

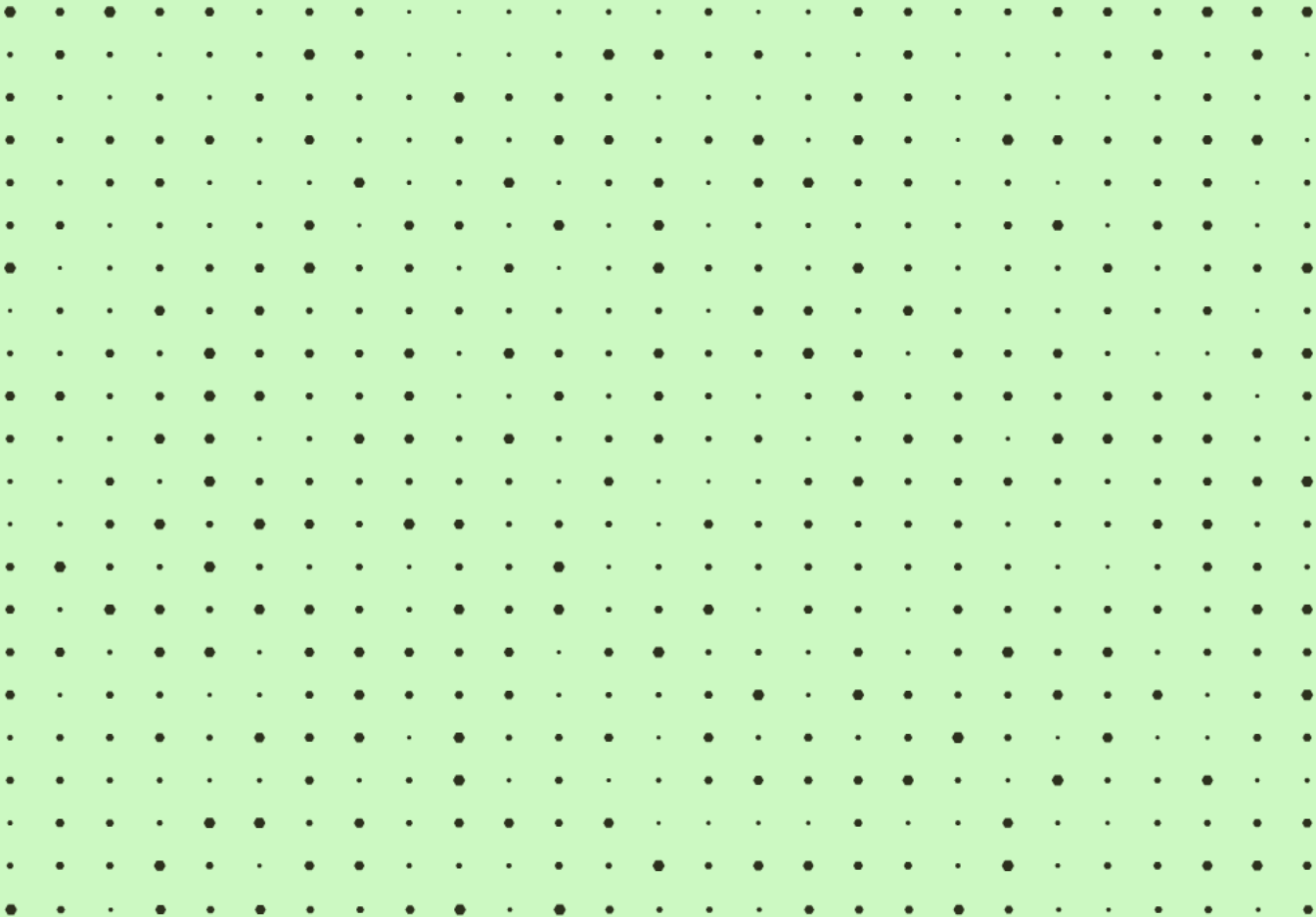
Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Ribociklib (Kisqali)

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

ID2024_026

22.05.2025



Forord

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

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

Vanligvis vurderer DMP prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet kvantitativt i sine metodevurderinger, med utgangspunkt i en helseøkonomisk modell legemiddelfirmaet har utarbeidet for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes. I en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse søker DMP å kvalitativt belyse prioriteringskriteriene ved bruk av det aktuelle legemiddelet.

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

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

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

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

Innholdsfortegnelse

- Forord 2**
- Innholdsfortegnelse 4**
- Logg 5**
- Metodevurdering av ID2024_026 7**
 - Metode 7
 - Sykdom 8
 - DMPs vurdering av pasientpopulasjon, prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden 9
- 1. Klinisk evidensgrunnlag13**
 - 1.1 Oversikt over relevant klinisk studie..... 13
 - 1.2 Resultater 14
 - 1.2.1 Effekt 14
 - 1.2.2 Sikkerhet 15
- 2. Økonomi16**
 - 2.1 Kostnadssammenligning mellom ribociklib og abemaciclib 16
 - Budsjettkonsekvenser 17
- Referanser19**
- Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget20**
- Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent21**

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	25-11-2024
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	27-05-2024
Dokumentasjon mottatt hos DMP	06-12-2024
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	22-01-2025
Saken tildelt saksutreder(e)	27-01-2025
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	30-01-2025
Rapport ferdigstilt	22-05-2025
Total tid hos DMP ¹	167 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	12 dager
Saksbehandlingstid hos DMP²	155 dager
Herunder ³ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	47 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	52 dager

¹ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

² Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrullet tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

³ Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	
Navn	Tilknytning
Hege Oma Ohnstad	Helse Sør-Øst
Kjersti Tefre Davidsen	Helse Vest
Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i metodevurderingen (bl.a. vurdering av pasientpopulasjon, 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.	

DMP		
Navn	Rolle i metodevurderingen	Stillingstittel
Anne Jorunn Stokka	Utredningsleder	Seniorrådgiver
Ingrid Albert	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Hilde Røshol	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Elisabeth Bryn	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

Metodevurdering av ID2024_026

Metode

Metodevurdering uten helseøkonomisk analyse av legemiddelet Kisqali (ribociklib). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har kvalitativt vurdert prioriteringskriteriene nytte, alvorlighet og ressursbruk ved bruk av ribociklib ved aktuell indikasjon, samt usikkerhet i dokumentasjonsgrunnlaget og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at ribociklib har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt MT for indikasjonsutvidelsen. For metodevurderingen er det nytte og kostnader av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant.

DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Novartis. De regionale helseforetakene har oppnevnt to medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Disse har bistått DMP med avklaringer primært rundt aktuell populasjon sett opp mot populasjonen som fra før har tilgang til sammenlignbar behandling (adjuvant abemaciclib), pasientanslag samt overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2024_026: En metodevurdering, med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse), gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter, basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, for ribociklib (Kisqali) i kombinasjon med en aromatasehemmer til adjuvant behandling av pasienter med hormonreseptor (HR)-positiv, human epidermal vekstfaktorreseptor 2 (HER2)-negativ tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall.
Legemiddelfirma	Novartis Norge AS
Preparat	Kisqali
Virkestoff	ribociklib
ATC-kode	L01E F02
Aktuell indikasjon	Kisqali i kombinasjon med en aromatasehemmer, er indisert til adjuvant behandling av pasienter med hormonreseptor (HR)-positiv, human epidermal vekstfaktorreseptor 2 (HER2)-negativ tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall. Hos pre- eller perimenopausale kvinner, eller menn, skal aromatasehemmeren kombineres med en luteiniserende hormonfrigjørende hormon (LHRH)-agonist.
Øvrige indikasjoner og status i Nye metoder	ID2019_005 og ID2010_007: Kisqali er indisert til behandling av kvinner med HR-positiv, HER2-negativ lokalt avansert eller metastatisk brystkreft i kombinasjon med en aromatasehemmer eller fulvestrant som innledende endokrinbasert behandling, eller hos kvinner som tidligere har fått endokrin behandling (innført).
Virkningsmekanisme	Ribociklib binder til og hemmer syklin-avhengig kinase 4 og 6 (CDK4/6) som er viktige for regulering av cellevekst og celledeling. Ved å hemme aktiviteten til CDK4/6 bremser ribociklib veksten av HR-positive brystkreftceller.
Dosering	Anbefalt dose er 400 mg (to 200 mg tabletter) ribociklib én gang daglig i 21 påfølgende dager etterfulgt av 7 dager uten behandling, som gir en komplett syklus på 28 dager. Hos pasienter med tidlig brystkreft bør ribociklib gis inntil 3-års behandling er fullført, eller inntil tilbakefall av sykdom eller uakseptabel toksisitet oppstår.

	Ved kombinasjon av ribociklib og en aromatasehemmer, skal aromatasehemmeren tas peroralt én gang daglig kontinuerlig gjennom hele 28-dagerssyklusen.
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja ☐ Nei ☒
Kommentar	Novartis har sendt inn en kostnad-per-QALY analyse, i henhold til bestilling. I ettertid har abemaciklib blitt innført for deler av populasjonen som dekkes av indikasjonen for ribociklib. I den forestående anbudskonkurransen; Åpen anbudskonkurranse 2507 Onkologi, vil abemaciklib og ribociklib bli sammenlignet med hverandre til behandling av adjuvant brystkreft ved overlappende indikasjoner, betinget at ribociklib blir innført. DMP vurderer derfor at et enklere beslutningsgrunnlag er tilstrekkelig i denne saken, og har vurdert nytte og alvorlighet for populasjonen som <i>ikke</i> overlapper med indikasjonen for abemaciklib, opp mot populasjonen omfattet av metodevurdering ID2021_038 (abemaciklib). DMP presenterer i tillegg en kostnadssammenstilling av ribociklib og abemaciklib, samt budsjettkonsekvenser for populasjonen som ikke overlapper med indikasjonen for abemaciklib.
Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene som inngår i kostnadssammenstillingen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil fremkomme av prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF.

Sykdom

HR+/HER2- tidlig brystkreft (med høy risiko for tilbakefall)	
Om sykdommen	I 2023 ble 35 menn og 4 076 kvinner diagnostisert med brystkreft for første gang i Norge (1) hvor omtrent 90 % av disse diagnostiseres i tidlig stadium som defineres av at kreften ikke har spredd seg utover brystvev eller regionale (nærliggende) lymfeknuder (2). Sykdommen kategoriseres i forskjellige subtyper basert på ulike kombinasjoner og overuttrykk av hormonreseptor (HR) og human epidermal vekstfaktor reseptor 2 (HER2). HR-positiv, HER2-negativ subtype representerer omtrent 70 % av alle brystkrefttilfeller globalt. Tidlig brystkreft er potensielt kurerbart ved kirurgisk fjerning av brystsvulsten samt eventuelt nærliggende lymfeknuder, og i kombinasjon med strålebehandling og adjuvant behandling (3).
Pasientgrunnlag i Norge	De to medisinske fagekspertene rekruttert til oppdraget anslår at omtrent 670 pasienter årlig med tidlig fase HR-positiv HER2-negativ brystkreft med høy risiko for tilbakefall (etter gitte kriterier) oppfyller kriteriene og kan være aktuelle for behandling med ribociklib. Av disse overlapper omtrent 210 pasienter med populasjonen som årlig er aktuell for oppstart på adjuvant behandling med abemaciklib*. Dette antallet er også i tråd med pasientanslaget (220) som ble lagt til grunn i metodevurderingen av abemaciklib i aktuell indikasjon. Ribociklib er relativt godt tolerert, men for de de eldste og mest skrøpelig pasientene (10-20 %) mener fagekspertene at man sannsynligvis vil avstå fra å legge til legemidlet adjuvant. Basert på disse innspillene legger DMP til grunn at omtrent 570 nye pasienter vil kunne være aktuelle for behandling med ribociklib hvert år i Norge. Omtrent 390 pasienter vil da <i>ikke</i> overlappe med populasjonen som årlig er aktuell for oppstart på adjuvant behandling med abemaciklib.
Behandling i norsk klinisk praksis	Det finnes et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft (3). Kirurgi utføres med kurativ hensikt for pasienter med HR-positiv, HER2-negativ tidlig brystkreft. Alle pasienter som er brystbevarende operert eller er operert for spredning til

	regionale lymfeknuter får strålebehandling etter kirurgi, og pasienter med relativt høyere risiko for tilbakefall gis også adjuvant kjemoterapi. I norsk klinisk praksis gis adjuvant endokrinterapi til de fleste pasienter som er HR-positive, og består av anti-østrogen (tamoksifen) med eller uten LHRH agonist eller aromatasehemmer (letrozol eller eksemestan) med eller uten LHRH agonist. Valg av type endokrinterapi avhenger av kvinnens menopausale status, tumorkarakteristika samt andre relevante forhold hos pasienten. Menn med denne sykdommen får tamoksifen monoterapi. Behandlingslengden for adjuvant endokrinterapi er 5 til 10 år. Abemaciclib er nylig innført (09.12.2024) til adjuvant behandling av voksne med HR-positiv, HER2-negativ, lymfeknutepositiv tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall. Deler av pasientpopulasjonen i aktuell metode overlapper med pasientpopulasjonen aktuell for behandling med abemaciclib. I tillegg vil ribociklib være aktuell for en gruppe pasienter som ikke har overlappende indikasjon. Både abemaciclib og ribociklib gis i tillegg til standard endokrinterapi, i hhv. to og tre år.
Plassering av ribociklib i behandlingsalgoritmen	Ribociklib vil bli gitt i tillegg til dagens standardbehandling med endokrinterapi for aktuell pasientpopulasjon, etter gjennomført adjuvant kjemoterapi samt strålebehandling. I pasientpopulasjonen som er overlappende med indikasjon for abemaciclib, vil ribociklib være et alternativ til abemaciclib.

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

DMPs vurdering av pasientpopulasjon, prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

Populasjon

Inntil nylig har standard adjuvant behandling for pasienter i norsk klinisk praksis med tidlig HR-positiv, HER2-negativ brystkreft bestått av endokrin terapi (tamoksifen eller aromatasehemmer). Hos premenopausale med høyere risikoprofil og postmenopausale kvinner gis aromatasehemmer +/- LHRH agonist. Abemaciclib, en annen CDK4/6-hemmer, ble nylig innført (09.12.2024) til adjuvant behandling av voksne med HR-positiv, HER2-negativ, lymfeknutepositiv tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall. Høy risiko for tilbakefall er 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. Aktuell indikasjon for ribociklib omfatter også pasienter med HR-positiv, HER2-negativ tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall. Selv om de to pivotale fase 3 studiene for adjuvant behandling med abemaciclib (MonarchE) og ribociklib (NATALEE) begge rekrutterte pasienter med tidlig brystkreft og høy risiko for tilbakefall, er inklusjonskriteriene som omhandler definisjon av høy risiko for tilbakefall allikevel ikke helt de samme i de to studiene. Pasientpopulasjonen som omfattes av indikasjonsordlyden til ribociklib er bredere sammenlignet med tilsvarende indikasjon for abemaciclib. MonarchE studien for abemaciclib inkluderte ikke pasienter med lymfeknutestatus N0, uavhengig av stadium, og heller ikke pasienter med pN1 (i kombinasjon med andre kriterier) i stadium IIA. Ifølge de to rekrutterte medisinske fagekspertene vil det være klare definerte kriterier for de pasientene som ikke oppfyller kriteriene for abemaciclib, men som oppfyller kriteriene for behandling med ribociklib som man i klinisk praksis vil forholde seg til. Dette vurderes ut ifra operasjonshistologi som gir pasienten et endelig stadium som legges til grunn for valg av adjuvant behandling.

Ribociklib og abemaciclib inngår i onkologianbefaling for behandling av HR-positiv, HER2-negativ metastatisk brystkreft og i gjeldene anbefaling (perioden frem til 30.09.2025) er ribociklib anbudsvinner (4). De to legemidlene er også vurdert som sammenlignbare i adjuvant setting for overlappende indikasjon i det kommende anbudet (Onkologi 2507). Ifølge fagekspertene vil valg av behandling, hvis aktuell metode innføres, styres av onkologianbudet eller utfra bivirkningsprofil for den enkelte pasienten.

De to medisinske fagekspertene rekruttert til oppdraget har, basert på Årsrapport for brystkreft (2), anslått at det vil være omtrent 210 pasienter i overlappende populasjon og omtrent 460 pasienter i ikke-overlappende indikasjon, dvs. pasienter som kun er aktuelle for behandling med ribociklib, som omfattes av indikasjonsordlyden til ribociklib. Basert på totalt antall pasienter som er HR-positive/HER-negative, og ekskludert pasienter med primær diagnose metastatisk brystkreft, ikke opererte og med ukjent stadium (dvs. totalt 2 432), vil omtrent 8,5 % av disse pasientene være egnet for både behandling med abemaciclib og ribociklib (overlappende populasjon) mens omtrent 19 % kun vil være omfattet av indikasjonsordlyden for ribociklib, forutsatt at ribociklib innføres i denne indikasjonen. Fagekspertene har kommentert at for 10-20 % av pasientene, dvs. de eldste og skrøpeligste, vil man sannsynligvis avstå fra å legge til ribociklib adjuvant. Basert på dette legger DMP til grunn at omtrent 570 pasienter vil være aktuelle for behandling med ribociklib, og av disse igjen vil omtrent 390 pasienter *ikke* overlappe med populasjonen som årlig er aktuell for oppstart på adjuvant behandling med abemaciclib. DMP understreker at det er usikkerhet knyttet til disse anslagene.

Indikasjonsordlyden for abemaciclib versus ribociklib i aktuell setting er noe ulik når det kommer til type endokrin behandling. En av fagekspertene har kommentert at dette ikke har noen praktisk betydning, premenopausale kvinner med høyere risiko for tilbakefall i tråd med indikasjonslydene, vil få aromatasehemmer (AI) med LHRH-agonist i norsk klinisk praksis. Den andre fageksperten har spilt inn at dette kan ha en liten betydning for valg av CDK4/6-hemmer i adjuvant setting, men at stadig flere premenopausale kvinner med høyere risiko for tilbakefall blir behandlet med aromatasehemmer (AI) i kombinasjon med LHRH-agonist.

Prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet vurderes kvalitativt under og DMP mener, basert på diskusjonen rundt populasjon, at det er hensiktsmessig å belyse disse i sammenheng med overlappende indikasjon for abemaciclib hvor det allerede foreligger en metodevurdering og vurdering av kostnadseffektivitet basert på en kostnad-per-QALY analyse.

Nytte

Effekt og sikkerhet av ribociklib i kombinasjon med endokrinterapi (ET) er sammenlignet med endokrinterapi alene for pasienter med HR-positiv, HER2-negativ tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall i den randomiserte, fase 3 studien NATALEE. Studien inkluderte 5 101 pasienter. Primærendepunktet er invasiv sykdomsfri overlevelse (IDFS). Oppfølgingstiden i studien er relativt kort gitt sykdommens prognose, selv med oppdaterte 4-års data. Ved median oppfølgingstid 44,2 måneder er studiedata svært umodne med 263 registrerte IDFS hendelser i ribociklib + ET armen sammenlignet med 340 IDFS hendelser i ET armen alene. Den absolutte IDFS fordelingen var 2,7 % ved år tre og 4,9 % ved år fire i favør av ribociklib + ET armen. Hasardratio var 0,715 (95 % KI: 0,609-0,840). 4-års data viser at absolutt forskjell i IDFS hendelser mellom de to armene fortsetter å øke etter avsluttet behandling med ribociklib (3 år) noe som indikerer en varighet av effekten utover behandlingsperioden. Disse dataene er i tråd med det som ble observert for abemaciclib utover behandlingsperioden i tilsvarende indikasjon.

Overlevelsesdata (OS) for samme datakutt viser en numerisk lavere mortalitetsrate i ribociklib + ET armen (95 % OS-rate) sammenlignet med ET armen alene (94,2 % OS-rate). Hasardratio var 0,827 (95 % KI: 0,636 – 1,074).

De to rekrutterte fagekspertene vurderer, delvis basert på franske virkelighetsdata (5), at det også er et klinisk behov for metoden i gruppen som ikke overlapper med indikasjon for abemaciclib. Videre mener fagekspertene at det ikke er noen grunn til at effekten skal være ulik i undergruppen som ikke overlapper sammenlignet med gruppen som overlapper med abemaciclib-populasjonen, men at prognosen sannsynligvis er noe bedre i populasjonen som ikke overlapper. Populasjonen som ikke oppfyller kriteriene

for abemaciklib, men som klart har en høyere risiko for tilbakefall består hovedsakelig av pasienter med lokalavansert brystkreft uten lymfeknutemetastaser (T3N0 og T4N0) og fagekspertene påpeker at lymfeknuteinvolvering er en kjent prognostisk faktor. Samtidig viser den franske studien som er basert på registerdata at overlevelsen er tilnærmet lik i lymfeknutepositive pasienter sammenlignet med lymfeknutenegative pasienter. DMP mener det er rimelig å anta, basert på innspillene over, tilgjengelig informasjon samt at disse to legemidlene er vurdert som faglig likeverdige i overlappende indikasjon i anbudssammenheng, at nytten beregnet i metodevurderingen av adjuvant abemaciklib er overførbar til hele populasjonen som er aktuell for behandling med adjuvant ribociklib.

Sikkerhetsprofilen til ribociklib er godt kjent fra behandling med legemidlet ved metastatisk brystkreft. Ingen nye sikkerhetssignaler ble registeret i NATALEE studien. Ribociklib og abemaciklib har litt ulik sikkerhetsprofil som kan avgjøre valg av behandling for noen pasienter i overlappende indikasjon, hvis metoden innføres. Dette er kjent og er med på å styre valg av CDK4/6-hemmer for metastatisk brystkreft i klinisk praksis også i dag.

Ressursbruk

I det den pågående anbudskonkurransen; Åpen anbudskonkurranse 2507 Onkologi, vil abemaciklib og ribociklib bli sammenlignet med hverandre til behandling av adjuvant brystkreft ved overlappende indikasjoner, betinget at ribociklib blir innført.

DMP presenterer, basert på dette en kostnadssammenligning mellom ribociklib og abemaciklib. Siden begge legemidlene skal gis i kombinasjon med endokrinterapi vil kostnader knyttet til denne være lik mellom de to behandlingene og endokrin terapi utelates derfor fra kostnadssammenstillingen.

Legemiddelkostnaden for en måneds behandling med ribociklib er om lag 28 408 NOK, basert på maksimal AUP uten mva. Dersom en legger til grunn en behandlingsvarighet på tre år for ribociklib som er anbefalt (og maksimal) behandlingsslengde og en dose på 333,6 mg per dag i behandlingsperioden i tråd med det kommende onkologianbudet, blir totale legemiddelkostnader for et behandlingsløp med ribociklib ca. 927 000 NOK per pasient (maksimal AUP uten mva.). Totalkostnaden er ca. 40 000 NOK mer per pasient sammenlignet med totalkostnadene estimert for et behandlingsløp med abemaciklib ved anbefalt (og maksimal) behandlingsslengde på to år samt dosering i tråd med anbefaling.

Dersom en legger til grunn som over, men med en dose på 400 mg som er i tråd med anbefaling, blir totale legemiddelkostnader for et behandlingsløp med ribociklib omtrent 1,1 million per pasient (maksimal AUP uten mva.). Totalkostnaden er ca. 224 000 NOK mer per pasient sammenlignet med totalkostnadene estimert for et behandlingsløp med abemaciklib ved anbefalt (og maksimal) behandlingsslengde på to år samt dosering i tråd med anbefaling.

Alvorlighet

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. I metodevurderingen for adjuvant behandling med abemaciklib beregnet Legemiddelverket (nå DMP) at HR-positiv, HER2-negativ, lymfeknute-positiv tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall, har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 6 QALY for pasientpopulasjonen behandlet med det som da var standardbehandling (adjuvant endokrin terapi).

DMP vurderer at alvorligheten fra abemaciklib er overførbar til overlappende pasientpopulasjon for ribociklib, og basert på innspill fra medisinske fagekspertene vurderer DMP at det ikke kan utelukkes at alvorligheten vil være noe lavere i populasjonen som kun er egent for behandling med ribociklib. Dette vil i så fall sannsynligvis kun medføre en liten reduksjon i APT, men det er knyttet usikkerhet til dette og DMP mener at estimert APT som ligger til grunn for abemaciklib i overlappende indikasjon kan legges til grunn

for hele populasjonen aktuell for behandling med ribociklib. Dette støttes også av de rekrutterte medisinske fagekspertene.

Budsjettvirkninger

Basert på innspill fra de to medisinske fagekspertene som er rekruttert til å gi innspill i metodevurderingen, legger DMP til grunn at omtrent 570 nye pasienter årlig kan være aktuelle for behandling med ribociklib hvis metoden innføres. Av disse vil omtrent 390 pasienter ikke overlappe med populasjonen som også er aktuell for behandling med abemaciclib, og dermed kun være aktuelle for behandling med ribociklib. Fagekspertene har tatt utgangspunkt tall hentet fra Nasjonalt kvalitetsregister for brystkreft fra 2023 (2).

DMP har estimert budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk ribociklib i pasientpopulasjonen som ikke overlapper med indikasjonen for abemaciclib ved adjuvant behandling av HR-positiv, HER2-negativ tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall og presenterer to scenarier som legger til grunn to ulike doser som beskrevet over for ressursbruk. Ved en gjennomsnittlig dose på 333,6 mg per dag (21 av 28 dager) i behandlingsperioden i tråd med det kommende onkologianbudet, vil budsjettvirkningen være om lag 332 millioner NOK i det femte budsjettåret, basert på maksimal AUP med mva. Ved en dose på 400 mg per dag (21 av 28 dager) som er i tråd med anbefalingen i preparatomtalen, vil budsjettvirkningen være om lag 399 millioner NOK i det femte budsjettåret, basert på maksimal AUP med mva. For begge scenariene er det lagt til grunn at 390 nye pasienter årlig vil behandles med ribociklib og en behandlingsvarighet på 26,5 måneder som er gjennomsnittlig behandlingsvarighet fra studien.

Det er uklart om alle pasientene som er omfattet av indikasjonsslyden for ribociklib vil bli behandlet med legemiddelet i norsk klinisk praksis, men sannsynligvis vil dette etter hvert fremkomme og reguleres gjennom anbefalinger i Nasjonalt handlingsprogram (3) hvis metoden innføres. Etter innspill fra de medisinske fagekspertene om at man sannsynligvis vil avstå fra å legge til ribociklib adjuvant hos de eldste og mest skrøpelige pasientene, har DMP redusert den totale pasientpopulasjonen omfattet av indikasjonen med 15 % ved estimering av antall pasienter aktuell for behandling. DMP påpeker at eventuelle føringer i Handlingsprogrammet kan medføre at antall pasienter blir ytterligere redusert sammenlignet med det som er lagt til grunn i denne metodevurderingen og som må anses som et maksimalantall. Dette er også diskutert i en artikkel (6) som skiller på pasienter med høy, intermediaær og lav risiko for tilbakefall. Forfatterne mener at pasientene med lavest risiko for tilbakefall ikke nødvendigvis vil ha en klinisk nytte av ribociklib som oppveier ulempene med behandlingen, men at det per i dag ikke finnes data for å definere hvilke subgrupper av pasienter dette gjelder.

Populasjonen som overlapper med indikasjonen for abemaciclib, antas å ikke medføre budsjettvirkning av betydning, gitt at en eventuell innføring av ribociklib antas å kun være aktuell dersom kostnadene for et behandlingsløp per pasient vurderes å være tilstrekkelig like.

Usikkerhet

Etter en median oppfølgingstid i studien på 44 måneder er både IDFS og OS data fortsatt svært umodne, noe som er forventet gitt den aktuelle pasientpopulasjonen med forventning om lang overlevelse, og gitt behandlingsformålet som er adjuvant. Som for adjuvant behandling med abemaciclib, er det knyttet usikkerhet til varighet av behandlingseffekt utover behandlingsperioden på tre år, og hvordan effekten avtar.

1. Klinisk evidensgrunnlag

1.1 Oversikt over relevant klinisk studie

EMA har vurdert at ribociklib har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og har innvilget markedsføringstillatelse for ribociklib til behandling av tidlig brystkreft. Kisqali (ribociklib) er indisert til adjuvant behandling av pasienter med hormonreseptor (HR)-positiv, human epidermal vekstfaktorreseptor 2 (HER2)-negativ tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall. Behandlingen gis i kombinasjon med en aromatasehemmer og er spesielt rettet mot pasienter med høy risiko for tilbakefall, hvor det er behov for en målrettet tilnærming for å redusere sannsynligheten for sykdomsprogresjon.

Hovedstudien som ligger til grunn for EMA sin vurdering er NATALEE. Studien er oppsummert i tabellen under.

Tabell 1. Oversikt over pivotalstudien NATALEE som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen (kilde: Novartis og (7))

NATALEE	
Studie ID	NCT03701334
Design	Randomisert (1:1), åpen, multisenter fase 3 studie.
Studielokasjon	Global
Populasjon	<u>Viktige inklusjonskriterier</u> • Voksne pasienter med HR-positiv/HER-negativ tidlig brystkreft • Anatomisk stadium IIB-III, eller • Anatomisk stadium IIA som enten er: ◦ Lymfeknutepositiv (≥ N1) eller ◦ Lymfeknutenegativ (N0), med: ▪ Histologisk grad 3, eller ▪ Histologisk grad 2, med enhver av følgende kriterier: • Ki 67 ≥ 20 % • Høyrisiko ved testing av gensignatur <u>Viktige eksklusjonskriterier</u> • Tidligere behandling med en CDK4/6-hemmer Randomiseringen ble stratifisert etter anatomisk stadium (II vs. III), tidligere neoadjuvant/adjuvant kjemoterapi (ja vs. nei), menopausal status (pre vs. post) og region (Nord-Amerika /Vest-Europa/Oseania vs. resten av verden). n = 5101 <u>Viktige baselinekarakteristika</u> • Median alder 52 år • 43,9 % premenopausale • 19,6 % hadde anatomisks stadium IIA, 20,5 % anatomisk stadium IIB og 59,6 stadium III • 15,5 % var N0 ved operasjonstidspunkt, 41,2 % N1 og 43 % N2 eller N3 • 9 % hadde histologisk grad 1 ved diagnosetidspunkt, 57 % grad 2 og 21 % Grad 3 • 71,1 % hadde mottatt tidligere endokrinterapi • 83,1 % var ECOG 0 og 16,8 % ECOG 1

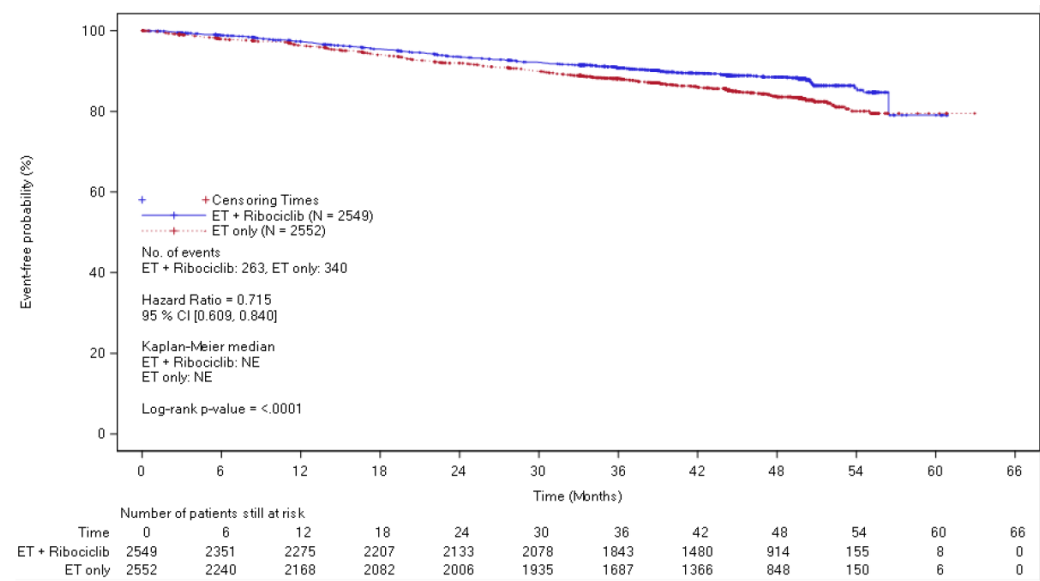
Intervensjon	Anbefalt dose er 400 mg (to 200 mg filmdrasjerte tabletter) ribociklib én gang daglig i 21 påfølgende dager etterfulgt av 7 dager uten behandling, som gir en komplett syklus på 28 dager. Hos pasienter med tidlig brystkreft bør ribociklib tas inntil 3-års behandling er fullført eller inntil tilbakefall av sykdom eller uakseptabel toksisitet oppstår. Aromatasehemmer gis etter anbefalt dosering.
Komparator	Aromatasehemmer gis etter anbefalt dosering. I norsk klinisk praksis behandler man både pre- og post-menopausale kvinner, samt menn i 5 år med adjuvant endokrinterapi. I noen tilfeller så vil man behandle lengre, opp til 10 år.
Primært endepunkt	Invasiv sykdomsfri overlevelse (IDFS)
Viktige sekundære endepunkter	Totaloverlevelse (OS)
Observasjonstid	Endelig IDFS analyse var juli 2023 (median oppfølgingstid 33,3 måneder) Median oppfølgingstid ved 4-års Landmark analyse er 44,2 måneder
Datakutt	Primært datakutt: Januar 2023 Datakutt siste planlagte IDFS analyse: juli 2023 4-års datakutt (Landmark analyse): april 2024 Endelig analyse vil være omtrent 5 år etter at siste pasient ble randomisert.

1.2 Resultater

1.2.1 Effekt

Primært utfallsmål: Invasiv sykdomsfri overlevelse (IDFS)

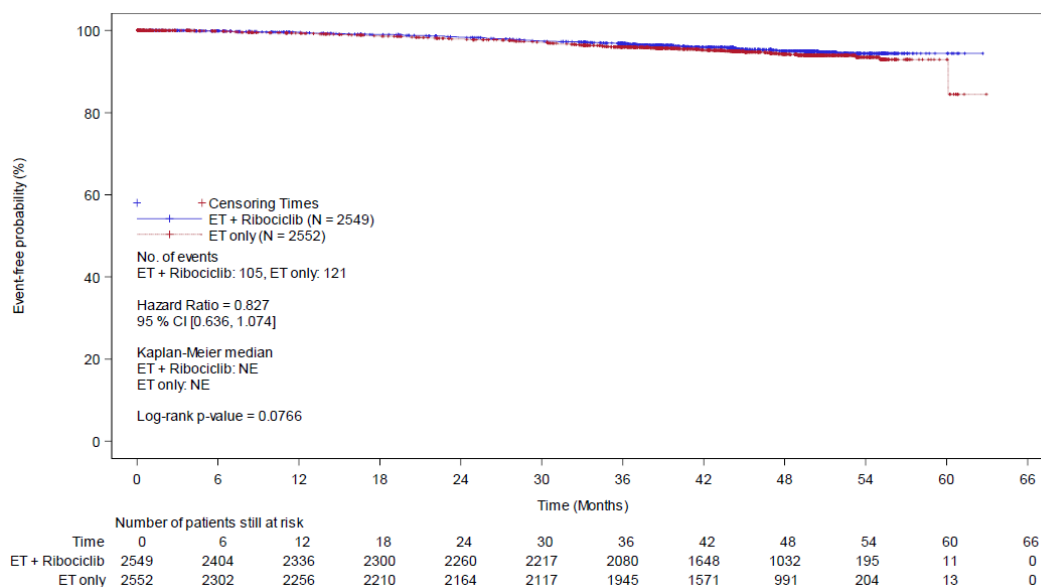
Ved median oppfølgingstid på 44,2 måneder (4 år Landmark analyse) var det 263 registrerte hendelser i ribociklib + ET armen sammenlignet med 340 hendelser i ET armen alene. Den absolutte IDFS forskjellen var 2,7 % ved år tre og 4,9 % ved år fire, med en hasard ratio på 0,715 (95 % KI: 0,609-0,840).



Figur 1. Kaplan-Meier plot for IDFS ved 4 år Landmark analyse (kilde: Novartis)

Sekundært utfallsmål: Totaloverlevelse (OS)

Ved median oppfølgingstid på 44,2 måneder (4 år Landmark analyse) var det en liten numerisk forskjell i antall hendelser mellom de to armene i favør av ribociklib + ET armen med 105 (4,1 %) hendelser sammenlignet med 121 (4,7 %) hendelser i ET armen alene. Hasard ratio var 0,827 (95 % KI: 0,636-1,074).



Figur 2. Kaplan-Meier plot for OS ved 4 år Landmark analyse (kilde: Novartis)

1.2.2 Sikkerhet

De vanligste uønskede hendelsene (rapportert med hyppighet ≥ 20 %) i datasettet, hvor bivirkningsfrekvensen ved bruk av ribociklib og AI var høyere enn frekvensen ved bruk av aromatasehemmer alene var nøyтроpeni, infeksjoner, kvalme, hodepine, fatigue, leukopeni og unormale leverfunksjonstester.

De vanligste bivirkningene av grad 3/4 (rapportert med hyppighet ≥ 2 %) i datasettet, hvor bivirkningsfrekvensen ved bruk av ribociklib og aromatasehemmer var høyere enn frekvensen ved bruk av AI alene, var nøyтроpeni, unormale leverfunksjonstester og leukopeni.

2. Økonomi

2.1 Kostnadssammenligning mellom ribociklib og abemaciklib

Legemiddelprisene er hentet fra DMPs nettsider, og er basert på apotekets maksimale utsalgspris.

I det utlyste anbudet (Åpen anbudskonkurranse 2507 Onkologi) vil abemaciklib og ribociklib bli sammenlignet med hverandre til behandling av adjuvant brystkreft ved overlappende indikasjoner. I tabellen under vises kostnad per behandlingssyklus på 28 dager, årlig legemiddelkostnad samt totale legemiddelkostnader for et behandlingsløp (basert på en behandlingsvarighet på 2 og 3 år for henholdsvis abemaciklib og ribociklib). Abemaciklib tas kontinuerlig mens ribociklib gis én gang daglig i 21 påfølgende dager etterfulgt av 7 dager uten behandling, som gir en komplett syklus på 28 dager. Begge legemidlene gis i tillegg til endokrin behandling som vil være omtrent lik i begge tilfeller. Kostnader til endokrin behandling inkluderes derfor ikke i beregningene under.

Beregningene under (Tabell 2) er basert på 300 mg daglig som er anbefalt dose for abemaciklib, og 333,6 mg (RDI 0,834) per dag i beregningsperioden for ribociklib, som er i tråd med det som legges til grunn i det kommende onkologianbudet. Totale kostnader for et behandlingsløp vil være 926 536 NOK (AUP uten mva.) for ribociklib og 886 405 NOK (AUP uten mva.) for abemaciklib.

Tabell 2. Legemiddelkostnader for ribociklib og abemaciklib med en gjennomsnittlig dose for ribociklib på 333,6 mg.

	Grunnlag for kostnadsestimat	Basert på maksimal AUP inkludert mva. (NOK)	Basert på maksimal AUP uten mva. (NOK)
Ribociklib	Kostnad per behandlingssyklus a 28 dager	29 615	23 692
	Årlig legemiddelkostnad	386 052	308 841
	Totale legemiddelkostnader for et behandlingsløp (3 år)	1 158 157	926 536
Abemaciklib	Kostnad per behandlingssyklus a 28 dager	42 499	33 999
	Årlig legemiddelkostnad	554 003	443 202
	Totale legemiddelkostnader for et behandlingsløp (2 år)	1 108 006	886 405

Beregningene under (Tabell 3) er basert på 300 mg daglig som er anbefalt dose for abemaciklib, og 400 mg daglig som er anbefalt dose for ribociklib i preparatomtalen. Totale kostnader for et behandlingsløp vil være 1 110 942 NOK (AUP uten mva.) for ribociklib og 886 405 NOK (AUP uten mva.) for abemaciklib.

Tabell 3. Legemiddelkostnader for ribociklib og abemaciklib med en gjennomsnittlig dose for ribociklib på 400 mg.

	Grunnlag for kostnadsestimat	Basert på maksimal AUP inkludert mva. (NOK)	Basert på maksimal AUP uten mva. (NOK)
Ribociklib	Kostnad per behandlingssyklus a 28 dager	35 510	28 408
	Årlig legemiddelkostnad	462 892	370 314
	Totale legemiddelkostnader for et behandlingsløp (3 år)	1 388 677	1 110 942
Abemaciklib	Kostnad per behandlingssyklus a 28 dager	42 499	33 999
	Årlig legemiddelkostnad	554 003	443 202
	Totale legemiddelkostnader for et behandlingsløp (2 år)	1 108 006	886 405

Budsjettkonsekvenser

For populasjonen som overlapper med indikasjonen for abemaciklib har DMP ikke vurdert det som hensiktsmessig å beregne budsjettkonsekvenser ettersom det antas at en eventuell innføring kun er aktuell dersom kostnadene for ribociklib vurderes å være på samme nivå som for abemaciklib. En innføring for overlappende indikasjon vil i så tilfelle ikke medføre budsjettvirkninger av betydning.

Budsjettkonsekvensanalysen som følger, omhandler da kun pasienter som ikke overlapper med indikasjon for abemaciklib. DMP legger til grunn følgende antagelser i budsjettkonsekvensanalysen:

- Basert på innspill fra medisinske fageksperter antas det at 670 nye pasienter årlig omfattes av indikasjonsordlyden for ribociklib
- For 10-20 % (eldste og mest skrøpelig) av pasientene mener fagekspertene at man sannsynligvis vil avstå fra å legge til legemidlet adjuvant. Basert på dette legger DMP til grunn at omtrent 570 nye pasienter årlig kan være aktuelle for behandling med ribociklib.
- Av disse vil omtrent 390 pasienter ikke overlappe med indikasjon for abemaciklib. DMP legger derfor til grunn 390 nye pasienter årlig i budsjettberegningen.
- DMP legger til grunn gjennomsnittlig behandlingsvarighet fra studien som er 26,5 måneder.

Antagelsene lagt til grunn i budsjettberegningene er usikre og forenklede og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen.

Det er uklart om alle pasienten som er omfattet av indikasjonslyden for ribociklib vil bli behandlet med legemiddelet i norsk klinisk praksis, men sannsynligvis vil dette etter hvert fremkomme og reguleres gjennom anbefalinger i Nasjonalt handlingsprogram (3) hvis metoden innføres. DMP påpeker at eventuelle føringer i Handlingsprogrammet kan medføre at antall pasienter blir lavere enn det som er lagt til grunn i denne metodevurderingen. Dette er også diskutert i en artikkel (6) som skiller på pasienter med høy, intermediær og lav risiko for tilbakefall. Forfatterne mener at pasientene med lavest risiko for tilbakefall ikke nødvendigvis vil ha en klinisk nytte av ribociklib som oppveier ulempene med behandlingen, men at det per i dag ikke finnes data for å definere hvilke subgrupper av pasienter dette gjelder.

DMP presenterer to scenarier for budsjettkonsekvenser ved innføring av metoden for pasienter som ikke overlapper med indikasjon for abemaciclib. Det ene scenariet legger til grunn en dose på 333,6 mg (RDI 0,834) per dag i beregningsperioden for ribociclib (Tabell 4). Det andre scenariet legger til grunn en dose på 400 mg per dag for ribociclib som er tråd med anbefaling (Tabell 5).

Tabell 4. Estimerte budsjettkonsekvenser ved innføring av metoden for pasientpopulasjonen som ikke overlapper med indikasjon for abemaciclib (NOK, maksimal AUP inkludert mva.) og beregnet med en dose på 333,6 mg per dag i beregningsperioden for ribociclib.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Kisqali blir innført	150 560 280	301 120 560	332 487 285	332 487 285	332 487 285
Kisqali blir ikke innført	0	0	0	0	0
Budsjettvirkning av anbefaling	150 560 280	301 120 560	332 487 285	332 487 285	332 487 285

Tabell 5. Estimerte budsjettkonsekvenser ved innføring av metoden for pasientpopulasjonen som ikke overlapper med indikasjon for abemaciclib (NOK, maksimal AUP inkludert mva.) og beregnet med en dose 400 mg per dag som er anbefalt dose for ribociclib.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Kisqali blir innført	180 527 880	361 055 760	398 665 735	398 665 735	398 665 735
Kisqali blir ikke innført	0	0	0	0	0
Budsjettvirkning av anbefaling	180 527 880	361 055 760	398 665 735	398 665 735	398 665 735

Referanser

1. Kreftregisteret. Kreft i Norge 2023 2024 [Available from: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2023/cancer-in-norway-2023.pdf>.
2. Kreftregisteret. Nasjonalt kvalitetsregister for brystkreft [Available from: <https://www.kreftregisteret.no/Registrene/Kvalitetsregistrene/Brystkreftregisteret/>.
3. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft [Available from: <https://nbcgblog.wordpress.com/wp-content/uploads/2023/02/11.01.2023-nasjonalt-handlingsprogram-for-brystkreft-19.-utgave-publisert-11.01.23.pdf>.
4. Sykehusinnkjøp. Anbefaling onkologiske og kolonistimulerende legemidler. Perioden 01.10.2024-30.09.2025 [Available from: <https://www.sykehusinnkjop.no/49546f/siteassets/avtaledokumenter/avtaler-legemidler/onkologi/anbefaling-onkologiske-og-kolonistimulerende-legemidler.pdf>.
5. Ladoire S, Kamga AM, Galland L, Reda M, Desmoulins I, Mayeur D, et al. Prevalence, clinicopathologic features and long-term overall survival of early breast cancer patients eligible for adjuvant abemaciclib and/or ribociclib. NPJ Breast Cancer. 2025;11(1):10.
6. Caswell-Jin JL, Freedman RA, Hassett MJ, Tang H, Garrett-Mayer E, Somerfield MR, et al. Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer-CDK4/6 Inhibitors: ASCO Rapid Guideline Update Clinical Insights. JCO Oncol Pract. 2025;21(3):287-91.
7. produkter Dfm. Preparatomtale - Kisqali [Available from: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/kisqali-epar-product-information_no.pdf.

Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget

De regionale helseforetakene har oppnevnt to medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Disse har bistått DMP med avklaringer rundt pasientpopulasjon, forventet effekt av behandlingen, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis. DMP har benyttet disse innspillene i sine vurderinger gjennom rapporten.

De medisinske fagekspertene har i tillegg fått mulighet til å levere et 1-2 siders innspill til metodevurderingen. *Det foreligger ingen ytterligere innspill fra de medisinske fagekspertene utover det som fremgår av rapporten.*

Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent



Novartis takker for muligheten til å kommentere Direktoratet for Medisinske Produkter (DMP) sin rapport i forbindelse med hurtig metodevurdering av Kisqali (ribociclib) i kombinasjon med en aromatasehemmer til adjuvant behandling av pasienter med hormonreseptor (HR)-positiv, human epidermal vekstfaktorreseptor 2 (HER2)-negativ tidlig brystkreft, med høy risiko for tilbakefall.

DMP har utarbeidet en forenklet rapport med henvisning til at CDK4/6-hemmerne med indikasjon innenfor tidlig brystkreft vil vurderes som sammenlignbare i adjuvant setting for overlappende indikasjon i det kommende anbudet. Novartis har forståelse for forenklingen, men synes det er synd at rapporten ikke reflekterer den etterspurte grad av evidens som ligger til grunn for innsendt dokumentasjon. Dette ville bidratt til en mer helhetlig vurdering av verdien av å innføre Kisqali som et behandlingstilvalg i tidlig brystkreft.

Det er avgjørende at DMP redegjør for forskjellen i indikasjon mellom Kisqali og eksisterende konkurranse, der Kisqalis indikasjon er bredere enn Verzenios. Det er positivt at DMP etablerer et skille på overlappende og ikke-overlappende indikasjon med hensyn på medisinsk behov og pasientantall. Novartis mener det er en styrke at DMP har rekruttert to fageksperter og refererer til deres vurderinger gjennomgående i rapporten. Vi er glade for at DMP og fagekspertene, delvis basert på franske virkelighetsdata¹, anerkjenner det udekkede medisinske behovet for Kisqali, også i den gruppen som ikke overlapper med indikasjon for Verzenios.

Til tross for at det er en kvalitativ vurdering, har DMP gjort justeringer for å gjøre kostnadssammenstillingen og budsjettberegningene relevante. Vi oppfatter likevel at det fortsatt er enkelte svakheter knyttet til hvordan dette fremgår i den endelige rapporten. Disse kommenteres under.

I. Relativ doseintensitet og gjennomsnittlig behandlingstid

Det er positivt at DMP har tatt høyde for innspill angående relativ doseintensitet (RDI) og gjennomsnittlig behandlingstid, men oppfatter at disse ikke vurderes konsistent gjennom rapporten.

DMP presenterer RDI (0,834) som et alternativ til forventet startdose i kostnadssammenstillingen og budsjettberegningen. Novartis mener kostnader som tar høyde for RDI er de eneste relevante kostnadene å belyse da dosejustering er en etablert og nødvendig praksis i behandling i dag^{2,3}.

Gjennomsnittlig behandlingstid er inkludert i budsjettberegningene og bidrar til mer presise estimater. DMP har derimot ikke inkludert den gjennomsnittlige behandlingstiden i beregningen av totale legemiddelkostnader for et behandlingstilvalg. Den presenterte kostnadssammenstillingen reflekterer derfor kun delvis de faktiske legemiddelkostnadene som vil påløpe ved behandling med Kisqali og gir et misvisende bilde av størrelsesorden. Tabell 1 viser at rapporten overestimerer totale legemiddelkostnader per pasient med omlag 300 000 kroner ved å ikke ta høyde for gjennomsnittlig behandlingstid.

Tabell 1 Legemiddelkostnader for Kisqali (333,6 mg) med og uten og gjennomsnittlig behandlingstid, AUP inkl. MVA.

	DMPs beregning av legemiddelkostnader	Legemiddelkostnader inkl. gjennomsnittlig behandlingstid*
Kostnader per behandlingstilvalg (28 dager)	29 615	29 615
Årlig legemiddelkostnad	386 052	386 052
Totale legemiddelkostnader for ett behandlingstilvalg	1 158 157	852 532

*Gjennomsnittlig behandlingstid tilsvarer 26,5 måneder (2 år og 2,5 måneder).

Novartis mener viktigheten av å inkludere både RDI og gjennomsnittlig behandlingstid styrkes ved å se til hvilke kostnader som inkluderes i beregninger fra en kostnad-nyttmodell. Ved kvantifisering av kostnader og ressursbruk på bakgrunn av en kostnad-nyttvurdering ville legemiddelkostnad være basert på RDI og gjennomsnittlig

¹ Ladoire S, Kamga AM, Galland L, Reda M, Desmoulins I, Mayeur D, et al. Prevalence, clinicopathologic features and long-term overall survival of early breast cancer patients eligible for adjuvant abemaciclib and/or ribociclib. NPJ Breast Cancer. 2025;11(1):10
² Hussain M, Brezden-Masley C, Chia S, Curigliano G, Webster M, Henning J-W. Clinician's guide: expert insights on the use of CDK4/6 inhibitors in patients with early breast cancer. Therapeutic Advances in Medical Oncology. 2025;17. doi:10.1177/17588359251326710
³ Kristensen, K.B., Thomsen, I.M.N., Berg, T. et al. Dose modifications of ribociclib and endocrine therapy for treatment of ER+ HER2- metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat 188, 799–809 (2021). <https://doi.org/10.1007/s10549-021-06215-6>

behandlingsslengde. Disse ville også vært direkte overført til budsjettberegningene. Ett relevant eksempel er DMPs tidligere vurdering – og revurdering av Verzenios til behandling av tidlig brystkreft, se Tekstboks 1.

Tekstboks 1 DMPs vurdering av doseintensitet og gjennomsnittlig behandlingsslengde for Verzenios (ID2021_38 og ID2021_38 – revurdering)

DMPs vurdering av doseintensitet (ID2021_038):

«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»

DMPs vurdering av behandlingsslengde (ID2021_038):

«Behandlingsslengden med abemaciclib modelleres basert på tid på behandling fra MonarchE med en behandlingstopp etter to år.»

Merk: I DMPs revurdering av Verzenio til behandling av tidlig brystkreft (ID2021_038 – revurdering) kommenteres det at «Eli Lilly har ikke endret modelleringen av intervensjonen. DMP legger til grunn intervensjon som vurdert i den forrige metodevurderingen.» Novartis leser dette som av vurderingene presert over er gjeldende også for revurderingen som lå til grunn ved positiv beslutning i Beslutningsforum.

Nåværende kostnadssammenstilling reflekterer ikke gjennomsnittlig behandlingsslengde, og er dermed kun delvis sammenlignbar med vurderingen som foreligger for Verzenios. Novartis mener dette er en svakhet ved rapporten, da like premisser for kvantifisering av behandlingstkostnader er et viktig utgangspunkt for presise og korrekte beslutningsgrunnlag i systemet for Nye Metoder.

II. Antagelser om opptak i budsjettberegningen

DMP legger til grunn at det er 390 nye pasienter årlig som kan være relevante for behandling med Kisqali i den ikke-overlappende indikasjonen. Dette tilsvarer under 10 % forskjell fra Novartis estimat i innlevert dokumentasjon. DMP har i sin analyse antatt 100 % forskrivning til relevante pasienter. Novartis er enige med DMP i at opptaket som legges til grunn i budsjettberegningene må anses som et maksimaltall, og mener det er relevant å belyse mer realistiske scenarier for opptak.

Novartis har vært i kontakt med fem kliniske eksperter gjennom et advisory board, med mål om å diskutere realistisk antall pasienter til adjuvant behandling med Kisqali. Gjennom strukturerte spørreundersøkelser og påfølgende diskusjoner har gruppen kommet til enighet om at omtrent 23 % av pasientene (intervall 15-30 %, der DMPs base case tilsvarer 15 %) vil bli ekskludert fra behandling med Kisqali i adjuvant setting basert på klinisk skjønn. Dette gjelder særlig pasienter med betydelige komorbiditeter, høy alder eller generelt redusert allmenntilstand. Andelen er noe høyere enn estimer fra fagpersoner konsultert av DMP, men vurderes fortsatt som konsistent med disse vurderingene. Videre har de kliniske ekspertene som Novartis har vært i dialog med, blitt enige om at ytterligere 20-30 % av pasientene sannsynligvis vil velge bort adjuvant behandling med Kisqali som følge av samvalg og manglende motivasjon eller preferanse for behandling. Det vil si at 70-80 % av pasientene i den opprinnelige populasjonen (390 pasienter) kan være relevante å behandle med Kisqali (Tabell 2). Alternativene under tar ikke høyde for at opptrappingen til 70-80 % av relevante pasienter vil ta tid eller andre markedsbetingelser. Spennet mellom alternativ 1 og 2 bør derfor anses som en skisseing av maksimalt potensiale. .

Tabell 2 Alternativer til opptak basert på DMPs beregning av budsjettvirkning for Kisqali (333,6 mg), AUP inkl. MVA.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
DMPs beregning av budsjettvirkning 100 % forskrivning	150 560 280	301 120 560	332 487 285	332 487 285	332 487 285
Alternativ 1 70 % forskrivning	105 392 195	210 784 392	232 741 100	232 741 100	232 741 100
Alternativ 2 80 % forskrivning	120 448 224	240 896 448	265 989 828	265 989 828	265 989 828