi som komparator

Beskrivelse av den helseøkonomiske analysen DMP har lagt til grunn	
Populasjon	Pasienter med ER-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med én eller flere PIK3CA/AKT1/PTEN-forandringer etter tilbakefall eller progresjon under eller etter et endokrin-basert regime
Intervensjon	Kapivasertib i kombinasjon med fulvestrant
Komparator	Fulvestrant monoterapi
Utfall	QALYs, leveår, ressursbruk
Hovedkilde til effektdata	CAPItello-291, som er en randomisert, dobbelblindet fase 3 studie
Analyseperspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livstid, tilsvarende 20 år

DMP har vurdert innsendt helseøkonomisk analyse fra AstraZeneca og forutsetningene for denne. DMP har gjennomført egne analyser med utgangspunkt i den innsendte analysen. Resultatene fra analysen basert på opprinnelig innsendelse (primært datakutt) og analysen basert på et senere datakutt som DMP mener er mest sannsynlig, er presentert i tabellene under. Resultater vises per pasient, basert på diskonterte tall og maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen.

Tabellen under viser resultatet fra DMPs helseøkonomiske analyse basert på opprinnelig datakutt.

	Kapivasertib	**Fulvestrant**	**Differanse**
Totale kostnader (NOK)	**1 114 418**	**218 364**	**896 054**
Totale QALYs Totale leveår	**2,93** **3,94**	**2,55** **3,44**	**0,38** **0,50**
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	**2 347 172** **1 804 005**		

DMP mottok i sluttfasen av saksbehandlingen oppdaterte overlevelsesdata fra AstraZeneca (se beskrivelse av dataene under DMPs vurdering av nytte), men dette datakuttet er ikke direkte inkludert i den helseøkonomiske modellen. De oppdaterte dataene er mindre optimistiske og støtter ikke valg av framskrivingskurve for totaloverlevelse som ligger til grunn i DMPs opprinnelige analyse. Framskrivingskurvene lagt til grunn i den opprinnelige analysen er langt på vei i tråd med innspill fra de rekrutterte medisinske fagekspertene for forventet langtidsoverlevelse i komparatorarmen etter 5 og 10 år, men overestimerer relativ overlevelsesgevinst sett opp mot overlevelse ved siste datakutt. DMP mener derfor at den opprinnelige analysen nå fremstår som noe optimistisk. Valg av framskrivingskurve er derfor

endret i en oppdatert analyse og er i all hovedsak basert på den beste visuelle tilpasning til KM-kurvene fra det oppdaterte datakuttet, og med det reflekterer analysen i større grad den relative effektstørrelsen observert i studien. Resultater fra siste datakutt støtter derfor ikke opprinnelig analyse og IKER øker betydelig i den oppdaterte analysen, se tabell under.

	Kapivasertib	Fulvestrant	Differanse
Totale kostnader (NOK)	**1 104 470**	**210 705**	**893 765**
Totale QALYs Totale leveår	**2,25** **3,01**	**2,02** **2,72**	**0,23** **0,29**
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	**3 872 027** **3 067 551**		

Alpelisib som komparator

DMP har gjennomført en forenklet kostnadssammenligning av kapivasertib og alpelisib. Begge gis i kombinasjon med fulvestrant, og kostnaden for fulvestrant er derfor utelatt fra kostnadssammenligningen. Gjennomsnittlig totalkostnad i sammenligningen for ett års behandling med kapivasertib er ca. 1,2 millioner NOK. Dette er ca. 500 000 NOK mer per pasient sammenlignet med kostnadene for ett års behandling med alpelisib.

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av kapivasertib

DMPs vurdering av nytte:
Effekt og sikkerhet av kapivasertib i kombinasjon med fulvestrant sammenlignet med fulvestrant monoterapi til behandling av lokalavansert/metastatisk brystkreft er dokumentert i den randomiserte, kontrollerte, blindede fase 3-studien CAPItello-291. Studien inkluderte 289 pasienter med genetisk forandring i én eller flere av PIK3CA/AKT1/PTEN. Basert på innspill fra medisinske fageksperter konkluderer DMP med at fulvestrant monoterapi er relevant komparator for å vurdere relativ nytte av kapivasertib hos en andel av den aktuelle pasientpopulasjonen.

Resultatene fra CAPItello-291-studien viser at for pasientene omfattet av godkjent indikasjon forlenger kapivasertib i kombinasjon med fulvestrant median progresjonsfri overlevelse (PFS) med 4,2 måneder sammenlignet med fulvestrant monoterapi. PFS-data er modne med en median PFS på 7,3 måneder (95 % KI: 5,5-9,0) i intervensjonsarmen sammenlignet med 3,1 måneder (95 % KI: 2,0-3,7) i komparatorarmen. OS-data som inngår i den helseøkonomiske modellen er umodne med 41 (26,5 %) hendelser i intervensjonsarmen og 46 (34,3 %) hendelser i komparatorarmen. Median OS ble ikke nådd ved primært datakutt (15.08.22), hasardratio var 0,69 (95 % KI: 0,45-1,05).

DMP mottok i sluttfasen av saksbehandlingen oppdaterte OS-data fra datakutt gjennomført i april 2024. [redacted] Hasardratio er 0,88 (95 % KI: 0,65-1,19). De oppdaterte dataene er mindre optimistiske og støtter ikke valg av framskrivingskurve for totaloverlevelse som ligger til grunn i DMPs opprinnelige analyse.

DMP benytter samlede nyttevekter rapportert fra begge behandlingsarmer i CAPItello-291 og har inkludert nyttetap knyttet til grad 3 eller høyere av uønskede hendelser som forekom i flere enn 2 % av pasientene i DMPs helseøkonomiske analyse.

I DMPs opprinnelige helseøkonomiske analyse estimeres det at pasienter som behandles med kapivasertib i kombinasjon med fulvestrant i gjennomsnitt får 0,38 flere gode leveår (QALY) sammenlignet med pasienter som behandles med fulvestrant. I analysen basert på oppdatert datakutt estimeres 0,23 QALYs. Kapivasertib gjør at pasienter forblir progresjonsfri lengre, og det er den forlengede tiden i dette sykdomsstadiet som gir mest helsegevinst.

I tillegg til fulvestrant monoterapi er alpelisib i kombinasjon med fulvestrant en relevant komparator for en andel av den aktuelle populasjonen. Farmakologisk hemmer alpelisib og kapivasertib hvert sitt enzym i den samme signalveien, men det er ikke gjennomført studier som direkte eller indirekte sammenligner effekten og sikkerheten av kapivasertib og alpelisib. DMP er enig i AstraZeneca sin vurdering av at forskjellene i pasientkarakteristika mellom de relevante kliniske studiene gjør det lite sannsynlig at en indirekte sammenligning vil produsere robuste nok effektestimater for å kunne benyttes i en helseøkonomisk analyse. AstraZeneca har tidligere utført en utforskende indirekte sammenligning av resultater fra MT-studiene for kapivasertib og alpelisib. DMP har ikke validert denne grunnet det overnevnte, men påpeker at den ikke påviste noen sikre forskjeller verken i effektestimater eller sikkerhetsprofil mellom kapivasertib-fulvestrant og alpelisib-fulvestrant. DMP har ikke dokumentasjon for å avgjøre om det kan antas mereffekt, sammenlignbar effekt, eller dårligere effekt av kapivasertib sammenlignet med alpelisib.

De vanligste behandlingsrelaterte uønskede hendelsene for pasienter behandlet med kapivasertib var diaré, kvalme, utslett (makulopapuløst og generelt) og hyperglykemi. Resultater fra CAPItello-291 viser at kapivasertib har høyere forekomst av bivirkninger enn fulvestrant.

DMPs vurdering av ressursbruk:
Legemiddelkostnaden for én måneds behandling med kapivasertib er om lag 78 000 NOK, basert på AstraZenecas innsendte dokumentasjon og maksimal AUP uten mva. for kapivasertib (gyldig fra 01.03.25). I den helseøkonomiske analysen er det også inkludert kostnader forbundet med uønskede hendelser, oppfølging av de ulike helsestadiene, administrasjonskostnader og eventuell påfølgende behandling.

Gjennomsnittlig totalkostnad for et behandlingsløp med kapivasertib er ca. 1,1 millioner NOK per pasient (diskontert). Dette er ca. 900 000 NOK mer per pasient sammenlignet med totalkostnadene estimert for behandling med fulvestrant.
DMP har estimert at merkostnad for kapivasertib i kombinasjon med fulvestrant sammenliknet med fulvestrant monoterapi basert på maksimal AUP uten mva. er om lag:

2,3 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og 1,8 millioner NOK per vunnet leveår i opprinnelig gjennomførte analyse. I analysen basert på oppdatert datakutt har DMP estimert merkostnader på om lag 3,9 millioner NOK per QALY og 3,1 millioner NOK per leveår.

Alpelisib i kombinasjon med fulvestrant er også en relevant komparator og prisen på alpelisib bør derfor hensyntas. DMP har gjennomført en forenklet kostnadssammenligning av kapivasertib og alpelisib. Gjennomsnittlig totalkostnad i sammenligningen for ett års behandling med kapivasertib er ca. 1,2 millioner NOK (maksimal AUP uten mva.). Dette er ca. 500 000 NOK mer per pasient sammenlignet med kostnadene for ett års behandling med alpelisib.

DMPs vurdering av alvorlighet:
Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har beregnet at HR-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft for denne populasjonen behandlet med fulvestrant monoterapi har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 18 QALY. DMP vil påpeke at i egen helseøkonomisk analyse er alder fra studiepopulasjonen, 59 år, benyttet for å bevare den interne validiteten i analysen. Pasientene i norsk klinisk praksis er ifølge medisinske fageksperter og tall fra kreftregisteret eldre enn studiepopulasjonen. Dersom alder i analysen settes til 64 år for å gjenspeile norsk klinisk praksis reduseres APT til ca. 14 QALYs. Det er imidlertid usikkerhet knyttet til dette estimatet da det ikke er kjent om den modellerte effekten av fulvestrant monoterapi vil være lik for en eldre populasjon.

DMPs vurdering av budsjettvirkninger:
DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk kapivasertib i kombinasjon med fulvestrant ved behandling av HR-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med én eller flere PIK3CA/AKT1/PTEN-forandringer vil være om lag **71 millioner NOK** per år i det femte budsjettåret for pasientpopulasjonen som i dag behandles med fulvestrant monoterapi, og om lag **34 millioner NOK** per år i det femte budsjettåret for pasientpopulasjonen som i dag behandles med alpelisib i kombinasjon med fulvestrant, dersom komparatorbehandlingene fortrenges fullstendig.

Det er lagt til grunn at 63 nye pasienter i hver av disse to pasientgruppene årlig vil være aktuelle for behandling med kapivasertib, og beregningene er basert på maksimal AUP med mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklede. Det er usikkert om pasienter med PIK3CA-forandringer som i dag behandles med fulvestrant monoterapi grunnet funksjonsklasse, vil kunne motta behandling med kapivasertib. For pasienter som i dag behandles med alpelisib er det usikkert i hvor stor grad man vil velge behandling med kapivasertib over alpelisib, da relativ effekt og sikkerhet ikke er kjent. DMP understreker derfor at det er knyttet stor usikkerhet til estimatet for antall pasienter som vil motta kapivasertib i begge pasientgrupper, og at reelle budsjettkonsekvenser kan være lavere enn estimert.

DMPs vurdering av usikkerhet:
Kapivasertib i kombinasjon med fulvestrant er sammenlignet direkte med fulvestrant monoterapi i den randomiserte kliniske studien CAPItello-291. PFS-data er modne. De medisinske fagekspertene som ble rekruttert til oppdraget oppgir at pasientene i CAPItello-291 er representative for aktuelle norske pasienter.

Basert på CAPItello-291-studien fikk kapivasertib markedsføringstillatelse for pasienter med genetiske forandringer i en eller flere av PIK3CA/AKT1/PTEN (heretter kalt MT-populasjonen). I sin grunnanalyse har AstraZeneca kun inkludert en undergruppe av MT-populasjonen, som har fått CDK4/6-hemmer som førstelinjebehandling i metastatisk setting. DMP er ikke enig med AstraZeneca i at undergruppen av pasienter tidligere behandlet med CDK4/6-hemmer skal legges til grunn i metodevurderingen og begrunner det med følgende:

- I CAPItello-291 ble randomiseringen av pasienter stratifisert basert blant annet på tidligere behandling med CDK4/6-hemmer og tilstedeværelse av levermetastaser. Tilstedeværelse av genetiske forandringer ble bestemt etter randomiseringen i CAPItello-291. Seleksjonen av MT-populasjonen kan dermed ha ført til at variablene det i utgangspunktet var stratifisert for i studiens randomisering ikke lenger er jevnt fordelt mellom studiearmene.
    - DMP mener det er usikkerhet knyttet til hvordan dette kan ha påvirket de relative effektestimatene for PFS og OS.
    - Ved å selektere en undergruppe basert på en potensielt skjevfordelt variabel (tidligere behandling med CDK4/6-hemmer) mener DMP at det tilføres ytterligere usikkerhet til effektestimatene.

    - DMP påpeker i tillegg at CAPItello-291 ikke var designet med nødvendig statistisk styrke for å kunne påvise effektforskjeller i undergrupper, det er dermed knyttet usikkerhet til den interne validiteten av resultatene fra undergruppen som tidligere er behandlet med CDK4/6-hemmer.
- Både absolutt PFS for intervensjonsarmen og inkrementell PFS er kortere for undergruppen AstraZeneca har inkludert i sin grunnanalyse sammenlignet med MT-populasjonen. Samtidig observeres en numerisk bedre inkrementell OS for undergruppen sammenlignet med MT-populasjonen, som ikke intuitivt samsvarer med raskere progresjon.
    - Sett sammen med usikkerhet rundt intern validitet for undergruppen, mener DMP at effektestimatene for de ulike utfallsmålene ikke er robuste nok til at det skal selekteres en undergruppe fra populasjonen som omfattes av indikasjonsordlyden.
- I CAPItello-291 var manglende tilgjengelighet eller godkjenning en av grunnene for at pasientene ikke fikk CDK4/6-hemmer, mens i norsk praksis er den vanligste grunnen til at pasienter ikke får CDK4/6-hemmer dårlig allmenntilstand eller lav funksjonsklasse.
    - DMP mener at ettersom seleksjonen av hvem som fikk CDK4/6-hemmer i studien skiller seg fra den aktuelle populasjonen i norsk klinisk praksis, kan det svekke overførbarheten av effektestimatene fra CAPItello-291 dersom man begrenser metodevurderingen til undergruppen som har fått CDK4/6-hemmer.
- Behandlingsretningslinjene for metastatisk brystkreft er dynamiske og under kontinuerlig utvikling. Å begrense vurderingen av kostnad-nytte-forholdet til undergruppen som har fått CDK4/6-hemmer som førstelinjebehandling mener DMP potensielt kan være for snevert, og ikke reflektere fremtidige behandlingsmønstre.

Basert på disse argumentene mener DMP at den helseøkonomiske analysen skal utføres på hele populasjonen som omfattes av indikasjonsordlyden (utredet i Kapittel 3.3.4). Undergruppen belyses i en scenarioanalyse som ellers legger til grunn samme antagelser som i DMPs helseøkonomiske analyse.

Modne data reduserer usikkerheten i ekstrapoleringen av PFS. [redacted] Dette er i tråd med innspill fra de medisinske fagekspertene som har spilt inn at de to armene etter hvert vil konvergere i klinisk praksis. Etter 30 måneder observasjonstid anser DMP de oppdaterte OS-dataene som usikre grunnet betydelig sensurering. Valg av framskrivingskurve tilpasset dataene for OS har stor innvirkning på resultatet i den helseøkonomiske analysen. Oppdatert analyse basert på et senere datakutt støtter ikke opprinnelig analyse, og IKER øker betydelig.

Det er ikke gjennomført studier som sammenligner effekten og sikkerheten av kapivasertib og alpelisib, og studiene som foreligger er lite egnet for å gjennomføre en robust indirekte effektsammenligning. DMP kan dermed ikke kvantifisere den relative effekten av kapivasertib sammenlignet med alpelisib, som er relevant komparator for en betydelig del av den aktuelle pasientpopulasjonen (anslagsvis 40-50 %).

De medisinske fagekspertene som ble rekruttert til oppdraget anser bivirkningsprofilen til kapivasertib som noe problematisk. Fagekspertene mener det er usikkerhet knyttet til om kapivasertib kan tilbys pasienter som vurderes til å ha for lav funksjonsklasse for å tilbys alpelisib. I tillegg er det vanskelig å anslå andel pasienter som vil få kapivasertib i stedet for alpelisib, på grunn av manglende informasjon om relativ effekt og sikkerhet. DMP understreker derfor at det er stor usikkerhet knyttet til hvor mange pasienter som kan være aktuelle for behandling med kapivasertib dersom legemiddelet innføres.

Innholdsfortegnelse

Forord **2**

Sammendrag **4**

Metode 4

Sykdom 6

Helseøkonomisk analyse 7

Fulvestrant monoterapi som komparator 7

Alpelisib som komparator 8

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av kapivasertib . 8

Innholdsfortegnelse **12**

Liste over tabeller **15**

Liste over figurer **18**

Logg **21**

Forkortelser **23**

1. Bakgrunn **24**

1.1 Oversikt over oppdraget 24

1.1.1 Intervensjon 24

1.1.2 Oppdragsramme 24

1.2 Hormonreseptor (HR)-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft 26

1.3 Behandling av hormonreseptor (HR)-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med genetisk forandring i en eller flere av PIK3CA/AKT1/PTEN i norsk klinisk praksis 27

1.4 Forventet plassering av kapivasertib i behandlingsalgoritmen 29

2. Klinisk evidensgrunnlag **30**

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier 30

2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier 30

3. Analysemetode og PICO **33**

3.1 Problemstilling 33

3.2 Helseøkonomisk modell 33

3.3 Pasientpopulasjon 35

3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon 35

3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell 37

3.3.3 Norsk klinisk praksis 38

3.3.4 DMPs vurdering 38

3.4 Intervensjon 41

3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis 41

3.4.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen for CDK4/6-hemmer-undergruppen 42

3.4.3 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen for MT-populasjonen 43
3.4.4 DMPs vurdering 44
3.5 Komparator 45
3.5.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis 45
3.5.2 Implementering av komparator i den helseøkonomiske modellen for CDK4/6-hemmer-undergruppen 46
3.5.3 Implementering av komparator i den helseøkonomiske modellen for MT-populasjonen 47
3.5.4 DMPs vurdering 48
3.6 Kliniske utfallsmål 49
3.6.1 Relativ effekt 49
3.6.2 Primært utfallsmål: progresjonsfri overlevelse (PFS) 49
3.6.3 Sekundært utfallsmål: totaloverlevelse (OS) 55
3.6.4 Oppdaterte data for totaloverlevelse (OS) 61
3.6.5 Uønskede medisinske hendelser 63
3.6.6 Livskvalitet 65
3.7 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell 67
3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator 67
3.7.2 Andre relevante legemiddelkostnader 68
3.7.3 Administrasjonskostnader 69
3.7.4 Kostnader ved uønskede hendelser 69
3.7.5 Kostnader forbundet med helsestadier i helseøkonomiske modell 71
3.7.6 Øvrige kostnader 73
4. Analyseresultater 74
4.1 Kostnad-per-QALY analyse for MT-populasjonen 74
4.1.1 AstraZeneca sin grunnanalyse 74
4.1.2 DMPs hovedanalyse 74
4.1.3 Analyser av usikkerhet 76
4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap 79
4.3 DMPs vurdering av analyseresultater 80
5. Alpelisib i kombinasjon med fulvestrant som komparator 81
6. Budsjettberegninger 82
6.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med Truqap til pasienter med lokalavansert eller metastatisk HR-positiv, HER2-negativ brystkreft med genetiske forandringer i PIK3CA/AKT1/PTEN i Norge 82
6.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient 83
6.2.1 Kostnadssammenligning mellom Truqap og Piqray 84
6.3 Budsjettkonsekvenser 84
6.3.1 Pasientpopulasjonen som i dag er aktuell for behandling med fulvestrant monoterapi 84
6.3.2 Pasientpopulasjonen som i dag er aktuell for behandling med Piqray 85
Referanser 86
Appendiks 1: Relevante pågående studier for kapivasertib 88

Appendiks 2: PFS- og OS-kurver for MT-populasjonen....89
Appendiks 3: Undersøkelser av parametrisk kurvetilpasning....92
Generelt 92
Behandlingsvarighet (TTD) 93
Progresjonsfri overlevelse (PFS) 107
Totaloverlevelse (OS)....114
Appendiks 4: Forest plot subgrupper....121
Appendiks 5: Dokumentasjon av livskvalitet....122
Appendiks 6: Kostnader....123
Appendiks 7: Alvorlighetsberegninger....125
Appendiks 8: Oppdaterte OS-data for CDK4/6-hemmer-undergruppen fra DCO2....129
Vedlegg 1: Kommentarer fra produsent....130

Liste over tabeller

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder 24
Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen 25
Tabell 3 Oversikt over pasientpopulasjoner som omtales i denne metodevurderingen 25
Tabell 4. Oversikt over CAPItello-291 (Kilde: AstraZeneca og (7)) 30
Tabell 5 Oversikt over SOLAR-1 studien (Kilde: (10, 11)) 32
Tabell 6. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen 34
Tabell 7: Karakteristika for populasjonene (Kilde AstraZeneca (4)) 36
Tabell 8: Oversikt over tidligere behandling (Kilde: AstraZeneca og (4)) 37
Tabell 9: Pasientkarakteristika for undergruppen som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen. 38
Tabell 10: Pasientkarakteristika for MT-populasjonen som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen. 38
Tabell 11. Karakteristikker ved intervensjon (Kilde: AstraZeneca, (4, 5, 14, 15), medisinske fageksperter) 41
Tabell 12: Framskrivning av behandlingsvarighet av kapivasertib i AstraZeneca sin grunnanalyse (kilde: AstraZeneca) 42
Tabell 13: Karakteristikker ved komparator (Kilde: AstraZeneca , (4, 5, 15)) 45
Tabell 14: Framskrivning av behandlingsvarighet av fulvestrant i AstraZeneca sin grunnanalyse (kilde: AstraZeneca). 46
Tabell 15: Framskrivning av PFS for CDK4/6-hemmer-undergruppen i AstraZeneca sin grunnanalyse (kilde: AstraZeneca). 51
Tabell 16: Estimert 1-, 5- og 10-års overlevelse for undergruppen i hver av armene med log-normal-framskrivning (kilde: AstraZeneca). 53
Tabell 17: Framskrivning av OS for undergruppen i AstraZeneca sin grunnanalyse (kilde: AstraZeneca) ... 56
Tabell 18: Estimert totaloverlevelse over tid med gamma-framskrivning i CDK4/6-hemmer-undergruppen. (Kilde: AstraZeneca) 58
Tabell 19: Vanligste og mest alvorlige uønskede hendelser rapportert i CAPItello-291, listen er ikke en uttømmende oversikt (Kilde: AstraZeneca, (4)) 63
Tabell 20: Fordeling av uønskede hendelser (bivirkninger) av grad 3 og høyere (med en frekvens på ≥ 2 %) i CAPItello-291 som er inkludert i den helseøkonomiske modellen (Kilde: AstraZeneca) 64
Tabell 21: Estimerte nyttevekter for progresjonsfri og progrediert sykdom fra CAPItello-291 (Kilde: AstraZeneca) 65
Tabell 22: Nyttetap knyttet til uønskede hendelser (Kilde: AstraZeneca) 66
Tabell 23: Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva. (Kilde: AstraZeneca) 67
Tabell 24: Kostnader relatert til påfølgende behandling. Priser med maksimal AUP uten mva. (kilde: (19)). 68
Tabell 25: Innsendte behandlingskostnader ved uønskede hendelser (Kilde: AstraZeneca, (21)) 70
Tabell 26: Innsendt ressursbruk for sykdomshåndtering per måned, fordelt på helsestadier (Kilde: AstraZeneca, (22)) 71
Tabell 27: Behandling spesifikk for monitorering i kapivasertib-armen (Kilde: AstraZeneca) 71
Tabell 28: Innsendte kostnader til de ulke helsestadiene per måned (Kilde: AstraZeneca) 72
Tabell 29: Kostnader forbundet med tid brukt på behandling (Kilde: AstraZeneca) 73
Tabell 30: Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i AstraZeneca sin grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. 74
Tabell 31. Enkeltvis virkning på IKER av endringene DMP gjør i AstraZeneca sin grunnanalyse, og som inngår i DMPs hovedanalyse for MT-populasjonen. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. 75

Tabell 32. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse for MT-populasjonen. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. 75
Tabell 33. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs oppdaterte analyse for MT-populasjonen. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. 76
Tabell 34: Scenarioanalyser på DMPs hovedanalyse basert på maksimal AUP uten mva. 78
Tabell 35. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT) for MT-populasjon. 79
Tabell 36. Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger. 83
Tabell 37: Legemiddelutgifter per pasient for Truqap og fulvestrant. Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert. 83
Tabell 38: Kostnadssammenligning mellom Truqap og Piqray. Maksimal AUP med/uten mva. 84
Tabell 39: Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Truqap til behandling av hormonreseptor (HR)-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med én eller flere PIK3CA/AKT1/PTEN-forandringer (NOK, maksimal AUP inkludert mva.). 85
Tabell 40: Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Truqap til behandling av hormonreseptor (HR)-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med én eller flere PIK3CA/AKT1/PTEN-forandringer sett opp mot Piqray (NOK, maksimal AUP inkludert mva.). 85
Tabell 41: Estimert progresjonsfri overlevelse over tid med log-normal framskrivning av PFS for MT-populasjonen. Kilde: AstraZeneca. 90
Tabell 42: Estimert totaloverlevelse over tid med gamma-framskrivning i MT-populasjonen. Kilde: AstraZeneca 91
Tabell 43: Dokumentasjon levert av AstraZeneca for vurdering av parametrisk kurvetilpasning av forløpsdata, sett opp mot DMPs retningslinjer 92
Tabell 44: AIC- og BIC-verdier for de parametriske overlevelseskurvene tilpasset behandlingsvarighet-dataene fra kapivasertib i intervensjonsarmen (AKT-post CDK4/6-populasjon). Kilde: AstraZeneca 93
Tabell 45: AIC- og BIC-verdier for de parametriske overlevelseskurvene tilpasset behandlingsvarighet-dataene fra fulvestrant i intervensjonsarmen (AKT-post CDK4/6-populasjon). Kilde: AstraZeneca 94
Tabell 46: AIC- og BIC-verdier for de parametriske overlevelseskurvene tilpasset behandlingsvarighet-dataene fra kapivasertib i intervensjonsarmen (MT-populasjon). Kilde: AstraZeneca 99
Tabell 47: AIC- og BIC-verdier for de parametriske overlevelseskurvene tilpasset behandlingsvarighet-dataene fra fulvestrant i komparatorarmen (MT-populasjon). Kilde: AstraZeneca 102
Tabell 48: AIC- og BIC-verdier for de parametriske overlevelseskurvene tilpasset behandlingsvarighet-dataene fra fulvestrant i intervensjonsarmen (MT-populasjon). Kilde: AstraZeneca 103
Tabell 49: AIC og BIC verdier for de parametriske overlevelsesmodellene tilpasset PFS kapivasertib + fulvestrant-dataene i CAPItello-291 studien. Kilde: AstraZeneca 108
Tabell 50: AIC og BIC verdier for de parametriske overlevelsesmodellene tilpasset PFS fulvestrant-dataene i CAPItello-291 studien. Kilde: AstraZeneca 109
Tabell 51: Estimater for progresjonsfri overlevelse fra CAPItello-291-studien (kapivasertib + fulvestrant og placebo + fulvestrant) for undergruppen. Kilde: AstraZeneca 109
Tabell 52: Estimert PFS for intervensjonsarmen og komparatorarmen. Kilde: AstraZeneca 109
Tabell 53: Estimater for progresjonsfri overlevelse fra CAPItello-291-studien (kapivasertib + fulvestrant og placebo + fulvestrant) for MT-populasjonen. Kilde: AstraZeneca 111
Tabell 54: Totale overlevelsesestimater fra CAPItello-291-studien (kapivasertib + fulvestrant og placebo + fulvestrant) for undergruppen. Kilde: AstraZeneca. 116
Tabell 55: Totale overlevelsesestimater fra CAPItello-291-studien (kapivasertib + fulvestrant og placebo + fulvestrant) for MT-populasjonen. Kilde: AstraZeneca. 118
Tabell 56: Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av AstraZeneca, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet 122

Tabell 57: Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av AstraZeneca, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til beskrivelse av hvordan kliniske data for livskvalitet har blitt implementert i helseøkonomisk modell 122
Tabell 58: Oppdaterte enhetskostnader (2025) for ressursbruk. Kilde: DRG/Helsedirektoratet, DMP og Lovdata (22) 123
Tabell 59: Oppdaterte kostnader ved behandling av uønskede hendelser. Kilde: DRG/Helsedirektoratet og DMP 124
Tabell 60: Oppdaterte enhetskostnader (2025) for pasientens tidsbruk og reise. Kilde: DMP 124
Tabell 61: Legemiddelkostnader for Piqray (alpelisib) i budsjettberegningene. Priser med maksimal AUP uten mva. Kilde: Legemiddelsøk. 124

Liste over figurer

Figur 1: Modell over de ulike sykdomsstadiene i modellen. (Kilde: AstraZeneca) 34
Figur 2: Behandlingsvarighet – tilpasning av den log-logistiske parametriske overlevelseskurven til KM-data for kapivasertib i undergruppen. (Kilde: AstraZeneca) 43
Figur 3: Behandlingsvarighet - tilpasning av den log-logistiske parametriske overlevelseskurven til KM-data for kapivasertib i MT-populasjonen (Kilde: AstraZeneca) 44
Figur 4: Behandlingsvarighet – tilpasning av den log-logistiske parametriske overlevelseskurven til KM-data for fulvestrant i komparatorarmen i undergruppen. (Kilde: AstraZeneca) 47
Figur 5: Behandlingsvarighet – tilpasning av den log-logistiske parametriske overlevelseskurven til KM-data for fulvestrant i komparatorarmen i MT-populasjonen. (Kilde: AstraZeneca) 48
Figur 6: Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse (PFS) for CDK4/6-undergruppe i CAPItello-291, vurdert av utprøver (kilde: AstraZeneca) 50
Figur 7: Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse (PFS) for MT-populasjon i CAPItello-291, vurdert av utprøver (kilde: AstraZeneca) 51
Figur 8: Log-normal tilpasning til PFS-dataene for undergruppen i begge behandlingsarmene. (Kilde: AstraZeneca) 52
Figur 9: Log-normal tilpasning til PFS-dataene for MT-populasjonen i begge behandlingsarmene. (Kilde: AstraZeneca) 53
Figur 10: Kaplan-Meier kurve for totaloverlevelse (OS) i CDK4/6-hemmer-undergruppen i CAPItello-291 (primært datakutt) (kilde: AstraZeneca) 55
Figur 11: Kaplan-Meier-kurve for totaloverlevelse (OS) i MT-populasjon i CAPItello-291 (kilde: AstraZeneca) 56
Figur 12: Avhengig gamma-tilpasning til OS-dataene for undergruppen i begge behandlingsarmene. Kilde: AstraZeneca 57
Figur 13: Avhengig gamma-tilpasning til OS-dataene for MT-populasjonen i begge behandlingsarmene. Kilde: AstraZeneca 58
Figur 14: Uavhengig log-logistisk tilpasning til OS-dataene for MT-populasjonen i begge behandlingsarmene 60
Figur 15: Kaplan-Meier kurve for totaloverlevelse (OS) i MT-populasjonen i CAPItello-291 (sekundært datakutt 15.04.24) kilde: AstraZeneca 61
Figur 16: Framskrivning av oppdaterte OS-data med eksponentiell i komparatorarmen og gamma i intervensjonsarmen 62
Figur 17: Tornadodiagram av enveis sensitivitetsanalyser basert på DMP sin hovedanalyse. 77
Figur 18: Parametriske tilpasninger for KM-data (svart, stiplet linje) i intervensjonsarmen for PFS i MT-populasjonen. Kilde: AstraZeneca 89
Figur 19: Parametriske tilpasninger for KM-data (svart, stiplet linje) i komparatorarmen for PFS i MT-populasjonen. Kilde: AstraZeneca 89
Figur 20: Parametriske tilpasninger for KM-data (svart, stiplet linje) i intervensjonsarmen for OS i MT-populasjonen. Kilde: AstraZeneca 90
Figur 21: Parametriske tilpasninger for KM-data (svart, stiplet linje) i komparatorarmen for OS i MT-populasjonen. Kilde: AstraZeneca 91
Figur 22: KM-data (svart stiplet linje) med alternativer for framskrivning av behandlingsvarighet for kapivasertib for undergruppen. Kilde: AstraZeneca 93
Figur 23: Behandlingsvarighet – tilpasning av den log-logistiske parametriske overlevelseskurven til KM-data for kun kapivasertib i AKT-post CDK4/6-populasjonen. Kilde: AstraZeneca 94
Figur 24: Behandlingsvarighet – tilpasning av den log-logistiske parametriske overlevelseskurven til KM-data for kun fulvestrant i AKT-post CDK4/6-populasjonen. Kilde: AstraZeneca 95

Figur 25: Log-kumulativt hasardplott [log(−log($SS(tt)$)) vs. log(t)] med lineære trendlinjer for kapivasertib og placebo for TTD for undergruppen. Kilde: AstraZeneca 95
Figur 26: TTD Schoenfeld residualplott for undergruppen, datakutt august 2022 (kapivasertib and placebo). Kilde: AstraZeneca 96
Figur 27: Glattede og uglattede hasardplots per arm for TTD for undergruppen. Kilde: AstraZeneca 97
Figur 28: TTD Quantile-Quantile-plot for AKT-post Cdk4/6-populasjonen ved datakutt (kapivasertib og placebo). Kilde: AstraZeneca 98
Figur 29: KM-data (svart stiplet linje) med alternativer for framskrivning av behandlingsvarighet for kapivasertib for MT-populasjonen. Kilde: AstraZeneca 99
Figur 30: Log-kumulativt hasardplott [log(−log($SS(tt)$)) vs. log(t)] med lineære trendlinjer for kapivasertib og placebo for TTD (MT-populasjonen). Kilde: AstraZeneca 100
Figur 31: TTD Schoenfeld residualplott for MT-populasjonen, datakutt august 2022 (kapivasertib and placebo). Kilde: AstraZeneca 100
Figur 32: Glattede og uglattede hasardplots for kapivasertib per arm for TTD for MT-populasjonen. Kilde: AstraZeneca 101
Figur 33: TTD Quantile-Quantile-plot for MT-populasjonen ved datakutt (kapivasertib og placebo). Kilde: AstraZeneca 102
Figur 34: Log-kumulativt hasardplott [log(−log($SS(tt)$)) vs. log(t)] med lineære trendlinjer for fulvestrant i begge behandlingsarmene for TTD (MT-populasjonen). Kilde: AstraZeneca 103
Figur 35: TTD Schoenfeld residualplott for MT-populasjonen, datakutt august 2022 (fulvestrant i begge behandlingsarmene). Kilde: AstraZeneca 104
Figur 36: Glattede og uglattede hasardplots for fulvestrant per arm for TTD for MT-populasjonen. Kilde: AstraZeneca 105
Figur 37: TTD Quantile-Quantile-plot for MT-populasjonen ved datakutt (fulvestrant i begge behandlingsarmene). Kilde: AstraZeneca 106
Figur 38: Parametriske tilpasninger for KM-data (svart, stiplet linje) i intervensjonsarmen for PFS i CDK4/6-hemmer-undergruppen. (Kilde: AstraZeneca)..... 107
Figur 39: Parametriske tilpasninger for KM-data (svart, stiplet linje) i komparatorarmen for PFS i CDK4/6-hemmer-undergruppen. (Kilde: AstraZeneca)..... 108
Figur 40: Glattet hasardplott for observer data fra den kliniske studien sammen med hasardfunksjon for alle de standardiserte parametriske funksjonene plottet i samme figur, for kapivasertib + fulvestrant for PFS (for CDK4/6-undergruppen). Kilde: AstraZeneca 110
Figur 41: Glattet hasardplott for observert data fra den kliniske studien sammen med hasardfunksjon for alle de standardiserte parametriske funksjonene plottet i samme figur, for placebo + fulvestrant for PFS (for CDK4/6-undergruppen). Kilde: AstraZeneca 110
Figur 42: CAPItello-291 PFS KM-kurver for MT-populasjonen. Kilde: AstraZeneca.....111
Figur 43: Log-kumulativt hasardplott med lineære trendlinjer for kapivasertib + fulvestrant og placebo + fulvestrant for PFS i MT-populasjonen. Kilde: AstraZeneca. 112
Figur 44: PFS Schoenfeld residualplott for MT-populasjonen. Kilde: AstraZeneca 112
Figur 45: Glattede og uglattede hasardplots per arm for PFS i MT-populasjonen. Kilde: AstraZeneca 113
Figur 46: CAPItello-291 OS KM-kurver for undergruppen. Kilde: AstraZeneca.....114
Figur 47: Parametriske tilpasninger for KM-data (svart, stiplet linje) i intervensjonsarmen for OS CDK4/6i-populasjonen. (Kilde: AstraZeneca) 115
Figur 48: Parametriske tilpasninger for KM-data (svart, stiplet linje) i komparatorarmen for OS CDK4/6i-populasjonen. (Kilde: AstraZeneca) 116
Figur 49: Log-kumulativt hasardplott med lineære trendlinjer for kapivasertib + fulvestrant og placebo + fulvestrant for OS i undergruppen. Kilde: AstraZeneca.....117
Figur 50: OS Schoenfeld residualplott for undergruppen. Kilde: AstraZeneca 117
Figur 51: CAPItello-291 OS KM-kurver for MT-populasjonen. Kilde: AstraZeneca. 118

Figur 52: Log-kumulativt hasardplott med lineære trendlinjer for kapivasertib + fulvestrant og placebo + fulvestrant for OS i MT-populasjonen. Kilde: AstraZeneca. 119
Figur 53: OS Schoenfeld residualplott for MT-populasjonen. Kilde: AstraZeneca 119
Figur 54: Uavhengig log-logistisk tilpasning for intervensjonsarmen og log-normal tilpasning for komparatorarmen til OS-dataene for MT-populasjonen i begge behandlingsarmene 120
Figur 55: Subgruppeanalyser gjennomført for MT-populasjonen 121
Figur 56: Kaplan-Meier kurve for totaloverlevelse (OS) i CDK4/6-hemmer-undergruppen i CAPItello-291 (sekundært datakutt 15.04.24). Kilde: AstraZeneca..... 129

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	**Dato/antall dager**
Tidspunkt for MT for legemiddelet	17-06-2024
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	18-03-2024
Dokumentasjon mottatt hos DMP	09-07-2024
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	07-10-2024
Saken tildelt saksutreder(e)	19-09-2024
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	08-10-2024
Rapport ferdigstilt	19-03-2025
Total tid hos DMP[1]	253 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	46 dager
Saksbehandlingstid hos DMP[2]	**207 dager**
Herunder[3]:	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	90 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	72 dager

[1] Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.
[2] Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma
[3] Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	
Navn	**Tilknytning**
Kjersti Tefre Davidsen	Helse Vest
Cathrine Bergquist Fosskaug	Helse Sør-Øst
Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). DMP er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten	

DMP		
Navn	**Rolle i metodevurderingen**	**Stillingstittel**
Lisbeth Damlien Nymoen	Utredningsleder	Seniorrådgiver
Liva Eline Husebø	Saksutreder	Rådgiver
Tale Voldseth	Saksutreder	Rådgiver
Anne Jorunn Stokka	Saksveileder	Seniorrådgiver
Beatriz Luís	Saksveileder	Seniorrådgiver
Ingrid Albert	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Hilde Røshol	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Elisabeth Bryn	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

Forkortelser

Forkortelse	Betydning
AIC	*Akaike information criterion* (Akaikes informasjonskriterium)
AKT/AKT1	Serintreoninkinasen AKT (finnes i tre isoformer 1, 2 og 3)
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
BIC	*Bayesian information criterion* (Bayesiansk informasjonskriterium)
CDK4/6	*Cyclin-dependent kinase 4/6* (Syklinavhengig kinase 4/6)
DCO	*Data cut-off* (Datakutt)
EPAR	*European Public Assessment Report*
ER	Østrogenreseptor
HER2	Human epidermal vekstfaktor reseptor 2
HR	Hormonreseptor
HRQoL	*Health Related Quality of Life* (helserelatert livskvalitet)
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
ITC	*Indirect treatment comparison* (indirekte sammenligning)
KM	Kaplan-Meier
MMRM	*Mixed effects repeated measures regression*
MVA	Merverdiavgift
MT	Markedsføringstillatelse
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PSM	*Partitioned survival model*
PTEN	Fosfatase- og tensinhomolog
QALY	Kvalitetsjustert leveår
RCT	*Randomized controlled trial* (Randomisert kontrollert studie)
TTD	*Time to treatment discontinuation* (Behandlingsvarighet)

1. Bakgrunn

1.1 Oversikt over oppdraget

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

1.1.1 Intervensjon

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder

Kapivasertib (Truqap)	
Indikasjon relevant for metodevurderingen	Kapivasertib er indisert i kombinasjon med fulvestrant til behandling av voksne med østrogenreseptor (ER)-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med én eller flere PIK3CA/AKT1/PTEN-forandringer etter tilbakefall eller progresjon under eller etter et endokrin-basert regime. AstraZeneca har begrenset sin grunnanalyse til å kun inkludere en undergruppe av godkjent populasjon som er tidligere behandlet med CDK4/6 hemmer som førstelinjebehandling ved lokalavansert eller metastatisk brystkreft. (se avsnitt 1.1.2 Oppdragsramme for beskrivelse av populasjoner)
Virkningsmekanisme	Kapivasertib er en potent, selektiv hemmer av kinaseaktiviteten til serintreoninkinasen AKT. AKT regulerer flere ulike celleprosesser og er blant annet viktig for cellevekst og celledeling. Overaktivering av AKT signalveien er viktig for kreftcellers evne til utvikling, til å metastasere og for å utvikle resistens mot legemidler. Slik overaktivering av AKT signalveien skyldes ofte genetiske forandringer (i PIK3CA/AKT1/PTEN), men kan også komme av aktivering fra andre signalveier. Ved å hemme AKT reduserer kapivasertib vekst av kreftceller, inkludert brystkreftcellelinjer med og uten PIK3CA- eller AKT1-forandringer eller PTEN-forandringer.
Dosering ved relevant indikasjon	Kapivasertib tabletter 400 mg, 2 ganger daglig i 4 dager etterfulgt av 3 dager uten behandling hver uke i 28-dagers behandlingssyklus i kombinasjon med fulvestrant intramuskulær injeksjon 500 mg på dag 1 og 15 i syklus 1 og deretter på dag 1 i hver 28-dagers syklus. Behandling til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

1.1.2 Oppdragsramme

Tabell 2 oppsummerer bestillingen og rammen for metodevurderingen. Metoden er et nytt virkestoff og fikk markedsføringstillatelse 17.06.24. Bestillingen er i samsvar med godkjent indikasjon. Markedsføringstillatelsen gjelder en undergruppe av studiepopulasjonen med én eller flere genetiske forandringer i PIK3CA/AKT1/PTEN.

Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen

Oversikt over oppdragsrammen		
Bestilling	ID2024_010 En metodevurdering med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse) gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter, av kapivasertib (Truqap) i kombinasjon med fulvestrant til behandling av voksne med østrogenreseptor (ER)-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med én eller flere PIK3CA/AKT1/PTEN-forandringer etter tilbakefall eller progresjon under eller etter et endokrin-basert regime.	
Analysetype(r)	Kostnad-per-QALY og budsjettkonsekvensanalyse for kapivasertib med fulvestrant som komparator, og en forenklet kostnadssammenligning mellom kapivasertib og alpelisib som komparator	
PICO		
	Beskrivelse	**Kapittel for utredning**
Populasjon	Pasienter med ER-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med én eller flere PIK3CA/AKT1/PTEN-forandringer etter tilbakefall eller progresjon under eller etter et endokrin-basert regime	3.3
Intervensjon	Kapivasertib i kombinasjon med fulvestrant	0
Komparatorer	Fulvestrant monoterapi Alpelisib i kombinasjon med fulvestrant	3.5 5
Utfallsmål	PFS, OS, EQ-5D (QALYs), uønskede hendelser (AE), ressursbruk	3.6

Innsendt dokumentasjon fra AstraZeneca baserer seg på den randomiserte, kontrollerte, blindede fase 3-studien CAPItello-291. DMP vurderer at innsendt dokumentasjon og studiedata er av god kvalitet og egnet for en kostnad-per-QALY analyse. AstraZenecas har i sin grunnanalyse valgt å kun inkludere en undergruppe av populasjonen DMP har inkludert i sin hovedanalyse. Tabell 3 viser en oversikt over de pasientpopulasjonene fra CAPItello-291 som omtales i rapporten. DMP understreker at *MT-populasjon* er en undergruppe av *total studiepopulasjon*, og *undergruppen* er en undergruppe av *MT-populasjonen*.

Tabell 3 Oversikt over pasientpopulasjoner som omtales i denne metodevurderingen

Kortnavn på populasjonen som brukes i rapporten	**Hvilke pasienter inngår i populasjonen**	**Antall inkluderte pasienter i CAPItello-291 per populasjon**
Total studiepopulasjon	voksne pasienter med østrogenreseptor (ER)-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft etter tilbakefall eller progresjon under eller etter et endokrin-basert regime	n=708
MT-populasjon	voksne pasienter med østrogenreseptor (ER)-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med én eller flere **PIK3CA/AKT1/PTEN-forandringer** etter tilbakefall eller progresjon under eller etter et endokrin-basert regime	n=289
Undergruppen	voksne pasienter med østrogenreseptor (ER)-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med én eller flere **PIK3CA/AKT1/PTEN-forandringer** etter tilbakefall eller progresjon under eller **etter behandling med CDK4/6 hemmer**	n=208

Som beskrevet over har AstraZeneca begrenset sin grunnanalyse til å kun inkludere en undergruppe av MT-populasjonen som har fått CDK4/6-hemmer som førstelinjebehandling ved lokalavansert eller

metastatisk brystkreft (undergruppen). DMP mener det er relevant å gjennomføre den helseøkonomiske analysen på hele populasjonen som omfattes av den godkjente indikasjonen (MT-populasjonen, utredet i Kapittel 3.3.4). Metodevurderingen er derfor gjennomført i tråd med bestillingen og MT-populasjonen er lagt til grunn i DMPs hovedanalyse. I tillegg presenteres en scenarioanalyse av undergruppen.

I CAPItello-291 var fulvestrant monoterapi komparator, og AstraZeneca har valgt å bruke samme komparator i sin grunnanalyse (Kapittel 3.5). DMP støtter valg av komparator, men anser i tillegg alpelisib i kombinasjon med fulvestrant som en relevant komparator i denne metodevurderingen (Kapittel 1.3). Alpelisib inngår ikke som komparator i AstraZenecas helseøkonomiske analyse. Alpelisib som komparator utredes i Kapittel 5, i tillegg til at det presenteres en kostnadssammenligning hvor legemiddelkostnaden for ett års behandling alpelisib sammenlignes med legemiddelkostnaden for ett års behandling kapivasertib.

1.2 Hormonreseptor (HR)-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft

Brystkreft er ondartede forandringer som oppstår i brystkjertelvevet og den vanligste kreftformen blant kvinner i Norge. I 2023 ble 4 076 kvinner og 35 menn diagnostisert med brystkreft for første gang (1). Sykdommen rammer først og fremst kvinner over 50 år og median alder ved diagnosetidspunkt er 62 år (2, 3). Brystkreft er en heterogen sykdom og karakteriseres ved et svært variert forløp; fra raskt voksende tumorer med tidlig fjernmetastasering, til langsomt voksende tumorer som holder seg til brystkjertelen uten å metastasere. Lokalavansert og inoperabel/metastatisk brystkreft er de mest avanserte formene, og tilsvarer i hovedsak kreft i stadium III og IV. Ved metastatisk kreft har kreften spredt seg til andre deler av kroppen, som oftest lunger, lever, hjerne og skjelett. Det finnes ingen kurativ behandling ved metastatisk brystkreft og fem års relativ overlevelse for pasienter med fjernspredning var 41,8 % i perioden 2019–2023 (3). I denne perioden og i årene etterpå, har imidlertid flere nye typer legemidler blitt tatt i bruk for denne gruppen, noe som har ført til bedre prognoser. Dersom man ser på alle diagnostiserte brystkrefttilfeller uavhengig av stadium var 92,7 % fortsatt i live etter fem år og 87,8 % fortsatt i live etter 10 år basert på tall fra 2019-2023 (3).

HR-positiv, HER2-negativ brystkreft
Brystkreft kan kategoriseres i forskjellige subtyper basert på ulike kombinasjoner og uttrykk av hormonreseptor (HR) og human epidermal vekstfaktor reseptor 2 (HER2) på celleoverflaten. Alle nye tilfeller av brystkreft undersøkes i dag for overuttrykk av disse biomarkørene som vil gi informasjon om sykdommen og styre valg av behandling. Omtrent 75 % av alle brystkreftpasienter er HR-positive/HER2-negative (2, 3).

For å bestemme HR-status undersøkes både østrogenreseptor (ER) og progesteronreseptor (PR). Pasienter som defineres som HR-positive kan ha overuttrykk av kun østrogenreseptor (ER) eller både østrogenreseptor (ER) og progesteronreseptor (PR) (4). I indikasjonsordlyd for kapivasertib angis ER-positive, HER2-negative pasienter som aktuell pasientpopulasjon. For alle praktiske formål, inkludert behandlingsvalg, behandles ER-positive og HR-positive brystkreftpasienter likt, derfor brukes HR-positiv-begrepet videre i denne metodevurderingen.

Genetiske forandringer i PIK3CA, AKT1 og PTEN
PI3K/AKT-signalveien er en viktig signalvei som regulerer flere ulike celleprosesser, og er blant annet viktig for cellevekst og celledeling. Overaktivering av PI3K/AKT-signalveien bidrar til at kreftceller kan vokse, metastasere og utvikle resistens mot legemidler. Slik overaktivering av PI3K/AKT-signalveien skyldes ofte genetiske forandringer i PIK3CA/AKT1/PTEN (4, 5). PIK3CA er den vanligste av disse genetiske forandringene og forekommer anslagvis hos 30-40 % av pasientene med HR-positiv, HER2-negativ

brystkreft (6-8). Ifølge de medisinske fagekspertene som er rekruttert til oppdraget, samt resultater fra CAPItello-291 forekommer genetiske forandringer i AKT1/PTEN hos 10-20 % av pasienter med HR-positiv, HER2-negativ brystkreft (7). Effektiv og sikker bestemmelse av de aktuelle genetiske forandringene er avgjørende for å kunne tilby riktig behandling til riktig pasient.

Testing for genetisk forandring i PIK3CA, AKT1 og PTEN
Testing for forandring i PIK3CA er allerede innført som rutine for de pasientene som anses aktuelle for behandling med alpelisib. De rekrutterte medisinske fagekspertene mener at muligheten for utvidet testing er tilgjengelig ved de fleste norske sykehus dersom det blir aktuelt å innføre testing for å bestemme genetiske forandringer i AKT1/PTEN i tillegg til PIK3CA.

1.3 Behandling av hormonreseptor (HR)-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med genetisk forandring i en eller flere av PIK3CA/AKT1/PTEN i norsk klinisk praksis

Pasientpopulasjonen aktuell for denne metodevurderingen er pasienter med HR-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med forandring i en eller flere av PIK3CA/AKT1/PTEN, omtalt som aktuell pasientpopulasjon (populasjonen omfatter pasienter som tilsvarer MT-populasjonen i CAPItello-291, Tabell 3). Under beskrives behandlingen som er aktuell for denne pasientpopulasjonen.

Førstelinjebehandling
Ifølge norske behandlingsretningslinjer (5) og de rekrutterte medisinske fagekspertene er CDK4/6-hemmer i kombinasjon med endokrin behandling foretrukket førstelinjebehandling for den aktuelle pasientpopulasjonen. Fagekspertene oppgir at den vanligste årsaken til at norske pasienter unntaksvis ikke tilbys CDK4/6-hemmer som førstelinjebehandling i metastatisk setting er at de vurderes til å ikke tåle behandlingen (f.eks. for lav funksjonsklasse, dårlig allmenntilstand). I følge årsrapport 2023 fra nasjonalt kvalitetsregister for brystkreft ble 71,4 % av pasientene som debuterer med stadium IV HR-positiv/HER2-negativ brystkreft behandlet med CDK4/6-hemmer ved norske sykehus i 2023 (3). Pasienter med tilbakefall og spredning av tidligere brystkreft er ekskludert i dette datamaterialet, men tallene gir likevel en indikasjon på bruken av CDK4/6-hemmere i norske sykehus. De medisinske fagekspertene mener at dersom en pasient vurderes til ikke å tåle CDK4/6-hemmer som førstelinjebehandling vil pasienten trolig heller ikke tåle kombinasjonsbehandling som andrelinjebehandling.

Andrelinjebehandling
I norske behandlingsretningslinjer oppgis flere ulike behandlingsalternativer for andrelinjebehandling til den aktuelle pasientpopulasjonen (5). De medisinske fagekspertene som er rekruttert til oppdraget, oppgir at aromatasehemmer (AI) eller fulvestrant i kombinasjon med everolimus er godkjent behandling for denne pasientpopulasjonen, men er lite brukt i norsk klinisk praksis grunnet toksisitet. Alpelisib i kombinasjon med AI brukes ikke i norsk klinisk praksis ettersom denne kombinasjonen ikke er omfattet av godkjent MT og heller ikke er innført. I tråd med de norske behandlingsretningslinjene gis det ikke ulik behandling til pasienter med metastatisk brystkreft basert på menopausalstatus (5). Alpelisib i kombinasjon med fulvestrant eller fulvestrant i monoterapi er de behandlingsalternativene som benyttes i størst grad til den aktuelle pasientpopulasjonen i norsk klinisk praksis.

Alpelisib
Alpelisib er en fosfatidylinostiol 3-kinase (Pi3K)-hemmer som er innført i følgende godkjente indikasjon: *i kombinasjon med fulvestrant til behandling av postmenopausale kvinner, samt menn, med hormonreseptor (HR)-positiv, human epidermal vekstfaktorreseptor 2 (HER2)-negativ lokalavansert eller*

metastatisk brystkreft med en PIK3CA-forandring etter sykdomsprogresjon etter endokrin behandling som monoterapi.

De medisinske fagekspertene beskriver at alpelisib i kombinasjon med fulvestrant er en etablert del av andrelinjebehandling for metastatisk sykdom til den andelen av den aktuelle pasientpopulasjonen som har genetisk forandring i PIK3CA. Ifølge de medisinske fagekspertene er det lite trolig at pasienter som har for lav funksjonsklasse for å motta CDK4/6-hemmer som førstelinjebehandling, tilbys alpelisib i kombinasjon med fulvestrant som andrelinjebehandling. I praksis tilbys dermed alpelisib i kombinasjon med fulvestrant som andrelinjebehandling til pasienter som i førstelinje metastatisk sykdom er blitt behandlet med CDK4/6-hemmer i kombinasjon med endokrin behandling, selv om dette ikke er helt i tråd med indikasjonsordlyd og beslutning om innført bruk.

Ifølge de medisinske fagekspertene er alpelisib forbundet med høy bivirkningsbelastning og tilbys derfor kun til pasienter med god funksjonsklasse.

Fulvestrant
Fulvestrant er et antiøstrogen som har følgende godkjente indikasjon: *til behandling av postmenopausale kvinner med østrogenreseptorpositiv, lokalavansert eller metastatisk brystkreft:*

- *som ikke tidligere er behandlet med endokrinterapi, eller*
- *ved tilbakefall under eller etter adjuvant antiøstrogenbehandling, eller ved sykdomsprogresjon under behandling med antiøstrogen*

Fulvestrant brukes enten som monoterapi eller i kombinasjon med annen behandling og er en etablert del av både første- og andrelinjebehandlingen for metastatisk setting i norsk klinisk praksis (5). I dette avsnittet omtales bruken av fulvestrant monoterapi.

Ifølge de medisinske fagekspertene er fulvestrant monoterapi per i dag den mest relevante andrelinjebehandlingen til pasienter med genetisk forandring i AKT1/PTEN. Videre anses fulvestrant monoterapi også som det mest relevante behandlingsalternativet til pasienter med PIK3CA-forandringer som har for dårlig funksjonsklasse til å tåle behandling med alpelisib som andrelinjebehandling.

De medisinske fagekspertene oppgir at fulvestrant i monoterapi erfaringsmessig har kortvarig effekt, men behandlingen har lav toksisitet og benyttes dermed til pasienter som ikke tåler annen behandling.

Fordeling av aktuell pasientpopulasjon mellom behandlingsalternativer
Basert på forekomsten av genetiske forandringer hos pasienter inkludert i CAPItello-291-studien (7) (Tabell 7), samt innspill fra de medisinske fagekspertene, vil den aktuelle pasientpopulasjonen (pasientpopulasjonen som omfattes av godkjent indikasjon for kapivasertib) fordele seg mellom de ulike behandlingsalternativene for andrelinjebehandling på følgende måte:

- Pasienter med genetisk forandring i AKT1 eller PTEN, utgjør anslagsvis 24 % av den aktuelle pasientpopulasjonen.
    - Disse pasientene tilbys fulvestrant monoterapi.
- Pasienter med genetisk forandring i PIK3CA, utgjør anslagsvis 76 % av den aktuelle pasientpopulasjonen.
    - Anslagsvis 50-70 % av pasientene med genetisk forandring i PIK3CA har god nok funksjonsklasse til å kunne tilbys alpelisib. Dette vil si at alpelisib kan tilbys anslagsvis 40-50 % av den aktuelle pasientpopulasjonen.
    - Som følge av overnevnte punkt har 30-50% av pasientene med genetisk forandring i PIK3CA for dårlig funksjonsklasse til å kunne tilbys alpelisib. Disse pasientene utgjør anslagsvis 20-38 % av den aktuelle pasientpopulasjonen og tilbys fulvestrant monoterapi.

Tredjelinjebehandling
I henhold til norske behandlingsretningslinjer tilbys behandling som ikke er forsøkt i tidligere linjer i metastatisk setting som tredjelinjebehandling (5). Handlingsprogrammet skisserer kjemoterapi, aromatasehemmer og noe målrettet behandling (5).

1.4 Forventet plassering av kapivasertib i behandlingsalgoritmen

Kapivasertib er indisert i kombinasjon med fulvestrant til bruk etter sykdomsprogresjon under eller etter et endokrin-basert regime til voksne med HR-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft. Dette kan være aktuelt for:

- Pasienter i aktuell pasientpopulasjon med genetisk forandring kun i AKT1 eller PTEN har per i dag kun fulvestrant monoterapi som aktuell andrelinjebehandling.
    - Det er forventet at kapivasertib vil være et behandlingsalternativ for denne pasientgruppen og fortrenge fulvestrant monoterapi.
- Pasienter i aktuell pasientpopulasjon med genetisk forandring i PIK3CA faller per i dag inn under godkjent indikasjon for alpelisib. De medisinske fagekspertene oppgir at alpelisib har en bedre effekt sammenlignet med fulvestrant monoterapi, men en utfordrende bivirkningsprofil. Det er derfor kun pasienter med god funksjonsklasse tilbys alpelisib i norsk klinisk praksis per i dag.
    - Det er derfor forventet at kapivasertib kan være et behandlingsalternativ til denne pasientgruppen, men det er usikkerhet knyttet til i hvilken grad kapivasertib vil fortrenge alpelisib.
    - Pasienter som anses å ha for lav funksjonsklasse for å bruke alpelisib behandles per i dag med fulvestrant monoterapi. De medisinske fagekspertene DMP er usikre på om pasienter som anses for å ha for lav funksjonsklasse for å tåle alpelisib vil tåle å bli behandlet med kapivasertib. Det er altså knyttet usikkerhet til om kapivasertib kan benyttes eller om fulvestrant er det mest aktuelle behandlingsalternativ for denne pasientgruppen.
- Slik behandlingslinjene er organisert i norsk klinisk praksis per i dag får pasientene i aktuell pasientpopulasjon fortrinnsvis CDK4/6-hemmer som førstelinjebehandling i metastatisk setting. Behandlingsretningslinjene for brystkreft er imidlertid i stadig endring grunnet ny forskning og hva som innføres i Nye metoder:
    - Nylig ble en CDK4/6-hemmer metodevurdert og besluttet innført for bruk i adjuvant setting (ID2021_038). De medisinske fagekspertene ser for seg at det blir en mulighet for at man kan tilby pasienter CDK4/6-hemmer på nytt som førstelinjebehandling i metastatisk setting, dersom pasienten har hatt et visst progresjonsfritt intervall etter behandling med CDK4/6-hemmer i adjuvant setting. Fagekspertene antar at det etter hvert vil komme nye retningslinjer for CDK4/6-hemmer behandling som legger til grunn at pasienten må ha vært progresjonsfri i et gitt antall måneder etter avsluttet behandling, før ny behandling kan initieres (slik retningslinjene er for kjemoterapi per i dag). For pasienter med rask progresjon etter behandling med CDK4/6-hemmer i adjuvant setting hvor det ikke er aktuelt med rebehandling kan dette imidlertid bety at nåværende andrelinjebehandling i metastatisk setting vil flyttes frem.
    - Nylig avdekket en nederlandsk forskningsgruppe at det kan være kostnadsbesparende å flytte CDK4/6-hemmer-behandling til andrelinje i metastatisk setting uten at dette påvirker prognosene for pasientgruppen (9). I et slik tilfelle vil nåværende andrelinjebehandling potensielt flyttes frem.
    - DMP understreker at behandlingsretningslinjene for brystkreft er dynamiske og antar at det vil skje endringer i behandlingslinjene basert på fremtidige innføringer av nye behandlinger.

DMPs konklusjon om komparator
DMP mener at både fulvestrant monoterapi og alpelisib i kombinasjon med fulvestrant er relevante komparatorer for metodevurderingen.
Fulvestrant monoterapi er komparator i den helseøkonomiske analysen og diskuteres i Kapittel 3, mens alpelisib diskuteres i Kapittel 5.

2. Klinisk evidensgrunnlag

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier

AstraZeneca har gjennomført systematisk litteratursøk i relevante databaser (siste søk oppdatert 07.02.24), og identifisert SOLAR-1 (Tabell 5) som en relevant sammenligningsstudie for alpelisib som komparator gjennom søket. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er tilstrekkelig dokumentert, DMP har imidlertid ikke vurdert litteratursøket inngående.

Det er også gjennomført et systematisk litteratursøk for HRQoL, DMP har ikke vurdert dette søket inngående ettersom livskvalitetsdata fra CAPItello-291-studien er vurdert som relevante og benyttet i den helseøkonomiske modellen.

2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier

CAPItello-291 som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen for kapivasertib er en randomisert, kontrollert, blindet fase 3-studie vurdert av EMA (Tabell 4). Studien er relevant for denne metodevurderingen.

Tabell 4. Oversikt over CAPItello-291 (Kilde: AstraZeneca og (7))

CAPItello-291	
Studie ID	NCT04305496
Design	Randomisert, kontrollert, dobbel blindet fase 3 studie
Studielokasjon	Global

Populasjon	Voksne med HR-positiv, HER2-negativ lokalavansert (inoperabel) eller metastatisk brystkreft med tilbakefall eller progresjon under eller etter aromatasehemmer (AI) regime (med eller uten CDK4/6 hemmer).
	
	N = 708 total studiepopulasjon
	N = 289 med PIK3CA/AKT1/PTEN genetiske forandringer (MT-populasjon)
	AstraZenecas grunnanalyse inkluderer en undergruppe av MT-populasjonen (definert i studieprotokollen som undergruppe for utforskende analyser) (n=208)
	
	<u>Viktige inklusjonskriterier</u>
	• Kvinner pre- eller postmenopausale og menn
	• ECOG 0-1
	• Tidligere behandlet med AI, enten i monoterapi eller i kombinasjonsbehandling, og ha:
	  • Radiologiske holdepunkter for tilbakefall eller progresjon under eller <12 måneder etter avsluttet (neo)adjuvant behandling med AI, ELLER
	  • Radiologiske holdepunkter for progresjon under AI behandling gitt i behandlingslinje for lokalavansert eller metastatisk brystkreft (trenger ikke være siste forsøkte behandling)

	Viktige eksklusjonskriterier • Mer enn to tidligere linjer med endokrinbehandling for lokalavansert (inoperabel) eller metastatisk sykdom • Mer enn en linje med kjemoterapi for lokalavansert (inoperabel) eller metastatisk sykdom • Tidligere behandling med AKT, PI3K og mTOR hemmere, fulvestrant og/eller andre selektive østrogen-reseptor-degraderere (SERD) • Diabetes mellitus type 1 eller Diabetes mellitus type 2 som trenger behandling med insulin, og/eller HbA1c > 8,0 % (63,9 mmol/mol) Randomiseringen ble stratifisert basert på tilstedeværelse av levermetastaser (ja kontra nei), tidligere bruk av CDK4/6 hemmer (ja kontra nei), og geografisk region (region 1, 2 eller 3). Genetiske forandringer i PIK3CA/AKT1/PTEN ble fastslått etter randomisering.
Intervensjon	Kapivasertib tabletter 400 mg, 2 ganger daglig i 4 dager etterfulgt av 3 dager uten behandling hver uke i 28-dagers behandlingssyklus i kombinasjon med fulvestrant intramuskulær injeksjon 500 mg på dag 1 og 15 i syklus 1 og deretter på dag 1 i hver 28-dagers syklus. Behandling til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.
Komparator	Placebo tabletter 2 ganger daglig i 4 dager etterfulgt av 3 dager uten behandling hver uke i 28-dagers behandlingssyklus i kombinasjon med fulvestrant intramuskulær injeksjon 500 mg på dag 1 og 15 i syklus 1 og deretter på dag 1 i hver 28-dagers syklus. Behandling til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.
Primært endepunkt	Progresjonsfri overlevelse (PFS, utprøver vurdert) i total studiepopulasjon og MT-populasjon.
Viktige sekundære endepunkter	Totaloverlevelse (OS); i total studiepopulasjon og MT-populasjon Progresjonsfri overlevelse til 2.progresjon (PFS2), varighet av respons (DoR), objektiv respons rate (ORR), klinisk nytte ratio (CBR) Uønskede hendelser Helserelatert livskvalitet, målt med det kreftspesifikke instrumentet EORTC QLQ-C30(European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire) og EQ-5D-5L-spørreskjema.
Observasjonstid	Median oppfølgingstid: Total studiepopulasjon: 13,0 måneder i intervensjonsarmen og 12,7 måneder i komparatorarmen MT-populasjon: 14,4 måneder i intervensjonsarmen og 13,8 måneder i komparatorarmen
Datakutt	Datakutt til primæranalyse: 15. august 2022. Datakutt 2 interim-analyse av OS: april 2024[1] Endelig analyse av OS forventet i mai 2025
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja, denne studien ligger til grunn som pivotalstudie

[1] DMP har mottatt oppdaterte OS data fra datakutt 2, april 2024. Disse dataene inngår ikke i den helseøkonomiske modellen, men DMP redegjør for de oppdaterte OS dataene i Kapittel 3.6.

Som beskrevet i Kapittel 1.3 er alpelisib i kombinasjon med fulvestrant også en relevant komparator. Studien som lå til grunn for markedsføringstillatelse og metodevurdering av alpelisib (Piqray), SOLAR-1 presenteres i Tabell 5.

Tabell 5 Oversikt over SOLAR-1 studien (Kilde: (10, 11))

SOLAR-1	
Studie ID	NCT02437318
Design	Randomisert, kontrollert, dobbel blindet fase 3 studie
Studielokasjon	Global
Populasjon	Voksne med HR-positiv, HER2-negativ avansert brystkreft, aktuelle for videre endokrin behandling etter tilbakefall eller progresjon under eller etter behandling med aromatasehemmer. N= 572 total pasientpopulasjon N= 341 pasientpopulasjon med PIK3CA-forandring N= 231 pasientpopulasjon uten PIK3CA-forandring <u>Viktige inklusjonskriterier</u> - Kvinner postmenopausale og menn - ECOG 0-1 - Tidligere behandlet med aromatasehemmer i neoadjuvant/ adjuvant setting eller for avansert sykdom. - Bekreftet status for PIK3CA (med eller uten forandringer) <u>Viktige eksklusjonskriterier:</u> - Tidligere kjemoterapi for avansert sykdom, tidligere behandling med fulvestrant eller PIK3-, AKT- eller mTOR-hemmer - Diabetes mellitus type 1 eller ukontrollert diabetes type 2 Total studiepopulasjon ble delt i to kohorter før randomisering basert på PIK3CA forandringsstatus i vev. Randomiseringen ble stratifisert etter tilstedeværelse av lunge- eller levermetastaser (ja kontra nei) og tidligere behandling med CDK4/6-hemmer (ja kontra nei).
Intervensjon	Alpelisib (Piqray) tablett 300 mg 1 gang daglig i kombinasjon med fulvestrant intramuskulær injeksjon 500 mg på dag 1 og 15 i syklus 1 og deretter på dag 1 i hver 28-dagers syklus. Behandling til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.
Komparator	Placebo tablett 1 gang daglig i kombinasjon med fulvestrant intramuskulær injeksjon 500 mg på dag 1 og 15 i syklus 1 og deretter på dag 1 i hver 28-dagers syklus. Behandling til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.
Primært endepunkt	Progresjonsfri overlevelse (PFS, utprøver vurdert) i PIK3CA-mutert kohort.
Viktige sekundære endepunkter	Totaloverlevelse (OS) i PIK3CA-mutert kohort PFS og OS i kohort uten PIK3CA-forandring Uønskede hendelser
Observasjonstid	Median oppfølgingstid i primæranalysen: 20 måneder Median oppfølgingstid ved datakutt 2: 35,6 måneder
Datakutt	Datakutt til primæranalyse: 12. juni 2018 Datakutt 2 interim-analyse av OS: 30. september 2019 Endelig analyse av OS forventet i Q3 2025

DMPs vurdering
CAPItello-291 ligger til grunn for markedsføringstillatelsen av kapivasertib, og er en randomisert fase 3 studie vurdert av EMA. Fulvestrant i monoterapi som var komparator i studien er relevant for deler av den aktuelle pasientpopulasjonen. DMP vurderer at data fra CAPItello-291 kan være egnet som dokumentasjonsgrunnlag for å gjøre en helseøkonomisk analyse med fulvestrant i monoterapi som komparator. Studiens overførbarhet til norske forhold vurderes i Kapittel 3.

De rekrutterte medisinske fagekspertene har spilt inn at alpelisib i kombinasjon med fulvestrant også er en relevant komparator i norsk klinisk praksis. AstraZeneca vurderer ikke de tilgjengelige studiene, SOLAR-1 (Tabell 5) og CAPItello-291 (Tabell 4), som egnet for å gjøre en indirekte sammenligning (ITC) av alpelisib og kapivasertib. DMP er enig i AstraZeneca sin vurdering, dette er drøftet i Kapittel 5. DMP presenterer en kostnadssammenligning hvor kapivasertib i kombinasjon med fulvestrant sammenlignes med alpelisib i kombinasjon med fulvestrant i Kapittel 6.2.1.

I CAPItello-291 ble utvalgsstørrelsen beregnet for å ha nok styrke til å avdekke forskjeller i progresjonsfri overlevelse (PFS) og totaloverlevelse (OS) i total studiepopulasjon, dermed ble 708 pasienter inkludert og randomisert. Kapivasertib fikk innvilget markedsføringstillatelse kun til pasienter med genetiske forandringer i PIK3CA/AKT1/PTEN (n=289), og det er viktig å påpeke at pasientene først ble testet for genetiske forandringer etter randomisering, noe som kan ha ført til skjevheter mellom de to studiearmene. I CAPItello-291 ble randomiseringen stratifisert blant annet på bakgrunn av om pasientene tidligere hadde mottatt behandling med CDK4/6-hemmer. Seleksjonen av MT-undergruppen kan imidlertid ha ført til at variabler det i utgangspunktet var stratifisert for i studiens randomisering ikke lenger er jevnt fordelt mellom studiearmene. Dette utfordrer den interne validiteten av studien og det kan ikke utelukkes at det kan ha påvirket det relative effektestimatet, se Kapittel 3.3.4 for en mer inngående drøfting.

3. Analysemetode og PICO

3.1 Problemstilling

For å estimere kostnadseffektiviteten av kapivasertib har AstraZeneca levert en kostnad-per-QALY-analyse. I AstraZeneca sin grunnanalyse sammenlignes kapivasertib i kombinasjon med fulvestrant mot fulvestrant monoterapi til behandling av pasienter med HR-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med én eller flere PIK3CA/AKT1/PTEN-forandringer etter tilbakefall eller progresjon under eller etter behandling med CDK4/6-hemmer. I tillegg inkluderer modellen mulighet for å velge en analyse av MT-populasjonen. De ulike populasjonene er beskrevet i Tabell 3.

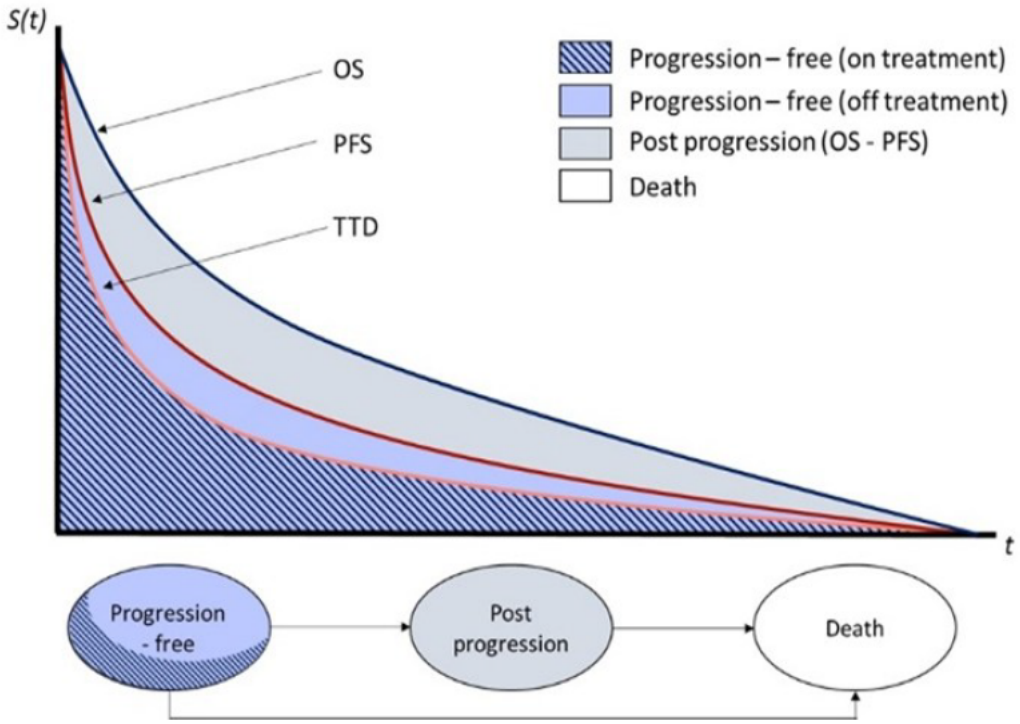
Resultatene fra analysen skal belyse prioriteringskriteriene nytte og ressursbruk, og ligger til grunn i beregningen av alvorlighet av HR-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft.

3.2 Helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske analysen er en modell av typen *partitioned survival model* (PSM). Modellen (se Figur 1) består av tre helsetilstander som representerer ulike sykdomsstadier:

- *Progression-free (*Progresjonsfri sykdom*)*: I dette stadiet har pasienten stabil sykdom uten aktiv sykdomsprogresjon og får behandling med enten kapivasertib i kombinasjon med fulvestrant eller fulvestrant i monoterapi. Alle pasientene starter i denne helsetilstanden.
- *Post progression* (Progrediert sykdom): I dette stadiet har pasienten radiologisk bekreftet progrediert sykdom.
- *Death (*Død*)*: Et absorberende stadium hvor pasienten dør uavhengig av årsak.

Figur 1: Modell over de ulike sykdomsstadiene i modellen. (Kilde: AstraZeneca)



OS: Overall survival, PFS: Progression free survival, TTD: Time to treatment discontinuation

Tabell 6. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen

Tema	Beskrivelse
Modelltype	*Partitioned survival model*
Halvsykluskorrigering	Ja
Sykluslengde	1 måned (30,44 dager)
Diskonteringsrate	4 % for både helsegevinster og kostnader gjennom hele modellens tidshorisont
Perspektiv	Begrenset helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	20 år

I den helseøkonomiske modellen inngår effektdata fra CAPItello-291-studien, og det kan velges mellom å benytte dataene for pasienter i undergruppen eller for MT-populasjonen. Behandlingsvarighet og de kliniske effektdataene for PFS er framskrevet med parametriske forløpsdatakurver uavhengig av hverandre, og OS er framskrevet med parametriske forløpsdatakurver avhengig av hverandre for å estimere relevante kostnader og andel pasienter i helsestadiene progresjonsfri overlevelse, progrediert sykdom, og død gjennom modellens tidshorisont.

Følgende parametriske kurver er tilgjengelig i modellen: eksponentiell, Weibull, log-normal, log-logistisk, gamma, generalisert gamma, Gompertz.

AstraZeneca sin generelle metode for vurdering av parametrisk kurvetilpasning av forløpsdata til Kaplan-Meierdataene fra CAPItello-291 sett opp mot DMPs retningslinjer, er vist i Appendiks 3.

DMPs vurdering
Modellstrukturen er godt beskrevet i innsendt dokumentasjon fra AstraZeneca. Modellen i Excel er relativt oversiktlig, og vurderes som fleksibel og transparent. DMP har mulighet til å gjøre endringer og valideringer i modellen. AstraZeneca har levert en modell hvor analyseperspektivet er begrenset helsetjenesteperspektiv. Dette er ikke i tråd med DMP sine retningslinjer, hvor det skal brukes et utvidet helsetjenesteperspektiv. I DMPs hovedanalyse vil det derfor brukes et utvidet helsetjenesteperspektiv. Ressursbruken som inkluderes ved å bruke et utvidet helsetjenesteperspektiv er redegjort for i Kapittel 3.7.6.

Diskonteringsraten og halvsykluskorrigering i modellen er i tråd med DMP sine retningslinjer. Flere tidligere metodevurderinger fra DMP knyttet til metastatisk brystkreft har benyttet en tidshorisont på 20 år, hvilket AstraZeneca også har gjort i innlevert modell for kapivasertib, og tidshorisonten anses som relevant for den aktuelle pasientgruppen.

I tråd med DMP sine retningslinjer har AstraZeneca levert den nødvendige dokumentasjonen for å vurdere parametrisk kurvetilpasning til Kaplan-Meierdataene. I AstraZenecas opprinnelige innsending var det kun inkludert antakelser for undergruppen, men AstraZeneca har på forespørsel fra DMP også levert antakelser for MT-populasjonen.

DMPs konklusjon om helseøkonomisk modell
DMP vurderer at den innsendte helseøkonomiske modellen er godt egnet til å beskrive sykdoms- og behandlingsforløpet, med hensikt å belyse kostnadseffektiviteten av kapivasertib gitt i kombinasjon med fulvestrant sammenlignet med fulvestrant monoterapi, for pasienter med HR-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med én eller flere PIK3CA/AKT1/PTEN-forandringer.

Analyseperspektivet endres til et utvidet helsetjenesteperspektiv.

Diskonteringsraten og halvsykluskorrigering er i tråd med DMPs retningslinjer. Sykluslengde og tidshorisont er akseptabel. AstraZeneca har i innsendelsen levert tilstrekkelig med dokumentasjon, inkludert ettersendelse av oppdaterte OS-data fra siste datakutt, til å kunne vurdere modellen videre med hensyn til framskrivning av relevante effektendepunkter.

3.3 Pasientpopulasjon

3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon
CAPItello-291-studien inkluderte pasienter med lokalavansert eller metastatisk HR-positiv, HER2-negativ brystkreft som tidligere hadde fått endokrin behandling (n=708). Som tidligere beskrevet i avsnitt *1.1.2 Oppdragsramme* fikk kapivasertib markedsføringstillatelse kun til behandling av en undergruppe av pasientene i CAPItello-291-studien som hadde genetiske forandringer i én eller flere av PIK3CA/AKT1/PTEN (MT-populasjon, n=289) (4). Randomiseringen i CAPItello-291-studien ble stratifisert på følgende variabler; levermetastase, tidligere behandling med CDK4/6-hemmer og geografisk inklusjonssted. Status for genetiske forandringer i PIK3CA/AKT1/PTEN hos de inkluderte pasientene ble fastslått etter randomisering.

AstraZeneca sin grunnanalyse inkluderer kun pasienter med genetiske forandringer i PIK3CA/AKT1/PTEN som tidligere hadde mottatt CDK4/6-hemmer (undergruppen, n=208). Pasientkarakteristika både for MT-populasjon og undergruppen er presentert separat i Tabell 7. I kapitlene under presenteres disse to populasjonene hver for seg.

Tabell 7: Karakteristika for populasjonene (Kilde AstraZeneca (4))

Karakteristika		MT-populasjon (n=289)		CDK4/6 hemmer undergruppe (n=208)	
		Kapivasertib-fulvestrant (n=155)	Placebo-fulvestrant (n=134)	Kapivasertib-fulvestrant (n=114)	Placebo-fulvestrant (n=94)
Alder	Median år (intervall)	58,0 (36–84)	60,0 (34–90)	56 (36, 77)	58 (34, 81)
Kjønn	Kvinne – no. (%)	153 (98,7)	134 (100)	112 (98,2)	94 (100,0)
	Mann – no. (%)	2 (1,3)	0 (0)	2 (1,8)	0 (0)
Rase/ etnisk gruppe, n (%)*	Asiatisk – no. (%)	48 (31,0)	35 (26,1)	26 (22,8)	17 (18,1)
	Hvite – no. (%)	75 (48,4)	76 (56,7)	61 (53,5)	59 (62,8)
	Andre – no. (%)	32 (20,6)	23 (17,2)	27 (23,7)	18 (19,1)
Menopausal status	Pre-/perimenopause – no. (%)	23 (14,8)	29 (21,6)	21 (18,4)	21 (22,3)
	Postmenopause – no. (%)	130 (83,9)	105 (78,4)	93 (81,6)	73 (77,7)
ECOG	0 – no. (%)	93 (60,0)	97 (72,4)	65 (57,0)	67 (71,3)
	1 – no. (%)	62 (40,0)	36 (26,9)	49 (43,0)	27 (28,7)
	2 – no. (%)	0	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sted for metastaser, n (%)	Kun skjelett – no. (%)	25 (16,1)	16 (11,9)	19 (16,7)	11 (11,7)
	Lever – no. (%)	70 (45,2)	53 (39,6)	54 (47,4)	45 (47,9)
	Indre organer – no. (%)	103 (66,5)	98 (73,1)	77 (67,5)	70 (74,5)
Hormonreseptor- status	ER+/PR+ - no. (%)	116 (74,8)	101 (75,4)	83 (73,7)	73 (77,7)
	ER+/PR− - no. (%)	35 (22,6)	31 (23,1)	26 (22,8)	20 (21,3)
	ER+/PR ukjent – no. (%)	4 (2,6)	2 (1,5)	4 (3,5)	1 (1,1)
Diabetes status[1]	Diabetes – no. (%)	18 (11,6)	8 (6,0)	-	-
	Ikke diabetes – no. (%)	137 (88,4)	126 (94,0)	-	-
Status for PIKCA/AKT1/PTEN genetiske forandringer – no. (%)					
PIK3CA alene eller i kombinasjon (totalt 76 %)[1]	PIK3CA	110 (71,0)	92 (68,7)	-	-
	PIK3CA og AKT1	2 (1,3)	2 (1,5)	-	-
	PIK3CA og PTEN	4 (2,6)	9 (6,7)	-	-
Andre genetiske forandringer (total 24 %)[1]	AKT1	18 (11,6)	15 (11,2)	-	-
	PTEN	21 (13,5)	16 (11,9)	-	-

1 Data vedrørende diabetes status og fordeling av genetiske forandringer er ikke tilgjengelig for undergruppen.

Tabell 8 viser oversikt over tidligere behandlinger for MT-populasjon og undergruppen. Inklusjon i studien krevde at pasientene tidligere hadde blitt behandlet med og fått tilbakefall under eller etter behandling med aromatasehemmer (AI), enten i monoterapi eller i kombinasjonsbehandling (inkludert behandling i (neo)adjuvant setting). Pasientene ble ekskludert dersom de hadde mottatt mer enn to tidligere linjer med endokrinbehandling (for lokalavansert eller metastatisk sykdom) eller mer enn en linje med kjemoterapi (for lokalavansert eller metastatisk sykdom).

Tabell 8: Oversikt over tidligere behandling (Kilde: AstraZeneca og (4))

Tidligere behandling		MT-populasjon (n=289)		CDK4/6-hemmer undergruppe (n=208)	
		Kapivasertib-fulvestrant (n=155)	Placebo-fulvestrant (n=134)	Kapivasertib-fulvestrant (n=114)	Placebo-fulvestrant (n=94)
Tidligere behandlet med CDK4/6-hemmer	Ja – no. (%)	113 (72,9)[1]	93 (69,4)[1]	114 (100)	94 (100)
Hvilken CDK4/6-hemmer er tidligere brukt i behandling	Palbociclib – no. (%)	75 (48,4)	58 (43,3)	75 (65,8)	58 (61,7)
	Ribociclib – no. (%)	28 (18,1)	30 (22,4)	28 (24,6)	30 (31,9)
	Abemaciclib – no. (%)	11 (7,1)	6 (4,5)	11 (9,6)	6 (6,4)
Tidligere terapier (totalt) for avansert brystkreft	0 – no. (%)	12 (7,7)	20 (14,9)	0 (0,0)	2 (2,1)
	1 – no. (%)	107 (69,0)	79 (59,0)	89 (78,1)	67 (71,3)
	2 – no. (%)	31 (20,0)	29 (21,6)	22 (19,3)	20 (21,3)
	3 – no. (%)	5 (3,2)	6 (4,5)	3 (2,6)	5 (5,3)
Tidligere endokrine terapier for avansert brystkreft	0 – no. (%)	13 (8,4)	20 (14,9)	0 (0,0)	2 (2,1)
	1 – no. (%)	131 (84,5)	96 (71,6)	108 (94,7)	78 (83,0)
	2 – no. (%)	11 (7,1)	18 (13,4)	6 (5,3)	14 (14,9)
Tidligere kjemoterapier	Neoadjuvant eller adjuvant behandling – no. (%)	79 (51,0)	67 (50,0)	59 (51,8)	46 (48,9)
	Terapi for avansert brystkreft – no. (%)	30 (19,4)	23 (17,2)	21 (18,4)	16 (17,0)

1 Antall pasienter som tidligere har mottatt CDK4/6-hemmer i MT-populasjon avviker fra pasientantallet i undergruppen AstraZeneca har lagt til grunn i sin grunnanalyse. Avviket er ikke gjort rede for i innsendt dokumentasjon fra AstraZeneca.

3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell

DMP har mottatt en grunnanalyse fra AstraZeneca på undergruppen (n=208), i modellen er det mulig å velge helseøkonomisk analyse som omfatter MT-populasjon (n=289).

AstraZenecas fremlagte argumenter for å gjennomføre sin grunnanalyse på undergruppen er at denne pasientgruppen er mest relevant for norsk klinisk praksis. AstraZeneca hevder at 90 % av norske pasienter

i den aktuelle pasientpopulasjonen behandles med CDK4/6-hemmer i kombinasjon med endokrin behandling som førstelinjebehandling. De resterende 10 % av pasientene behandles angivelig med endokrin behandling i monoterapi (skjøre eller gamle pasienter, samt pasienter med lav tumorbyrde) eller kjemoterapi (pasienter med rask progresjon på førstelinjebehandling som truer organfunksjon). Videre hevder AstraZeneca at pasienter i norsk klinisk praksis som ikke får CDK4/6-hemmer som førstelinjebehandling ikke vil være kandidater for kapivasertib-behandling.

Pasientkarakteristika for undergruppen som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen er vist i Tabell 9.

Tabell 9: Pasientkarakteristika for undergruppen som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen.

Variabel	[redacted]	**Kilde**
Startalder (år)	[redacted]	Median i CAPItello-291
Andel kvinner (%)	[redacted]	Fordeling i CAPItello-291
Kroppsvekt (kg)	[redacted]	Gjennomsnitt i CAPItello-291
Kroppsareal (m^2)	[redacted]	Beregnet ved bruk av gjennomsnittsvekt og gjennomsnittshøyde [redacted] i CAPItello-291

Pasientkarakteristika for pasienter i MT-populasjon som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen er vist i Tabell 10.

Tabell 10: Pasientkarakteristika for MT-populasjonen som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen.

Variabel	**Inputvariabel**	**Kilde**
Startalder (år)	59,0	Median i CAPItello-291
Andel kvinner (%)	99,3	Fordeling i CAPItello-291
Kroppsvekt (kg)	68,4	Gjennomsnitt i CAPItello-291
Kroppsareal (m^2)	1,72	Beregnet ved bruk av gjennomsnittsvekt og gjennomsnittshøyde (160,8 cm) i CAPItello-291

3.3.3 Norsk klinisk praksis

Kreftregisteret publiserte nylig en rapport hvor 914 norske pasienter som startet med CDK4/6-hemmer i metastatisk setting hadde en medianalder på 64 år (12).

De rekrutterte medisinske fagekspertene estimerer at andelen pasienter som mottar CDK4/6-hemmer som førstelinjebehandling i metastatisk setting i Norge er minimum 70 %. Denne andelen er i tråd med andel presentert (71,4 %) i årsrapport 2023 fra kreftregisteret (3).

3.3.4 DMPs vurdering

De medisinske fagekspertene bekrefter at pasientpopulasjonen i den kliniske studien CAPItello-291 er representativ for populasjonen i norsk klinisk praksis.

Fagekspertene påpeker samtidig noen mindre forskjeller: Erfaringsmessig er det en noe høyere andel pasienter i norsk klinisk praksis sammenlignet med studiepopulasjonen i CAPItello-291 som kun har skjelettmetastaser. Disse pasientene har ifølge de medisinske fagekspertene bedre effekt av endokrin behandling sammenlignet med pasienter med visceral metastase, og kan antas å ha en bedre prognose. Videre vil det i norsk klinisk praksis også bli behandlet pasienter med ECOG 2, dette vurderes individuelt basert på funksjonsstatus. Pasienter med ECOG 2 ble ikke inkludert i CAPItello-291.

Norske pasienter som startet behandling med CDK4/6-hemmer i metastatisk setting har en median alder på 64 år (12). Median alder for MT-populasjon i studien var 59 år, mens undergruppen hadde en median alder på [redacted] Trolig er norske pasienter som er aktuelle for kapivasertib behandling, eldre enn pasientene som er inkludert i CAPItello-291. DMP har testet hvor mye ulike aldere for både undergruppen og MT-populasjonen i modellen har å si for kostnadseffektivitet og alvorlighet. En endring i pasientalder viser en marginal effekt på IKER, men har et større utslag på absolutt prognosetap (APT). Total QALYs for de med sykdom uten ny behandling forblir uendret når alder øker til 64 år for begge gruppene, mens QALYs for den generelle befolkningen reduseres, som resulterer i en reduksjon i APT ved økt alder.

De medisinske fagekspertene bekreftet at alle de tre CDK4/6-hemmerne som har markedsføringstillatelse i Norge er i bruk i klinisk praksis. Nyere studier viser at pasienter som har blitt behandlet med palbociklib har noe høyere dødelighet sammenlignet med pasienter behandlet med abemaciklib og ribociklib (12), og palbociklib er dermed ikke lenger rangert i LIS-onkologianbud (13). Bruken av ribociklib og abemaciklib hos nye pasienter avhenger i høy grad av til enhver tid gjeldende rangering i LIS-onkologianbud (13). I årene fremover vil trolig færre pasienter behandles med palbociklib sammenlignet med de andre CDK4/6-hemmerne, men ifølge de medisinske fagekspertene vil palbociklib fortsatt benyttes til noen pasienter grunnet lavere toksisitet. I CAPItello-291 var palbociklib den mest bruke CDK4/6-hemmeren (Tabell 8), men ettersom behandling med palbociklib er jevnt fordelt mellom de to studiearmene vurderer DMP at dette trolig ikke påvirker det relative effektestimatet.

I forbindelse med gjennomføringen av CAPItello-291-studien fikk AstraZeneca vitenskapelig anbefaling fra EMA om å stratifisere pasientene som ble randomisert i studien basert på genetiske forandringer i PIK3CA/AKT1/PTEN. AstraZeneca argumenterte for at dette ville forsinke behandlingsoppstart med kapivasertib og valgte dermed å avvike fra denne anbefalingen. Dette resulterte i at flere pasienter med genetiske forandringer i PIK3CA/AKT1/PTEN ble randomisert til intervensjonsarmen (n=155) sammenlignet med komparatorarmen (n=134) i MT-populasjonen (n=289). Ved inklusjon til CAPItello-291 ble pasientene stratifisert basert på tidligere behandling med CDK4/6-hemmer, men ettersom MT-populasjon ble selektert basert på en variabel som ikke var stratifisert (genetisk forandring i PIK3CA/AKT1/PTEN) kan dette ha ført til skjevheter i pasientkarakteristika mellom studiearmene, og det er usikkert om dette kan ha påvirket effektestimatene. DMP bemerker dermed at det er usikkerhet vedrørende den interne validiteten av effektestimatene knyttet til undergruppen som AstraZeneca har lagt til grunn i sin grunnanalyse (n=208).

Utvalgsstørrelsen i CAPItello-291-studien ble beregnet for å ha nok styrke til å avdekke forskjeller i PFS og OS i total studiepopulasjon (n=708). Undergruppen (n=208) som AstraZeneca har lagt til grunn i sin grunnanalyse er en undergruppe av MT-populasjonen (n=289), som kun er beskrevet som en del av de utforskende analysene i CAPItello-291-studieprotokollen (7). DMP bemerker at CAPItello-291 med hensyn til statistisk styrke ikke var dimensjonert for å trekke slutninger på grunnlag av analyser gjennomført på en undergruppe (tidligere behandlet med CDK4/6-hemmere) av en undergruppe (pasienter med endringer i PIK3CA/AKT1/PTEN).

DMP er enig i AstraZenecas påstand om at den vanligste årsaken til at norske pasienter unntaksvis ikke tilbys CDK4/6-hemmer er at de vurderes til å ikke tåle behandlingen (for eksempel for lav funksjonsklasse, dårlig allmenntilstand), se Kapittel 1.3. DMP mener imidlertid at studiepopulasjonen i CAPItello-291 skiller

seg fra aktuell pasientpopulasjon i norsk klinisk praksis på dette punktet. Blant pasientene som ikke fikk CDK4/6-hemmer i CAPItello-291 ble begrunnelsen oppgitt til at legemiddelet ikke var tilgjengelig/godkjent for 43,4 % av pasientene. DMP mener dermed at det svekker den eksterne validiteten til studien dersom pasientene som ikke fikk CDK4/6-hemmer i CAPItello-291 tas ut av pasientgrunnlaget som legges til grunn i denne metodevurderingen, slik AstraZeneca har gjort i sin grunnanalyse.

Som utredet i Kapittel 1.4 er behandlingsretningslinjene for metastatisk brystkreft dynamiske. DMP anser det derfor som potensielt begrensende å kun vurdere kostnad-nytte forholdet for kapivasertib for undergruppen av pasienter som har fått CDK4/6-hemmer som førstelinjebehandling.

Basert på de overnevnte momentene mener DMP at det ikke er overbevisende argumenter for å ekskludere pasienter som ikke tidligere har mottatt CDK4/6-hemmer fra den helseøkonomiske analysen slik AstraZeneca har valgt å gjøre i sin grunnanalyse. I tillegg mener DMP at effektestimatene fra CAPItello-291 (utredet i Kapittel 3.6.3) taler for at hovedanalysen bør gjennomføres på MT-populasjonen. DMPs hovedanalyse gjennomføres derfor på MT-populasjonen mens undergruppen presenteres i en scenarioanalyse.

DMPs konklusjon om pasientpopulasjon
DMP mener at det ikke er overbevisende argumenter for å ekskludere pasienter som ikke tidligere har mottatt CDK4/6-hemmer fra den helseøkonomiske analysen, DMPs hovedanalyse utføres derfor på MT-populasjonen. DMP vil presentere en scenarioanalyse med CDK4/6-hemmer-undergruppen som valgt populasjon.

3.4 Intervensjon

3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabell 11. Karakteristikker ved intervensjon (Kilde: AstraZeneca, (4, 5, 14, 15), medisinske fageksperter)

	Klinisk dokumentasjon	Helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis
Dosering	400 mg gitt 2 ganger daglig i 4 dager etterfulgt av 3 dager uten behandling hver uke i en 28-dagers behandlingssyklus. I kombinasjon med fulvestrant 500 mg administrert på dag 1 og 15 i syklus 1 og deretter på dag 1 i hver 28-dagers syklus.	400 mg gitt 2 ganger daglig i 4 dager etterfulgt av 3 dager uten behandling hver uke i en 28-dagers behandlingssyklus. I kombinasjon med fulvestrant 500 mg administrert på dag 1 og 15 i syklus 1 og deretter på dag 1 i hver 28-dagers syklus.	Det antas at kapivasertib vil doseres i henhold til preparatomtalen. Anbefalt dosering er 400 mg gitt 2 ganger daglig i 4 dager etterfulgt av 3 dager uten behandling hver uke i en 28-dagers behandlingssyklus. Kapivasertib gis i kombinasjon med fulvestrant 500 mg administrert på dag 1 og 15 i syklus 1 og deretter på dag 1 i hver 28-dagers syklus.
Administrasjons-form	Kapivasertib: Tabletter Fulvestrant: Intramuskulær injeksjon	Kapivasertib: Tabletter Fulvestrant: Intramuskulær injeksjon	Kapivasertib: Tabletter Fulvestrant: Intramuskulær injeksjon
Behandlings-varighet	Median behandlingstid for MT-populasjonen var 6,3 måneder og 5,7 måneder for fulvestrant [redacted]	Ekstrapolert med log-logistisk modell basert på CAPItello-291. Estimert median behandlingstid: 6 måneder for kapivasertib og 5 måneder for fulvestrant i intervensjonsarmen.	Til progresjon eller uakseptabel toksisitet
Relativ doseintensitet (%)	Kapivasertib: 95,3 % Fulvestrant: 100,0 %	Kapivasertib: 100,0% Fulvestrant: 100,0 %	Ukjent
Premedisinering og/eller samtidig behandling	Pre- og perimenopausale kvinner mottok LHRH-agonist under hele behandlingsperioden i studien.	Ikke inkludert i den helseøkonomiske modellen	Hos pre- eller perimenopausale kvinner skal kapivasertib pluss fulvestrant kombineres med en LHRH-agonist. Hos menn skal administrasjon av en LHRH-agonist i vurderes individuelt basert på FSH, LH og testosteron nivå.
Påfølgende behandling	Totalt mottok 44,5 % av intervensjonsarmen i MT-populasjonen i CAPItello-291 påfølgende behandling med følgende fordeling mellom ulike behandlinger: Hormonbehandling 11,6 % Kjemoterapi 39,4 % Målrettet behandling 9,7 % Antiangiogen behandling 2,6 % PARP-hemmer 1,3 % Biologisk behandling 0,6 % Immunterapi 2,6 %	AstraZeneca antar at 71,7 % av pasientene som progredierte mottok påfølgende behandling (tilsvarer 59 % av MT-populasjonen) med følgende fordeling mellom ulike behandlinger[1]: Hormonbehandling 14,2 % Kjemoterapi 76,9 % Målrettet behandling (inkludert CDK4/6-hemmer) 10 % PARP-hemmer 2 %	Basert på innspill fra de medisinske fagekspertene benyttes følgende påfølgende behandling i norsk klinisk praksis: - Kjemoterapi, for eksempel kapecitabin, eribulin, paklitaksel og antrasykliner - PARP-hemmere Fagekspertene anslår at om lag 70-90 % av pasientene som anses som kandidater for kapivasertib vil motta påfølgende behandling.

1 Påfølgende behandling i den helseøkonomiske modellen er basert på innspill fra AstraZenecas klinikere for å gjenspeile norsk klinisk praksis
LHRH: luteiniserende hormon-frigjørende hormon

3.4.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen for CDK4/6-hemmer-undergruppen

Ved primærdatakutt 15.08.2022 var [redacted] Data for varighet av behandling (TTD) fra CAPItello-291 for undergruppen er ekstrapolert ved bruk av standard parametriske overlevelsesmodeller. AstraZeneca har basert valget av kurver på statistisk tilpasning (BIC og AIC) og visuell tilpasning. Det var ingen data tilgjengelig for dosereduksjon for undergruppen. Intervensjonen i den helseøkonomiske analysen er hovedsakelig informert av klinisk data hentet direkte fra CAPItello-291-studien, hvor data fra undergruppen ble benyttet. [redacted]

Tabell 12 viser hvilke undersøkelser AstraZeneca har gjort for å støtte opp om sine valg for framskrivning av behandlingsvarighet (TTD) for kapivasertib utover den observerte studieperioden:

Tabell 12: Framskrivning av behandlingsvarighet av kapivasertib i AstraZeneca sin grunnanalyse (kilde: AstraZeneca)

AstraZeneca sin analyse	
Grunnanalyse	Modellert uavhengig med fullparametrisering av KM-data ved bruk av log-logistisk funksjon
Kurvevalg basert på:	
Proporsjonal hasard (PH)	Testing av proporsjonal hasard-antagelsen gjennom log-kumulativt hasardplott og Schoenfeld residualplott. Plottene er vist i Appendiks 3
Accelerated failure time (AFT)	Testing av accelerated failure time (AFT) er gjort ved et Quantile-Quantile-plot. Plott er vist i Appendiks 3
Vurdering av ekstrapolering	Antatt å følge lignende form som PFS-kurven, grunnet en behandling inntil progresjon-intensjon. Deretter vurdering av visuell og statistisk tilpasning basert på AIC/BIC, se Appendiks 3

Kaplan-Meier-kurve med alternativer for framskrivning av behandlingsvarighet for kapivasertib er presentert i Appendiks 3. AstraZeneca har antatt at pasienter slutter med behandling ved sykdomsprogresjon, slik at TTD-kurven ikke kan krysse og overgå kurven for PFS. Gitt at data for TTD ble vurdert som modne (87,7 %) har AstraZeneca brukt statistisk tilpasning ved AIC- og BIC-verdier (listet i Appendiks 3) for å velge modell for framskrivning, og besluttet at en uavhengig log-logistisk modell var beste tilpasning for ekstrapolering. AstraZeneca begrunner bruken av uavhengige modeller for ekstrapolering med at antakelsen om PH ikke holder.



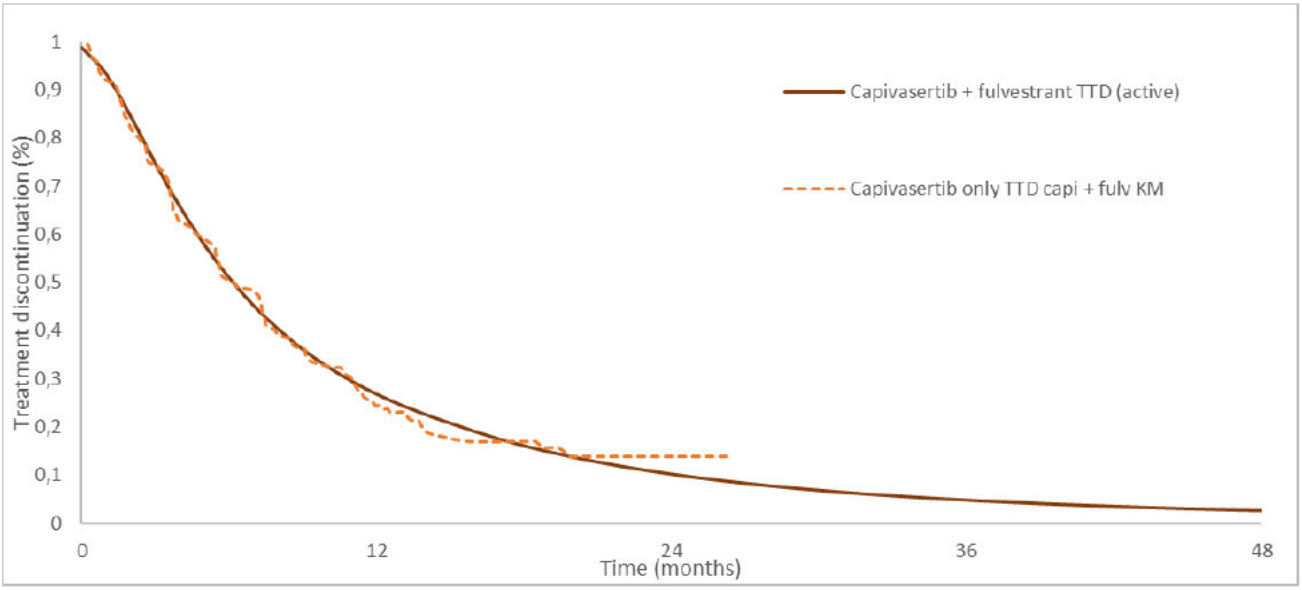
3.4.3 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen for MT-populasjonen

Ved primærdatakutt 15.08.22 hadde 78 % av pasientene i intervensjonsarmen i MT-populasjonen avsluttet behandlingen.

Data for TTD fra CAPItello-291 for MT-populasjonen er ikke eksplisitt analysert av AstraZeneca, da de i sin første innsending kun har fokusert sin grunnanalyse på undergruppen. AstraZeneca har likevel i innsendingen presentert AIC og BIC-verdier for de ulike parametriske overlevelseskurvene tilpasset TTD-data for MT-populasjonen for kapivasertib i kombinasjon med fulvestrant i intervensjonsarmen, samt visualisering av de ulike tilpasningene. Disse er visst i Appendiks 3.

På forespørsel fra DMP har AstraZeneca levert inn antakelser for MT-populasjonen. Antakelsene for TTD for intervensjonen for MT-populasjonen er valgt hovedsakelig ved bruk av goodness-of-fit-statistikk på grunn av dataenes modenhet, og er de samme som for undergruppen. AstraZeneca har dermed valgt log-logistisk, uavhengig parametrisk tilpasning for kapivasertib i MT-populasjonen, vist i Figur 3.

Figur 3: Behandlingsvarighet - tilpasning av den log-logistiske parametriske overlevelseskurven til KM-data for kapivasertib i MT-populasjonen (Kilde: AstraZeneca).



3.4.4 DMPs vurdering

Basert på vurderinger av intern validitet, visuell tilpasning, og glattet hasardplott vurderer DMP at log-logistisk viser best tilpasning til dataene for behandlingsvarighet, og beholder denne tilpasningen lik som i AstraZeneca sin antakelse for framskrivning av TTD for intervensjonsarmen i MT-populasjonen.

Påfølgende behandling brukt i AstraZenecas grunnanalyse er basert på innspill fra kliniske eksperter som AstraZeneca har vært i kontakt med. Påfølgende behandling i den helseøkonomiske modellen inkluderer færre og andre alternativer for påfølgende behandlinger enn det som ble rapportert i CAPItello-291 (Tabell 10). Totalandelen som antas å få påfølgende behandling avviker også fra CAPItello-291. AstraZeneca legger til grunn innspillene fra sine fageksperter fremfor å bruke studiedata fra CAPItello-291, angivelig fordi dette samsvarer bedre med norsk klinisk praksis. AstraZeneca antar lik fordeling av påfølgende behandling for MT-populasjonen og undergruppen. De medisinske fagekspertene DMP har vært i kontakt med forteller at kjemoterapi (f.eks. eribulin, paklitaksel, kapecitabin, antrasykliner) er behandlingen som brukes hyppigst til tredjelinjebehandling i norsk klinisk praksis. I tillegg benyttes PARP-hemmer til noen pasienter. CDK4/6-hemmer og aromatasehemmer derimot brukes ifølge fagekspertene sjelden som tredjelinjebehandling grunnet at disse behandlingsalternativene som hovedregel gis i tidligere behandlingslinje. Videre oppgir fagekspertene at everolimus heller ikke er aktuell som tredjelinjebehandling i norsk klinisk praksis grunnet toksisitet. DMP velger derfor å ikke inkludere kostnaden av disse påfølgende behandlingene i hovedanalysen. Fjerning av kostnadene har ingen betydelig effekt på resultatet i hovedanalysen.

DMPs konklusjon om intervensjon

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som AstraZeneca, men ekskluderer påfølgende behandlinger som ikke brukes i norsk klinisk praksis.

3.5 Komparator

3.5.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

I CAPItello-291 er fulvestrant monoterapi valgt som komparator. Som beskrevet i Kapittel 1.3 anser DMP fulvestrant monoterapi som relevant komparator til kapivasertib for en andel av MT-populasjonen (det redegjøres for alpelisib som komparator i Kapittel 5).

Tabell 13 beskriver behandling med fulvestrant i CAPItello-291-studien, helseøkonomisk modell og norsk klinisk praksis.

Tabell 13: Karakteristikker ved komparator (Kilde: AstraZeneca , (4, 5, 15))

	Klinisk dokumentasjon	Helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis
Dosering	Fulvestrant 500 mg ble administrert på dag 1 og 15 i syklus 1 og deretter på dag 1 i hver 28-dagers syklus i kombinasjon med placebo tabletter administrert 2 ganger daglig i 4 dager etterfulgt av 3 dager uten behandling hver uke i en 28-dagers behandlingssyklus.	Fulvestrant 500 mg ble administrert på dag 1 og 15 i syklus 1 og deretter på dag 1 i hver 28-dagers syklus	Anbefalt dosering iht. preparatomtalen er Fulvestrant 500 mg med én måneds intervall, med ytterligere 500 mg gitt to uker etter første dose.
Administrasjonsform	Fulvestrant: Intramuskulær injeksjon Placebo: Tabletter	Fulvestrant: Intramuskulær injeksjon	Fulvestrant: Intramuskulær injeksjon
Behandlingsvarighet	Median behandlingstid med fulvestrant for MT-populasjon var 2,8 måneder og 3,0 måneder for placebo [redacted]	Ekstrapolert med log-logistisk modell basert på CAPItello-291. Estimert median behandlingstid: 3 måneder.	Til progresjon eller uakseptabel toksisitet
Relativ doseintensitet (%)	Fulvestrant: 100,0 % Placebo: 99,7 %	Fulvestrant: 100,0 %	Antatt 100 %
Premedisinering og/eller samtidig behandling	Pre- og perimenopausale kvinner mottok LHRH-agonist under hele behandlingsperioden i studien.	Ikke inkludert i den helseøkonomiske modellen	Hos pre- eller perimenopausale kvinner skal kapivasertib pluss fulvestrant kombineres med en LHRH-agonist. Hos menn skal administrasjon av en LHRH-agonist i vurderes individuelt basert på FSH, LH og testosteron nivå.
Påfølgende behandling	Totalt mottok 52,2 % av komparatorarmen i MT-populasjonen i CAPItello-291 påfølgende behandling med følgende fordeling mellom ulike behandlinger[1]:	AstraZeneca antar at 71,67 % av pasientene som progredierer mottar påfølgende behandling (tilsvarer 59 % av MT-populasjonen) med følgende	De medisinske fageksperten DMP har vært i kontakt med oppgir at tredjelinjebehandling er uavhengig av

	Hormonbehandling 13,4 % Kjemoterapi 46,3 % Målrettet behandling 10,4 % Antiangiogen behandling 3,0 % Eksperimentell behandling 0,7 % Andre 1,5 %	fordeling mellom ulike behandlinger[2]: Hormonbehandling 14,2 % Kjemoterapi 76,9 % Målrettet behandling (inkludert CDK4/6-hemmer) 10 % PARP-hemmer 2 %	andrelinjebehandlingen, med forbehold om at pasienten har god nok funksjonsklasse til å være kandidat for kapivasertib eller alpelisib. Det er dermed rimelig å anta at påfølgende behandling for komparatorarmen er lik som i intervensjonsarmen (se tabell 11)

1 DMP har kun mottatt gruppert informasjon fra AstraZeneca om påfølgende behandling i CAPItello-291, det er dermed ikke kjent om kapivasertib er gitt som påfølgende behandling i komparatorarmen i studien.

2 Påfølgende behandling i den helseøkonomiske modellen er basert på innspill fra AstraZenecas klinikere for å gjenspeile norsk klinisk praksis.

LHRH: luteiniserende hormon-frigjørende hormon

3.5.2 Implementering av komparator i den helseøkonomiske modellen for CDK4/6-hemmer-undergruppen

Ved primærdatakutt 15.08.22 hadde 95 % av pasientene som hadde mottatt tidligere behandling med CDK4/6-hemmer i komparatorarmen avsluttet behandlingen. Kun uavhengige modeller for ekstrapolering av TTD benyttes. AstraZeneca peker på den log-logistiske modellen som mest relevant for ekstrapolering av TTD for fulvestrant monoterapi, og argumenterer for at denne modellen er representativ for norsk klinisk praksis.

Tabell 14 viser de undersøkelsene AstraZeneca har gjennomført for å støtte sine valg for framskrivning av behandlingsvarighet (TTD) for fulvestrant utover den observerte studieperioden.

Tabell 14: Framskrivning av behandlingsvarighet av fulvestrant i AstraZeneca sin grunnanalyse (kilde: AstraZeneca).

AstraZeneca sin analyse	
Grunnanalyse	Modellert uavhengig med fullparametrisering av KM-data ved bruk av log-logistisk funksjon.
Kurvevalg basert på:	
Proporsjonal hasard (PH)	Testing av proporsjonal hasard-antagelsen gjennom log-kumulativt hasardplott og Schoenfeld residualplott. Plottene er vist i Appendiks 3. AstraZeneca mener antakelsen om PH ikke holder.
Accelerated failure time (AFT)	Testing av om accelerated failure time (AFT) modell er passende gjennom Quantile-Quantile-plot. Plott er vist i Appendiks 3.
Vurdering av ekstrapolering	Antatt å følge lignende form som PFS-kurven, grunnet en behandling inntil progresjon-intensjon. Deretter vurdering av visuell og statistisk tilpasning basert på AIC/BIC og innspill fra klinikere, se Appendiks 3.



3.5.3 Implementering av komparator i den helseøkonomiske modellen for MT-populasjonen

Ved primærdatakutt 15.08.22 hadde 86 % av pasientene i komparatorarmen i MT-populasjonen avsluttet behandlingen.

AstraZeneca har ikke i sin første innsending argumentert for kurvevalg for MT-populasjonen, men leverte log-kumulativt hasardplott, Schoenfeld residualplott, glattede og uglattede hasardplott, og Quantile-Quantile-plott for fulvestrant i begge behandlingsarmene. Disse er vist i Appendiks 3.

På forespørsel fra DMP har AstraZeneca levert inn antakelser for MT-populasjonen. Antakelsene for TTD for komparator i MT-populasjonen er valgt hovedsakelig ved bruk av goodness-of-fit-statistikk på grunn av dataenes modenhet, og er de samme som for undergruppen. AstraZeneca har dermed valgt log-logistisk, uavhengig parametrisk tilpasning for fulvestrant i MT-populasjonen, se Figur 5.



3.5.4 DMPs vurdering

DMP er usikre på om kapivasertib kan gis til pasienter som vurderes til å ha for lav funksjonsklasse for å tilbys alpelisib (Kapittel 1.3). For disse pasientene er det dermed uklart om fulvestrant monoterapi er komparator til kapivasertib, eller eneste behandlingsalternativ (Kapittel 6.1).

I sin grunnanalyse legger AstraZeneca til grunn samme fordeling av påfølgende behandling for komparatorarmen som for intervensjonsarmen (Kapittel 3.4.5). Ettersom AstraZeneca antar og benytter lik fordeling av påfølgende behandling i begge behandlingsarmer (og begge populasjoner) i sin grunnanalyse har dette ifølge DMPs vurdering lite påvirkning på resultatet av den helseøkonomiske analysen. DMP velger å inkludere samme kostnader knyttet til påfølgende behandling for komparatorarmen som for intervensjonsarmen i sin hovedanalyse.

AIC- og BIC-verdier tyder på at log-logistisk (med lavest AIC- og BIC-verdier) parametrisering passer dataene for behandlingsvarighet med fulvestrant best for MT-gruppen (vist i Appendiks 3). Visuell fremstilling mot KM-dataene stemmer overens med denne antakelsen.

Basert på vurderinger av intern validitet, visuell tilpasning, og glattet hasardplott vurderer DMP at log-logistisk viser best tilpasning til dataene, og beholder denne tilpasningen lik som i AstraZeneca sin grunnanalyse for framskrivning av TTD for komparatorarmen for MT-populasjonen.

DMPs konklusjon om komparator
DMP legger til grunn det samme som AstraZeneca i egen hovedanalyse, men ekskluderer påfølgende behandlinger som ikke brukes i norsk klinisk praksis. Alpelisib som relevant komparator for deler av MT-populasjonen vurderes i Kapittel 5.

3.6 Kliniske utfallsmål

Uønskede hendelser og helserelatert livskvalitet i den helseøkonomiske modellen for kapivasertib sammenlignet med fulvestrant er basert på resultater for den totale studiepopulasjonen i CAPItello-291. Relativ effekt for PFS og OS er basert på data fra MT-populasjonen og CDK4/6-hemmer-undergruppen. Studien er presentert i Kapittel 2.

3.6.1 Relativ effekt

Primært datakutt for analyse av effektdata var 15.08.22. I tillegg har DMP mottatt oppdaterte OS-data fra datakutt april 2024. Median oppfølgingstid for MT-populasjon var ved primært datakutt 14,4 måneder i intervensjonsarmen og 13,8 måneder i komparatorarmen.

Median oppfølgingstid for undergruppen er ifølge AstraZeneca ikke tilgjengelig. Ettersom undergruppen utgjør om lag 70 % av MT-populasjonen estimerer AstraZeneca at eventuelle forskjeller i oppfølgingstiden er små, AstraZeneca antar dermed lik oppfølgingstid for undergruppen og MT-populasjonen.

I den helseøkonomiske modellen inngår følgende utfallsmål for relativ effekt: PFS, OS, helserelatert livskvalitet (HRQoL), og uønskede hendelser (AE). Sammenhengen mellom relativ effekt i klinisk dokumentasjon og modellert relativ effekt i helseøkonomisk modell er beskrevet og vurdert for hver populasjon og for hvert av utfallsmålene under.

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

Se vedlegg 4 for forest-plott av subgrupper for primært utfallsmål (PFS).

3.6.2 Primært utfallsmål: progresjonsfri overlevelse (PFS)

Innsendt klinisk dokumentasjon

Undergruppe tidligere behandlet med CDK4/6-hemmer

[redacted]

Resultater fra Kaplan–Meier PFS analysen for undergruppen er presentert i Figur 6. Første progresjonsvurdering ble gjennomført etter 2 måneder.

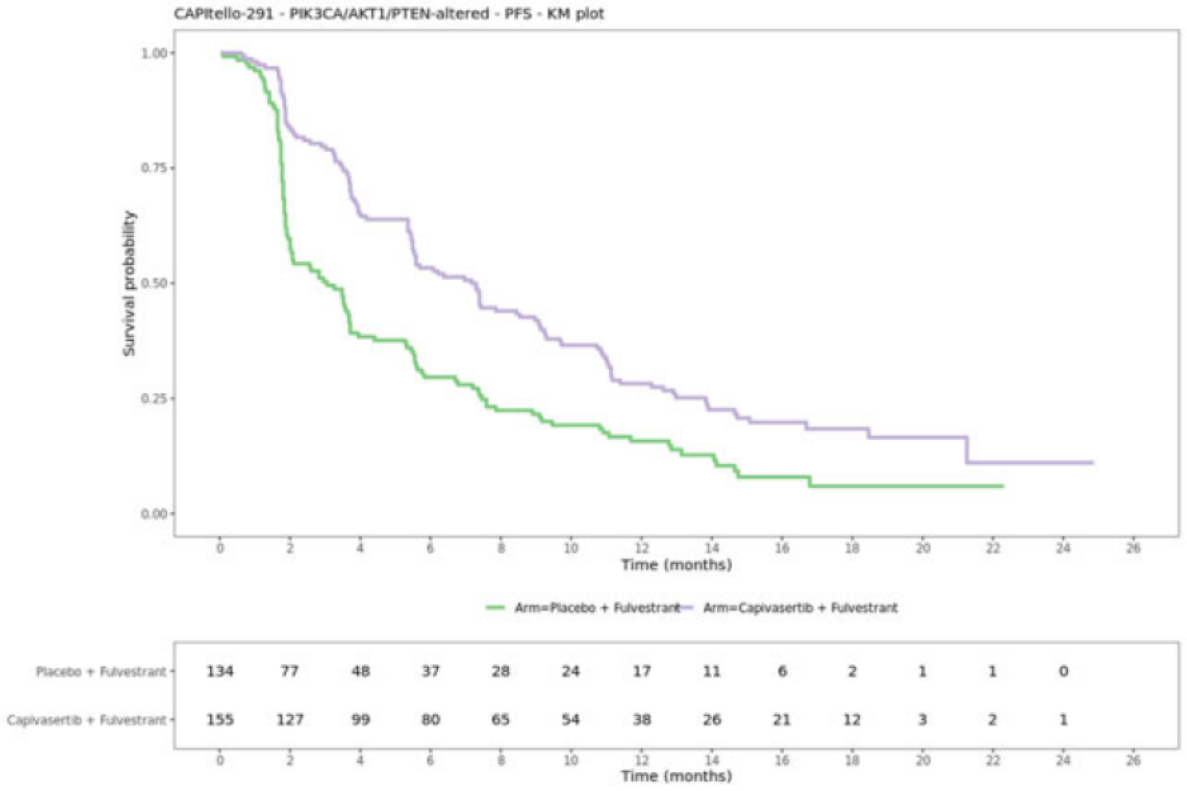


MT-populasjon

For MT-populasjonen var median PFS 7,3 måneder (95 % KI: 5,5-9,0) i intervensjonsarmen sammenlignet med 3,1 måneder (95 % KI 2,0-3,7) i komparatorarmen. Hasardratio var 0,50 (95 % KI 0,38-0,65, P<0,001) (Figur 5). PFS data er modne med 121 (78,1 %) i hendelser i intervensjonsarmen og 115 (85,8 %) hendelser i komparatorarmen.

Resultater fra Kaplan–Meier PFS analyse for MT-populasjon er presentert i Figur 7. Første progresjons-vurdering ble gjennomført etter 2 måneder.

Figur 7: Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse (PFS) for MT-populasjon i CAPItello-291, vurdert av utprøver (kilde: AstraZeneca)



Implementering av PFS i helseøkonomisk modell

Undergruppe tidligere behandlet med CDK4/6-hemmer

Ved datakutt for primæranalysen av CAPItello-291 hadde [redacted] av pasientene i undergruppen i henholdsvis intervensjons- og komparatorarmen hatt en PFS hendelse (første av progresjon eller død). Tabell 15 viser hvilke undersøkelser AstraZeneca har gjort for å støtte opp om sine valg for framskrivning av PFS utover den observerte studieperioden

Tabell 15: Framskrivning av PFS for CDK4/6-hemmer-undergruppen i AstraZeneca sin grunnanalyse (kilde: AstraZeneca).

AstraZeneca sin analyse	
Grunnanalyse	Antakelse om proporsjonal hasard (PH). Behandlingsarmer modellert avhengig av hverandre ved fullparametrisering av KM-data ved bruk av generalisert gamma funksjon.
Kurvevalg basert på:	
Proporsjonal hasard (PH)	Testing av proporsjonal hasard-antagelsen gjennom log-kumulativt hasardplott og Schoenfeld residualplott. Plottene er vist i Appendiks 3.
Accelerated failure time (AFT)	Testing av om accelerated failure time (AFT) modell er passende gjennom Quantile-Quantile-plot er gjennomført. Plott er vist i Appendiks 3.
Vurdering av ekstrapolering	Vurdering av visuell og statistisk tilpasning basert på AIC/BIC, og innspill fra klinikere, ga grunnlag for kurvevalg, se Appendiks 3.

Kaplan-Meier-data sammen med alternative framskrivingsmuligheter for PFS i undergruppen er vist i Figur 38 og Figur 39 i Appendiks 3.

AstraZeneca har i sin grunnanalyse valgt å framskrive PFS med uavhengig log-normal-tilpasning. I tråd med retningslinjene og grunnet mangel på eksterne data, ble både goodness-of-fit statistikk, den visuelle tilpasningen og rapporterte gjennomsnitt- og medianverdiene av PFS fra CAPItello-291 studien brukt til modellvalg. Grunnet høy datamodenhet, ble modellvalget hovedsakelig basert på goodness-of-fit. BIC og AIC viste lavest score for log-normal og log-logistiske modeller, som også stemte med den visuelle tilpasningen. Generalisert gamma var også vurdert som et adekvat alternativ (Tabell 49 og Tabell 50 i Appendiks 3). For å vurdere hvilken av disse tre modellene som er mest passende, estimerte AstraZeneca gjennomsnittlig og median PFS for intervensjon og komparator med bruk av både log-normal, log-logistiske og generalisert gamma (Tabell 52 i Appendiks 3). Alle tre modellene produserte et gjennomsnittlig og median PFS estimat som er i tråd med estimatene i CAPItello-291 studien (Tabell 51 i Appendiks 3).
[redacted] Log-logistiske og generaliserte gamma modeller ble inkludert i scenarioanalyser.

Basert på diagnostiske plots antar ikke AstraZeneca proporsjonal hasard, og tilpasningen er derfor gjort med uavhengige modeller for PFS i undergruppen.



[redacted]

	[redacted]		
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

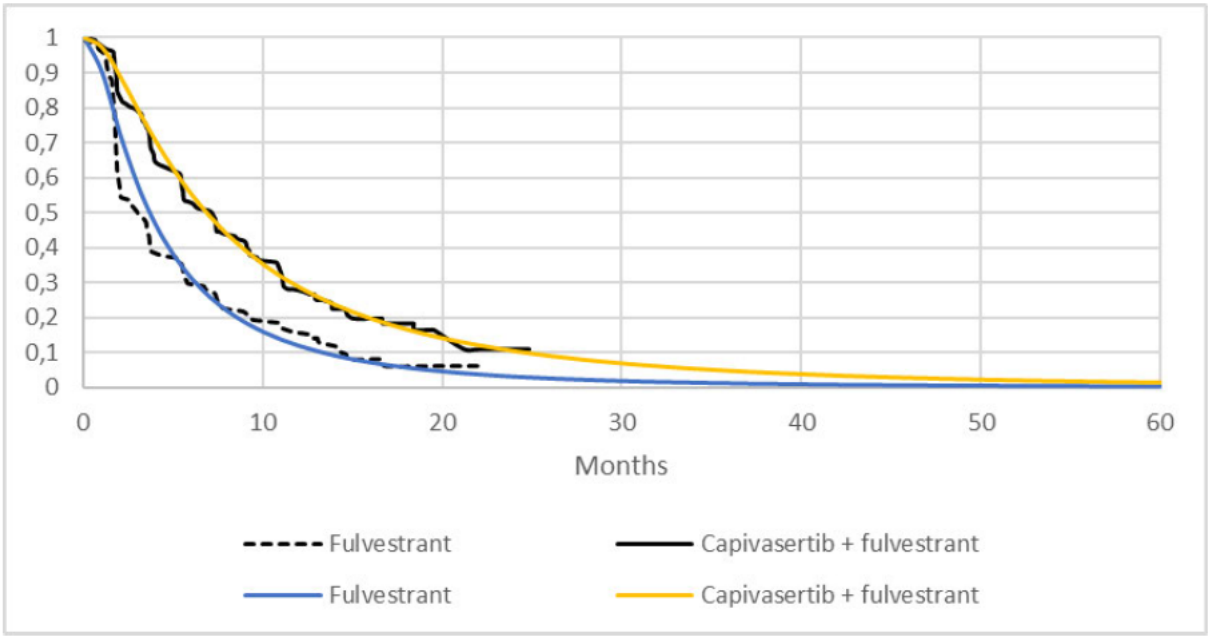
MT-populasjon

Ved primærdatakutt hadde 78,1 % og 85,8 % av pasientene i MT-populasjonen i henholdsvis intervensjons- og komparatorarmen hatt en PFS-hendelse (første av progresjon eller død).

Ettersom AstraZeneca sin grunnanalyse baserer seg på undergruppen, ble det ikke i første innsending beskrevet tilpasning av framskrivning til PFS-dataene for MT-populasjonen. AstraZeneca har presentert de ulike mulighetene for framskrivning, vist i Appendiks 2.

AstraZeneca har på forespørsel fra DMP levert antakelser for framskrivning av PFS for MT-populasjonen. Valg av parametrisering ble hovedsakelig gjort ved goodness-of-fit-statistikk på grunn av dataenes modenhet. Log-normal for begge behandlingsarmer med uavhengig parametrisering er derfor valgt for PFS i MT-populasjonen.

Figur 9: Log-normal tilpasning til PFS-dataene for MT-populasjonen i begge behandlingsarmene. (Kilde: AstraZeneca)



DMPs vurdering

Når man ser samlet på MT-populasjonen viser resultatene fra CAPItello-291 at pasientene i intervensjonsarmen er progresjonsfrie lenger sammenlignet med dersom man kun ser på undergruppen [redacted] I tillegg påvises det en større relativ effekt på PFS i favør av intervensjonsarmen når man ser på MT-populasjonen sammenlignet med når man kun ser på undergruppen [redacted] De medisinske fageksperte DMP har vært i kontakt med oppgir at deres kliniske erfaring med effekten av fulvestrant i monoterapi samsvarer med de presenterte Kaplan-Meier-plottene fra AstraZeneca (Figur 6 og Figur 7).

I forbindelse med CAPItello-291 ble det gjennomført utforskende subgruppeanalyser for et utvalg subgrupper i MT-populasjonen (Figur 54 i Appendiks 4), majoriteten av disse subgruppeanalysene er konsistente med hovedanalysen. Undergruppen (n=208) ble funnet å ha en numerisk bedre PFS respons av kapivasertib sammenlignet med pasientgruppen som ikke tidligere har fått behandling med CDK4/6-hemmer (n = 81), forskjellen mellom gruppene var imidlertid ikke statistisk signifikant. HR for PFS i subgruppeanalysen (undergruppen: 0,49 (95 % KI 0,36-0,66), CDK4/6-hemmer-naive: 0,65 (95 % KI 0,36-1,08)) er heller ikke forskjellig fra HR for MT-populasjonen 0,50 (95 % KI 0,38-0,65). DMP understreker at CAPItello-291 ikke var designet med nødvendig statistisk styrke for å kunne påvise eventuelle forskjeller i effekt mellom ulike subgrupper.

AstraZeneca har levert en modell der det kun er mulig å modellere behandlingsarmene uavhengige av hverandre for PFS. DMP er enige med AstraZeneca om å modellere behandlingsarmene uavhengig av hverandre for PFS. DMP vurderer bruk av uavhengig modellering av PFS, for både MT-populasjonen og undergruppen som rimelig basert på innleverte log-kumulative hasardplott og Schoenfeld-residualplott, som viser at antakelsen om proporsjonal hasard er brutt.

For modellering av PFS-kurven har AstraZeneca valgt å bruke log-normal modell i begge armer, basert på goodness-of-fit og visuell tilpasning. DMP vurderer de fleste parametriske framskrivningsmodellene til å vise relativt lik visuell tilpasning for MT-populasjonen. Det glattede hasardplottet for de observerte dataene fra den kliniske studien, sammen med hasardfunksjon for alle parametriske funksjonene, viser at både log-logistisk og log-normal gir en relativt god visuell tilpasning for begge armene i MT-populasjonen, se Figur 40 og Figur 41 i Appendiks 3. Ingen av disse plottene gir i midlertidig en klar indikasjon på hvilken parametrisk modell som bør benyttes. Goodness-of-fit statistikker viser at log-normal modell gir best rangering for begge behandlingsarmene i MT-populasjonen. DMP velger derfor å benytte log-normal tilpasning og uavhengig modellering av PFS for MT-populasjon, ettersom goodness-of-fit-testene viser en god tilpasning til log-normalmodellen, samt at endring av modell for komparatorarmen har minimal effekt på IKER.

PFS-dataene for MT-populasjonen er modne, og DMP vurderer derfor at det ville vært hensiktsmessig av AstraZeneca å gi mulighet for å bruke KM-kurvene direkte i modellen. AstraZeneca har imidlertid ikke inkludert dette valget i analysen.

DMPs konklusjon om framskrivning av progresjonsfri overlevelse

DMP legger til grunn det samme som AstraZeneca, og velger uavhengig log-normal framskrivning av begge behandlingsarmene for PFS for MT-populasjonen.

3.6.3 Sekundært utfallsmål: totaloverlevelse (OS)

Innsendt klinisk dokumentasjon

Undergruppe tidligere behandlet med CDK4/6-hemmer

AstraZeneca antar at median oppfølgingstid for pasientene i undergruppen er tilsvarende som for MT-populasjonen ved primærdatakutt (15.08.22) for effektanalysen, dvs. 14,4 måneder i intervensjonsarmen og 13,8 måneder i komparatorarmen [redacted] Resultater fra Kaplan–Meier OS-analysen for CDK4/6-hemmer undergruppen er presentert i Figur 10.

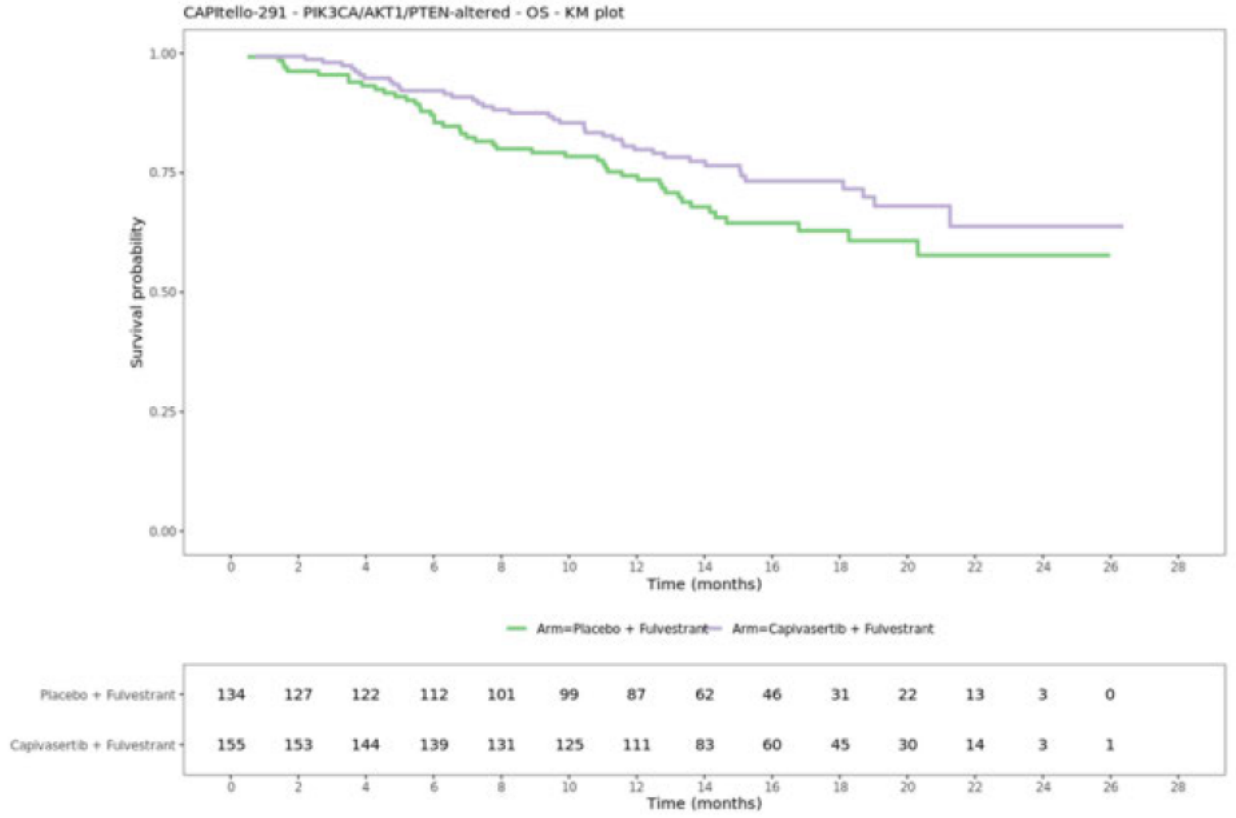
[redacted]

MT-populasjon

Ved primærdatakutt 15.08.22 for overlevelsesanalysen hadde pasientene i MT-populasjonen blitt fulgt opp i median [redacted] måneder i intervensjonsarmen og [redacted] måneder i komparatorarmen. Overlevelsesdata fra primærdatakutt er umodne med 41 (26,5 %) hendelser i intervensjonsarmen og 46 (34,3 %) hendelser i komparatorarmen. Median OS er ikke nådd ved datakutt. Hasardratio er 0,69 (95 % KI: 0,45-1,05). Ved 18 måneder var OS i kapivasertib-fulvestrant-armen 73,2 % sammenlignet med 62,9 % i komparatorarmen.

Resultater fra Kaplan–Meier OS analysen for MT-populasjonen er presentert i Figur 11.

Figur 11: Kaplan-Meier-kurve for totaloverlevelse (OS) i MT-populasjon i CAPItello-291 (kilde: AstraZeneca)



Implementering av totaloverlevelse i helseøkonomisk modell

Undergruppe tidligere behandlet med CDK4/6-hemmer
Ved datakutt 15.08.22 var [redacted] av pasientene i CDK4/6-hemmer-undergruppen fremdeles i live i intervensjonsarmen, mens den tilsvarende andelen i komparatorarmen var [redacted]

Tabell 17 viser hvilke undersøkelser AstraZeneca har gjort for å støtte opp om sine valg for framskrivning av OS utover den observerte studieperioden.

Tabell 17: Framskrivning av OS for undergruppen i AstraZeneca sin grunnanalyse (kilde: AstraZeneca)

AstraZeneca sin analyse	
Grunnanalyse	Antakelse om proporsjonal hasard (PH). Behandlingsarmer modellert avhengig av hverandre ved fullparametrisering av KM-data ved bruk av generalisert gamma funksjon.
Kurvevalg basert på:	
Proporsjonal hasard (PH)	Testing av proporsjonal hasard-antagelsen gjennom log-kumulativt hasardplott og Schoenfeld residualplott. Plottene er vist i Appendiks 3.
Accelerated failure time (AFT)	Testing av om accelerated failure time (AFT) modell er passende gjennom Quantile-Quantile-plot. Plott er vist i Appendiks 3.
Vurdering av ekstrapolering	AIC, BIC, visuell inspeksjon og klinisk plausibilitet (etter samtale med norske klinikere) ga grunnlag for kurvevalg, se Appendiks 3.

Kaplan-Meier-data sammen med alternative framskrivingsmuligheter for OS i undergruppen er vist i Figur 47 og Figur 48 Appendiks 3.

AstraZeneca mener at PH-antakelsen holder, og har derfor valgt å bruke avhengig tilpasning ved ekstrapolering av OS for begge armer, med hasard ratio som bestemmer forskjellen mellom armene. AstraZeneca argumenterer videre for bruk av avhengig tilpasning ettersom Schoenfeld-residualene ikke viser noen systematiske trender over tid og at Schoenfeld individuell test viser en p-verdi på 0,4705, noe som indikerer at de proporsjonale risikoantagelsene ikke er brutt og ikke har signifikante avvik for OS i CAPItello-291.

Ved valg av modell for framskrivning av OS vurderer AstraZeneca goodness-of-fit statistikk, men anser alle modellene som like plausible, og statistisk tilpasning var derfor ikke ansett som en avgjørende indikator for modellvalg. Visuell tilpasning ble også vurdert ved å sammenligne både glattede hasardrater og overlevelsesestimater med de respektive observerte hasardratene og OS-ratene fra CAPItello-291-studien. Basert på denne visuelle tilpasningen, mener AstraZeneca at gamma- og Weibull-modellene ser ut til å best tilpasse seg CAPItello-291-studiedataene. Videre har AstraZeneca sammenlignet modellert overlevelse ved bruk av disse funksjonene med eksterne data fra SOLAR-1 (Tabell 5). Basert på denne sammenligningen, i tillegg til kliniske innspill fra klinikere AstraZeneca har konsultert, velger AstraZeneca å framskrive OS-dataene for undergruppen med gamma-tilpasning.



[redacted]

[redacted]

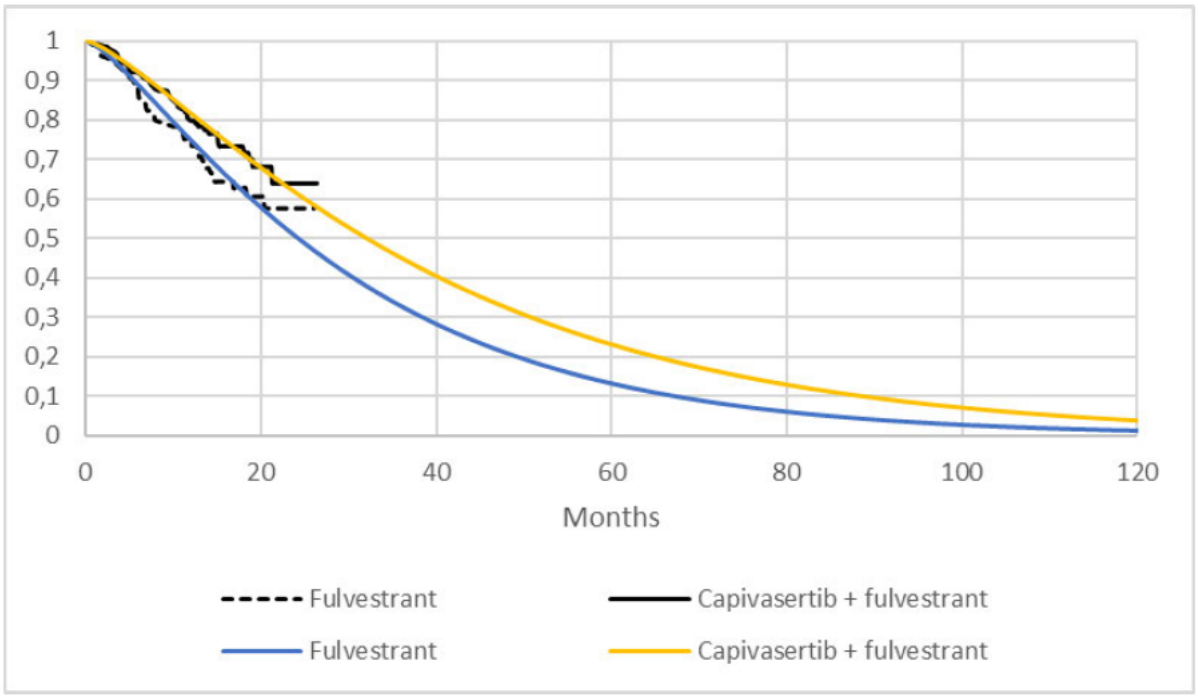
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

MT-populasjon

Ved siste datakutt var 73,5 % av pasientene i MT-populasjonen fremdeles i live i intervensjonsarmen, mens den tilsvarende andelen i komparatorarmen var 65,7 %. Ettersom AstraZeneca sin grunnanalyse baserer seg på undergruppen, var det ikke beskrevet antagelser for framskrivning til OS-dataene for MT-populasjonen i AstraZeneca sin første innsending. AstraZeneca har presentert de ulike plottene som benyttes for framskrivning, vist i Appendiks 2.

AstraZeneca har på forespørsel fra DMP levert antakelser for framskrivning av OS for MT-populasjonen. Valg av parametrisering ble gjort som for undergruppen, ved undersøkelse av proporsjonal hasard-antakelse, AIC- og BIC-verdier, visuell tilpasning, og klinisk plausibilitet. AstraZeneca har valgt samme framskrivning for MT-populasjonen som for undergruppen, det vil si at avhengig gamma-parametrisering velges som framskrivning av Kaplan-Meierdata for OS i MT-populasjonen.

Figur 13: Avhengig gamma-tilpasning til OS-dataene for MT-populasjonen i begge behandlingsarmene. Kilde: AstraZeneca



DMPs vurdering

Effektestimat for OS i MT-populasjonen viser en numerisk lavere andel OS-hendelser i intervensjonsarmen sammenlignet med undergruppen [redacted] Dersom man sammenligner den relative OS-effekten av intervensjonsarmen i forhold til komparatorarmen avdekkes en numerisk større OS-effekt i undergruppen sammenlignet med MT-populasjonen. DMP finner ingen logisk forklaring for hvorfor undergruppen har bedre effekt av kapivasertib på OS, men ikke på PFS. DMP vil imidlertid understreke usikkerheten knyttet til seleksjonen av undergruppen som er diskutert i Kapittel 3.3.4.

AstraZeneca valgte å bruke CDK4/6-undergruppen i sin grunnanalyse. DMP har undersøkt og sammenlignet QALY gevinstene i de ulike helsetilstandene i undergruppen og MT populasjonen for å forsøke å bedre forstå AstraZeneca sitt valg av populasjon i grunnanalysen. Inkrementell PF QALYs er høyest for MT-populasjonen og inkrementell PD QALYs er høyest for undergruppen, mens total inkrementell QALYs er høyere for undergruppen. Dette skyldes at inkrementell PD QALYs er større enn inkrementell PF QALYs. OS data er umodne og QALY gevinstene dermed usikre, og data for undergruppen for både OS og PFS gir derfor ikke grunnlag for å konkludere med at effekten av kapivasertib er bedre for undergruppen enn for MT-populasjonen. Grunnet modenhet i PFS er det større sikkerhet rundt estimatene for PFS enn OS. At PFS data er modne, sammen med at MT-populasjonen har høyere inkrementell PF QALYs enn undergruppen, utgjør ett av DMP sine argumenter for å bruke MT-populasjonen i hovedanalysen (utredet i Kapittel 3.3.4).

Framskriving av totaloverlevelse er basert på data fra opprinnelig datakutt med median oppfølgingstid på omtrent 14 måneder. I den innsendte helseøkonomiske modellen fra AstraZeneca er det mulig å modellere behandlingsarmene både avhengig og uavhengig av hverandre, som vurderes positivt. DMP er ikke enig med AstraZeneca i at statistiske tester og grafiske presentasjoner tyder på at avhengig modellering av OS er passende. Log-kumulative hasardplott viser noe proporsjonalt forhold mellom de ulike trendlinjene, men DMP vurderer de ikke som proporsjonale nok til å anta proporsjonal hasard, da det både er en periode med større avvik i kurvene, og kurvene ved flere tilfeller konvergerer mot hverandre (Appendiks 3).

Avhengig modellering av OS er en svært sterk antakelse, og DMP anser ikke argumentene som sterke nok til å kunne anta dette over et livstidsperspektiv. DMP velger derfor å modellere behandlingsarmene uavhengige av hverandre.

Videre har AstraZeneca valgt å bruke gamma-modellering, da de anser denne som den mest passende for framskrivning av OS basert på den kliniske valideringen, som inkluderer både en sammenligning av overlevelsesmodellen med eksterne data fra SOLAR-1 (Tabell 5) samt innspill fra klinikere. DMP er ikke enig i AstraZeneca sitt valg av framskrivning basert på diskusjon med de medisinske fagekspertene som anslår at med dagens behandling for metastatisk brystkreft for pasienter i norsk klinisk praksis, vil ca. 30 % av pasientene være i live etter 5 år, og ca. 10 % være i live etter 10 år. Dette er en betydelig større andel overlevende enn det AstraZenecas valg av framskrivingskurve for komparatorarmen estimerer.

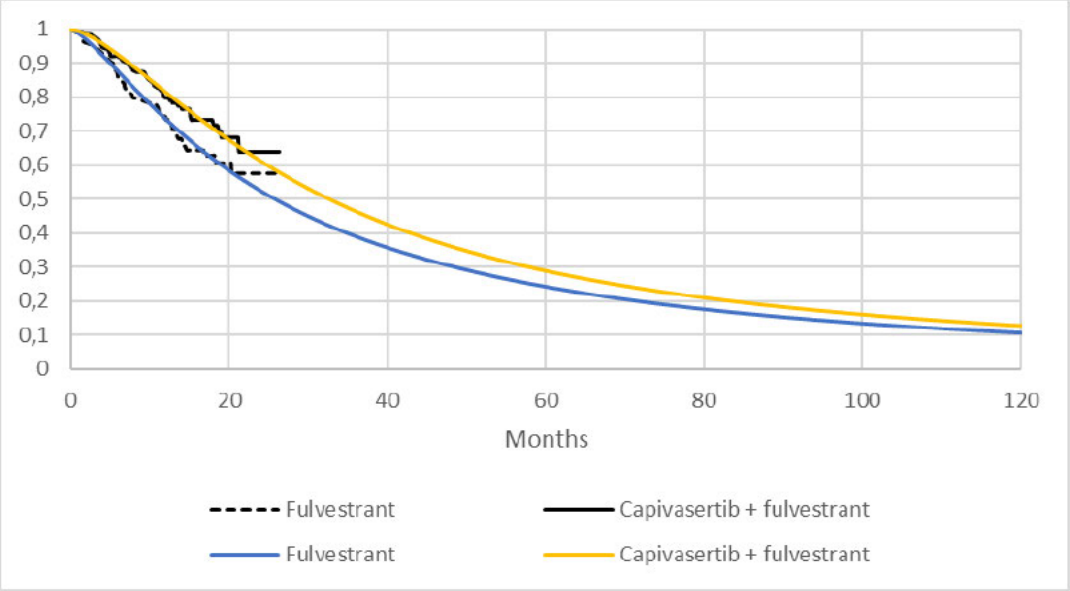
Basert på vurderinger av intern validitet, visuell tilpasning, glattet hasardplott, samt innspill fra fagekspertene om overlevelse etter 5 og 10 år vurderer DMP at log-logistisk funksjon for begge armene viser best tilpasning til opprinnelige data for OS (primært datakutt). Ved bruk av uavhengig log-logistisk parametrisering er den estimerte OS i komparatorarmen omtrent 24 % etter 5 år og 11 % etter 10 år. Medisinske fageksperter har spilt inn at kurvene sannsynligvis vil konvergere over tid. Disse estimatene for begge armene støtter at log-logistisk funksjon gir best tilpasning til OS-dataene. Valg av framskrivning støttes også av at log-logistisk funksjon gir de nest laveste AIC- og BIC-verdiene i begge armene.

En utfordring med log-logistisk fordeling i begge armer er at hasardratene kan krysse. Det er imidlertid ingen grunn til å anta at intervensjonsarmen skal ha høyere hasardrate enn komparatorarmen over tid. og DMP adresserer dette med å introdusere en minimumsgrense for hasardraten i komparatorarmen, slik at den ikke blir lavere enn hasardraten for intervensjonsarmen.

Basert på argumentene over mener DMP det er rimelig å legge til grunn log-logistisk-funksjon i begge armer i hovedanalysen. DMP vurderer samtidig log-logistisk modell for intervensjonsarmen og log-normal for komparatorarmen som passende, da de også i stor grad reflekterer kliniske innspill. Likevel anses log-logistisk i begge armene som mest egnet, og DMP velger derfor å inkludere log-logistisk modell for intervensjonsarmen og log-normal for komparatorarmen som en scenarioanalyse, nærmere beskrevet i Kapittel 4.1.3.

Endring fra avhengig til uavhengig modellering for framskrivning av OS, og fra gamma til log-logistisk modell for begge armene i hovedanalysen for MT-populasjon, har stor betydning på analyseresultatet med en økning i IKER på omtrent 987 000 NOK fra AstraZeneca sin grunnanalyse (Figur 14).

Figur 14: Uavhengig log-logistisk tilpasning til OS-dataene for MT-populasjonen i begge behandlingsarmene



DMPs konklusjon om framskrivning av totaloverlevelse

DMP godtar ikke AstraZenecas antakelse om proporsjonal hasard, og velger uavhengig framskrivning av behandlingsarmene i den helseøkonomiske modellen. DMP godtar heller ikke bruk av gamma-modellering av begge armene, og vurderer log-logistisk som den mest passende modellen å bruke for begge armene for OS i den helseøkonomiske modellen for MT-populasjonen.

3.6.4 Oppdaterte data for totaloverlevelse (OS)

AstraZeneca har levert oppdaterte overlevelsesdata for MT-populasjonen fra interimdatakutt april 2024 som [redacted] Hasardratio er 0,88 (95 % KI: 0,65-1,19). Resultater fra Kaplan–Meier OS-analysen for MT-populasjonen er presentert i Figur 15.

[redacted]

DMPs vurdering basert på oppdaterte data for totaloverlevelse

De oppdaterte OS-dataene DMP har mottatt viser ingen statistisk signifikant forskjell i OS mellom behandlingsarmene, hverken i MT-populasjonen eller i undergruppen. De medisinske fageksperte mener at det er sannsynlig at kurvene for overlevelse for intervensjon- og komparatorarmen vil konvergere over tid. Dette utsagnet stemmer overens med de oppdaterte OS dataene DMP har mottatt (Figur 15 og Figur 56 i Appendiks 8). For spesielt MT-populasjonen, men også undergruppen (presentert i Appendiks 8), [redacted]. DMP anser de oppdaterte OS dataene som umodne [redacted] observasjonstid grunnet betydelig sensurering fra dette tidspunktet i analysen.

De nyeste OS-dataene fra det siste datakuttet er ikke direkte inkludert i den helseøkonomiske modellen, ettersom framskrivningskurvene er parametrisert utelukkende basert på de opprinnelige OS-dataene. DMP har imidlertid gjennomført en oppdatert analyse der framskrivningskurvene er valgt ut fra den beste visuelle tilpasningen til de oppdaterte OS-dataene. På bakgrunn av dette har DMP valgt en eksponentiell modell for komparatorarmen og en gammafordeling for intervensjonsarmen. Som i den opprinnelige analysen har DMP også introdusert en minimumsgrense for hasardraten i komparatorarmen, slik at den ikke blir lavere enn hasardraten i intervensjonsarmen. IKER øker betydelig.

En utfordring ved å velge kurver som passer best visuelt til de oppdaterte OS-dataene, er at estimert overlevelse totalt sett (ikke relativt) etter 5 og 10 år ikke fullt ut samsvarer med vurderingene fra medisinske fageksperter. Alternativt, dersom man velger kurver som bedre reflekterer disse vurderingene, vil den

relative OS-gevinsten fremstå som for optimistisk i forhold til de nyeste OS-dataene. DMP mener den relative effekten vist i oppdatert datakutt bør vektlegges i estimering av IKER, men bemerker at alvorlighetsberegninger basert på en framskrivning av komparatorarmen som fremstår urealistisk pessimistisk ikke bør vektlegges.

Gitt tilgjengelige data og metodiske begrensninger, anses eksponentiell for komparatorarmen og gamma for intervensjonsarmen som den mest hensiktsmessige tilnærmingen for den helseøkonomiske analysen (Figur 16).

[redacted]

DMPs konklusjon om framskrivning av oppdatert totaloverlevelse
DMP velger å bruke eksponentiell for komparatorarmen og gamma for intervensjonsarmen basert på visuell tilpasning til de oppdaterte OS-dataene.

3.6.5 Uønskede medisinske hendelser

Innsendt klinisk dokumentasjon

De vanligste og mest alvorlige uønskede medisinske hendelsene som ble rapportert i CAPItello-291-studien er presentert i Tabell 19.

Tabell 19: Vanligste og mest alvorlige uønskede hendelser rapportert i CAPItello-291, listen er ikke en uttømmende oversikt (Kilde: AstraZeneca, (4))

Uønsket hendelse	Intervensjonsarm		Komparatorarm	
	Generelt	Grad 3 eller høyere	Generelt	Grad 3 eller høyere
Totalt	96,6 %	42,8 %	82,3 %	15,7 %
Diaré	72,4 %	9,3 %	20,0 %	0,3 %
Utslett	22,0 %	5,4 %	4,3 %	0,3 %
Utslett makulopapuløst	16,1 %	6,2 %	2,6 %	0,0 %
Kvalme	34,6 %	0,8 %	15,4 %	0,0 %
Hyperglykemi	16,3 %	2,3 %	3,7 %	0,3 %
Hypokalemi	<5 %	2,3 %	<5 %	0,0 %
Forlenget QT-tid	3,1 %	0,3 %	0,0 %	0,0 %

Seponering av behandlingen på grunn av behandlingsrelaterte uønskede hendelser forekom hos 13 % av pasientene i intervensjonsarmen og 2,3 % av pasientene i komparatorarmen. Dosereduksjon på grunn av behandlingsrelaterte uønskede hendelser forekom hos 19,7 % av pasientene i intervensjonsarmen, 7 % av pasientene måtte ha to dosereduksjoner, og 1,7 % av pasientene i komparatorarmen. Doseavbrudd på grunn av behandlingsrelaterte uønskede hendelser forekom hos 38,9 % av pasientene i intervensjonsarmen og 12,3 % av pasientene i komparatorarmen.

Innsendt helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske modellen inkluderer uønskede hendelser fra den totale studiepopulasjonen i CAPItello-291 av grad 3 og høyere som fant sted hos ≥ 2 % av pasientene (Tabell 20). AstraZeneca har inkludert nyttetap som følge av de nevnte uønskede hendelser i den helseøkonomiske modellen. Dette er drøftet i Kap. 3.6.5. Videre har AstraZeneca inkludert kostnader som følge av disse uønskede hendelsene i den helseøkonomiske modellen. Kostnader er presentert i Kap. 3.7.4.

Tabell 20: Fordeling av uønskede hendelser (bivirkninger) av grad 3 og høyere (med en frekvens på ≥ 2 %) i CAPItello-291 som er inkludert i den helseøkonomiske modellen (Kilde: AstraZeneca)

Uønsket hendelse	Intervensjonsarm	Komparatorarm
Diaré	9,3 %	0,3 %
Utslett	5,4 %	0,3 %
Utslett makulopapuølst	6,2 %	0 %
Hyperglykemi (høyt blodsukker)	2,3 %	0,3 %
Hypokalemi (kaliummangel)	2,3 %	0 %

DMPs vurdering

DMP vurderer ikke om sikkerhetsprofilen til kapivasertib er akseptabel sett opp mot forventet nytte, da dette er vurdert av EMA gjennom prosedyren for innvilgelse av markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det forskjeller mellom intervensjon og komparator i forekomst av bivirkninger med særlig betydning for livskvalitet og/eller ressursbruk, og hvordan dette ivaretas i den helseøkonomiske modellen, som er mest relevant.

De medisinske fageksperte rekruttert til saken anser den rapporterte bivirkningsprofilen for kapivasertib som noe problematisk. De opplyser at erfaringsmessig er spesielt diaré en plagsom og vanskelig bivirkning for pasientene (kan være begrensende for behandling). Ifølge uønskede hendelser rapportert inn i CAPItello-291 forekommer grad 3 eller høyere diaré hos 9,3 % av pasientene som mottok kapivasertib-behandling. Denne andelen er høyere enn det som er rapportert i studier av tidligere innførte legemidler med alvorlig diaré som vanlig uønsket hendelse (alpelisib 7 %, abemaciklib 7,8 %). Fageksperte påpeker at etter innføring av andre legemidler med alvorlig diaré som vanlig uønsket hendelse, er det blitt etablert oppfølgingsprosedyrer da diaré raskt kan utvikle seg til å bli en alvorlig uønsket medisinsk hendelse hos denne pasientgruppen. Oppfølgingsprosedyrene består av oppfølging via sykepleier, enten per telefon eller ved poliklinisk kontakt og at pasienten raskt starter opp med diaréhemmende legemiddel, evt. dosereduksjon dersom diaré oppstår. Basert på en tidligere metodevurdering gjennomført av DMP (16) og innspill fra medisinske fageksperter anser DMP det som trolig at det vil bli nødvendig med oppfølging av pasienter med diaré grad 1/2 i tillegg til grad 3 i forbindelse med kapivasertib behandling. AstraZeneca har kun inkludert kostnader til håndtering av diaré grad 3 i sin helseøkonomiske modell.

AstraZeneca har antatt en varighet på 3 dager for uønskede hendelser i den helseøkonomiske modellen. Dette anser DMP som en for kort periode for flere av hendelsene. Etter innspill fra de medisinske fagekspertene om at diaré ofte varer lengre, har DMP testet lengre varighet for denne bivirkningen i den helseøkonomiske modellen. Det ble da avdekket at dette hadde liten påvirkning på IKER. DMP har derfor valgt å beholde varigheten på 3 dager for uønskede hendelser.

Ifølge de medisinske fagekspertene er det i forbindelse med vurdering av andre legemidler etablert oppfølgingsprosedyrer for den aktuelle pasientgruppen for å fange opp og behandle hyperglykemi og QT-forlengelse. Hyperglykemi og QT-forlengelse anses dermed som håndterbare uønskede medisinske hendelser.

DMPs konklusjon om uønskede medisinske hendelser

DMP legger til grunn det samme som AstraZeneca.

3.6.6 Livskvalitet

Innsendt klinisk dokumentasjon

Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av AstraZeneca, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet, er vist i Appendiks 6.

I den helseøkonomiske modellen har AstraZeneca brukt EQ-5D-5L-spørreskjema fra CAPItello-291-studien for å måle helserelatert livskvalitet. Pasientene svarte på spørreskjema ved oppstart, og deretter hver fjerde uke (± 3 dager) frem til de nådde PFS2. PFS2 var definert som tid fra randomisering til andre progresjon (på tredjelinjebehandling) eller til død.

Responsraten for EQ-5D-5L var 82,5 % i intervensjonsarmen, og 79,3 % i komparatorarmen. Responsraten er definert som antall pasienter med et evaluerbart spørreskjema ved start og ved minst ett annet tidspunkt i behandlingsforløpet, delt på antallet pasienter som fremdeles forventes å fullføre spørreskjemaene. Det ble ikke identifisert noen forskjeller mellom pasienter som svarte og pasienter som ikke svarte på spørreskjemaene. I analysen av nyttevekter er det inkludert 5611 EQ-5D-5L-observasjoner fra 684 pasienter.

Innsendt helseøkonomisk modell

Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av AstraZeneca, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til beskrivelse av hvordan kliniske data for livskvalitet har blitt implementert i helseøkonomisk modell, er vist i Appendiks 5.

Analysene av dataene var basert på hele populasjonen som ble randomisert inn i studien, og er brukt for analysen av både MT-populasjonen og undergruppen. Resultater fra 5L ble konvertert til 3L-verdier etter metoden til Hernández Alava (17). De kartlagte nytteverdiene for de ulike helsestadiene ble summert ved hjelp av *mixed effects repeated measures regression (*MMRM). AstraZeneca valgte en modell basert på goodness-of-fit-statistikk som kun inkluderer en variabel for progresjonsstatus.

Modellen har to helsestadier hvor det er benyttet nyttevekter. Den helseøkonomiske modellen gir flere muligheter for å modellere helserelatert livskvalitet:

1. Livskvalitetsvekter knyttet til helsetilstanden progresjonsfri sykdom i modellen, uavhengig av behandling.
2. Livskvalitetsvekter knyttet til helsetilstanden progrediert sykdom i modellen, uavhengig av hvilken behandling som ble gitt i helsetilstanden progresjonsfri sykdom.

Tabell 21: Estimerte nyttevekter for progresjonsfri og progrediert sykdom fra CAPItello-291 (Kilde: AstraZeneca)

Progresjonsstatus	Estimert nyttevekt	95 % konfidensintervall
Progresjonsfri sykdom	0,776	[0.762, 0.791]
Progrediert sykdom	0,736	[0.716, 0.756]

Nyttevektene er aldersjustert etter DMP sine retningslinjer.

AstraZeneca har brukt en engangsjustering i QALY for uønskede hendelser basert på hver hendelse sin respektive tap av nytte ganget med varigheten av hendelsen. AstraZeneca inkluderer kun bivirkninger under behandling med kapivasertib og fulvestrant eller fulvestrant monoterapi, og ikke bivirkninger som oppstår under påfølgende behandling etter progresjon. Begrunnelsen for dette er at forventet nyttetap vil

være lik i begge armer og derfor ha en marginal effekt på de inkrementelle resultatene. Verdier for nyttetap relatert til uønskede hendelser og kilder til verdiene, samt antatt varighet av hendelsene, er oppgitt i Tabell 22.

Tabell 22: Nyttetap knyttet til uønskede hendelser (Kilde: AstraZeneca)

Uønsket hendelse	Nytteverdi (tap)	Kilde	Varighet (dager)	Kilde
Diaré	0,0468	Nafees et al. (2008)	3	Antakelse (fra AstraZeneca)
Utslett	0,03248		3	
Hyperglykemi	0,09	Smith-Palmer et al. (2016)	3	
Hypokalemi	0,12	Bounthavong et al. (2018)	3	

DMPs vurdering

Det er en styrke at livskvalitetsdata i modellen er hentet direkte fra CAPItello-291, den samme kliniske studien som ligger til grunn for dokumentasjon av relativ effekt. Bruk av aldersjustering, EQ-5D, britiske tariffer og konvertering er også i tråd med DMPs retningslinjer. DMP vurderer valg av regresjon (MMRM) som en passende modell for summering som tar hensyn til gjentatte målinger per pasient.

Det er en styrke at AstraZeneca bruker livskvalitetsdata fra hele studiepopulasjonen da det gir flere observasjoner, men det er også en svakhet da DMP ikke kan vurdere om tidligere behandling med CDK4/6-hemmere er en avgjørende faktor i beregningen av nyttevektene.

Nyttevektene AstraZeneca har beregnet for progresjonsfri sykdom og progrediert sykdom samsvarer også med nyttevektene i en tidligere metodevurdering DMP har gjennomført for en lignende indikasjon (ID2023_026) (18).

Det er en svakhet at varighet for uønskede hendelser kun er en antakelse fra AstraZeneca, og ikke basert på pasientrapporteringer. Basert på innspill fra de medisinske fagekspertene vurderer også DMP av enkelte av de oppgitte grad 3-bivirkningene har større og mer langvarig påvirkning på ressursbruk i oppfølgingen av pasientene.

DMP velger å ikke endre verken nyttetapet eller kostnaden av behandling av uønskede hendelser i den helseøkonomiske modellen, da det har liten effekt på IKER.

DMPs konklusjon om livskvalitet

DMP legger til grunn det samme som AstraZeneca.

3.7 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell

3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

Innsendt dokumentasjon

Legemiddelprisene i AstraZeneca sin innsendte grunnanalyse er basert på apotekets maksimale utsalgspris (maksimal AUP) uten merverdiavgift (mva.), slik gjeldende retningslinjer krever. Tabellen under oppsummerer forutsetningene AstraZeneca har lagt til grunn i sin analyse for beregning av legemiddelkostnad av kapivasertib og fulvestrant. DMP har oppdatert pakningspriser til korrekt nivå. Maksimal AUP for kapivasertib er gyldig fra 01.03.25.

Innsendt dokumentasjon fra AstraZeneca tar i betraktning kostnad for én behandlingssyklus, som tilsvarer 28 dager.

Tabell 23: Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva. (Kilde: AstraZeneca)

Behandling	Pakningsstørrelse og form	Dose (mg)	Kostnad pr. pakning (NOK)	Relativ dose-intensitet (RDI)	Fordeling i behandlingsarm	Kostnad pr. behandlingssyklus (NOK)
Kapivasertib	64 tabletter	200 mg	75 131	100 %	100 %	75 131
Fulvestrant	2 x 5 ml injeksjonsvæske, i ferdigfylt sprøyte	250 mg	4 149	100 %	100 %	8 299 første syklus, deretter 4 149 per syklus

DMPs vurdering

DMP har oppdatert prisen for fulvestrant til korrekt nivå fra legemiddelsøk.

AstraZeneca bruker en modellsyklus på 30,44 dager i sin innsendte modell for å regne ut månedlige legemiddelkostnader. Ettersom behandlingssyklus for både kapivasertib og fulvestrant er oppgitt som 28 dager (i henhold til SmPC), vil det både skulle kalkuleres svinn for kapivasertib og fulvestrant ved bruk av modellsyklus på 30,44 dager. DMPs retningslinjer for innsending understreker at det er ønskelig med kostnader for komplette pakker som hentes ut fra apotek.

Fulvestrant administreres som injeksjon, og kommer i ferdigfylte sprøyter til den enkelte pasient. Svinn tas ikke hensyn til i AstraZeneca sin utregning med modellsyklus, hvor beregningene gjøres per milligram. Det samme gjelder for beregning av legemiddelkostnader forbundet med kapivasertib. DMP har ikke mulighet for å inkludere svinn i sin hovedanalyse.

DMP anser at det er stor usikkerhet i hva som vil være faktisk svinn for kapivasertib ettersom behandlingsformen er tabletter, og det vil variere hvor mange pakninger en pasient vil komme til å bruke gjennom behandlingsforløpet. DMP vil på grunn av usikkerheten knyttet til svinn, som AstraZeneca, bruke modellsyklus på 30,44 dager for beregning av månedlige legemiddelkostnader for intervensjon og komparator.

DMPs konklusjon om legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som AstraZeneca, og vil bruke modellsyklus på 30,44 dager for å beregne månedlige legemiddelkostnader for kapivasertib og fulvestrant. Dette inkluderer dermed ikke eventuelt svinn knyttet til behandlingen i noen av armene. Legemiddelkostnader for fulvestrant oppdateres til gyldige maksimalpriser uten mva.

3.7.2 Andre relevante legemiddelkostnader

Innsendt dokumentasjon

AstraZeneca tar i sin modell utgangspunkt i klinikerinnspill, og antar at omtrent 72 % av pasientene vil motta påfølgende behandling i både intervensjonsarmen og komparatorarmen. Kostnader relatert til påfølgende behandling er modellert som en engangskostnad.

Tabell 24 oppsummerer kostnadene for andre relevante legemidler som inngår i analysen. DMP har oppdatert pakningspriser til korrekt nivå.

Tabell 24: Kostnader relatert til påfølgende behandling. Priser med maksimal AUP uten mva. (kilde: (19)).

Legemidler	Pakningsstørrelse og form	Dose (mg)	Kostnad pr. pakning (NOK)	Behandlingsvarighet (måneder) Kilde: AstraZeneca
Aromasin (eksemestan)	100 tabletter	25 mg	2 939	6,7
Letrozol Orifarm (letrozol)	100 tabletter	2.5 mg	1 336	9,6
Anastrozol Medical Valley (anastrozol)	98 tabletter	1 mg	1 582	8,9
Ecansya (kapecitabin)	**120 tabletter**	**500 mg**	**1 755**	**6,1**
Halaven (eribulin)	**1 x 2 ml injeksjonsvæske, oppløsning**	**0,44 mg/ml**	**3 252**	**3,7**
Pazenir (paklitaksel)	**Hetteglass 100 mg, pulver til infusjonsvæske**	**5 mg/ml**	**2 628**	**8,4**
Sendoxan (syklofosfamid)	**Hetteglass 1000 mg, pulver til injeksjonsvæske**	**1000 mg**	**172**	**4,5**
Verzenios (abemaciklib)	56 tabletter	150 mg	33 999	16,4
Afinitor (everolimus)	30 tabletter	10 mg	25 818	7,8
Ibrance (palbociklib)	21 tabletter	125 mg	21 980	11,2
Talzenna (talazoparib)	**30 kapsler**	**1 mg**	**54 638**	**5,7**

DMPs vurdering

Basert på innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til saken, anser ikke DMP alle de oppgitte tredjelinjebehandlingene som like aktuelle i norsk klinisk praksis (eksemestan, letrozol, anastrozol, abemaciklib, everolimus, palbociklib). DMP velger derfor å kun inkludere kostnaden for legemidlene som de medisinske fagekspertene har spilt inn vil være relevante tredjelinjebehandlinger i norsk klinisk praksis, uthevet i Tabell 24.

DMPs konklusjon om andre relevante legemiddelkostnader
DMP legger i hovedsak til grunn det samme som AstraZeneca, men inkluderer ikke legemidler som medisinske fageksperter har spilt inn ikke vil være aktuelle som påfølgende behandling i norsk klinisk praksis.

3.7.3 Administrasjonskostnader

Innsendt dokumentasjon
I den innsendte dokumentasjonen fra AstraZeneca antas det at kostnad for administrasjon av fulvestrant er prisen av intramuskulær injeksjon oppgitt i DMP sin enhetskostnadsdatabase, 248 kroner. Utover dette antas det ikke andre administrasjonskostnader, da kapivasertib administreres peroralt av pasienten selv.

Administrasjonskostnader er inkludert i den helseøkonomiske modellen hvor kostnaden for administrasjon av kapivasertib er null gjennom hele tidshorisonten, mens administrasjonskostnaden for fulvestrant er inkludert med administrasjon hver 2. uke de første 4 ukene, og deretter hver 28. dag. Administrasjonskostnad per 4. uke blir derfor henholdsvis 496 kr og 248 kr.

DMPs vurdering
AstraZeneca sine antakelser knyttet til administrasjonskostnader er rimelige.

DMPs konklusjon om administrasjonskostnader
DMP legger til grunn de samme administrasjonskostnadene som AstraZeneca, men oppdaterer kostnadene i henhold til nyeste versjon av DMPs enhetskostnadsdatabase. Oppdaterte administrasjonskostnader er vist i Tabell 58 i Appendiks 6.

3.7.4 Kostnader ved uønskede hendelser

Innsendt dokumentasjon
AstraZeneca har inkludert kostnader ved uønskede hendelser som en engangskostnad i den første syklusen i modellen. Kostnadene er beregnet ved bruk av DRG-koder fastsatt av Helsedirektoratet (20), samt DMP sin enhetskostnadsdatabase (versjon 1.4) (21).

Tabell 25: Innsendte behandlingskostnader ved uønskede hendelser (Kilde: AstraZeneca, (21))

Uønsket hendelse	Enhetskostnad (NOK)	Kilde (DRG og DMPs enhetskost. V1.4)
Diaré	7 002	10 %: 182 Øsofagitt, gastroenteritt og diverse >17 år m/bk 90 %: 806P Mindre gastroenterologisk abdominal prosedyre
Utslett	3 292	809T Mindre hudprosedyre
Utslett makulopapuløst	3 292	809T Mindre hudprosedyre
Hyperglykemi (Høyt blodsukker)	3 448	2*910A Poliklinisk konsultasjon vedrørende diabetes mellitus
Hypokalemi (Kaliummangel)	1 585	1 time hos lege (spesialist) + to blodprøver

DMPs vurdering

DMP vurderer de innsendte behandlingskostnadene ved uønskede hendelser som rimelige. De medisinske fagekspertene uttrykte at de forventer en større kostnad knyttet til hyperglykemi ved behandlingsoppstart grunnet tett oppfølging i starten, men at denne kostnaden vil reduseres betraktelig etter hvert som pasienten selv kan måle blodsukkerverdier.

DMPs konklusjon om kostnader ved uønskede hendelser

DMP legger til grunn de samme kostnadene ved uønskede hendelser som AstraZeneca har sendt inn, da det har en minimal effekt på IKER i den helseøkonomiske modellen. Kostnadene oppdateres i henhold til nyeste versjon av DMPs enhetskostnadsdatabase og DRG for 2025. De oppdaterte kostnadene for behandling av uønskede hendelser er vist i Tabell 59 i Appendiks 6.

3.7.5 Kostnader forbundet med helsestadier i helseøkonomiske modell

Innsendt dokumentasjon
AstraZeneca har sendt inn oversikt over ressursbruk.

Tabell 26: Innsendt ressursbruk for sykdomshåndtering per måned, fordelt på helsestadier (Kilde: AstraZeneca, (22))

Ressurs	Månedlig ressursbruk		Enhetskostnad (NOK)	Kilde
	Progresjonsfri sykdom	Progrediert sykdom		
Time hos fastlege	0,03	0,03	1 090	Lege (allmennpraktiserende) i DMPs enhetskostnadsdatabase v1.4
Time hos onkolog (kreftlege)	0,30	0,34	1 319	Lege (spesialist) i DMPs enhetskostnadsdatabase v1.4
Time hos sykepleier	0,01	0,01	725	Sykepleier i DMPs enhetskostnadsdatabase v1.4
Time hos spesialsykepleier	0,28	0,22	776	Spesialsykepleier i DMPs enhetskostnadsdatabase v1.4
CT toraks og abdomen	0,30	0,33	1 364	CT Toraks og abdomen CT3*
MR totalkolumna	0,13	0,15	1 257	MR Totalkolumna MR2*
Blodprøve (full blodtelling)	0,47	0,34	133	Blodprøve i DMPs enhetskostnadsdatabase v1.4

* Satser hentet fra Forskrift om stønad til dekning av utgifter til undersøkelse og behandling i private medisinske laboratorie- og røntgenvirksomheter (22)

Tabell 27: Behandling spesifikk for monitorering i kapivasertib-armen (Kilde: AstraZeneca)

Ressurs	Månedlig ressursbruk	Andel pasienter som mottar	Enhetskostnad	Kilde
Fastende glukose	1	100 %	1	Blod (venøst blod; fastende pasient); Medisinsk biokjemi; MB0, F1 (ganget med 2)*
HbA1c	0,33	100 %	45	B-HbA1c; Medisinsk biokjemi; MB6, F1 (ganget med 2)*

Tabell 28: Innsendte kostnader til de ulke helsestadiene per måned (Kilde: AstraZeneca)

Ressurs	Månedlige kostnader (enhetskostnad multiplisert med ressursbruk, NOK)	
	Progresjonsfri sykdom	Progrediert sykdom
Time hos fastlege	36	27
Time hos onkolog (kreftlege)	391	450
Time hos sykepleier	6	6
Time hos spesialsykepleier	215	172
CT toraks og abdomen	403	449
MR totalkolumna	163	188
Blodprøve (full blodtelling)	63	46
Fastende glukose	1	-
HbA1c	15	-
Sum	1 279	1 339

AstraZeneca har inkludert en engangskostnad på kr 67 459 ved livets sluttfase i sin grunnanalyse, hentet fra DMPs enhetskostnadsdatabase v1.4.

DMPs vurdering

De medisinske fagekspertene har spilt inn at frekvensen av bruk av enkelte ressurser i høy grad er avhengig av hvor i behandlingsforløpet pasienten er, samt hvilken behandling pasienten mottar. Det er derfor vanskelig å sikkert vurdere AstraZenecas beregnede ressursbruk opp mot norsk klinisk praksis. Innspillene var også at ressursbruken uansett vil jevne seg ut over tid i behandlingsforløpet, og at en del av den beregnede ressursbruken samsvarer med norsk praksis.

DMP vurderer totalt sett ressursbruken, og dermed tilhørende kostnader, som rimelige.

DMPs konklusjon om kostnader forbundet med helsestadier

DMP legger til grunn det samme som AstraZeneca, men oppdaterer enhetsprisene slik at de samsvarer med ny DRG enhetspris og DMPs enhetskostnadsbase. Oppdaterte kostnader er vist Tabell 58 i Appendiks 6.

3.7.6 Øvrige kostnader

Innsendt dokumentasjon

AstraZeneca har kun inkludert kostnad for administrering av fulvestrant i modellen ettersom pasientens tidsbruk ellers er lik i de to behandlingsarmene. AstraZeneca peker samtidig på at forskjell i tidsbruk og reisekostnad vil forventes siden behandling med kapivasertib forlenger tiden pasienten kan stå på endokrin behandling (i dette tilfellet fulvestrant). Kostnader spesifikke til oppfølging ved behandling med kapivasertib antas å fanges opp av kostnaden for administrasjon av fulvestrant.

Tabell 29: Kostnader forbundet med tid brukt på behandling (Kilde: AstraZeneca)

Kostnadspost	Enhetskostnad (NOK)	Antatt tidsbruk (timer)	Kostnad per administrasjon	Kilde
Verdien av en time av pasientens tid	368	1	1 162	DMPs enhetskostnadsdatabase v1.4
Reisekostnader (tur/retur)	794	-		

De overnevnte kostnadene for pasienten per administrasjon er ikke implementert i grunnanalysen, men det er mulig å inkludere dem gjennom valg av perspektiv i modellen.

DMPs vurdering

DMP vurderer AstraZeneca sine innsendte kostnader for pasientens tidsbruk og reise som rimelige, og vil bruke dem i hovedanalysen og i analysen for undergruppen ettersom analyseperspektivet endres fra begrenset til utvidet helsetjenesteperspektiv.

DMPs konklusjon om øvrige kostnader

DMP velger å inkludere de øvrige kostnadene innsendt av AstraZeneca. Kostnadene oppdateres slik at de samsvarer med DMPs enhetskostnadsdatabase. Oppdaterte kostnader er vist i Tabell 60 i Appendiks 6.

4. Analyseresultater

4.1 Kostnad-per-QALY analyse for MT-populasjonen

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

4.1.1 AstraZeneca sin grunnanalyse

Tabellen under presenterer AstraZeneca sin grunnanalyse med oppdatert pakningspris (maksimal AUP uten mva.) for kapivasertib (gjeldende fra 01.03.25).

Tabell 30: Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i AstraZeneca sin grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Kapivasertib i kombinasjon med fulvestrant	Fulvestrant monoterapi	Differanse
Totale kostnader (NOK)	**947 172**	**192 113**	**755 058**
Totale QALYs **Totale leveår**	**2,18** **2,93**	**1,53** **2,05**	**0,66** **0,88**
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY **Merkostnad (NOK) per vunnet leveår**	**1 144 213** **862 098**		

4.1.2 DMPs hovedanalyse

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

- Pasientpopulasjon endres fra pasienter som tidligere har mottatt CDK4/6-hemmer-behandling til MT-populasjon
- Analyseperspektiv endres fra begrenset helsetjenesteperspektiv til utvidet helsetjenesteperspektiv
- Framskrivningen av OS endres til uavhengig modellering med log-logistisk tilpasning for begge armene (med minimumsgrense for hasardraten i komparatorarmen, slik at den ikke blir lavere enn hasardraten for intervensjonsarmen)
- Oppdatert analyse basert på nytt datakutt: Framskrivningen av OS endres til uavhengig modellering med eksponentiell i komparatorarmen og gamma i intervensjonsarmen (med minimumsgrense for hasardraten i komparatorarmen, slik at den ikke blir lavere enn hasardraten for intervensjonsarmen)
- Enhetskostnader oppdateres til riktig nivå slik at de samsvarer med nyeste priser tilgjengelige i Legemiddelsøk, DRG, og i DMPs enhetskostnadsdatabase
- Kostnader for tredjelinjebehandlinger som de medisinske fagekspertene vurderer som lite relevante i norsk klinisk praksis inkluderes ikke (kapittel 3.7.2)

I tabellen under presenteres effekten av de ulike endringene DMP har gjort med utgangspunkt i AstraZeneca sin grunnanalyse. Effekten av de ulike endringene presenteres enkeltvis, ikke aggregert.

Endring i de ulike forutsetningene kan påvirke hverandre i samme retning eller motvirke hverandre. Det er dermed ikke mulig å summere alle endringene i tabellen under.

Tabell 31. Enkeltvis virkning på IKER av endringene DMP gjør i AstraZeneca sin grunnanalyse, og som inngår i DMPs hovedanalyse for MT-populasjonen. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

Forutsetning	AstraZeneca sin grunnanalyse	DMPs hovedanalyse	Begrunnet i kapittel	IKER (± endring) (NOK)
IKER i AstraZeneca sin grunnanalyse				1 144 213
Populasjon	Pasienter som tidligere har mottatt CDK4/6-hemmer-behandling	MT-populasjon	3.3.4	1 642 413 (+ 498 200)
Framskrivning OS for begge armer, MT-populasjon*	Gamma, avhengig modellering	Log-logistisk, uavhengig modellering	3.6.3	2 328 148 (+ 685 735)*
Oppdatert analyse (nytt datakutt): Framskrivning OS for begge armer, MT-populasjon*	Gamma, avhengig modellering	Eksponentiell i komparatorarmen og gamma i intervensjonsarmen	3.6.3	3 839 617 (+ 2 197 204)*
Analyseperspektiv	Begrenset helsetjenesteperspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv	3.2	1 153 209 (+ 8 996)
Oppdaterte enhetskostnader			3.7	1 146 139 (+ 1 926)

*AstraZeneca sin grunnanalyse baserer seg på undergruppen, men ettersom DMP i vår hovedanalyse vil bruke MT-populasjonen, vil endring i IKER ved endring av framskrivning her vises som endringen i IKER når MT-populasjonen allerede er den valgte populasjonen i modellen.

Resultater fra DMPs hovedanalyse:

Tabell 32. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs opprinnelige hovedanalyse for MT-populasjonen. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Kapivasertib	Fulvestrant	Differanse
Totale kostnader (NOK)	**1 114 418**	**218 364**	**896 054**
Totale QALYs Totale leveår	**2,93** **3,94**	**2,55** **3,44**	**0,38** **0,50**
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	**2 347 172** **1 804 005**		

DMP mottok helt i sluttfasen av saksbehandlingen oppdaterte overlevelsesdata fra AstraZeneca og presenterer i tabellen under en oppdatert analyse hvor valg av framskrivingskurve bedre reflekterer de oppdaterte dataene.

Tabell 33. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs oppdaterte hovedanalyse for MT-populasjonen. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Kapivasertib	Fulvestrant	Differanse
Totale kostnader (NOK)	**1 104 470**	**210 705**	**893 765**
Totale QALYs Totale leveår	**2,25** **3,01**	**2,02** **2,72**	**0,23** **0,29**
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	**3 872 027** **3 067 551**		

4.1.3 Analyser av usikkerhet

Sensitivitetsanalyser

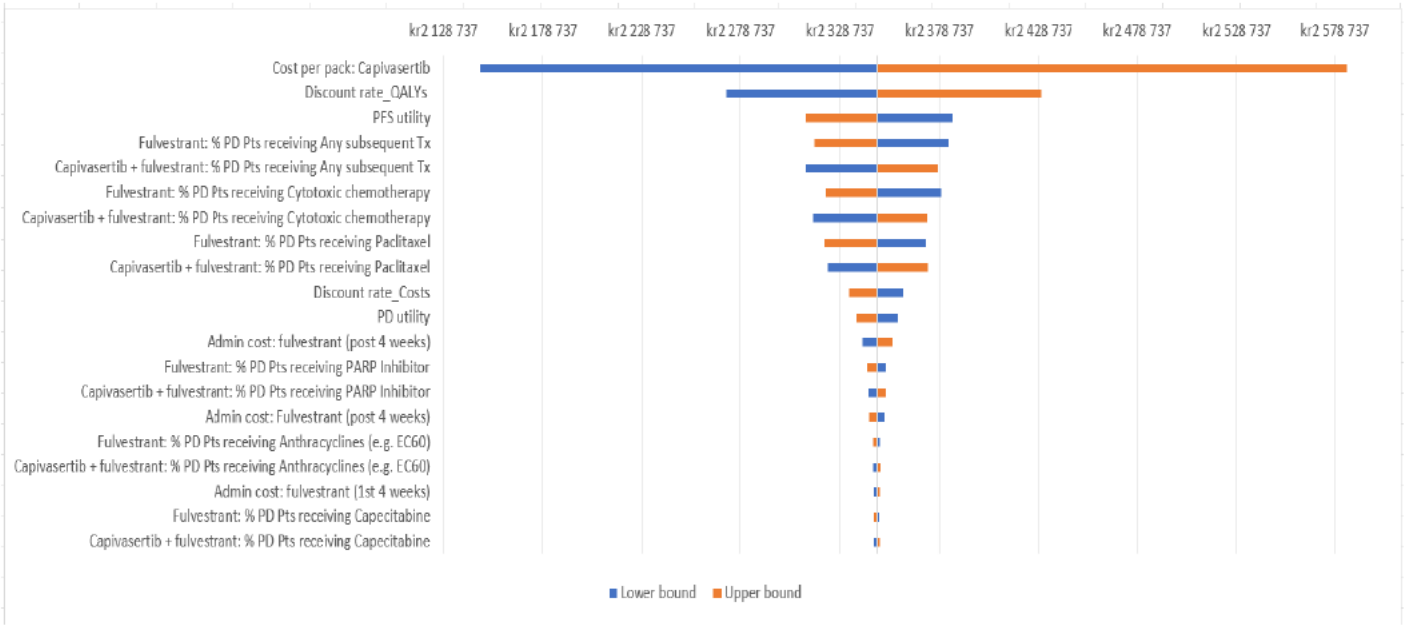
I Figur 17 presenteres resultatene fra utførte enveis sensitivitetsanalyser. I enveis sensitivitetsanalyser basert på DMPs hovedanalyse betyr følgende parametere mest for modellresultatene:

- Kostnad per pakke: Kapivasertib
- Diskonteringsrater for QALYs
- Fulvestrant: Andelen pasienter som får påfølgende behandlinger i PD-helsetilstanden
- Kapivasertib + fulvestrant: Andelen pasienter som får påfølgende behandlinger i PD-helsetilstanden

DMP anser det som relevant å inkludere parameteren for kostnad per pakke av kapivasertib, og har derfor lagt dette til i AstraZeneca sin sensitivitetsanalyse. Ettersom AstraZeneca har angitt at et intervall på ±10 % benyttes for alle parametere i deres innsendte modell, har DMP valgt å bruke samme intervall for å sikre sammenlignbarhet mellom parameterne i tornadodiagrammet. Til tross for at det er opplyst at alle parametere i enveis sensitivitetsanalysene ble testet med et intervall på ±10 %, synes det som om det er benyttet andre intervaller enn 10 % i den innsendte modellen.

Basert på enveis sensitivitetsanalysene, er det legemiddelkostnad for kapivasertib, diskonteringsrate for QALYs og andelen pasienter som får påfølgende behandlinger i PD-helsetilstanden som enkeltvis har størst påvirkningen på IKER. Ettersom fordelingen av påfølgende behandling mellom armene er lik, vil imidlertid ikke parameterne for andelen pasienter som mottar påfølgende behandling i PD-helsetilstanden ha betydelig innvirkning på resultatene.

Figur 17: Tornadodiagram av enveis sensitivitetsanalyser basert på DMP sin opprinnelige hovedanalyse.



Scenarioanalyser

DMP ønsker å belyse usikkerhet knyttet til forutsetningene i analysen av kostnadseffektivitet som kan tenkes å ha betydning for beslutningen om kapivasertib skal innføres eller ikke. I tabellen under presenteres ulike plausible scenarioanalyser knyttet til DMPs opprinnelige hovedanalyse (gjort med utgangspunkt i første datakutt). Dette er scenarioer som representerer alternative, godt mulige varianter for aktuelle antagelser.

Tabell 34: Scenarioanalyser på DMPs opprinnelige hovedanalyse basert på maksimal AUP uten mva.

	Parameter/ forutsetning	DMPs hovedanalyse	Scenario-analyse	IKER (± endring fra hovedanalyse) (NOK)	APT (± endring fra hovedanalyse) (QALY)
Resultat i DMPs hovedanalyse				**2 347 172**	**17,6**
1	OS ekstrapolering for begge armer	Log-logistisk i begge behandlingsarmer	Log-logistisk i intervensjonsarm, log-normal i komparatorarm	**2 908 847 (+ 561 675)**	**17,5 (- 0,1)**
2	Startalder	59 år	64 år	**2 353 920 (+ 6 748)**	**14,1 (- 3,5)**
3	Populasjon	MT-populasjon	Pasienter som tidligere har mottatt CDK4/6-hemmer-behandling	**1 348 089 (- 999 083)**	**18,1 (+ 0,5)**

Beskrivelse av scenarioanalyser:

1. **OS ekstrapolering.** Ved endring av framskrivning for OS i MT-populasjonen, observeres en betydelig endring i IKER, primært drevet av den inkrementelle QALY. Grunnet begrenset studiedata av overlevelse, har valget av framskrivningsmodell for OS en vesentlig betydning for IKER. DMP vurderer både log-logistisk modell for begge armene, samt log-logistisk modell for intervensjonsarmen og log-normal modell for komparatorarmen, som de modellene som best reflekterer kliniske innspill om at kurvene etter hvert konvergerer. DMP valgte imidlertid å benytte log-logistisk modell i begge armene, da denne modellen anses som mest egnet til å reflektere kliniske innspill og oppdaterte OS-data fra andre datakutt i 2024 hvor det ser ut som armene vil konvergere allerede etter omtrent 28 måneder. Ettersom log-logistisk modell for intervensjonsarmen og log-normal for komparatorarmen også i høy grad reflekterer kliniske innspill samt oppdaterte data for OS, velger DMP å inkludere denne framskrivningen som en scenarioanalyse.

2. **Startalder.** Norske pasienter som startet behandling med CDK4/6-hemmer i metastatisk setting har en median alder på 64 år, sammenlignet med medianalder på 59 år for MT-populasjonen og 57 år for undergruppen i CAPItello-291-studien. For å reflektere alderen hos norske pasienter, velger DMP å inkludere startalder som en del av scenarioanalysen. Når startalderen i modellen justeres til 64 år for MT-populasjonen som en del av scenarioanalysen, vil effektestimatene ikke være tilpasset denne aldersgruppen ettersom effektestimatene i modellen er basert på pasientene med en startalder på 59 år (MT-pop). Dette kan forklare hvorfor IKER ikke påvirkes vesentlig av dette scenarioet, i motsetning til APT, som reduseres betydelig.

3. **Populasjon.** Pasientpopulasjonen som AstraZeneca benytter i sin grunnanalyse, består av pasienter som tidligere har mottatt behandling med CDK4/6-hemmer. På bakgrunn av AstraZenecas valg av pasientpopulasjon i grunnanalysen, velger DMP å inkludere CDK4/6-hemmer-gruppen i en scenarioanalyse. Valg av populasjon i modellen har en betydelig effekt på IKER, og den reduseres betraktelig om CDK4/6-hemmer-undergruppen er valgt populasjon. Usikkerheten i effektestimater basert på denne undergruppen og overførbarhet til norsk klinisk praksis er diskutert i Kapittel 3.3.4. DMP påpeker at det opprinnelige datakuttet ligger til grunn for denne scenarioanalysen. IKER vil være økt også for subgruppen dersom oppdaterte OS-data legges til grunn for valg av framskrivning.

4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten av den aktuelle tilstanden. Alvorlighetsgraden påvirker om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet.

DMP benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter behandlet med fulvestrant. Nærmere omtale finnes i Appendiks 7.

Tabell 35. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT) for MT-populasjon.

Alder	**A**	**59**
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	$QALYs_A$	20,6
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P_A	2,98
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	**APT**	**17,6**

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 18 QALY.

I hovedanalysen valgte DMP å bruke 59 år som startalder i modellen for å bevare den interne validiteten i analysen. Pasientene i norsk klinisk praksis er eldre enn dette, ca. 64 år, ifølge medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget og tall fra kreftregisteret. I beregningen av APT har DMP valgt å bruke samme alder som i hovedanalysen (59 år) som viser en APT på ca.18. Til sammenligning er APT ca. 14 dersom det beregnes ut fra en startalder basert på pasienter i norsk klinisk praksis (64 år).

4.3 DMPs vurdering av analyseresultater

I den opprinnelige hovedanalysen er merkostnad for kapivasertib sammenlignet med fulvestrant, basert på maksimal AUP uten mva., om lag 2,3 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og 1,8 millioner NOK per vunnet leveår. I hovedanalysen basert på oppdatert datakutt har DMP estimert merkostnader på om lag 3,9 millioner NOK per QALY og 3,1 millioner NOK per leveår.

DMP har utført scenarioanalyser for å belyse usikkerheten knyttet til DMPs opprinnelige hovedanalyse (første datakutt). Parametere som har stor innvirkning på IKER, er:

- Legemiddelpris for kapivasertib
- Valg av framskrivningsfunksjon for OS

Et alternativ plausibelt scenario for framskrivning av OS der framskrivning ble endret fra log-logistisk modell for begge armene, til log-logistisk modell i intervensjonsarmen og log-normal modell i komparatorarmen, økte IKER med om lag 600 000 NOK.

I tillegg har DMP inkludert et scenario der populasjonen endres fra MT-populasjon til undergruppen tidligere behandlet med CDK4/6-hemmere, på grunnlag av at undergruppen ble anvendt i AstraZeneca sin grunnanalyse. Dette scenariet belyser ikke usikkerheten rundt estimert overlevelse i hovedanalysen, men illustrerer at valg av populasjonen har en betydelig innvirkning på IKER.

5. Alpelisib i kombinasjon med fulvestrant som komparator

Basert på norske behandlingsretningslinjer (5) og innspill fra de rekrutterte medisinske fagekspertene vurderer DMP alpelisib i kombinasjon med fulvestrant som en aktuell komparator for kapivasertib hos pasienter med PIK3CA forandring og god funksjonsklasse. Basert på utredning i Kapittel 1.3 anslår dermed DMP at alpelisib-fulvestrant vil være relevant komparator for anslagsvis 40-50 % av de pasientene som er omfattet av indikasjonsordlyden for kapivasertib.

Farmakologisk hemmer alpelisib og kapivasertib hvert sitt enzym (henholdsvis PI3K og serintreoninkinasen AKT1) i den samme signalveien. Det er imidlertid ikke gjennomført studier som sammenligner effekten og sikkerheten av kapivasertib og alpelisib direkte.

I SOLAR-1 (Tabell 5) forlenget alpelisib i kombinasjon med fulvestrant PFS med 5,3 måneder sammenlignet med fulvestrant monoterapi (HR for progresjon eller død, 0,65; 95 % KI, 0,50-0,85; p<0,001), og numerisk forlenget median OS med 9,4 måneder (HR 0,77; 95 % KI: 0,56-1,06, p=0,06) (10). DMP har mottatt AstraZenecas vurdering av om studiedataene er egnet for å inngå i en ITC av alpelisib og kapivasertib basert på SOLAR-1 (Tabell 5) og MT-populasjonen fra CAPItello-291 (Tabell 4). Det er ifølge AstraZeneca ikke mulig å gjennomføre en ITC ettersom dette kan medføre høy usikkerhet og risiko for skjevheter i analysen grunnet forskjeller i pasientkarakteristika. De viktigste forskjellene i pasientkarakteristika mellom studiene som påpekes av AstraZeneca er:

- Stor forskjell i andel av inkluderte pasienter som tidligere er behandlet med CDK4/6-hemmer:
  - 5,8% i SOLAR-1
  - 71,3% i MT-populasjonen i CAPItello-291
- Ulik menopausal-status hos kvinnene
  - Kun post-menopausale kvinner i SOLAR-1
  - Både pre-/peri- and post-menopausale kvinner i CAPItello-291 (henholdsvis 18 % og 82 % av MT-populasjonen, Tabell 7)
- Ulik median alder
  - 63-64 år i SOLAR-1
  - 58-60 år i CAPItello-291
- Ulik fordeling av metastaser
  - Kun skjelettmestastaser: 20,3-24,9 % i SOLAR-1 og 11,9-16,1 % i CAPItello-291
  - Viserale metastaser: 55,0-58,1 % i SOLAR-1 og 66,5-73,1 % i CAPItello-291
  - Levermetastaser: 29,0-31,4 i SOLAR-1 og 39,6-45,2 % i CAPItello-291

DMP er enig i at de overnevnte forskjellene i pasientkarakteristika mellom CAPItello-291 og SOLAR-1 gjør det utfordrende å gjennomføre en ITC som skal produsere robuste nok effektestimater til at de kan benyttes i en helseøkonomisk analyse. AstraZeneca har tidligere utført en utforskende ITC av CAPItello-291 og SOLAR-1 (23). DMP har ikke validert denne grunnet det overnevnte. DMP ønsker allikevel å påpeke at den gjennomførte utforskende ITC-en ikke påviste noen sikre forskjeller verken i effektestimater eller sikkerhetsprofil mellom kapivasertib-fulvestrant og alpelisib-fulvestrant. DMP har dermed ikke dokumentasjon for å avgjøre om det kan antas en mereffekt av kapivasertib sammenlignet med alpelisib.

Ettersom alpelisib i kombinasjon med fulvestrant anses som en relevant komparator for deler av den undersøkte pasientpopulasjonen (pasienter med forandring i PIK3CA), vil DMP vurdere alpelisib som en komparator i en egen kostnadssammenligning.

6. Budsjettberegninger

6.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med Truqap til pasienter med lokalavansert eller metastatisk HR-positiv, HER2-negativ brystkreft med genetiske forandringer i PIK3CA/AKT1/PTEN i Norge

AstraZeneca har lagt til grunn at 68-69 pasienter årlig er aktuelle for å motta Truqap de første fem årene etter eventuell innføring. Videre anslår AstraZeneca at antallet pasienter i det femte budsjettåret kan variere mellom 58-80 pasienter avhengig av hvor stor andelen pasienter med genetiske forandringer er. AstraZeneca har i sitt estimat av pasientantall lagt til grunn at alle pasienter med forandring i PIK3CA kan få Truqap, uavhengig av funksjonsklasse.

Ifølge de medisinske fagekspertene DMP har vært i kontakt med, er det usikkerhet knyttet til hvor mange pasienter som kan være aktuelle for behandling med Truqap i norsk klinisk praksis per år.
DMP har i egne beregninger tatt utgangspunkt i tall fra legemiddelregisteret som viser at 63 pasienter fikk Piqray på resept i 2023 (24). Basert på utredning presentert i Kapittel 1.3 utgjør pasienter som kan behandles med Piqray (genetisk forandring i PIK3CA og god funksjonsklasse) omtrent 50 % av pasientpopulasjonen som er aktuell for behandling med Truqap. I tillegg til pasientene som kan motta Piqray består pasientpopulasjonen som er aktuell for behandling med Truqap av pasienter som har genetisk forandring i AKT/PTEN (24 % av pasientpopulasjonen) og pasienter med PIK3CA forandringer og for lav funksjonsklasse for å motta behandling med Piqray (20-38 % av pasientpopulasjonen). Som en pragmatisk forenkling legger DMP til grunn at disse to gruppene til sammen utgjør 50 % av de aktuelle pasientene, det vil si 63 pasienter (Tabell 36). Disse pasientene tilbys i dag behandling med fulvestrant monoterapi. **DMP estimerer dermed at totalt 126 pasienter årlig er aktuelle for behandling med Truqap,** se Tabell 36. Det store avviket mellom DMPs estimerte pasientantall og AstraZenecas estimat skyldes hovedsakelig at AstraZeneca har lagt til grunn at kun 32-33 pasienter får Piqray årlig.

De medisinske fagekspertene DMP har hatt kontakt med anså Truqap sin bivirkningsprofil som noe problematisk. Det er dermed usikkert om pasienter som vurderes til å ha for lav funksjonsklasse for behandling med Piqray vil kunne motta behandling med Truqap. I tillegg er det usikkerhet knyttet til effekt og sikkerhet av Truqap sammenlignet med Piqray. Det er dermed usikkert hvor mange pasienter som vil få Truqap i stedet for Piqray ved en eventuell innføring. DMP understreker derfor at det er knyttet stor usikkerhet til estimatet for antall pasienter som vil motta Truqap i begge disse pasientgruppene, og at det reelle pasientantallet kan være lavere enn estimatet over.

Tabell 36: Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med Truqap, dersom Truqap blir innført	126	126	126	126	126
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med fulvestrant monoterapi, dersom Truqap blir innført	0	0	0	0	0
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med Piqray i kombinasjon med fulvestrant, dersom Truqap blir innført	0	0	0	0	0
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med fulvestrant monoterapi, dersom Truqap IKKE blir innført	63	63	63	63	63
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med Piqray i kombinasjon med fulvestrant, dersom Truqap IKKE blir innført	63	63	63	63	63

6.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

Budsjettkonsekvensene er beregnet for Truqap (kapivasertib). Kostnader forbundet med fulvestrant inngår i beregningene. Pakningene som inkluderes i budsjettberegningene for legemidlene er presentert i Tabell 23 i kapittel 3.7.1. I tillegg presenteres en kostnadssammenligning mellom Truqap og Piqray.

DMP har hentet utgifter for Truqap i kombinasjon med fulvestrant og fulvestrant monoterapi per pasient per år for de første fem årene fra den helseøkonomiske modellen som representerer DMPs hovedanalyse. Svinn er ikke inkludert for noen av legemidlene. Kostnadene er inkludert merverdiavgift (mva.) og er udiskonterte.

De regionale helseforetakene får kompensert mva. på legemidler. I budsjettberegningene benyttes imidlertid legemiddelpriser inkludert mva. slik at budsjettberegningene gjøres på samme måte uavhengig av hvor finansieringsansvaret er plassert (folketrygd eller spesialisthelsetjenesten).

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

Tabell 37: Legemiddelutgifter per pasient for Truqap og fulvestrant. Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Truqap + fulvestrant	766 320	226 348	92 977	45 936	25 495
Fulvestrant	30 797	4 202	1 287	528	255

6.2.1 Kostnadssammenligning mellom Truqap og Piqray

Ettersom Piqray vurderes som en relevant komparator for Truqap (Kapittel 5), mener DMP det er relevant å gjøre en kostnadssammenligning mellom de to legemidlene. I kostnadssammenligningen vises kostnad per behandlingssyklus på 28 dager, samt kostnad for ett års behandling (13 behandlingssykluser).

Den forenklede sammenligningen gjøres fordi DMP ikke kan vurdere mereffekt av Truqap sammenlignet med Piqray basert på tilgjengelig dokumentasjon. Begge legemidlene gis til progresjon, og DMP mener det vil være rimelig å sammenligne månedlige og årlige legemiddelkostnader.
Kostnadene brukt for å beregne legemiddelutgifter for Piqray er oppgitt i Tabell 61 i Appendiks 6.

Både Truqap og Piqray gis i kombinasjon med fulvestrant. Administrasjonsfrekvens og dosering av fulvestrant er lik i begge behandlingsforløp, og prisen for fulvestrant inkluderes derfor ikke i kostnadssammenligningen i Tabell 38, da de antas å være tilnærmet like. Kostnader vises ved relativ doseintensitet på 100% for både Truqap og Piqray.

Tabell 38: Kostnadssammenligning mellom Truqap og Piqray. Maksimal AUP med/uten mva.

	Grunnlag for kostnadsestimat	Basert på maksimal AUP inkludert mva. (NOK)	Basert på maksimal AUP uten mva. (NOK)
Truqap	Kostnad per behandlingssyklus a 28 dager	93 914	75 131
	Kostnad for ett år (13 behandlingssykluser)	1 220 882	976 703
Piqray	Kostnad per behandlingssyklus a 28 dager	52 987	42 389
	Kostnad for ett år (13 behandlingssykluser)	688 831	551 057

6.3 Budsjettkonsekvenser

DMP har gjort separate budsjettanalyser for de ulike populasjonene. DMP velger å kun beregne legemiddelkostnadene i denne saken fordi DMP mener at virkningen utover legemiddelkostnader ikke vil være av stor budsjettmessig betydning sammenlignet med legemiddelutgiftene.

6.3.1 Pasientpopulasjonen som i dag er aktuell for behandling med fulvestrant monoterapi

Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og inkludert merverdiavgift. DMP har lagt til grunn pasientantall for Truqap og fulvestrant (63 pasienter) som vist i Tabell 36 i Kapittel 6.1, mens legemiddelkostnadene per pasient er som vist i Tabell 37 i Kapittel 6.2.

De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden er presentert i Tabell 39.

Tabell 39: Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Truqap til behandling av hormonreseptor (HR)-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med én eller flere PIK3CA/AKT1/PTEN-forandringer (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Truqap blir innført	48 278 148	62 538 093	68 395 641	71 289 633	72 895 804
Truqap blir ikke innført	1 755 436	1 994 931	2 068 299	2 098 369	2 112 889
Budsjettvirkning av anbefaling	46 522 712	60 543 162	66 327 343	69 191 264	70 782 915

6.3.2 Pasientpopulasjonen som i dag er aktuell for behandling med Piqray

Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og inkludert merverdiavgift. DMP har lagt til grunn pasientantall for Truqap og Piqray (63 pasienter) som vist i Tabell 36 i Kapittel 6.1, mens legemiddelkostnadene per pasient er som vist i Tabell 38 i Kapittel 6.2.1.

Budsjettkonsekvensene er forenklet, og legemiddelkostnader for hver pasient påløper kun i ett år (13 behandlingssykluser). Kostnader for fulvestrant i kombinasjonsbehandling med Truqap og Piqray er ikke inkludert i budsjettkonsekvensene ettersom administrasjonsfrekvens og dosering av fulvestrant er lik i begge behandlingsforløp.

Tabell 40: Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Truqap til behandling av hormonreseptor (HR)-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med én eller flere PIK3CA/AKT1/PTEN-forandringer sett opp mot Piqray (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Truqap blir innført	76 915 566	76 915 566	76 915 566	76 915 566	76 915 566
Truqap blir ikke innført	43 396 353	43 396 353	43 396 353	43 396 353	43 396 353
Budsjettvirkning av anbefaling	33 519 213	33 519 213	33 519 213	33 519 213	33 519 213

Konklusjon budsjettkonsekvenser

De totale budsjettvirkningene for pasientpopulasjonen som i dag behandles med fulvestrant monoterapi er estimert til omtrent 71 millioner NOK i det femte budsjettåret, basert på maksimal AUP inkludert mva.

De totale budsjettvirkningene for pasientpopulasjonen som i dag behandles med Piqray er estimert til omtrent 34 millioner NOK i det femte budsjettåret, basert på maksimal AUP inkludert mva.

Budsjettberegningene er usikre og forenklede, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen.

Referanser

1. Cancer Registry of Norway. Norwegian Institute of Public Health. Cancer in Norway 2023 - Cancer incidence,
mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Cancer Registry of Norway, 2024. [cited 2024 14.november]. Available from: https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2023/cancer-in-norway-2023.pdf.
2. Kreftregisteret. INSPIRE:brystkreft. Medikamentell kreftbehandling.
Oslo: Kreftregisteret, 2022. ISBN: 978-82-473-0115-9 [cited 2024 14.november]. Available from: https://www.kreftregisteret.no/globalassets/bilder/ansatte_portrettbilder/inspire_brystkreft_medikamentell-kreftbehandling_publisert_07_04_2022_hele.pdf.
3. Kreftregisteret. Årsrapport 2023 Resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for brystkreft [cited 2024 13.november]. Available from: https://www.kreftregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/arsrapporter/publisert-2024/arsrapport-2023-nasjonalt-kvalitetsregister-for-brystkreft.pdf.
4. European Medicines Agency, European Public Assessment Report - Truqap [cited 2024 22.oktober]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/truqap-epar-public-assessment-report_en.pdf.
5. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft. 2023. [cited 2025 9. januar]. Available from: https://nbcg.no/wp-content/uploads/2024/09/nasjonalt-handlingsprogram-v20.pdf
6. Anderson EJ, Mollon LE, Dean JL, Warholak TL, Aizer A, Platt EA, et al. A Systematic Review of the Prevalence and Diagnostic Workup of PIK3CA Mutations in HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer. Int J Breast Cancer. 2020;2020:3759179.
7. Turner NC, Oliveira M, Howell SJ, Dalenc F, Cortes J, Gomez Moreno HL, et al. Capivasertib in Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2023;388(22):2058-70.
8. Flodgren GM, Hamidi V, Meneses JE, J. B. Molecular tests for detection of PIK3CA mutations in men and postmenopausal women with HR+/HER2–, locally advanced or metastatic breast cancer: A Health Technology Assessment 2022. Norwegian Insitutute of Public Health 2022 [cited 2024 13. november]. Available from: https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2022/molecular-tests-for-detection-of-pik3ca-mutations-in-men-and-postmenopausal-women-with-hrher2-locally-advanced-or-metastatic-breast-cancerreport-2022-v2.pdf.
9. Sonke GS, van Ommen-Nijhof A, Wortelboer N, van der Noort V, Swinkels ACP, Blommestein HM, et al. Early versus deferred use of CDK4/6 inhibitors in advanced breast cancer. Nature. 2024.
10. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS, et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2019;380(20):1929-40.
11. Statens Legemiddelverk, ID2019_070 Alpelisib (Piqray) i kombinasjon med fulvestrant for behandling av menn og postmenopausale kvinner med HRpositiv, HER2-negativ, PIK3CAmutert, lokalavansert eller metastatisk brystkreft, etter sykdomsprogresjon etter endokrin behandling som monoterapi, 2021 [cited 2024 22. november]. Available from: https://www.nyemetoder.no/metoder/alpelisib-piqray/.
12. Kreftregisteret. Effekten av ribociclib, palbociklib og abemaciklib på overlevelse av metastatisk HR-positiv HER2-negativ brystkreft: Real-world analyse fra Norge, 2024 [cited 2024 29.november]. Available from: https://www.kreftregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/inspire/oppdatert_statistikk_fra_kreftregisteret_om_cdk46hemmere_og_overlevelse-19.-juni-2024.pdf.
13. Sykehusinnkjøp. Onkologi anbefaling 2025 [cited 2025 20.januar]. Available from: https://www.sykehusinnkjop.no/48f2b3/siteassets/avtaledokumenter/avtaler-legemidler/onkologi/anbefaling-onkologiske-og-kolonistimulerende-legemidler.pdf.
14. Direktoratet for medisinske produkter, Preparatomtale -Truqap [Available from: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/truqap-epar-product-information_no.pdf.
15. Direktoratet for medisinske produkter, Preparatomtale - Fulvestrant [Available from: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/fulvestrant-mylan-epar-product-information_no.pdf.
16. Statens legemiddelverk, Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten, ID2018_027: Abemaciklib i kombinasjon med aromatasehemmer til behandling av hormonreseptor positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft. [cited 2024 15.november]. Available from:

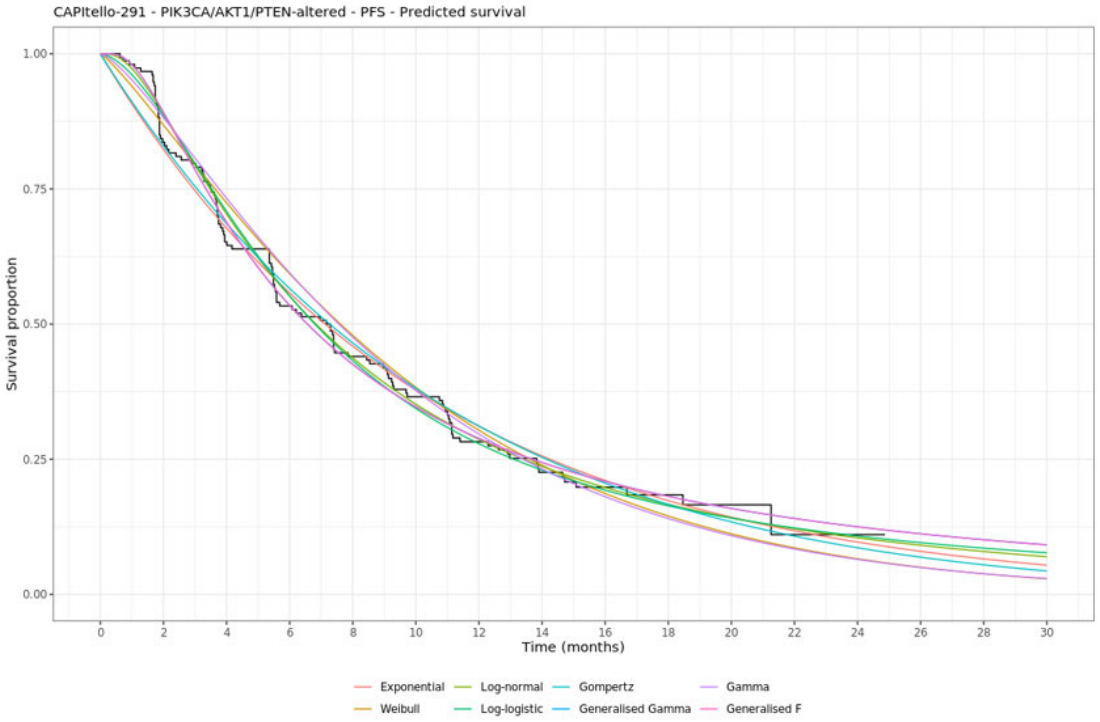
https://www.nyemetoder.no/4a468c/siteassets/documents/rapporter/abemaciklib-verzenios_id2018_027---hurtig-metodevurdering.pdf.
17. Hernández Alava M, Pudney S, Wailoo A. Estimating the Relationship Between EQ-5D-5L and EQ-5D-3L: Results from a UK Population Study. PharmacoEconomics. 2023;41(2):199-207.
18. Direktoratet for medisinske produkter, Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten, ID2023_026: Sacituzumabgovitekan (Trodelvy) til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastatisk
hormonreseptor (HR)-positiv, HER2-negativ brystkreft som har fått endokrinbasert behandling og minst to ytterligere systemiske behandlinger i avansert setting. [cited 2024 11.desember]. Available from: https://www.nyemetoder.no/4993bf/contentassets/3e18a9b2d8b84dad9bf210a65d7efc71/id2023_026_sacituzumabgovitekan_trodelvy_-brystkreft-subgruppe---metodevurdering---kun-offentlig-versjon---oppdatert.pdf.
19. Direktoratet for medisinske produkter, Legemiddelsøk [Available from: https://www.legemiddelsok.no/.
20. Helsedirektoratet (2019). Innsatsstyrt finansiering (ISF) – regelverk [nettdokument]. (siste faglige endring 13. januar 2025) Oslo: Helsedirektoratet [cited 2025 13. januar]. Available from: https://www.helsedirektoratet.no/tema/finansiering/innsatsstyrt-finansiering-og-drg-systemet/innsatsstyrt-finansiering-isf
21. Direktoratet for medisinske produkter, Enhetskostnadsdatabase, Publisert: 09.08.20, Oppdatert: 28.02.24 [cited 2025 10. januar]. Available from: https://www.dmp.no/offentlig-finansiering/metodevurdering-av-medisinske-produkter/metodevurdering-av-legemidler/innsending-av-dokumentasjon/enhetskostnadsdatabase.
22. Lovdata, Forskrift om stønad til dekning av utgifter til undersøkelse og behandling i private medisinske laboratorie- og røntgenvirksomheter, Ikrafttredelse: 01.07.03, Sist endret: 01.01.25 [cited 2025 15. januar]. Available from: https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2003-06-27-959?q.
23. de Wilt E, Hettle R, Liljas B. Indirect treatment comparison of efficacy and safety of capivasertib-fulvestrant versus alpelisib-fulvestrant for PIK3CA-altered, HR-positive, advanced breast cancer after disease progression following endocrine-based therapy 2024 2024 [cited 2024 27.november]. Available from: https://www.ispor.org/docs/default-source/intl2024/ispor24liljasco172poster138705-pdf.pdf?sfvrsn=ed46dba7_0.
24. Folkehelseinstituttet, Legemiddelstatistikk (2004-2023), Legemiddelstatistikk per ATC-kode, Alpelisib, 2023 [cited 2025 13. januar]. Available from: https://statistikk.fhi.no/lmr/OzlVKQhu0yQYt2sw7MUiDg?Atc_Verdi=L01EM03&Kjonn_Verdi=TOTALT&Aldersgruppe_Verdi=TOTALT&Utlevering_Ar=2019,2020,2021,2022,2023&MEASURE_TYPE=AntallBrukere&DIAGRAM_TYPE=line.
25. Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.

Appendiks 1: Relevante pågående studier for kapivasertib

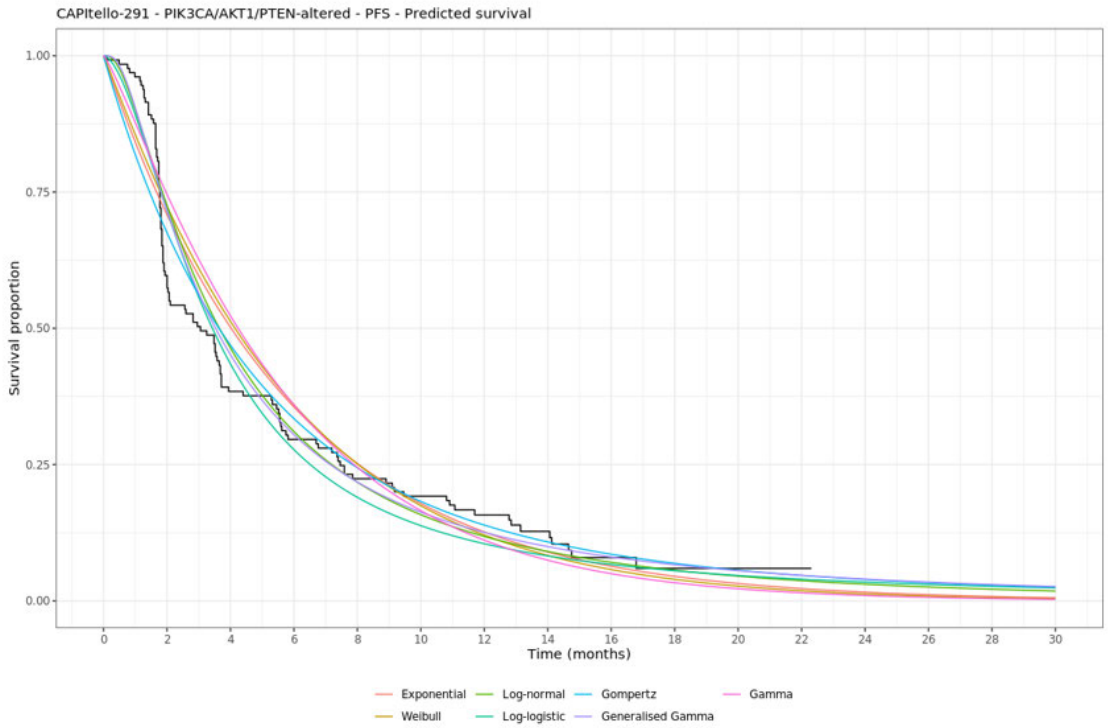
- *CAPItello-292:* A Phase Ib/III Open-label, Randomised Study of Kapivasertib plus CDK4/6 Inhibitors and Fulvestrant versus CDK4/6 Inhibitors and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Locally Advanced, Unresectable or Metastatic Breast Cancer (CAPItello-292)
    - CAPItello-292 aims to evaluate the efficacy, safety and the degree of added benefit of kapivasertib combined with CDK4/6 and fulvestrant in participants with locally advanced (inoperable) or metastatic HR+/HER2- breast cancer. Although the dosing regimens of kapivasertib + fulvestrant and of Cdk4/6 + fulvestrant are established separately, the dose and schedule for the triplet combinations (kapivasertib + CDK4/6 + fulvestrant) need to be confirmed. Therefore, the initial dose finding Phase Ib part of the study will determine the recommended Phase III doses (RP3D) of the triplet combinations. The Phase III part of the study will evaluate the efficacy, safety and the degree of added benefit of the triplet combinations of kapivasertib and fulvestrant with investigator's choice of CDK4/6 (either palbociclib or ribociclib at safe and tolerable doses, once identified) in comparison with a control arm (fulvestrant + investigator's choice of CDK4/6 [palbociclib or ribociclib]) in a ER+ HER2- maC high risk population that did not receive prior endocrine therapy in the advanced setting.

Appendiks 2: PFS- og OS-kurver for MT-populasjonen

Figur 18: Parametriske tilpasninger for KM-data (svart, stiplet linje) i intervensjonsarmen for PFS i MT-populasjonen. Kilde: AstraZeneca



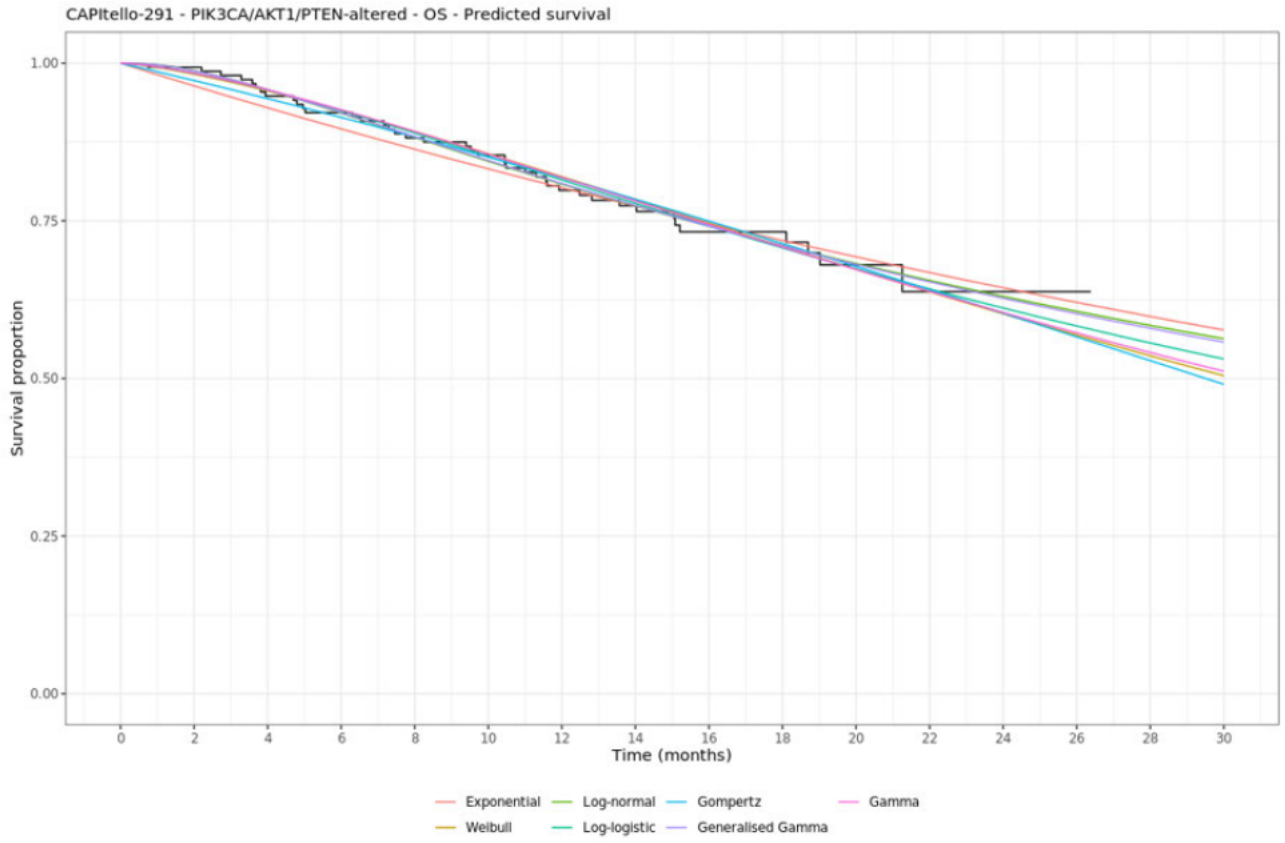
Figur 19: Parametriske tilpasninger for KM-data (svart, stiplet linje) i komparatorarmen for PFS i MT-populasjonen. Kilde: AstraZeneca



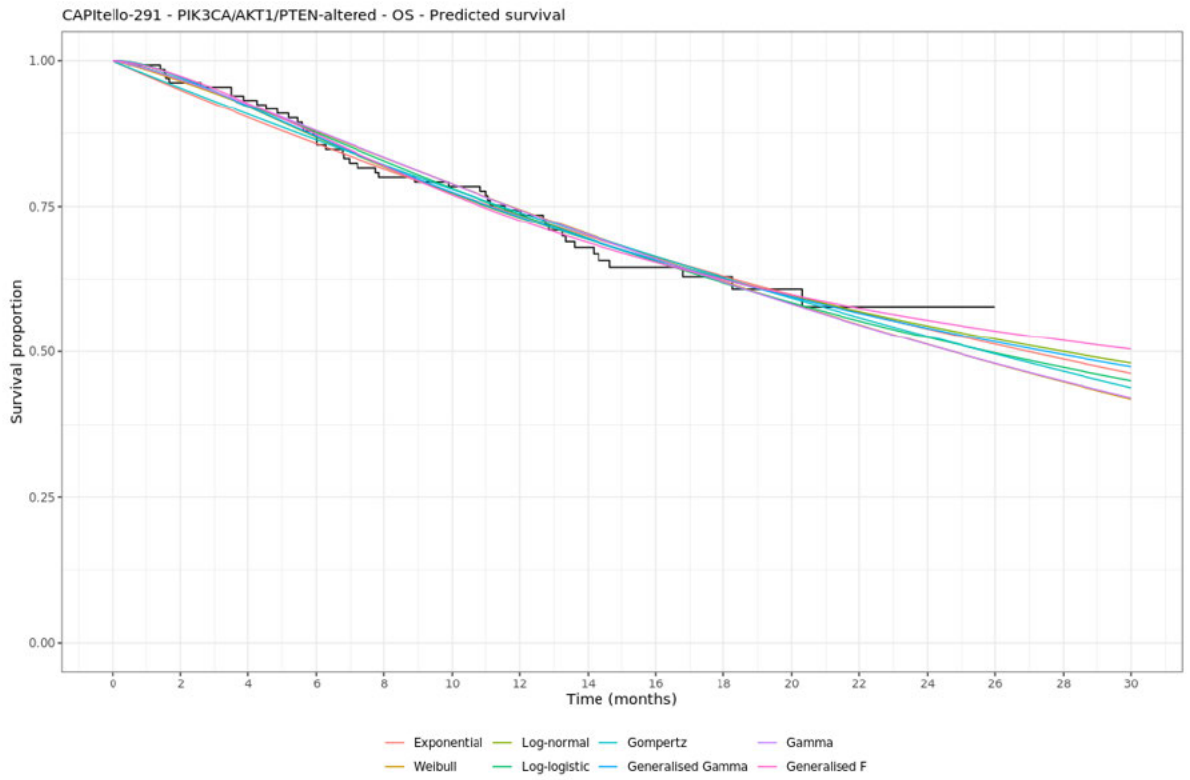
Tabell 41: Estimert progresjonsfri overlevelse over tid med log-normal framskrivning av PFS for MT-populasjonen. Kilde: AstraZeneca.

	Progresjonsfri overlevelse med log-normal-framskrivning (%)		
	1 år	5 år	10 år
Kapivasertib + fulvestrant KM	28,20	11,00	11,00
Kapivasertib + fulvestrant	27,35	1,47	0,21
Placebo + fulvestrant KM	15,80	6,00	6,00
Placebo + fulvestrant	11,07	0,26	0,03

Figur 20: Parametriske tilpasninger for KM-data (svart, stiplet linje) i intervensjonsarmen for OS i MT-populasjonen. Kilde: AstraZeneca



Figur 21: Parametriske tilpasninger for KM-data (svart, stiplet linje) i komparatorarmen for OS i MT-populasjonen. Kilde: AstraZeneca



Tabell 42: Estimert totaloverlevelse over tid med gamma-framskrivning i MT-populasjonen. Kilde: AstraZeneca

	Totaloverlevelse med gamma-framskrivning (%)		
	1 år	5 år	10 år
Kapivasertib + fulvestrant KM	79,8	-	-
Kapivasertib + fulvestrant	80,6	22,8	3,9
Placebo + fulvestrant KM	74,4	-	-
Placebo + fulvestrant	73,5	12,9	1,2

Appendiks 3: Undersøkelser av parametrisk kurvetilpasning

Generelt

Tabell 43: Dokumentasjon levert av AstraZeneca for vurdering av parametrisk kurvetilpasning av forløpsdata, sett opp mot DMPs retningslinjer

Krav til metode/dokumentasjon iht. DMPs retningslinjer	**Levert av AstraZeneca?**
Teste antagelsen om proporsjonal hasard og accelerated failure time modell (for alle parametriserte endepunkter) ved: *Log-kumulativt hasardplott* *Schoenfeld residualplott* *Quantile-Quantile-plot*	Ja
Beregne goodness-of-fit parameter (for alle parametriserte endepunkter) ved: *Akaike Information Criterion (AIC)* *Bayesian Information Criterion (BIC)*	Ja
Visuelt vurdere tilpasningen mellom Kaplan-Meierdata fra CAPItello-291 og de ulike parametriske kurvene	Ja
Vurdere uglattet og glattet plott av hasardraten fra CAPItello-291 (for alle parametriserte endepunkter)	Ja
Vurdere klinisk og biologisk plausibilitet av de framskrevne kurvene for endepunktene ved hjelp av: Eksterne data (f.eks. registerdata, resultater fra studier i tidligere faser, sammenlignbare metodevurderinger, etc.) Innspill fra medisinske fageksperter med kjennskap til norsk klinisk praksis	Ja

Behandlingsvarighet (TTD)





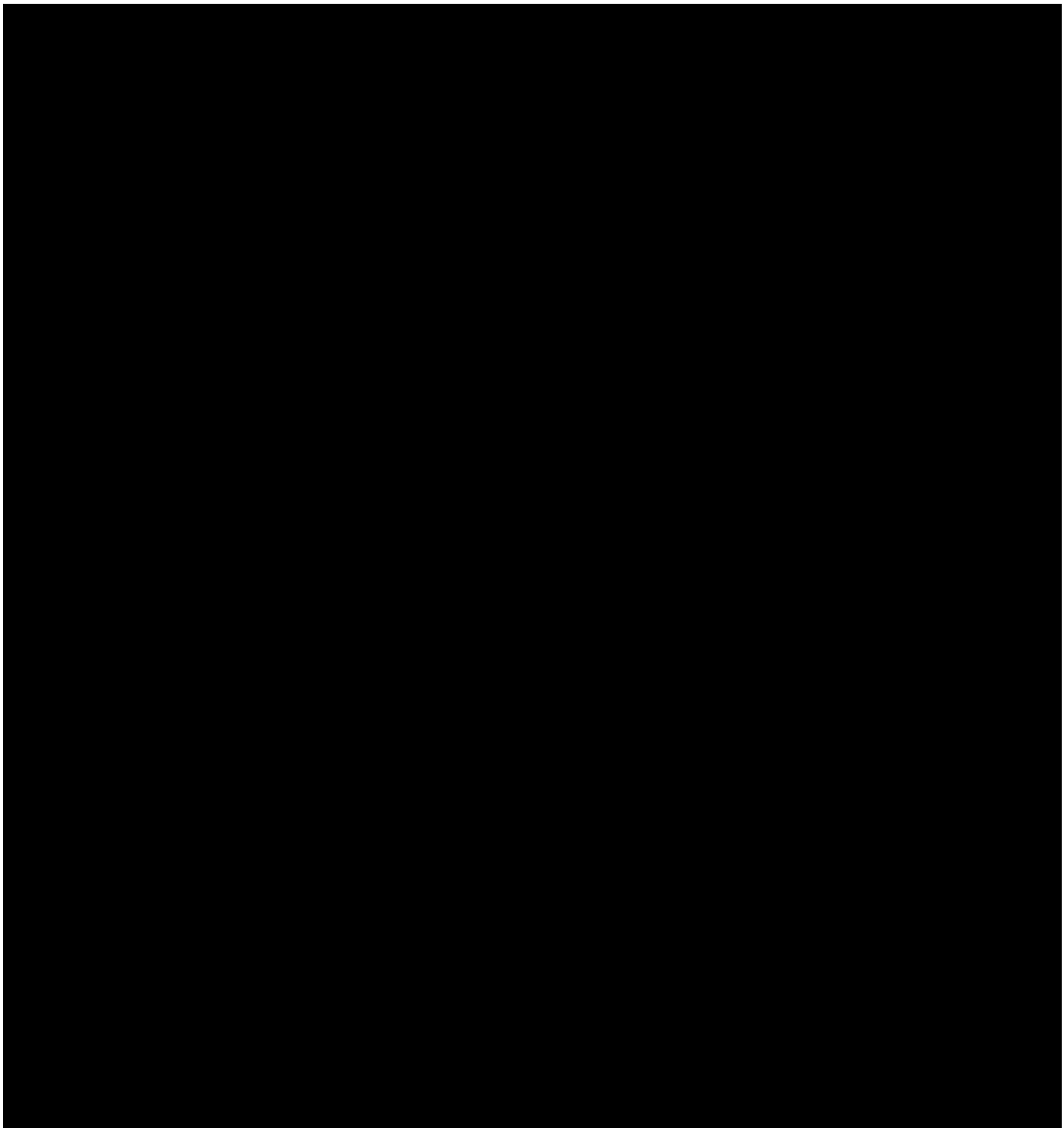










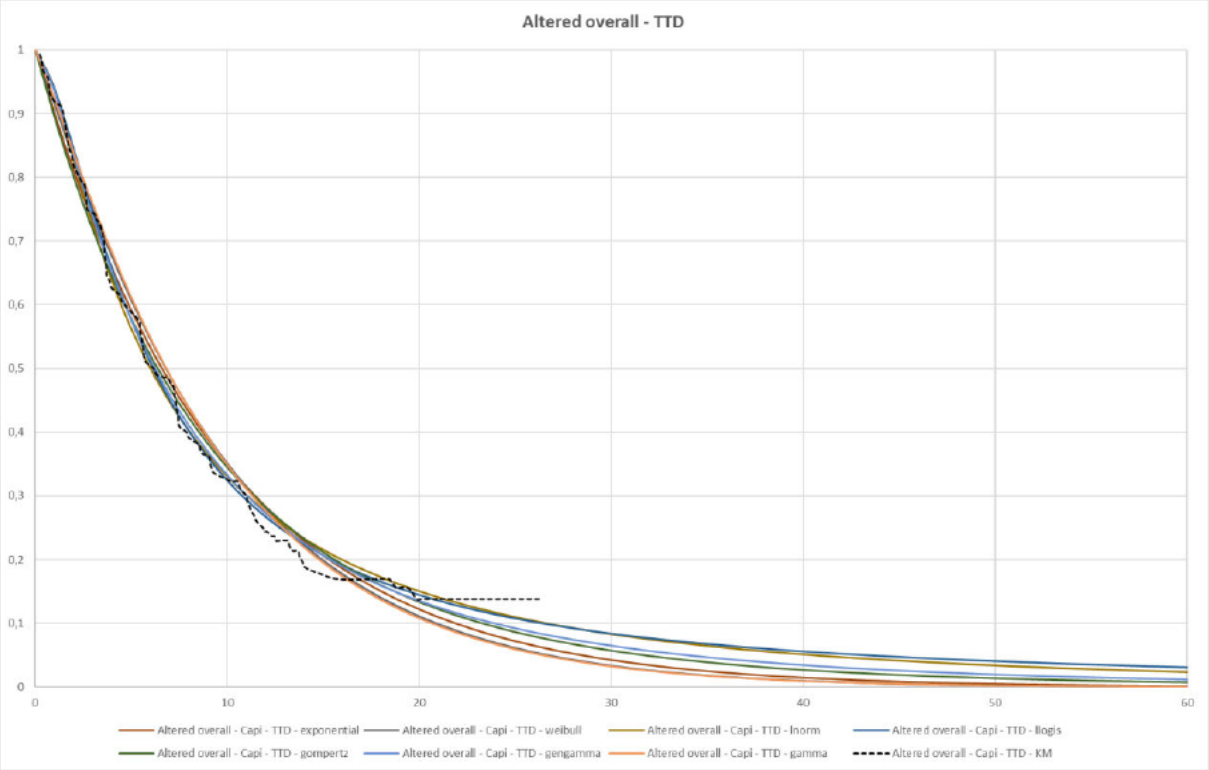




MT-populasjonen

Kapivasertib og placebo

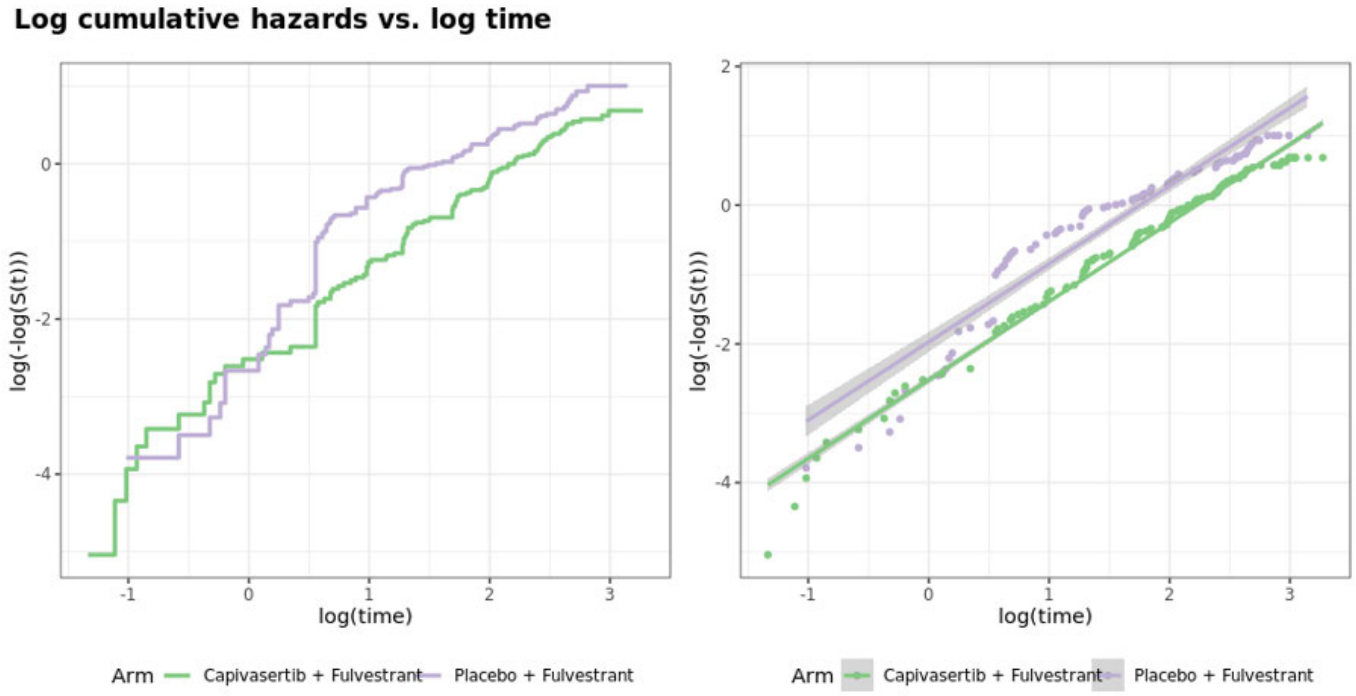
Figur 29: KM-data (svart stiplet linje) med alternativer for framskrivning av behandlingsvarighet for kapivasertib for MT-populasjonen. Kilde: AstraZeneca



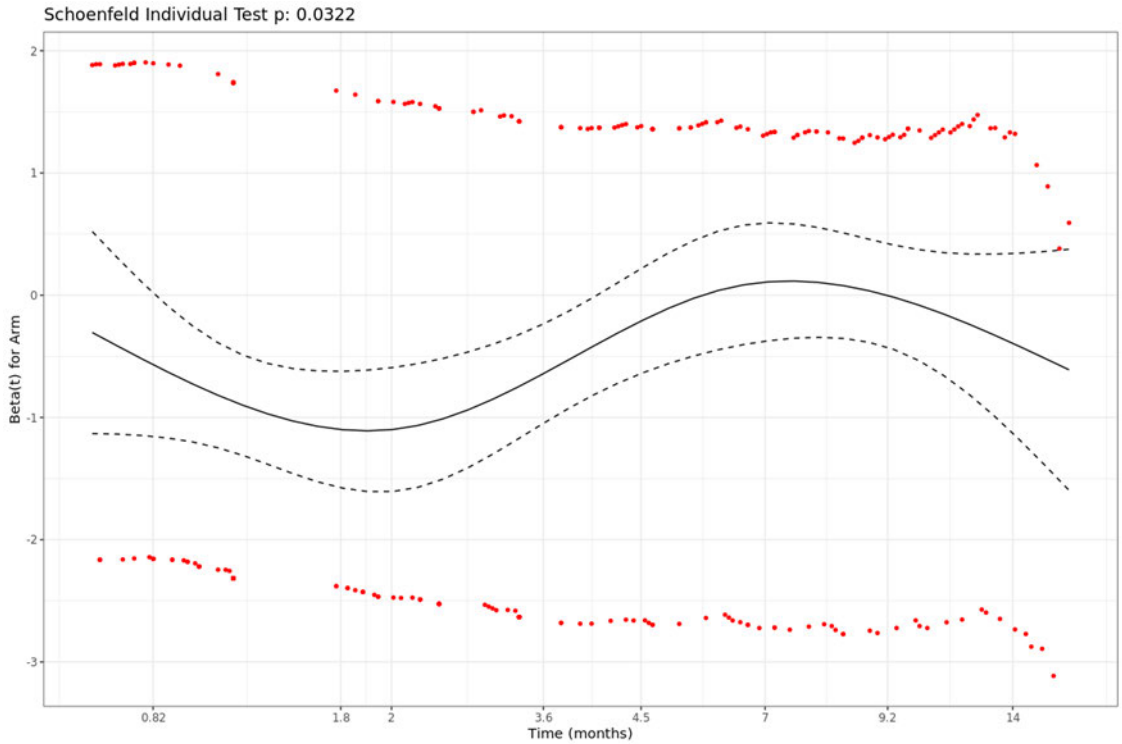
Tabell 46: AIC- og BIC-verdier for de parametriske overlevelseskurvene tilpasset behandlingsvarighet-dataene fra kapivasertib i intervensjonsarmen (MT-populasjon). Kilde: AstraZeneca

Model	AKT overall	
	AIC	BIC
Exponential	834.5	837.6
Weibull	835.7	841.8
Gamma	834.7	840.8
Log-normal	830.7	836.8
Log-logistic	829.1	835.2
Generalised gamma	831.5	840.6
Gompertz	836.1	842.2

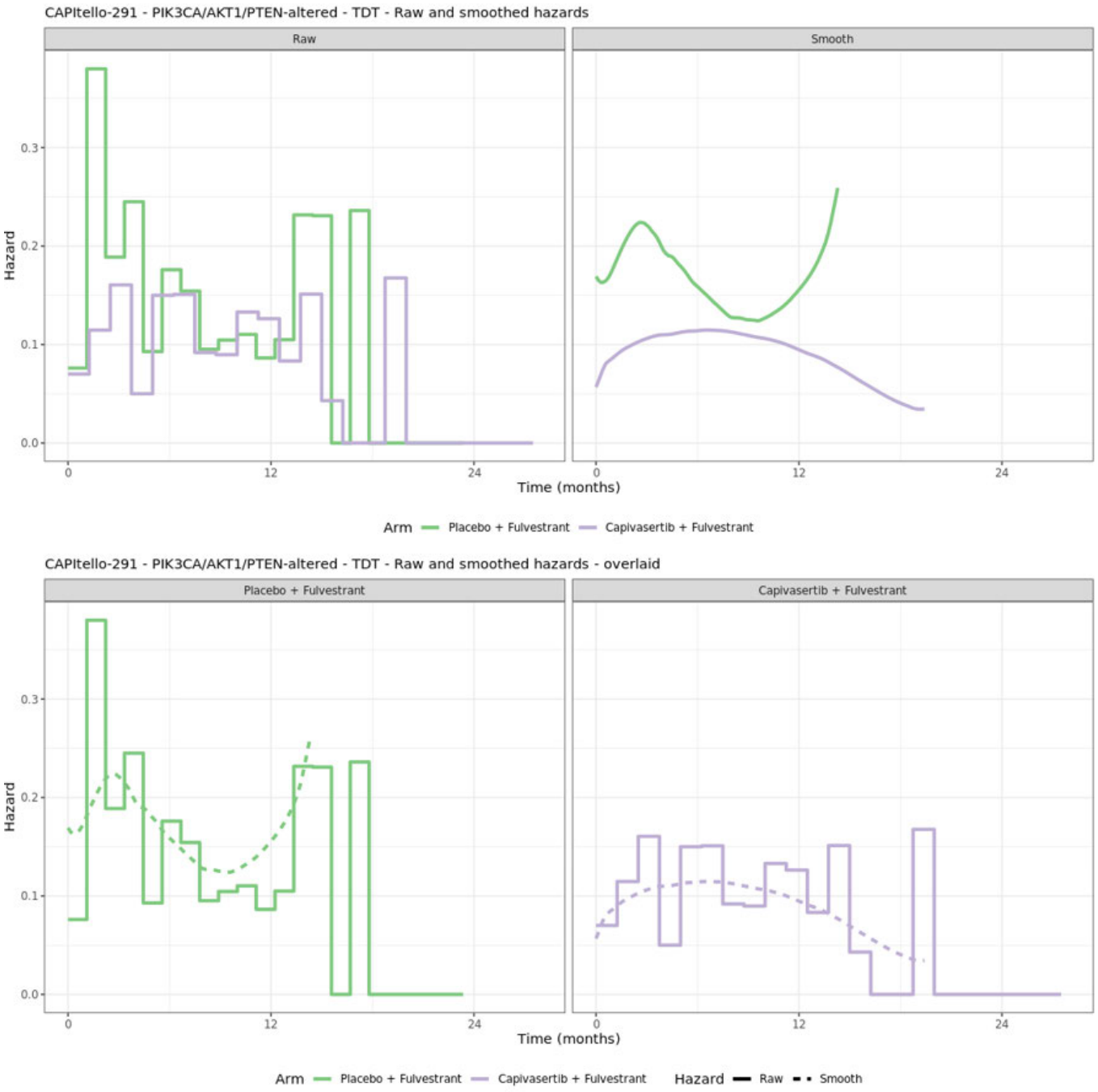
Figur 30: Log-kumulativt hasardplott [log(−log($SS(tt)$))) vs. log(t)] med lineære trendlinjer for kapivasertib og placebo for TTD (MT-populasjonen). Kilde: AstraZeneca



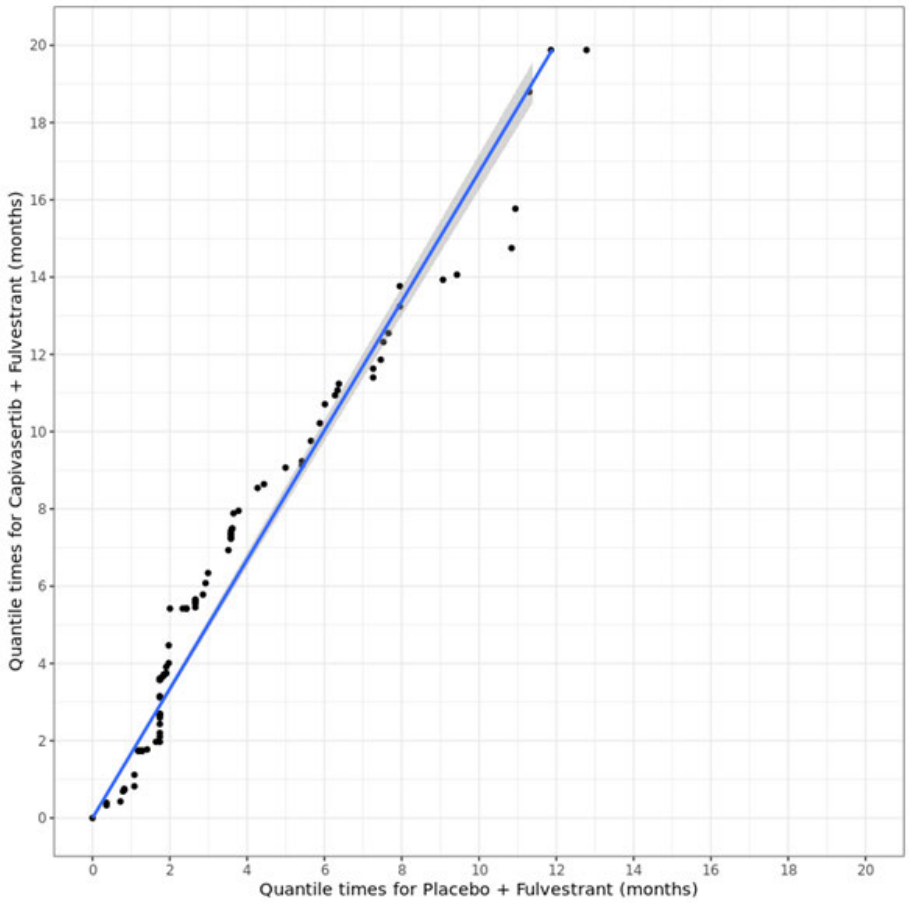
Figur 31: TTD Schoenfeld residualplott for MT-populasjonen, datakutt august 2022 (kapivasertib and placebo). Kilde: AstraZeneca



Figur 32: Glattede og uglattede hasardplots for kapivasertib per arm for TTD for MT-populasjonen. Kilde: AstraZeneca



Figur 33: TTD Quantile-Quantile-plot for MT-populasjonen ved datakutt (kapivasertib og placebo). Kilde: AstraZeneca



Fulvestrant

Tabell 47: AIC- og BIC-verdier for de parametriske overlevelseskurvene tilpasset behandlingsvarighet-dataene fra fulvestrant i komparatorarmen (MT-populasjon). Kilde: AstraZeneca

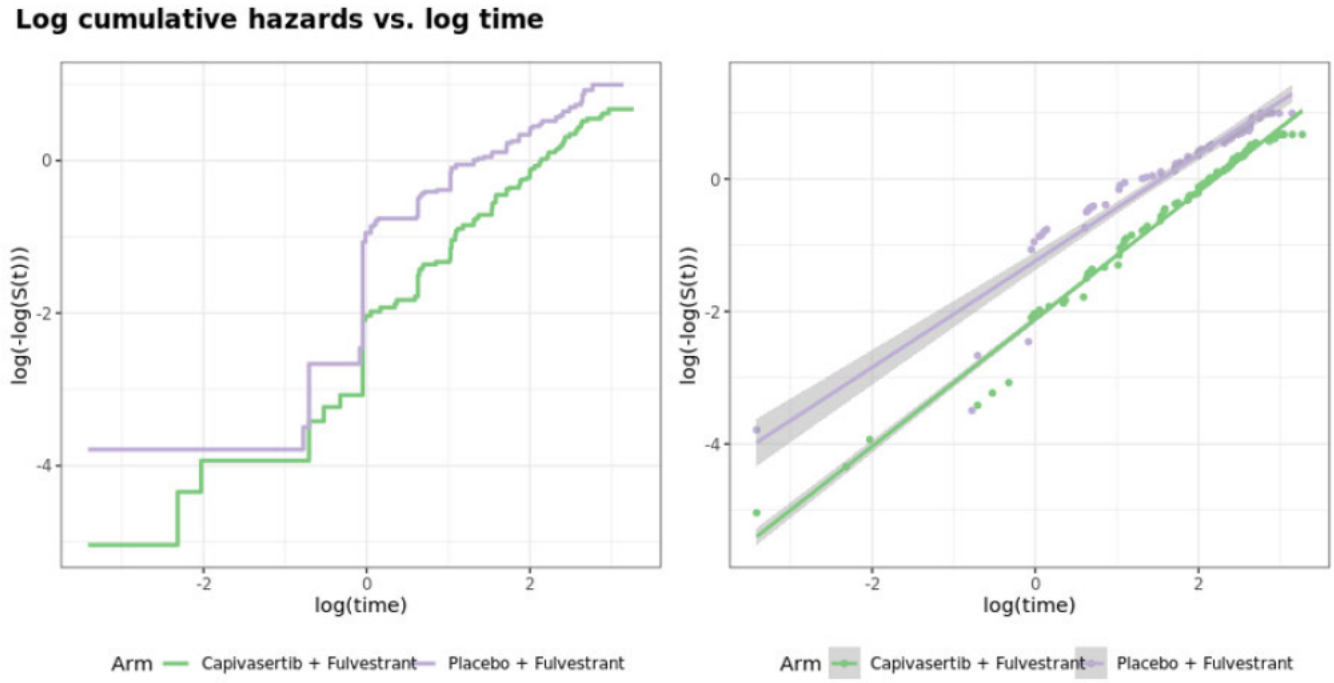
Model	AKT overall	
	AIC	BIC
Exponential	647.6	650.5
Weibull	643.8	649.6
Gamma	646.9	652.7
Log-normal	632.9	638.7
Log-logistic	628.2	633.9
Generalised gamma	633.9	642.6
Gompertz	634.7	640.5

Abbreviations: AIC: Akaike information criterion, BIC: Bayesian information criterion; DCO: data cut-off; TTD: time to treatment discontinuation

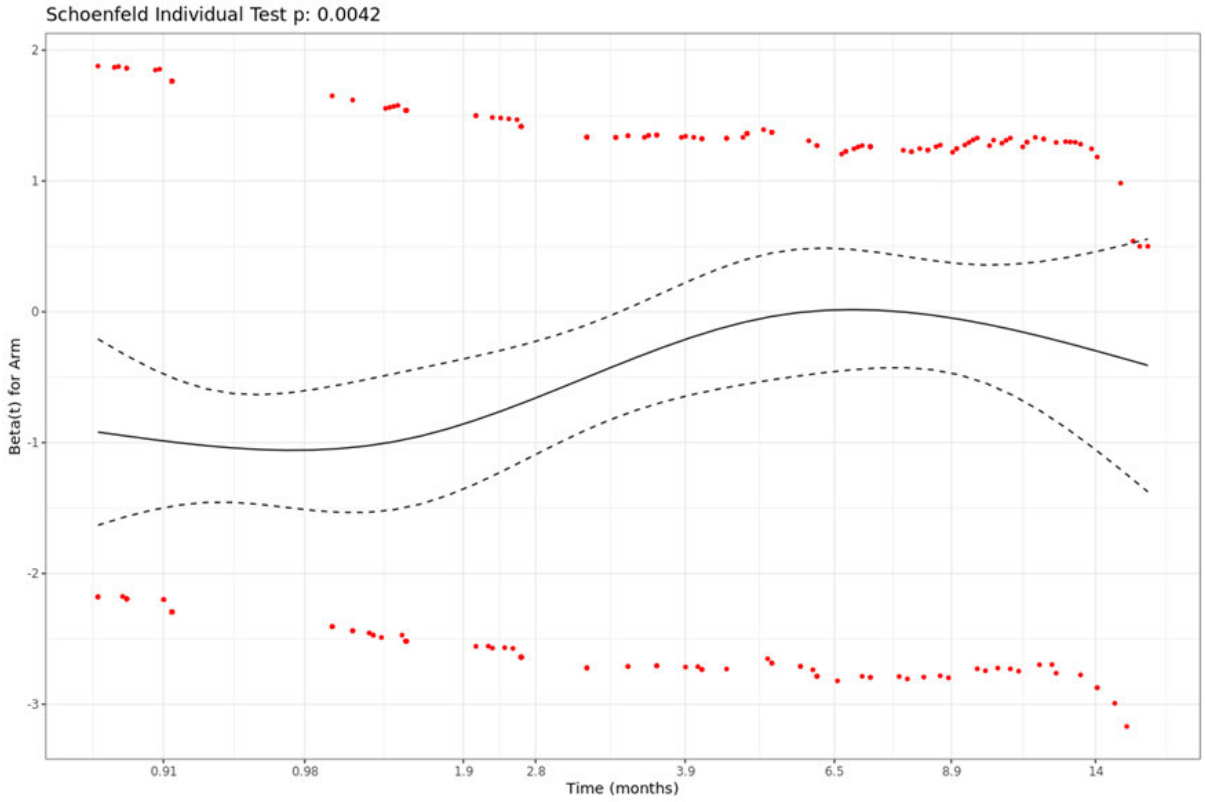
Tabell 48: AIC- og BIC-verdier for de parametriske overlevelseskurvene tilpasset behandlingsvarighet-dataene fra fulvestrant i intervensjonsarmen (MT-populasjon). Kilde: AstraZeneca

Model	AKT overall	
	AIC	BIC
Exponential	827.0	830.1
Weibull	828.9	835.0
Gamma	829.0	835.1
Log-normal	830.8	836.9
Log-logistic	824.7	830.8
Generalised gamma	827.5	836.7
Gompertz	826.8	832.9

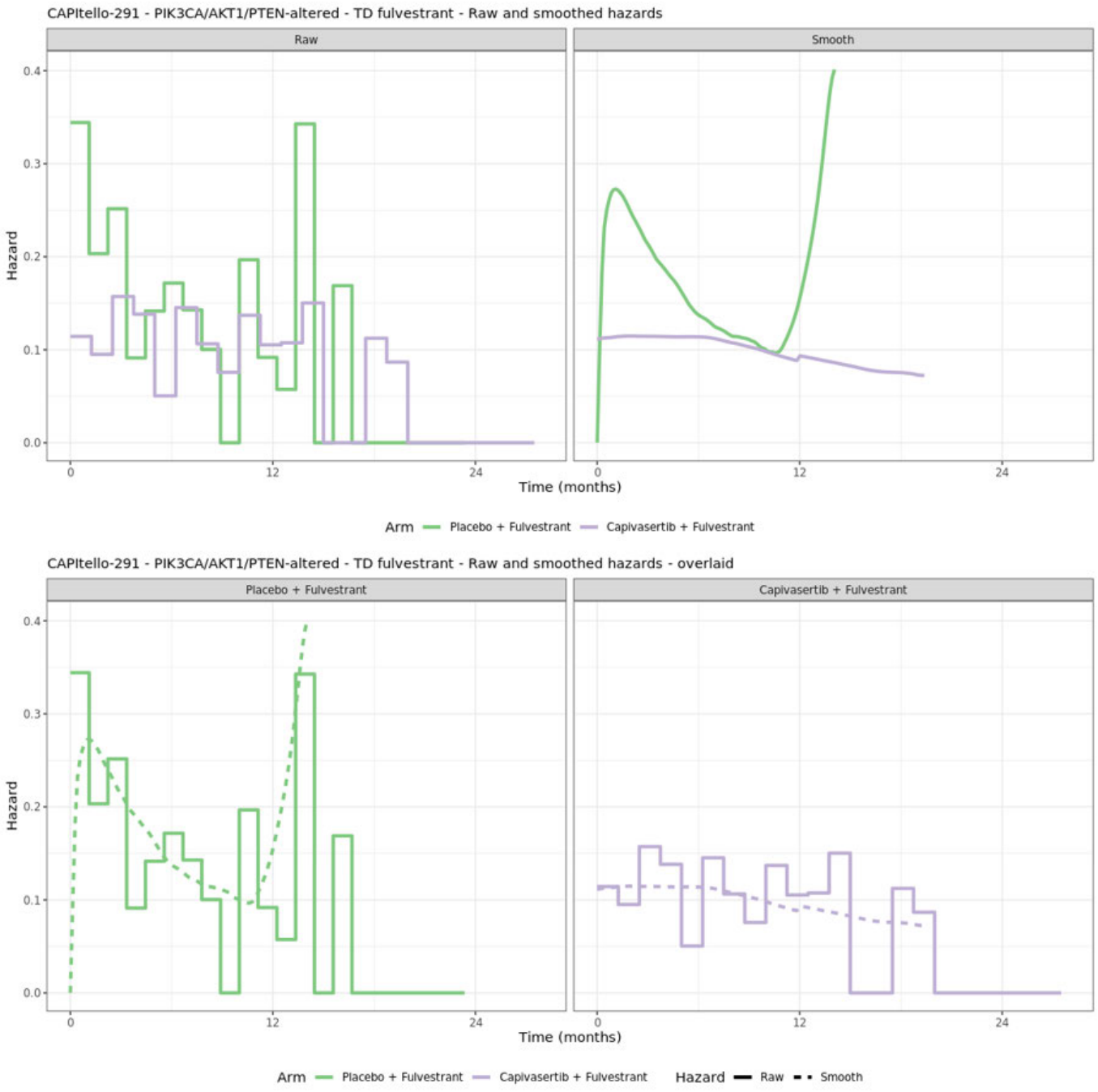
Figur 34: Log-kumulativt hasardplott [log(−log($SS(tt)$)) vs. log(t)] med lineære trendlinjer for fulvestrant i begge behandlingsarmene for TTD (MT-populasjonen). Kilde: AstraZeneca



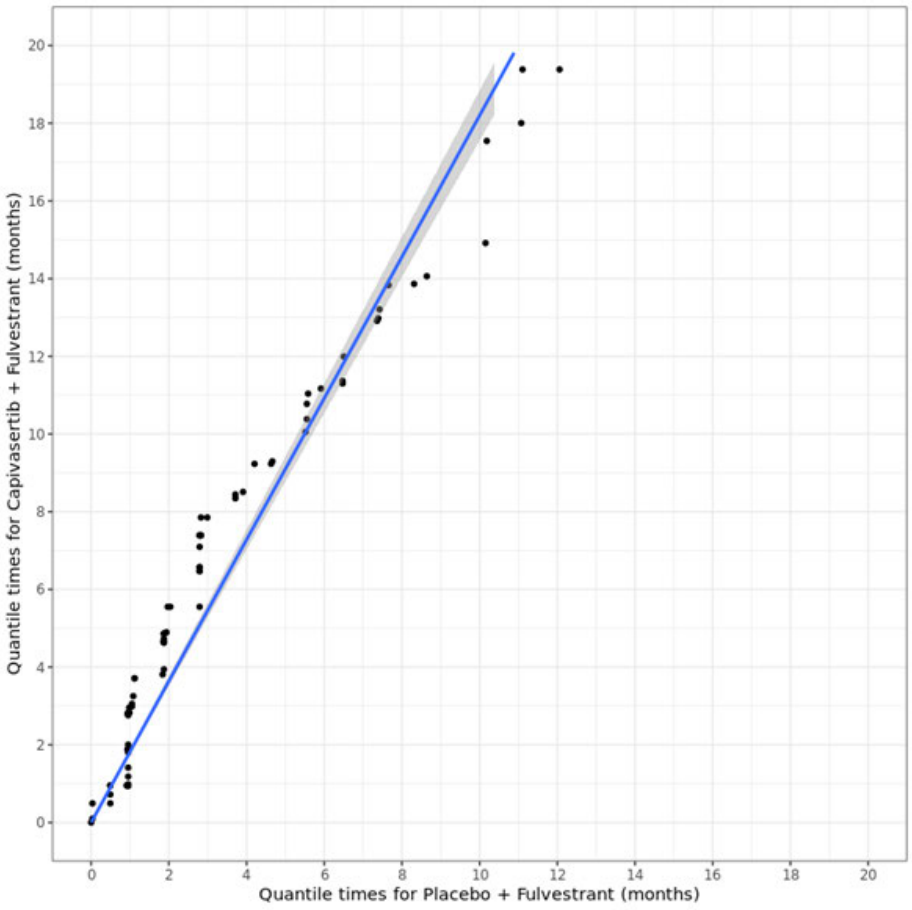
Figur 35: TTD Schoenfeld residualplott for MT-populasjonen, datakutt august 2022 (fulvestrant i begge behandlingsarmene). Kilde: AstraZeneca



Figur 36: Glattede og uglattede hasardplots for fulvestrant per arm for TTD for MT-populasjonen. Kilde: AstraZeneca



Figur 37: TTD Quantile-Quantile-plot for MT-populasjonen ved datakutt (fulvestrant i begge behandlingsarmene).
Kilde: AstraZeneca



Progresjonsfri overlevelse (PFS)











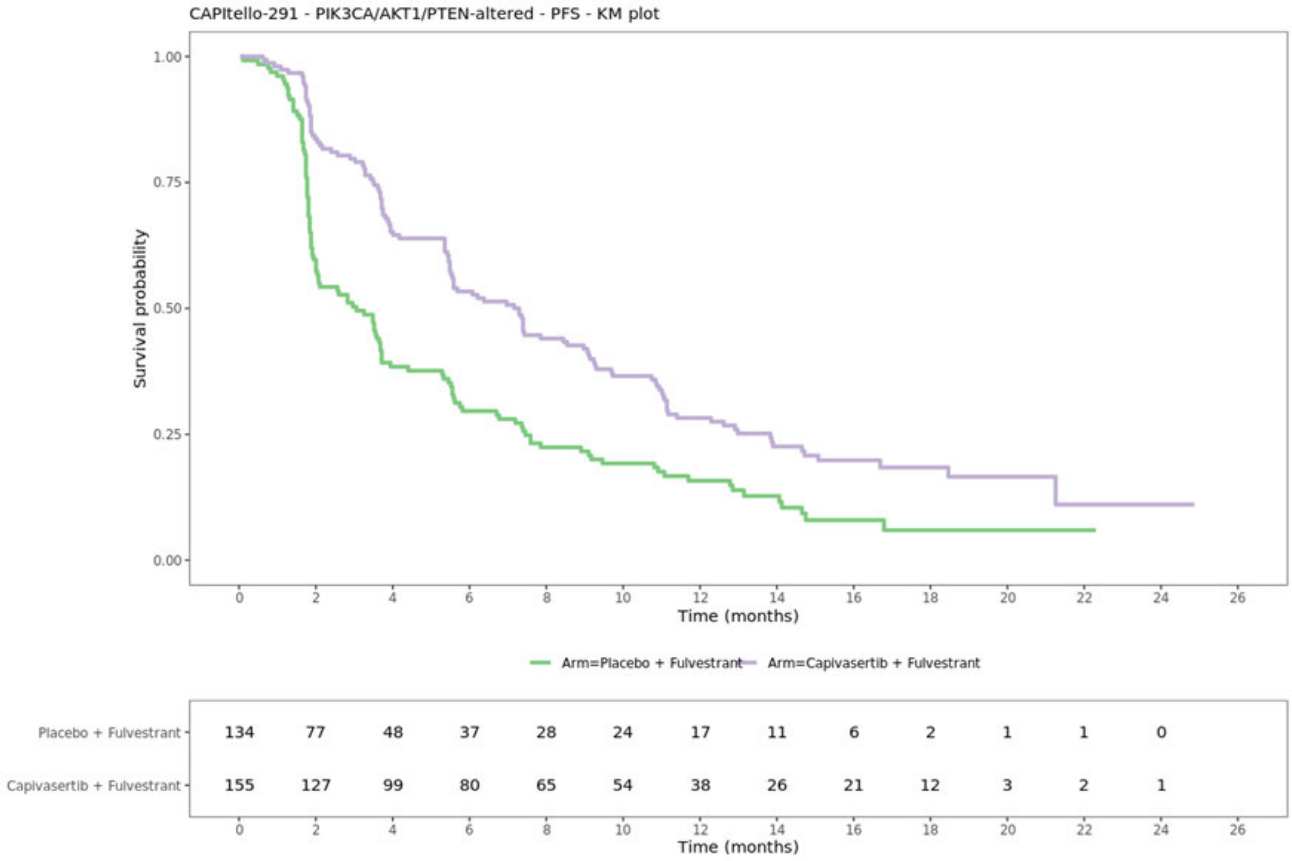






MT-populasjonen

Figur 42: CAPItello-291 PFS KM-kurver for MT-populasjonen. Kilde: AstraZeneca



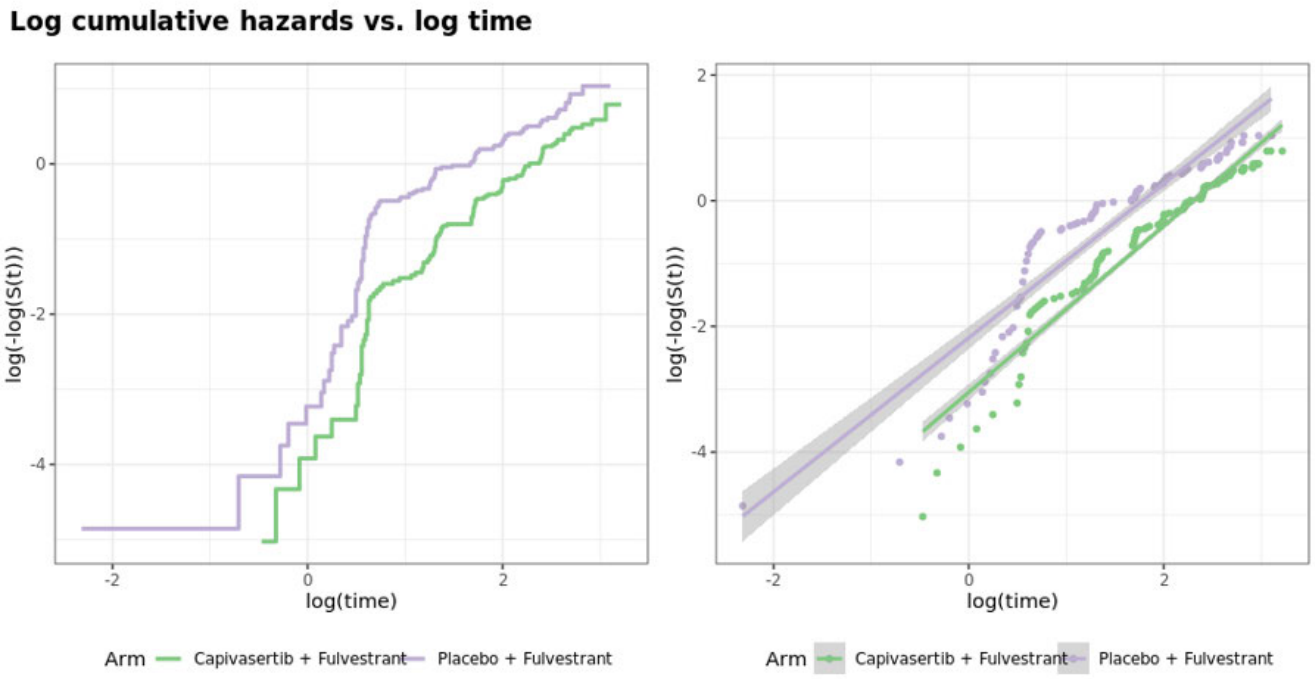
Tabell 53: Estimater for progresjonsfri overlevelse fra CAPItello-291-studien (kapivasertib + fulvestrant og placebo + fulvestrant) for MT-populasjonen. Kilde: AstraZeneca

Treatment arm	N	Events	Maturity	RMST* PFS – months (95% CI)	Median PFS – months (95% CI)
Capivasertib + fulvestrant	155	121	78.1%	9.1 (8.0, 10.3)	7.3 (5.5, 9.0)
Placebo + fulvestrant	134	115	85.8%	5.7 (4.7, 6.8)	3.1 (2.0, 3.7)

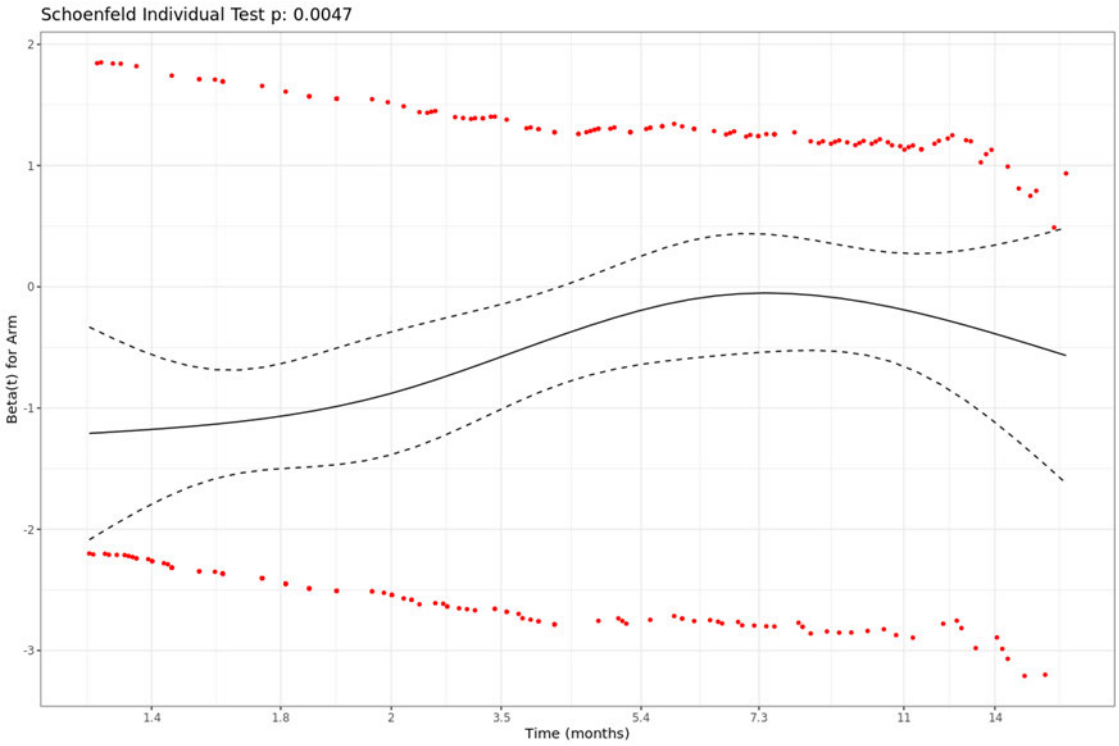
Abbreviations: CI, Confidence interval; PFS, Progression-free survival; RMST, Restricted mean survival time

* The RMST calculation uses a cut-off value of 22.3 months. This is the smallest value among the largest observed times across the treatment groups.

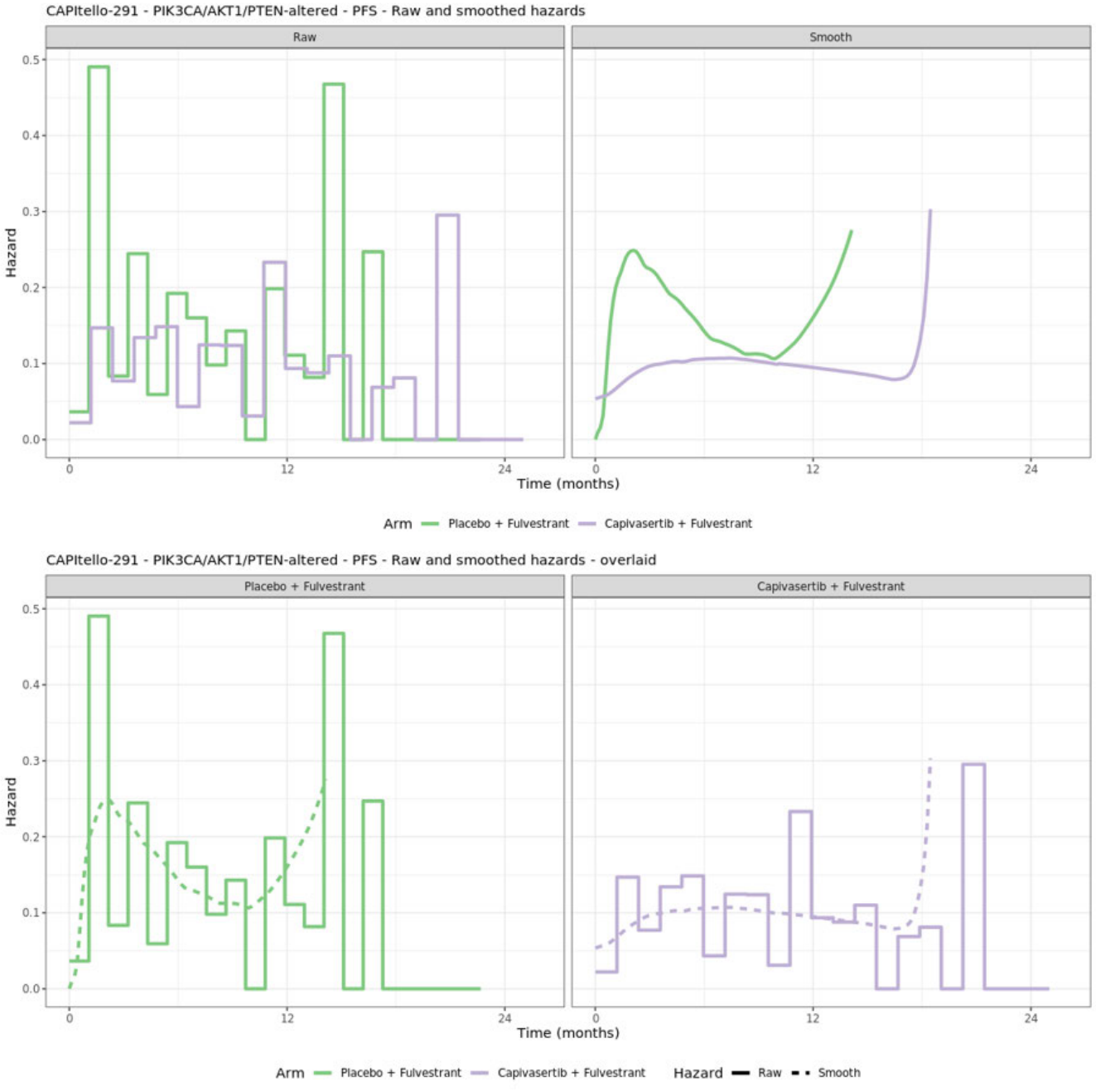
Figur 43: Log-kumulativt hasardplott med lineære trendlinjer for kapivasertib + fulvestrant og placebo + fulvestrant for PFS i MT-populasjonen. Kilde: AstraZeneca.



Figur 44: PFS Schoenfeld residualplott for MT-populasjonen. Kilde: AstraZeneca

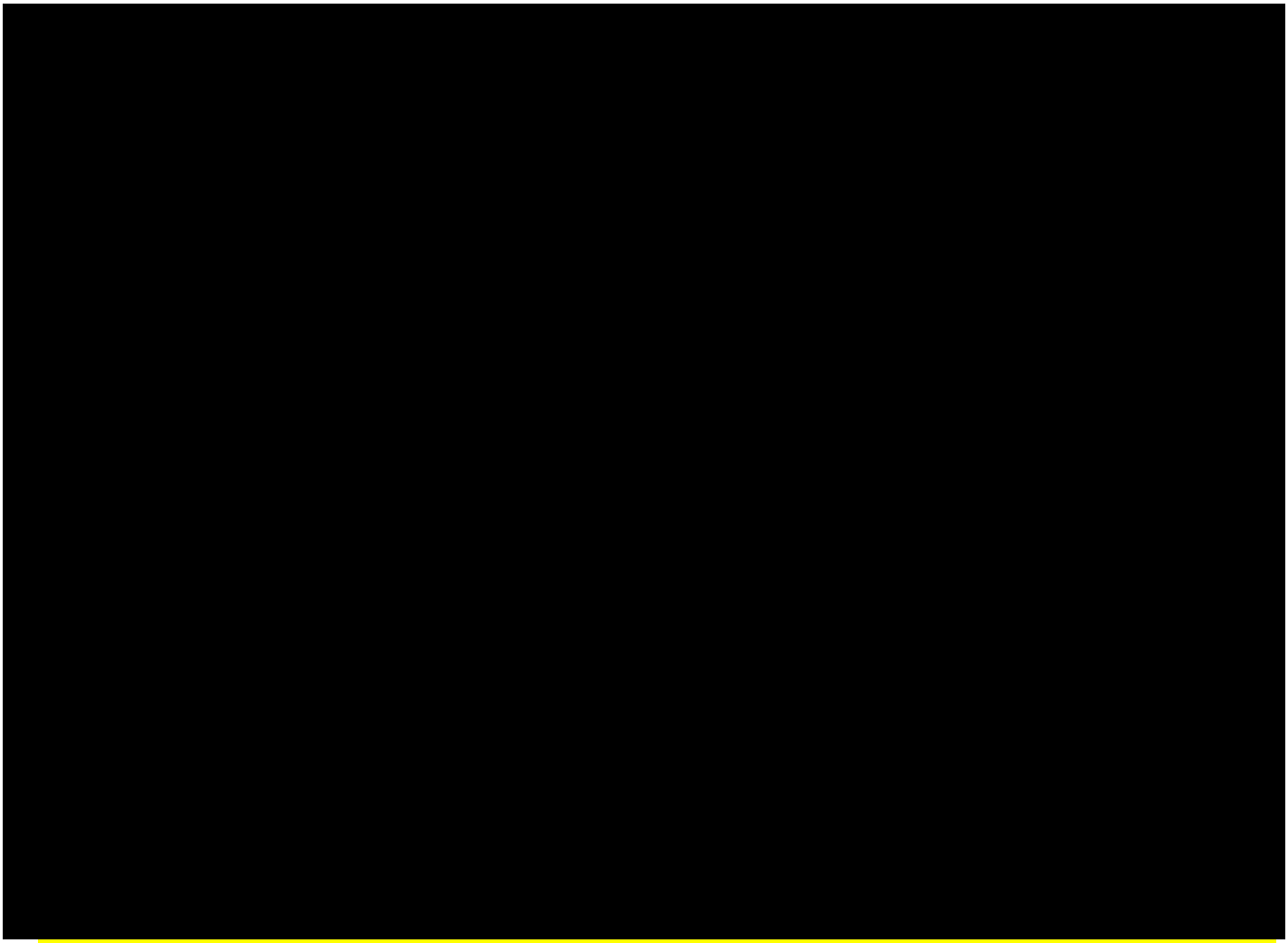


Figur 45: Glattede og uglattede hasardplots per arm for PFS i MT-populasjonen. Kilde: AstraZeneca



Totaloverlevelse (OS)







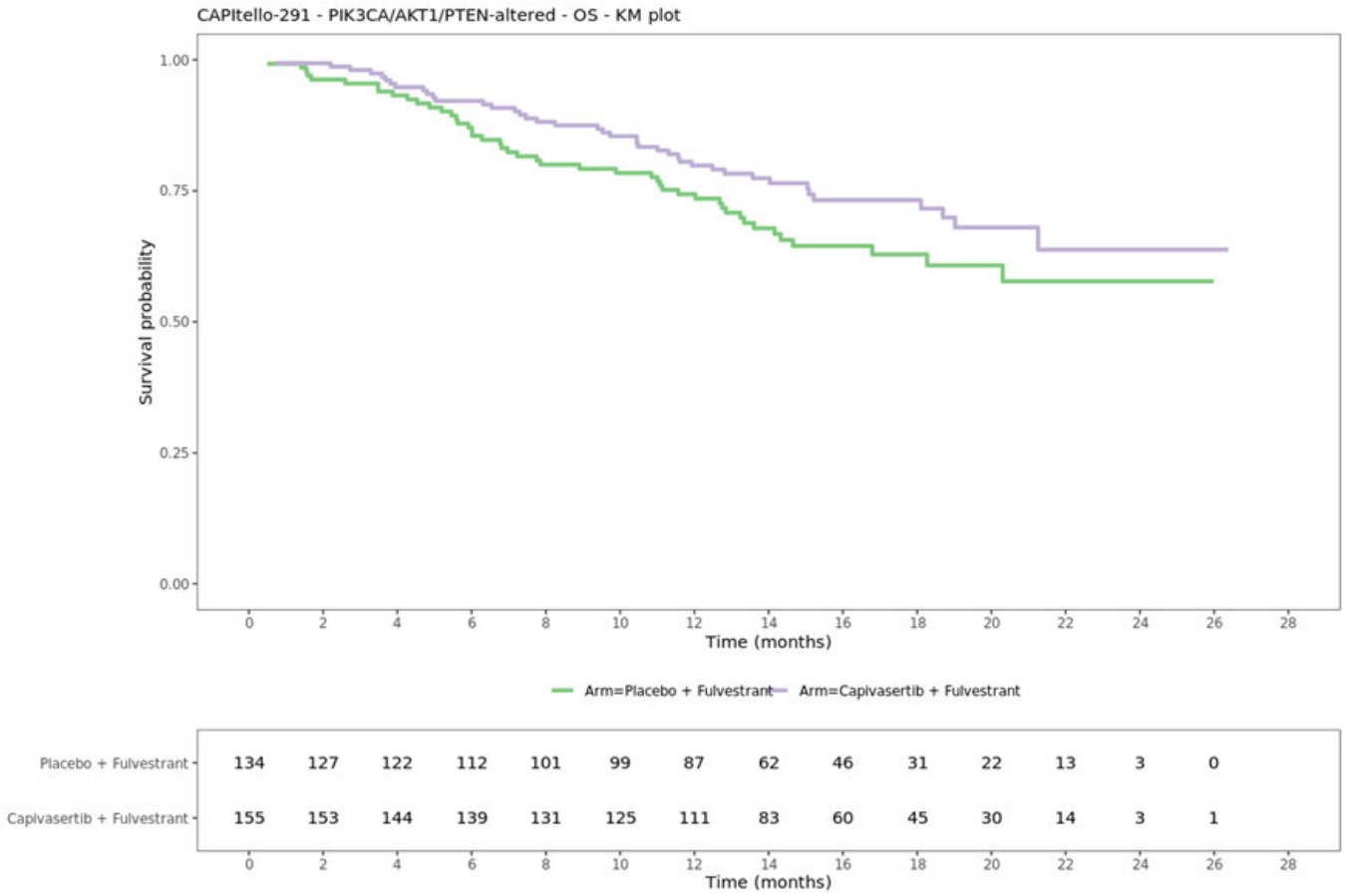






MT-populasjonen

Figur 51: CAPItello-291 OS KM-kurver for MT-populasjonen. Kilde: AstraZeneca.

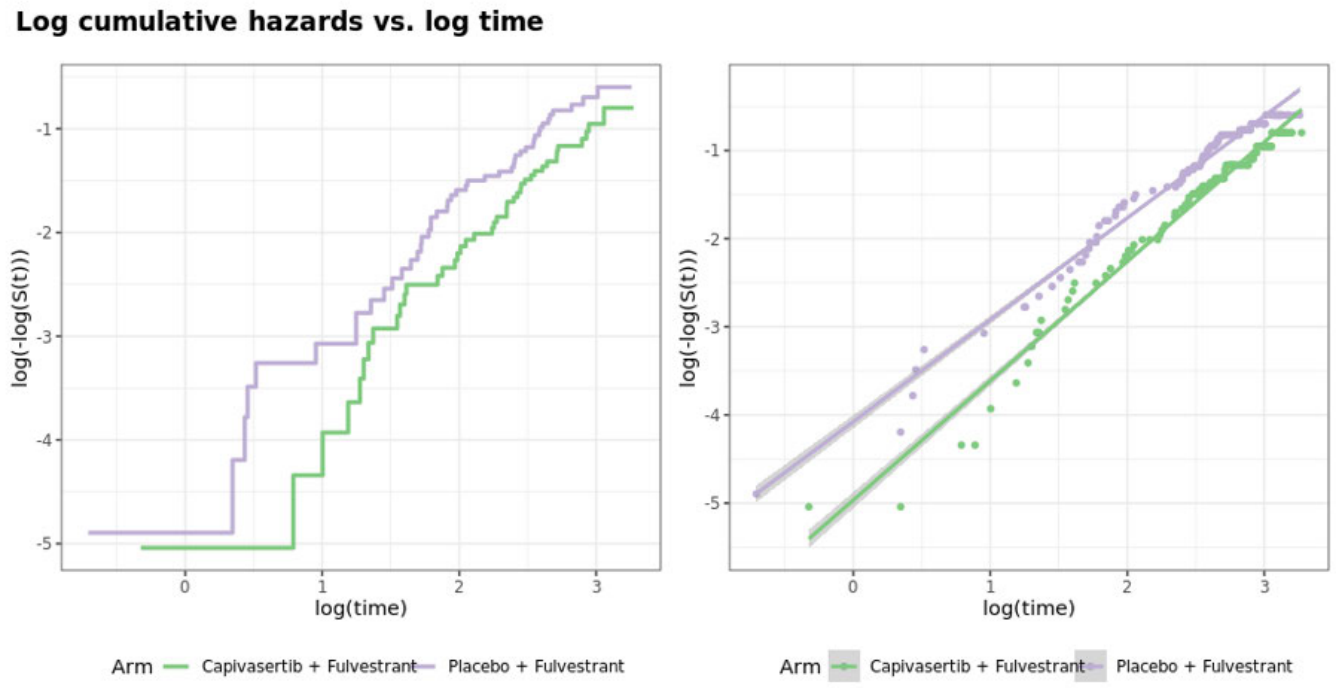


Tabell 55: Totale overlevelsesestimater fra CAPItello-291-studien (kapivasertib + fulvestrant og placebo + fulvestrant) for MT-populasjonen. Kilde: AstraZeneca.

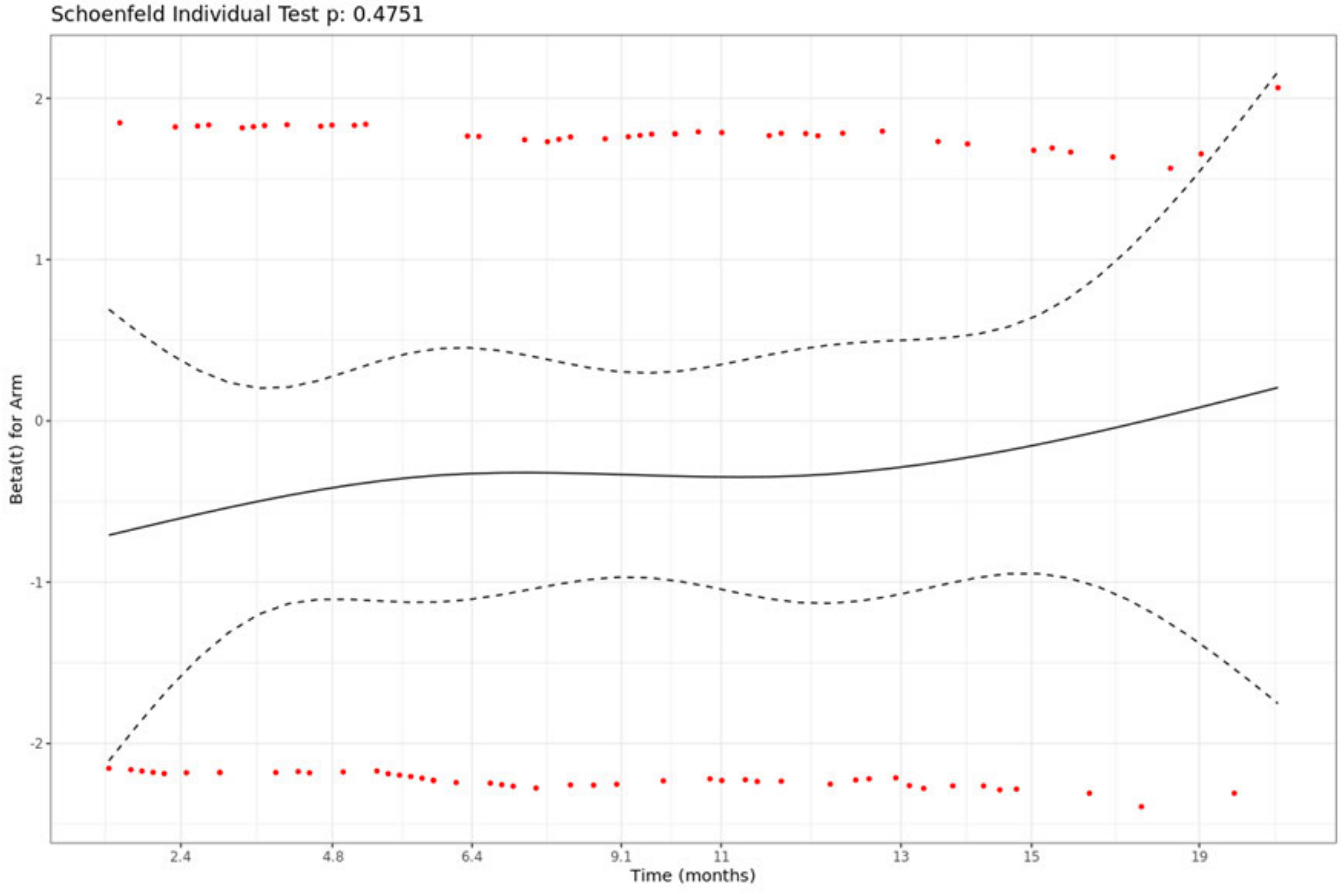
Treatment arm	N	Events	Maturity	Median OS – months (95% CI)
Capivasertib + fulvestrant	155	41	26.5%	NR (NR, NR)
Placebo + fulvestrant	134	46	34.3%	NR (20.3, NR)

Abbreviations: CI, Confidence interval; OS, Overall survival; NR: Not reached

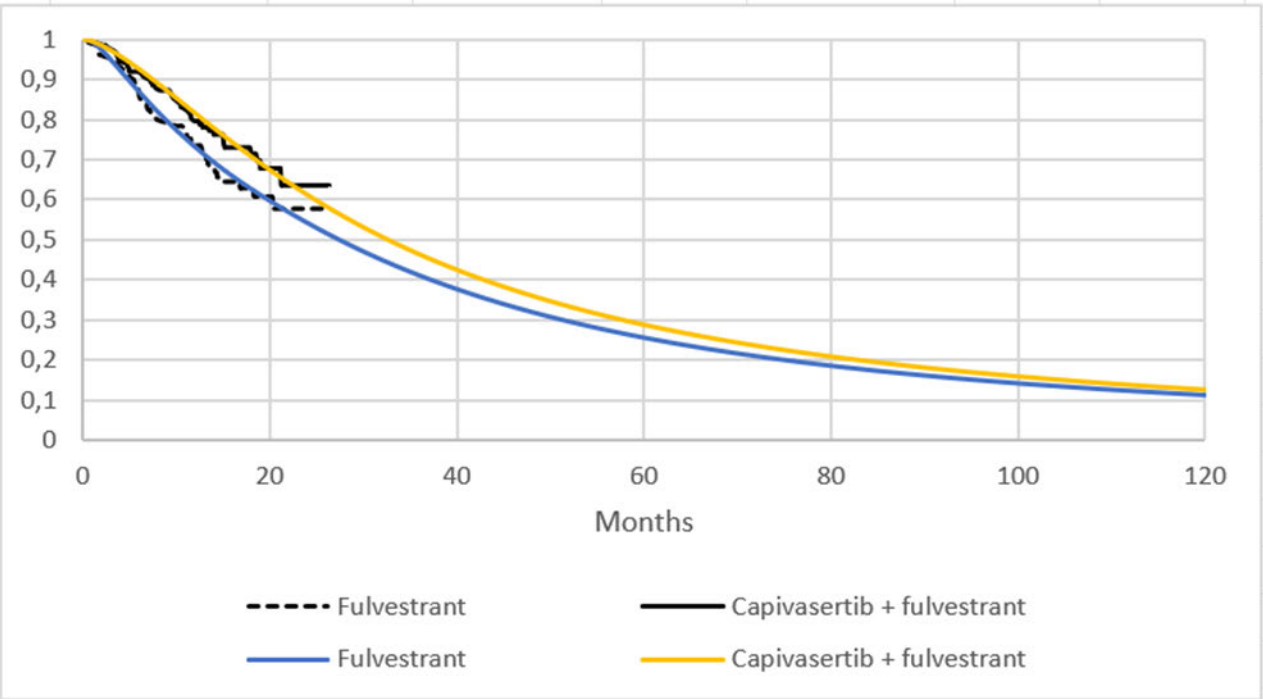
Figur 52: Log-kumulativt hasardplott med lineære trendlinjer for kapivasertib + fulvestrant og placebo + fulvestrant for OS i MT-populasjonen. Kilde: AstraZeneca.



Figur 53: OS Schoenfeld residualplott for MT-populasjonen. Kilde: AstraZeneca



Figur 54: Uavhengig log-logistisk tilpasning for intervensjonsarmen og log-normal tilpasning for komparatorarmen til OS-dataene for MT-populasjonen.

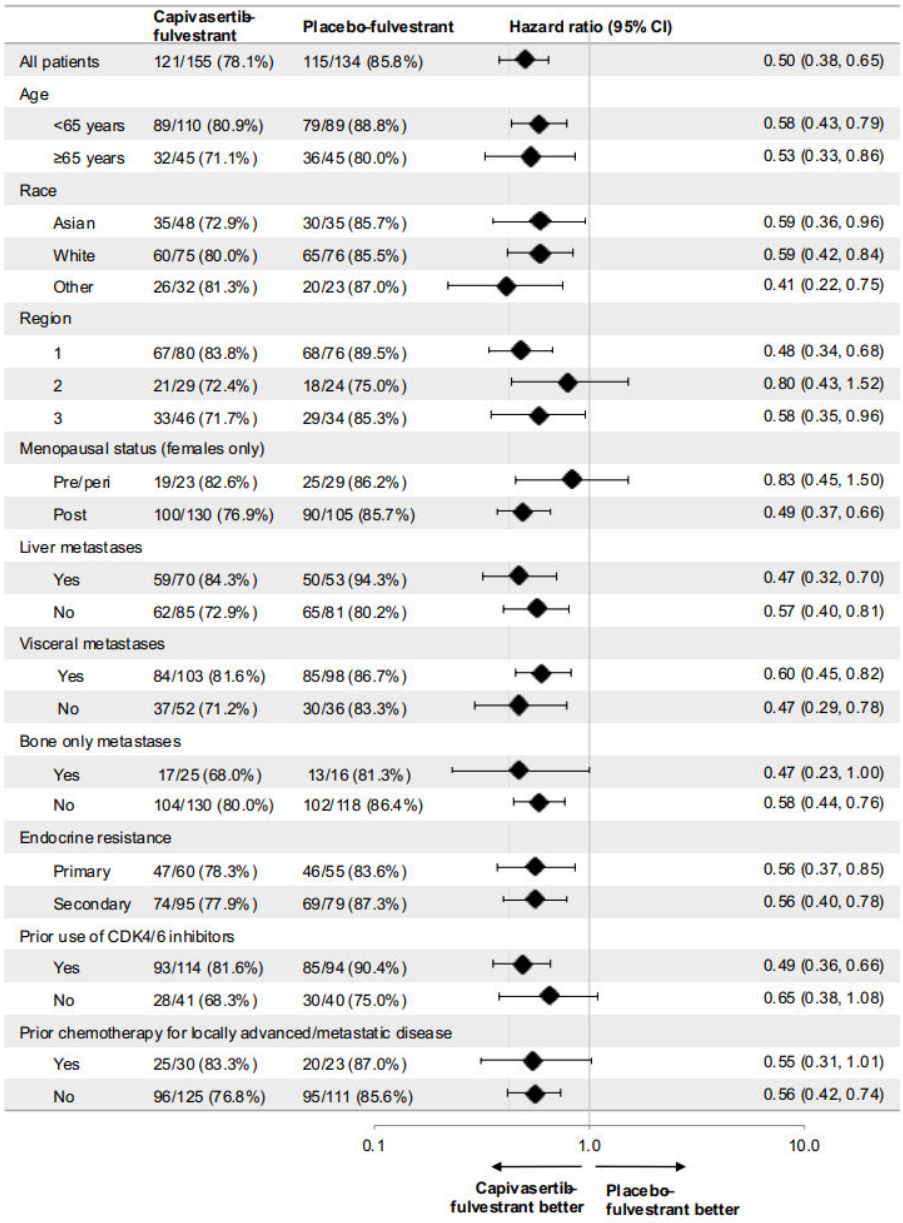


Appendiks 4: Forest plot subgrupper

Figuren under er hentet fra Supplementary Appendix til Turner NC, Oliveira M, Howell SJ, et al. Kapivasertib in hormone receptor–positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2023;388:2058-70. DOI: 10.1056/NEJMoa2214131 (7)

Figur 55: Subgruppeanalyser gjennomført for MT-populasjonen

Figure S3. Investigator-assessed progression-free survival by subgroup in patients with AKT pathway-altered tumors.



Region 1: United States, Canada, Western Europe, Australia, and Israel; Region 2: Latin America, Eastern Europe, and Russia; Region 3: Asia. Subgroup analyses within the AKT pathway-altered population were performed at each subgroup level using a Cox proportional hazards model, including treatment term only. Selected subgroups of interest are shown. CDK4/6, cyclin-dependent kinase 4/6; CI, confidence interval.

Appendiks 5: Dokumentasjon av livskvalitet

Tabell 56: Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av AstraZeneca, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet

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

Tabell 57: Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av AstraZeneca, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til beskrivelse av hvordan kliniske data for livskvalitet har blitt implementert i helseøkonomisk modell

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

Appendiks 6: Kostnader

DRG enhetskostnad 2025: 54 412

Tabell 58: Oppdaterte enhetskostnader (2025) for ressursbruk. Kilde: DRG/Helsedirektoratet, DMP og Lovdata (22)

Ressurs	Enhetskostnad (NOK)	Kilde
Time hos fastlege	965	Lege (allmennpraktiserende) i DMPs enhetskostnadsdatabase v1.5
Time hos onkolog (kreftlege)	1 167	Lege (spesialist) i DMPs enhetskostnadsdatabase v1.5
Time hos sykepleier	641	Sykepleier i DMPs enhetskostnadsdatabase v1.5
Time hos spesialsykepleier	686	Spesialsykepleier i DMPs enhetskostnadsdatabase v1.5
Administrasjon subkutan	262	Administrasjon subkutan i DMPs enhetskostnadsdatabase v1.5
CT toraks og abdomen	1 363	CT Toraks og abdomen CT3*
MR totalkolumna	1 256	MR Totalkolumna MR2*
Blodprøve (full blodtelling)	140	Blodprøve i DMPs enhetskostnadsdatabase v1.5
Fastende glukose	1	Blod (venøst blod; fastende pasient); Medisinsk biokjemi; MB0, F1 (ganget med 2)* B(vB; fPt)-Glukose/NKV: NPU02189
HbA1c	45	B-HbA1c; Medisinsk biokjemi; MB6, F1 (ganget med 2)*
Kostnader i forbindelse med livets sluttfase	70 279	DMPs enhetskostnadsdatabase v1.5

*Satser hentet fra Forskrift om stønad til dekning av utgifter til undersøkelse og behandling i private medisinske laboratorie- og røntgenvirksomheter (22)

Tabell 59: Oppdaterte kostnader ved behandling av uønskede hendelser. Kilde: DRG/Helsedirektoratet og DMP

Uønsket hendelse	Enhetskostnad (NOK)	Kilde (DRG 2025 og DMPs enhetskost. V1.5)
Diaré	9 087	10 %: 182 Øsofagitt, gastroenteritt og diverse >17 år m/bk 90 %: 806P Mindre gastroenterologisk abdominal prosedyre
Utslett	4 244	809T Mindre hudprosedyre
Hyperglykemi (Høyt blodsukker)	2 013	2*910A Poliklinisk konsultasjon vedrørende diabetes mellitus
Hypokalemi (Kaliummangel)	1 447	1 time hos lege (spesialist) + to blodprøver

Tabell 60: Oppdaterte enhetskostnader (2025) for pasientens tidsbruk og reise. Kilde: DMP

Kostnadspost	Enhetskostnad (NOK)	Antatt tidsbruk (timer)	Kostnad per administrasjon	Kilde
Verdien av en time av pasientens tid	326	1	1 164	DMPs enhetskostnadsdatabase v1.5
Reisekostnader (tur/retur)	838	-		

Tabell 61: Legemiddelkostnader for Piqray (alpelisib) i budsjettberegningene. Priser med maksimal AUP uten mva. Kilde: Legemiddelsøk.

Behandling	Pakningsstørrelse og form	Dose (mg)	Kostnad pr. pakning (NOK)	Kostnad pr. behandlingssyklus (28 dager) (NOK)
Piqray (alpelisib)	Tablett, filmdrasjert, 56 stk	150 mg	42 389	42 389

Appendiks 7: Alvorlighetsberegninger

DMP benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut ifra dagens behandling med fulvestrant. DMPs beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen.
Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Kilder for alder er studiedata (hovedanalyse) og innspill fra medisinske fageksperter (scenarioanalyse).
2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette $QALYs_A$. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2022) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre[4]. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. Vi har brukt norske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Stavem et al (2018)[5]. Tabellen A1 under viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P_A. Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.
4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).
5) $APT = QALYs_A - P_A$

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen
Tabellen under viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå[6] og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.
DMP har oppdatert livskvalitetsvektene[6] for den generelle befolkningen med de nylig publiserte normtallene til Stavem et al [7]. Befolkningsutvalget er representativt for hele Norge, og data er av nyere dato enn de tidligere brukte normtallene fra Sverige[8], men antallet respondenter er lavere. De nye livskvalitetsvektene er som tidligere verdsatt med befolkningsbaserte EQ-5D-tariffer (UK)[9].

De norske normtallene dekker aldersgruppen fra 19 til 97. Livskvalitetsvektene (verdier i parentes) for aldersgruppene 19-50 år har vi hentet direkte fra Stavem *et al* (25), delt inn i aldersgruppene 19-30 (0,906), 31-40 (0,870), og 41-50 (0,846). Aldersgruppene 51-70[10] (0,811) og 71-80 (0,808) er beregnet

[4] SSB. Dødelighetstabeller, 2022 [Available from: https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode.
[5] Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.
[6] Vi har fulgt samme strategi for beregninger og ekstrapoleringer av de norske normtallene som for de tidligere brukte svenske normtallene.
[7] Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.
[8] Burstrom K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation. 2001;10(7):621-35.
Sun S, Irestig R, Burstrom B, Beijer U, Burstrom K. Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006. Scand J Public Health. 2012;40(2):115-25.
[9] Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. Medical care. 1997;35(11):1095-108.
[10] I Stavem *et al* er livskvalitetsvektene i aldersgruppa 51-60 lavere enn for gruppa 61-70. Tilsvarende svingninger er ikke sett i andre studier, og DMP har jevnet ut livskvalitetsvektene ved å lage et vektet snitt for hele gruppa.

med vektet snitt[11] av rådata fra Stavem et al[12]. For aldersgruppen over 80 år bruker vi rådata fra Stavem et al, som gir en vekt på 0,730. Et brattere fall i livskvalitet etter fylte 80 år sammenlignet med fall i livskvalitet mellom 50 og 80 år har støtte i funnene i Tromsøundersøkelsen (T7, upublisert) og i helserelaterte livskvalitetsstudier fra Europa[13]. DMP antar som tidligere en noe høyere livskvalitet i aldersgruppen 0 til 19 år og bruker samme påslaget (0,02) for å beregne denne (0,926).

[11] I rådata er livskvalitetsvektene beregnet i 5-årsintervall; snittet er vektet etter andelen respondenter i hver aldersgruppe.
[12] Stavem- personlig kommunikasjon
[13] Janssen MF, Szende A, Cabases J, Ramos-Goni JM, Vilagut G, Konig HH. Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countries. The European journal of health economics: HEPAC : health economics in prevention and care. 2019;20(2):205-16.
Konig HH, Heider D, Lehnert T, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC, Matschinger H, et al. Health status of the advanced elderly in six European countries: results from a representative survey using EQ-5D and SF-12. Health and quality of life outcomes. 2010;8:143.
Mangen MJ, Bolkenbaas M, Huijts SM, van Werkhoven CH, Bonten MJ, de Wit GA. Quality of life in community-dwelling Dutch elderly measured by EQ-5D-3L. Health and quality of life outcomes. 2017;15(1):3.

Tabell A 1: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

Age	Expected remaining QALYs	HSUV	Age	Expected remaining QALYs	HSUV	Age	Expected remaining QALYs	HSUV
0	70,98	0,926	36	38,85	0,870	72	11,68	0,808
1	70,19	0,926	37	38,01	0,870	73	11,05	0,808
2	69,29	0,926	38	37,16	0,870	74	10,44	0,808
3	68,37	0,926	39	36,32	0,870	75	9,83	0,808
4	67,45	0,926	40	35,48	0,870	76	9,24	0,808
5	66,54	0,926	41	34,65	0,846	77	8,66	0,808
6	65,62	0,926	42	33,84	0,846	78	8,09	0,808
7	64,70	0,926	43	33,03	0,846	79	7,53	0,808
8	63,78	0,926	44	32,22	0,846	80	6,99	0,808
9	62,86	0,926	45	31,40	0,846	81	6,48	0,730
10	61,94	0,926	46	30,60	0,846	82	6,05	0,730
11	61,01	0,926	47	29,79	0,846	83	5,62	0,730
12	60,09	0,926	48	28,98	0,846	84	5,21	0,730
13	59,17	0,926	49	28,18	0,846	85	4,83	0,730
14	58,25	0,926	50	27,37	0,846	86	4,45	0,730
15	57,33	0,926	51	26,59	0,811	87	4,11	0,730
16	56,41	0,926	52	25,82	0,811	88	3,78	0,730
17	55,50	0,926	53	25,07	0,811	89	3,47	0,730
18	54,59	0,926	54	24,32	0,811	90	3,19	0,730
19	53,70	0,906	55	23,57	0,811	91	2,93	0,730
20	52,81	0,906	56	22,82	0,811	92	2,68	0,730
21	51,92	0,906	57	22,08	0,811	93	2,47	0,730
22	51,04	0,906	58	21,34	0,811	94	2,29	0,730
23	50,15	0,906	59	20,60	0,811	95	2,10	0,730
24	49,27	0,906	60	19,88	0,811	96	1,94	0,730
25	48,38	0,906	61	19,15	0,811	97	1,83	0,730
26	47,50	0,906	62	18,43	0,811	98	1,71	0,730
27	46,61	0,906	63	17,72	0,811	99	1,55	0,730

28	45,72	0,906	**64**	17,02	0,811	**100**	1,41	0,730
29	44,83	0,906	**65**	16,32	0,811	**101**	1,30	0,730
30	43,95	0,906	**66**	15,64	0,811	**102**	1,29	0,730
31	43,08	0,870	**67**	14,96	0,811	**103**	1,19	0,730
32	42,24	0,870	**68**	14,29	0,811	**104**	1,09	0,730
33	41,39	0,870	**69**	13,62	0,811	**105**	0,87	0,730
34	40,54	0,870	**70**	12,97	0,811	**106**	0,37	0,730
35	39,70	0,870	**71**	12,31	0,808			

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Vedlegg 1: Kommentarer fra produsent

VEDLEGG 1 – kommentarer fra AstraZeneca

PromoMats: NO-13878

AstraZeneca (AZ) kommentar til hurtig metodevurdering (ID2024_010) av kapivasertib (Truqap) i kombinasjon med fulvestrant til behandling av voksne med østrogenreseptor (ER)-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med én eller flere PIK3CA/AKT1/PTEN-forandringer etter tilbakefall eller progresjon under eller etter et endokrin-basert regime

AstraZeneca (AZ) setter pris på at Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har lagt ned mye arbeid metodevurderingen av ID2024_010/Truqap og er enig i mange av synspunktene i rapporten, blant annet at pasientene med ER+/HER2- brystkreft har en alvorlig prognose med et stort umøtt klinisk behov, og at effekten av Truqap anses som klinisk relevant. Vedrørende DMP sin metodevurdering er det likevel noen punkter AstraZeneca ønsker å trekke frem og som vi ber Beslutningsforum ta hensyn til i sin beslutning:

1. Alpelisib er ikke en relevant komparator i den helseøkonomiske analysen i henhold til bestillingen
2. Pasientpopulasjonen som tidligere har blitt behandling med CDK 4/6-hemmere, er den mest relevante komparatoren for norsk klinisk praksis

1. Alpelisib anses ikke som en relevant komparator

AstraZeneca mener alpelisib ikke er en relevant komparator i den helseøkonomiske analysen av flere årsaker. I henhold til bestillingen er heller ikke alpelisib relevant komparator i den helseøkonomiske analysen. DMP skriver dog i sin rapport at de anser alpelisib som relevant komparator for en andel av pasientpopulasjonen og sammenligner kostanden for kapivasertib med alpelisib, og mener det ikke er noe som tyder på at effekt og sikkerhet er forskjellig. Fra metodevurderingsrapporten til alpelisib i 2022 skrev DMP imidlertid (den gang Legemiddelverket): «*I behandlingsretningslinjene står det at Norsk brystkreftgruppe (NBCG) mener at alpelisib kan være en god behandling etter progresjon på CDK4/6- hemmer (ikke før), dersom tumor er PIK3CA-mutert. Legemiddelverket understreker at slik bruk faller utenfor godkjent indikasjon for alpelisib, og at denne metodevurderingen ikke belyser kostnadseffektiviteten av å bruke alpelisib i kombinasjon med fulvestrant hos pasienter som har progrediert på behandling med aromatasehemmer og CDK4/6-hemmer*»[1] AstraZeneca mener dette er et viktig poeng som DMP ikke belyser i ID2024_010 med tanke på vurderingen av alpelisib som komparator i denne metodevurderingen.

AstraZeneca ønsker også å understreke at alpelisib kun har godkjent indikasjon for, og er besluttet innført av Beslutningsforum for; *i kombinasjon med fulvestrant til behandling av postmenopausale kvinner, samt menn, med hormonreseptor (HR)-positiv, human epidermal vekstfaktorreseptor 2 (HER2)-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med en PIK3CA-mutasjon etter sykdomsprogresjon etter endokrin behandling som monoterapi*[1,2] (REF SPC). Det vil si at alpelisib ikke er godkjent som behandling etter progresjon på et kombinasjonsregime, inkludert en CDK4/6-hemmer, noe som er førstelinje behandling i norsk klinisk praksis i dag.

AstraZeneca er enig med DMP i at den publiserte indirekte sammenligningen ikke er tilstrekkelig til å informere en helseøkonomisk analyse. Den indirekte sammenligningen viser en imidlertid en tydelig bedre sikkerhetsprofil for kapivasertib, med signfikant lavere risiko for behandlingsavbrudd på grunn av bivirkninger og grad 4-bivirkninger. Det var også en statistisk signfikant lavere forekomst av hyperglykemi, vekttap, alopecia, utslett og stomatitt hos pasienter behandlet med kapivasertib og fulvestrant, sammenlignet med alpelisib og fulvestrant. Risikoen for diaré var noe høyere [3]. DMP skriver også i sin rapport at pasienter som har for lav funksjonsklasse til å få alpelisib kan få kapivasertib, noe som ikke henger sammen med at det ikke er forskjeller i sikkerhetsprofil mellom produktene.

Oppsummert understreker AstraZeneca at alpelisib verken har indikasjon for bruk eller er metodevurdert som kostnadseffektiv for pasientene som kan få kapivasertib i norsk klinisk praksis. Tilgjengelige data indikerer at kapivasertib har bedre toleranseprofil enn alpelisib. Derfor anser vi at alpelisib ikke er en relevant komparator for kapivasertib i den helseøkonomiske analysen og bør ikke brukes i beslutningsgrunnlaget.

---

[1] Statens Legemiddelverk, ID2019_070 Alpelisib (Piqray) i kombinasjon med fulvestrant for behandling av menn og postmenopausale kvinner med HRpositiv, HER2-negativ, PIK3CAmutert, lokalavansert eller metastatisk brystkreft, etter sykdomsprogresjon etter endokrin behandling som monoterapi

[2] EMA, Preparatomtal, Piqray, https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/piqray-epar-product-information_no.pdf

[3] De Witt E, et al, Indirect treatment comparison of efficacy and safety of capivasertib-fulvestrant versus alpelisib-fulvestrant for PIK3CA-altered, HR-positive, advanced breast cancer after disease progression following endocrine-based therapy, presented at ISPOR 2024.

VEDLEGG 1 – kommentarer fra AstraZeneca

PromoMats: NO-13878

2. Pasientpopulasjonen som tidligere har blitt behandling med CDK 4/6-hemmere, er den mest relevante komparatoren for norsk klinisk praksis

AstraZeneca mener at DMP i sin vurdering av hvilket datasett som skal danne grunnlaget for effektestimatene, har lagt for mye vekt på intern validitet og for lite på ekstern validitet. DMP skriver i sin rapport at pasienter i dagens kliniske praksis får en CDK4/6-hemmer som førstelinjebehandling, i tråd med gjeldende retningslinjer og innspill fra kliniske eksperter. Videre skriver DMP at pasienter som ikke får CDK 4/6-hemmere i klinisk praksis, vil i hovedsak være pasienter som ikke er i stand til å tolere denne behandlingen. Dette er noe AstraZeneca også støtter og har fått innspill på fra egne samtaler med klinikere. DMP hevder derimot at den eksterne validiteten til den kliniske studiekohorten, som tidligere har blitt behandlet med CDK4/6-hemmere, svekkes fordi 43,4 % av pasientene ikke fikk CDK4/6-hemmere i studien. Det er verdt å merke seg at årsaken til at de ikke mottok CDK4/6-hemmere, var at disse ikke var tilgjengelige for pasientene å bruke der de ble behandlet. AstraZeneca mener videre at det ikke påvirker generaliserbarheten for pasienter som har fått CDK4/6-hemmere, siden det ikke foreligger noen aktiv seleksjon for det ene eller det andre. Vi mener derimot at pasientpopulasjonen som ikke har fått CDK4/6-hemmere, blir mindre representativ for pasienter aktuelle for kapivasertib i norsk klinisk praksis. Derfor anser vi at pasientpopulasjonen som tidligere har blitt behandlet med CDK4/6-hemmere, er mer representativ for norsk klinisk praksis enn hele pasientpopulasjonen som er inkludert i markedsføringstillatelsen.

DMP påpeker at kliniske retningslinjer vil forandre seg over tid, noe som ikke er unikt for brystkreft. Hovedbekymringen ser ut til å være muligheten for at kapivasertib vil bli brukt før CDK 4/6-hemmere. I henhold til den godkjente indikasjonen skal kapivasertib brukes etter et endokrinbasert regime og i kombinasjon med fulvestrant. CDK 4/6-hemmere benyttes i dag sammen med endokrin terapi, og hvis de skulle kombineres med fulvestrant, vil dette i så fall forskyve kapivasertib til senere behandlingslinjer. I alle tilfeller bør helseøknomiske analyser ta utgangspunkt i gjeldene klinisk behandlingssituasjon, og ikke en hypotetisk og usikker fremtidig tilstand.

AstraZeneca vil først bemerke at både EMA og DMP har anerkjent at MT-populasjonen har tilstrekkelig statistisk validitet til å konkludere med at kapivasertib er en effektiv behandling for brystkreft. DMP mener imidlertid at det er stor usikkerhet knyttet til den interne validiteten til populasjonen som tidligere hadde fått CDK4/6-hemmer. Det er usannsynlig at en stratifisert undergruppe, som inkluderer 70 % av den totale pasientpopulasjonen, ville ha en dramatisk større skjevfordeling av prognostiske variabler enn hele populasjonen. Med andre ord mener vi at dette ikke bør tillegges stor vekt i beslutningen. AstraZeneca vil også påpeke at DMP i alle tilfeller bør vise scenarioanalyser basert på det siste datakuttet, og ikke bare for base case, for å muliggjøre en bedre beslutning for beslutningstakerne.

Oppsummert mener AstraZeneca at DMP legger for mye vekt på intern validitet og for lite på ekstern validitet i sine effektestimater. AstraZeneca mener at de som er behandlet med CDK4/6-hemmere er mer representativ for norsk klinisk praksis ifm. kapivasertib og at analyser bør baseres på nåværende praksis. AstraZeneca understreker behovet for scenarioanalyser basert på siste datakutt for bedre beslutningsgrunnlag også for denne pasientgruppen.

Avsluttende merknader:

Innføringen av Truqap for pasienter med ER+/HER2- brystkreft bør baseres på den beste tilgjengelige kliniske informasjonen for å ta en solid beslutning. Truqap har, i CAPITELLO[4] studien vist en betydelig bedre effekt- og sikkerhetsprofil enn dagens standardbehandling og er den første studien hvor de fleste pasientene allerede har fått forskrevet CDK4/6-hemmere. Studiens inklusjon stemmer godt overens med norsk klinisk praksis. Vi mener derfor at beslutningen bør baseres på pasienter som tidligere har fått CDK 4/6-hemmere, og at en prissammenligning med alpepisib er lite relevant for beslutningen. Det er derfor viktig at scenarioanalysene i DMP sin rapport også oppdateres med informasjon fra siste datakutt for et godt beslutningsunderlag.

AstraZeneca ber om at en beslutning fattes for Truqap raskest mulig slik at de aktuelle pasientene med umøtt medisinsk behov, får tilgang til et legemiddel med godt dokumentert effekt.

Turner NC, et al, Capivasertib in Hormone Receptor–Positive Advanced Breast Cancer, N Engl J Med 2023;388:2058-2070, DOI: 10.1056/NEJMoa2214131