

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2021_038 Verzenios (abemaciclib) i kombinasjon med endokrin terapi for adjuvant behandling ved HR-positiv, HER2-negativ, lymfeknute-positivt tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall

Vurdering av innsendt dokumentasjon

08.03.2023

Statens legemiddelverk

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, nyemetoder.no.

Legemiddelverkets rolle er å vurdere enkeltstående legemidler, såkalte hurtige metodevurderinger. En hurtig metodevurdering er en kunnskapsoppsummering basert på kliniske data for effekt og sikkerhet samt kostnader knyttet til det aktuelle legemiddelet. I tillegg vurderes alvorlighetsgraden av den aktuelle sykdommen. Formålet med hurtige metodevurderinger er å utarbeide et grunnlag for å vurdere de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. For å vurdere nytte og ressursbruk beregnes merkostnaden for hvert "gode leveår" det nye legemidlet gir sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager. På fagspråket defineres dette som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY) og er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen); dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået, EMA, under markedsføringstillatelsesprosedyren.

Dokumentasjonsplikten ligger alltid hos legemiddelfirmaet som har markedsføringstillatelse for det aktuelle legemiddelet. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet og innhente tilleggsopplysninger fra firmaet, det kliniske fagmiljøet og brukere. Legemiddelfirmaet utarbeider vanligvis en helseøkonomisk modell for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. Med utgangspunkt i hva som anses å være mest sannsynlig i forhold til klinisk praksis i Norge vurderer Legemiddelverket forutsetningene som er lagt til grunn i de helseøkonomiske beregningene. Legemiddelverket kan gjøre endringer i legemiddelfirmaets forutsetninger, men utfører vanligvis ikke egne helseøkonomiske analyser.

Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene. Legemiddelverket har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen. I tillegg kan legemidler forbundet med stor usikkerhet/lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon og/eller hvor det er store budsjettkonsekvenser, gis lavere prioritet.

Noe av informasjonen i Legemiddelverkets rapporter kan være taushetsbelagt. Legemiddelverket 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 Legemiddelverkets hjemmesider (www.legemiddelverket.no).

Vurdering av Verzenios

Hva er Verzenios?

Verzenios er et legemiddel til behandling av pasienter som er blitt diagnostisert med brystkreft for første gang, og er beregnet på pasienter som har fått påvist en mer aggressiv sykdom med høyere risiko for tilbakefall.

Verzenios er spesielt rettet mot et protein som heter CDK4/6 som er med på å styre celledelingen.

Verzenios er en tablett som skal tas to ganger daglig i to år i tillegg til hormonbehandling til pasienter som har hormonfølsom kreft.

Hva er en metodevurdering? Du kan lese om Legemiddelverkets arbeid med metodevurderinger [her](#).

Hva menes med et *godt leveår*? Du kan lese mer om hva som menes med et godt leveår [her](#).

Hva er brystkreft? Du kan lese om brystkreft [her](#).

Hvor alvorlig er sykdommen?

Brystkreft rammer først og fremst kvinner over 50 år og omtrent 90 % av alle tilfellene oppdages i tidlig stadium som betyr at kreften ikke har spredd seg utover brystet eller til nærliggende lymfeknuter. Når brystkreften ikke har spredd seg til andre deler av kroppen, er målsettingen alltid å helbrede sykdommen. Pasienter med lokal spredning til flere nærliggende lymfeknuter og/eller stor svulst i kombinasjon med at kreftcellene vokser raskt har større risiko for tilbakefall og spredning. Denne typen brystkreft regnes derfor som en mer alvorlig kreftform og det kan være nødvendig med mer behandling for å unngå at kreften sprer seg.

Hvem kan få behandling med Verzenios?

Voksne pasienter med hormonfølsom brystkreft som har blitt oppdaget i et tidlig stadium, men som samtidig er identifisert til å ha en høyere risiko for tilbakefall senere kan behandles med Verzenios. De aller fleste som får brystkreft er kvinner, men sykdommen rammer også noen få menn.

Pasientene vil først ha gjennomgått operasjon, strålebehandling og i de fleste tilfeller også cellegift før de gis hormonbehandling i kombinasjon med Verzenios. Hormonbehandling i kombinasjon med Verzenios er definert som en vedlikeholdsbehandling som gis for å drepe rester av kreftceller som eventuelt måtte være igjen etter den forutgående behandlingen. Omtrent 220 pasienter årlig vil være aktuelle for behandling med Verzenios i Norge.

Hvilken nytte har Verzenios?

Pasienter med hormonfølsom kreft gis en type hormonbehandling som hindrer østrogen fra å stimulere de hormonfølsomme brystkreftcellene slik at de mister evnen til å vokse og dele seg. Verzenios virker ved å hemme aktiviteten til et protein som heter CDK4/6 som styrer celledelingen, og Verzenios vil derfor kunne bidra sammen med hormonbehandling til å redusere risiko for tilbakefall av sykdommen.

Pasientene som kan bli behandlet med Verzenios i kombinasjon med hormonbehandling får i dag hormonbehandling alene. Pasientene bør følges opp for både tilbakefall og bivirkninger som kan oppstå under den nye behandlingen.

Hvordan er nytten av behandlingen undersøkt?

Nytten og risikoen av behandling med Verzenios i kombinasjon med hormonbehandling er undersøkt i en klinisk studie. I studien ble pasientene trukket ut til å få behandling enten med Verzenios i kombinasjon med hormonbehandling eller hormonbehandling alene som er dagens standardbehandling i Norge. Etter 48 måneder hadde 14,5 % av pasientene i gruppen som fikk Verzenios fått tilbakefall av kreften, mens

21,4 % hadde fått tilbakefall i gruppen som bare fikk hormonbehandling. De fleste av disse tilbakefallene var brystkreft med spredning til andre deler av kroppen. Legemiddelfirmaet Eli Lilly har laget en modell for å beregne hvordan behandling med Verzenios påvirker sykdommen og livskvaliteten til pasienter omfattet av denne metodevurderingen. Modellen prøver å forutsi hva slags effekt behandlingen har så lenge pasientene lever.

Legemiddelverkets vurdering av dokumentasjonen

Legemiddelverket har vurdert studien og beregningsmodellen som legemiddelfirmaet Eli Lilly har laget. Den kliniske studien er av god kvalitet, men Legemiddelverket mener det er vanskelig å vurdere hvilken nytte behandling med Verzenios vil ha for norske pasienter over tid. Dette skyldes at oppfølgingstiden i den kliniske studien er relativt kort for en sykdom hvor de fleste pasientene vil leve lenge, og det er vanskelig å forutsi nytten av Verzenios på lang sikt når det gjelder å hindre tilbakefall. Legemiddelverket har fått hjelp fra en norsk brystkreftspesialist til å vurdere hvilke pasienter som vil være mest aktuelle for behandling med Verzenios i Norge.

Hva koster Verzenios?

Det koster om lag 36 000 kroner (ikke inkludert mva.) for en måneds legemiddelbehandling med Verzenios. I tillegg kommer kostnader knyttet til hormonbehandling, oppfølging hos spesialist og annen støttebehandling, slik som behandling av eventuelle bivirkninger.

Hva er forholdet mellom nytte og kostnad?

Dokumentasjonen tyder på at pasienter som behandles med Verzenios har en redusert risiko for tilbakefall av brystkreft. Effekten er god i oppfølgingsperioden, men vi vet lite om langtidseffekten. Det må vi ta hensyn til når vi vurderer forholdet mellom nytte og kostnad.

Legemiddelprisen per pasient er om lag 36 000 kroner per måned (ikke inkludert mva.). Det tilsvarer rundt 443 000 kroner hvert år de to årene pasienten behandles med Verzenios. For å kunne vurdere nytte og kostnad må vi beregne og sammenligne kostnad og effekt ved behandling med Verzenios i kombinasjon med hormonbehandling og kostnad og effekt av det som anses å være dagens standardbehandling (kun hormonbehandling). Dette presenteres som hvor mye det koster at pasientene skal vinne et «godt leveår»¹ ved behandling med Verzenios sammenlignet med den behandlingen som gis til pasientene med dagens praksis. Med et godt leveår mener vi ett år helt uten sykdom. Dette er en standardisert måte å regne på som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som blir brukt mot ulike sykdommer.

Selv med god behandling vil ikke sykdommen alltid kunne kureres. En person med hormonfølsom brystkreft vil derfor kunne oppleve lavere livskvalitet enn en person helt uten sykdom, og vil dermed få færre «gode leveår» enn en helt frisk person. En pasient som får behandling med Verzenios kan regne med å oppnå en helsegevinst/nytte som tilsvarer omtrent 0,6 ekstra «gode leveår». Vi har beregnet at kostnaden for et «godt leveår» ved behandling med Verzenios vil være rundt 1,3 millioner kroner med dagens maksimalpriser for de aktuelle legemidlene. Eli Lilly har tilbudt en prisrabatt for Verzenios. Merkostnad for Verzenios i kombinasjon med endokrin terapi sammenliknet med endokrin behandling ved bruk av rabatterte pris er (etter ønske fra legemiddelfirmaet) unntatt offentlighet.

¹ På fagspråket heter det «kvalitetsjustert leveår»

Hvem avgjør om Verzenios skal tas i bruk?

Legemiddelverkets rolle i evalueringen av sykehusmedisiner er å gi et estimat på forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et «godt leveår». Hvor mye det norske samfunnet er villig til å betale for et «godt leveår», er avhengig av hvor alvorlig sykdommen er. Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye behandlinger i norske sykehus.

3-siders sammendrag

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Verzenios (abemaciclib). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Verzenios i henhold til bestillingen ID2021_038 «*En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for abemaciclib (Verzenios) i kombinasjon med endokrin terapi for adjuvant behandling ved HR-positiv, HER2-negativ, lymfeknute-positiv tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall*».

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Eli Lilly.

Pasientgrunnlag i Norge

Legemiddelverket anslår at omtrent 220 pasienter med tidlig fase HR-positiv HER2-negativ brystkreft med høy risiko for tilbakefall vil være aktuelle for behandling med abemaciclib hvert år i Norge. Median alder ved diagnosetidspunkt er 60 år.

Alvorlighet og prognosetap

HR-positiv, HER2-negativ, lymfeknute-positiv tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall er en alvorlig sykdom.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at HR-positiv, HER2-negativ, lymfeknute-positiv tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 5 QALY med dagens standardbehandling.

Behandling i norsk klinisk praksis

I norsk klinisk praksis benyttes det i dag endokrin behandling i adjuvant setting for pasienter med HR-positiv HER2-negativ, lymfeknute-positiv tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall. Denne behandlingen gis etter kirurgi, strålebehandling og i de fleste tilfeller også adjuvant kjemoterapi. Abemaciclib kan brukes i adjuvant setting i tillegg til endokrin behandling, og tas kontinuerlig i to år, eller inntil tilbakefall av sykdom eller uakseptabel toksisitet.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effektdokumentasjonen er basert på data fra den randomiserte, åpne, globale, fase 3 studien (MonarchE) som sammenligner abemaciclib i kombinasjon med endokrinterapi med endokrinterapi alene i adjuvant setting for pasienter med HR positiv HER2 negativ lymfeknute-positiv, tidlig fase brystkreft med høy risiko for tilbakefall. MonarchE inkluderte 5120 pasienter i kohort 1 som er den lisensierte populasjonen i Europa. Det primære utfallsmålet er invasjonfri sykdomsfri overlevelse (IDFS) og ved siste datakutt (median oppfølging 42 måneder) var antall pasienter med hendelse (ved måned 48) 14.5 % i abemaciclib+ET armen og 21.4 % i ET armen (HR 0.653; 95% KI 0.567-0.753). Overlevelsedata (OS) var umodne ved 48 måneder og det var ingen signifikant forskjell på de to studiearmene.

Sikkerhet

De mest vanlige bivirkningene ($\geq 10\%$) hos pasienter behandlet med abemaciclib i kombinasjon med endokrinterapi var diaré, neutropeni, fatigue, leukopeni, magesmerter, kvalme, anemi og leddsmerter.

Diaré var den absolutt hyppigst rapporterte bivirkningen i MonarchE og ble observert i 83.5% av pasientene behandlet med abemaciklib i kombinasjon med endokrinterapi vs 8.6% i endokrinterapi alene armen.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse og forutsetninger for denne. Legemiddelverket har endret en del av forutsetningene i forhold til Eli Lillys basecase analyse:

- Startalderen til pasientgruppen i modellen er endret fra 52,2 år til 60 år
- Tidshorisonen er endret fra 49 år til 41 år
- Endret fordeling av endokrinterapi i komparatorarm i IDFS og ved ikke metastatisk tilbakefall basert på innspill fra medisinsk fagekspert
- Helsetilstanden metastatisk tilbakefall er fjernet fra modellen
- Varighet av abemaciklib behandlingseffekt på IDFS er endret fra varighet av effekt i 8 år med gradvis reduksjon til år 28 til varighet i 4 år med gradvis reduksjon til år 8.
- Framskrivning av IDFS endret fra loglogistisk med antagelse om PH til individuell parametrisering med lognormal kurve i begge armene.
- Framskrivning av behandlingsvarighet (TTD) for endokrinterapi endret fra Weibull til spline hasard med to knuter i begge armer.
- Framskrivning av OS uten metastatisk tilbakefall er endret fra å modellere separat for hver arm til sammenslått for begge armene.
- Leveår var i Eli Lilly sin basecase udiskonterte, dette er endret til diskonterte leveår
- Endret nyttetap og bivirkningsvarighet for diaré grad III/IV
- Nyttetap for diaré grad I/II er inkludert
- Endret nyttetap og bivirkningsvarighet for fatigue
- Endret fordeling av type ikke-metastatisk tilbakefall

I tillegg har legemiddelverket også gjort en del mindre endringer knyttet til kostander og ressursbruk.

Resultatene fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig (heretter hovedanalysen) er følgende:

Tabell 1. Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Abemaciklib + ET	ET	Differanse
Totale kostnader (NOK)	987 697	207 268	780 429
Totale QALYs	9,984	9,386	0,598
Totale leveår	13,806	12,960	0,846
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			1 304 698
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			922 870

Merkostnad for abemaciklib i kombinasjon med endokrin terapi sammenliknet med endokrin behandling ved å bruke maksimal AUP er:

- 1,3 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).
- 920 000 NOK per vunnet leveår.

Eli Lilly har tilbudt en prisrabatt/LIS-pris for abemaciklib. Merkostnad for abemaciklib i kombinasjon med endokrin terapi sammenliknet med endokrin behandling ved bruk av rabatterte pris er:

- [REDACTED] NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).
- [REDACTED] NOK per vunnet leveår.

Eli Lillys basecase analyse avviker fra den Legemiddelverket mener er mest sannsynlig. Resultatene i denne analysen er gjengitt i tabellen under.

Tabell 2. Resultater fra firmaets analyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Abemaciklib + ET	ET	Differanse
Totale kostnader	1 023 605	360 488	663 117
Totale QALYs	10,240	9,311	0,929
Totale leveår ¹	25,062	22,281	2,781
Merkostnad per vunnet QALY			713 820
Merkostnad per vunnet leveår			238 482

¹Udiskontert

Budsjettkonsekvenser

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Verzenios (abemaciklib) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 199 millioner NOK (maksimal AUP inkludert mva.) i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Dersom legemiddelpriser baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP inkludert mva.) blir budsjettkonsekvensene i det femte budsjettåret ca. [REDACTED] millioner NOK.

Legemiddelverkets vurdering

Den siste interimanalysen viser at effekten av abemaciklib behandling vedvarer utover behandlingens lengde på to år, og ved 48 måneder har effektstørrelsen for IDFS mellom de to armene økt 3,9 % til 6,9 % i favør av abemaciklib + ET-armen sammenliknet med ET-armen alene. IDFS er ikke validert som surrogatendepunkt for overlevelse, og det er knyttet stor usikkerhet til om en positiv klinisk effekt målt som IDFS vil være overførbart til økt overlevelse. Det er også usikkert hvor lenge etter seponering av abemaciklib nytten av behandlingen vedvarer. Selv om 42 måneders median oppfølging i seg selv kan anses som relativt lang oppfølgingstid for en klinisk studie innenfor kreftområdet, består MonarchE av en pasientpopulasjon som har god prognose, og de foreliggende overlevelsedataene fra studien er svært umodne med ingen statistisk signifikant forskjell mellom armene.

Legemiddelverkets analyse estimerer en helsegevinst på om lag 0,6 QALY ved behandling med abemaciclib i kombinasjon med endokrinterapi sammenliknet med endokrinterapi alene i denne pasientpopulasjonen. De valgene med størst innvirkning på IKER er varighet av «waning» (avtagende effekt etter avsluttet behandling). Dette skyldes hovedsakelig at estimert helsegevinst endres med om lag 0,3 QALY ved endring av waning fra Eli Lilly sin antagelse om at noe av effekten på IDFS varer så lenge som 28 år til at noe av effekten varer i 8 år. Legemiddelkostnader er omtrent uendret, fordi pasienten mottar abemaciclib i maksimalt to år. Å endre waning-varighet mellom disse to antagelsene endrer IKER med +/- ca. 430 000 NOK. Det er ikke mulig å anslå når effekten starter å avta og med hvilken hastighet effekten avtar og eventuelt er borte, og både mer og mindre konservative antagelser enn det Legemiddelverket har brukt i sin hovedanalyse kan være sannsynlig. Alternative antagelser er inkludert i sensitivitetsanalyser.

Legemiddelverket påpeker at det er forskjell på vedvarende effekt av behandlingen og vedvarende nytte av behandlingen. Med det menes at abemaciclib sin virkningsmekanisme ikke tilsier vedvarende effekt (direkte knyttet til IDFS i analysen) gjennom hele tidshorisonen, mens det per nå ikke heller er data som støtter vedvarende nytte gjennom hele tidshorisonen fordi OS data er umodne.

Diaré var den absolutt hyppigst rapporterte bivirkningen ved behandling med abemaciclib. Denne bivirkningen anses som så alvorlig at den kan føre til begrenset bruk og seponering av abemaciclib. Den medisinske fageksperten Legemiddelverket har vært i kontakt med anslår at omtrent 70 % av pasientene i norsk klinisk praksis får diaré, noe som kan betyr 4-8 uker med behov for ekstra ressurser i form av tettere oppfølging til man har korrigert doseringen eller avsluttet behandlingen med abemaciclib. Handlingsprogrammet påpeker også at det kan være utfordrende å gjennomføre behandling med abemaciclib (erfaring fra metastatisk setting) pga diaréproblematikken (1). Til forskjell så har pasienter med dagens standard adjuvant behandling svært lite behov for oppfølging. Legemiddelverket har derfor inkludert nyttetap og økt ressursbruk knyttet til bivirkningen diaré i den helseøkonomiske analysen. Basert på bivirkningsprofilen vil det kunne medføre at det i hovedsak er de yngre pasientene med god allmenntilstand som tåler behandlingen og bivirkningene best og formodentlig vil denne pasientgruppen kanskje være mest aktuell for behandling med abemaciclib.

Legemiddelverket har valgt å ekskludere metastatisk tilbakefall som et helsestadium i modellen på grunn av mangel på transparens i modelleringen og et robust nok datagrunnlag. Å inkludere dette stadiet gir en nedgang i IKER på ca. 65 000 NOK. Endringen skyldes en nedgang i inkrementelle kostnader på ca. 50 000 NOK mens helsegevinsten tilnærmet uendret.

Fremskriving av IDFS har liten innvirkning på IKER, både kostnader og helsegevinst påvirkes lite av ulike alternativer for fremskrivning.

Den helseøkonomiske modellen er komplisert med mange helsestadier og med flere antagelser som ikke var transparente eller plausible. Modellen fra firma hadde også flere feil som har blitt rettet.

Innholdsfortegnelse

FORORD.....	2
VURDERING AV VERZENIOS.....	3
3-SIDERS SAMMENDRAG.....	6
INNHOLDSFORTEGNELSE	10
LOGG.....	12
ORDLISTE	14
1 BAKGRUNN	16
1.1 Problemstilling.....	16
1.2 Brystkreft.....	16
1.2.1 HR-positiv, HER2-negativ, lymfeknute positiv tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall	17
1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap	18
1.4 Adjuvant behandling av HR-positiv, HER2-negativ tidlig fase brystkreft med høy risiko for tilbakefall.....	18
1.4.1 Behandling med abemaciclib	18
1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis.....	19
1.4.3 Plassering av abemaciclib i behandlingsalgoritmen	20
1.4.4 Komparator	20
1.4.5 Endokrinterapi.....	21
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	22
2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier	22
3 PICO.....	25
3.1 Pasientpopulasjon.....	25
3.2 Intervensjon.....	28
3.3 Komparator.....	29
3.4 Utfallsmål.....	31
3.4.1 Effekt	31
3.4.2 Bivirkninger.....	37

3.4.3	Helsenytte/helsetap	39
4	ØKONOMISK ANALYSE	44
4.1	Modell, metode og forutsetninger	44
4.1.1	Analyseperspektiv	45
4.1.2	Ekstrapolering av IDFS og behandlingsvarighet	46
4.1.3	Modellering av tilbakefall og remisjon	52
4.1.4	Overlevelse	56
4.1.5	Oppsummering Legemiddelverkets endringer i modellering av effektdata.....	58
4.1.6	Kostnader (input data)	58
4.2	Resultater	67
4.2.1	Firmaets basecase analyse	67
4.2.2	Legemiddelverkets hovedanalyse	67
4.2.3	Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio	70
4.2.4	Sensitivitets- og scenarioanalyser	71
5	BUDSJETTKONSEKVENSER	73
6	OPPSUMMERING.....	74
	REFERANSER	77
	APPENDIKS 1 FIGURER OG TABELLER FOR METASTATISK TILBAKEFALL	80
	APPENDIKS 2 ALVORLIGHETSBEREGNINGER	86
	APPENDIKS 3: BUDSJETTBEREGNINGER.....	89
A.1	Budsjettkonsekvenser	89
A.1.2	Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling.....	89
A.1.3	Estimat av legemiddelkostnad per pasient	90
6.1.1	Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten	91
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT	92

Logg

Bestilling:	ID2021_038: Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for Verzenios (abemaciclib) i kombinasjon med endokrin terapi for adjuvant behandling ved HR-positiv, HER2-negativ, lymfeknute-positiv tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall.
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Eli Lilly
Preparat:	Verzenios
Virkestoff:	Abemaciclib
Indikasjon:	Verzenios (abemaciclib) i kombinasjon med endokrin terapi for adjuvant behandling ved HR-positiv, HER2-negativ, lymfeknute-positiv tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall.
ATC-nr:	L01XE50

Prosess

Tidspunkt for MT for legemiddelet/indikasjonutvidelsen	27-09-2018 / 01-04-2022
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	22-03-2021
Dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	26-04-2022 Sak tildelt saksbehandler: 15-08-2022 Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket 21-12-2022
Medisinsk fagekspert kontaktet for første gang	15-09-2022
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	17-10-2022

Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	1. 17-10-2022 2. 21-10-2022 3. 27-10-2022 4. 15-11-2022
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	1. 09-11-2022 2. 15-11-2022 3. 21-11-2022 4. 25-11-2022 5. 02-12-2022 6. 05-12-2022 7. 21-12-2022 Komplett dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket 05-12-2022. Komplett fungerende modell uten feil eller mangler, mottatt 21-12-2022.
Rapport ferdigstilt:	08-03-2023
Saksbehandlingstid:	295 dager. Dette innebærer 111 dager i kø i påvente av tildeling til saksutredere og i tillegg ytterligere 128 dager i påvente av fullstendige opplysninger fra legemidelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid (fra saken ble tildelt saksbehandler 15-08-2022) hos legemiddelverket på 77 dager.
Saksutredere:	Anne Jorunn Stokka Randi Krontveit Beatriz Luís Ingrid Johanne Bettum
Medisinsk fagekspert:	Jürgen Geisler
Medisinsk fagekspert har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

Ordliste

ABE	Abemaciklib
AI	Aromatasehemmer
AIC	Akaike informasjonskriterium
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
BIC	Bayesiansk informasjonskriterium
CDK4/6 i	Hemmer av syklinavhengig kinase 4 og 6
EMA	Europen Medicines Agency
ET	Endokrin terapi
HER2-negativ	Human epidermal vekstfaktor 2 negativ
HR	Hazard ratio
HR-positiv	Hormonreseptor positiv
HRQoL	Helserelatert livskvalitet
IDFS	Invasiv sykdomsfri overlevelse
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
ITT	Intention to treat
KI	Konfidensintervall
KM	Kaplan Meier

LY	Leveår
LHRH	prohormon som stimulerer hypofysens produksjon og sekresjon av luteiniserende hormon
MVA	Merverdiavgift
NMR	ikke-metastatisk tilbakefall
OS	Totaloverlevelse
pALN	positive aksillære lymfeknuter
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PPS	postprogresjonsfri overlevelse
QALY	Kvalitetsjustert leveår
TTD	tid til behandlingsslutt

1 Bakgrunn

1.1 Problemstilling

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og ressursbruk ved bruk av abemaciklib i henhold til bestilling (ID2021_038: Abemaciklib i kombinasjon med endokrin terapi for adjuvant behandling ved HR-positiv, HER2-negativ, lymfeknute-positiv tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall). Indikasjonsutvidelsen på Verzenios (abemaciklib) i kombinasjon med endokrin terapi for adjuvant behandling ved HR-positiv HER2-negativ lymfeknute-positiv tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall fikk positivt kommisjonsvedtak i Europa 1. april 2022. Bestillingen er i samsvar med godkjent indikasjon.

Metodevurderingen baserer seg på den randomiserte, kontrollerte, åpne studien MonarchE (n=5637) hvor abemaciklib i kombinasjon med endokrin terapi ble sammenlignet med endokrin terapi alene. ITT (intention-to-treat) populasjonen besto av kohort 1 (n=5120) og kohort 2 (n=517) hvor EMA konkluderte med klinisk nytte i kun kohort 1 og godkjent indikasjon er begrenset til denne populasjonen. Kohort 2 skilte seg fra kohort 1 med en noe ulik definisjon av pasienter med høy risiko for tilbakefall (se Figur 2). Sikkerhetsvurderingen baserer seg på hele ITT populasjonen.

Adjuvant behandling gis etter hovedbehandling (her kirurgi) for å redusere risikoen for tilbakefall. Typisk for kliniske studier som involverer denne type behandling er behovet for mange år med oppfølging for å kunne vurdere klinisk nytte og økt overlevelse av intervensjonen. Hovedutfordringen med MonarchE som har studert klinisk nytte av adjuvant behandling med abemaciklib, er derfor den korte oppfølgingstiden av pasientene i studien som gir svært umodne overlevelsedata, noe som fører til usikkerhet rundt antagelser om langtidseffekt i de helseøkonomiske analysene. I den innsendte helseøkonomiske analysen er abemaciklib i kombinasjon med endokrin behandling sammenlignet med endokrin behandling alene i en kostand-per-QALY analyse (CUA).

Som hovedprinsipp ønsker Legemiddelverket å konferere med flere medisinske fageksperter i denne type saker for å belyse norsk klinisk praksis på best mulig måte og med det etterstrebe objektive og robuste antagelser og vurderinger. Legemiddelverket gjør oppmerksom på at til denne metodevurderingen har helseforetakene kun rekruttert en medisinsk fagekspert. Vi anser dette som en usikkerhet inn i de kliniske vurderingene og i den helseøkonomiske analysen.

Den innsendte helseøkonomiske modellen var komplisert med flere antagelser som ikke var transparente, eller plausible og den inneholdt flere feil. Tilhørende dokumentasjon var også mangelfull.

Legemiddelverket har etterspurt oppklaring og rettelser flere ganger i løpet av saksbehandlingstiden, noe som kun delvis har blitt besvart.

1.2 Brystkreft

Brystkreft er ondartede forandringer som oppstår i brystkjertelvevet og den vanligste kreftformen blant kvinner i Norge. I 2021 ble 32 menn og 3991 kvinner diagnostisert med brystkreft for første gang (2). Sykdommen rammer først og fremst kvinner over 50 år og omtrent 90 % av alle tilfeller diagnostiseres i tidlig stadium som defineres av at kreften ikke har spredd seg utover brystvev eller regionale

(nærliggende) lymfeknuter. For årene 2016–2020 var fem års relativ overlevelse 100 % ved brystkreft stadium I (svulststørrelse ≤ 2 cm uten spredning til lymfeknuter) mot 33,9 % hvis det forelå fjernspredning på diagnosetidspunktet (1).

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. Sykdommen kan kategoriseres av forskjellige subtyper basert på ulike kombinasjoner og overuttrykk av hormonreseptor (HR) (uttrykker østrogenreseptor og/eller progesteronreseptor) og human epidermal vekstfaktor reseptor 2 (HER2). Alle nye tilfeller av brystkreft undersøkes i dag for overuttrykk av disse prognostiske og prediktive biomarkørene som vil gi informasjon om sykdommen og styre valg av systemisk behandling. Den dominerende subtypen er HR-positiv, HER2-negativ brystkreft.

1.2.1 HR-positiv, HER2-negativ, lymfeknute positiv tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall

I følge Eli Lilly representerer HR positiv, HER2 negativ subtypen 70 % av alle brystkrefttilfeller globalt. I Norge i 2019 var 86 % av brystkrefttilfellene østrogenreseptor-positive, 69 % progesteronreseptor-positive, og 88 % av pasientene var HER2-negative (3).

Tidlig brystkreft er potensielt kurerbart ved kirurgisk fjerning av brystsvulsten samt eventuelt nærliggende lymfeknuter i kombinasjon med strålebehandling og kjemoterapi (4). Adjuvant endokrinterapi kan redusere sannsynligheten for tilbakefall av sykdommen med omtrent halvparten (4). Tumorstørrelse og antall involverte lymfeknuter på diagnosetidspunkt korrelerer med risiko for tilbakefall også etter endt 5 år behandling med endokrin terapi (5). Behandlingsalgoritmen i adjuvant setting avhenger av prediktive faktorer som alder, tumor og lymfeknutestatus, HR status (østrogen- og progesteronreseptorstatus), HER2 status og genprofilstatus/proliferasjonsstatus (1).

Selv om de kliniske og patologiske risikofaktorene for høy risiko for tilbakefall er kjente i klinisk praksis så eksisterer det per i dag ingen standard definisjon for denne undergruppen. Dette skyldes at det ikke har vært godkjent en egen medikamentell behandlingslinje for disse pasientene. En norsk medisinsk fagekspert som Legemiddelverket har vært i kontakt med opplyser at disse pasientene allikevel er kjent i klinisk praksis og kriteriene for å definere høy risiko for tilbakefall er i all hovedsak de samme som ble benyttet i den aktuelle studien (MonarchE, se kapittel 2.1). Se også kapittel 3.1 for nærmere beskrivelse og definisjon av pasienter med høy risiko for tilbakefall.

En real-world studie (real-world evidence) som baserte seg på samme inklusjonskriterier som for MonarchE fant at risikoen for tilbakefall var tre ganger høyere i pasientgruppen med de definerte høy risiko kriteriene for tilbakefall sammenlignet med pasientgruppen uten de definerte høy risiko kriteriene (6).

Pasientgrunnlag

Eli Lilly anslår antall pasienter som diagnostiseres med HR-positiv, HER2-negativ tidlig fase brystkreft med høy risiko for tilbakefall til å være omtrent 388 årlig i Norge. Videre antar Eli Lilly at omtrent 240 av disse vil være aktuelle for adjuvant behandling med abemaciclib i kombinasjon med endokrinterapi. En medisinsk fagekspert Legemiddelverket har vært i kontakt med bekrefter langt på vei dette tallet ved å

anslå at omtrent 200 pasienter årlig i norsk klinisk praksis vil være aktuelle for denne behandlingen. Legemiddelverket velger på bakgrunn av disse innspillene å legge til grunn 220 pasienter årlig for de helseøkonomiske beregningene.

1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorlighetsgraden til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter med HR-positiv, HER2-negativ tidlig fase brystkreft med høy risiko for tilbakefall. Nærmere omtale finnes i Appendiks 2 Alvorlighetsberegninger.

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap (APT) på ca. 5 QALY.

1.4 Adjuvant behandling av HR-positiv, HER2-negativ tidlig fase brystkreft med høy risiko for tilbakefall.

1.4.1 Behandling med abemaciclib

- *Indikasjon*

Abemaciclib, i kombinasjon med endokrin behandling, er indisert til adjuvant behandling av voksne pasienter med hormonreseptor (HR)-positiv, human epidermal vekstfaktorreseptor 2 (HER2)-negativ, lymfeknutepositiv tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall*.

Hos pre- eller perimenopausale kvinner, bør endokrin behandling med aromatasehemmer kombineres med en luteiniserende hormonfrigjørende hormon (LHRH)-agonist.

*Høy risiko for tilbakefall er i preparatomtalen definert av følgende kliniske og patologiske tegn: enten ≥ 4 pALN (positive aksillære lymfeknuter), eller 1-3 pALN og minst ett av følgende kriterier: tumorstørrelse ≥ 5 cm eller histologisk grad 3 (7).

Abemaciclib, i kombinasjon med endokrin terapi, er også indisert til behandling av lokalavansert eller metastatisk HR-positiv, HER2-negativ brystkreft.

- *Virkningsmekanisme*

Abemaciclib er en potent og selektiv hemmer av syklinavhengig kinase 4 og 6 (CDK4 og CDK6). Abemaciclib hindrer fosforylering av retinoblastomprotein, noe som blokkerer cellesyklusprogresjon fra G1- til S-fasen av celledelingen og fører til undertrykking av tumorvekst.

- **Dosering**

Anbefalt dosering av abemaciclib er 150 mg oralt to ganger daglig når det brukes i kombinasjon med endokrinterapi. Abemaciclib bør tas kontinuerlig i to år, eller inntil tilbakefall av sykdom eller til uakseptabel toksisitet oppstår. Doseavbrudd og/eller dosejustering kan være aktuelt for håndtering av enkelte bivirkninger.

- **Bivirkninger**

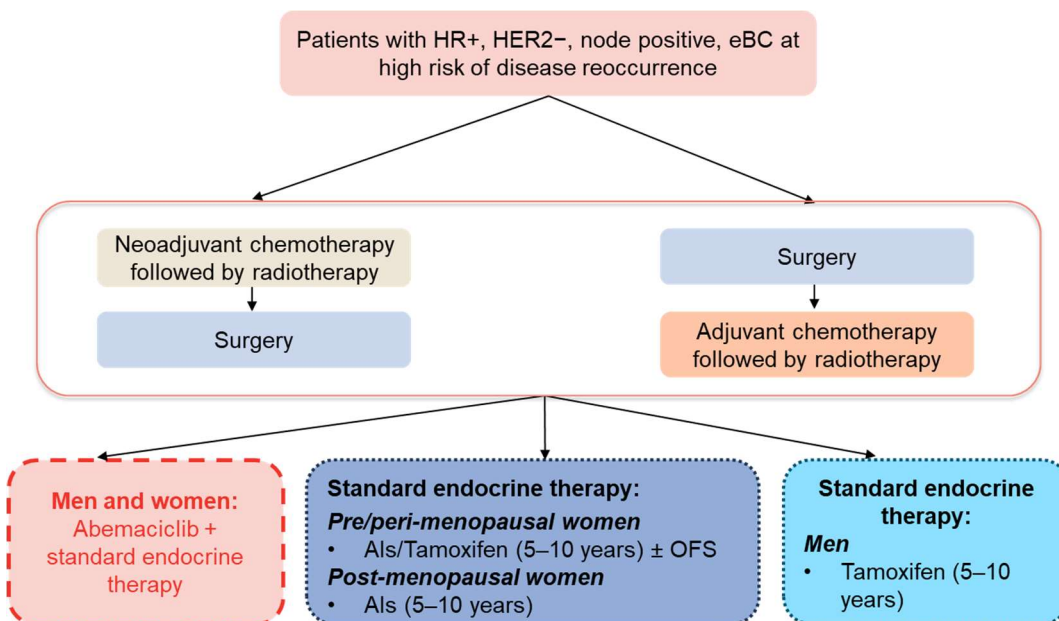
Sikkerheten av abemaciclib i kombinasjon med endokrinterapi har blitt undersøkt i totalt 3559 pasienter. De vanligste bivirkningene for abemaciclib er diaré, infeksjoner, nøytropeni, leukopeni, anemi, fatigue, kvalme, oppkast, alopesi og nedsatt appetitt. Diaré var den absolutt vanligst rapporterte bivirkningen i MonarchE studien, som ligger til grunn for denne metodevurdering, og forekomsten var høyest den første måneden av behandlingen med abemaciclib og deretter lavere.

Se preparatomtale for Verzenios for nærmere beskrivelse (7).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Helsedirektoratet har utgitt «Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft», sist oppdatert i mars 2022 (1).

Eli Lilly har sendt inn følgende behandlingsalgoritme for pasienter med HR-positiv, HER2-negativ tidlig fase brystkreft med høy risiko for tilbakefall i norsk klinisk praksis i Figur 1. Posisjonering av abemaciclib, hvis denne blir innført, er inkludert.



Figur 1. Behandlingsalgoritme og posisjonering av abemaciclib i norsk klinisk praksis (Kilde: Eli Lilly).

Tilbakemeldingen fra en medisinsk fagekspert Legemiddelverket har vært i kontakt med, er at norsk klinisk praksis avviker noe fra den skisserte behandlingsalgoritmen ved at man til inoperable pasienter med lokalavansert lymfeknutespredning gir neoadjuvant kjemoterapi eller endokrinterapi i 6 måneder, etterfulgt av kirurgi og deretter stråling. I norsk klinisk praksis benyttes ikke stråling i neoadjuvant behandling av disse pasientene. Dette er også i tråd med Nasjonalt handlingsprogrammet for brystkreft (1).

Kirurgi utføres med kurativ hensikt for pasienter med HR-positiv, HER2-negativ lymfeknutepositiv tidlig brystkreft som har mindre utbredt sykdom og bedre prognose. Adjuvant behandling er tilleggsbehandling som gis etter primærbehandling (i dette tilfellet kirurgi) for å redusere risiko for tilbakefall (8). Alle pasienter får strålebehandling etter kirurgi, og pasienter med høy risiko for tilbakefall gis også adjuvant kjemoterapi. I norsk klinisk praksis gis adjuvant endokrinterapi parallelt med stråleterapi til denne gruppen.

Adjuvant endokrinterapi gis til alle pasienter som er HR-positive, og i norsk klinisk praksis består endokrin behandling hovedsakelig av anti-østrogen i form av tamoksifen med eller uten LHRH agonist eller aromatase hemmere (letrozol eller eksemestan). Valg av type endokrinterapi avhenger av kvinnens menopausale status samt andre relevante pasientkarakteristika. Pre- og postmenopausale kvinner behandles ofte i 5 (opp til 10) år med adjuvant endokrinterapi. Menn med denne sykdommen får tamoksifen monoterapi i 5 (opp til 10) år (1).

En norsk medisinsk fagekspert bekrefter at man i klinisk praksis nesten aldri gir aromatasehemmere i kombinasjon med LHRH agonist til pre/peri-menopausale kvinner som skissert i Figur 1, da svært få tåler denne kombinasjonsbehandlingen. Behandling av disse pasientene består i all hovedsak av tamoksifen eller tamoksifen i kombinasjon med LHRH agonist.

1.4.3 Plassering av abemaciclib i behandlingsalgoritmen

Denne metodevurderingen omfatter adjuvant bruk av abemaciclib i kombinasjon med endokrin terapi til behandling av HR-positiv, HER2-negativ, lymfeknute positiv tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall. Abemaciclib er indisert for behandling i to år og gis i tillegg til standard endokrinterapi. Ifølge en norsk medisinsk fagekspert Legemiddelverket har vært i kontakt med vil abemaciclib i kombinasjon med endokrin terapi etter all sannsynlighet bli gitt *etter* gjennomført adjuvant kjemoterapi samt strålebehandling. Den medisinske fageksperten bekrefter den skisserte posisjoneringen av abemaciclib i behandlingsalgoritmen som vist i figuren fra Eli Lilly (Figur 1).

Adjuvant kombinasjonsbehandling med abemaciclib representerer en ny behandlingsgruppe hvis dette legemiddelet innføres. Behandlingen vil være aktuell for en definert populasjon med høy risiko for tilbakefall, reflektert av inklusjonskriteriene i MonarchE studien.

1.4.4 Komparator

Basert på anbefalinger i Nasjonalt handlingsprogram og tilbakemelding fra en norsk medisinsk fagekspert mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er endokrin behandling som beskrevet over i kapittel 1.4.2.

1.4.5 Endokrinterapi

Endokrinterapi defineres av en gruppe legemidler som gjennom ulike virkningsmekanismer hemmer aktivisering av østrogenreseptoren. De viktigste medikamentgruppene til bruk i adjuvant behandling av hormonsensitiv (HR-positiv) brystkreft i norsk klinisk praksis er anti-østrogen (tamoksifen) og aromatasehemmere (letrozol, eksemestan). Nedenfor beskrives de ulike endokrinterapiene i mer detalj.

Indikasjoner som er relevant for denne metodevurderingen er adjuvant behandling av HR-positiv brystkreft i tidlig stadium:

- **Tamoksifen:** Adjuvant til kirurgi ved brystkreft i stadium II og stadium I (primærtumor av histologisk grad II-III og diameter >20 mm).
- **Letrozol:** Adjuvant behandling av postmenopausale kvinner med hormonreseptor-positiv invasiv brystkreft i tidlig fase.
- **Eksemestan:** Adjuvant behandling av postmenopausale kvinner med østrogenreseptor-positiv, invasiv brystkreft, etter tidligere 2-3 års adjuvant tamoksifenbehandling.

Virkningsmekanisme

- **Tamoksifen**
På tumornivå i brystkreftvev virker tamoksifen hovedsakelig som et antiøstrogen og hindrer østrogen i å binde seg til østrogenreseptorer.
- **Aromatasehemmere (letrozol, eksemestan)**
Aromatase er et enzym som er involvert i syntesen av østrogen. Ved å blokkere dette enzymet hemmes østrogenproduksjonen og dermed også aktivisering av disse reseptorene.

Dosering

- **Tamoksifen**
20-40 mg daglig som 1 eller 2 doser.
- **Letrozol**
Anbefalt dose av Letrozol er 2,5 mg en gang daglig.
- **Eksemestan**
Anbefalt dose av Eksemestan er en 25 mg tablett daglig.

I norsk klinisk praksis behandler man både pre- og post-menopause kvinner, samt menn i 5 år med adjuvant endokrinterapi (1). I noen tilfeller så vil man behandle lengre, opp til 10 år.

Bivirkninger

- **Tamoksifen**
De hyppigst rapporterte bivirkningene er kvalme og ubehag, fatigue, hudutslett, hetetokter, vaginal utflod/blødning og væskeretensjon.
- **Aromatasehemmere (letrozol, eksemestan)**
Bivirkningene anses for å være en klasseeffekt, dvs felles for hele gruppen (9). De hyppigst rapporterte bivirkningene for aromatasehemmere var hetetokter, leddsmerter og stivhet i ledd, kvalme og fatigue.

For utfyllende informasjon, se preparatomtaler (10-12).

2 Dokumentasjon for å vise relativ effekt

Dokumentasjonen som ligger til grunn for indikasjonsutvidelsen er basert på MonarchE studien, en randomisert (1:1), åpen, global, fase 3 studie som sammenligner abemaciclib i kombinasjon med endokrinterapi versus endokrinterapi alene i adjuvant setting for pasienter med HR-positiv, HER2-negativ, lymfeknutepositiv, tidlig fase brystkreft med høy risiko for tilbakefall.

Innsendt klinisk dokumentasjon består av data fra kohort 1 (91 % av ITT) da denne er den lisensierte populasjonen i Europa (13). Median oppfølgingstid ved primært datakutt var 27,7 måneder. En artikkel publisert i desember 2022 presenterer resultater fra en planlagt interimanalyse med 4 års median oppfølgingstid av overlevelse (14).

Eli Lilly har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser. Søkestrategi og dokumentasjon er godt dokumentert. Eli Lilly har ikke inkludert andre studier for å dokumentere relativ effekt og sikkerhet enn MonarchE i innsendt dokumentasjon. Dette ansees som tilstrekkelig da MonarchE er en randomisert, kontrollert studie som sammenlikner abemaciclib med en komparator som er relevant i norsk klinisk praksis.

Eli Lilly har også gjennomført et systematisk litteratursøk etter kostnadseffektivitetsstudier for å identifisere kilder med relevant helserelatert livskvalitet (HRQoL) data.

2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

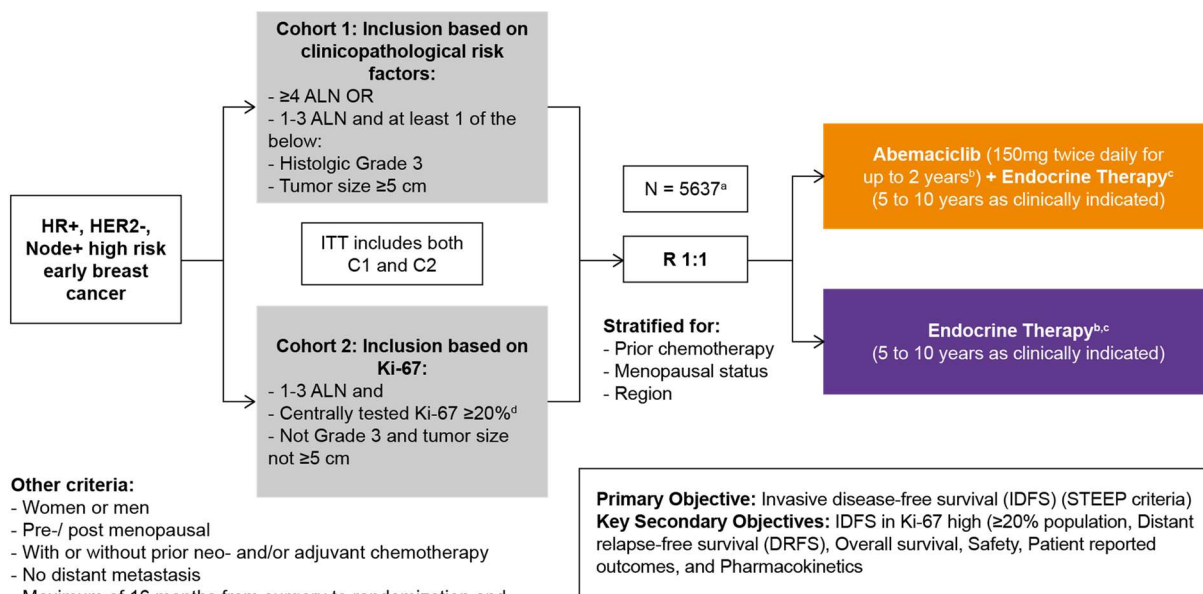
Følgende studie ble identifisert, og er relevant for metodevurderingen.

Tabell 3. Oversikt over relevant, innsendt studie.

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/ kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
Studie 1 MonarchE NCT03155997 (ref til studien)	Voksne HR- positive, HER2- negative, lymfeknutepositive tidlig fase brystkreftpasienter med høy risiko for tilbakefall N=5637 i ITT populasjonen. N= 5120 i kohort 1 som er den lisensierte populasjonen	Abemaciclib 150 mg to ganger daglig i inntil 2 år i kombinasjon med endokrin terapi (tamoksifen eller aromatasehemmer) gitt i minst 5 år med eller uten LHRH agonist. N=2555 (kohort 1)	Tamoksifen eller aromatasehemmer, med eller uten LHRH agonist. N=2565 (kohort 1)	Invasiv sykdomsfri overlevelse (IDFS)	Overlevelse uten fjernspredning (DRFS) Totaloverlevelse (OS)

Intention-to-treat (ITT) populasjonen i MonarchE studien besto av to kohorter med følgende pasientkarakteristika:

- Kohort 1 innrullerte 5120 pasienter med høy risiko for tilbakefall basert på følgende kliniskpatologiske risikofaktorer: enten ≥ 4 pALN (positive aksillære lymfeknuter), eller 1-3 pALN og minst ett av følgende kriterier: tumorstørrelse ≥ 5 cm eller histologisk grad 3.
- Kohort 2 innrullerte 517 pasienter med høy risiko for tilbakefall definert som følger: 1-3p ALN, sentralt påvist Ki-67 $\geq 20\%$, ikke grad 3 og tumorstørrelse ikke ≥ 5 cm.



Figur 2. Studiedesign MonarchE (13)

Legemiddelverkets vurdering

Eli Lilly har lagt til grunn en fase 3 studie (MonarchE) for å vurdere effekt og sikkerhet av abemaciclib i kombinasjon med endokrinterapi for pasienter med HR-positiv, HER2-negativ, lymfeknutepositiv tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall. MonarchE har et åpent studiedesign som er en svakhet for analysen av utfallsmål mellom de to armene. ITT populasjonen i MonarchE består av kohort 1 (91% av ITT, N = 5120) og kohort 2. Basert på EMAs vurdering av effekt og sikkerhet i MonarchE studien (13), ble det konkludert med en positiv nytte-risiko balanse kun for kohort 1 og det er denne populasjonen som fikk utvidelse av markedsføringstillatelsen i Europa og er relevant for denne metodevurderingen.

Primærutfallsmålet i MonarchE var invasiv sykdomsfri overlevelse (IDFS). IDFS er et etablert endepunkt ved adjuvant behandling av brystkreft (15) og endepunktet er også benyttet i tidligere metodevurderinger for lignende indikasjoner (16-18). Evalueringskriteriene som er benyttet for IDFS i studien er de samme som standarddefinisjonen per STEEP (19) se også kapittel 3.4.1. Vurderingen av det primære endepunktet er gjort av utprøver noe som kan ha ført til bias i IDFS målingene. Legemiddelverket mener allikevel at dette ikke er et stort problem i studien på grunn av de objektive målemetodene for IDFS hendelse (biopsi eller bilde).

Legemiddelverket mener at studiedesignet i MonarchE i utgangspunktet er akseptabelt for en helseøkonomisk analyse og at IDFS er et relevant utfallsmål for metodevurderingen, men vil samtidig

påpeke at den opprinnelige oppfølgingstiden på 27,7 måneder for primæranalysen var svært kort for å kunne vurdere relativ effekt av adjuvant behandling i tidlig fase brystkreftpasienter med lang forventet overlevelse. IDFS er heller ikke validert som surrogatendepunkt for overlevelse, og det er knyttet stor usikkerhet til om en positiv klinisk effekt målt som IDFS vil medføre forlenget overlevelse i denne indikasjonen. Underveis i arbeidet med denne metodevurderingen ble det publisert oppdaterte overlevelsedata (OS) fra en planlagt interimanalyse av MonarchE, med en median oppfølgingstid på 42 måneder (14). Legemiddelverket anser disse dataene som nyttige for vurderingene i denne metodevurderingen da de potensielt vil kunne redusere usikkerheten noe rundt varighet og framskriving av effekt. Legemiddelverket har tidligere vurdert flere metoder for adjuvant behandling av HR-positiv, HER2-negativ tidlig brystkreft og fellesnevner for disse har vært en oppfølgingstid i studien på 40-60 måneder (16-18). Selv med lengre oppfølgingstid var det knyttet usikkerhet til disse vurderingene på grunn av umodne overlevelsedata. Basert på Eli Lilly sine analyser fra Kreftregisteret (Nasjonalt kvalitetsregister for brystkreft (2010-2019)) vil overlevelseshraten i den aktuelle pasientpopulasjonen være på omtrent 85 % etter 5 år. Selv om Eli Lilly har forpliktet seg ovenfor EMA til å levere 5 års oppfølgingsdata på effekt og sikkerhet (13) vil dette etter all sannsynlighet ikke være tilstrekkelig for å kunne vurdere om den observerte effektstørrelsen for IDFS medfører forlenget totaloverlevelse.

Studier som pågår

MonarchE pågår fortsatt og Eli Lilly har forpliktet seg til å levere 5 års oppfølgingsdata på effekt og sikkerhet i studien. Ifølge Eli Lilly er det ingen andre studier som ser på abemaciclib i den aktuelle indikasjonen.

3 PICO²

3.1 Pasientpopulasjon

Norsk klinisk praksis

I henhold til preparatomtalen er adjuvant behandling med abemaciclib i kombinasjon med endokrin terapi aktuelt for voksne pasienter med HR-positiv, HER2-negativ, lymfeknutepositiv, tidlig fase brystkreft med høy risiko for tilbakefall. En medisinsk fagekspert Legemiddelverket har konferert med påpeker at per i dag definerer man ikke pasientene med høy risiko for tilbakefall i norsk klinisk praksis da denne gruppen ikke har en spesifikk behandling. Denne pasientgruppen behandles i dag med standard endokrinterapi, uavhengig av risikostatus. Hvis abemaciclib innføres for aktuell indikasjon vil disse pasientene defineres som en egen gruppe med en ny behandling.

Selv om disse pasientene ikke er definert per i dag, så påpeker en medisinsk fagekspert at alle pasientene kan identifiseres gjennom den etablerte kliniske utredningen som omfatter størrelse på primærtumor, høy tumor grad, lymfeknutestatus samt informasjon om Ki-67 status.

Basert på data fra Kreftregisteret (Nasjonalt kvalitetsregister for brystkreft 2010-2019) har Eli Lilly funnet at gjennomsnittsalder i norsk klinisk praksis for diagnose med HR-positiv, HER2-negativ tidlig fase brystkreft med høy risiko for tilbakefall er 59 år. En medisinsk fagekspert bekrefter at gjennomsnittsalder ved diagnosetidspunkt for denne pasientgruppen vil være omtrent 60 år. Omtrent 67 % av de aktuelle pasientene vil være postmenopausale.

Innsendt klinisk dokumentasjon

MonarchE studien inkluderte pasienter med bekreftet HR-positiv, HER2-negativ tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall. Pasientene måtte ha gjennomført kirurgi av primær brystsvulst og være randomisert innen 16 måneder etter operasjonen. Pasientene ble fordelt i to kohorter basert på kliniske og patologiske risikofaktorer (kohort 1) og Ki-67 status (kohort 2) før randomisering (1:1), og stratifisert etter følgende faktorer:

- Tidligere behandling (neoadjuvant kjemoterapi, adjuvant kjemoterapi, ingen kjemoterapi).
- Menopause status (bestemt av behandler og pasientens status på diagnosetidspunkt).
- Region (Nord Amerika/Europa eller Asia/andre).

Tidlig brystkreftpasienter med høy risiko for tilbakefall er i kohort 1 i MonarchE definert av følgende kliniske og patologiske tegn (7):

- Minst 4 positive aksillære lymfeknuter (pALN), eller
- 1-3 pALN og minst ett av følgende kriterier:
 - Primær tumorstørrelse $\geq$ på minst 5 cm eller
 - Grad 3* sykdom.

*Grad 3 er høygradig sykdom hvor kreftcellene er abnormale og vokser raskt (20).

² Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Metastatisk brystkreft, brystkreft uten spredning til lymfeknuter og inflammatoriske brystkreft var blant eksklusjonskriteriene.

Kohort 1 som består av 91 % av ITT populasjonen i MonarchE, er den lisensierte populasjonen og vil derfor være fokuset for denne metodevurderingen. Pasientkarakteristika for kohort 1 er vist i tabellen under.

Tabell 4. Pasientkarakteristika i kohort 1 fra MonarchE studien.

	Abemaciclib + ET (N=2555, ITT)	ET alone (N=2565, ITT)
Generelle karakteristika		
Kjønn, kvinner/menn	99.2%/0.8%	99.5/0.5%
Alder, gjennomsnitt (SD)	52.2 (11.3)	52.2 (11.2)
Rase, hvite/asiatiske/andre	70.6%/24.7%/4.7%	71%/23.9%/5.1%
Menopause status, n (%)		
Premenopausal	1115 (43.7)	1105 (43.1)
Postmenopausal	1436 (56.3)	1460 (56.9)
Primær tumorstørrelse (fra patologi) etter kirurgi (%)		
<20 mm	676 (26.5)	656 (25.6)
≥20 mm but <50 mm	1,233 (48.3)	1,278 (49.8)
≥50 mm	600 (23.5)	606 (23.6)
Ukjent	46 (1.8)	25 (1.0)
Antall positive lymfeknuter, n (%)		
0	6 (0.2)	6 (0.2)
1-3	873 (34.2)	888 (34.6)
4-9	1104 (43.2)	1119 (43.6)
≥10	571 (22.3)	552 (21.5)
Ukjent	1 (0.0)	0
Baseline ECOG status (%)		
0	2182 (85.4)	2147 (83.8)
1	371 (14.5)	413 (16.1)
2	0 (0.0)	2 (0.1)
3	1 (<0.1)	0
Ukjent	1	3
Histologisk diagnose grad, n (%)		
Grad 1	186 (7.3)	190 (7.4)
Grad 2	1181 (46.2)	1193 (46.5)
Grad 3	1063 (41.6)	1050 (40.9)
Ikke mulig å vurdere	117 (4.6)	122 (4.8)
Ukjent	8(0.3)	10(0.4)
Sykdomsstadium ved første diagnose, n (%)		
Stadium IA	1 (0.0)	0 (0.0)

Stadium IIA	229 (9.0)	248 (9.7)
Stadium IIB	281 (11.0)	286 (11.2)
Stadium IIIA	1023 (40.0)	1018 (39.7)
Stadium IIIB	96 (3.8)	84 (3.3)
Stadium IIIC	915 (35.8)	925 (36.1)
Ukjent	10 (0.4)	4 (0.2)
Ki-67 resultater fra ubehandlet tumor (sentral lab), n (%)		
<20%	946 (37.0)	968 (37.7)
≥20%	1017 (39.8)	986 (38.4)
Ukjent	463 (18.1)	471 (18.4)
Ikke aktuelt/Ikke mulig å evaluere	72 (2.8)/57(2.2)	71 (2.8)/69(2.7)

Totalt 51,8 % av pasientene i begge behandlingsarmene var fra geografisk region Nord Amerika/Europa, 48,2 % fra Asia/andre. 99 % av pasientene i begge armene var østrogenreseptor positive, mens 87 % var progesteronreseptor positive. De aller fleste pasientene i MonarchE hadde blitt behandlet med stråleterapi (96 % i begge armene), 36,5 % i begge armene hadde fått neoadjuvant kjemoterapi, mens 62,2 % i begge armene hadde fått adjuvant kjemoterapi.

Innsendt helseøkonomisk modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

Populasjonen i Eli Lilly sitt basecase er basert på pasientkarakteristika fra Kohort 1 i MonarchE. I modellen kan det også gjøres analyser for hele ITT-populasjonen fra MonarchE-studien. Ved modellstart er gjennomsnittlig alder 52,2 år.

Legemiddelverkets vurdering

Adjuvant behandling med abemaciclib er godkjent til pasienter med HR-positiv, HER2-negativ tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall. Høy risiko for tilbakefall omhandler definisjonen som ble benyttet for inklusjon av pasienter i MonarchE (se over) og er også definert i preparatomtalen (7). En medisinsk fagekspert Legemiddelverket har vært i kontakt med bekrefter at studiepopulasjonen i MonarchE er representativ for norsk klinisk praksis.

Demografi og sykdomskarakteristika var generelt godt balansert mellom de to behandlingsarmene. Legemiddelverket bemerker at studien inkluderte pasienter for randomisering inntil 16 måneder etter kirurgi, noe som ifølge en norsk medisinsk fagekspert ansees som lenge å vente på oppstart av adjuvant medikamentell behandling, og som kan være uheldig for pasienten. I norsk klinisk praksis vil behandlingen starte tidligere, tiden fra kirurgi til oppstart med endokrin behandling vil være 4-6 måneder.

Hasardratio (HR) og konfidensintervall (KI) for IDSF er lavere for pre-menopausale sammenlignet med post-menopausale kvinner (kapittel 3.4.1). I denne sammenheng er det relevant å påpeke at gjennomsnittsalderen på diagnosetidspunktet for den relevante pasientgruppen er vesentlig høyere i norsk klinisk praksis sammenlignet med MonarchE (60 år vs 52,2 år). Mens MonarchE hadde en fordeling i studien på 43,5 % pre-menopausale versus 56,5 % post-menopausale kvinner vil dette være forskjøvet i norsk klinisk praksis med en større andel post-menopausale kvinner. Legemiddelverket bemerker at ved 60 år så vil de fleste kvinner ha gjennomgått menopause og den kliniske effekten sett under ett for den

aktuelle populasjonen kan være noe lavere i norsk klinisk praksis. For ytterlige diskusjon rundt disse to subgruppene, se Legemiddelverkets vurdering under utfallsmål i kapittel 3.4.1.

Behandling med abemaciklib er forbundet med bivirkninger og hovedsakelig i form av diaré (se kapittel 3.4.2). Dette medfører at det primært kan være de yngre pasientene med god allmenntilstand som tåler behandlingen og bivirkningene best og formodentlig denne pasientgruppen kanskje være mest aktuell for behandling med abemaciklib.

Legemiddelverket mener den største usikkerheten rundt overførbarheten av studiepopulasjonen til norsk klinisk praksis er knyttet til alder. Det er uklart hvorfor Eli Lilly har benyttet 52,2 år som startalder i den helseøkonomiske analysen når de i en egen retrospektiv obersvasjonsstudie med real-world data basert på data fra Kreftregisteret (Nasjonalt kvalitetsregister for brystkreft 2010-2019) selv har funnet at gjennomsnittsalder for denne pasientgruppen i norsk klinisk praksis er 59 år. For å ta hensyn til alder i norsk klinisk praksis, har legemiddelverket endret alder i modellen til 60 år i sine analyser basert på innspill fra en medisinsk fageksper, men belyser en lavere alder i en scenarioanalyse.

3.2 Intervensjon

Norsk klinisk praksis

Abemaciklib forventes å bli dosert iht. godkjent preparatomtale dvs. 150 mg peroralt to ganger daglig i maksimalt to år.

Pasienter med tidlig fase brystkreft som er HR-positive får adjuvant behandling med endokrinterapi (tamoksifen eller aromatasehemmer) i norsk klinisk praksis i dag. Hvis abemaciklib innføres vil den bli lagt til dagens standard endokrinterapi. Se kapittel 0 for type endokrin behandling relevant for norsk klinisk praksis.

En medisinsk fageksper Legemiddelverket har konferert med bekrefter at pasienter ikke vil bli rebehandlet med abemaciklib i senere linjer i norsk klinisk praksis.

For majoriteten av høyrisiko pasientene som er HR-positive og med tidlig brystkreft kan man, ifølge en medisinsk fageksper Legemiddelverket har vært i kontakt med, anta følgende behandlingsalgoritme som involverer abemaciklib i adjuvant setting: kirurgi -> kjemoterapi -> stråleterapi -> medikamentell behandling med abemaciklib i kombinasjon med endokrinterapi.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Pasientene i intervensjonsarmen (abemaceklib i kombinasjon med endokrin terapi) i MonarchE fikk administrert abemaciklib i henhold til godkjent preparatomtale (7). Abemaciklib til adjuvant behandling av tidlig brystkreft skal brukes i kombinasjon med endokrinterapi og ble gitt peroralt (150 mg) to ganger daglig i inntil 2 år, med mindre pasientene fikk tilbakefall eller alvorlige/ikke-tolererbare bivirkninger. Anbefalinger for dosejustering er beskrevet i preparatomtalen. Valg av type endokrinterapi (tamoksifen eller aromatasehemmer) i MonarchE studien var opp til utprøver.

72 % av pasientene i abemaciklib armen hadde minst en dosemodifikasjon i form av utelatelse eller dosejustering. 43,4 % av pasientene i abemaciklib armen hadde minst en dosejustering og 61,7 % minst en doseutelatelse på grunn av bivirkninger. 13,9 % hadde to dosejusteringer. 18,5 % av pasientene i

intervensjonsarmen avsluttet behandling på grunn av bivirkninger, men de fleste av disse pasientene fortsatte med endokrinterapi.

Innsendt helseøkonomisk modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

I den helseøkonomiske modellen er behandling med abemaciclib inkludert med dosering i henhold til MonarchE og preparatomtalen. Doseintensiteten er satt til 100 %. Behandlingslengden med abemaciclib modelleres basert på tid på behandling fra MonarchE med en behandlingsstopp etter to år.

Type endokrin behandling i modellen er omtalt i kapittel 3.3.

Varighet av behandling er modellert basert på Kaplan-Meier kurver for abemaciclib og endokrin behandling fra intervensjonsarmen i MonarchE hver for seg da det er ulik stoppregel for abemaciclib og endokrinterapi, se kap. 4.12.

Legemiddelverkets vurdering

Administrasjon, dosering og behandlingslengde av abemaciclib i klinisk dokumentasjon og i modellen vurderes representativt for slik behandlingen antas å bli brukt i norsk klinisk praksis.

Dosejustering med abemaciclib var svært vanlig i MonarchE. En medisinsk fagekspert bekrefter at dosejustering er vanlig også i norsk klinisk praksis og gjøres ved å nedjustere doseringen til 100 mg eller 50 mg tabletter. Prisen på de ulike styrkene er lik. Legemiddelverket har også etterspurt data på doseintensitet fra Eli Lilly som ikke har disse tallene fra MonarchE. Legemiddelverket bemerker at den faktiske doseintensiteten i studien er lavere enn 100 %, men siden prisen på de ulike styrkene er den samme vil ikke dette påvirke det helseøkonomiske resultatet (IKER) og vi har derfor beholdt 100 % doseintensitet i mangel på et annet tall.

Følgende informasjonen står i preparatomtalen, under indikasjon: *Hos pre- eller perimenopausale kvinner, bør endokrin behandling med aromatasehemmer kombineres med en luteiniserende hormonfrigjørende hormon (LHRH)-agonist*³. En norsk medisinsk fagekspert påpeker at kombinasjonen med aromatasehemmer og LHRH agonist er svært lite brukt i norsk klinisk praksis på grunn av bivirkningsprofilen. Mer vanlig er kombinasjonen tamoksifen og LHRH (20-30 %) i premenopausale kvinner (Tabell 5).

3.3 Komparator

Norsk klinisk praksis

Handlingsprogrammet anbefaler adjuvant behandling med endokrinterapi (tamoksifen eller aromatasehemmer) til HR-positive, HER2-negative pasienter med tidlig brystkreft og høy risiko for tilbakefall (1). En medisinsk fagekspert Legemiddelverket har vært i kontakt med bekrefter dette, men spesifiserer at type aromatasehemmer brukt i norsk klinisk praksis i dag begrenser seg til letrozol og eksemestane hvor 90 % av postmenopausale kvinner gis førstnevnte. I norsk klinisk praksis får 70-80 % av premenopausale kvinner tamoksifen mens de resterende får tamoksifen i kombinasjon med LHRH agonist. Behandlingslengden er 5 (til 10) år. Se kapittel 0 og 1.4.4 for utfyllende informasjon om de ulike alternative endokrinterapiene som benyttes i norsk klinisk praksis.

Toremifen er ikke markedsført i Norge og gis ikke i norsk klinisk praksis.

³ LHRH tilsvarer GnRH

Tabell 5. Overslag over fordeling av endokrin terapi i norsk klinisk praksis (kilde: medisinsk fagekspert)

	Andel pre-menopausale kvinner som får behandling	Andel post-menopausale kvinner som får behandling
Tamoksifen	70-80 %	-
Tamoksifen + LHRH agonist	20-30 %	-
Letrozol	-	90 %
Eksemestan	-	10 %

Innsendt klinisk dokumentasjon

Endokrinterapi ble gitt i begge studiearmene i MonarchE, og valg av type behandling var opp til behandlende lege. I MonarchE fikk pasientene enten anti-østrogen (toremifen, tamoksifen) eller aromatasehemmer (letrozol, anastrozol, eksemestan) med eller uten LHRH agonist.

Tabell 6. Oppsummering av endokrin terapi i MonarchE (kohort 1, sikkerhetspopulasjonen) (13).

	Premenopausal		Postmenopausal	
	Abemaciclib + ET	ET Alone	Abemaciclib + ET	ET Alone
	N=1111	N=1091	N=1425	N=1448
Aromatase inhibitors as the first ET	465 (41.9)	441 (40.4)	1284 (90.1)	1288 (89.0)
With GnRH analogues	354 (31.9)	326 (29.9)	21 (1.5)	34 (2.3)
Without GnRH analogues	111 (10.0)	115 (10.5)	1263 (88.6)	1254 (86.6)
Tamoxifen as the first ET	640 (57.6)	644 (59.0)	141 (9.9)	161 (11.1)
With GnRH analogues	194 (17.5)	215 (19.7)	5 (0.4)	6 (0.4)
Without GnRH analogues	446 (40.1)	429 (39.3)	136 (9.5)	155 (10.7)

Abbreviations: ET = endocrine therapy; GnRH = gonadotropin-releasing hormone; IA = interim analysis; ITT = intent to treat; N = number of patients in the ITT population; OS = overall survival.

Data cutoff: 01 April 2021.

Source: monarchE Regulatory response_CHMP7(Cohort1).

Innsendt helseøkonomisk modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

Komparator i den helseøkonomiske modellen er behandlers valg av endokrin terapi (tamoksifen, letrozol, anastrozol, eller eksemestan). Fordelingen av endokrin terapi er basert på MonarchE-studien og presentert i Tabell 7. Behandlingslengden modelleres basert på tid på behandling fra MonarchE med behandlingsstopp etter fem år. Toremifen er utelatt fra den helseøkonomiske modellen.

Tabell 7. Fordeling av endokrin terapi i innsendt helseøkonomisk modell (kilde: Eli Lilly)

Endokrinterapi	Andel pasienter som mottok behandling i modellen
Letrozol	37.5 %
Anastrozol	21.9 %
Eksemestan	8.1 %
Tamoksifen	32.5 %

Legemiddelverkets vurdering

Relevant komparator i denne metodevurderingen er adjuvant endokrinterapi (tamoksifen eller aromatasehemmer), type bestemt av behandlende kliniker. Ifølge en medisinsk fagekspert Legemiddelverket har vært i kontakt med brukes ikke lenger anastrozol i norsk klinisk praksis. Dette avviker fra den innsendte helseøkonomiske modellen.

LHRH er ikke inkludert i den helseøkonomiske analysen og Legemiddelverket har derfor ikke vurdert denne videre.

Endokrinterapi i MonarchE (Tabell 6) gjenspeiler ifølge en medisinsk fagekspert ikke norsk klinisk praksis da kombinasjonen aromatasehemmer + LHRH i svært liten grad benyttes hos premenopausale kvinner (se Legemiddelverkets vurdering under Intervensjon; kapittel 3.2). Aromatasehemmer monoterapi benyttes heller ikke til premenopausale kvinner i norsk klinisk praksis.

Basert på tilbakemelding fra en medisinsk fagekspert mener Legemiddelverket at endokrinterapi bestående av tamoksifen i premenopausale kvinner eller aromatesehemmerne letrozol og eksemestan i post-menopausale kvinner alle er relevante komparatorer for denne metodevurderingen.

3.4 Utfallsmål

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Innsendt klinisk dokumentasjon består av data fra kohort 1 (91 % av ITT populasjonen). Studiedata er basert på datakutt 1. april 2021 med en median oppfølgingstid på 27,7 måneder (AFU1 analysen dvs 1. interimanalyse). Eli Lilly er forpliktet til å sende inn 5-års oppfølgingsdata på MonarchE (13). En artikkel publisert i desember 2022 i Lancet Oncology presenterer en planlagt interimanalyse på overlevelse i MonarchE studien med en median oppfølging på 42 måneder (14). Legemiddelverket har valgt å ikke erstatte primæranalysen (AFU1) med oppfølgingsanalysen, men presenterer disse resultatene i tillegg under Legemiddelverkets vurdering og anvender dem i vurdering av framskriving av effektdata i modellen. Bakgrunnen for det er at Legemiddelverket ikke har etterspurt oppdatert modell som inkluderer den siste interimanalysen da dette ikke ville endret utfallet av analysen. Legemiddelverket har benyttet oppdaterte data til å bekrefte varighet og framskriving av effekt.

Primært endepunkt: IDFS

Primært endepunkt i studien var invasiv sykdomsfri overlevelse (IDFS). IDFS er definert som tid fra randomisering til første forekomst av en av følgende hendelser (19):

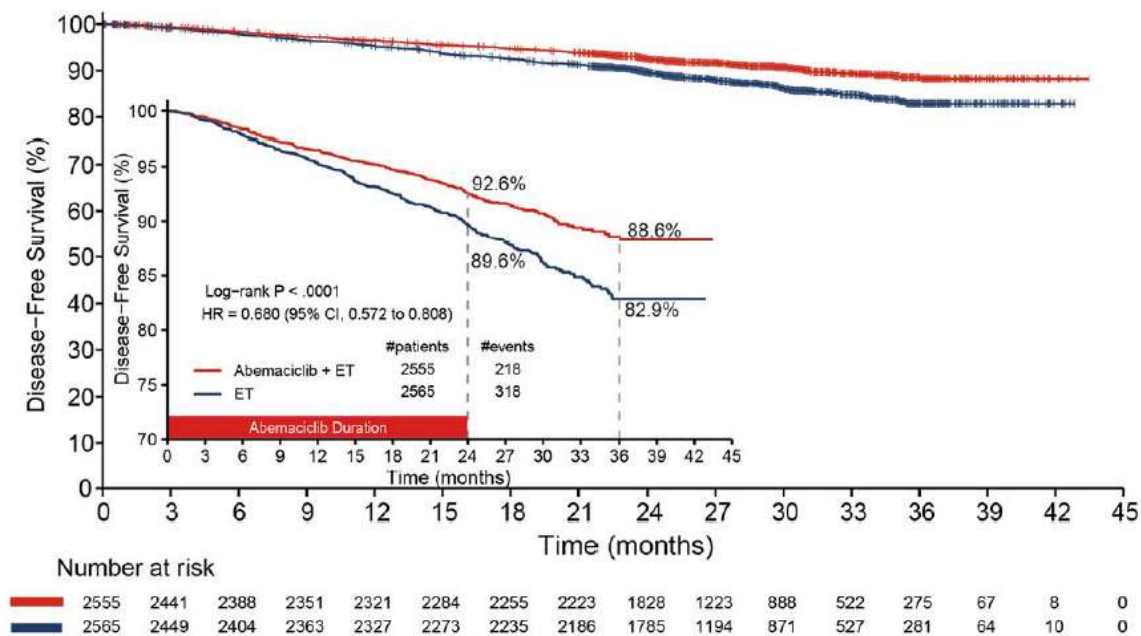
- Tilbakefall av invasiv ipsilateral brysttumor
- Regionalt tilbakefall av invasiv brystkreft
- Fjernmetastatisk tilbakefall
- Død (uansett årsak)
- Invasiv kontralateral brystkreft
- Andre primære invasive kreftformer (ikke bryst)

Tilbakefall av ikke-invasiv brystkreft var ikke definert som en hendelse.

Tabellen nedenfor oppsummerer den primære effektanalysen (IDFS) i kohort 1. Ved datakutt (AFU1) som er den første interimanalysen for OS, var antall pasienter med hendelse 8,5 % i abemaciclib + ET-armen og 12,4 % i ET-armen (HR 0,68; 95% KI 0,572-0,808) (Tabell 8). Majoriteten av IDFS hendelsene var fjernmetastatisk tilbakefall (71 % vs. 74 % i hhv intervensjonsarmen komparatorarmen) (Tabell 18).

Tabell 8. Oppsummering av primærendepunktet IDFS in kohort 1 (AFU1 analysen) (kilde: Eli Lilly).

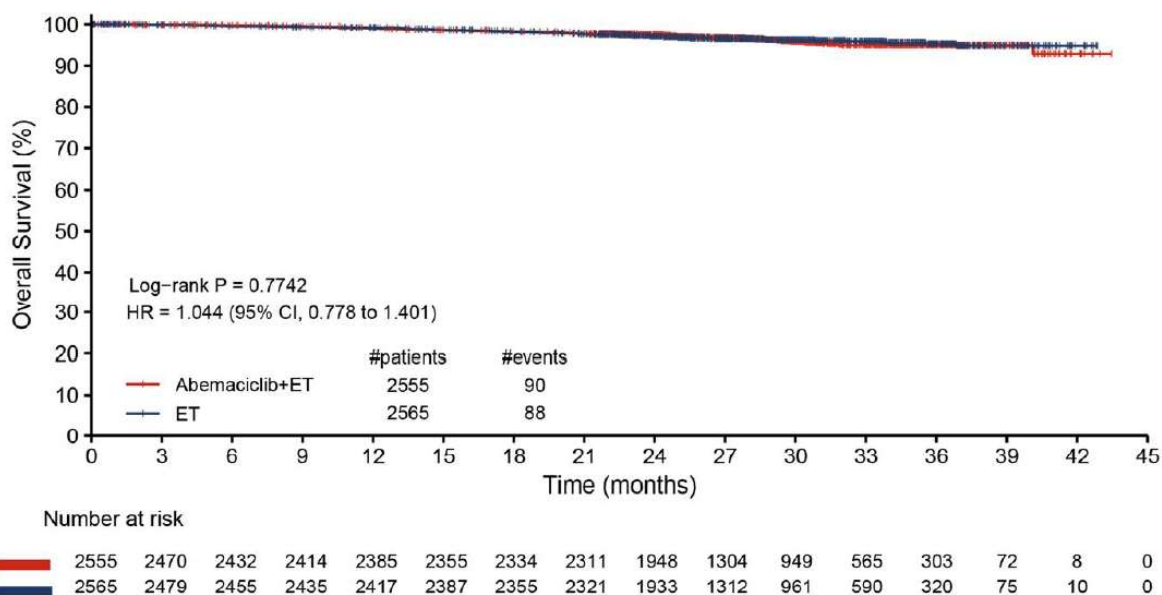
	Abemaciclib + ET (N=2,555)	ET alone (N=2,565)	Treatment Effect/Difference 2-sided p-value ^b
Number of events, n (%)	218 (8.5)	318 (12.4)	—
Deaths without invasive disease	15 (0.6)	10 (0.4)	
Invasive disease	203 (7.9)	308 (12.0)	
Number of patients censored, n (%)	2,337 (91.5)	2,247 (87.6)	
Invasive disease prior to randomisation	2 (0.1)	2 (0.1)	
No post-baseline assessment	22 (0.9)	41 (1.6)	
No documented invasive disease	2,313 (90.5)	2,204 (85.9)	
p-value (2-sided) log-rank^a	Stratified: p=0.00001 Unstratified: p=0.00001		
HR (95% CI)^a	Stratified: 0.680 (0.572, 0.808) Unstratified: 0.682 (0.574, 0.811)		
IDFS rate, % (95% CI)^b			
12 months	96.5 (95.6, 97.2)	95.3 (94.4, 96.1)	1.2 (0.1, 2.3) p=0.0360
24 months	92.6 (91.4, 93.5)	89.6 (88.3, 90.8)	3.0 (1.3, 4.6) p=0.0003
36 months	88.6 (86.7, 90.1)	82.9 (80.7, 84.8)	5.7 (3.0, 8.4) p<0.0001



Figur 3. Kaplan-Meier data av IDFS i MonarchE, kohort 1 (AFU1 analysen) (kilde: Eli Lilly)

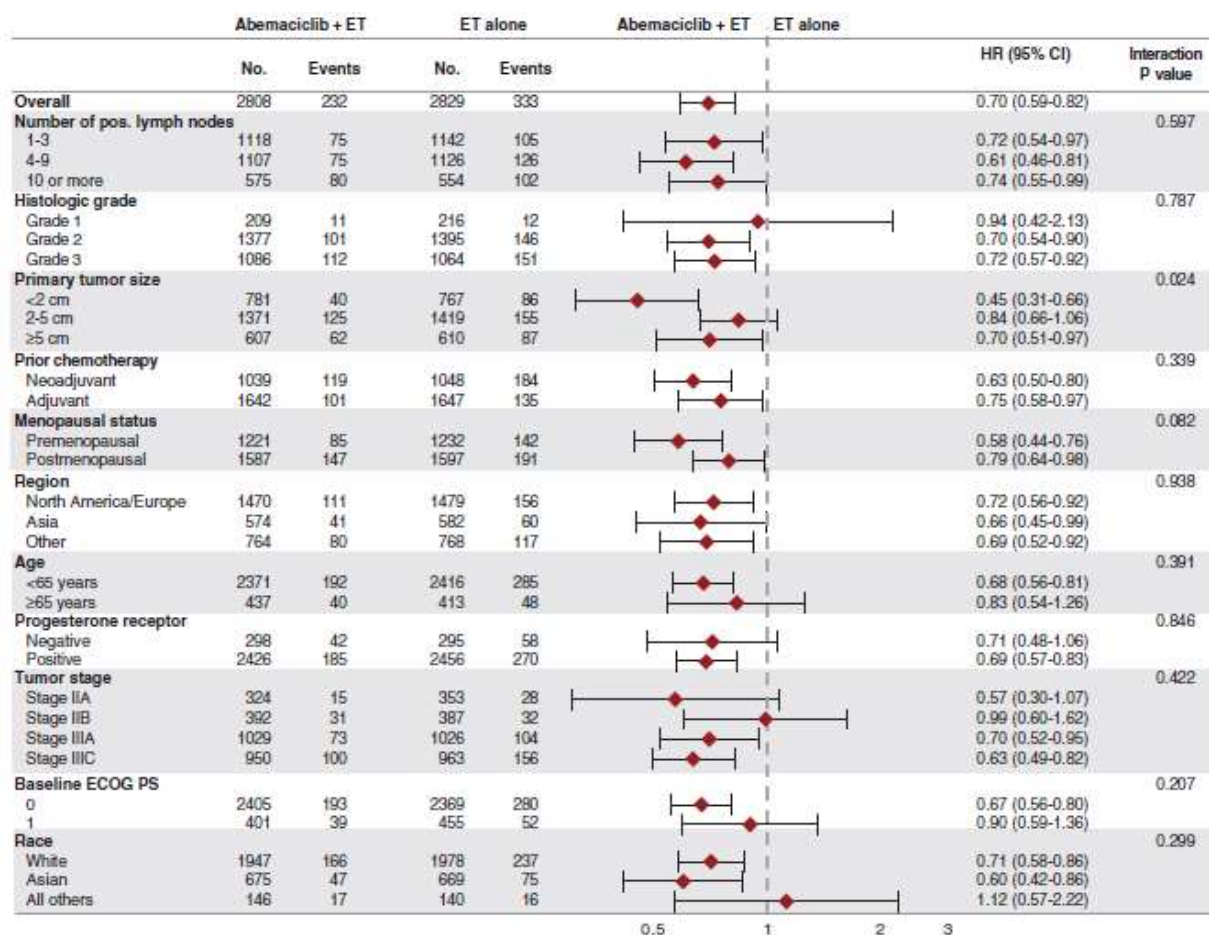
Sekundært endepunkt: OS

Ved primært datakutt (AFU1) var OS data umodne. Det var ingen signifikant forskjell på OS i de to studiearmene med 90 (3,5 %) dødsfall registrert i intervensjonsarmen og 88 (3,4 %) dødsfall i komparatorarmen (HR 1,044; 95 % KI 0,778-1,401).



Figur 4. Kaplan-Meier data av OS i MonarchE kohort 1 (AFU1 analysen) (kilde: Eli Lilly)

En rekke subgruppe analyser ble gjennomført for primærendepunktet IDFS. I all hovedsak reflekterer subgruppeanalysene primæranalysen.



Figur 5. Forest plot med subgruppeanalyse av IDFS (21)

Innsendt helseøkonomisk modell

Den helseøkonomiske modellen er en kohort-modell av typen state transition model (STM) med fem helsestadier: IDFS, ikke-metastatisk tilbakefall, remisjon, metastatisk tilbakefall og død. Effektdata parametriseres og framskrives for å informere overgangssannsynligheter mellom de ulike stadiene. Eli Lilly benytter også andre kilder en MonarchE og flere antagelser for å modellere overgangssannsynligheter mellom helsestadier. Se kapittel 4.1. for nærmere beskrivelse.

Legemiddelverkets vurdering

MonarchE er en åpen studie og vurderingen av det primære endepunktet er gjort av utprøver noe som kan ha ført til bias i IDFS målingene. Legemiddelverket mener at dette ikke er et stort problem i studien på grunn av de objektive målemetodene for IDFS hendelse (biopsi eller bilde). Målingene var blindet for Eli Lilly gjennom hele studieperioden. Kohort 1 var prespesifisert og de to studiearmene var godt balansert med hensyn på demografi og sykdomskarakteristika.

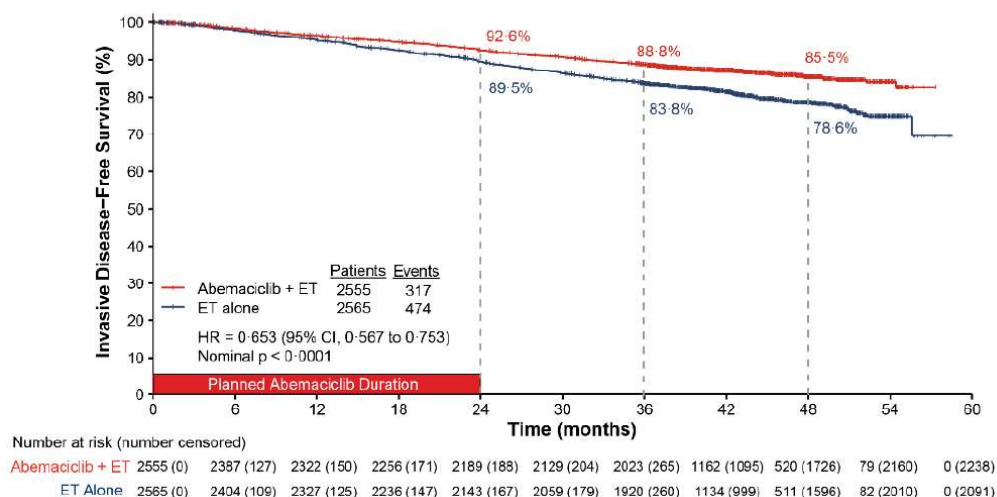
Primært endepunkt: IDFS

EMA anser forlenget sykdomsfri overlevelse (DFS) for å være av klinisk nytte for pasienten ved adjuvant behandling av brystkreft (15). Invasiv DFS (IDFS) har blitt introdusert med en mer presis definisjon på hva som skal inngå som hendelser sammenlignet med DFS som ble brukt tidligere i kliniske studier med brystkreft. Utfordringen med både DFS og IDFS er at disse ikke er validert som surrogatendepunkter for overlevelse og det er knyttet stor usikkerhet til om en positiv klinisk effekt målt som DFS/IDFS vil være overførbart til økt overlevelse (22).

EMA har vurdert IDFS resultatene for kohort 1 til å være klinisk relevant i denne populasjonen (kohort 1) som inkluderte pasienter med høy risiko for tilbakefall etter definisjon i avsnitt 3.1. Tilbakemelding fra en norsk medisinsk fagekspert er at for den aktuelle pasientgruppen har det vært få behandlingsgjennombrudd, og abemaciklib er det mest potente man har sett innen behandling av hormonsensitiv brystkreft på veldig lang tid. IDFS resultatene fra MonarchE anses i det kliniske miljøet som et tydelig funn med klinisk relevans. Legemiddelverket vil likevel påpeke at ved primært datakutt var majoriteten av pasientene sensurert på grunn av manglende IDFS hendelse (90,5 % i abemaciklib + ET-armen og 85,9 % i ET-armen).

I desember 2022 ble det publisert oppdaterte effektdata fra MonarchE fra en planlagt interim analyse med median oppfølgingstid på 42 måneder (14). Disse dataene viser at effekten av abemaciklib behandling vedvarer utover behandlingslengden på to år, og ved 48 måneder har effektstørrelsen mellom de to armene økt til 6.9 % i favør av abemaciklib + ET-armen sammenlignet med ET-armen (Figur 6). Selv om de oppdaterte analysene reduserer usikkerheten knyttet til effektstørrelsen i primæranalysen og demonstrerer at behandling med abemaciklib er klinisk relevant og kan utsette tilbakefall av sykdommen, er det fortsatt knyttet stor usikkerhet til hvor lenge effekten vil vare og om den kan føre til økt overlevelse.

a. Invasive disease-free survival (IDFS)

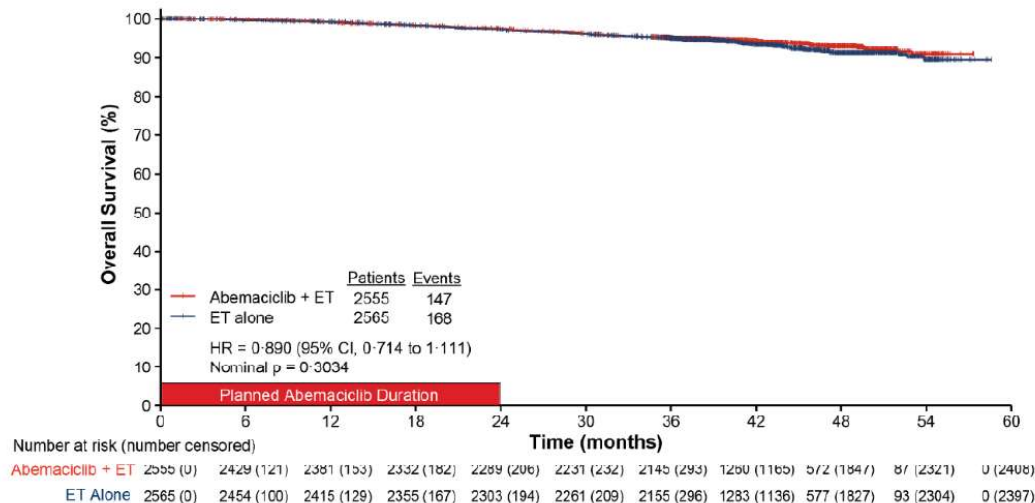


Figur 6. Kaplan-Meier data av IDFS i MonarchE, kohort 1 (interimanalyse IDFS) (14)

Sekundært endepunkt: Totaloverlevelse (OS)

Overlevelseshdata fra MonarchE er svært umodne, selv med oppdatert median oppfølgingstid på 42 måneder.

c. Overall survival (OS)



Figur 7. Kaplan-Meier data av totaloverlevelse i MonarchE, kohort 1 (interimanalyse overlevelse) (14).

Eli Lilly argumenterer for at IDFS er sterkt korrelert med overlevelsesdata slik at forbedring i dette endepunktet forventes å føre til positiv effekt på OS på lengre sikt. Legemiddelverket vurderer at evidensen for å anta en slik sammenheng foreløpig ikke er tilstrekkelig robust og støtter seg på EMA som i sin vurdering konkluderer med at de absolutte forskjellene i de to armene (i favør av abemaciclib armen) sannsynligvis ikke vil lede til en negativ effekt på OS (13). Disse pasientene vil få mange etterfølgende behandlingslinjer som vil påvirke overlevelse og dette bidrar til at framskrivingen av OS vil være usikker selv med oppdaterte data.

Basert på Eli Lilly sine analyser fra Kreftregisteret (Nasjonalt kvalitetsregister for brystkreft (2010-2019) vil overlevelsesraten i den aktuelle pasientpopulasjonen være på omtrent 85 % etter 5 år. Samlet vurderes derfor en median oppfølgingstid på 42 måneder som svært kort for denne pasientpopulasjonen gitt at behandlingen som gis har kurativ intensjon og at man kan forvente at majoriteten av pasientene vil ha lang overlevelse. Eli Lilly forpliktet seg ovenfor EMA til å levere 5 års oppfølgingsdata (13), men basert på nylig oppdaterte OS data med median oppfølging på 42 måneder så er det svært lite sannsynlig at 5-års oppfølgingsdata er tilstrekkelig for å vurdere totaloverlevelse i denne pasientgruppen.

Subgruppeanalyse av premenopausale versus postmenopausale kvinner

Resultatene fra MonarchE viser en bedre effekt i den premenopausale populasjonen, dvs hos yngre pasienter sammenlignet med den postmenopausale populasjonen som består av noe eldre pasienter. Videre så vil valg av type endokrin terapi i klinisk praksis avhenge av menopausal status hvor tamoksifen gis til premenopausale kvinner mens aromatasehemmer gis til postmenopausale kvinner. Disse to typene endokrinterapi har noe ulik klinisk effekt, men Legemiddelverket mener at dette ikke har så stor betydning fordi armene er balansert mhp type terapi. Legemiddelverket mener det er en svakhet i dokumentasjonen at Eli Lilly ikke har sendt inn kostandseffektivitetsanalyser for de to subgruppene pre-

og postmenopausal separat, men velger samtidig å anerkjenne at klinisk effekt er vist i begge subgrupper og godtar at kohort 1 i sin helhet benyttes i den helseøkonomiske analysen.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Bivirkninger fra MonarchE er rapportert for alle randomiserte pasienter i ITT populasjonen som har fått minst en dose med abemaciklib i kombinasjon med endokrinterapi eller endokrinterapi alene (N = 5591). Ved å legge abemaciklib til standard endokrin terapi i adjuvant setting økte forekomsten av behandlingsrelaterte bivirkninger fra 88,8 % i ET armen til 98,4 % i abemaciklib + ET armen. De mest vanlige bivirkningene i abemaciklib + ET armen (≥ 10 %) var diaré (83,5 % vs. 8,6 % i komparatorarmen), neutropeni (45,8 % vs. 5,6 % i komparatorarmen), fatigue (40,6 % vs. 17,8 % i komparatorarmen), leukopeni (37,6 % vs. 6,6 % i komparatorarmen), magesmerter (35,5 % vs. 9,8 % i komparatorarmen), kvalme (29,5 % vs. 9 % i komparatorarmen), anemi (24,4 % vs. 3,7 % i komparatorarmen) og leddsmerter (26,6 % vs. 37,9 % i komparatorarmen).

Insidensen av alvorlige bivirkninger (SAE) var høyere i abemaciklib + ET armen (15,2 %) sammenlignet med komparatorarmen (8,8 %). Venøs tromboembolisme og pneumoni var de hyppigst rapporterte SAE i abemaciklib + ET armen (henholdsvis 1,2 % og 1,0 %).

Diaré var den absolutt hyppigst rapporterte bivirkningen i MonarchE og ble observert i 83,5 % av pasientene behandlet med abemaciklib i kombinasjon med endokrinterapi vs. 8,6 % i ET armen. De aller fleste av hendelsene var grad 1 og 2. Grad ≥ 3 ble registrert i 8 % av pasientene. Forekomsten av diaré var høyest den første måneden av behandlingen med abemaciklib og deretter lavere. Antall pasienter med diaré i denne studien var ikke høyere enn det som er observert tidligere ved behandling av abemaciklib i metastatisk setting, men flere pasienter seponerte behandlingen i MonarchE sammenlignet med tidligere studier.

Generelt var seponering med abemaciklib på grunn av bivirkninger høyere for pasienter med tidlig brystkreft enn det som har blitt rapportert i metastatisk brystkreft ved behandling med abemaciklib.

Innsendt helseøkonomisk modell

Inklusjon av bivirkninger har to funksjoner i den helseøkonomiske modellen. Bivirkninger medfører kostnader som gjelder for behandlingen/håndteringen av bivirkningen, samt at det er inkludert et nyttetap ved det å oppleve den respektive bivirkningen. I den helseøkonomiske modellen blir alle bivirkninger av grad 3 eller 4, og med forekomst ≥ 1 % i MonarchE inkludert. Tabell 9 viser bivirkningene som Eli Lilly har inkludert i den helseøkonomiske modellen.

Tabell 9. Bivirkninger av grad 3 eller høyere fra MonarchE-studien (kilde: Eli Lilly)

Grade III/IV AE	Treatment Arms	
	Abemaciclib + ET	ET
Neutropenia	19.60%	0.80%
Leukopenia	11.40%	0.40%
Diarrhoea	7.80%	0.20%
Lymphopenia	5.40%	0.50%
Fatigue	2.90%	0.10%
Aspartate aminotransferase increase	1.90%	0.50%
Alanine aminotransferase increase	2.80%	0.70%
Thrombocytopenia	1.30%	0.10%
Anaemia	2.00%	0.40%
Abdominal pain	1.40%	0.30%
Venous thromboembolic event	1.20%	0.10%

For bivirkningen diaré, er forekomst av bivirkninger av grad 1 og 2 inkludert i en scenarioanalyse, men ikke i Eli Lilly sin basecase (Tabell 10).

Tabell 10. Bivirkning diaré av grad 1 eller 2 fra MonarchE-studien (kilde: Eli Lilly)

Diarrhoea Grade	Treatment Arms	
	Abemaciclib + ET	ET
Grade I	45.0%	6.6%
Grade II	30.7%	1.9%

Legemiddelverkets vurdering

Bivirkningsprofilen i den kliniske studien er i tråd med det som tidligere har blitt rapportert for abemaciclib i studier som inkluderte pasienter med metastatisk brystkreft (7). En medisinsk fagekspert Legemiddelverket har vært i kontakt med bekrefter dette og trekker frem diaré, fatigue, neutropeni, leukopeni, trombocytopeni som vanlige bivirkninger basert på erfaring med abemaciclib i senere linjer.

Den medisinske fageksperten påpeker at implementering av denne behandlingen vil kreve mye ressurser i form av økt antall polikliniske visitter, samt behov for ytterligere stillinger (leger/sykepleiere) til å håndtere bivirkninger i denne pasientgruppen. Den medisinske fageksperten anslår at omtrent 70 % av pasientene i norsk klinisk praksis får diaré, noe som betyr 4-8 uker med ustabil tilstand og ekstra ressurser i form av tett oppfølging til man har korrigert doseringen eller avsluttet behandlingen med abemaciclib. Til forskjell så har pasienter med dagens standard adjuvant behandling svært lite behov for oppfølging. Legemiddelverket har forsøkt å reflektere den økte ressursbruken knyttet til bivirkningen diaré i den helseøkonomiske analysen, se kapittel 3.4.3 og 4.1.6.

En norsk medisinsk fagekspert Legemiddelverket har vært i kontakt med understreker at mange pasienter ikke vil orke kombinasjonsbehandlingen med abemaciklib og endokrinterapi på grunn av bivirkningsprofilen til abemaciklib. Fagekspertens vurdering er at denne behandlingen vil være begrenset til de pasientene som er svært motiverte for behandling og har god allmenntilstand, dvs. ECOG 0-1.

3.4.3 Helsenytte/helsetap

Innsendt dokumentasjon

Helserelatert livskvalitet (HRQoL) ble i MonarchE-studien målt med det generiske, validerte måleinstrumentet EQ-5D-5L. Pasientene besvarte spørreskjemaer ved baseline og visitt 6, 9, 15, 21 (etter ca. 3, 6, 12 og 18 måneder i studien), visitt 27 samt videre oppfølging. En oversikt over hvor mange personer som besvarte EQ-5D-5L ved hvert målepunkt og for hver behandlingsarm er oppsummert i Tabell 11. Grunner til hvorfor pasienter ikke besvarte EQ-5D var ifølge Eli Lilly for eksempel fordi de avsto fra å svare, at de ikke fikk spørreskjema, eller fordi det ikke fantes en EQ-5D-5L oversettelse på morsmålet til pasienten.

Tabell 11. Fullføringsrate for EQ-5D-5L per visitt/oppfølging og type behandling (kilde: Eli Lilly)

	Baseline	Visitt 6	Visitt 9	Visitt 15	Visitt 21	Visitt 27	Oppfølging	Videre oppfølging 1	Videre oppfølging 2
Abemaciklib+ET	2468 (97.20 %)	2274 (94.71 %)	2201 (94.67 %)	2097 (93.91 %)	2001 (92.68 %)	1752 (93.24 %)	1718 (84.80 %)	897 (78.41 %)	343 (67.39 %)
ET	2433 (95.83 %)	2282 (93.79 %)	2246 (94.41 %)	2112 (91.87 %)	1990 (90.58 %)	1716 (90.27 %)	1673 (81.65 %)	891 (76.48 %)	351 (67.63 %)

Resultatene fra EQ-5D-5L ble konvertert til EQ-5D-3L etter metoden til van Hout (23) og britiske tariffer ble brukt i analysen. Tabell 12 viser gjennomsnittlig nytteverdi for hver visitt og totalt.

Tabell 12. Livskvalitetsdata fra MonarchE, kohort 1 for pasienter i IDFS (kilde: Eli Lilly)

Visit	N	Mean	SD	SE
Baseline	4325	0.790	0.17	0.0026
Visit 6	4092	0.780	0.17	0.0027
Visit 9	3989	0.780	0.18	0.0028
Visit 15	3785	0.780	0.18	0.0029
Visit 21	3593	0.780	0.19	0.0032
Visit 27	3140	0.780	0.19	0.0034
<u>Average</u>		<u>0.782</u>		<u>0.0029</u>

Eli Lilly har benyttet en blandet effektmodell som tar hensyn til gjentatte målinger per pasient (mixed effect model repeat measurement eller MMRM) med kontroll for behandlingsarm, visitt, og interaksjonen mellom visitt og behandlingsarm og baseline-verdier for å estimere gjennomsnittlig forskjell fra baseline mellom de to behandlingsarmene. Kun observasjoner før tilbakefall ble inkludert i regresjonsmodellen. Resultatene viste ikke signifikante forskjeller i tid eller behandlingsarm, og derfor brukte Eli Lilly totalt gjennomsnitt nytteverdi, 0,782, som nyttevekt for pasienter i IDFS.

Innsendt helseøkonomisk modell

Livskvalitetsdata som ble målt direkte i MonarchE-studien ved hjelp av EQ-5D er benyttet i den innsendte helseøkonomiske modellen for helsetilstanden IDFS. Ettersom dataene ikke viste signifikant forskjell mellom de to behandlingsarmene, ble nyttevekter fra begge armene slått sammen til en verdi som benyttes i basecase analysen. Ettersom oppfølgingstid i MonarchE-studien var kort, ble nyttevektene fra MonarchE-studien ikke brukt for alle helsetilstandene i modellen. Lidgren et al. (24) og nyttevekt fra MonarchE ble brukt som kilde for ikke-metastatisk tilbakefall gjennom et vektet gjennomsnitt. Det antas at nytten i helsetilstanden remisjon er lik den i IDFS tilstanden siden pasientene er sykdomsfrie i begge tilstandene.

Nyttevekter for de metastatiske tilstandene er hentet fra litteraturen og fra MONARCH 2 og MONARCH 3 som studerte effekten av abemaciclib i metastatisk brystkreft, for henholdsvis endokrin resistent og endokrin sensitiv sykdom. Nytevektene brukt i Eli Lillys basecase og kildene for hver helsetilstand er vist i Tabell 13.

Tabell 13. Nytevekter brukt i basecase

Helsetilstand	Nyttevekt	Kilde
Tidlig fase brystkreft, adjuvant behandling		
Invasive disease-free survival (IDFS)	0.782	MonarchE
Ikke-metastatisk tilbakefall (NMR)	0.760*	Lidgren et al 2007 (24) for første 3 mnd. Antagelse lik IDFS for siste 9 mnd.
Remisjon	0.782	Antagelse lik IDFS
Endokrin resistent metastatisk tilbakefall (MONARCH 2; MR2)		
Progresjonsfri overlevelse (MR2 PFS)	0.747	MONARCH 2
Post-progresjon overlevelse (MR2 PPS)	0.505	NICE submission (TA239) (25) Lloyd et al (26)
Endokrin sensitiv metastatisk tilbakefall (MONARCH 3; MR3)		
Progresjonsfri overlevelse, første linje (MR3 PFS1)	0.724	MONARCH 3
Progresjonsfri overlevelse, andre linje (MR3 PFS2)	0.644	MONARCH 2, RIBO NICE submission (27)
Post-progresjon overlevelse (MR3 PPS)	0.505	Lloyd et al (26)

*Vektet gjennomsnitt av 0.696 fra de første 3 månedene i NMR helsetilstanden og 0.782 for de siste 9 månedene i helsetilstanden.

Nyttetapsverdier for relevante bivirkninger er inkludert i modellen for den første syklusen. Nyttetapet per bivirkningshendelse ble multiplisert med varigheten for å estimere nedgang i livskvalitet (se Tabell 14). Inkluderte bivirkninger er grad III/IV som ble rapportert ved AUF1 (datakutt 1. april 2021)). Det totale nyttetapet som følge av bivirkninger knyttet til behandling i IDFS er 0,000427 i intervensjonsarmen og 0,000062 i komparatorarmen.

Tabell 14. Nyttetap og varighet av bivirkninger grad III/IV inkludert i Eli Lillys basecase modellen (kilde: Eli Lilly)

Adverse event	Disutility	Source	Mean duration (days)	Reference	QALY decrement
Neutropenia	0.007	MONARCH 3, Hudgens et al. (2016), TA306, TA579	15.09	MONARCH 3, TA306, TA579	0.000
Leukopenia	0.003	MONARCH 3, Hudgens et al. (2016), TA306, TA579	13.96	MONARCH 3, TA306, TA579	0.000
Diarrhoea	0.006	TA612	8.00	TA612	0.000
Lymphopenia	0.000	MONARCH 3, TA306	34.00	MONARCH 3, TA306	0.000
Fatigue	0.029	Hudgens et al. (2016)	12.70	Hudgens et al. (2016)	0.001
Aspartate aminotransferase increase	0.000	MONARCH 3, TA503	0.00	MONARCH 3, TA503	0.000
Alanine aminotransferase increase	0.050	MONARCH 3, TA503	28.00	MONARCH 3, TA503	0.004
Thrombocytopenia	0.108	Assumption	23.21	Assumption	0.007
Anaemia	0.119	TA579	16.07	TA579	0.005
Abdominal pain	0.048	TA612	8.82	TA612	0.001
VTE	0.000	Assumption	0.00	Assumption	0.000

Nyttevektene ble aldersjustert i de tidlige stadiene i modellen for å fange opp endringer i livskvalitet som kan opptre med økende alder i henhold til litteraturen (28). Aldersjusteringen ble ikke inkludert for metastatisk stadium på grunn av kort forventet levetid i denne tilstanden.

Legemiddelverkets vurdering

Opprinnelig innsendelse var mangelfull med hensyn til dokumentasjonen av nyttevekter.

Legemiddelverket etterspurte ytterligere dokumentasjon. Dette gjaldt spesielt dokumentasjon knyttet til svarprosent ved hvert målepunkt og resultater fra regresjonsmodell, samt spørsmål forbundet med kilder for nyttevektene i metastatisk tilstand.

Siden studien var åpen kan det være vanskelig å tolke livskvalitetsdata, men Legemiddelverket mener det allikevel er en styrke at livskvalitetsdata for tidlige stadier er hentet direkte fra MonarchE studien. I tillegg brukes ikke behandlingsspesifikke nyttevekter, noe som Legemiddelverket støtter. Bruk av EQ-5D-3L med britiske tariffer er også i tråd med Legemiddelverkets retningslinjene for hurtig metodevurdering av legemidler (29).

Legemiddelverket påpeker at det er en svakhet i innsamlingen av HRQoL data at det ikke er samlet inn data for de første 3 månedene av behandlingen. Flere av de relevante bivirkningene ved behandling med abemaciclib som kan påvirke livskvaliteten i vesentlig grad, vil være mest uttalt i starten av behandlingen.

For helsetilstanden remisjon og de ni siste månedene av ikke-metastatisk tilbakefall (NMR) er samme nyttevekt som for IDFS benyttet. Legemiddelverket mener at dette kan være en akseptabel antagelse fordi i disse stadiene er pasientene sykdomsfrie og kan derfor forventes å ha samme livskvalitet.

Nyttevekten for de første tre månedene av NMR er hentet fra litteraturen (24), basert på en antagelse om at pasientene har lavere livskvalitet enn i IDFS i denne perioden. Legemiddelverket har ikke validert valg av Lidgren et al som kilde for nyttevekter for de første 3 månedene av NMR, men har følgende kommentarer til bruk av denne referansen:

- Eli Lilly har ikke gjort rede for hvordan de har identifisert og valgt ut Lidgren et al som relevant kilde, dette er en mangel og svakhet ved innsendt dokumentasjon.
- Artikkelen til Lidgren et al er fra 2007. Det terapeutiske landskapet for brystkreft har endret seg vesentlig de siste årene, og det er derfor uvisst om observasjonene fra denne studien fortsatt er relevante i dagens kliniske praksis.
- Nyttevekten som er benyttet fra artikkelen gjelder den primære brystkreftsykdommen, ikke tilbakefall (verdien ved tilbakefall er også målt i artikkelen, men er basert på svært få observasjoner (n=21)).
- Nyttevektene i Lidgren et al tar utgangspunkt i pasientens livskvalitet målt en gang i løpet av en definert tidsperiode (de relevante målingene var innenfor ett år etter primærdiagnose). Utgangspunktet for å benytte vektet gjennomsnitt av nyttevekt fra IDFS og verdi hentet fra litteraturen, var antagelsen om lavere nyttevekt de første tre månedene av NMR. Legemiddelverket antar at nyttevekter målt en eller annen gang i løpet av ett år etter primærdiagnose neppe kan reflektere reelle nyttevekter for pasienter i de første tre månedene av NMR.

Legemiddelverket har av pragmatiske årsaker likevel beholdt nyttevekten for NMR som er benyttet i basecase utarbeidet av Eli Lilly, da dette antas å ha liten innvirkning på resultatet av de helseøkonomiske analysene.

Legemiddelverket godtar nyttevektene for IDFS, ikke-metastatisk tilbakefall (NMR) og remisjon i Eli Lillys basecase.

En norsk medisinsk fagekspert Legemiddelverket har vært i kontakt med trekker frem diaré, fatigue, neutropeni, leukopeni og trombocytopeni som vanlige bivirkninger basert på erfaring med abemaciclib i senere linjer. Legemiddelverket påpeker at nyttetapverdien for diaré som ble brukt i innsendt modell ikke stemmer med det som står i kilden Eli Lilly referer til. Nyttetap for grad III/IV diaré er derfor endret til 0,103. Dette nyttetapet har blitt validert i en tidligere metodevurdering av adjuvant brystkreftbehandling (18), og ble identifisert i litteratursøket som ble utført av Eli Lilly. I tillegg endrer Legemiddelverket nyttetap knyttet til fatigue til 0,115 i tråd med den samme tidligere metodevurderingen.

Ifølge EPAR (13) er diaré av grad I/II hovedgrunnen for avsluttet behandling med abemaciclib. Videre anslår fageksperten at omtrent 70 % av pasientene i norsk klinisk praksis får diaré, noe som betyr 4-8 uker med ustabil tilstand, som igjen krever ekstra ressurser i form av tett oppfølging til man har korrigert doseringen eller avsluttet behandlingen med abemaciclib. Derfor inkluderer Legemiddelverket nyttetap knyttet til diaré grad I/II i sin hovedanalyse og endrer varigheten fra 8 dager med diaré (grad I – IV) til 42 dager (6 uker). I tillegg har den medisinske fageksperten gitt innspill på at minst halvparten av

pasientene som får behandling med abemaciclib får fatigue. Basert på innspill fra medisinsk fagekspert mener Legemiddelverket at 12,7 dager som varighet for fatigue er for kort for å gjenspeile erfaringer i norsk klinisk praksis, og gjør derfor en pragmatisk tilnærming ved å anta den samme varigheten som for diaré, dvs. 42 dager. Tabell 15 oppsummerer endringer i nyttetap knyttet til bivirkninger.

Tabell 15. Nyttetap og varighet av bivirkninger diaré og fatigue brukt i Legemiddelverkets hovedanalyse

Bivirkning	Nyttetap	Kilde	Gjennomsnittlig varighet (dager)	Kilde	Totale QALY tap
Diaré grad I/II	0,060	(18), (30)	42	Medisinsk fagekspert	0,007
Diaré grad III/IV	0,103	(18), (26)	42	Medisinsk fagekspert	0,012
Fatigue grad III/IV	0,115	(18) (26)	42	Antagelse basert på innspill fra medisinsk fagekspert	0,013

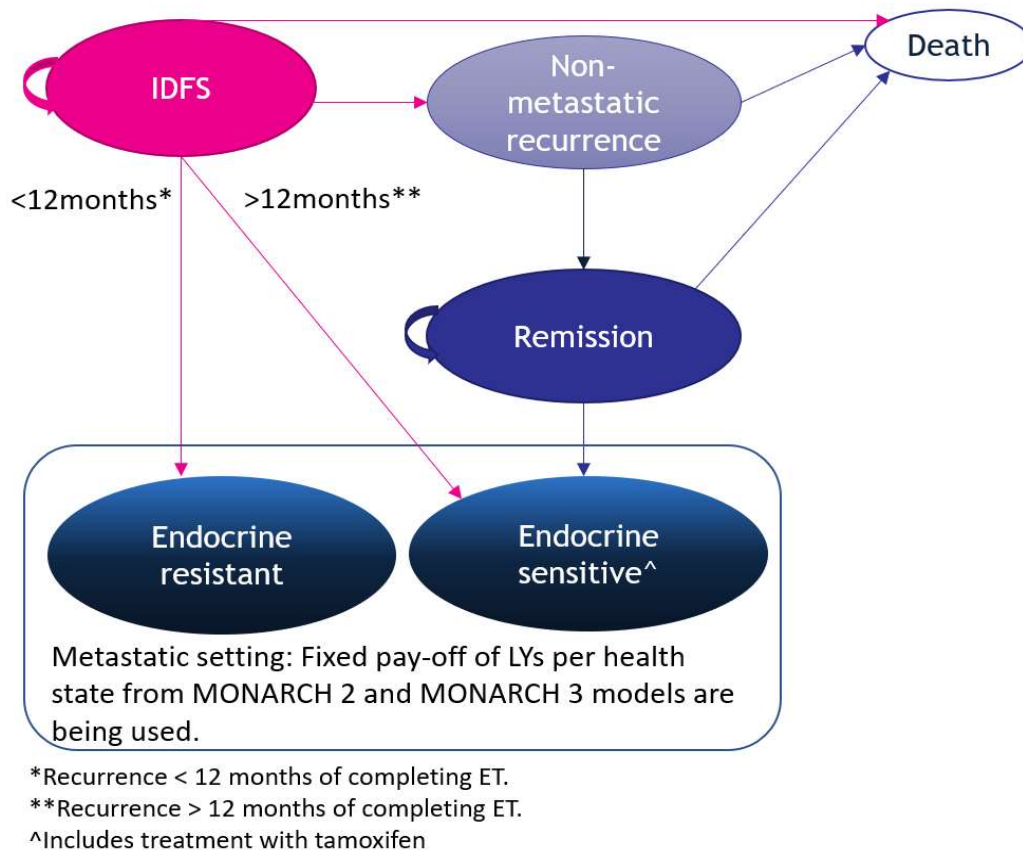
4 Økonomisk analyse

I den økonomiske analysen sammenlignes abemaciklib i kombinasjon med endokrin terapi med endokrin terapi alene i en kostnad-per-QALY analyse (CUA).

4.1 Modell, metode og forutsetninger

Modellbeskrivelse

Modellen er en kohort-modell av typen Markov (state transition model) med fem helsestadier: invasiv sykdomsfri overlevelse (IDFS), ikke-metastatisk tilbakefall (NMR), remisjon, metastatisk tilbakefall og død. Figuren under viser modellen skjematisk.



Figur 8. Modellstruktur

Pasientene går inn i modellen i IDFS og mottar abemaciklib i kombinasjon med endokrinterapi eller endokrinterapi alene. Abemaciklib gis i maksimalt to år. Fra IDFS stadiet kan pasientene enten forflytte seg til: i) død, ii) metastatisk tilbakefall, iii) ikke-metastatisk tilbakefall, eller de kan fullføre 5 år med endokrinterapi og forbli i IDFS helsestadiet. Død er et absorberende stadium. Ikke-metastatisk tilbakefall er delt i to kategorier: i) annen primær neoplas som er absorberende og ii) lokoregionalt/kontralateralt tilbakefall. Ikke-metastatisk (lokoregionalt/kontralateralt) tilbakefall er en «tunnel tilstand», hvor pasientene som går inn i denne tilstanden gjennomgår ytterligere 12 måneder adjuvant behandling. Så

snart pasientene har fullført denne behandlingen, antas alle pasientene som ikke døde å være i remisjon og de forflytter seg til tilstanden remisjon. Pasientene i remisjon kan enten forbli i denne tilstanden, forflytte seg til død eller til metastatisk tilbakefall.

Ifølge Eli Lilly var det på grunn av begrenset oppfølgingstid i MonarchE ikke mulig å beregne overgangssannsynligheter for videre forflytning i helsestadier etter metastatisk tilbakefall, og dette stadiet ble derfor inkludert som et absorberende stadium. Det vil si at ingen pasienter forflytter seg videre fra metastatisk tilbakefall. Metastatisk tilbakefall er enten definert som endokrin resistent eller endokrin sensitiv basert på tidspunkt for tilbakefall under behandling med endokrinterapi (før eller etter 12 måneder etter fullført endokrinterapi). De to kliniske studiene Monarch2 og Monarch3 inkluderte pasienter som var henholdsvis endokrin resistente og endokrin sensitive. Eli Lilly anvender fixed pay-off for leveår, QALY og kostnader i metastatisk setting. Udiskonterte leveår (LY) fra de metastatiske modellene er brukt for å informere denne modellen for å unngå dobbel-diskontering. Resultatene som benyttes i metastatisk modell er hentet fra to andre helseøkonomiske modeller som ikke er vurdert av Legemiddelverket og heller ikke levert i denne saken.

Kostnader og helseeffekter (nyttevekter) tilordnes separat for hver helsetilstand. Kostnader og nytte i form av leveår (LY) og kvalitetsjusterte leveår (QALY) summeres per behandlingsarm for hver syklus i den angitte tidshorisonten på 49 år. Sykluslengde i modellen er 28 dager med halvsykluskorrigerings for å ta hensyn til hendelser som ikke opptrer i starten av hver syklus.

Legemiddelverkets vurdering

Modellen er en "state transition model" som modellerer ulike tilstander med overgangssannsynligheter for hvordan pasientene beveger seg mellom disse. I den innsendte modellen er flere tilstander enn død absorberende, noe som ikke gjør denne modellen vanlig eller godt kjent fra litteraturen eller tidligere metodevurderinger. Legemiddelverket har valgt å ekskludere deler av modellen i sine analyser, se kapittel 4.1.3.

Modellen inneholder mange valgmuligheter og funksjoner. Flere av funksjonene er ikke beskrevet i innsendt dokumentasjon. Legemiddelverket mener dette gjør modellen unødvendig komplisert og lite transparent. Legemiddelverket har også oppdaget noen kodefeil. Eli Lilly har deltatt i møter for å gå gjennom modellen, og har rettet feil og levert oppdateringer i tråd med det Legemiddelverket har etterspurt. Likevel har det vært svært vanskelig og tidskrevende å sette seg inn i modellen. Legemiddelverket mener at modellen med fordel kunne ha vært enklere.

4.1.1 Analyseperspektiv

Den helseøkonomiske analysen er utført i et utvidet helsetjenesteperspektiv. Både kostnader og nytte diskonteres med 4 % årlig for år 0-39, 3 % årlig for år 40-74 og 2 % årlig for år 75 og oppover (men sistnevnte brukes ikke, da startalder er 52,2 år og tidshorisont er 49 år).

Gjennomsnittlig startalder i modellen er 52,2 år og derfor har Eli Lilly valgt en tidshorisont på 49 år, med mulighet for å endre tidshorisonten.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godtar valgene som Eli Lilly har tatt med hensyn til analyseperspektivet og diskontering. Tidshorisonten på 49 år med 52,2 år som startalderen i modellen kan være rimelig siden adjuvant behandling potensielt er kurativ behandling. Gjennomsnittsalderen på diagnosetidspunktet for den relevante pasientgruppen er vesentlig høyere i norsk klinisk praksis sammenlignet med MonarchE (60 år vs 52,2 år) og Legemiddelverket har derfor endret startalder i vår hovedanalyse til 60 år og justerer tidshorisonten til 41 år (se kapittel 3.1).

4.1.2 Ekstrapolering av IDFS og behandlingsvarighet**Innsendt modell**

Individuelle KM data for IDFS, tid til behandlingsslutt (TTD) og totaloverlevelse (OS) uten fjernmetastase fra primært datakutt (AFU1, april 2021) i MonarchE er parametrisert og framskrevet i modellen.

Eli Lilly undersøkte følgende parametriske kurver for de tre forløpsdataendepunktene IDFS, TTD og OS uten fjernmetastase: eksponentiell, Weibull, Gompertz, lognormal, loglogistisk, gamma og generalisert gamma. I tillegg testet Eli Lilly Weibull splinemodeller med en og to knuter, kalt hasard spline modeller. Eli Lilly anså at modeller med flere enn to knutepunkt ikke var klinisk plausible uten å begrunne dette videre.

Invasiv sykdomsfri overlevelse (IDFS)

Forflytning av pasienter i IDFS til ikke-metastatisk tilbakefall, metastatisk tilbakefall eller død modelleres basert på IDFS fra MonarchE. Median behandlingsvarighet var på dette tidspunktet 27,7 måneder (datakutt: 1. april 2021).

Eli Lilly vurderte at antagelsen om proporsjonal hasard var oppfylt for IDFS og valgte derfor å parametrisere og framskrive dette endepunktet felles for abemaciclib + ET-armen og ET-armen med hasardratioen (HR) for behandlingseffekt som kovariat. AIC og BIC verdier for disse felles tilpassede modellene antydte at Weibull fulgt av loglogistisk kurve var best tilpasset.

Eli Lilly validerte plausibilitet av framskrivningen ved å sammenlikne Landmark estimater for de to behandlingsarmene med de parametriske framskrivningene predikerte. Eli Lilly valgte, basert på et systematisk litteratursøk, to studier (FATA-GIM3 og FACE) som undersøkte behandling kun med endokrin terapi for å validere framskrivning av ET-armen fra MonarchE. Studiene var ikke helt sammenliknbare med hensyn på pasientpopulasjon da de også inkluderte pasienter med lavere risiko for tilbakefall og bedre prognose. Alle framskrivningene for ET-armen fra MonarchE predikerte mer pessimistisk IDFS sammenliknet med femårs IDFS fra FACE-studien. Landmarkestimater ved tre år fra MonarchE var 82,9 % for ET-armen og 88,6 % for abemaciclib + ET-armen. Tabellen under viser Landmarkestimater ved fem og 10 år for framskrivningene og femårs IDFS fra FACE-studien.

Tabell 16. Landmarkestimater ved fem og 10 år for framskrivningene og femårs IDFS fra FACE-studien (Kilde: Eli Lilly).

	Five-year rates		Ten-year rates	
	Abemaciclib + ET	ET	Abemaciclib + ET	ET
Exponential	<u>82.2%</u>	<u>75.1%</u>	<u>67.5%</u>	<u>56.4%</u>
Gamma	<u>80.0%</u>	<u>72.1%</u>	<u>60.4%</u>	<u>48.2%</u>
Generalised gamma	<u>80.0%</u>	<u>72.2%</u>	<u>60.7%</u>	<u>48.6%</u>
Gompertz	<u>82.2%</u>	<u>75.2%</u>	<u>67.4%</u>	<u>56.5%</u>
Log-logistic	<u>80.4%</u>	<u>73.3%</u>	<u>63.7%</u>	<u>54.1%</u>
Log-normal	<u>82.5%</u>	<u>77.1%</u>	<u>71.1%</u>	<u>64.3%</u>
Weibull	<u>79.8%</u>	<u>71.9%</u>	<u>59.7%</u>	<u>47.2%</u>
Hazard spline 1 knot	<u>80.2%</u>	<u>72.4%</u>	<u>60.8%</u>	<u>48.5%</u>
Hazard spline 2 knots	<u>78.9%</u>	<u>70.7%</u>	<u>56.6%</u>	<u>43.6%</u>
FACE-studien IDFS/DFS rate 5 (95 % CI)		Letrozole: 84.9 (83.2-86.2) Anastrozole: 82.9 (81.2-84.5)		

The log-logistic distribution is best at resembling the internal external data. Abbreviations: ABE: abemaciclib; ET: endocrine therapy; IDFS: invasive disease-free survival; DFS: disease-free survival.

Eli Lilly mente loglogistisk framskrivning var mest plausibel fordi den predikerte et estimat på 80,4 % ved fem år for abemaciclib + ET-armen. Dette mente Eli Lilly var realistisk fordi treårs IDFS-estimatet fra MonarchE var 88,6 %. Eli Lilly mente videre at både Weibull og loglogistisk underestimerte ET-armen basert på FACE-studien, og de valgte derfor loglogistisk i sin basecase da denne gav mindre underprediksjon enn Weibull uten å vurdere noen av de andre testede framskrivningene.

Tid til behandlingsslutt/behandlingsvarighet (TTD)

Kaplan-Meier (KM) kurvene for tid til behandlingsslutt (TTD) for abemaciclib, endokrinterapi i intervensjonsarmen og endokrinterapi i komparatorarmen fra MonarchE ble anvendt i modellen for å modellere behandlingsvarighet. Pasientene kunne stå på behandling med endokrinterapi i minst 5 år og abemaciclib i minst 2 år eller til tilbakefall eller uønsket toksisitet.

KM-kurven for abemaciclib er anvendt direkte inn i modellen uten ekstrapolering fordi behandlingen var i maksimalt to år. Det er lagt inn en stoppregel ved 24 måneder.

Endokrinterapi fra intervensjonsarmen og endokrinterapi fra komparatorarmen ble parametrisert og framskrevet uavhengig av hverandre fordi antagelsen om PH var brutt. Hasard splinemodell med 2 knuter var best tilpasset i henhold til AIC og BIC, men Eli Lilly mente denne gav urealistisk langtidsprediksjon. Eli Lilly valgte derfor Weibull kurve for begge armene fordi Weibull reflekterte dataene fra MonarchE

bedre. En stoppregel på 60 måneder ble lagt inn for endokrinterapi for både intervensjon- og komparatorarmen.

Varighet av behandlingseffekt (treatment waning)

Eli Lilly undersøkte antagelser om varighet av behandlingseffekt ved først å analysere IDFS-dataene fra MonarchE gjennom en piecewise analyse. Hasardratio for år 0-1, 1-2 og 2-3 ble estimert og var henholdsvis 0,795, 0,681 og 0,596. Estimaten ble oppgitt uten konfidensintervall. Eli Lilly mener denne nedgangen i hasardratio over tid viser at effekten av abemaciklib reduserer risikoen for en IDFS-hendelse sammenliknet med ET. Eli Lilly mener videre at disse hasardratio-estimatene går over en tidsperiode der de fleste pasientene vil ha fullført sin to-års behandling med abemaciklib, og indikerer derfor vedvarende effekt av abemaciklib som tillegg til endokrinterapi også etter at pasientene har avsluttet behandlingen.

Fra litteraturen henviser Eli Lilly til studien ATAC der postmenopausale kvinner som hadde mottatt anastrozol hadde en signifikant nytte i sykdomsfri overlevelse etter median oppfølging på 10 år sammenliknet med pasienter som hadde fått tamoksifen. I tillegg henvises det til en metaanalyse av syv studier der trastuzumab viser lavere risiko for tilbakefall etter median oppfølging på 10,7 år sammenliknet med kjemoterapi hos HER2-positive operabel brystkreft. I litteraturen Eli Lilly henviser til antas det at nytten av behandling med tamoksifen eller aromatasehemmere med hensyn på tilbakefall vedvarer i fem til seks år.

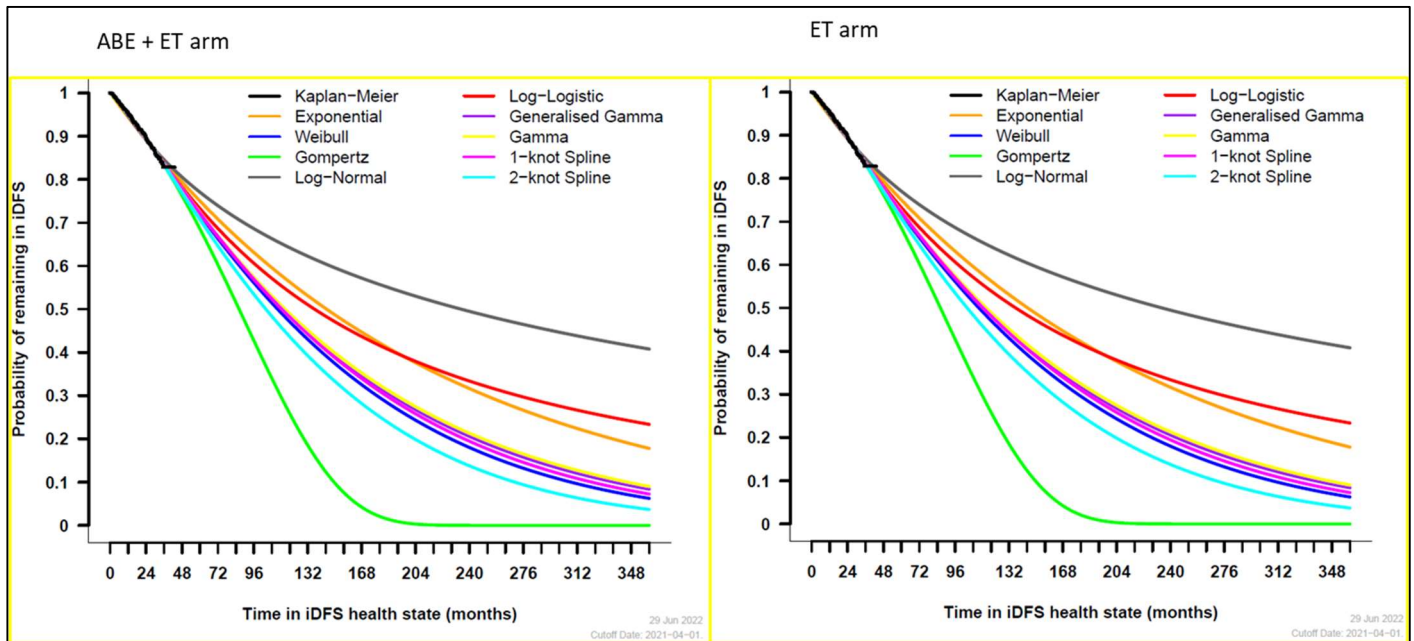
Basert på estimatene fra MonarchE og litteraturen antar Eli Lilly at effekten av abemaciklib vedvarer i åtte år, det vil si i seks år utover behandlingsvarigheten. Eli Lilly støtter antagelsen også på prekliniske data der kontinuerlig eksponering av abemaciklib gir aldring og apoptose av kreftceller, noe som forebygger både fjernmetastatisk og lokalt tilbakefall. Videre antas det at effekten avtar fra år 8 til år 28 (26 år etter behandlingsslutt) dvs. når den framskrevne IDFS-kurven treffer bakgrunnsdødeligheten.

Det er ingen antagelse om vedvarende behandlingseffekt av endokrinterapi i modellen, men en stoppregel er inkludert (se avsnitt over).

Legemiddelverkets vurdering

Ekstrapolering av IDFS

Legemiddelverket er enig i at antagelsen om proporsjonal hasard er oppfylt basert på studiedata. Figuren under viser KM-kurvene for IDFS fra MonarchE plottet sammen med parametriske framskrivninger. KM-dataene utgjør under to år av en modellert tidshorisont på nesten 50 år.



Figur 9. IDFS ekstrapolering, abemaciclib +endokrinterapi (venstre) og endokrinterapi (høyre) (Kilde: Eli Lilly)

Loglogistisk kurve er en accelerated failure time (AFT) modell og kan ikke tilpasses med proporsjonal hasard. Å anta at proporsjonal hasard holdes utover studiedataene er en meget sterk antagelse her med svært umodne data og kort oppfølgingstid i studien. Legemiddelverket velger derfor individuell parametrisering og framskrivning av IDFS. Det er mange sensureringer fra om lag 21 måneder. Å tillegge denne delen av KM kurvene vekt ved vurdering av parametriske kurve er usikkert. AIC og BIC er derfor mindre egnet i dette tilfellet til å guide valg av kurve for framskrivning. Plott av glattet hasard for de parametriske kurvene Eli Lilly leverte inkluderte ikke hasarden fra studien og er derfor ikke av verdi for å støtte kurvevalg basert på hasardform.

Visuell vurdering av KM-kurven for ET-armen kan antyde at Gompertz, spline med 2 knuter, Weibull og generalisert gamma⁴ kan følge KM dataene hvis man ser bort fra den siste svært usikre dele av KM kurven (fra om lag 2 år). Av disse har Weibull best tilpasning i henhold til AIC og BIC for ET-armen. Ekstern validering av fremskrivningene er krevende. I FACE studien fikk pasientene aromatasehemmere og er i en lavere risikogruppe med bedre prognose enn pasientene i MonarchE. I ATAC var bare postmenopausale pasienter inkludert og for langtidsdata presenteres kun monoterapi. Hverken populasjon eller behandling i disse studien er derfor representative for ET-armen i MonarchE. Siden FACE inkluderte pasienter med noe bedre prognose, vurderer Legemiddelverket at ET-armen i MonarchE trolig kan gi lavere langtids IDFS enn FACE. Medisinsk fageksperter påpeker at det er behov for oppfølgingsdata over en 5-årsperiode for å kunne si noe om langtidseffekten på IDFS (og OS). Data fra MonarchE med median oppfølgingstid på 42 måneder, der alle pasientene hadde seponert abemaciclib viste fortsatt en mereffekt av abemaciclib i kombinasjon med endokrinterapi versus endokrinterapi alene med tydelig vedvarende separasjon av KM kurvene for IDFS. Legemiddelverket sammenlikner Landmarkestimatene fra det siste datakuttet (median 42 måneder oppfølging) med tilsvarende estimer for de parametriske kurvene for å vurdere intern validitet av framskriving.

⁴ Generalisert gamma konvergente ikke ifølge innsendt dokumentasjon

Legemiddelverket vurderer likevel at framskrivning av IDFS er svært usikker da det ikke finnes gode relevante eksterne kilder til å validere framskrivningen.

Tabell 17. IDFS Landmarkestimater ved tre og fire år fra MonarchE og framskrivningskurver ((14) og Eli Lillys modell)

	Tre år		Fire år	
	Abemaciklib +ET	ET	Abemaciklib +ET	ET
MonarchE*	91,6 %	87,7 %	88,8 %	82,4 %
Exponential	88,92 %	84,2 %	85,5 %	79,5 %
Gamma	88,7 %	83,5 %	84,9 %	77,6 %
Generalised gamma	88,7 %	**	84,9 %	**
Gompertz	88,6 %	83,1 %	84,1 %	75,5 %
Log-logistic	88,63 %	83,1 %	84,8 %	77,5 %
Log-normal	89,1 %	84,2 %	86,1 %	80 %
Weibull	88,6 %	83,4 %	84,5 %	77,3 %
Hazard spline 1 knot	88,7 %	83,2 %	84,8 %	77,1 %
Hazard spline 2 knots	88,4 %	83,4 %	83,9 %	76,9 %

*(14) **konvergente ikke for ET-armen

Basert på Landmarkestimatene fra oppdatert analyse av IDFS fra MonarchE og avlest fra Eli Lillys helseøkonomiske modell gir lognormal de estimatene som er nærmest MonarchE ved 3 og 4 år. Visuelt er lognormal også godt tilpasset KM-dataene fra studien. Legemiddelverket velger derfor å framskrive IDFS med lognormal kurve og uten antagelse om PH (se over, individuell parametrisering).

Med Legemiddelverkets valg av varighet av behandlingseffekt (se under) predikerer modellen overlevelse på 76 % og 62 % ved hhv. 5 og 10 år i ET-armen og 83 % og 71 % ved hhv 5 og 10 år for abemaciklib + ET-armen.

Behandlingsvarighet

Modelleringen av behandlingsvarighet med stopp ved 24 måneder for abemaciklib og ved 60 måneder for endokrinterapi er i henhold til klinisk praksis. Legemiddelverket vurderer visuell tilpasning til KM data og

AIC og BIC verdier for endokrinterapi fra begge behandlingsarmene ved valg av parametrisk kurve. Validering av langtidsprediksjon er mindre relevant fordi det uansett er behandlingsstopp etter 60 måneder. Basert på visuell vurdering og AIC/BIC velger derfor Legemiddelverket hasard splinemodell med 2 knuter. Splinemodeller er sårbare for valg av tidspunkt for knuter, der siste knute styrer resten av kurveforløpet og kan gi urimelig prediksjon over tid. Legemiddelverket vurderer at i dette tilfellet er denne risikoen liten fordi det er behandlingsstopp etter 60 måneder, og framskrivningen er bare i 3 år utover studiedataene.

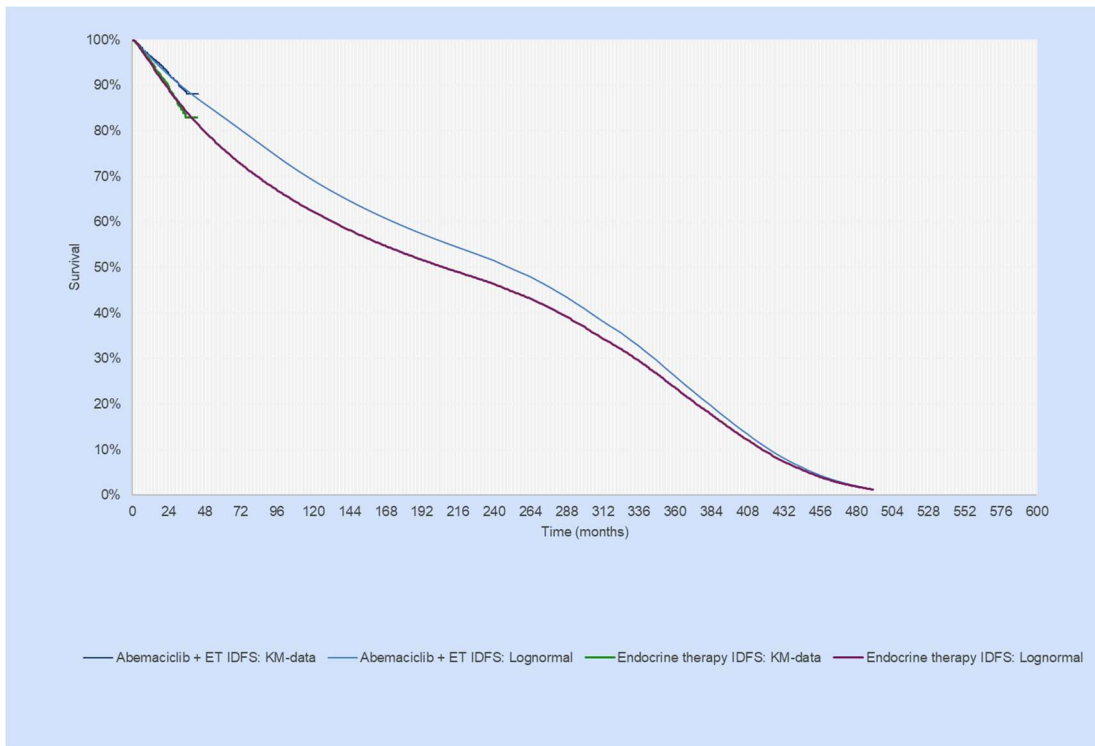
Varighet av behandlingseffekt

Eli Lilly har i sin basecase lagt til grunn at behandlingseffekten av abemaciklib vedvarer i 8 år for så å avta (varighet av waning) frem til år 28 fra modellstart. Legemiddelverket er ikke enig i denne forutsetningen og mener at det per nå ikke foreligger kliniske data som støtter denne antagelsen. Å anslå når effekten starter å avta og med hvilken hastighet effekten avtar og eventuelt er borte, er ikke mulig. Legemiddelverket påpeker at det er forskjell på vedvarende effekt av behandlingen og vedvarende nytte av behandlingen. Med det menes at abemaciklib sin virkningsmekanisme ikke tilsier vedvarende effekt (direkte knyttet til IDSF) gjennom hele tidshorisonten, mens det per nå ikke heller er data som støtter vedvarende nytte gjennom hele tidshorisonten fordi OS data er umodne.

Eli Lilly viser til en årlig forbedring i HR mellom år 1-3 som et argument for vedvarende effekt av abemaciklib også etter endt 2-års behandling. De oppdaterte dataene med median oppfølgingstid på 42 måneder, støtter at nytten av abemaciklib-behandling vedvarer utover behandlingens lengde på to år og Landmarkestimatet ved 48 måneder viser at relativ effekt av abemaciklib i kombinasjon med endokrinterapi sammenliknet med endokrinterapi alene har økt til 6,9 % i favør av abemaciklib + ET armen. KM kurvene antyder at separasjonen av de to behandlingsarmene kan vedvare videre. Ved 54 og 60 måneder er det imidlertid så stor grad av sensurering og få pasienter igjen at disse dataene ikke kan benyttes for å kvantifisere en ytterligere økning i relativ effekt og nytte for bruk i den helseøkonomiske analysen. De publiserte oppdaterte dataene presenterer en post hoc eksplorativ analyse av ITT populasjonen der piecewise HR-estimer for IDFS antyder at relativ effekt øker for perioden 2-3 år og etter 3 år. Basert på de oppdaterte dataene fra MonarchE vurderer Legemiddelverket at disse støtter at nytten ved abemaciklib som tillegg til endokrin terapi vedvarer i 4 år, men at det per nå ikke er data som støtter dette ut over 4 år.

Eli Lilly sin antagelse om vedvarende effekt støtter seg på evidens fra ATAC studien, en studie som sammenlignet ulike endokrinterapier. Disse endokrine legemidlene hører til annen klasse legemidler med ulik virkningsmekanisme sammenliknet med abemaciklib. Legemiddelverket mener derfor at denne studien ikke kan benyttes som en proxy til å støtte antagelsen fra Eli Lilly om at mereffekten vedvarer utover oppfølgingstiden i MonarchE.

I egne analyser har Legemiddelverket valgt å legge til grunn at inkrementell behandlingseffekt for abemaciklib varer i 4 år for så å gradvis synke til 0 ved år 8. Det eksisterer ikke data på waning for denne populasjonen, men det nærmeste man kommer er en studie som sammenlignet endokrine behandlinger og som observerte en «carryover» nytte som varte opptil 8 år (31, 32). Legemiddelverket påpeker at vurderingen er meget usikker, og endringen har stor innvirkning på analysen og beregning av IKER (øker med ca 370 000 nok), hovedsakelig fordi helsegevinsten reduseres i forhold til Eli Lilly sin analyse, se Tabell 35. Figuren under viser framskrivning av IDFS med lognormal kurve og varighet av mereffekt i 4 år, med waning-varighet 8 år.



Figur 10. Framskrivning av IDFS i Legemiddelverkets analyse

4.1.3 Modellering av tilbakefall og remisjon

Innsendt modell

I innsendt modell skiller Eli Lilly mellom ikke-metastatisk og metastatisk tilbakefall. Fordelingen mellom ikke-metastatisk og metastatisk tilbakefall i MonarchE er vist i tabellen under.

Tabell 18. Fordeling av type tilbakefall i MonarchE (kilde: Eli Lilly)

Invasive disease-free survival (IDFS) to NMR	Abemaciclib + ET	ET
Prop. Moving to NMR	29 %	26 %
Prop. Moving to MR	71 %	74 %

NMR – ikke-metastatisk tilbakefall; MR – metastatisk tilbakefall

Ikke-metastatisk tilbakefall

Ikke-metastatisk tilbakefall er delt i to kategorier:

1. Annen primær neoplasi som er absorberende og pasientene tilordnes kun kostnader i forbindelse med diagnose for så å forlate modellen. Det tilordnes ingen leveår. Det antas at risiko for ny primær neoplasi er tilnærmet lik i begge armene og svært liten, og i modellen er det derfor antatt lik risiko i begge armene.
2. Lokoregionalt/kontralateralt tilbakefall som modelleres som et tunnelstadium og pasientene mottar behandling styrt av type og lokasjon for tilbakefallet. Pasientene antas videre å motta behandling

i 12 måneder før de forflytter seg videre til remisjon basert på en vurdering av trastuzumab i NICE (33).

Pasientene kan også forflytte seg fra lokoregionalt/kontraregionalt tilbakefall til det absorberende stadiet død.

Fordelingen mellom annen primær neoplas, lokoregionalt tilbakefall og kontralateralt tilbakefall brukt i Eli Lillys basecase er vist i tabellen under. Denne fordelingen er brukt gjennom hele tidshorisonten i modellen. Eli Lilly antar at risikoen for å forflytte seg til annen primær neoplas er lik i begge behandlingsarmer.

Tabell 19. Fordeling av type ikke-metastatisk tilbakefall i brukt i Eli Lilly sin basecase

Type of Non-Metastatic Recurrence (NMR)	Abemaciclib + ET	ET
(Loco)regional NMR	58.4 %	58.5 %
Contralateral NMR	14.2 %	14.0 %
Second Primary NMR	27.5 %	

Eli Lilly beskriver at risikoen for metastatisk tilbakefall under den 12-måneders lange behandlingen av ikke-metastatisk tilbakefall er svært liten. Overgang fra ikke-metastatisk tilbakefall til metastatisk er derfor ikke inkludert i modellen. Pasienter som forflytter seg til remisjon, kan forbli der eller få metastatisk tilbakefall eller død. Eli Lilly har brukt en månedlig overgang sannsynlighet fra remisjon til metastatisk tilbakefall på 0.00760 basert på en vurdering av trastuzumab i NICE (33), som igjen er basert på (34).

Metastatisk tilbakefall

Pasienter som får metastatisk tilbakefall eller lokalavansert tilbakefall er ikke inkludert i modelleringen av totaloverlevelse, men blir tilordnet fast kostnad, leveår (LYs) og kvalitetsjusterte leveår (QALYs).

Pasientene kan ikke forflytte seg fra dette helsestadiet til andre stadier, heller ikke til helsestadium død i modellen, og metastatisk tilbakefall er et absorberende stadium. Eli Lilly begrunner dette med begrenset oppfølging i MonarchE.

Eli Lilly viser til tidligere metodevurderinger av abemaciclib i metastatisk brystkreft der data fra studiene Monarch 2 og Monarch 3 har inngått som kilder for klinisk effekt (35, 36). Eli Lilly har delt metastatisk tilbakefall inn i to under-kategorier

1. Endokrin resistent: Pasienter i IDFS som får tilbakefall under pågående adjuvant behandling med endokrinterapi eller innen 12 måneder etter fullført adjuvant behandling med endokrinterapi i maks. 5 år (dvs. innen 6 år) forflytter seg til endokrin resistent metastatisk tilbakefall basert på progresjonsfri overlevelse (PFS) og postprogresjonsfri overlevelse (PPS) fra Monarch 2.
2. Endokrin sensitiv: Pasienter i IDFS som får tilbakefall mer enn 12 måneder etter fullført adjuvant behandling med endokrinterapi i 5 år (dvs. over 6 år) og pasienter i remisjon som får tilbakefall forflytter seg til endokrin sensitiv metastatisk tilbakefall basert på PFS1, PFS2 og PPS i Monarch 3.

Overlevelse etter progresjon til metastatisk tilbakefall fra enten IDFS eller remisjon ble tilskrevet en fast leveårsgevinst fra to tidligere brystkreftmodellene i metastatisk setting som var basert på Monarch 2 og Monarch 3. Kostnader og nyttevekter assosiert med hvert enkelt helsestadium i de to respektive metastatiske forløpene i de to respektive modellene til Eli Lilly ble så kombinert med den tilordnede

leveårsgevinsten (også fra de to modellene) for så å danne grunnlaget for estimerte totale kostnader og QALY-gevinst for metastatisk setting i denne adjuvante modellen.

Leveårgevinst er avhengig av behandlingen gitt i metastatisk stadium, som igjen varierer med underhelsestadier (PFS og PPS fra Monarch 2 i endokrin resistent tilbakefall og PFS1, PFS2 og PPS fra Monarch 3 i endokrin sensitiv tilbakefall). Tabellene under viser fordeling av pasienter per behandling og tilsvarende leveårgevinst og gjennomsnittlig behandlingstid, for endokrin resistent tilbakefall (Monarch2) og endokrin sensitiv tilbakefall (Monarch3).

Tabell 20. Fordeling per behandling, udiskonterte leveår og gjennomsnittlig behandlingstid fra Monarch2 (kilde: Eli Lilly)

Behandling i endokrin resistent tilbakefall	% pasienter i Abemaciclib+ET arm som får behandling	% pasienter i ET arm som får behandling	Leveår i PFS	Leveår i PPS	TTD (gjennomsnitt i måneder)
CDK4/6i + FUL	0 %	34 %	1.95	2.33	16.59
Abemaciclib + fulvestrant	30 %		2.47	1.92	17.58
Ribociclib + fulvestrant	20 %		2.12	2.23	18.80
Palbociclib + fulvestrant	50 %		1.58	2.62	15.12
Fulvestrant	18 %	24 %	0.94	2.55	8.96
Capecitabine	26 %	15 %	1.97	2.47	12.72
Exemestane	56 %	27 %	0.73	2.48	8.73

CDK4/6i: cyclin dependent kinase 4 and 6 inhibitor; FUL: fulvestrant

Tabell 21. Fordeling per behandling, udiskonterte leveår og gjennomsnittlig behandlingstid fra Monarch3 (Kilde: Eli Lilly)

1L behandling i endokrin sensitiv tilbakefall	% pasienter i Abemaciclib+ET arm som får behandling	% pasienter i ET arm som får behandling	Leveår i PFS1	Leveår i PFS2	Leveår i PPS	TTD (gjennomsnitt i måneder)
CDK4/6i + NSAI	0 %	11 %	2.96	0.69	1.71	31.88
ABE-NSAI	40 %		2.98	0.69	1.69	32.11
PAL-NSAI	40 %		2.97	0.68	1.71	31.88
RIBO-NSAI	20 %		2.91	0.69	1.74	31.40
NSAI	68 %	55 %	1.68	1.37	1.95	20.70
Tamoxifen	29 %	27 %	1.46	1.34	1.92	12.87
Fulvestrant	3 %	7 %	2.25	1.13	1.93	23.54

CDK4/6i: cyclin dependent kinase 4 and 6 inhibitor; NSAI: Non-steroidal aromatase inhibitor; ABE: abemaciclib; RIBO: ribociclib; PAL: palbociclib

Legemiddelverkets vurdering

Eli Lilly har beregnet andeler som får lokoregionalt tilbakefall, kontralateralt tilbakefall og ny primær neoplasi på en måte som ikke reflekterer det som ble vist i MonarchE. I studien var antall med disse tilbakefallene høyere i ET-armen enn i abemaciclib-armen (Tabell 22), mens det i Eli Lillys modell er modellert likt for ny primær neoplasi og lavere andeler for lokoregionalt og kontralateralt tilbakefall i ET-armen sammenliknet med abemaciclib + ET-armen. Legemiddelverket velger modellering slik at andelene reflekterer studien som vist i Tabell 23. Merk at fjernmetastaser ikke er inkludert i dette helsestadiet, men modellert som eget absorberende stadium.

Tabell 22. Antall pasienter med tilbakefall i MonarchE

Location of recurrence (n)	Abemaciclib + ET	Endocrine therapy	Total
Total	2555	2565	5120
Patients with any disease recurrence	203	308	511
Local/regional recurrence	33	50	83
Distant recurrence*	146	233	379
Contralateral recurrence	8	12	20
Second primary neoplasm	19	20	39

*Ikke inkludert i beregning av andel pasienter med ulik type tilbakefall

Tabell 23. Fordeling av type ikke-metastatisk tilbakefall i brukt i Legemiddelverkets analyse

Type of Non-Metastatic Recurrence (NMR)	Abemaciclib + ET	ET
(Loco)regional NMR	55.0 %	61.0 %
Contralateral NMR	13.3 %	14.6 %
Second Primary NMR	31.7 %	24.4 %

En medisinsk fagekspert Legemiddelverket har konferert med er enig i Eli Lilly sin antagelse at risikoen for metastatisk tilbakefall under den 12-måneders lange behandlingen i ikke-metastatisk tilbakefall, er svært lav. Dette kan støtte valget om å ikke inkludere en overgangssannsynlighet fra ikke-metastatisk tilbakefall til metastatisk tilbakefall.

Overgangssannsynligheten fra remisjon til metastatisk er basert på (33, 34) og er 0,00757 (0,76 %) per måned. I studien var 72 % av tilbakefallene i abemaciclib-armen metastatiske (opptrådte hos 5,7 % av pasientene). Tilsvarende i ET-armen var 76 % (hos 9 % av pasientene).

Det er en stor svakhet at metastatisk tilbakefall er modellert som absorberende stadium, basert på leveår, helsenytte, helsetap og kostnader fra to andre modeller i metastatisk brystkreft basert på Monarch 2 og 3. Disse to modellene innehar forutsetninger både med hensyn på helsegevinst og kostnader som Legemiddelverket ikke har validert eller vurdert fordi modellene ikke er innsendt eller beskrevet. Pasientpopulasjonene i de to modellene er heller nødvendigvis overførbare til denne metodevurderingen av abemaciclib fordi pasientene i Monarch 2 og 3 ikke hadde fått abemaciclib i adjuvant setting som vurderes i denne metodevurderingen. Legemiddelverket vurderer at forutsetningene i modelleringen ikke nødvendigvis er overførbare. Ettersom de kliniske data og modellforutsetninger som metastatisk tilbakefall baserer seg på ikke er beskrevet i innsendt dokumentasjon, vurderer Legemiddelverket at det er for usikkert å etablere en IKER med denne delen inkludert i beregningene i modellen. Legemiddelverket har valgt å ikke validere eller akseptere data som går inn i den metastatiske delen av modellen, slik som overgangssannsynlighet fra remisjon til metastatisk tilbakefall, kostnadene og verdiene for leveår, helsenytte og helsetap, og velger å ekskludere metastatisk tilbakefall fra modellen i sine beregninger. Eksklusjon av metastatisk stadium påvirker den totale helsegevinsten svært lite, men gir en økning i IKER knyttet til ressursbruk, se Tabell 35.

4.1.4 Overlevelse

Overlevelse er modellert som totaloverlevelse uten fjernmetastaser. Stadiet fjernmetastaser er absorberende (se over) og pasienter forflytter seg ikke fra dette stadiet til død som beskrevet over.

Totaloverlevelse (OS) uten fjernmetastase

I modellen har Eli Lilly ekskludert pasienter som dør av fjernmetastaser fra OS og modellerer kun de pasientene som dør i IDFS, remisjon eller lokoregionalt/ikke fjernmetastatisk tilbakefall. Ifølge Eli Lilly var antagelsen om PH oppfylt og OS kurvene for abemaciclib i kombinasjon med endokrinterapi og endokrinterapi alene ble modellert felles med HR for behandlingseffekten som kovariat. Basert på AIC og

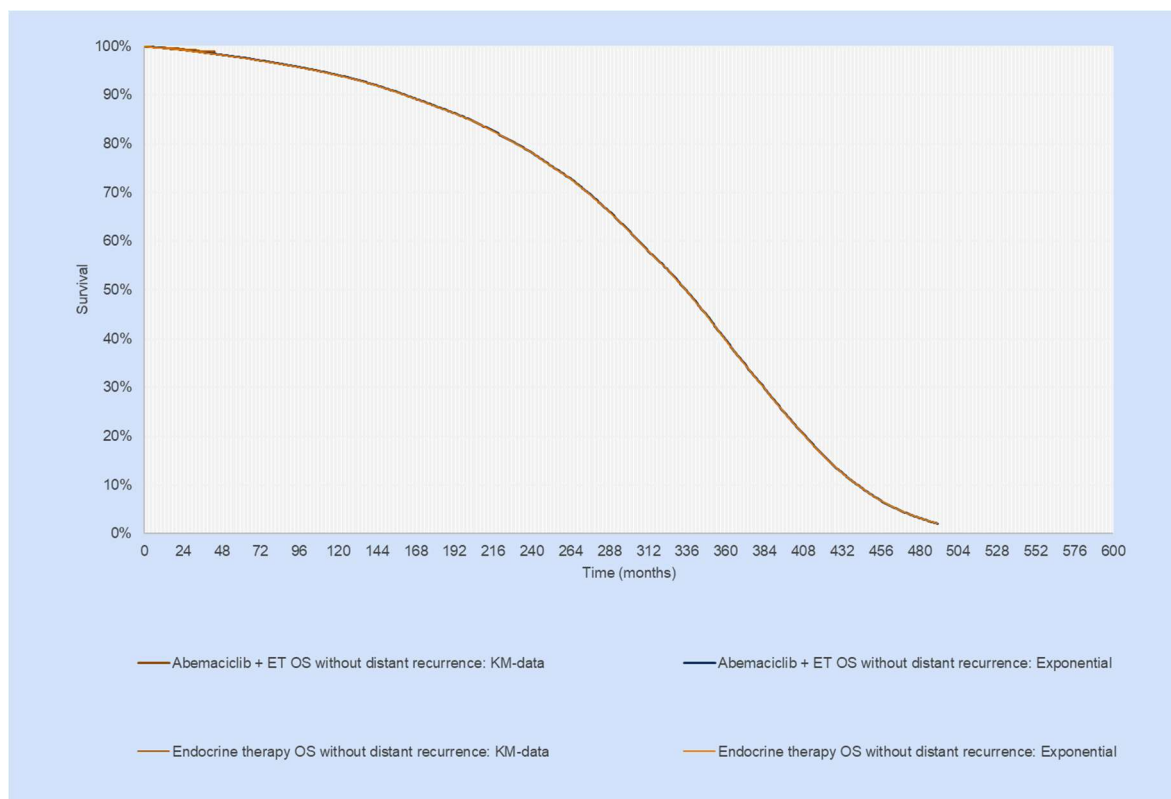
BIC for denne felles parametriserte framskrivningsmodellen og intern validering basert på MonarchE for OS uten fjernmetastaser valgte Eli Lilly å framskrive OS uten fjernmetastaser med eksponentiell kurve.

Det er også lagt inn bakgrunnsdødelighet i modellen. Fordi risiko for å dø ved ikke-metastatisk tilbakefall er liten, er det liten risiko for bias i analysen da OS uten fjernmetastaser er bundet av bakgrunnsdødeligheten. Eli Lilly antar at risikoen for å dø i ikke-metastatisk tilbakefall og i remisjon er den samme som i IDFS.

Legemiddelverkets vurdering

KM-kurvene fra MonarchE viser at dataene for OS uten fjernmetastaser er svært umodne og uten tegn til separasjon av kurvene mellom abemaciclib +ET-armen og ET-armen. Oppdaterte data etter 42 måneders oppfølgingstid viser det samme. Selv om det ser ut som at tillegg av abemaciclib gir en gevinst i IDFS, er ikke dette nødvendigvis overførbart til en gevinst i OS. Som beskrevet i kapittel 3.4.1 er ikke IDFS validert som surrogatendepunkt for overlevelse og det er knyttet stor usikkerhet til om en positiv klinisk effekt målt som IDFS vil være overførbart til økt overlevelse. Legemiddelverket vurderer derfor at i denne metodevurderingen bør de to behandlingsarmene fra MonarchE framskrives som én kurve uten å anta forskjell mellom behandlingsarmene basert på OS data fra studien.

Figuren under viser framskrivning av OS uten fjernmetastase.



Figur 11. Framskrivning av OS uten fjernmetastase

4.1.5 Oppsummering Legemiddelverkets endringer i modellering av effektdata

- Framskrivning av IDFS endret fra loglogistisk med antagelse om PH til individuell parametrisering med lognormal kurve i begge armene.
- Framskrivning av behandlingsvarighet (TTD) for endokrinterapi endret fra Weibull til spline hasard med to knuter i begge armer.
- Varighet av abemaciclib behandlingseffekt på IDSF er endret fra varighet av effekt i 8 år med gradvis reduksjon til år 28 til varighet av effekt i 4 år med gradvis reduksjon til år 8.
- Framskrivning av OS uten metastatisk tilbakefall er endret fra å modellere separat for hver arm til sammenslått for begge armene.
- Andeler pasienter som får tilbakefall endret til å reflektere studiedata.
- Ekskluderer det absorberende stadiet metastatisk tilbakefall på grunn av manglende transparens i modelleringen.

4.1.6 Kostnader (input data)

4.1.6.1 Legemiddelkostnader

Innsendt dokumentasjon

Eli Lilly har inkludert legemiddelkostnader for fem ulike adjuvante behandlinger i den helseøkonomiske modellen: intervensjonen abemaciclib og de fire ulike behandlers valg av endokrinterapi (ET) som pasientene kunne få i tillegg til abemaciclib eller i komparatorarmen (tamoksifen, letrozol, anastrozol, eller eksemestan). Legemiddelkostnader for abemaciclib og endokrinterapi i modellen er beregnet basert på dosering og behandlingstid i MonarchE, se kapittel 3.2 og 3.3. Legemiddelprisene per pakke/enhet i Eli Lillys basecase er basert på apotekets maksimale utsalgspris (AUP) uten merverdiavgift (Tabell 24).

Tabell 24. Legemiddelpriser inkludert i modellen. Maksimal AUP uten mva. NOK (Kilde: Eli Lilly)

Treatment	Dose per tablet or vial	Units per package	Cost per package (NOK)	Source
Abemaciclib	150 mg	56	kr 33,999.12	NoMA Medicine Database 2021
Anastrozol	1 mg	30	kr 1,582.24	NoMA Medicine Database 2021
Eksemestan	25 mg	30	kr 906.96	NoMA Medicine Database 2021
Letrozol	2.5 mg	30	kr 421.20	NoMA Medicine Database 2021
Tamoxifen	20 mg	100	kr 794.00	NoMA Medicine Database 2021

Behandlingsvarighet for alle legemidlene er framskrevet etter observert TTD fra MonarchE-studien. I modellen har behandling med abemaciclib en behandlingsstopp etter to år og behandling med endokrinterapi har en behandlingsstopp etter fem år. Doseintensitet er 100 % for alle legemidlene.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelkostnadene er avhengig av andelen som mottar de ulike legemidlene. Fordelingen av de ulike endokrinterapiene i både intervensjon- og komparatorarmen er listet opp i Tabell 5 i kapittel 3.3.

Legemiddelverkets hovedanalyse legger til grunn fordeling i Tabell 5. Andelen pasienter som vil få tamoksifen er antatt lav i norsk klinisk praksis (gjennomsnittsalder for denne populasjonen er ca 60 år) og

er derfor satt til null av praktiske årsaker. På grunn av generisk konkurranse på tamoksifen har dette ingen innvirkning på kostander og dermed resultat av den helseøkonomiske analysen.

4.1.6.2 Behandlingskostnader ved tilbakefall

Innsendt dokumentasjon

Ikke-metastatisk tilbakefall

Ved annen primær neoplasi tilordnes pasientene kun kostnader i forbindelse med diagnose. Eli Lilly antar at det koster 4 651,48 kr (DRG Code: 930A (Poliklinisk konsultasjon vedr ondartet svulst i bryst)). Ved lokoregionalt/kontralateralt tilbakefall får pasientene adjuvant endokrinterapi inntil 12 måneder. Fordelingen av de ulike endokrinterapiene gitt ved ikke-metastatisk tilbakefall brukt i Eli Lillys basecase er den samme som for IDFS og er listet opp i Tabell 7.

Metastatisk tilbakefall

Se Legemiddelverkets vurdering, kapittel 4.1.3 for begrunnelse for å ekskludere metastatisk tilbakefall stadiet. Se Appendiks 1 for informasjon om kostnader.

Legemiddelverkets vurdering

Ikke-metastatisk tilbakefall

Legemiddelverket bemerket at måten legemiddelkostnader ved ikke-metastatisk tilbakefall var modellert på ikke tok hensyn til antall ganger hvert legemiddel er administrert per syklus. Feilen ble meldt til Eli Lilly som leverte en oppdatert modell der kostnader for kontralateralt tilbakefall (men ikke lokoregionalt tilbakefall) tok hensyn til antall administrasjoner per syklus. Legemiddelverket rettet feilen for lokoregionalt tilbakefall.

Behandling av lokoregionale tilbakefall innbefatter kirurgi, stråleterapi og/eller systemisk terapi (1). Hvis tilbakefall oppstår under adjuvant endokrin behandling er det aktuelt å endre type endokrinterapi. Ifølge en medisinsk fagekspert, er det forskjeller mellom fordeling av endokrinterapi brukt etter ikke-metastatisk tilbakefall i norsk klinisk praksis og i den innsendte modellen: anastrozol og tamoksifen er ikke brukt i norsk klinisk praksis, mens fulvestrant er brukt. Anbefalt dose av fulvestrant er 500 mg med én måneds intervall, med ytterligere 500 mg gitt to uker etter første dose. Legemiddelverkets hovedanalyse legger til grunn fordelingen av endokrinterapi etter ikke-metastatisk tilbakefall som tilsvarer norsk klinisk praksis som angitt i Tabell 25.

Tabell 25. Fordeling av endokrin terapi ved ikke-metastatisk tilbakefall i norsk klinisk praksis (kilde: medisinsk fagekspert)

Behandling	Andel i norsk klinisk praksis
Letrozol	20%
Anastrozol	0%
Tamoksifen	0%
Eksemestan	40%
Fulvestrant	40%

Videre oppdaterer Legemiddelverket legemiddelpris for fulvestrant, som gjelder per desember 2022, til 4 149,28 kr (eksklusiv mva.) for hver pakke med 2x 250 mg/5 ml.

4.1.6.3 Administrasjonskostnader

Innsendt dokumentasjon

Det er inkludert administrasjonskostnader knyttet til intravenøs og subkutan infusjon av behandling ved metastatisk tilbakefall. Administrasjonskostnader er ikke inkludert for adjuvant behandling siden legemidlene administreres oralt.

Tabell 26. Administrasjonskostnader ved metastatisk tilbakefall (Kilde: Eli Lilly)

Method of administration	Cost (NOK)	Standard error	Source
IV	3,126.25 kr	312.62 kr	Enhetskostnadsdatabase 2018, inflated to 2021 prices
SC	230.29 kr	23.03 kr	Enhetskostnadsdatabase 2018, inflated to 2021 prices
Oral	0.00 kr	0.00 kr	Assumption that no administration costs apply

Abbreviations: IV: intravenous; SC: subcutaneous.

Legemiddelverkets vurdering

Ettersom fulvestrant er administrert subkutan som adjuvant behandling til noen pasienter som får ikke-metastatisk tilbakefall, har Legemiddelverket inkludert administrasjonskostnader knyttet til fulvestrant i hovedanalysen. I tillegg har Legemiddelverket oppdatert enhetskostnaden på subkutan administrasjon som gjelder per desember 2022, basert på enhetskostnadsdatabasen til Legemiddelverket (37).

Administrasjonskostnader knyttet til behandling ved metastatisk tilbakefall er ikke inkludert i Legemiddelverkets hovedanalyse.

4.1.6.4 Kostnader knyttet til helsestadiene

Innsendt dokumentasjon

Ressursbruk forbundet med oppfølging av pasientene og sykdommen er avhengig av i hvilken helsetilstand pasientene befinner seg i. Antatt forbruk av ulike helsetjenester i IDFS, ikke-metastatisk tilbakefall og remisjon er basert på informasjon fra medisinske fageksperter som Eli Lilly har vært i kontakt med. Antatt forbruk av ulike helsetjenester ved metastatisk tilbakefall er basert på Monarch2-studien (ET-resistent) og Monarch3-studien (ET-sensitiv).

IDFS

Tabell 27 oppsummerer ressursbruk per syklus i IDFS og enhetskostnader og kildene de er hentet fra.

Tabell 27. Kostnader knyttet til oppfølging og monitorering av sykdommen som er inkludert i IDFS i den helseøkonomiske modellen. Frekvens per syklus (28 dager) (Kilde: Eli Lilly)

Resource use	Unit cost (NOK)	Source	Frequency per model cycle		Source
			Year 1–4	Year >4	
GP visit	kr 326.27	Lovdata, Consultation Table; Tariff: 2ad. Cost multiplied by 2 to reflect resource use. Inflated to 2021 price using KPI index	0.08	0.08	Clinical consultation
Mammogram	kr 157.02	Lovdata. Radiologiske prosedyrer som gir rett til refusjon 2021. SHA0AA (RG3)	0.08	0.08	Clinical consultation
Oncologist visit, first	Kr 1,868.76	DRG Code: 930A (Poliklinisk konsultasjon vedr ondartet svulst i bryst) x Kostnadsvekt: 0.04 (Weight) x 46719 kr (Enhetspris)	0.04	0.03	Clinical consultation

Abbreviations: GP: General Practitioner; IDFS: invasive disease-free survival; KPI: konsumprisindex.

Modellen inkluderer også behandlingsspesifikke kostnader som vist i Tabell 28. Disse gjelder ekstra onkologoppfølging de første 2 årene for abemaciclib-armen og kostnader knyttet til sykehusinnleggelse per arm basert på MonarchE-studien.

Tabell 28. Frekvens av behandlingsspesifikk ressursbruk per syklus og enhetskostnader brukt i Eli Lillys basecase (Kilde: Eli Lilly)

	Abemaciclib + ET arm		ET arm		Unit cost (NOK)	Source for unit cost
	0 – 2 years	2 – 5 years	0 – 2 years	2 – 5 years		
Oncologist visit, follow-up	0,15	0	0	0	1 868,76 kr	DRG Code: 930A (Poliklinisk konsultasjon vedr ondartet svulst i bryst) x Kostnadsvekt: 0.04 (Weight) x 46719 kr (Enhetspris)
Hospitalisation	0,00669	0,00415	0,00415	0,00415	19 545,43 kr	Liggedøgn - Generelt (Enhetskostnader V1 2020), inflated to 2021 prices using KPI

Ikke-metastatisk tilbakefall

Tabell 29 oppsummerer ressursbruk ved ikke-metastatisk tilbakefall. Enhetskostnader som er knyttet til ressursbruk er oppsummert i Tabell 30. Eli Lilly antar at neoadjuvant endokrin terapi i ikke-metastatisk tilbakefall har den samme fordelingen som endokrinterapi gitt i IDFS. I tillegg er kostnader knyttet til sykehusinnleggelse også inkludert for denne helsetilstanden (0,00415 ganger per syklus opptil 5 år).

Tabell 29. Kostnader knyttet til oppfølging og monitorering av sykdommen som er inkludert i ikke-metastatisk tilbakefall i den helseøkonomiske modellen (Kilde: Eli Lilly)

Treatment	Proportion of patients	Source
Mammogram	100%	Clinical feedback and Norwegian Breast Cancer Guidelines
CT scan (thorax and abdomen)	100%	
Surgery	85%	
Mastectomy ^a	17%	
Breast-conserving surgery ^a	68%	
Neoadjuvant endocrine therapy	30%	
Pseudoadjuvant endocrine therapy	100%	
Multidisciplinary team meeting	100%	

^a Clinical feedback received was that 85% of patients would receive surgery, of whom around 20% will have a full mastectomy and 80% will have breast-conserving surgery. ^b Pseudoadjuvant therapy is defined as adjuvant endocrine therapy received in the non-metastatic recurrence setting. **Abbreviations:** CT: computerised tomography.

Tabell 30. Enhetskostnader knyttet til ressursbruk i ikke-metastatisk tilbakefall (Kilde: Eli Lilly)

Treatment type	Unit cost	Source
Mammogram	157.02 kr	Lovdata. Radiologiske prosedyrer som gir rett til refusjon 2021. SHA0AA (RG3)
CT scan (thorax and abdomen)	844.24 kr	Lovdata. Radiologiske prosedyrer som gir rett til refusjon 2021. SSW0AD (CT3). Multiplied by 2.
Mastectomy	131046.80 kr	Mastektomi med rekonstruksjon av bryst v/ondartet svulst. DRG code: 502, Kostnadsvekt: 2.805
Breast-conserving surgery	28,265.00 kr	Subtotal mastektomi ved ondartet svulst, dagkirurgisk behandling. DRG code: 2600, Kostnadsvekt 0.605
Multidisciplinary team meeting	4,651.48 kr	DRG Code: 930A (Poliklinisk konsultasjon vedr ondartet svulst i bryst) x Kostnadsvekt: 0.04 (Weight) x 46719 kr (Enhetspris)
Neoadjuvant endocrine therapy	459.50 kr	Legemiddelsøk - Legemiddelverket (legemiddelsok.no), divided by 1.25 to remove VAT

Abbreviations: CT: computerised tomography.

Remisjon

Tabell 31 oppsummerer ressursbruk per syklus og enhetskostnader som er knyttet til oppfølging og monitorering i remisjon og kildene de er hentet fra.

Tabell 31. Kostnader knyttet til oppfølging og monitorering av sykdommen som er inkludert i remisjon i den helseøkonomiske modellen. Frekvens per syklus (28 dager) (Kilde: Eli Lilly)

Resource use	Unit cost (NOK)	Reference	Frequency per model cycle	Source
Follow up visit to oncologist	1,868.76 kr	DRG Code: 930A (Poliklinisk konsultasjon vedr ondartet svulst i bryst) x Kostnadsvekt: 0.04 (Weight) x 46719 kr (Enhetspris)	0.08	Clinical feedback
Follow up visit to surgeon	1,868.76 kr	DRG Code: 930A (Poliklinisk konsultasjon vedr ondartet svulst i bryst) x Kostnadsvekt: 0.04 (Weight) x 46719 kr (Enhetspris)	0.08	Clinical feedback
GP visits	326.27 kr	Lovdata, Consultation Table; Tariff: 2ad. Cost multiplied by 2 to reflect resource use. Inflated to 2021 price using KPI index	0.08	Clinical feedback
Mammography	157.02 kr	Lovdata. Radiologiske prosedyrer som gir rett til refusjon 2021. SHA0AA (RG3)	0.08	Clinician feedback

Abbreviations: ECHO: echocardiogram; GP: general practitioner; KPI: konsumentprisindex.

Metastatisk tilbakefall

I metastatisk tilbakefall har Eli Lilly estimert totalkostnader ved å beregne kostnader knyttet til ressursbruk justert for gjennomsnittlig behandlingsvarighet. Frekvens og andel pasienter vises i Tabell 44 for ET-resistent tilbakefall og i Tabell 45 for ET-sensitiv tilbakefall i Appendiks 1 Figurer og tabeller for metastatisk tilbakefall. Enhetskostnader som er knyttet til ressursbruk i metastatisk tilbakefall er oppsummert i Tabell 46 i Appendiks 1 Figurer og tabeller for metastatisk tilbakefall.

Legemiddelverkets vurdering

IDFS

Ifølge en medisinsk fagekspert Legemiddelverket har vært i kontakt med, er besøk hos fastlegen ikke en del av oppfølgingen. Derfor har Legemiddelverket fjernet fastlegeoppfølging fra modellen. Videre har medisinsk fagekspert spilt inn at oppfølging hos onkolog er hyppigere under behandling med abemaciclib enn under behandling med endokrinterapi (for abemaciclib: ca. hver 14. dag i begynnelsen og deretter 1 gang per måned [i gjennomsnitt ca. hver fjerde uke i to år], og for endokrinterapi: én gang per år). Legemiddelverket har forsøkt å modellere ressursbruk basert på denne forskjellen. Legemiddelverket endrer frekvensen av onkologoppfølging for intervensjonsarmen til 1 gang per syklus opptil år 2, og 0,08 ganger per syklus etter år 2.

Ikke-metastatisk tilbakefall

Ifølge en medisinsk fagekspert Legemiddelverket har vært i kontakt med er det ikke aktuelt med mammografi ved ikke-metastatisk tilbakefall fordi alle pasientene tar CT-scan. Videre har medisinsk fagekspert spilt inn at mastektomi gjelder for 70 % av pasientene og brystbevarende kirurgi gjelder for 30 % av pasientene. Legemiddelverket endret derfor andelen pasienter i modellen som får mammografi (0 %), CT scan (100 %), mastektomi (70 %) og brystbevarende kirurgi (15 %) slik at de samsvarer med innspillene fra norsk klinisk praksis.

Eli Lilly har ikke inkludert kostnader for neoadjuvant og adjuvant kjemoterapi, skjelettscintigrafi, eller stråling etter lokalt tilbakefall. En medisinsk fagekspert har gitt innspill på at alle pasientene får

skjelettscintigrafi, og at 10-20 % av pasientene får neoadjuvant og adjuvant kjemoterapi og stråling. Legemiddelverket har ikke mer data på neoadjuvant og adjuvant kjemoterapi for den aktuelle pasientpopulasjonen, men har inkludert kostnader for skjelettscintigrafi og stråling i sin hovedanalyse. Kostnad for post-operativ stråling har blitt inkludert i modellene basert på vurderingen av neratinib og pertuzumab (16-18). Legemiddelverket har oppdatert kostnad for stråling til 1 728,60 (DRG 2021: 851K Poliklinisk ekstern strålebehandling ved brystkreft (kostnadsvekt 0,037) x (46 719 enhetspris)). Ettersom det ikke finnes en DRG-kode for bare skjelettscintigrafi, bruker Legemiddelverket enhetskostnad for MR-undersøkelse med kontrast fra en privat aktør (Unilabs), 3 590 kr.

Eli Lilly modellerte engangskostnader basert på forskjellen mellom antall pasienter med ikke-metastatisk tilbakefall i syklus t og antall pasienter med ikke-metastatisk tilbakefall i syklus t-1. Problemet er at ikke-metastatisk tilbakefall er en tunnel tilstand, og antall pasienter som går ut er høyere enn antall pasienter som går inn i noen sykluser. Det betyr at noen sykluser har negative kostnader på grunn av negativt antall nye pasienter som får ikke-metastatisk tilbakefall. Dette vil medføre en undervurdering av totale kostnader knyttet til monitorering. Legemiddelverket har derfor valgt å endre modellering av engangskostnader knyttet til monitorering til å bli basert på antall pasienter som flytter fra IDFS til ikke-metastatisk tilbakefall i hver syklus (ikke forskjellen mellom antall pasienter som befinner seg i ikke-metastatisk tilbakefall i syklus t og antall pasienter som befinner seg i ikke-metastatisk tilbakefall i syklus t-1).

Remisjon

Som i IDFS, er besøk hos fastlegen ikke en del av sykdommens oppfølging i remisjon ifølge medisinsk fagekspert, og Legemiddelverket fjerner derfor fastlegeoppfølging i helsetilstanden remisjon. Legemiddelverket aksepterer frekvensen for resterende oppfølging/monitorering.

4.1.6.5 Bivirkningskostnader

Innsendt dokumentasjon

Det er inkludert kostnader ved behandling av bivirkninger av grad 3 og 4 som ble rapportert i MonarchE-studien. De totale kostnadene ved behandling av bivirkninger er modellert som en engangskostnad. For bivirkningen diaré, er kostnader ved behandling av bivirkninger av grad 1 og 2 inkludert i en scenarioanalyse, men ikke i Eli Lillys basecase.

Tabell 32 viser enhetskostnader for behandling av de ulike bivirkningene.

Tabell 32. Bivirkningskostnader brukt i Eli Lilly sin modell (Kilde: Eli Lilly)

AE	2021 unit cost (NOK)	Source
Grade III/IV AEs		
Neutropenia	42,327.41 kr	DRG Code :399 (Retikuloendoteliale og immunologiske sykd ITAD u/bk), DRG weight (0.906) x Unit price (46,719)
Leukopenia	55,875.92 kr	DRG Code: 398 (Retikuloendoteliale og immunologiske sykd ITAD m/bk), DRG weight (1.196) x Unit price (46,719)
Diarrhoea	2,149.07 kr	DRG Code: 904C (Poliklinisk konsultasjon vedr svulst i lunger, bronkier eller mediastinum), DRG weight (0.046) x Unit price (46,719)
Lymphopenia	2,709.70 kr	DRG Code: 917A (Pol kons vedr lymfom, leukemi, myelomatose og visse andre benmargssykdommer), DRG weight (0.058) x Unit price (46,719)
Fatigue	43,401.95 kr	DRG Code: 463 (Symptomer og funn m/bk), DRG weight (0.929) x Unit price (46,719)
Aspartate aminotransferase increase	2,149.07 kr	DRG Code:904C (Poliklinisk konsultasjon vedr svulst i lunger, bronkier eller mediastinum), DRG weight (0.046) x Unit price (46,719)
Alanine aminotransferase increase	2,149.07 kr	DRG Code:904C (Poliklinisk konsultasjon vedr svulst i lunger, bronkier eller mediastinum), DRG weight (0.046) x Unit price (46,719)
Thrombocytopenia	23,391.26 kr	DRG Code: 397 (37%) and 981x (63%): 0.37[DRG weight (1.071) x unit price (46,719)]*0.63[DRG weight (0.173)x unit price (46,719)]
Anaemia	2,971.33 kr	DRG Code: 816R(20%) and 917Ax (80%) :0.20[DRG weight (0.086) x unit price (46,719)]*0.80[DRG weight (0.058)x unit price (46,719)]
Abdominal pain	7,381.60 kr	DRG Code: DRG 980D (ØH-relaterte tilstander i nedre luftveier uten overnatting), DRG Weight (0.158) x Unit price (46,719)
Venous thromboembolic event	23,391.26 kr	DRG Code: 397 (37%) and 981x (63%): 0.37[DRG weight (1.071) x unit price (46,719)]*0.63[DRG weight (0.173)x unit price (46,719)]
Dyspnoea	24 200.44 kr	2021 DRG Code:100 (Funn og symptomer fra åndedretsorganer u/bk), DRG weight (0.518) x Unit price (46,719)
Hyperglycemia	1 868.76 kr	2021 DRG Code:930a(Poliklinisk konsultasjon vedr ondartet svulst i bryst), DRG weight (0.040) x Unit price (46,719)
Stomatitis	71 433.35 kr	2021 DRG Code:423 (Sykdommer i HDG 18 ITAD), DRG weight (1.529) x Unit price (46,719)
Hypertension	27 237.18 kr	2021 DRG Code: 134 (Hypertensjon), DRG weight (0.583) x Unit price (46,719)
Nausea	8 035.67 kr	2021 DRG Code: 980U (Skader, forgiftninger og utilsiktede medikamentvirkninger uten overnatting), DRG weight (0.172) x Unit price (46,719)

Abbreviations: HRG: healthcare resource group; IV: intravenous.

Kostnader for håndtering av bivirkninger ved behandling av metastatisk tilbakefall er også lagt inn i modellen. Tabell 47 og Tabell 48 i Appendiks 1 viser bivirkningene av grad 3 og 4 som Eli Lilly har inkludert i ET-resistent og ET-sensitiv tilbakefall.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at det er en svakhet at diaré av grad I og II ikke er inkludert i Eli Lillys basecase, ettersom dette også vil være forbundet med betydelig økt ressursbruk (se kap. 3.4.2). Derfor inkluderer

Legemiddelverket kostnader knyttet til diaré grad I/II i sin hovedanalyse og oppdaterer enhetskostnader knyttet til diaré grad III/IV basert på metodevurderingen av neratinib (ID2017_034) (se Tabell 33).

Tabell 33. Bivirkningskostnader knyttet til diaré grad I-IV brukt i Legemiddelverkets hovedanalyse

Bivirkning	Enhetskostnad	Kilde
Diaré grad I/II	8 035,67 kr	2021 DRG kode: 980U (Skader, forgiftninger og utilsiktede medikamentvirkninger uten overnatting), DRG vekt (0,172) x Enhetspris (46 719)
Diaré grad III/IV	28 031,40 kr	2021 DRG kode: 453B (Komplikasjoner ved annen behandling u/bk), DRG vekt (0,600) x Enhetspris (46 719)

4.1.6.6 Kostnad ved livets slutfase

Innsendt dokumentasjon

Ved overgang til stadiet død modelleres det en engangskostnad knyttet til terminalbehandling og pleie (livets slutfase). Kostnader ved livets slutfase er også tilordnet alle pasienter som går til annen primær og metastatisk stadie. Enhetskostnaden på 64 098,47 NOK er basert på Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har oppdatert enhetskostnaden knyttet til livets slutfase som gjelder per desember 2022, basert på enhetskostnadsdatabasen til Legemiddelverket.

Gitt at metastatisk tilbakefall er fjernet i Legemiddelverkets hovedanalyse, blir kostnader knyttet til livets slutfase for metastatisk tilbakefall ekskludert fra modellen. I tillegg mener Legemiddelverket at det ikke er rimelig å inkludere kostnader ved livets slutfase for pasienter som får annen primær neoplas, ettersom de får en annen type kreft og går ut av modellen. Derfor ekskluderer Legemiddelverket kostnader ved livets slutfase for annen primær neoplas fra sin hovedanalyse.

4.1.6.7 Kostnader knyttet til transport

Innsendt dokumentasjon

Modellen inkluderer kostnader for transport til sykehus. Frekvens per syklus er basert på klinikerinnspill og er satt til 0,5 for alle helsetilstandene i modellen. Enhetskostnaden for en tur-retur reise på 1 214,04 kr er basert på Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har fått innspill fra en medisinsk fageksperter om at pasienter med ikke-metastatisk tilbakefall har minimum seks konsultasjoner på sykehus i løpet av ett år. Det tilsvarer ca. 0,5 konsultasjoner per syklus. Legemiddelverket gjør ingen endringer når det gjelder frekvens per syklus i de ulike helsetilstandene, men har oppdatert transportkostnaden til 1 502 kr for hver tur-retur som gjelder per 21. desember 2022.

4.2 Resultater

4.2.1 Firmaets basecase analyse

Resultater fra Eli Lillys basecase er vist i tabellen under. Analysen er med dagens maksimalpris (maksimal AUP uten mva.) for legemidlene.

Tabell 34. *Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.*

	Abemaciclib + ET	ET	Differanse
Totale kostnader	1 023 605	360 488	663 117
Totale QALYs	10,240	9,311	0,929
Totale leveår ¹	25,062	22,281	2,781
Merkostnad per vunnet QALY			713 820
Merkostnad per vunnet leveår			238 482

¹Udiskontert

4.2.2 Legemiddelverkets hovedanalyse

Basert på Legemiddelverkets kritiske vurderinger i kapitlene over har Legemiddelverket gjort en egen hovedanalyse. Legemiddelverket har endret følgende forutsetninger i basecase analysen til leverandøren:

- Startalderen til pasientgruppen i modellen er endret fra 52,2 år til 60 år
- Tidshorisonten er endret fra 49 år til 41 år
- Helsetilstanden metastatisk tilbakefall er fjernet fra modellen
- Varighet av abemaciclib behandlingseffekt på IDFS er endret fra varighet av effekt i 8 år med gradvis reduksjon til år 28 til varighet av effekt i 4 år med gradvis reduksjon til år 8.
- Framskrivning av IDFS endret fra loglogistisk med antagelse om PH til individuell parametrisering med lognormal kurve i begge armene.
- Framskrivning av behandlingsvarighet (TTD) for endokrinterapi endret fra Weibull til spline hasard med to knuter i begge armer.
- Framskrivning av OS uten metastatisk tilbakefall er endret fra å modellere separat for hver arm til sammenslått for begge armene.
- Fjernet overgangssannsynlighet fra remisjon til metastatisk tilbakefall
- Leveår var i Eli Lilly sin basecase udiskonterte, dette er endret til diskonterte leveår
- Endret fordeling av endokrinterapi i komparatorarm i IDFS basert på innspill fra medisinsk fagekspert
- Endret fordeling av endokrinterapi i ikke-metastatisk tilbakefall basert på innspill fra medisinsk fagekspert
- Endret nyttetap og bivirkningsvarighet for diaré grad III/IV (fra 0,006 og 8 dager til 0,103 og 42 dager)
- Nyttetap for diaré grad I/II er inkludert
- Endret nyttetap og bivirkningsvarighet for fatigue (fra 0,029 og 12,70 dager til 0,115 og 42 dager)
- Endret fordeling av type ikke-metastatisk tilbakefall
- Endret frekvensen av fastlege besøk og onkolog besøk per syklus for IDFS

- Endret ressursbruk knyttet til oppfølging og monitorering i ikke-metastatisk tilbakefall
- Fjernet fastlege besøk i remisjon
- Feil ved legemiddelkostnader for ikke-metastatisk tilbakefall er rettet
- Inkludert legemiddel- og administrasjonskostnader for fulvestrant i ikke-metastatisk tilbakefall
- Kostnader til fulvestrant er oppdatert til gjeldende pris per desember 2022
- Kostnader knyttet til behandling av diaré grad I/II er inkludert
- Endret kostnader knyttet til behandling av diaré grad III/IV fra 2 149,07 kr til 28 031,40 kr
- Kostnader ved livets slutfase er oppdatert basert på enhetskostnadsdatabasen
- Fjernet kostnad ved livets slutfase for annen primær neoplasi
- Oppdatert kostnader knyttet til transport basert på enhetskostnadsdatabasen
- Endret modellering av engangskostnader i ikke-metastatisk setting (fra å bruke forskjellen mellom antall pasienter som befinner seg i ikke-metastatisk tilbakefall i syklus t og syklus t-1 til å bruke antall pasienter som forflytter seg fra IDFS til ikke-metastatisk setting)

I tabellen under presenteres effekten av de ulike endringene Legemiddelverket har gjort. Effekten av de ulike endringene presenteres enkeltvis, ikke aggregert.

Tabell 35. Endringer i forutsetninger med innvirkning på IKER.

	Eli Lilly – Basecase	Legemiddelverket - hovedanalyse	Begrunnelse	Endring i IKER fra Eli Lillys analyse Ved maksimal AUP uten mva.
Startalderen	52,2 år	60 år	Kapittel 3.1	Ca. +56 000
Tidshorisonen	49 år	41 år	Kapittel 4.1.1	Ca. +23 000
ET fordeling for IDFS	letrozol 37,5 %, anastrozol 21,9 %, tamoksifen 32,5 %, eksemestan 8,1 %	letrozol 90 %, anastrozol 0%, tamoksifen 0% ⁵ , eksemestan 10%	Kapittel 3.3	Ca. -20
ET fordeling for ikke-metastatisk tilbakefall	letrozol 37,5 %, anastrozol 21,9 %, tamoksifen 32,5 %, eksemestan 8,1 %	letrozol 20 %, anastrozol 0 %, tamoksifen 0 %, eksemestan 40 %, fulvestrant 40%	Kapittel 4.1.6	Ca. +130
Administrasjonskostnader	0 for ikke-metastatisk tilbakefall	234 kr for fulvestrant ved ikke-metastatisk tilbakefall	Kapittel 4.1.6	Ca. +130
Metastatisk tilbakefall helsetilstand	inkludert	ekskludert	Kapittel 4.1.3	Ca. + 11 000
Varighet av behandlingseffekt på IDFS	behandlingseffekten for abemaciclib varer i 8 år og avtar til år 28	behandlingseffekten for abemaciclib varer i 4 år og avtar til år 8	Kapittel 4.1.2	Ca. + 374 000
IDFS parametrisering	felles parametrisering og loglogistisk for begge armer	individuell parametrisering, lognormal for begge armer	Kapittel 4.1.2	Ca. - 136 000
TTD parametrisering	Weibull for begge armer	hasard splinemodell med 2 knuter for begge armer	Kapittel 4.1.2	Ca. + 1 000
OS kurve	overlevelse for abemaciclib+ET ≠ overlevelse for ET	overlevelse for abemaciclib+ET = overlevelse for ET	Kapittel 4.1.2	Ca. - 270

⁵ Se tabell 5 i 3.3 og kapittel 4.1.6 for forklaring til fordeling.

Oppdatert legemiddelkostnad for fulvestrant	5 142,72 kr (eks. mva.) per pakke med 1x 250 mg/5 ml	4 149,28 kr (eks. mva) per pakke med 2x 250 mg/5 ml	Kapittel 4.1.6	Ca. + 8 000	
Kostnader knyttet til diaré grad I/II	Ikke inkludert	8 035,67 kr	Kapittel 4.1.6	Ca. + 6 000	
Kostnader knyttet til diaré grad III/IV	2 149,07 kr	28 031,40 kr	Kapittel 4.1.6	Ca. + 2 000	
Kostnad ved livets slutfase	64 098,47 kr	64 218,67 kr	Kapittel 4.1.6	-7	
Kostnad ved livets slutfase for annen primær neoplas	Inkludert	ekskludert	Kapittel 4.1.6	Ca. – 60	
Nyttetap og bivirkningsvarighet for diaré grad III/IV	0,006 og 8 dager	0,103 og 42 dager	Kapittel 3.4.3	Ca. + 700	
Nyttetap og bivirkningsvarighet for diaré grad I/II	Ikke inkludert	0,060 og 42 dager	Kapittel 3.4.3	Ca. + 4 000	
Nyttetap og bivirkningsvarighet for fatigue	0,029 og 12,70 dager	0,115 og 42 dager	Kapittel 3.4.3	Ca. + 260	
Fordeling av type ikke-metastatisk tilbakefall		abemaciclib + ET	ET	Kapittel 4.1.3	Ca. + 60 000
	(Loco)regional	58,4 %	58,5 %		
	Contralateral	14,2 %	14,0 %		
	Second Primary	27,5 %	27,5 %		
		abemaciclib + ET	ET		
	(Loco)regional	55,0 %	61,0 %		
	Contralateral	13,3 %	14,6 %		
	Second Primary	31,7 %	24,4 %		
Oppfølging og monitorering IDFS	0,08 fastlege besøk; 0,04 onkolog besøk per syklus i år 1-4 og 0,03 i år >4	0 fastlege besøk; onkolog besøk ET-arm: 0,08 per syklus, onkolog besøk ABE-arm: 1 per syklus til år 2, 0,08 per syklus i år >2	Kapittel 4.1.6	Ca. + 32 000	
Ressursbruk ikke-metastatisk tilbakefall	mammografi 100 %, mastektomi 17 %, brystbevarende kirurgi 68 %, skjellestscintigrafi ikke inkludert, stråling ikke inkludert	mammografi 0 %, mastektomi 70 %, brystbevarende kirurgi 15 %, skjellestscintigrafi 100 %, stråling 15 %	Kapittel 4.1.6	Ca. + 30	
Oppfølging og monitorering i remisjon	0,08 fastlege besøk	0 fastlege besøk	Kapittel 4.1.6	-1	
Overgangs-sannsynlighet fra remisjon til metastatisk tilbakefall	0,00760	0	Kapittel 4.1.3	Ca. + 30 000	
Kostnader knyttet til transport	1 214,04 kr	1 502 kr	Kapittel 4.1.6	Ca. + 3 000	
Modellering av kostnader i ikke-metastatisk tilbakefall	engangskostnader basert på forskjellen mellom antall pasienter med ikke-metastatisk tilbakefall i syklus t og syklus t-1	engangskostnader basert på antall pasienter som flytter fra IDFS til ikke-metastatisk tilbakefall i hver syklus	Kapittel 4.1.6	Ca. + 100	

Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse er vist i tabellene under med legemiddelpriser basert på henholdsvis maksimal AUP uten mva. og LIS AUP uten mva.

Tabell 36. *Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.*

	abemaciclib + ET	ET	Differanse
Totale kostnader (NOK)	987 697	207 268	780 429
Totale QALYs	9,984	9,386	0,598
Totale leveår	13,806	12,960	0,846
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			1 304 698
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			922 870

Tabell 37. *Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på LIS AUP og refusjonspris uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.*

	abemaciclib + ET	ET	Differanse
Totale kostnader (NOK)	■	■	■
Totale QALYs	9,984	9,386	0,598
Totale leveår	13,806	12,960	0,846
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			■
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			■

4.2.3 Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio

I Legemiddelverkets hovedanalyse er merkostnad for abemaciclib i kombinasjon med endokrinterapi sammenlignet med endokrinterapi alene:

- 1 300 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpriser (maksimal AUP uten mva.).
- 920 000 NOK per vunnet leveår med dagens legemiddelpriser (maksimal AUP uten mva.).
- ■ NOK per vunnet QALY med prisrabatt for abemaciclib (LIS-pris) og refusjonspris for ET.
- ■ NOK per vunnet leveår med prisrabatt for abemaciclib (LIS-pris) og refusjonspris for ET.

4.2.4 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Sensitivitetsanalyser

Eli Lilly har utført deterministiske sensitivitetsanalyser (DSA). Parameterne som har størst påvirkning på IKER i Eli Lilly sin basecase analyse er andel pasienter som forflytter seg til ikke-metastatisk tilbakefall i begge armer.

Scenarioanalyser

Legemiddelverket har også utforsket strukturell usikkerhet knyttet til Legemiddelverkets hovedanalyse ved å utføre scenarioanalyser. Disse er presentert i

Tabell 38 under.

Tabell 38. Scenarioanalyser på Legemiddelverkets hovedanalyse

	Parameter	Legemiddelverkets hovedanalyse	Scenario analyse	IKER (Maksimal AUP uten mva.) (+/- absolutt endring fra hovedanalysen)	IKER (LIS AUP uten mva.) (+/- absolutt endring fra hovedanalysen)
	Legemiddelverkets scenarioer	Se [4.2.2] for alle endringer	-	1 304 698	[REDACTED]
1	Varighet av behandlingseffekt på IDFS	behandlingseffekten for abemaciclib varer i 4 år og avtar til år 8	behandlingseffekten for abemaciclib varer i 4 år og avtar til år 28	873 616 (-431 082)	[REDACTED]
2	Varighet av behandlingseffekt på IDFS	behandlingseffekten for abemaciclib varer i 4 år og avtar til år 8	behandlingseffekten for abemaciclib varer i 4 år og stopper umiddelbart	1 743 913 (+439 215)	[REDACTED]
3	IDFS ekstrapolering	individuell parametrisering, lognormal for begge armer	individuell parametrisering og loglogistisk for begge armer	1 278 372 (-26 326)	[REDACTED]
4	Modellering av metastatisk tilbakefall	Ekskludert	Inkludert med Eli Lillys antagelser i basecase	1 239 208 (-65 490 kr)	[REDACTED]
5	Alder	60 år	52,2 år	1 235 196 (-69 502)	[REDACTED]

De endringene med størst innvirkning på IKER er varighet av treatment waning. Å endre waning-varighet mellom Eli Lillys antagelser og antagelser i Legemiddelverkets hovedanalyse (Scenario 1) endrer IKER med +/- ca. 430 000 NOK. Dette skyldes hovedsakelig at estimert helsegevinst endres med om lag 0,3 QALY ved endring av waning-varighet, mens kostnader er omtrent uendret, fordi pasienten mottar abemaciclib i maksimalt to år.

Legemiddelverket har valgt å ekskludere metastatisk tilbakefall på grunn av manglende transparens i denne modelleringen (se kapittel 4.1.3). Å inkludere dette stadiet gir en nedgang i IKER på ca. 65 000

NOK. Endringen skyldes en nedgang i inkrementelle kostnader på ca. 50 000 NOK, mens helsegevinsten er så å si uendret. Metastatisk kreft er ressurskrevende, og Legemiddelverket mener modelleringen på kostnadssiden ikke gjenspeiler klinisk praksis.

Parametrisering av IDFS har liten innvirkning på IKER, både kostnader og helsegevinst er tilnærmet uendret.

Endring av alder gir en nedgang IKER på i underkant av 70 000 NOK fordi inkrementell QALY gevinst øker og inkrementelle kostnader reduseres marginalt.

5 Budsjettkonsekvenser

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring basert på antagelsen om at metoden vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene og evt. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet er beregnet. En ser derfor på to scenarier:

- A) Metoden blir anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene – for indikasjonen denne rapporten dreier seg om
- B) Metoden blir ikke anbefalt for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene. For mer informasjon om forutsetningene som er lagt til grunn for budsjettberegningene, se Appendiks 3: Budsjettberegninger.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Verzenios (abemaciclib) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 198,6 millioner NOK (maksimal AUP inkludert mva.) i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

Dersom legemiddelpriser baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP og refusjonspriser inkludert mva.) blir budsjettkonsekvensene i det femte budsjettåret ca. ■■■ millioner NOK.

I tillegg kommer det økte kostnader knyttet til oppfølgingen av pasienter dersom abemaciclib innføres.

6 Oppsummering

Legemiddelverket har metodevurdert abemaciklib i kombinasjon med endokrinterapi til adjuvant behandling ved HR-positiv, HER2-negativ, lymfeknute-positiv tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall. Abemaciklib er tidligere metodevurdert til behandling av lokalavansert eller metastatisk HR-positiv HER2-negativ brystkreft.

Legemiddelverket har vurdert nytte:

Dokumentasjonen av effekt og sikkerhet som ligger til grunn for indikasjonsutvidelsen med abemaciklib er basert på den kliniske studien MonarchE som er en pågående, randomisert, åpen, global fase III studie. Innsendt klinisk dokumentasjon består av data fra kohort 1 (91 % av ITT; N=5120) som er den lisensierte populasjonen i Europa (13). Innsendt dokumentasjon hadde resultater fra 27,7 måneders median oppfølging og ved dette tidspunktet hadde 218 (8,5 %) pasienter i abemaciklib + ET armen hatt en IDFS hendelse mot 318 (12,4 %) pasienter i ET-armen.

En publisasjon fra desember 2022 presenterer resultater fra 42 måneders median oppfølging (14). Ved denne interimanalysen viste dataene at effekten av abemaciklib behandling vedvarer utover behandlingens lengde på to år, og ved 48 måneder har effektstørrelsen mellom de to armene økt til 6,9 % i favør av abemaciklib + ET-armen sammenlignet med ET-armen alene. Selv om 42 måneders median oppfølging i seg selv kan anses som relativt lang oppfølgingstid for en klinisk studie innenfor kreftområdet, består MonarchE av en pasientpopulasjon som har god prognose og de foreliggende overlevelseshendelsedataene fra studien anses derfor som svært umodne med ingen signifikant forskjell mellom armene. Firma har ikke oppdatert modellen sin med de siste studiedataene så framskriving og andre analyser er basert på data fra primæranalysen med median oppfølging på 27,7 måneder.

Legemiddelverket har brukt de oppdaterte dataene til å bekrefte varighet av effekt og ved vurdering av framskrivningskurver.

Diaré var den absolutt hyppigst rapporterte bivirkningen ved behandling med abemaciklib og ble observert i 83,5 % av pasientene behandlet med abemaciklib i kombinasjon med endokrinterapi vs. 8,6 % i endokrinterapi alene. Denne bivirkningen anses som så alvorlig at den kan føre til begrenset og seponert bruk av abemaciklib. Den medisinske fageksperten Legemiddelverket har vært i kontakt med anslår at omtrent 70 % av pasientene i norsk klinisk praksis får diaré, noe som betyr 4-8 uker med behov for ekstra ressurser i form av tettere oppfølging til man har korrigert doseringen eller avsluttet behandlingen med abemaciklib. Til forskjell så har pasienter med dagens standard adjuvant behandling svært lite behov for oppfølging. Legemiddelverket har derfor inkludert nyttetap knyttet til diaré grad I/II i hovedanalyse, samt forsøkt å reflektere den økte ressursbruken knyttet til bivirkningen diaré i den helseøkonomiske analysen.

Basert på bivirkningsprofilen vil det kunne medføre at det i hovedsak er de yngre pasientene med god allmenntilstand som tåler behandlingen og bivirkningene best og formodentlig vil denne pasientgruppen kanskje være mest aktuell for behandling med abemaciklib.

Legemiddelverkets analyse estimerer en helsegevinst på om lag 0,6 QALY ved behandling med abemaciklib i kombinasjon med endokrinterapi sammenliknet med endokrinterapi alene i denne pasientpopulasjonen. Alle parametre som er variert i scenarioanalysene, har innvirkning på IKER. De valgene med størst innvirkning på IKER er varighet av waning. Å endre waning-varighet mellom disse to antagelsene endrer IKER med +/- ca. 430 000 NOK. Det er ikke mulig å anslå når effekten starter å avta og med hvilken hastighet effekten avtar og eventuelt er borte, og både mer og mindre konservative

antagelser enn det Legemiddelverket har brukt i sin hovedanalyse kan være sannsynlig. Alternative antagelser er inkludert i sensitivitetsanalyser.

Kostnader knyttet til endring av varighet av effekten er omtrent uendret, fordi pasientene bør ta abemaciklib i to år eller inntil tilbakefall av sykdom eller uakseptabel toksisitet oppstår.

Legemiddelverket har valgt å ekskludere metastatisk tilbakefall på grunn av manglende transparens i denne modelleringen (se kapittel 4.1.3). Å inkludere dette stadiet gir en nedgang i IKER på ca. 65 000 NOK. Endringen skyldes en nedgang i inkrementelle kostnader på ca. 50 000 NOK, helsegevinsten er så å si uendret.

Parametrisering av IDFS har liten innvirkning på IKER, både kostnader og helsegevinst er tilnærmet uendret.

Legemiddelverket har vurdert ressursbruk:

Gjennomsnittlig totalkostnad for behandling med abemaciklib i kombinasjon med endokrinterapi er ca. 988 000 NOK per pasient (diskontert). Dette gir en gjennomsnittlig merkostnad på 780 000 NOK per pasient sammenlignet med endokrinterapi. I Legemiddelverkets hovedanalyse er IKER om lag 1,3 millioner NOK per QALY basert på maksimal AUP (uten mva.). IKER-basert på gjeldende LIS-priser er ca. [REDACTED] NOK. Det er hovedsakelig prisen for abemaciklib som driver de økte kostnadene forbundet med den nye behandlingen.

Legemiddelverket har vurdert alvorlighet:

HR-positiv, HER2-negativ, lymfeknute-positiv tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall er en alvorlig sykdom. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at HR-positiv, HER2-negativ, lymfeknute-positiv tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall for denne populasjonen behandlet med endokrinterapi alene har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 5 QALY.

Legemiddelverket har vurdert usikkerhet:

Overlevelseshdata er svært umodne og viser ingen signifikant forskjell mellom behandling med abemaciklib i kombinasjon med endokrinterapi sammenliknet med endokrinterapi alene. IDFS er ikke validert som surrogatendepunkt for overlevelse, og det er knyttet stor usikkerhet til om en positiv klinisk effekt målt som IDFS vil være overførbart til økt overlevelse. Det er også usikkert hvor lenge etter seponering av abemaciklib nytten av behandlingen vedvarer.

Å anslå når effekten starter å avta og med hvilken hastighet effekten avtar og eventuelt er borte, er ikke mulig. Legemiddelverket påpeker at det er forskjell på vedvarende effekt av behandlingen og vedvarende nytte av behandlingen. Med det menes at abemaciklib sin virkningsmekanisme ikke tilsier vedvarende effekt gjennom hele tidshorisonten, mens det per nå ikke heller er data som støtter vedvarende nytte gjennom hele tidshorisonten fordi OS data er umodne.

Den helseøkonomiske modellen var komplisert med mange helsestadier og med flere antagelser som ikke var transparente eller plausible. Modellen hadde også flere feil som har blitt rettet. Enkelte av endringene Legemiddelverket gjorde i modellen var ikke intuitive.

Som hovedprinsipp ønsker Legemiddelverket å konferere med flere medisinske fageksperter i denne type saker for å belyse norsk klinisk praksis på best mulig måte og med det etterstrebe objektive og robuste antagelser og vurderinger. Legemiddelverket gjør oppmerksom på at i denne metodevurderingen har helseforetakene rekruttert kun en medisinsk fagekspert, og Legemiddelverket anser dette som en usikkerhet inn i de kliniske vurderingene og i den helseøkonomiske analysen.

Legemiddelverket har vurdert budsjettvirkninger:

Med utgangspunkt i at det vil være cirka 220 pasienter årlig som er aktuelle for adjuvant behandling med abemaciclib, har Legemiddelverket estimert en total årlig budsjettkonsekvens for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett på om lag 198 millioner NOK inkludert mva. i det femte budsjettåret, basert på maksimal AUP inkludert mva. Dersom legemiddelprisene baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP inkl. mva.) blir de årlige budsjettkonsekvensene ca. ■■■ millioner NOK. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Statens legemiddelverk, 08-03-2023

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Beatriz Luís
Randi Krøntveit
Anne Jorunn Stokka
Ingrid Johanne Bettum

Referanser

1. Helsedirektoratet. Nasjonalt Handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft.
2. Kreftregisteret. Cancer in Norway 2021.
3. brystkreft Nkf. Årsrapport 2021: Resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for brystkreft.
4. Organization WH. Breast Cancer [Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>].
5. Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. N Engl J Med. 2017;377(19):1836-46.
6. Sheffield KM, Peachey JR, Method M, Grimes BR, Brown J, Saverno K, et al. A real-world US study of recurrence risks using combined clinicopathological features in HR-positive, HER2-negative early breast cancer. Future Oncol. 2022;18(21):2667-82.
7. Legemiddelverk S. Preparatomtale - Verzenios
8. SNL. Adjuvant kreftbehandling [Available from: https://sml.snl.no/adjuvant_kreftbehandling].
9. UpToDate. Managing the side effects of tamoxifen and aromatase inhibitors [Available from: https://www.uptodate.com/contents/managing-the-side-effects-of-tamoxifen-and-aromatase-inhibitors?search=aromatase%20inhibitors%20side%20effects&source=search_result&selectedTitle=2~144&usage_type=default&display_rank=1].
10. Legemiddelverk S. Preparatomtale Tamoxifen
11. Legemiddelverk S. Preparatomtale - Letrozol.
12. Legemiddelverk S. Preparatomtale - Exemestan.
13. Agency EM. Verzenios - European Public Assessment Report. 2022.
14. Johnston SRD, Toi M, O'Shaughnessy J, Rastogi P, Campone M, Neven P, et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2022.
15. Agency EM. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man.
16. Legemiddelverk S. Hurtig metodevurdering: Pertuzumab (Perjeta) i kombinasjon med trastuzumab og kjemoterapi til adjuvant behandling av tidlig HER-2 positiv brystkreft. 2017.
17. Legemiddelverk S. Hurtig metodevurdering: Trastuzumabemtansin (Kadcyla) i adjuvant monoterapibehandling av HER2-positiv, tidlig brystkreft hos pasienter med invasiv restsykdom i brystet og/eller lymfeknuter etter neoadjuvant taksanbasert og HER2-rettet behandling. 2020.
18. Legemiddelverk S. Hurtig Metodevurdering - Neratinib (Nerlynx) til forlenget adjuvant behandling av voksne pasienter i tidlig stadium av hormonreseptorpositiv HER2-overuttrykt/forsterket brystkreft, som fullførte adjuvant behandling med trastuzumab for mindre enn ett år siden. 2020.

19. Hudis CA, Barlow WE, Costantino JP, Gray RJ, Pritchard KI, Chapman JA, et al. Proposal for standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials: the STEEP system. *J Clin Oncol*. 2007;25(15):2127-32.
20. UK CR. Cancer grading [Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/what-is-cancer/cancer-grading>].
21. Harbeck N, Rastogi P, Shahir A, Johnston S, O'Shaughnessy J. Letter to the Editor for 'Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study'. *Ann Oncol*. 2022;33(2):227-8.
22. Wilson BE, Desnoyers A, Al-Showbaki L, Nadler MB, Amir E. A retrospective analysis of changes in distant and breast cancer related disease-free survival events in adjuvant breast cancer trials over time. *Sci Rep*. 2022;12(1):6352.
23. van Hout B, Janssen MF, Feng YS, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. *Value Health*. 2012;15(5):708-15.
24. Lidgren M, Wilking N, Jonsson B, Rehnberg C. Health related quality of life in different states of breast cancer. *Qual Life Res*. 2007;16(6):1073-81.
25. Excellence NifHaC. Fulvestrant for the treatment of locally advanced or metastatic breast cancer. Technology appraisal guidance [TA239]. 2011.
26. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer*. 2006;95(6):683-90.
27. Excellence NifHaC. Ribociclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor-positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer [TA496]. 2017.
28. Ara R, Brazier JE. Using health state utility values from the general population to approximate baselines in decision analytic models when condition-specific data are not available. *Value Health*. 2011;14(4):539-45.
29. Legemiddelverk S. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler. 2021.
30. Beusterien KM, Szabo SM, Kotapati S, Mukherjee J, Hoos A, Hersey P, et al. Societal preference values for advanced melanoma health states in the United Kingdom and Australia. *Br J Cancer*. 2009;101(3):387-9.
31. Cuzick J, Sestak I, Baum M, Buzdar A, Howell A, Dowsett M, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(12):1135-41.
32. Excellence NifHaC. Abemaciclib in combination with endocrine therapy for adjuvant treatment of hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive early breast cancer. Technology appraisal guidance [ID3857].
33. Excellence NifHaC. Trastuzumab emtansine for adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer
Technology appraisal guidance [TA632]. 2020.
34. Hamilton SN, Tyldesley S, Li D, Olson R, McBride M. Second malignancies after adjuvant radiation therapy for early stage breast cancer: is there increased risk with addition of regional radiation to local radiation? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;91(5):977-85.

35. Legemiddelverk S. Hurtig metodevurdering - Abemaciclib i kombinasjon med aromatasehemmer til behandling av hormonreseptor positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft. 2018.
36. Legemiddelverk S. Hurtig metodevurdering - Abemaciclib i kombinasjon med fulvestrant til behandling av hormonreseptor positiv, HER2- negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft. 2018.
37. Legemiddelverk S. Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase. 2022.
38. Legemiddelverket. Abemaciclib i kombinasjon med fulvestrant til behandling av hormonreseptor positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft (ID2018_135). Published date: 09 July 2020. Available at:
https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/V/Verzenios_%20brystkreft_2020.pdf. [Date accessed: 17 December 2021] [
39. 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 Figurer og tabeller for metastatisk tilbakefall

Ved metastatisk tilbakefall er det antatt at pasientene mottar medikamentell behandling avhengig av behandlingsarm. Eli Lilly har estimert total kostnader ved å beregne legemiddelkostnader justert for gjennomsnittlig behandlingsvarighet.

Ved endokrinresistent tilbakefall får pasientene fulvestrant, kapecitabin, eksemestran, eller CDK4/6 hemmer i kombinasjon med fulvestrant. Fordeling av behandling gitt i ET-resistent PFS er basert på medisinsk fagekspert. Eli Lilly var i kontakt med og er listet opp i Tabell 20. Videre, antar Eli Lilly at 89,97 % av pasientene får etterfølgende behandling basert på Monarch2-studien og at pasientene ikke rebehandles med det samme legemiddelet etter progresjon. Fordeling av etterfølgende behandling gitt etter progresjon (PPS) vises i Tabell 39. Legemiddelprisene per pakke/enhet brukt i endokrinresistent tilbakefall PFS er listet opp i Tabell 40.

Ved endokrinsensitivt tilbakefall får pasientene ikke-steroid aromatasehemmer, tamoksifen, fulvestrant, og CDK4/6 hemmer i kombinasjon med ikke-steroid aromatasehemmer. Fordeling av behandling gitt som 1. linje i endokrinsensitiv PFS1 er basert på innspill fra medisinsk fagekspert som Eli Lilly var i kontakt med og er listet opp i Tabell 21.

Videre antar Eli Lilly at pasientene får etterfølgende behandling i progresjonsfri tilstand (PFS2), og at 54 % av pasientene får etterfølgende behandling etter progresjon (PPS), basert på Monarch3-studien. Fordeling av etterfølgende behandling i PFS2 og PPS vises i Tabell 41 og Tabell 42. Behandlingsvarighet for hvert legemiddel i PPS var basert på litteraturen valgt fra et systematisk litteratursøk. Legemiddelprisene per pakke/enhet brukt i endokrinsensitivt tilbakefall er listet opp i Tabell 43.

Eli Lillys basecase inkluderer også kostnader knyttet til beste støttende behandling (BSC) for alle behandlingsarmer i metastatisk helsetilstand, som opioider, antiemetika eller antikvalmemidler, medisiner mot depresjon eller angst, kreftassosiert venøs tromboembolisk sykdom og vekstfaktorer. Eli Lilly antar at frekvens og andel pasienter som får BSC er like for begge armene.

Tabell 39. Fordeling av etterfølgende behandling ved ET-resistent tilbakefall etter progresjon (PPS)

First line treatment	Subsequent treatments								Source
	CAP	PAC	VNB	ERI	FUL	LTZ	EXE	CYC	
ABE-FUL	22.5%	22.5%	5.9%	7.0%	0.0%	8.1%	18.8%	5.2%	MONARCH2
RIBO-FUL	22.5%	22.5%	5.9%	7.0%	0.0%	8.1%	18.8%	5.2%	
PAL-FUL	22.5%	22.5%	5.9%	7.0%	0.0%	8.1%	18.8%	5.2%	
FUL	20.4%	20.4%	7.4%	5.6%	0.0%	10.2%	22.7%	3.2%	
CAP	0.0%	26.4%	9.6%	7.2%	0.0%	13.2%	29.4%	4.2%	
EXE	37.0%	0.0%	17.2%	0.0%	23.8%	0.0%	0.0%	11.9%	

Abbreviations: ABE: abemaciclib; BEV: bevacizumab; CAP: capecitabine; CYC: cyclophosphamide; ERI: eribulin; EVE: everolimus; EXE: exemestane; FUL: fulvestrant; LTZ: letrozole; PAC: paclitaxel; PPS: post-progression survival; TMX: tamoxifen; VNB: vinorelbine.

Tabell 40. Legemiddelpriser inkludert i modellen ved ET-resistent tilbakefall

Treatment	Drug	Dose per tablet or vial	Units per package	Cost per package (NOK)	Source
ABE-FUL	ABE	150 mg	56	33,999.12 kr	Eli Lilly Data on File
	FUL	250 mg	2	5,142.72 kr	Norwegian Drug Database 2021
PAL-FUL	PAL	125 mg	21	21,979.76 kr	Norwegian Drug Database 2021
	FUL	250 mg	2	5,142.72 kr	Norwegian Drug Database 2021
RIB-FUL	RIB	600 mg	21	14,148.40 kr	Norwegian Drug Database 2021
	FUL	250 mg	2	5,142.72 kr	Norwegian Drug Database 2021
FUL	FUL	250 mg	1	5,142.72 kr	Norwegian Drug Database 2021
CAP	CAP	150 mg	60	289.92 kr	Norwegian Drug Database 2021
EXE	EXE	25 mg	30	906.96 kr	Norwegian Drug Database 2021

Abbreviations: ABE: abemaciclib; ET: endocrine therapy; EXE: exemestane; FUL: fulvestrant; PAL: palbociclib; PFS: progression free survival; RIB: reboiler; TMX; tamoxifen.

Tabell 41. Fordeling av etterfølgende behandling ved ET-sensitiv tilbakefall i PFS2

First-line treatment	Subsequent treatments								Source
	FUL	ANAS	LTZ	EXE	TMX	EXE-EVE	CAP	PAC	
ABE-NSAI	11.7%	0.0%	0.0%	39.8%	19.9%	8.6%	13.3%	6.6%	MONARCH3
PAL-NSAI	11.7%	0.0%	0.0%	39.8%	19.9%	8.6%	13.3%	6.6%	
RIBO-NSAI	11.7%	0.0%	0.0%	39.8%	19.9%	8.6%	13.3%	6.6%	
NSAI	11.7%	0.0%	0.0%	39.8%	19.9%	8.6%	13.3%	6.6%	
TMX	9.7%	15.5%	13.5%	32.8%	0.0%	8.6%	13.3%	6.6%	
FUL	0.0%	14.5%	13.0%	28.7%	15.3%	8.6%	13.3%	6.6%	

Abbreviations: ABE: abemaciclib; ANAS: anastrozole; ET: endocrine therapy; CAP: capecitabine; EVE: everolimus; EXE: exemestane; FUL: fulvestrant; LTZ: letrozole; PAC: paclitaxel; PAL: palbociclib; PFS: progression free survival; RIBO: ribociclib; TMX: tamoxifen.

Tabell 42. Fordeling av etterfølgende behandling ved ET-sensitiv tilbakefall etter progresjon (PPS)

First-line treatment	Subsequent treatment						Source
	CAP	ERI	FUL	ANAS	EXE	TMX	
ABE-NSAI	24.8%	5.6%	10.1%	0.0%	6.2%	7.7%	NICE TA503
PAL-NSAI	24.8%	5.6%	10.1%	0.0%	6.2%	7.7%	
RIBO-NSAI	24.8%	5.6%	10.1%	0.0%	6.2%	7.7%	
NSAI	24.8%	5.6%	10.1%	0.0%	6.2%	7.7%	
TMX	24.8%	5.6%	12.0%	4.6%	7.4%	0.0%	
FUL	24.8%	5.6%	0.0%	6.2%	8.2%	9.6%	

Abbreviations: ABE: abemaciclib; ANAS: anastrozole; ET: endocrine therapy; CAP: capecitabine; DOC: docetaxel; ERI: eribulin; EVE: everolimus; EXE: exemestane; FUL: fulvestrant; PAC: paclitaxel; PAL: palbociclib; RIBO: ribociclib; TMX: tamoxifen.

Tabell 43. Legemiddelpriser inkludert i modellen ved ET-sensitiv tilbakefall

Treatment	Drug	Dose per tablet or vial	Units per package	Cost per package (NOK)	Source
First-line treatments in the ET-sensitive metastatic setting					
ABE-NSAI	ABE	150 mg	56	33,999.12 kr	Norwegian Drug Database 2021
	LTZ	2.5	28	421.20 kr	
	ANAS	1	98	1,582.24 kr	
PAL-NSAI	PAL	125	21	21,979.76 kr	
	LTZ	2.5	30	421.20 kr	
RIBO-NSAI	RIBO	200	21	14,148.40 kr	
	LTZ	2.5	28	421.20 kr	
NSAI	ANAS	1	98	1,582.24 kr	
	LTZ	2.5	28	421.20 kr	
TMX	TMX	20	100	794.00 kr	
FUL	FUL	250	1	5,142.72 kr	
All subsequent treatments in the ET-sensitive metastatic setting					
CAP	CAP	150	60	289.92 kr	Norwegian Drug Database 2021
ERI	ERI	300	50	3,251.84 kr	
FUL	FUL	250	1	5,142.72 kr	
ANAS	ANAS	1	30	1,582.24 kr	
TMX	TMX	20	100	794.00 kr	
PAC	PAC	300	1	10,202.32 kr	
ERI	ERI	0.88	1	3,251.84 kr	
EVE	EVE	10	30	25,818.00 kr	

Abbreviations: ABE: abemaciclib; CAP: capecitabine; ERI: eribulin; EVE: everolimus; EXE: exemestane; FUL: fulvestrant; PAC: paclitaxel; PAL: palbociclib; RIBO: ribociclib; TMX; tamoxifen.

Tabell 44. Ressursbruk i ET-resistent tilbakefall

ET-resistant	Resource use frequency	Source	Proportion of patients, %	Source
PFS				
CT scan	0.30	MONARCH 2	90.0%	MONARCH 2
MRI scan	0.30	MONARCH 2	10.0%	MONARCH 2
Complete blood count	1.00	MONARCH 2	100.0%	MONARCH 2
Serum chemistry	1.00	MONARCH 2	100.0%	MONARCH 2
Oncologist visit, follow-up	1.00	MONARCH 2	100.0%	MONARCH 2
GP visit	0.30	MONARCH 2	100.0%	MONARCH 2
Clinical nurse	0.23	MONARCH 2	100.0%	MONARCH 2
Hospitalisation	N/A		1.00%	MONARCH 2
Clinical nurse specialist	0.23	MONARCH 2	100.0%	MONARCH 2
PPS				
CT scan	0.30	MONARCH 2	90.0%	MONARCH 2
MRI scan	0.30	MONARCH 2	10.0%	MONARCH 2
Complete blood count	1.00	MONARCH 2	100.0%	MONARCH 2
Serum Chemistry	1.00	MONARCH 2	100.0%	MONARCH 2
Oncologist visit, follow-up	1.00	MONARCH 2	100.0%	MONARCH 2
GP visit	1.00	MONARCH 2	100.0%	MONARCH 2
Clinical nurse (specialist)	0.50	MONARCH 2	100.0%	MONARCH 2
Hospitalisation	N/A	MONARCH 2	3.0%	MONARCH 2

Tabell 45. Ressursbruk i ET-sensitiv tilbakefall

Resource	Frequency resource use	Proportion of patients, %	Source
PFS			
CT scan	0.01	5%	MONARCH 3
MRI scan	0.05	10%	MONARCH 3
PET scan	0.01	5%	MONARCH 3
Complete blood count	0.50	100%	MONARCH 3
Serum Chemistry	0.50	100%	MONARCH 3
Oncologist visit, follow-up	0.60	100%	MONARCH 3
Hospitalisation	0.01	1%	MONARCH 3
PFS2			
CT scan	0.44	5%	MONARCH 3
MRI scan	0.07	10%	MONARCH 3
PET scan	0.44	5%	MONARCH 3
Complete blood count	0.85	100%	MONARCH 3
Serum Chemistry	0.85	100%	MONARCH 3
Oncologist visit, follow-up	1.03	100%	MONARCH 3
Hospitalisation	0.01	1%	MONARCH 3
PPS			
CT scan	0.49	5%	MONARCH 3
MRI scan	0.04	10%	MONARCH 3
PET scan	0.49	5%	MONARCH 3
Complete blood count	0.55	100%	MONARCH 3
Serum Chemistry	0.55	100%	MONARCH 3
Oncologist visit, follow-up	0.66	100%	MONARCH 3
Hospitalisation	0.03	3%	MONARCH 3

Abbreviations: CT: computerized tomography; ET: endocrine therapy; GP: general practice; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; PFS: progression-free survival; PPS: post-progression survival

Tabell 46. Kostnader knyttet til ressursbruk i metastatisk tilbakefall

Resource	Cost (NOK)	Source
CT scan	2,310.00 kr	Prisliste røntgentjenester Aleris 2021
MRI scan	2,690.00 kr	MR-undersøkelse u/kontrast Pasient Radiologi PRISLISTE Unilabs
Complete blood count	132.55 kr	Normaltariffen Kapittel II, Code 1e (kr 65) multiplied by two as per M2 model(38)
Serum chemistry	130.51 kr	Normaltariffen Kapittel II, Code 701a (kr 64) multiplied by two as per M2 model(38)
Oncologist visit	1,868.76 kr	2021 DRG Code: 930A (Poliklinisk konsultasjon vedr ondartet svulst i bryst) x Kostnadsvekt: 0.04 (Weight)
GP visit (home visit)	326.27 kr	2020 Lovdata, Consultation Table; Tariff: 2ad
Community nurse (home visit)	242.32 kr	2019 Cost for Sykepleier from Unit Cost Sheet (Enhetskostnader V1 2020) divided by 2 (assumed 30 minutes of work)
Clinical nurse specialist (home visit)	259.48 kr	2019 Cost for Spesialsykepleier from Unit Cost Sheet (Enhetskostnader V1 2020) divided by 3 (assumed 20 minutes of work)
Hospitalisation	19,545.43 kr	2020 Cost for Liggedøgn - Generelt (Enhetskostnader V1 2020)
PET scan	26,520.00 kr	Prisliste røntgentjenester Aleris

Tabell 47. Bivirkninger av grad 3 eller høyere i ET-resistent tilbakefall

Grade III/IV AE incidence	ABE-FUL	RIBO-FUL	PAL-FUL	CDK4/6i + FUL	FUL	CAP	EXE
Anaemia	7.26 %	3.11 %	2.61 %	4.10 %	7.05 %	0.90 %	6.86 %
Diarrhea	13.38 %	0.62 %	0.00 %	4.14 %	2.07 %	0.45 %	7.84 %
Dyspnoea	2.72 %	0.00 %	0.29 %	0.96 %	4.98 %	1.35 %	0.00 %
Hyperglycemia	0.68 %	0.00 %	0.00 %	0.20 %	4.98 %	0.45 %	0.98 %
Leukopenia	8.84 %	14.08 %	25.22 %	18.08 %	0.00 %	0.00 %	0.00 %
Neutropenia	26.53 %	53.42 %	62.03 %	49.66 %	0.00 %	1.79 %	5.88 %
Stomatitis	0.45 %	0.00 %	0.58 %	0.43 %	8.09 %	0.00 %	6.86 %

Tabell 48. Bivirkninger av grad 3 eller høyere i ET-sensitiv tilbakefall

Grade III/IV AE incidence	ABE-NSAI	PAL-NSAI	RIBO-NSAI	CDK4/6i + NSAI	NSAI	TMX	FUL
Anaemia	5.50 %	5.90 %	2.40 %	5.04 %	1.00 %	3.11 %	0.00 %
Aspartate aminotransferase increase	3.40 %	0.00 %	6.00 %	2.56 %	1.00 %	0.00 %	2.00 %
Diarrhea	9.20 %	1.40 %	2.40 %	4.72 %	1.00 %	0.62 %	0.00 %
Hypertension	0.30 %	0.00 %	10.00 %	2.12 %	0.00 %	0.00 %	0.00 %
Leukopenia	8.30 %	24.80 %	21.00 %	17.44 %	0.00 %	14.08 %	0.00 %
Lymphopenia	3.10 %	0.00 %	7.00 %	2.64 %	0.00 %	0.00 %	0.00 %
Nausea	0.90 %	0.20 %	2.40 %	0.92 %	1.00 %	0.00 %	5.00 %
Neutropenia	22.30 %	67.10 %	59.00 %	47.56 %	0.00 %	53.42 %	0.00 %

Appendiks 2 Alvorlighetsberegninger

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut i fra dagens behandling med ET.

Legemiddelverkets 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. Kilde for alder er innspill fra en medisinsk fagekspert. Gjennomsnittsalder på pasienter som vil være aktuelle for behandling med abemaciclib er 60 år.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette $QALY_{SA}$. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2019) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre⁶. 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)⁷. Tabell A1 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) $APT = QALY_{SA} - P_A$

Tabell 49. Beregnet alvorlighetsgrad

Alder	A	60
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	$QALY_{SA}$	19,8
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P_A	14,9
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	4,9

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 5 QALY.

⁶ SSB. Dødelighetstabeller, 2019 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>.

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.

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 sentralbyrå⁸ og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne. Legemiddelverket har oppdatert livskvalitetsvektene⁹ for den generelle befolkningen med de nylig publiserte normtallene til Stavem et al¹⁰. Befolkningsutvalget er representativt for hele Norge, og data er av nyere dato enn de tidligere brukte normtallene fra Sverige¹¹, men antallet respondenter er lavere. De nye livskvalitetsvektene er som tidligere verdsatt med befolkningsbaserte EQ-5D-tariffer (UK)¹².

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* (39), delt inn i aldersgruppene 19-30 (0,906), 31-40 (0,870), og 41-50 (0,846). Aldersgruppene 51-70¹³ (0,811) og 71-80 (0,808) er beregnet med vektet snitt¹⁴ av rådata fra Stavem et al¹⁵. 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 Europa¹⁶. Legemiddelverket 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).

⁸ SSB. Dødelighetstabeller [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>].

⁹ Vi har fulgt samme strategi for beregninger og ekstrapoleringer av de norske normtallene som for de tidligere brukte svenske normtallene.

¹⁰ 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.

¹¹ 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.

¹² Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Medical care*. 1997;35(11):1095-108.

¹³ 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 Legemiddelverket har jevnet ut livskvalitetsvektene ved å lage et vektet snitt for hele gruppa.

¹⁴ I rådata er livskvalitetsvektene beregnet i 5-årsintervall; snittet er vektet etter andelen respondenter i hver aldersgruppe.

¹⁵ Stavem- personlig kommunikasjon

¹⁶ 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 A1. Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter
0	70,9	0,926	36	38,8	0,870	72	11,6	0,808
1	70,2	0,926	37	37,9	0,870	73	11,0	0,808
2	69,2	0,926	38	37,1	0,870	74	10,4	0,808
3	68,3	0,926	39	36,2	0,870	75	9,8	0,808
4	67,4	0,926	40	35,4	0,870	76	9,2	0,808
5	66,5	0,926	41	34,6	0,846	77	8,7	0,808
6	65,6	0,926	42	33,7	0,846	78	8,1	0,808
7	64,6	0,926	43	32,9	0,846	79	7,5	0,808
8	63,7	0,926	44	32,1	0,846	80	7,0	0,808
9	62,8	0,926	45	31,3	0,846	81	6,5	0,730
10	61,9	0,926	46	30,5	0,846	82	6,0	0,730
11	61,0	0,926	47	29,7	0,846	83	5,6	0,730
12	60,0	0,926	48	28,9	0,846	84	5,2	0,730
13	59,1	0,926	49	28,1	0,846	85	4,9	0,730
14	58,2	0,926	50	27,3	0,846	86	4,5	0,730
15	57,3	0,926	51	26,5	0,811	87	4,1	0,730
16	56,4	0,926	52	25,7	0,811	88	3,8	0,730
17	55,4	0,926	53	25,0	0,811	89	3,5	0,730
18	54,5	0,926	54	24,2	0,811	90	3,2	0,730
19	53,6	0,906	55	23,5	0,811	91	3,0	0,730
20	52,7	0,906	56	22,7	0,811	92	2,8	0,730
21	51,9	0,906	57	22,0	0,811	93	2,6	0,730
22	51,0	0,906	58	21,2	0,811	94	2,4	0,730
23	50,1	0,906	59	20,5	0,811	95	2,2	0,730
24	49,2	0,906	60	19,8	0,811	96	2,0	0,730
25	48,3	0,906	61	19,1	0,811	97	1,8	0,730
26	47,4	0,906	62	18,3	0,811	98	1,8	0,730
27	46,6	0,906	63	17,7	0,811	99	1,6	0,730
28	45,7	0,906	64	17,0	0,811	100	1,5	0,730
29	44,8	0,906	65	16,3	0,811	101	1,5	0,730
30	43,9	0,906	66	15,6	0,811	102	1,4	0,730
31	43,0	0,870	67	14,9	0,811	103	1,3	0,730
32	42,2	0,870	68	14,2	0,811	104	1,0	0,730
33	41,3	0,870	69	13,6	0,811	105	0,8	0,730
34	40,5	0,870	70	12,9	0,811			
35	39,6	0,870	71	12,3	0,808			

Appendiks 3: Budsjettberegninger

A.1 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten
- Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten
- Andre relaterte kostnader i helse- og omsorgstjenesten

Legemiddelverket velger å kun beregne budsjettkonsekvenser for det første scenariet i denne metodevurderingen. Legemiddelverket har ekskludert fjernmetastatisk helsestadium i denne metodevurderingen på grunn av manglende transparens i modelleringen av både helsenytte og kostnader. Metastatisk tilbakefall er kostnadskreven, og et budsjett for spesialisthelsetjenesten uten disse kostnadene vil ikke være representativt. Legemiddelverket mener at budsjettkonsekvensene av virkningen utover spesialisthelsetjenesten ikke vil være av stor budsjettmessig betydning, og scenario 3 er heller ikke beregnet.

- 1) Legemiddelkostnadene for spesialisthelsetjenesten: Denne analysen inneholder legemiddelkostnader ved behandling med Verzenios i kombinasjon med endokrinterapi i adjuvant setting.

A.1.2 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling

Eli Lilly antar at omtrent 240 pasienter vil være aktuelle for adjuvant behandling med abemaciclib i kombinasjon med endokrinterapi. En medisinsk fagekspert Legemiddelverket har vært i kontakt med bekrefter dette tallet ved å anslå at omtrent 200 pasienter årlig i norsk klinisk praksis vil være aktuelle for denne behandlingen. Legemiddelverket velger på bakgrunn av disse innspillene å legge til grunn 220 pasienter årlig for budsjettberegningene.

Antall pasienter som forventes å bli behandlet med Verzenios (abemaciclib) samt antall pasienter som forventes å bli behandlet med konkurrerende legemidler i de første fem årene, presenteres i Tabell 50. Dette gjelder for situasjonen der Verzenios (abemaciclib) besluttet å tas i bruk. Dersom legemidlet til vurdering ikke blir tatt i bruk, er antall pasienter som anslått i Tabell 51.

Tabell 50. Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Verzenios og endokrin behandling over den neste femårs-perioden – dersom Verzenios tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Abemaciclib + ET	220	220	220	220	220
ET	0	0	0	0	0

Tabell 51. Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Verzenios og endokrin behandling den neste femårs-perioden – dersom Verzenios IKKE tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Abemaciclib + ET	0	0	0	0	0
ET	220	220	220	220	220

A.1.3 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

Tabell 52 viser de gjennomsnittlige totale legemiddelkostnadene per pasient dersom Verzenios blir tatt i bruk, for år 1 til 5. Tabell 53 viser de gjennomsnittlige totale legemiddelkostnadene per pasient dersom Verzenios ikke blir tatt i bruk, for år 1 til 5. Kostnadene er hentet direkte fra den helseøkonomiske modellen.

Tabell 52. Legemiddelutgifter gjennomsnittlig per pasient per år – dersom Verzenios blir tatt i bruk. Udiskonterte tall, i NOK maksimal AUP inkludert mva.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Legemiddelutgift per pasient som starter behandlingen i år 1	488 535	425 421	5 547	5 325	5 138
Legemiddelutgift per pasient som starter behandlingen i år 2		488 535	425 421	5 547	5 325
Legemiddelutgift per pasient som starter behandlingen i år 3			488 535	425 421	5 547
Legemiddelutgift per pasient som starter behandlingen i år 4				488 535	425 421
Legemiddelutgift per pasient som starter behandlingen i år 5					488 535

Tabell 53. Legemiddelutgifter per pasient/kohort per år – dersom Verzenios IKKE blir tatt i bruk. Udiskonterte tall, i NOK maksimal AUP inkludert mva.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Legemiddelutgift per pasient som starter behandlingen i år 1	6 392	5 883	5 393	4 958	4 567
Legemiddelutgift per pasient som starter behandlingen i år 2		6 392	5 883	5 393	4 958
Legemiddelutgift per pasient som starter behandlingen i år 3			6 392	5 883	5 393
Legemiddelutgift per pasient som starter behandlingen i år 4				6 392	5 883
Legemiddelutgift per pasient som starter behandlingen i år 5					6 392

6.1.1 Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten

De estimerte budsjettvirkninger med maksimal AUP inkludert merverdiavgift ved innføring av metoden som følge av kun legemiddelkostnader for Vezenios og endokrinterapi i adjuvant setting er presentert i Tabell 54.

Tabell 54. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Vezenios produkt ved aktuell indikasjon (i NOK maksimal AUP, inkludert mva.)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Verzenios (abemaciclib) får offentlig finansiering	107 477 634	201 070 303	202 290 602	203 462 029	204 592 411
Verzenios (abemaciclib) får ikke offentlig finansiering	1 406 141	2 700 358	3 886 908	4 977 689	5 982 529
Budsjettvirkning av anbefaling	106 071 493	198 369 945	198 403 694	198 484 340	198 609 881

De estimerte budsjettvirkninger med LIS AUP inkludert merverdiavgift ved innføring av metoden som følge av kun legemiddelkostnader for Vezenios og endokrinterapi i adjuvant setting er presentert i Tabell 55.

Tabell 55. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Vezenios produkt ved aktuell indikasjon (i NOK LIS AUP, inkludert mva.)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Verzenios (abemaciclib) får offentlig finansiering	████████	████████	████████	████████	████████
Verzenios (abemaciclib) får ikke offentlig finansiering	██████	██████	██████	██████	██████
Budsjettvirkning av anbefaling	████████	████████	████████	████████	████████

- Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Verzenios (abemaciclib) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 198,6 millioner NOK (maksimal AUP inkl. mva.) i det femte budsjettåret.

Dersom legemiddelpriser baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP inkl. mva.) blir budsjettkonsekvensene i det femte budsjettåret ca. █████ millioner NOK.

Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

I tillegg kommer det økte kostnader knyttet til oppfølgingen av pasienter dersom abemaciclib innføres.

Vedlegg 1 Kommentarer fra produsent

Lilly erkjenner at det er knyttet usikkerhet til estimering av kostnadseffektivitet for Verzenios til behandling brystkreft i adjuvant setting. Det kreves derfor informerte antagelser for flere av parameterne i den helseøkonomiske modellen basert på et sannsynlig scenario.

Vi mener at Legemiddelverket for flere av parameterne har valgt å bruke det mest konservative anslaget i sin evaluering av Verzenios. Usikkerheten i modellen er i stor grad kun utforsket en vei, som i sum gir en urimelig høy IKER. Ytterligere usikkerhet blir også tilført modellen da flere av endringene har blitt gjort basert på innspill fra kun en kliniker. Lilly mener derfor at denne IKER bør betraktes som et tak for kostnadseffektiviteten til Verzenios, fremfor et sannsynlig scenario.

Vi ber Sykehusinnkjøp og Beslutningsforum vurdere rimeligheten til disse antagelsene. Det er spesielt følgende endringer vi ønsker å kommentere:

Flere endringer i antagelsene i modellen har hatt stor effekt på IKER og er basert på innspill fra kun én medisinsk fagekspert

På tross av at Legemiddelverket erkjenner at det medfører stor usikkerhet ved å kun konferere med én medisinsk fagekspert, er flere endringer i modellen basert på denne klinikerens innspill. Disse endringene har hatt stor påvirkning på IKER i disfavør Verzenios:

○ **Oppfølging og monitorering**

I sin base case analyse legger Legemiddelverket til grunn pasientbesøk hos onkolog ved hver syklus (28 dager) gjennom hele den toårige behandlingsperioden. Vi er uenig i at behandling med Verzenios i adjuvant setting vil kreve besøk hos onkolog ca 1 gang i måneden. Dette står også i strid med oppfølgingsanbefalingene som er definert i godkjent SmPC. I SmPC for Verzenios anbefales det bivirkningsmonitorering 1 gang før oppstart, hver 2. uke de to første måneder, hver 4. uke de to neste månedene og deretter kun som klinisk indisert.

○ **Kostnad og nyttetap ved behandling av bivirkning (diaré)**

Basert på innspill fra den samme medisinske fageksperten, har Legemiddelverket valgt å endre kostnader knyttet til behandling av både diaré grad I/II og III/IV betydelig. Lilly er uenig i Legemiddelverkets påstand om at diaré vil være forbundet med betydelig økt ressursbruk.

Grad I/II diaré

Pasienten informeres om å ta loperamid ved første tegn til diaré. Dersom diaréen ikke opphører etter 24 timer, skal pasienten ta kontakt med sykehusavdelingen. Ved grad I diaré fortsetter pasienten å ta loperamid til bedring. Ved grad II diaré skal pasienten ta pause i behandling, og starter opp igjen på samme dose ved bedring. Ved vedvarende/tilbakevendende grad II diaré skal dosen reduseres når behandlingen gjenopptas. Denne oppfølgingen kan håndteres via telefonkontakt med avdeling.

Grad III/IV

Data fra MonarchE viser at grad III diaré forekom tidlig i behandlingsløpet og ble hovedsakelig håndtert med opphold i dosering, dosejustering eller avsluttet behandling. I henhold til definisjonen i «Common Terminology Criteria for Adverse Events» er det ikke gitt at alle pasienter som utvikler grad III diaré vil ha behov for sykehusinnleggelse. I monarchE hadde ingen av pasientene grad IV diaré (livstruende og/eller umiddelbar intervensjon påkrevd), og Lilly har ikke kjennskap til at det er rapportert grad IV blant pasienter behandlet med Verzenios i Norge (metastatisk setting).

Etter utbredt bruk av Verzenios i metastatisk setting, som anbudsvinner i 2021-2022, har tilbakemelding fra majoriteten av norske klinikere og sykepleiere vært at diaré etter oppstart av Verzenios har vært håndterbart gjennom egenbehandling med loperamid og telefonkontakt med veiledning. Vi mener derfor at kostanden for diaré er satt urimelig høy, og ikke reflekterer reell ressursbruk.

Nyttetap ved diaré

Legemiddelverket har også valgt å endre tidsperioden for nyttetap ved diaré fra 8 og 12.7 dager til 42 dager. Vi mener igjen at dette er en konservativ tilnærming. Korrekt håndtering av bivirkninger ihht SPC vil forhindre langvarig diaré, og pasienter som opplever diaré skal dose-justeres eller avslutte behandling med Verzenios (avhengig av diaré-grad), og vil således ikke få et nyttetap i 42 dager.

Endret fordeling av endokrinterapi i ikke-metastatisk tilbakefall

Lilly har tidligere begrunnet valg av metode i innsendt base case. Dataene brukt i innsendelse og Legemiddelverkets base case er fra et tidligere datakutt. Hvis Legemiddelverket ønsker å endre metoden, mener vi det er riktig å benytte data fra nyeste datakuttet fra MonarchE med 4 år data som Lilly har delt med Legemiddelverket tidligere.

Varighet av behandlingseffekt

Lilly erkjenner at varigheten av behandlingseffekten etter avsluttet behandling er usikker på grunn av mangel på langtidsdata utover 4 år. Vi mener dog at Legemiddelverket er for konservative i sin base case og vi savner flere scenarioer og drøftelse rundt sannsynligheten for de ulike scenarioene.

Piecewise IDFS-analyse på MonarchE 4 års data demonstrerer at effektstørrelsen på behandlingsfordelen med Verzenios, i form av redusert risiko for en IDFS-hendelse, fortsatte å øke over tid i oppfølgingsperioden, selv etter avsluttet behandling (2 år). I henhold til SmPC vil Verzenios gi vedvarende suppresjon av celledeling av cancerceller som fører til både stans i celledeling og celledød (apoptose). Verzenios doseres kontinuerlig og det er sannsynlig å tro at dette har bidratt til celledød i disseminerte kreftceller, som igjen hindrer tilbakefall og metastaseutvikling. Dette kan forklare den kliniske observasjonen i MonarchE med økning i effekt over tid, selv etter avsluttet behandling.

Norske kliniske eksperter bekreftet antakelsen om opprettholdt behandlingseffekt over 8 år gjenspeiler resultatene man kan forvente å oppnå med Verzenios i norsk klinisk praksis. Gitt helheten i dokumentasjonen fra litteraturen, fastholder Lilly at de opprinnelige antagelsene om behandlingseffekt over 8 år, med 27 år avtagende effekt, representerer den mest robuste antagelsen. Lilly anerkjenner dog usikkerheten knyttet til dette.

Data på total overlevelse

Modne OS data er ikke å forvente på nåværende tidspunkt med 4 års oppfølgingstid. IDFS og DRFS er det relevante utfallsmålet i denne behandlings-settingen og disse er både statistisk og klinisk signifikante i monarchE studien. Utover det er det en numerisk forskjell i utvikling av metastatisk sykdom og død som følge av brystkreft til fordel for Verzenios.

Alvorlighet og prognose

Det er riktig at pasientgruppen med HR+/HER2- tidlig brystkreft totalt sett har bedre prognose enn andre subpopulasjoner av tidlig brystkreft (for eksempel trippel negativ eller HER2+ brystkreft). Pasientene inkludert i MonarchE er dog en selektert pasientgruppe med risikofaktorer som gir særlig høy risiko for tilbakefall. Tilbakefallsraten i denne gruppen av HR+/HER2-brystkreft skiller seg signifikant fra pasienter som ikke besitter disse risikofaktorene. Dette bekreftes av data fra SEER databasen, publisert i 2022, som viser at pasientene inkludert i MonarchE har prognose på nivå med trippel negativ brystkreft, og dermed dårligere prognose enn totalpopulasjonen med HR+/HER2- tidlig brystkreft.

Videre viser data fra Kreftregisteret at pasientene med disse risikofaktorene har en ca. 11% høyere absolutt forskjell i dødelighet etter 5 år sammenlignet med pasienter med HR+/HER2- tidlig brystkreft uten høyrisikofaktorene. Vi mener derfor det er godt dokumentert at pasientgruppen som faller inn under inklusjonskriteriene i MonarchE har dårligere prognose og en høyere alvorlighetsgrad enn presentert i rapporten til Legemiddelverket.