

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2019_005 og ID2019_007

Ribosiklib i kombinasjon med
aromatasehemmer eller
fulvestrant til første- og
andrelinjebehandling av
HR-positiv, HER2-negativ
lokalavansert, metastatisk
brystkreft

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

30-09-2019

Statens legemiddelverk

FORORD

Implementering av Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i det nye systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til etablering og implementering av det nye systemet. Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. I tillegg vurderes alvorlighetsgrad. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen utarbeidet av MT-innehaver, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av relativ effekt, kostnader, kostnadseffektivitet, alvorlighetsgrad og budsjettkonsekvenser.

Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad/effektbrøk beregnes vanligvis. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport med utredning av de tre prioriteringskriteriene vurderer beslutningstaker (Beslutningsforum) kostnad/effektbrøken opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Legemiddelverket vurderer ikke nytte /risikobalansen som allerede er utredet under markedsføringstillatelsesprosedyren. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport med utredning av de tre prioriteringskriteriene vurderer beslutningstaker (Beslutningsforum) kostnad-effektbrøken opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen, og gjør en totalvurdering, der skjønnsmessige vurderinger inngår, særlig knyttet til usikkerhet og budsjettkonsekvenser.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no).

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Kisqali (ribosiklib) i kombinasjonsbehandling. Ribosiklib er en CDK4/6 hemmer som i kombinasjon med endokrin terapi øker tumorveksthemmingen ved hormonreseptorpositiv (HR+) brystkreft.

Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av ribosiklib i henhold til godkjent preparatomtale, og bestillingene:

- **ID2019_005:** «Ribosiklib (Kisqali) i kombinasjon med aromatasehemmer eller fulvestrant til førstelinjebehandling av HR-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft», samt
- **ID2019_007:** «Ribosiklib (Kisqali) i kombinasjon med aromatasehemmer eller fulvestrant til andrelinjebehandling av HR-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft».

Aktuell populasjon inkluderer kvinner med naturlig eller induisert postmenopausal status.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Novartis.

I utgangspunktet var det bestilt en forenklet vurdering i disse to bestillingene, men Novartis har på eget initiativ levert en full CUA for ID2019_007.

Det er utarbeidet en felles rapport for de to bestillingene. Deler av bestilling ID2019_005 er allerede innført av Beslutningsforum, dvs kombinasjonsbehandling med aromatasehemmer (AI) i første linje, aktuelt for denne metodevurderingen er derfor en utvidelse til kombinasjonsbehandling med fulvestrant i denne linjen. Novartis har også levert dokumentasjon for kombinasjonsbehandling hos pre- og perimenopausale kvinner, denne populasjonen inngikk ikke i den første metodevurderingen.

Pasientgrunnlag i Norge

Anslagsvis 100 (-200) nye pasienter er aktuelle for kombinasjonsbehandling med CDK4/6 hemmer i 2. linje hvert år i Norge (ID2019_007). Legemiddelverket vurderer at det samlede pasientantallet i 1. linje vil påvirkes i liten grad om kombinasjonsbehandling med fulvestrant innføres i tillegg til AI (ID2019_005).

Alvorlighet og prognosetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at HR+/HER2- lokalavansert/metastatisk brystkreft for 2. linjepasienter behandlet med fulvestrant monoterapi har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 13-14 QALY. Dette prognosetapet er beregnet for en 2. linje-populasjon ekskludert subgrupper av pasienter med tidlig tilbakefall under/etter adjuvant behandling, samt pre- og perimenopausale kvinner.

Behandling i norsk klinisk praksis

Ved potensielt endokrinfølsom metastatisk sykdom vil det primært være grunnlag for å velge endokrin behandling (ET) fremfor cytostatika. I 1. linje gis behandlinger med aromatasehemmer (AI), fulvestrant eller AI + CDK4/6 hemmer (som palbociklib eller ribosiklib). Flere av disse behandlingene (bla fulvestrant) er også aktuelle i 2. linje dersom de ikke er gitt tidligere.

Det er tidligere vurdert at ribosiklib og palbociklib i kombinasjon med AI (1, 2) kan antas å ha tilsvarende effekt og sikkerhet. Sykehusinnkjøp divisjon legemidler (LIS) arrangerer anbud innen onkologi som angir hvilken CDK4/6 hemmer som er førstevalg for disse legemidlene som konkurrerer i samme gruppe i anbudet.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Det er ihht bestilling levert en forenklet analyse for utvidelsen av 1.linjebehandling (pre/perimenopausal status og kombinasjon med fulvestrant). Effektdata fra MONALEESA-7 (ML-7) viser at tillegg av ribosiklib til ET øker PFS hos pre- og perimenopausale kvinner. Effekten av å tillegge ribosiklib til fulvestrant vs fulvestrant monoterapi hos pre- og perimenopausale kvinner har ikke blitt undersøkt i en pivotal studie, men EMA har gitt markedsføringstillatelse for slik bruk basert på samlede vurderinger fra flere studier i Novartis sitt studieprogram for ribosiklib. Legemiddelverket har også gjort en forenklet vurdering av ribosiklib i kombinasjon med AI. Denne kombinasjonen har markedsføringstillatelse på lik linje med fulvestrantkombinasjonen i 2. linjebehandling.

For 2. linjebehandling har Novartis levert en kostnad per QALY analyse (CUA-modell), hvor sammenlignende behandling er fulvestrant monoterapi. Ribosiklib er en CDK4/6 hemmer som benyttes sammen med («add-on» til) endokrin terapi, og dersom ribosiklib i kombinasjon med fulvestrant innføres, mener Legemiddelverket at fulvestrant monoterapi er alternativet som i størst grad vil erstattes i norsk klinisk praksis. Dokumentasjonsgrunnlaget for effekt og sikkerhet er basert på den randomiserte fase III-studien MONALEESA-3 (ML-3), som inkluderte postmenopausale kvinner med HR-positiv, HER2-negativ avansert brystkreft som hadde mottatt ingen eller kun en linje med tidligere endokrin terapi i avansert setting.

Den helseøkonomiske modellen baserer seg på data fra en ikke-stratifisert subpopulasjon av fase III studien ML-3:

- Pasienter som hadde tidlig brystkreft på diagnosetidspunktet og som har hatt tilbakefall ≥ 12 mnd etter avsluttet adjuvant behandling. Disse pasientene har progrediert på én endokrin behandling for avansert brystkreft.
- Pasienter som hadde avansert brystkreft på diagnosetidspunktet og som har mottatt én tidligere endokrin behandling for avansert brystkreft

I norsk klinisk praksis er det relevant å behandle en populasjon tilsvarende den modellerte subpopulasjonen av ML-3, men det vil i tillegg være relevant å behandle:

- Pre- og perimenopausale kvinner, disse var ikke inkludert i ML-3. Det er imidlertid vist effekt av ribosiklib hos denne gruppen i en annen studie (ML-7), og det foreligger markedsføringstillatelse for behandling av disse pasientene.
- Kvinner med tidlig tilbakefall under/etter adjuvant behandling (≤ 12 mnd), disse pasientene var inkludert i ML-3, men ikke i den modellerte subpopulasjonen.

ML-3 viste en statistisk signifikant og klinisk relevant effekt på progresjonsfri overlevelse (PFS) av å tillegge ribosiklib til fulvestrant hos totalpopulasjonen. Det er også vist forlenget PFS i modellert subgruppe og hos pasienter med tidlig tilbakefall. Effektdata for OS er fremdeles umodne.

Sikkerhet

De hyppigst rapporterte behandlingsrelaterte bivirkningene i ribosiklib-armen av ML-3 var nøyotropeni (56 %), fatigue (32 %), kvalme (45 %), diare (29 %), oppkast (27 %). Ribosiklib er assosiert med QT forlengelse, og denne bivirkningen ble rapportert hos 7,7 % av pasientene i ribosiklib-armen.

Effekt og sikkerhet er godt dokumentert

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn er de samme som i base case analysen til Novartis, bortsett fra følgende:

- For behandlingsvarighet (TTD) er full parametrisering med eksponentiell funksjon valgt fremfor Kaplan-Meier-data med eksponentiell hale.
- Alder endret fra 62 år til 65 år
- Like nyttevekter i behandlingsarmene før progresjon
- Legemiddelpris for ribosiklib endret til apotekenes maksimale utsalgspris uten merverdiavgift
- Ingen trinnpris for legemidler hvor det antas generisk konkurranse i fremtiden
- Kostnad per syklus for legemiddelbehandling etter progresjon justert til å være konsistente med metodevurderingen av palbociklib for samme indiksjon
- Kostnader ved oppfølging og monitorering av pasienter etter progresjon justert til å være konsistente med metodevurderingen av palbociklib for samme indiksjon
- Kostnader i livets slutfase justert til å være konsistente med metodevurderingen av palbociklib for samme indiksjon

Resultatene i Novartis sin basecase analyse og Legemiddelverkets hovedanalyse ligger nærme hverandre. Resultatene fra Legemiddelverket sin analyse er gjengitt i tabellen under med legemiddelpris for ribosiklib basert på maksimal AUP eks mva.

Tabell 1 Resultater fra Legemiddelverket sin analyse

	Ribosiklib + fulvestrant	Fulvestrant monoterapi	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 322 434	559 754	762 680
Totale QALYs	2,40	1,83	0,57
Totale leveår	3,33	2,59	0,74
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	1 356 474		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	1 023 115		

Dersom legemiddelprisen for ribosiklib er basert på LIS AUP (eks mva) blir merkostnad per vunnet QALY på ca. [redacted] NOK/QALY.

Dersom legemiddelprisen for ribosiklib er basert LIS AUP (eks mva) blir merkostnad per vunnet QALY på ca. [REDACTED] NOK/QALY i Novartis sin analyse.

Analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig (heretter hovedanalysen) gir en IKER på 1,4 mill. NOK/QALY (maks AUP eks. mva.).

Dersom legemiddelprisen for ribosiklib er basert på LIS AUP (eks mva) blir merkostnad per vunnet QALY på ca. [REDACTED] NOK/QALY. IKER ved alder 65 år og 66 år er tilnærmet lik.

Budsjettkonsekvenser

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter (n=100) med Kisqali (ribosiklib) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 91 millioner NOK i det femte året når legemiddelpris for ribosiklib er basert på maksimal AUP inkl. mva. Tilsvarende budsjettkonsekvenser dersom legemiddelpris for ribosiklib baseres på LIS AUP inkl mva blir ca. [REDACTED] NOK. Dersom man antar at 200 nye pasienter er aktuelle for behandling hvert år blir budsjettkonsekvensene ca. [REDACTED] NOK i år fem basert på LIS AUP inkl mva.

Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Legemiddelverkets vurdering

Kostnad per QALY i Legemiddelverkets hovedanalyse er ca. 1,4 millioner NOK/QALY (maks AUP eks mva). Denne analysen gjelder bare for postmenopausale pasienter med tilbakefall ved lokalavansert/metastatisk sykdom. Pasienter med tidlig tilbakefall ved tidlig brystkreft er utelatt. Legemiddelverket brukt alder 65-66 år ved beregning av APT.

Subgruppen med tidlig tilbakefall skiller seg fra de øvrige pasientene i andrelinjebehandling ved at de har en dårligere prognose, og IKER må ses i lys av at denne gruppen er ekskludert i analysen.

Legemiddelverket har parallelt med foreliggende metodevurdering også gjort en metodevurdering av palbociklib i kombinasjon med fulvestrant til behandling av HR+/HER2- avansert/metastatisk brystkreft etter tidligere endokrin behandling (ID2018_090). Ribosiklib og palbociklib sine indikasjoner for behandling i senere linjer er overlappende, men ulike populasjoner inngår i de helseøkonomiske analysene. Til tross for at metodevurderingene ID2019_007 og ID2018_090 viser ulike analyseresultater, mener ikke Legemiddelverket at det nødvendigvis er grunn til å anta at dette skyldes forskjeller i effekt og sikkerhet mellom legemidlene, men heller modelltekniske forhold og ulikheter mellom pasientpopulasjonene som inngår i modellene.

I tillegg til at grupper av pasienter som er aktuelle for behandling i norsk klinisk praksis er utelatt fra den helseøkonomiske analysen slik at metodevurderingen ikke sier noe om kostnadseffektivitet for disse, bidrar forhold ved den modellerte populasjonen også til usikkerhet. Subpopulasjonen som metodevurderingen av ribosiklib baserer seg på består av relativt få pasienter, hhv 99 og 38 pasienter

(20,5% og 15,7% av ITT populasjonen MONALEESA-3). Det er forskjeller i fordelingen av viktige effektmodifiserende pasientkarakteristika mellom behandlingsarmene i den modellerte subgruppen. Dette skyldes at subgruppen ikke var stratifisert, noe som bidrar til usikkerhet rundt størrelsen på relativ effekt. Effektdata for OS er fremdeles umodne i MONALEESA-3, og overlevelse etter progresjon er en viktig driver for resultatene i modellen.

Samlet vurderer Legemiddelverket at det er knyttet stor usikkerhet til Novartis sin analyse.

INNHALDFORTEGNELSE

FORORD.....	2
3-SIDERS SAMMENDRAG	3
INNHALDFORTEGNELSE	8
LOGG	10
ORDLISTE	12
1 BAKGRUNN	13
1.1 PROBLEMSTILLING.....	13
1.2 LOKALAVANSERT/METASTATISK BRYSTKREFT.....	13
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	16
1.4 BEHANDLING AV AVANSERT HER2-, HR+ BRYSTKREFT	16
1.4.1 <i>Behandling med ribosiklib.....</i>	<i>16</i>
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	<i>17</i>
1.4.3 <i>Komparator.....</i>	<i>19</i>
1.4.4 <i>Behandling med fulvestrant.....</i>	<i>19</i>
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	21
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	21
3 PICO.....	25
3.1 PASIENTPOPULASJON.....	25
3.2 INTERVENSJON	29
3.3 KOMPARATOR.....	30
3.4 UTFALLSMÅL.....	30
3.4.1 <i>Effekt.....</i>	<i>30</i>
3.4.2 <i>Bivirkninger.....</i>	<i>44</i>
3.4.3 <i>Helsenytt/helsetap.....</i>	<i>47</i>
3.5 BEHANDLING MED RIBOSIKLIB I KOMBINASJON MED AROMATASEHEMMER ELLER FULVESTRANT, OG BEHANDLING AV PRE- OG PERIMENOPAUSALE KVINNER	69
4 ØKONOMISK ANALYSE	50
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	50

4.1.1	<i>Analyseperspektiv</i>	51
4.1.2	<i>Kostnader (input data)</i>	51
4.2	RESULTATER.....	56
4.2.1	<i>Firmaets base caseanalyse</i>	56
4.2.2	<i>Legemiddelverkets hovedanalyse</i>	57
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i>	58
4.2.4	<i>Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio</i>	59
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	60
6	OPPSUMMERING	62
	REFERANSER.....	66
	APPENDIKS 1: PASIENTPOPULASJONER	68
	APPENDIKS 2: ALVORLIGHETSBEREGNINGER	69
	APPENDIKS 3: BUDSJETTBEREGNINGER.....	76
	<i>A.1 Budsjettkonsekvenser</i>	76
	<i>A.1.2 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling</i>	76
	<i>A.1.3 Estimat av legemiddelkostnad</i>	76
	APPENDIKS 4: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN	79
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	83

LOGG

Bestilling:	<p><i>ID2019_005: Ribosiklib i kombinasjon med aromatasehemmer eller fulvestrant til førstelinjebehandling av HR+/HER2- lokalavansert eller metastatisk brystkreft</i></p> <p><i>ID2019_007: Ribosiklib i kombinasjon med aromatasehemmer eller fulvestrant til andrelinjebehandling av HR+/HER2- lokalavansert eller metastatisk brystkreft</i></p>	
Forslagstiller:	Novartis Norge AS	
Legemiddelfirma:	Novartis Norge AS	
Preparat:	Kisqali	
Virkestoff:	Ribosiklib	
Indikasjon:	<p>Kisqali er indisert til behandling av kvinner med hormonreseptor (HR)-positiv, human epidermal vekstfaktorreseptor 2 (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.</p> <p>Hos pre- eller perimenopausale kvinner skal endokrin behandling kombineres med en luteiniserende hormonfrigjørende hormon (LHRH)-agonist.</p>	
ATC-nr:	L01X E42	
Prosess		
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	28-01-2019	
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	03-05-2019	
Klinikere kontaktet for første gang	27-06-2019	
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	27-06-2019	
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	21-08-2019	
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	23-08-2019	
Rapport ferdigstilt:	30-09-2019	
Saksbehandlingstid:	147 dager hvorav 2 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 145 dager.	
Saksutredere:	Reidun Os Husteli Kristian Samdal Ania Urbaniak Aina Jannicke Øvrebust	
Kliniske eksperter:	Bjørn Naume Erik Wist	

Kliniske eksperter 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. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.

ORDLISTE

AI	Aromatasehemmer
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
BICR	Blindet, uavhengig sentral komite
CDK4/6 hemmere	Hemmere av cyklin-avhengig kinase 4 og 6
CUA	Kostnad per QALY analyse
EMA	Det europeiske legemiddelkontoret
EQ-5D-5L	EuroQol five-dimension five-level questionnaire
ER+/positiv	Østrogenreseptor-positiv
ET	Endokrin terapi
HER2	Human epidermal vekstfaktorreseptor 2
HR+/positiv	Hormonreseptorpositiv
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
ITT	Intention-to-treat
KI	Konfidensintervall
KM	Kaplan Meier
LHRH	LH-frigjørende hormon
LIS	Legemiddelinnkjøpsamarbeidet
MVA	Merverdiavgift
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PICO	Pasientpopulasjon- intervensjon- komparator- utfallsmål
QALY	Kvalitetsjustert leveår
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
TTD	Tid til forverring

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og ressursbruk.

Ribosiklib er et legemiddel til behandling av hormonreseptor (HR) positiv, human epidermal vekstfaktorreseptor 2 (HER2) negativ, lokalavansert eller metastatisk brystkreft.

Aktuell indikasjonsutvidelse som metodevurderes er ribosiklib i kombinasjon med fulvestrant som første- eller andrelinjebehandling, samt ribosiklib i kombinasjon med AI i 2. linje. Indikasjonsutvidelsen omfatter også pre- og perimenopausale kvinner.

1.2 BAKGRUNN

Beslutningsforum har tidligere godkjent ribosiklib for behandling av:

- førstelinjebehandling av kvinner med metastatisk brystkreft, med bakgrunn i en metodevurdering basert på studien MONALEESA-2 (ID2017_024)
- beslutningen ble senere utvidet til å også gjelde behandling av kvinner med lokalavansert brystkreft

MONALEESA-2 (ML-2) studien undersøkte effekt og sikkerhet av ribosiklib i kombinasjon med aromatasehemmer (AI) sammenlignet med AI monoterapi hos postmenopausale kvinner med hormonreseptorpositiv, HER2-negativ, avansert brystkreft, som ikke hadde fått tidligere behandling for fremskreden sykdom (14).

ML-2 inkluderte ikke pasienter som hadde pre- eller perimenopausal status ved inklusjon. Studien inkluderte heller ikke pasienter som hadde relapsert tidlig på eventuell adjuvant behandling (dvs under eller ≤12 mnd etter adjuvant behandling med AI eller fulvestrant) (3).

I denne første vurderingen (ID2017_024) ble det også kun vurdert kombinasjonsbehandling med ribosiklib og AI. Novartis har nå levert dokumentasjon til en ny metodevurdering, basert på to nye bestillinger:

- ID2019_005: Ribosiklib i kombinasjon med aromatasehemmer eller fulvestrant til førstelinjebehandling av HR+/HER2- lokalavansert eller metastatisk brystkreft
- ID2019_007: Ribosiklib i kombinasjon med aromatasehemmer eller fulvestrant til andrelinjebehandling av HR+/HER2- lokalavansert eller metastatisk brystkreft

Novartis har levert en forenklet analyse for utvidelsen av 1.linjebehandling (ribosiklib i kombinasjon med fulvestrant og ribosiklib til pre/perimenopausale kvinner). Det er også levert en forenklet analyse av ribosiklib i kombinasjon med AI i 2. linje. Disse vurderes for seg i appendiks 2.

For 2. linjebehandling, har Novartis levert en kostnad per QALY analyse (CUA-modell), hvor ribosiklib i kombinasjon med fulvestrant sammenlignes med fulvestrant monoterapi. Den helseøkonomiske

modellen baserer seg på data fra fase III studien MONALEESA-3, hvor pasientene tidligere har mottatt ingen eller maksimum en behandling for avansert sykdom.

Det er nå bestilt metodevurdering av tre ulike CDK4/6 hemmere i kombinasjon med fulvestrant. I tillegg til ID2019_007 som er beskrevet over, er følgende også bestilt:

- ID2018_090: Palbociklib i kombinasjon med fulvestrant til behandling av HR+/HER2-avansert/metastatisk brystkreft etter tidligere endokrin behandling.
- ID2018_135: Abemaciklib i kombinasjon med fulvestrant til behandling av hormonreseptor positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft

Legemiddelverket har mottatt CUA-modeller hvor fulvestrant monoterapi er komparator. I disse metodevurderingene er det enkelte forskjeller i hvilke (sub)populasjoner som inngår i de kliniske studiene og i de helseøkonomiske modellene. Appendiks 1 viser utvalgte forskjeller i pasientpopulasjoner i tabellform.

For **ribosiklib** inngår en subpopulasjon av MONALEESA-3 studien i den helseøkonomiske analysen:

- Pasienter som hadde tidlig brystkreft på diagnosetidspunktet og som har hatt tilbakefall ≥ 12 mnd etter avsluttet adjuvant behandling, disse pasientene har progrediert på én endokrin behandling for avansert brystkreft.
- Pasienter som hadde avansert brystkreft på diagnosetidspunktet og som har mottatt én tidligere endokrin behandling for avansert brystkreft

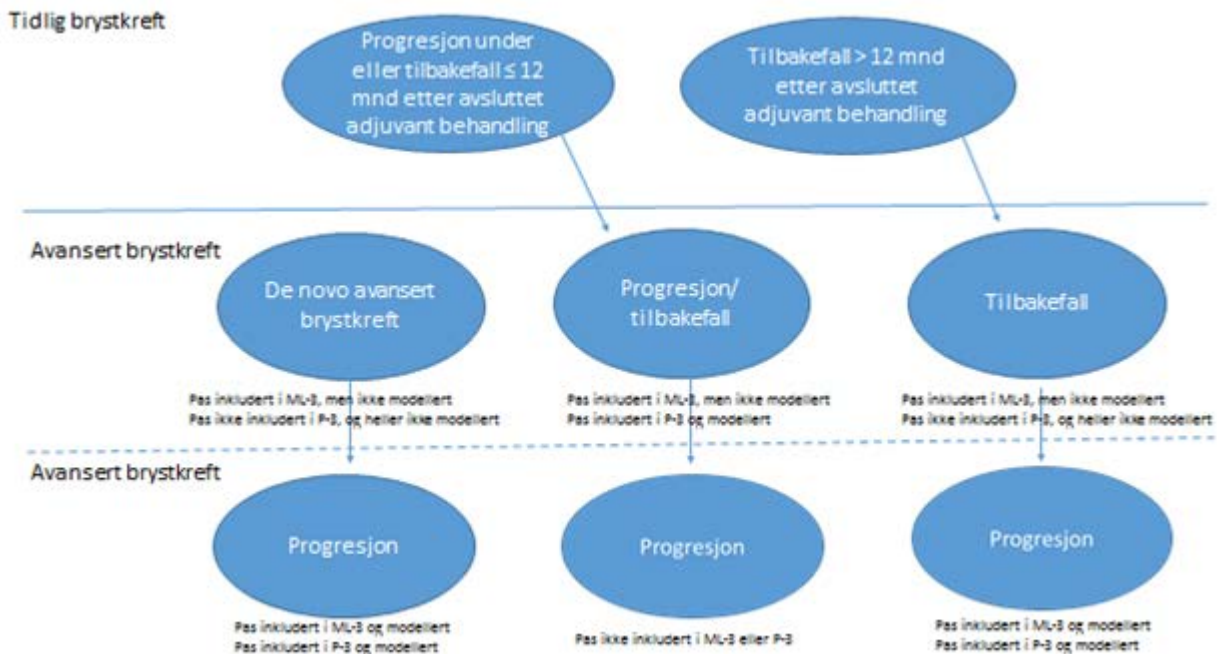
Kvinner med tidlig tilbakefall på/etter adjuvant behandling (≤ 12 mnd), var ikke inkludert i den analyserte subpopulasjonen. Pre- og perimenopausale kvinner var ikke inkludert i MONALEESA-3, og er derfor heller ikke omfattet av den modellerte subpopulasjonen.

For **palbociklib** inngår totalpopulasjonen (ITT) av PALOMA-3 studien i den helseøkonomiske analysen:

- Pasienter med progresjon på eller tilbakefall innen 12 mnd etter (neo) adjuvant behandling. Ingen tidligere endokrin behandling for avansert brystkreft.
- Pasienter med tilbakefall etter endokrin behandling i 1. linje ved metastatisk brystkreft

Pasientene i ITT populasjonen av PALOMA-3 var mer heterogen enn den modellerte subpopulasjonen av MONALEESA-3, og hadde flere effektmodifiserende trekk som totalt gir populasjonen en dårligere prognose; bla var pasienter med tidlig relaps, pre- og perimenopausal status, og tidligere kjemoterapi i metastatisk setting inkludert.

En viktig forskjell mellom modellert ribosiklib- og palbociklib-populasjon er altså om tidlig relapserende pasienter ble inkludert eller ikke.



Figur 1 Subpopulasjoner inkludert i MONALEESA-3 (ML-3) og PALOMA-3 (P-3), oversikt over modellerte populasjoner

Den modellerte palbociklib-populasjonen inkluderer pasienter med et kort sykdomsfritt intervall etter adjuvant behandling. Det er brukt ulike definisjoner av tidlig progresjon i palbociklib og ribosiklib studiene, men felles for begge grupper er at median antall måneder PFS er betydelig kortere for alle behandlingsarmene etter tidlig progresjon enn etter. Ifølge kliniker finnes det ikke en eksakt definisjon for hvilke pasienter denne subgruppen inkluderer i norsk klinisk praksis. Det har ikke vært mulig for Legemiddelverket å beregne kostnadseffektivitet spesifikt for denne gruppen, men antageligvis skiller den seg fra andre relevante subgrupper ved at IKER er høyere.

Bortsett fra at den modellerte populasjonen i metodevurderingen av ribosiklib hverken inkluderte pre- og perimenopausale pasienter eller pasienter med tidlig tilbakefall under/etter adjuvant behandling, så mener Legemiddelverket at den modellerte ribosiklib-populasjonen samsvarer med populasjonen som vil motta CDK4/6 hemmer i 2. linje i norsk klinisk praksis.

Legemiddelverket mener at de ulike resultatene i metodevurderingene for palbociklib og ribosiklib ikke nødvendigvis skyldes forskjeller i effekt og sikkerhet mellom legemidlene, men heller modelltekniske forhold og ulikheter mellom pasientpopulasjonene som inngår i modellene.

Legemiddelverket har tidligere vurdert at det er effektlikhet mellom palbociklib + AI (ID2017_048) og ribosiklib + AI (ID2017_024) (1, 2), og for disse er det besluttet at de kan rangeres sammen ved fremtidige LIS anbud.

1.3 LOKALAVANSERT/METASTATISK BRYSTKREFT

Brystkreft er den hyppigste kreftformen hos kvinner og utgjør 22 % av alle krefttilfeller hos denne gruppen (4).

Det er 25–30 % av tilfellene som er aggressive (5). Det vanligste er at tumorceller invaderer lymfekar og metastaserer til perifere lymfeknuter, primært i armhulen. Dette gjelder ca. 25 % av pasientene ved diagnosetidspunktet. For pasienter med omfattende spredning til armhule, svulst over 5 cm eller svulst som har vokst inn i hud/brystvegg betegnes brystkreften som lokalavansert. Cirka 10% av all brystkreft er lokalavansert eller har stadium 3. Metastatisk brystkreft innebærer at kreftcellene har spredd seg via blodbanen og ført til nye svulster/metastaser til andre organer. Kun en liten andel av totalpopulasjonen som blir diagnostisert med brystkreft har fjernspredning ved diagnosetidspunktet. Per i dag finnes ikke kurativ behandling ved metastatisk brystkreft.

De fleste som rammes av brystkreft er over 50 år, men også noen yngre kvinner og noen menn rammes. Gjennomsnittsalderen ved diagnose er 63 år. I følge brystkreftkliniker vil pasienter som behandles med endokrin behandling i hhv 1. og 2. linje være omtrentlig like gamle i linjene, og kanskje litt eldre i 2. linje. I Norge er 87 % av brystkrefttilfellene østrogenreseptor positive (ER+), 68 % er progesteronreseptor-positive (PR+), og 86 % av pasientene er HER2 negative (6). I 2018 mottok om lag 600 pasienter CDK4/6 hemmer (7).

1.4 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten 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 lokalavansert/metastatisk brystkreft. Nærmere omtale finnes i Appendiks 2: Alvorlighetsberegninger.

Beregning av alvorlighetsgrad for andrelinjebehandling ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap (APT) på ca. 13-14 QALY.

1.5 BEHANDLING AV AVANSERT HER2-, HR+ BRYSTKREFT

1.5.1 Behandling med ribosiklib

- Indikasjon

Ribosiklib er indisert til behandling av kvinner med hormonreseptor (HR)-positiv, human epidermal vekstfaktorreseptor 2 (HER2)-negativ lokalt avansert eller metastatisk brystkreft i kombinasjon med en aromatasehemmer (AI) eller fulvestrant som innledende endokrinbasert behandling, eller hos kvinner som tidligere har fått endokrin behandling.

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

Metoden ribosiklib i kombinasjon med AI er allerede innført på bakgrunn av metodevurdering (1), og det er resterende deler av indikasjonen som er aktuell for denne metodevurderingen.

- Virkningsmekanisme

Ribosiklib er en selektiv hemmer av cyklin-avhengig kinase (CDK) 4 og 6 som gir stans i cellesyklusens G1-fase og reduserer celleproliferasjon i brystkreftceller. I kombinasjon med aromatasehemmer/fulvestrant øker tumorveksthemmingen.

- Dosering

Anbefalt dose er 600 mg (tre 200 mg filmdrasjerte tabletter) ribosiklib én gang daglig i 21 påfølgende dager etterfulgt av 7 dager uten behandling, som gir en komplett syklus på 28 dager. Ribosiklib bør brukes sammen med 2,5 mg letrozol eller en annen aromatasehemmer, eller 500 mg fulvestrant. Behandlingen bør pågå så lenge pasienten har klinisk nytte av behandlingen, eller til det oppstår uakseptabel toksisitet. Ved kombinasjon av ribosiklib og en aromatasehemmer, skal aromatasehemmeren tas peroralt én gang daglig kontinuerlig gjennom hele 28-dagers syklusen. Ved kombinasjon av ribosiklib og fulvestrant, skal fulvestrant administreres intramuskulært ved dag 1, 15 og 29, og deretter én gang i måneden.

- Bivirkninger

De vanligst rapporterte bivirkningene ($\geq 20\%$), var infeksjoner, nøyttropeni, leukopeni, hodepine, hoste, kvalme, fatigue, diaré, oppkast, forstoppelse, hårtap og utslett. De vanligst rapporterte bivirkningene grad 3/4 ($\geq 2\%$) var infeksjoner, nøyttropeni, leukopeni, anemi, unormale leverfunksjonstester, lymfopeni, hypofosfatemi og oppkast.

For ytterligere opplysninger henvises det til preparatomtale for Kisqali (8).

1.5.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det er utarbeidet nasjonale retningslinjer (9), sist oppdatert i 2019, for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft. Behandlingsretningslinjer for brystkreft er også beskrevet av Norsk bryst cancer gruppe (NBCG).

Målet med systemisk behandling av metastatisk/avansert brystkreft er å hindre sykdomsprogresjon/reducere sykdomsutbredelsen, å lindre symptomer, og å forlenge overlevelsen. Handlingsprogrammet for avansert og metastatisk brystkreft er inndelt i to hovedområder; endokrin behandling og ikke-hormonell behandling. Denne metodevurderingen gjelder behandling av pasienter med endokrinfølsom sykdom, og det er dette som beskrives videre.

Ved endokrinfølsom lokalavansert/metastatisk sykdom, vil det primært være grunnlag for å velge endokrin behandling fremfor cytostatika. Selv om cytostatika gir en noe høyere responsrate, er det ikke vist noen overlevelsesgevinst ved å benytte dette først. Endokrin behandling gir dessuten mindre bivirkninger. Hos pasienter med rask sykdomsutvikling bør imidlertid cytostatika velges innledningsvis. Dette gjelder for eksempel pasienter med stor leveraffeksjon og pasienter med dyspne på grunn av lungekarsinomatose hvor sykdomsutviklingen ikke tillater å vente 6-8 uker på endokrin respons.

Tabell 2 Behandlingsalgoritme for endokrin behandling ved metastatisk brystkreft (9)

	Medikament	Spesifikasjon	Kommentar
Behandlingslinje 1	Aromatasehemmer (AI)	Ikke aktuell ved kort sykdomsfritt intervall etter adjuvant AI.	¹ Effekten av fulvestrant oppfattes sammenlignbar med AI. Tamoxifen er et sekundært alternativ, og oppfattes å ha noe mindre effekt sammenlignet med AI
	Fulvestrant (500 mg/dose) ¹	Ikke førstevalg ved kort sykdomsfritt intervall etter adjuvant tamoxifen	
	Aromatasehemmer + palbociclib/ribociclib*	Ikke førstevalg dersom det er langt sykdomsfritt intervall mellom adjuvant behandling og metastasesituasjon, lavgradig biologi, eldre pasienter*	
Behandlingslinje 2+3	Eksemestan + everolimus*	Dersom tidligere progresjon på letrozol/anastrozol	Behandlingsvalg i 2. og 3. linje kan være avhengig av individuell vurdering av hva som vil være til nytte for den enkelte pasient (inkludert sykdomsstadium, forventet effekt og bivirkningsnivå)
	Fulvestrant + palbociclib	Dersom palbociclib/ribociclib ikke ble benyttet i 1. linje ^a	*det foreligger også data på effekt av everolimus i kombinasjon med tamoxifen og fulvestrant.
	Aromatasehemmer	Dersom ikke-steroidal AI er benyttet tidligere, kan det skiftes til steroid AI, eller motsatt.	
	Fulvestrant (eller tamoxifen)	Dersom tidligere ikke benyttet	
Behandlingslinje 4 og senere	Ett av de behandlingsvalg som ikke er benyttet tidligere		
	Megestrol Acetat		
	Østradiol		Hvis aktuelt, bør slik behandling styres av onkolog med spesialkompetanse i endokrin terapi.

* Vedrørende bruk av ribociclib: Behandling med ribociclib skal kun initieres ved QTcF <450 millisekunder. Bruk bør unngås ved eksisterende eller signifikant risiko for utvikling av QTc-forlengelse. Samtidig bruk av legemidler som gir QTc-forlengelse og/eller er sterke CYP3A4-hemmere bør unngås. Det henvises til felleskatalogtekst vedrørende EKG monitorering og overvåking av leverprøver i starten av behandlingen.

I norsk klinisk praksis (9) behandler man med LRHR analog for å indusere menopause hos pre- og perimenopausale kvinner, og disse pasientene mottar endokrin behandling som beskrevet i algoritmen over på lik linje med postmenopausale kvinner. Monoterapi med AI eller fulvestrant vil ikke være aktuelt i 1. linje ved kort sykdomsfritt intervall etter adjuvant behandling, fordi man ikke ønsker å rebehandle med en behandling pasienten nettopp har progrediert på. Kombinasjonsbehandling med ribosiclib/palbociclib og AI vil videre ikke være førstevalg ved langt sykdomsfritt intervall.

Flere behandlinger er aktuelle i 1. og 2. linje og det settes opp individuelle behandlingsplaner, jfr tabellen over. En klinisk ekspert som Legemiddelverket har konferert, mener at majoriteten av pasientene som behandles med CDK4/6 hemmer i norsk klinisk praksis får dette i 1. linje. For noen pasienter er det imidlertid aktuelt å vente med CDK4/6 hemmer til 2. linje, og heller gi en enklere behandling med færre bivirkninger i 1. linje. Klinikeren sier at det ikke er klare kriterier for å vurdere om CDK4/6 hemmer skal

brukes i 1. linje eller 2. linje. Dette vurderes hos den enkelte pasient, basert på bl.a. pasientens alder, sykdomsbilde, komorbiditet, tumorbiologi og preferanser.

Om lag 600 norske pasienter brukte CDK4/6 hemmer i 2018 (7). Kliniker anslår at ca 150-160 pasienter årlig er aktuelle for behandling med CDK4/6 hemmer (kombinasjon med AI eller fulvestrant) som første behandling etter tidlig progresjon/tilbakefall under/etter adjuvant endokrin terapi. Videre antas det at om lag 100 (-200) nye pasienter årlig er aktuelle for CDK4/6 hemmer i 2. linje.

1.5.3 Komparator

Det er flere behandlinger som er aktuelle i 2. og 3. linje, jfr tabell 3 i forrige avsnitt. Mange pasienter vil allerede ha mottatt aromatasehemmer (AI) i tidligere linje, og for disse pasientene er behandling med eksemestan/everolimus (EXE-EVE) eller fulvestrant aktuelle i 2. linje. Kombinasjonsbehandling med palbociklib + fulvestrant er også nevnt i denne settingen, men denne er ikke innført av Beslutningsforum. Legemiddelverket vurderer at både EXE-EVE og fulvestrant monoterapi kan erstattes av ribosiklib + fulvestrant.

Legemiddelverket aksepterer fulvestrant som komparator for analysen. Ribosiklib er en «add-on»-behandling, og dersom ribosiklib i kombinasjon med fulvestrant innføres, mener Legemiddelverket at fulvestrant monoterapi i størst grad vil erstattes. Fulvestrant som komparator er også konsistent med valg av komparator i 2. linje for andre CDK4/6 hemmere.

1.5.4 Behandling med fulvestrant

- *Indikasjon*

Fulvestrant er indisert

- Som monoterapi til postmenopausale kvinner med østrogenreseptorpositiv lokalavansert eller metastaserende brystkreft:
 - som ikke tidligere er behandlet med endokrinterapi, eller
 - ved tilbakefall under eller etter adjuvant antiøstrogenbehandling eller ved sykdomsprogresjon under behandling med antiøstrogen
- I kombinasjonsbehandling med palbosiklib til behandling av HR+, HER2- lokalavansert eller metastatisk brystkreft hos kvinner som tidligere har fått endokrin behandling

- *Virkningsmekanisme*

Fulvestrant virker ved å nedregulere østrogenreseptorprotein på celler, inkludert kreftceller. Dette resulterer i at kreftceller ikke lenger stimuleres av østrogen til å vokse, noe som igjen fører til at tumor vokser saktere.

- *Dosering*

Anbefalt dose er 500 mg (2 sprøyter à 250 mg satt intramuskulært) ved dag 1, 15 og 29, og deretter 1 gang månedlig.

- *Bivirkninger*

Svært vanlige bivirkninger ($\geq 1/10$) er hypersensitivitetsreaksjoner, hetetokter, kvalme, forhøyede leverenzzymer, utslett, ledd-, muskel- og skjelettsmerter, asteni og reaksjoner på injeksjonsstedet.

For utfyllende opplysninger, jfr preparatomtale for Faslodex (10).

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

I dette kapitlet, samt kapittel 3.1 – 3.4 (PICO) vurderes relativ effekt for ribosiklib i kombinasjon med fulvestrant til andrelinjebehandling av HR-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft.

I appendiks 2 gjøres en forenklet vurdering av ribosiklib i kombinasjon med fulvestrant ved 1. linjebehandling og kombinasjon med aromatasehemmer ved 2. linjebehandling, samt behandling av pre- og perimenopausale kvinner.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

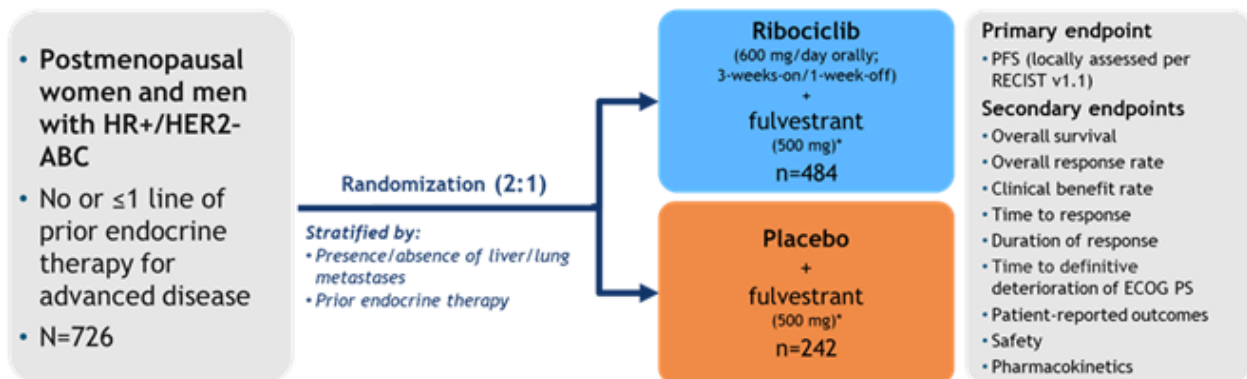
Den helseøkonomiske analysen er i hovedsak basert på data fra en sub-gruppe fra studien MONALEESA-3 med pasienter som fikk enten ribosiklib/fulvestrant eller placebo/fulvestrant i 2.linjebehandling.

Denne studien ble også vurdert av EMA ved godkjenning av indikasjonsutvidelsen i desember 2018.

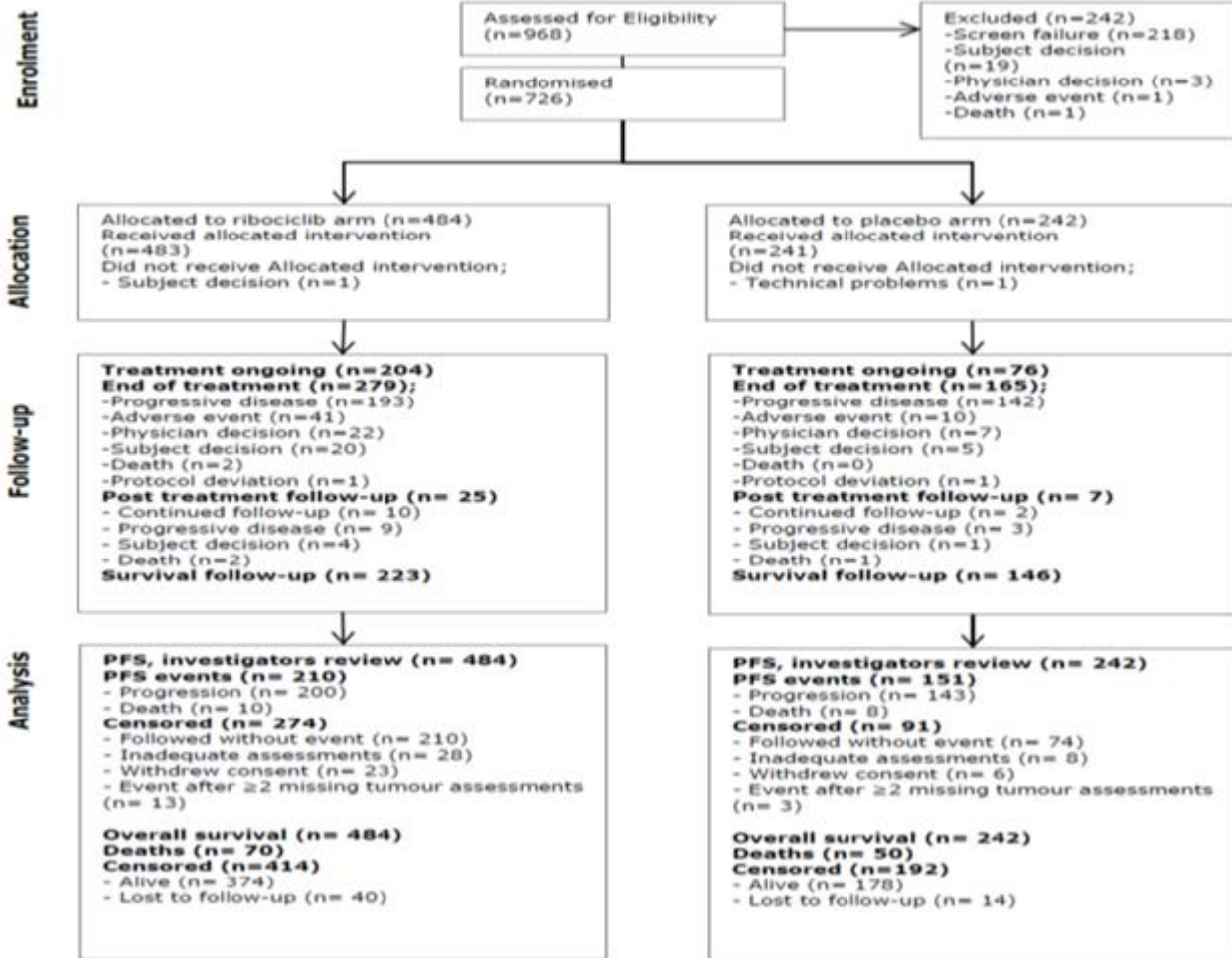
MONALEESA-3 (ML-3) er en fase III, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert multisenterstudie utført på postmenopausale kvinner med HR-positiv, HER2-negativ avansert brystkreft som hadde mottatt ingen eller kun en linje med tidligere endokrin terapi i avansert setting.

726 pasienter ble randomisert 2:1 (doppelblindet) for behandling med enten ribosiklib i kombinasjon med fulvestrant, eller fulvestrant i kombinasjon med placebo.

Figuren under gir en kort beskrivelse av studiedesign i ML-3 studien.



Figur 2 Studiedesign MONALEESA-3 (kilde Novartis)



Figur 3 CONSORT diagram for MONALEESA-3 studien (11)

Tabell 3: Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning / kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
MONALEESA-3 RCT, fase III Blindet	HR+, HER2-postmenopausale kvinner med avansert brystkreft, som har mottatt ingen eller kun én tidligere ET . N=726	Ribosiklib i kombinasjon med fulvestrant 500 mg N=484	Placebo i kombinasjon med fulvestrant 500 mg N= 242	PFS	OS, ORR, CBR TTR, DoR,
MONALEESA-7 RCT, fase III Blindet	HR+, HER2-pre- eller perimenopausale kvinner med avansert brystkreft som ikke har mottatt tidligere ET . N=672	Ribosiklib i kombinasjon med tamoksifen/NSAI (+goserelin) N=335	Placebo i kombinasjon med tamoksifen/NSAI (+goserelin) N=337	PFS	OS, ORR, CBR, TTR, DOR

PFS: Progression-free survival

OR: Objektiv respons

OS: Overall survival

TTP: Tid til progresjon

ORR: Objektiv respons rate

CBR: Clinical benefit rate

ER: Østrogenreseptor

DOR: Responsvarighet

TTR: Tid til respons

ET: endokrin terapi

NSAI: ikke-steroidal aromatasehemmer

Studier som pågår

Novartis opplyser at følgende fase III-studier pågår:

- ComPLEEMent-1: en åpen internasjonal studie som inkluderer pasienter med HR+/HER-avansert brystkreft.
- RIBECCA : en åpen, nasjonal (tysk) studie HR+, HER2-, avansert eller metastatisk brystkreft.

I begge studier behandles pasientene med ribosiklib og letrozol (+ goserelin, dersom pre-/perimenopausale).

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

ML-3 studien ble vurdert av EMA ved innvilgelse av MT for palbociklib i kombinasjon med fulvestrant (1. og 2. behandlingslinje ved avansert brystkreft). Den er en randomisert, dobbelblindet, fase III studie hvor effekt sammenlignes direkte mot relevant komparator i norsk klinisk praksis, se kapittel 1.4.2.

Endepunktene i studien, bla utprøvert og BICR-vurdert PFS og OS er relevante. PFS KM-dataene er tilstrekkelig modne slik at disse kan modelleres, men for OS forelå det få hendelser ved det siste tilgjengelige datakutt, og i modellen er overlevelse etter progresjon (PPS) som er modellert. Også for PPS

er data relativt umodne. Den modellerte populasjonen er relevant i forhold til norsk klinisk praksis, men den inkluderer ikke alle relevante subgrupper som ikke tidligere er metodevurdert, dvs pasienter med tidlig tilbakefall etter/under adjuvant behandling og kvinner med pre- eller perimenopausal status.

Subpopulasjonen som metodevurderingen av ribosiklib baserer seg på består av relativt få pasienter, hhv 99 og 38 pasienter (20,5% og 15,7% av ITT populasjonen MONALEESA-3). Ettersom dette ikke var en stratifisert subgruppe er det knyttet usikkerhet til om behandlingsarmene kan antas å være like med hensyn på effektmodifiserende pasientkarakteristika. Til tross for enkelte ulikheter, vurderer Legemiddelverket under tvil at forskjellen mellom armene ikke er større enn at subgruppen kan godtas. I tillegg til dette var det var ikke styrke i den modellerte subgruppen til å vise statistisk signifikante effektforskjeller.

3 PICO¹

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

I Norge er 87 % av brystkrefttilfellene østrogenreseptor positive (ER+), 68 % er progesteronreseptorpositive (PR+), og 86 % av pasientene er HER2 negative (6). Gjennomsnittsalderen ved diagnose er 63 år. I følge brystkreftklinikker vil pasienter som behandles med endokrin behandling i hhv 1. og 2. linje være omtrentlig like gamle i linjene, og kanskje litt eldre i 2. linje.

Endokrin behandling tilbys ved tumor som er ER og/eller PR positiv, og hvor sykdomsutviklingen tillater å avvente en endokrin respons (6-8 uker). Ved premenopausal status anbefales en LHRH agonist for å indusere menopause og deretter samme behandling som for postmenopausale pasienter (4).

Pasienter som mottar behandling for avansert sykdom kan enten ha blitt diagnostisert de novo med inoperabel lokalavansert eller metastatisk brystkreft, eller de kan ha hatt tidlig brystkreft som har progrediert eller relapsert med metastaser. I ca 5% av tilfellene *diagnostiseres* brystkreft i metastatisk stadium, resterende tilfeller er tidlig brystkreft. De fleste pasientene som behandles for tidlig brystkreft får *ikke* tilbakefall. Residivraten er lav det første postoperative året, og øker i perioden 2–5 år postoperativt. Fra 5 år faller residivraten igjen. Den individuelle risiko er avhengig av både stadium og sykdommens biologiske egenskaper (9, 12).

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

MONALEESA-3 studien (ITT populasjonen) inkluderte voksne kvinner med postmenopausal status. De inkluderte pasientene hadde metastatisk, HR+ og HER2- brystkreft som ikke kunne behandles kurativt med kirurgi eller stråleterapi. Studien inkluderte pasienter som hadde mottatt ingen eller kun én tidligere ET. Tidligere endokrin behandling var definert slik i inklusjonskriteriene:

- tilbakefall under eller innen 12 måneder etter fullført (neo)adjuvant ET uten påfølgende behandling for avansert sykdom
- tilbakefall > 12 måneder etter fullført (neo)adjuvant ET og med progresjon under eller etter påfølgende ET for avansert sykdom
- pasienter med avansert sykdom ved diagnosetidspunktet som progredierte under eller etter ET for avansert sykdom, og som ikke hadde fått tidligere (neo)adjuvant behandling

Pasientene ble randomisert etter to stratifiseringsfaktorer:

- tidligere endokrin behandling
- tilstedeværelse av lever og/eller lungemetastaser

Median alder i ITT populasjonen av ML-3 var 63 år.

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Studien inkluderte både 1.- og 2. linjepasienter, hvorav 19,1 % hadde de novo-metastatisk sykdom. Før inklusjon hadde 42,7 % av pasientene fått kjemoterapi i adjuvant setting og 13,1 % i neo-adjuvant setting, 58,5 % hadde fått endokrin behandling i adjuvant setting og 1,4 % i neo-adjuvant setting, og 21 % hadde fått endokrin behandling for avansert brystkreft.

Tabell 4 Utvalgte pasientkarakteristika fra ITT populasjonen i MONALEESA-3 studien (11)

Table 1. Demographics and Baseline Characteristics		
Characteristic	Ribociclib + Fulvestrant (n = 484), No. (%)	Placebo + Fulvestrant (n = 242), No. (%)
Gender		
Female	484 (100)	242 (100)
Age, year		
Median	63.0	63.0
Range	31–89	34–86
Race		
White	406 (83.9)	213 (88.0)
ECOG PS		
0	310 (64.0)	158 (65.3)
1	173 (35.7)	83 (34.3)
Missing	1 (0.2)	1 (0.4)
Disease stage at study entry		
II	2 (0.4)	0 (0.0)
III	4 (0.8)	2 (0.8)
IV	478 (98.8)	239 (98.8)
Missing	0 (0.0)	1 (0.4)
Hormone receptor status		
ER positive	481 (99.4)	241 (99.6)
PR positive	353 (72.9)	167 (69.0)
Disease-free interval, months*		
De novo	97 (20.0)	42 (17.4)
Non-de novo	387 (80.0)	199 (82.2)
≤12	22 (4.5)	9 (3.7)
>12	365 (75.4)	190 (78.5)
Missing	0 (0.0)	1 (0.4)
Prior endocrine therapy status		
Treatment naïve	238 (49.2)	129 (53.3)
Up to one line of endocrine therapy	236 (48.8)	109 (45.0)
Prior endocrine therapy setting		
(Neo)adjuvant	289 (59.7)	142 (58.7)
Advanced	110 (22.7)	40 (16.5)
Prior chemotherapy		
Adjuvant	209 (43.2)	101 (41.7)
Neoadjuvant	65 (13.4)	30 (12.4)
Metastatic sites		
0	2 (0.4)	0 (0.0)
1	151 (31.2)	73 (30.2)
2	156 (32.2)	76 (31.4)
3	114 (23.6)	48 (19.8)
4	38 (7.9)	34 (14.0)
≥5	23 (4.8)	10 (4.1)
Missing	0 (0.0)	1 (0.4)

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

I modellens basecase inngår pasientdata fra en subgruppe av pasienter som mottok behandling i 2. linje fra MONALEESA-3 studien. Tabellen under viser utvalgte forskjeller mellom modellert populasjon og ITT populasjonen.

Tabell 5 Modellert vs ITT populasjon av MONALEESA-3 (11)

	MONALEESA-3 ITT	MONALEESA-3 modellert
Pasientantall	726	137
Nydiagnostisert avansert brystkreft (ABC)	Ja	Nei
Progresjon på eller tilbakefall innen 12 mnd etter (neo)adjuvant behandling. Ingen tidligere endokrin behandling (ET) for ABC	Ja	Nei
Tilbakefall senere enn 12 mnd etter <i>adjuvant</i> behandling, og etter 1. linje ET for ABC	Ja	Ja
Progresjon under ET for avansert/metastatisk brystkreft hos pas som ikke tidligere har mottatt adjuvant ET	Ja	Ja
Postmenopausal status	100%	N/A
Tidligere kjemo i avansert setting	0%	
Stadium III ABC	1%	
Stadium IV ABC	99%	

Tabell 6 Utvalgte pasientkarakteristika for modellert subpopulasjon av ML-3. Kilde Novartis

Demographic	Ribociclib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant	All patients

Legemiddelverkets vurdering

Modellert populasjon består av pasienter diagnostisert med avansert inoperabel brystkreft, eller som har hatt et langt sykdomsfritt intervall mellom adjuvant behandling og tilbakefall, og som i begge tilfeller nå er kandidater for sin andre behandling i metastatisk setting.

Early relapsers (definert i studien som pasienter med progresjon under adjuvant behandling eller som får tilbakefall innen ett år etter avsluttet adjuvant behandling) var ikke inkludert i den modellerte populasjonen fra ML-3. Ved kort sykdomsfritt intervall vil man ifølge behandlingsretningslinjene for brystkreft (9) først og fremst være aktuell for behandling med CDK4/6 hemmer i neste behandlingslinje, den første man mottar for avansert sykdom. Novartis har ikke modellert denne subgruppen ettersom de mener at beslutningen om bruk av CDK4/6 hemmere i første linje inkluderer denne gruppen.

Legemiddelverket mener at den modellerte populasjonen kan sies å være i 2. linje i metastatisk setting, men mener at subpopulasjonen med early relapsers også kunne vært relevant å ha med i denne analysen siden effekt av CDK4/6 hemmere hos denne populasjonen ikke tidligere er metodevurdert.

Den modellerte subpopulasjonen fra ML-3 består som nærmere beskrevet i kapittel 3.4.1, av relativt få pasienter. Kun 99 (20,5%) og 38 (15,7%) pasienter fra ITT-populasjonen inngikk i hhv.

ribosiklib/fulvestrant og placebo/fulvestrant armene, og Legemiddelverket vurderer at dette gir et tynt datagrunnlag for en ikke-stratifisert populasjon. Det er også enkelte forskjeller mellom

behandlingsarmene som kanskje kan forklares av overnevnte; pasientene i ribosiklib-armen er median [redacted] enn i placebo-armen og det var hhv. [redacted] pasienter med ECOG 0 og [redacted]

med rase kaukasisk i ribosiklib-armen sammenlignet med placebo-armen. Det er vanskelig å vekte den prognostiske betydningen av disse faktorene mot hverandre i dette tilfellet. Legemiddelverket har ikke mottatt karakteristika for viktige effektmodifiserende trekk som postmenopausal status og stadium av brystkreft (ABC) for subpopulasjonen, men disse var nær 100% i ITT populasjonen og må derfor antas å være tilsvarende i modellert populasjon. Samlet vurderer Legemiddelverket under tvil at ulikhetene i pasientkarakteristika mellom armene ikke er større enn at populasjonen kan godtas.

Gjennomsnittlig alder for norske brystkreftpasienter er 63 år, som også er median alder i ML-3 (ITT populasjon), men alder kan variere med subgruppe og behandlingslinje. Klinikere Legemiddelverket har konferert antar at pasienter som starter endokrin behandling i hhv 1. og 2. linje vil være omtrentlig like gamle (og kanskje noe eldre i 2. linje), men er ikke kjent med nasjonale data som angir alderen spesifikt. I modellen benytter Novartis alderen 62 år. Legemiddelverket mener det ikke er grunn til å benytte en alder som er lavere enn for ITT populasjonen i ML-3. Tvert imot viser pasientkarakteristika for 2. linje populasjonen i ML-3 en alder på 65-66 år (hhv gj.snitt og median), og Legemiddelverket velger derfor å benytte denne alderen.

Legemiddelverket aksepterer den modellerte populasjonen for sin helseøkonomiske analyse, men endrer startalder i analysen til 65-66 år.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Det er noe erfaring med bruk av en annen CDK4/6 hemmer i 2 linje (kombinasjonen palbosiklib + fulvestrant) i norsk klinisk praksis, selv om det ikke foreligger beslutning om innføring fra Beslutningsforum. Behandling med CDK4/6-hemmere generelt er indisert ved naturlig eller induisert postmenopausal status.

Den anbefalte dosen for ribosiklib er 600 mg én gang daglig i 21 påfølgende dager etterfulgt av 7 dager uten behandling. Godkjent preparatomtale beskriver at behandlingen med ribosiklib bør fortsette så lenge pasienten har klinisk nytte av behandlingen, eller til det oppstår uakseptabel toksisitet. Ifølge kliniske eksperter er det ikke aktuelt å fortsette behandling med CDK4/6-hemmere etter progresjon. Unntaksvis kan det være aktuelt å bytte til en annen CDK4/6 hemmer ved uhåndterlige bivirkninger.

Fulvestrant 500 mg gis intramuskulært på dag 1, 15 og 29, og deretter en gang per måned.

Behandling med ribosiklib skal kun initieres ved QT cF <450 millisekunder. Bruk bør unngås ved eksisterende eller signifikant risiko for utvikling av QTc-forlengelse. Samtidig bruk av legemidler som gir QTc-forlengelse og/eller er sterke CYP3A4-hemmere bør unngås. Det henvises til preparatomtalen (8) vedrørende EKG-monitorering og overvåking av leverprøver i starten av behandlingen.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Dosering av ribosiklib i kombinasjon med fulvestrant i ML-3 er lik anbefalt dosering i preparatomtalen. Ribosiklib/fulvestrant ble i MONALEESA-3 dosert frem til progresjon eller uhåndterlige bivirkninger, og ellers ihht preparatomtale. Median oppfølgingstid ved den primære PFS analysen var 20,4 måneder (11). Ved samme datakutt var det rapportert om ribosiklib eller placebo dosereduksjoner hos hhv 37,9% og 4,1% av pasientene i ITT populasjonen, de fleste av disse pasientene (30,6% og 3,7%) hadde kun en dosereduksjon (11).

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

Data fra tidligere beskrevet subgruppe inngår i modellen.

Legemiddelverkets vurdering

Pasientene i ML-3 ble ikke behandlet videre med ribosiklib etter progresjon. Preparatomtalen for ribosiklib åpner for behandling frem til tap av klinisk nytte, men ifølge norske behandlingsretningslinjer og norske klinikere er det ikke aktuelt å behandle videre med ribosiklib etter progresjon. Dette begrunnes med at det ikke foreligger data som eventuelt støtter slik bruk. Behandlingsregimet med ribosiklib/fulvestrant i modellen gjenspeiler norsk klinisk praksis.

Legemiddelverket godtar modellering av ribosiklib/fulvestrant basert på data fra relevant subpopulasjon i ML-3.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

Som beskrevet i kapittel 1.4 vurderer Legemiddelverket at fulvestrant monoterapi er riktig sammenligningsgrunnlag i norsk klinisk praksis.

Anbefalt dosering fulvestrant er 500 mg intramuskulært på dag 1, 15 og 29, og deretter en gang per måned, gitt frem til progresjon.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Pasientene i ML-3 kunne behandles med fulvestrant frem til progresjon eller uakseptable bivirkninger, behandlingsbytte til kombinasjonsbehandling med ribosiklib var ikke tillatt (11). Median eksponeringstid for fulvestrant var 12 måneder i ML-3.

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

Data fra tidligere beskrevet subgruppe inngår i modellen.

Legemiddelverkets vurdering

Behandling med fulvestrant i MONALEESA-3 gjenspeiler norsk klinisk praksis, og Legemiddelverket godtar modellering basert på data fra relevant subpopulasjon i ML-3.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Det primære endepunktet i MONALEESA-3 studien var utprøvert PFS per RECIST v1.1.

Sekundærendepunkter var bla totaloverlevelse (OS), total responsrate (ORR), klinisk nytte-rate (CBR), tid til respons (TTR) og varighet av respons (DoR).

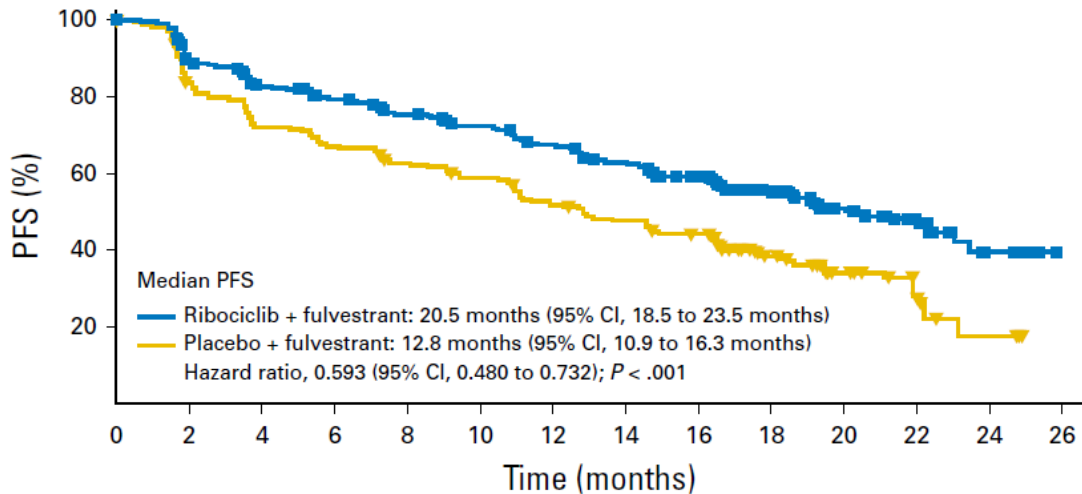
Tumorvurdering ble utført hver 8. uke frem til sykdomsprogresjon i 18 måneder, og deretter hver 12 uke. Pasientene ble inkludert fra juni 2015 til juni 2016. Ved siste datakutt for interim PFS, 03.11.2017, var median oppfølgingstid 20,4 mnd (11).

Resultater for ITT-populasjonen i MONALEESA-3

PFS

Median PFS (utprøvert) var i ITT populasjonen 20,5 (18,5-23,5) mnd for RIB/FUL-armen sammenlignet med 12,8 (10,9-16,3) mnd for PLACEBO/FUL-armen, HR 0,593 (0,48-0,732). Forskjellen var statistisk signifikant.

Tabell 7 KM data for utprøvervurdert PFS i ITT populasjonen av MONALEESA-3 (11)



No. at risk:

Ribociclib + fulvestrant	484	403	365	347	324	305	282	259	235	155	78	52	13	0
Placebo + fulvestrant	242	195	168	156	144	134	116	106	95	53	27	14	4	0

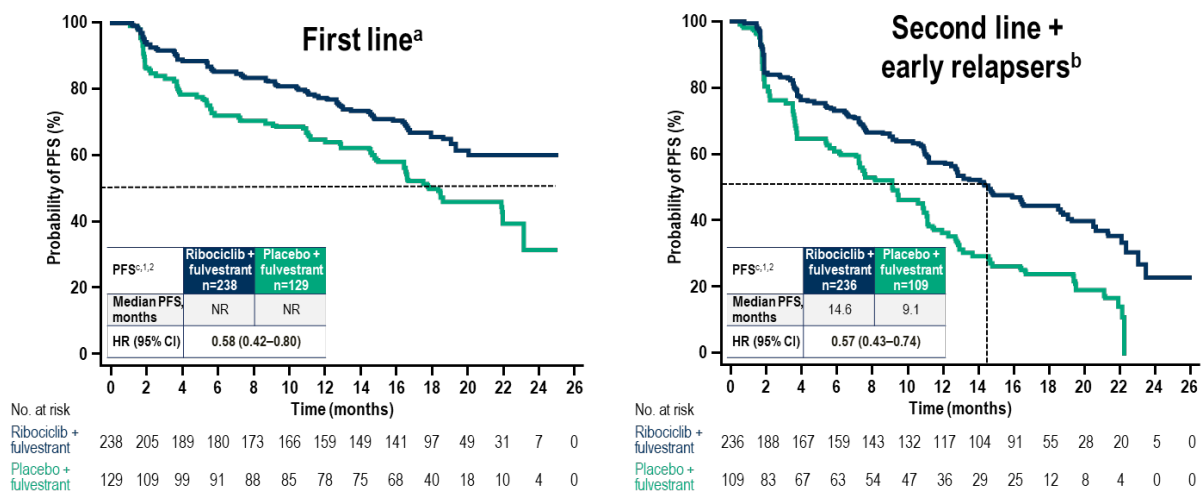
Hos ca 40% av pasientene ble PFS vurdert av en blindet sentral komité (BICR), pasientene ble valgt ut ved stratifisert randomisering. BICR-vurdert PFS (eksplorativt utfallsmål) støttet det statistisk signifikante resultatet ved utprøvervurdert PFS (13).

I subgruppen av 2. linje pasienter (early relaps ekskludert), dvs den subgruppen som inngår i den helseøkonomiske analysen, var median utprøvervurdert PFS 18,8 mnd vs 11,4 mnd (HR: 0,539, KI 0,333-0,873) for hhv RIB/FUL og PLACEBO/FUL armene (13).

I subgruppen av 2. linje pasienter (early relaps inkludert) var median utprøvervurdert PFS noe kortere i begge armer, 14,6 mnd vs 9,1 mnd (HR: 0,565, KI 0,428-0,744) for hhv RIB/FUL og PLACEBO/FUL armene (13).

Tabell 8 Resultater for PFS i subgrupper for 2. linje og tidlig tilbakefall fra MONALEESA-3 (11, 13, 14)

	2L setting		Early relapse setting		2L + Early relaps setting	
	-Relapse >12 months from (neo)adjuvant endocrine therapy and subsequent progression on endocrine therapy for ABC.-ABC at diagnosis that progressed after 1 line of endocrine therapy for ABC		-Relapse on or ≤ 12 months after (neo)adjuvant endocrine therapy with no treatment for ABC			
	RIB + FUL	PBO + FUL	RIB + FUL	PBO + FUL	RIB + FUL	PBO + FUL
Pts, n Antall (% av ITT)	99 (20,5%)	38 (15,7%)	137 (28,3%)	71 (29,34%)	236 (48,8%)	109 (45,0%)
Median PFS, months	18.8	11.4	13.1	8.6	14,6	9,1
Hasardratio (95% CI)	0.539 (0.333–0.873)		0,591 (0,422-0,830)		0,565 (0,428-0,744)	



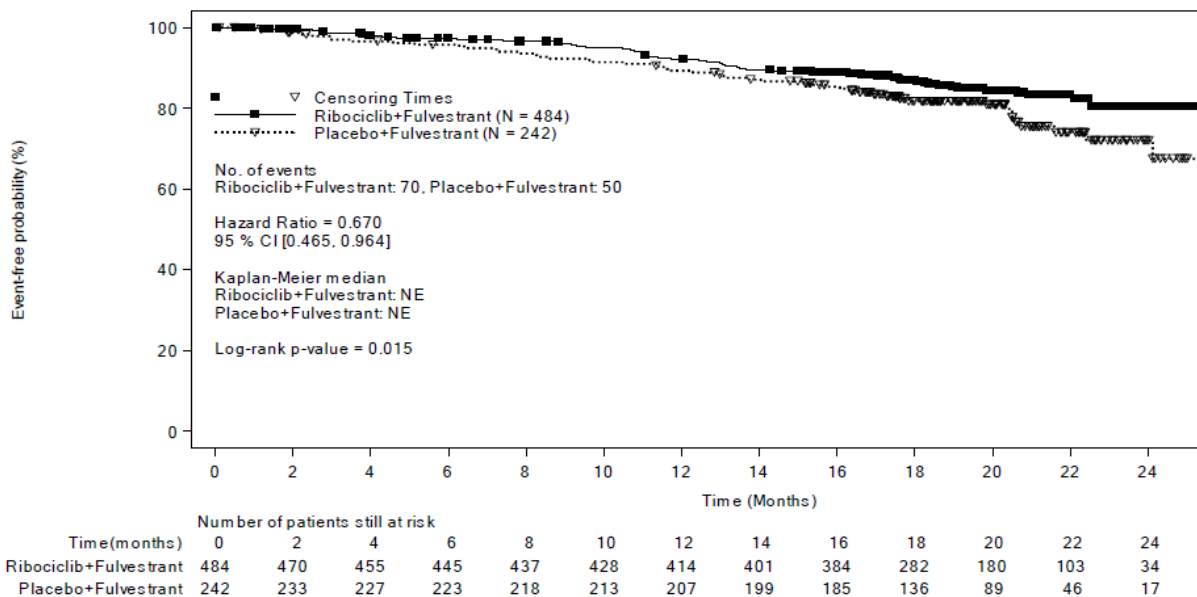
Figur 4 KM data for PFS for venstre: 1. linje metastatisk uten early relapsers, høyre: 2. linje med early relapsers. Kilde Novartis



Figur 5 KM data for PFS for 2. linje uten early relapsers. Kilde Novartis

Total overlevelse:

Ved siste datakutt for OS hadde det vært 120 dødsfall (34 %) i ITT populasjonen. Det var en numerisk fordel i favør av ribosiklib-armen på overlevelse. Median OS var ikke nådd i noen av armene.



Figur 6 KM-data for OS fra ITT populasjonen av MONALEESA-3 (13)

Innsendt helseøkonomisk modell

Novartis har sendt inn en semi-Markov modell på populasjonsnivå med tre helsetilstander: progresjonsfri overlevelse (PFS), overlevelse etter progresjon (PPS), og død. Overgangssannsynlighetene var basert på MONALEESA-3-studiedata for subpopulasjonen av pasienter som mottok studiemedisin i andrelinje i

avansert setting (datakutt 3. november 2017). Overgangssannsynligheter fra følgende helsetilstander var inkludert:

- PFS til PPS,
- PFS til død, og
- PPS til død

En rekke parametriske overlevelseskurver var tilgjengelige i modellen; eksponentiell, Weibull, Gompertz, lognormal, loglogistisk, generalisert gamma, *restricted cubic spline* (RCS) og generaliserte F-modeller. Novartis vurderte beste tilpasning for kurvene basert på visuell overlapp med KM-data, matematisk tilpasning (via Akaike Information Criteria (AIC), AIC with Correction (AICc) og Bayesian Information Criteria (BIC)). Ekstern klinisk validering, hvor rimeligheten av de langsiktige ekstrapolerte utfallene ble vurdert, var også inkludert.

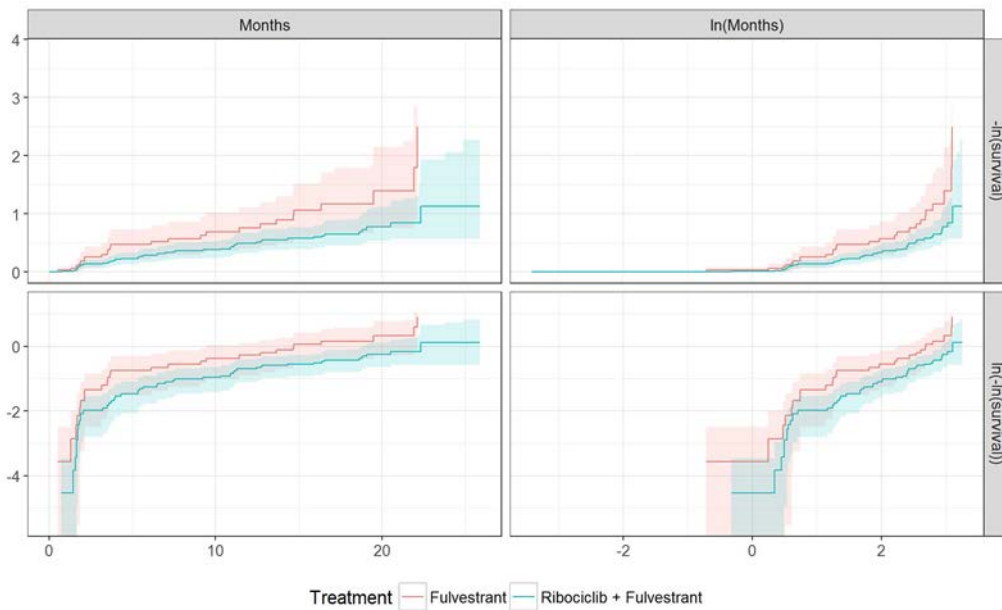
Logkumulativ hasard plot og Schoenfeld residualer og visuell inspeksjon av disse ble benyttet for å vurdere antagelsen om proporsjonal hasard (PH). Ved visuell inspeksjon skal kurvene i et logkumulativ hasard plot være parallelle, og i et Schoenfeld residual plot skal det ikke være noen tydelige mønster som avviker fra den horisontale linjen for at PH-antagelsen er oppfylt. Ved global PH-test skal resultatet være ubetydelig for at antagelsen om PH skal holde. Novartis satte opp de parametriske kurvene individuelt (dvs. ubegrensede modeller (U)) hvis proporsjonalitet (av hasard eller akselerasjonsfaktor) ikke kunne antas, eller ved felles parametrisering for begge armene (dvs. begrensede modeller (R)) dersom proporsjonaliteten kunne antas. I de ubegrensede modellene kunne alle parametrene for fordelingen av overlevelsesdata variere mellom armene. I de begrensede modellene var det bare en enkelt parameter som kunne være forskjellig mellom armene. For eksempel har en Weibull-distribusjon to parametere: en skala-parameter (*eng. scale parameter*) og form-parameter (*eng. shape parameter*). Med en begrenset Weibull-fordeling kunne skala-parameteren variere mellom armene, mens form-parameteren ble antatt å være den samme. Med en ubegrenset Weibull-fordeling kunne både formen og skala-parametrene variere mellom armene. Den begrensede Weibull-fordelingen er en proporsjonal effektmodell, mens den ubegrensede Weibull ikke er det. Den eksponentielle modellen har bare en parameter da den antar konstant hasardrate (dvs. formparameter = 0). I modellen var hasardrate-parameteren for eksponentiell funksjon forskjellig mellom armene, men fordi hasardratio er konstant mellom armene, er proporsjonal hasard underforstått.

Begrenset gjennomsnittlig overlevelsestid (*eng. restricted mean survival time, RMST*) ble beregnet og plottet for hver behandling basert på KM og de parametriske overlevelsesfordelingene. RMST er lik arealet under overlevelseskurven (*eng. area under the curve, AUC*) ved hvert tidspunkt, og gir et estimat på gjennomsnittlig eller forventet overlevelse ved det tidspunktet.

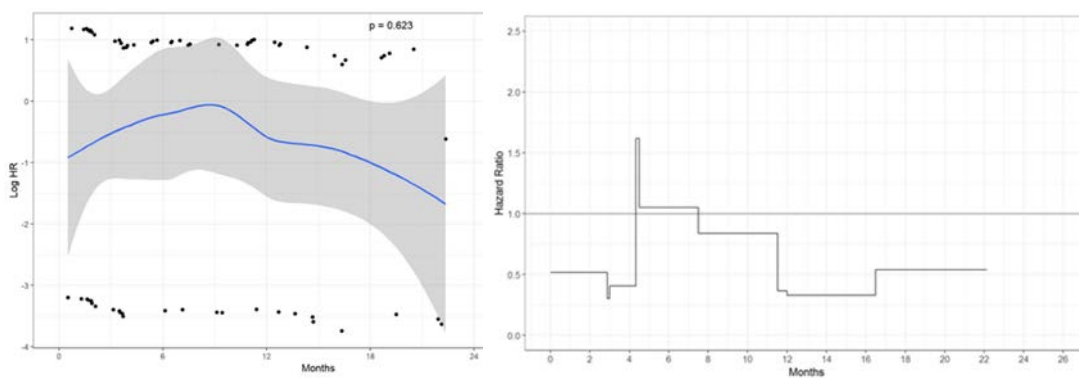
PFS

Novartis har konkludert med at PH-antakelsen gjelder for PFS. Plotene av logkumulativ hasard vs logaritmen av tid for RIB-FUL armen kontra FUL-armen er rette linjer, noe som antyder at Weibull-fordelingen kan være passende (Figur 7). Linjene er også vurdert å være tilnærmet parallelle, noe som antyder at en PH-antakelse kan være gyldig. Schoenfeld residualene svinger opp og ned uten et konstant økende eller synkende mønster (Figur 8). For å teste antagelsen om PH ble plot av skalerte Schoenfeld-

residualer evaluert og testet statistisk. Disse avvok ikke vesentlig fra null ($p = 0,623$). Novartis mener dette antyder at en PH-antagelse kan være rimelig.

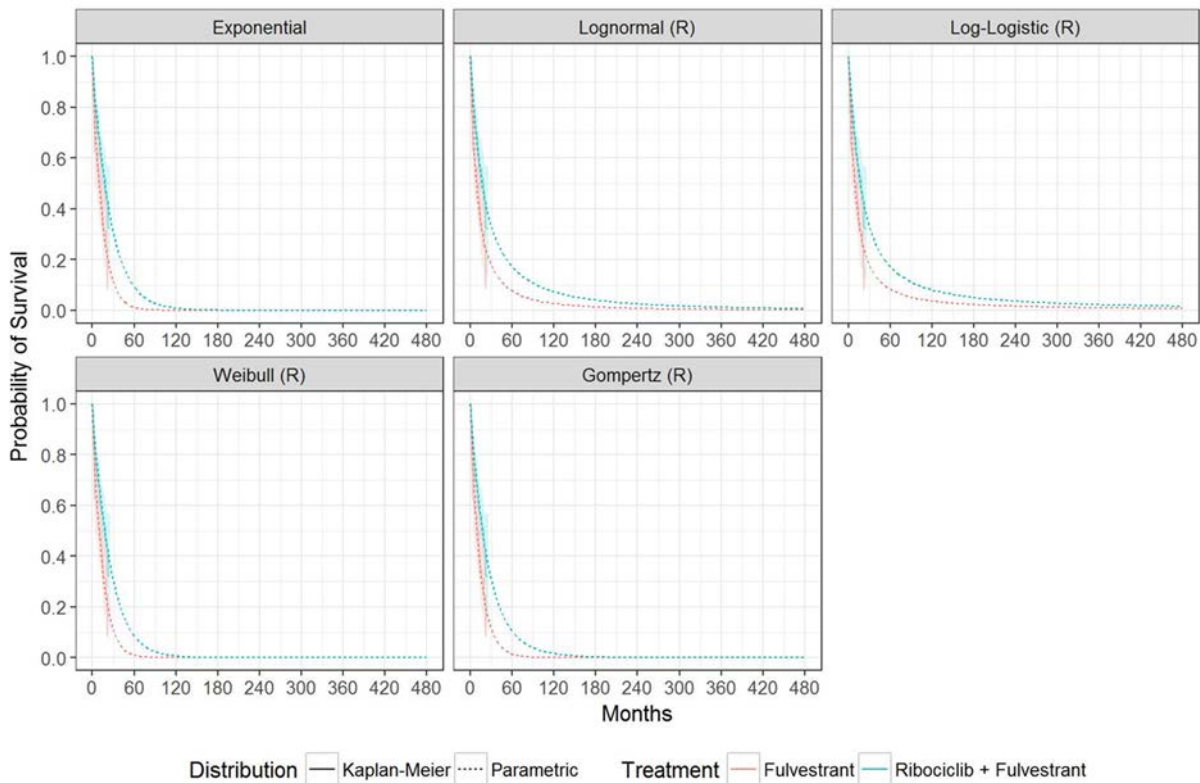


Figur 7 Transformasjonsdiagnostikk for PFS i Monaleesa-3, andrelinjepopulasjon.



Figur 8 Plot av Schoenfeld residualer for PFS for pasienter i andre linje av ML3 (til venstre) og hasardratio (til høyre)

Novartis vurderte beste matematiske tilpasning ved AIC og BIC for alle modellene, både de som var satt opp med avhengige og uavhengig kurver. AIC viste best tilpasning for den avhengig tilpassede (dvs. begrensede) lognormal kurven, og BIC viste best tilpasning for eksponentiell. En rekke alternativer hadde relativt lik matematisk tilpasning, og disse kunne derfor også vurderes (Figur 9).



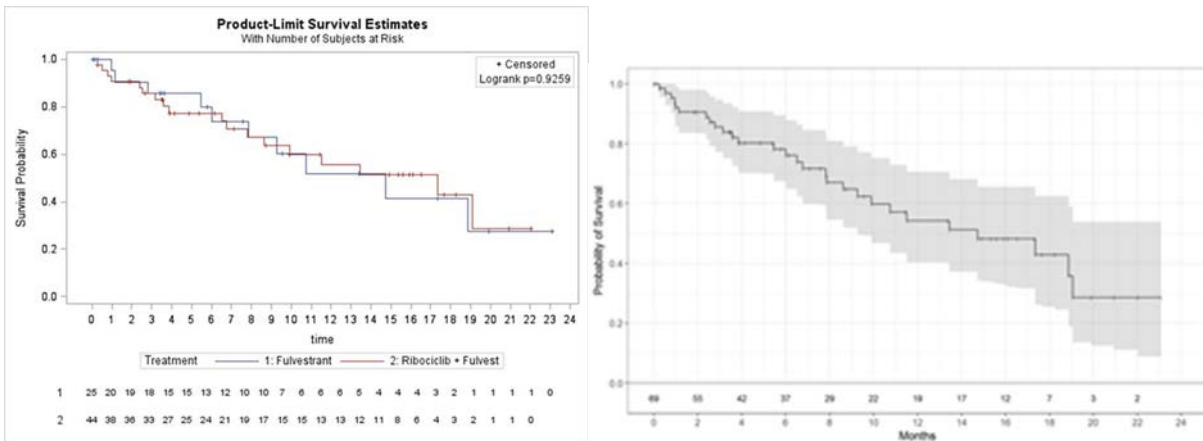
Figur 9 Langtidsparametrisering av PFS basert på best tilpassede overlevelsesfordelinger for pasienter i andre linje av ML3

Novartis valgte den eksponentielle modellen som base case. Denne distribusjonen har den beste matematiske tilpasning (i form av BIC) og den beste visuelle tilpasningen, den har en hasard som samsvarer med de observerte hasardene i ML3-studien, og den gir langsiktige anslag som Novartis mener er konservative sammenlignet med andre potensielle fordelinger (dvs. begrenset lognormal og loglogistisk).

PPS

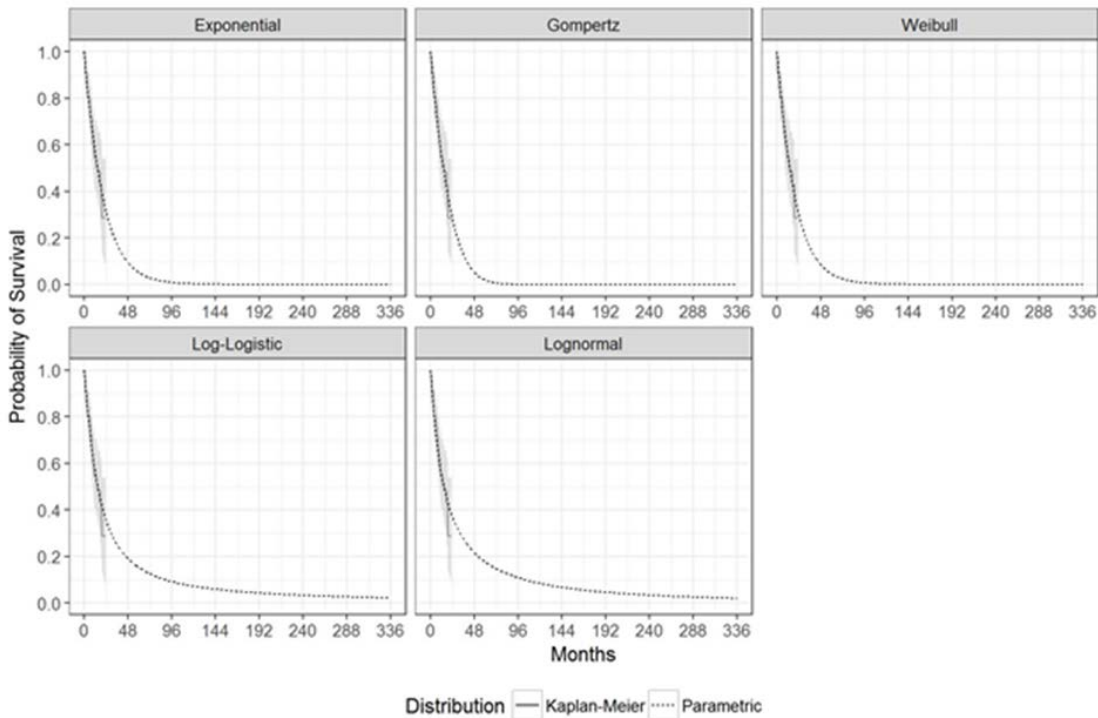
Etter progresjon ble sannsynligheten for død bestemt ved bruk av individuelle pasientdata (IPD) fra MONALEESA-3. PPS-data ble analysert for begge behandlingsarmene, og de ble funnet å ikke ha noen statistisk signifikante forskjeller (Figur 10). Pga dette samlet Novartis dataene for de to gruppene og antok at PPS var den samme i hver behandlingsgruppe; dvs. PFS-gevinsten resulterte i en ekvivalent OS-gevinsten (et 1:1-forhold). Dette er en sterk antagelse, som Legemiddelverket vanligvis ikke aksepterer, med mindre gode evidenser som kan støtte antagelsen foreligger. Oppdaterte data med median OS fra PALOMA-3 viser et OS-gain på 6,9 måneder for CDK4/6-hemmeren palbociclib + fulvestrant versus fulvestrant alene (15). Tilsvarende forhold basert på median PFS, gir et PFS-gain på 6,6 måneder i favør av kombinasjonsbehandlingen. Det kan altså se ut til at antall måneder vunnet PFS tilsvarer antall måneder vunnet OS i en sammenlignbar populasjon, med behandling med samme virkningsmekanisme.

Novartis tilpasset parametriske kurver til de sammenslåtte dataene og fulgte den samme prosessen som for PFS til å bestemme den mest sannsynlige kurven. PPS per behandlingsarm (ikke sammenslått) ble anvendt i scenarioanalyser.



Figur 10 Overlevelse etter progresjon for andrelinjepasienter i ML3, per behandlingsarm (venstre) eller samlet (høyre).

Eksponentiell distribusjon hadde best AIC og BIC tilpasning etterfulgt av Gompertz, Weibull, loglogistisk og lognormal. Eksponentiell og Weibull distribusjoner gir lignende anslag på langsiktig PPS, med null sannsynlighet for overlevelse ved omtrent 96 måneder, mens Gompertz-fordelingen når null etter omtrent 70 måneder (Figur 11). De loglogistiske og lognormale fordelingene er noe mer optimistiske på grunn av synkende hasarder. Det skal bemerkes at disse anslagene ikke inkluderer generell populasjonsdødelighet, dette fanges opp separat i modellen.

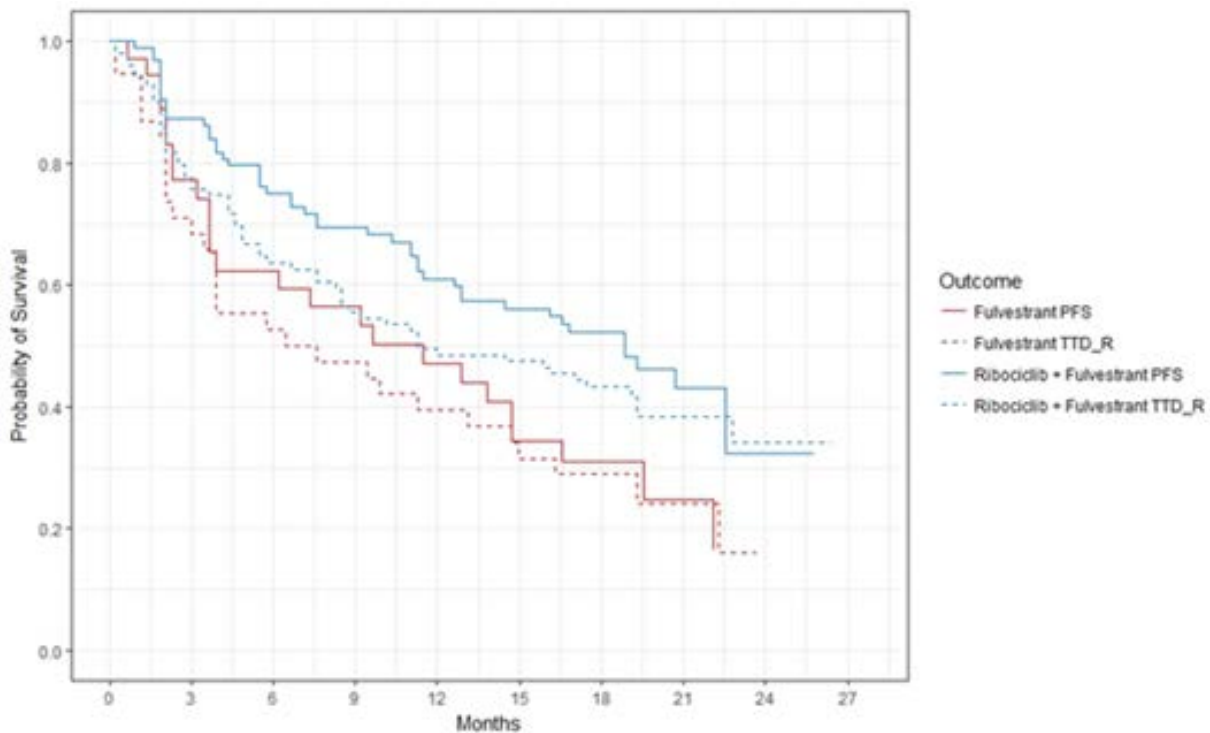


Figur 11 Langsiktige projeksjoner av PPS basert på beste tilpasningsform for parametriske overlevelsesfordelinger for andrelinjepasienter fra ML3, sammenslåtte behandlingsarmer.

Basert på disse dataene ble eksponentiell distribusjon valgt i Novartis sitt base case. Denne distribusjonen har den beste statistiske og visuelle tilpasningen, i tillegg til hasarder som er i samsvar med de som er observert i ML3-studien.

TTD

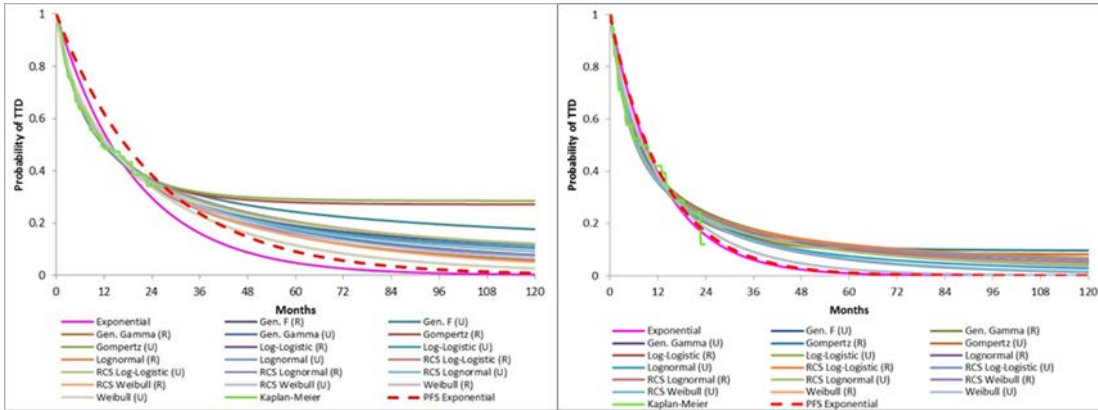
En sammenligning av KM-data for PFS og TTD for RIB-FUL og FUL er vist i Figur 12. TTD for RIB-FUL ligger godt under tilsvarende kurve for PFS gjennom det meste av oppfølgingstiden, selv om TTD konvergerer mot PFS mot slutten av oppfølgingen og faktisk krysser PFS etter omtrent 23 måneder. TTD for FUL ligger også under PFS-kurven gjennom det meste av studieoppfølgingsperioden, selv om den også konvergerer mot PFS ved slutten av oppfølgingen.



Figur 12 Sammenligning av PFS og TTD for ribociclib og blindet placebo for andrelinje pasienter i ML3

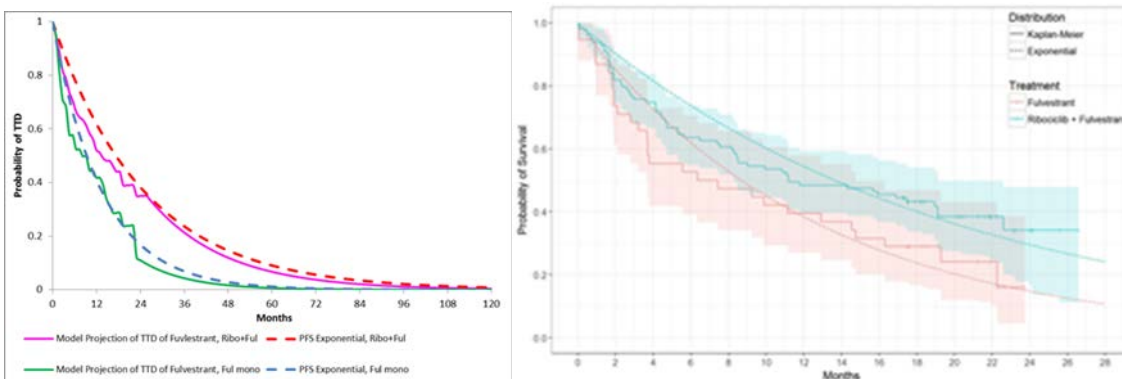
TTD ble estimert separat for hver arm. De tre beste distribusjonene ifølge AIC og BIC var begrenset loglogistisk, Gompertz og Weibull for ribosiklib-armen og begrenset lognormal, loglogistisk og Gompertz for fulvestrant-armen. Hasardratene for disse fordelingene falt jevnt, noe som samsvarer rimelig godt med den ikke-parametriske hasarden for ribosiklib-armen gjennom oppfølgingsperioden (ikke vist). Den empiriske hasarden i fulvestrant-armen var opprinnelig høy, deretter avtok den før den økte og ble konstant fra uke 14 til 24.

Plausibiliteten for de langsiktige projeksjonene av TTD for alle distribusjoner ble vurdert ved å sammenligne KM-kurver og parametriske fordeling for TTD, med den parametriske distribusjonen som var valgt for PFS (eksponentiell). Den eksponentielle fordelingen som passer til TTD er den eneste distribusjonen som gir en langsiktig projeksjon for TTD som stemmer overens med den valgte PFS-projeksjonen. Alle de andre distribusjonene har langsiktige projeksjoner av TTD som krysser PFS-kurven, som vist i Figur 13.



Figur 13 Langsiktige anslag på TTD (stiplet) versus langsiktig eksponentiell distribusjon tilpasset til PFS for andrelinjepasienter i ML3; ribosiklib-armen (venstre), fulvestrant-armen (høyre).

Basert på disse dataene vurderte Novartis at det ikke finnes egnede alternativer blant de parametriske distribusjonene som passer godt til den observerte TTD under studieoppfølgingen, og som samtidig gir sannsynlige langtidsanslag (dvs. projisert TTD som ikke krysser projisert PFS). På grunn av dette ble KM-distribusjonen for TTD brukt de første 26 månedene for ribosiklib-armen og tilsvarende ble TTD for de første 24 måneder brukt for fulvestrant-armen. Tidspunktene 26 og 24 måneder representerer den maksimale tiden for observert hendelse eller sensurering per arm. Fra dette tidspunktet ble fremskriving med eksponentiell distribusjon benyttet. Den resulterende langsiktige projeksjonen av TTD basert på denne tilnærmingen sammenlignes med den eksponentielle fordelingen tilpasset PFS i Figur 14.



Figur 14 Projeksjon av TTD for andrelinjepasienter i ML3 basert på KM-data til måned 26 (ribosiklib-armen) eller 24 (fulvestrant-armen) og deretter eksponentiell distribusjon deretter (til venstre) og tilpassing for eksponentiell distribusjon til KM-data for TTD (til høyre).

Legemiddelverkets vurdering

PFS

Novartis har modellert utprøvervurdert PFS. Det er et avvik mellom PFS vurdert av utprøver (INV-) og uavhengig komite (BICR). For eksempel ble det i til sammen 14% av tilfellene ikke erklært hendelsen progresjon (PD) samtidig av utprøver og BICR. Legemiddelverket godtar likevel bruken av utprøvervurdert PFS ettersom det ikke var noen klar retning for avvikene mellom vurderingene gjort av utprøver og BICR. ML3 hadde et dobbeltblindet design uten indikasjon på avblinding, utprøvervurdert PFS var det primære endepunktet i studien, og BICR-vurderingen var basert på et tilfeldig utvalg på 40% av de randomiserte pasientene.

Novartis har ikke modellert PFS (eller andre utfallsmål) basert på ITT populasjonen fra ML3, men for en subpopulasjon av pasienter som mottok studiemedisin ved behandling av metastatisk brystkreft i 2. linje. Denne populasjonen utgjør bare 137 pasienter (jfr med 736 pasienter i ITT populasjonen).

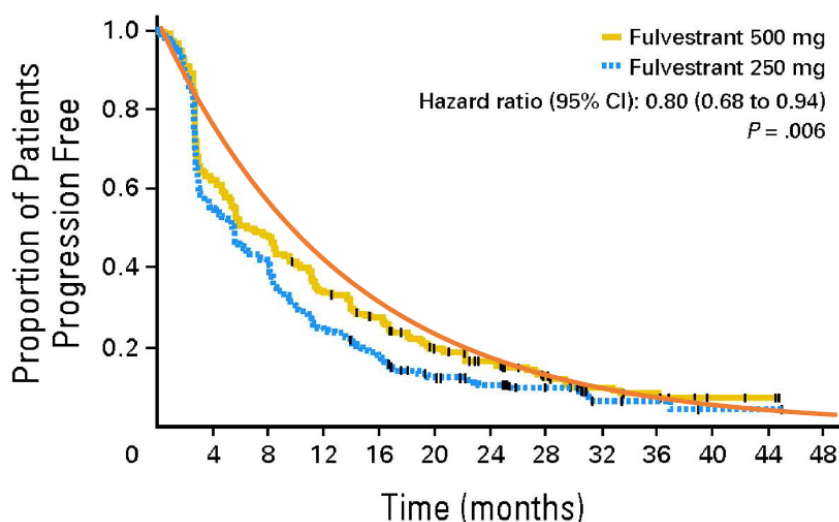
Selv om samtlige pasienter fra 2. linje settingen i ML3 informerer modellen, er det på generelt grunnlag bekymringsfullt at ekstrapolering av effekten er basert på data fra så få pasienter (99 pasienter i ribosiklib-armen og 38 pasienter i fulvestrant-armen). ML3 hadde ikke tilstrekkelig statistisk styrke til å kunne oppdage en signifikant forskjell mellom behandlingsarmene i denne subpopulasjonen. Videre ble ikke pasientene i ML3 stratifisert for om de fikk førstelinje- eller annenlinjebehandling ved metastatisk brystkreft, de ble snarere stratifisert etter om de tidligere hadde mottatt endokrin terapi (ja/nei). På grunn av dette er det knyttet usikkerhet til om behandlingsarmene kan antas å være like med hensyn på effektmodifiserende pasientkarakteristika. Til tross for enkelte ulikheter, vurderer Legemiddelverket at forskjellen mellom armene ikke er større enn at populasjonen kan godtas; se kap. 3.1.

Regnearkodellen tilbyr et bredt spekter av funksjoner som kan anvendes enten med et begrenset eller et ubegrenset forhold mellom armene. I den begrensede modellen brukes data fra begge behandlingsarmer for å bestemme formen til den parametriske funksjonen og proporsjonaliteten av behandlingseffekt (enten i hasarder eller akselerasjonsfaktor) antas. En slik modell har mer styrke til å informere om hendelser siden hendelser fra begge armer brukes til ekstrapolering. Med denne modelleringen antar man at behandlingseffekten opprettholdes over hele modellens tidshorisont (som har livstidsperspektiv). Den ubegrensede modellen hvor data fra den ene armen brukes for å bestemme formen på hasarden er ikke avhengig av en forutsetning om proporsjonalitet. Slike modeller har mindre styrke.

Antagelsen om proporsjonal hasard er problematisk. Selv om de logkumulative hasard kurvene for det meste er proporsjonale, mener Legemiddelverket at hasardratio (Figur 8, til høyre) ikke virker konstant, og i tillegg at Schoenfeld-residualene begynner å ha en synkende trend. En antagelse om PH er per definisjon en sterk antagelse, og i denne konteksten vil den innebære at mereffekten av ribosiklib er konstant og at den vil fortsette utover studieoppfølgningstiden. Denne antagelsen kan ikke valideres. Et annet poeng er at det lille pasientantallet, spesielt i fulvestrant-armen, bidrar til usikkerhet rundt PH-antagelsen.

Ekspontiell distribusjon passet best i henhold til BIC, fulgt av begrenset lognormal, loglogistisk, Weibull og Gompertz. Den visuelle tilpasningen av de parametriske fordelingene til KM-kurvene er alle rimelig

gode, selv om alle har en tendens til å undervurdere PFS for fulvestrant etter omtrent 8 måneder. En anvendelse av ubegrensede funksjoner løste ikke dette problemet. Figur 9 viser at lognormal og loglogistisk gir mye mer optimistiske anslag på langsiktig PFS, som ikke er sannsynlig gitt de mer modne fulvestrant 500 mg data fra CONFIRM-studien (Figur 15) (16, 17). CONFIRM var en fase III-studie som sammenlignet fulvestrant 250 mg med fulvestrant 500 mg hos postmenopausale kvinner med ER + ABC. ITT-populasjonen og subgruppene i CONFIRM-studien samsvarer med tilsvarende populasjoner i ML3. Resultatene ble imidlertid ikke rapportert spesifikt for andrelinjepasienter (45,8% pasienter i CONFIRM). Det kan derfor antas at overlevelseskurvene for i ITT-populasjonen i CONFIRM er mer optimistiske enn for fulvestrant 500 mg gitt i andrelinje i ML-3. Samtidig er det ikke informasjon om pasientens HER2-status i CONFIRM, og det kan derfor antas at en andel HER2-positive pasienter var inkludert. Det forventes at HER2-positive pasienter har redusert overlevelse uten HER2-rettet behandling. Selv om det også er flere forskjeller mellom studiepopulasjonene i CONFIRM og ML-3, vurderer Legemiddelverket at framskrevet PFS for fulvestrant basert på ML3-data ikke bør ligge langt unna hva som er vist for fulvestrant 500 mg i CONFIRM. Ekstrapoleringen med eksponentiell, Weibull og Gompertz-funksjonen gir en PFS på minimum 40 måneder hos henholdsvis 5%, 4% og 6% , sammenlignet med omtrent 7-8% i CONFIRM (Figur 15). Disse ekstrapoleringene førte også til en kortere behandlingseffekt da kurvene konvergente til null raskere enn for lognormal og loglogistisk. Med tanke på usikkerheten i antagelsen om PH, er det betryggende at den konstante behandlingseffekten ikke opprettholdes over en lang tidshorison.



No. of patients at risk	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48
Fulvestrant 500 mg	362	216	163	113	90	54	37	19	12	7	3	2	0
Fulvestrant 250 mg	374	199	144	85	60	35	25	12	4	3	1	1	0

Figur 15 PFS for fulvestrant 500 mg fra fase III CONFIRM-studien hos kvinner etter menopausal med ER + ABC sammenlignet med modellert PFS (eksponentiell) fra innsendt modell

Legemiddelverket støtter valget av eksponentiell funksjon. Den eksponentielle fordelingen har en konstant hasardrate. Gitt de forskjellige hasardene i løpet av studieoppfølgingsperioden og at disse ikke har et klart mønster (grafer ikke vist), kan eksponentiell funksjon være et rimelig alternativ.

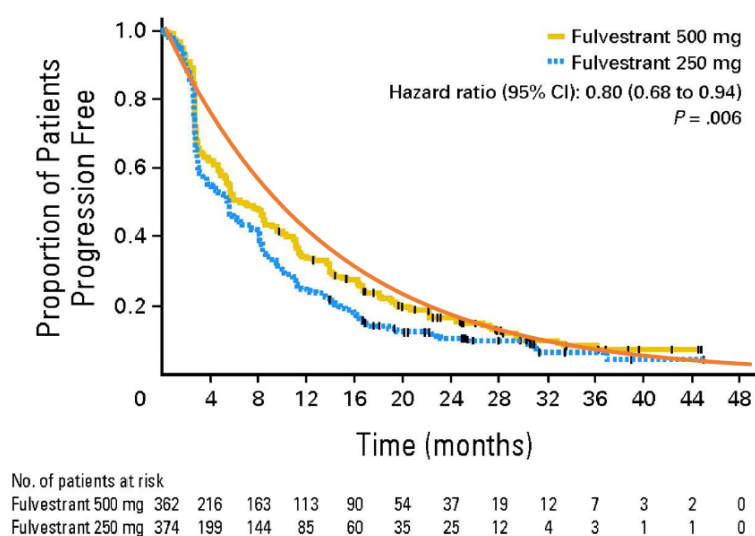
Gjennomsnittlig overlevelsesgevinst (RMST) ved slutten av studien for ribosiklib-armen kontra fulvestrant-armen basert på eksponentiell fordeling er 3,8 måneder, og lik den som er basert på KM-fordelingen (3,7 måneder).

PPS

OS-dataene er umodne. Ved den første planlagte midlertidige OS-analysen var det totalt 120 dødsfall i ITT-populasjonen; 70 (14,5%) dødsfall i ribosiklib-gruppen og 50 (20,7%) i fulvestrant-gruppen. Novartis har valgt en semi-Markov-modell hvor PPS, i stedet for OS, modelleres. Følgelig er det bare data fra pasienter som har progrediert som brukes til å informere om overlevelse. I subpopulasjonen av pasienter som mottok studiebehandling i 2. linje ved metastatisk brystkreft var det bare 44 pasienter i ribosiklib+fulvestrant-armen og 25 i placebo+fulvestrant-armen som informerte modellen etter progresjon, med omtrent 50% av pasientene sensurert (se Figur 10). Gitt de sparsomme dataene og mangelen på separasjon av kurvene, er Legemiddelverket enig i Novartis tilnærming om å slå sammen kurvene. Ved å gjøre dette antas det for begge armer at OS-gevinsten er den samme som PFS-gevinsten.

Legemiddelverket er også enig med Novartis om å ekstrapolere med eksponentiell funksjon; denne funksjonen har den beste matematiske tilpasningen, og den eksponentielle hasard raten følger den empiriske hasarden godt.

Problemet med å bruke PPS i stedet for OS i modellen er at framskrivningene ikke lett kan valideres eksternt. Legemiddelverket ba Novartis om å kombinere PFS- og PPS-anslag, slik at en sammenligning med langsiktige overlevelseskurver fra CONFIRM-studien er mulig. Figur 16 viser OS kurven for fulvestrant 500 mg fra ribosiklib-modellen sammenlignet med KM-kurven for fulvestrant 500 mg i CONFIRM studien. Figuren viser at 4 års data fra CONFIRM passer svært godt med modelleringen av fulvestrant + placebo armen i ribosiklib- modellen. Dette styrker modelleringen som er gjort.



Figur 16 OS for fulvestrant 500 mg fra CONFIRM sammenlignet med modellert OS (PFS eksponentiell + PPS eksponentiell) fra innsendt modell

TTD

Legemiddelverket støtter Novartis forutsetning om at TTD-ekstrapoleringen ikke skal overstige PFS i langsiktige anslag. Klinikere Legemiddelverket har konferert tidligere i en tilsvarende metodevurdering har bekreftet at man ikke fortsetter behandling med CDK4/6 hemmer etter progresjon. Det er heller ikke aktuelt å fortsette med samme endokrine behandling etter progresjon Dersom pasientene skal ha videre medikamentell behandling, byttes det til et annet legemiddel.

Den eksponentielle funksjonen var den eneste TTD-distribusjonen som resulterte i lavere anslag enn hva PFS (ekstrapolert med eksponentiell funksjon) ga. Selv om dette resultatet i så måte er plausibelt, hadde den eksponentielle funksjonen imidlertid en veldig dårlig passform til KM-data for TTD, noe som er bekymringsfullt. I tillegg resulterte Novartis sin modellering med KM-data frem til uke 26 (i ribosiklib-armen) og uke 24 (i fulvestrant-armen) etterfulgt av eksponentiell distribusjon, i en lavere TTD enn PFS i ribosiklib-armen, men høyere eller overlappende TTD enn PFS i fulvestrant-armen (Figur 14). En slik tilnærming underestimerer kostnadene for ribosiklib og overestimerer kostnadene for fulvestrant gitt at KM-kurver for TTD er lavere enn PFS i begge armer i det meste av oppfølgingstiden (Figur 12).

Legemiddelverket har i eget basecase derfor valgt å tilpasse eksponentiell funksjon til TTD over hele tidshorizonten til tross for at den er dårlig tilpasset KM-data (Figur 14). Den eksponentielle fordelingen for TTD forblir litt under den eksponentielle distribusjonen for PFS som er konsistent med det som ble observert i studien (Figur 12). En slik tilnærming resulterer i lavere inkrementelle kostnader for ribosiklib-armen, noe som forbedrer kostnadseffektiviteten.

Sammendrag av effektekstrapolering

Legemiddelverket er enig i Novartis sitt valg av eksponentiell funksjon for ekstrapolering av PFS og PPS. For TTD er den fulle parametriseringen med eksponentiell funksjon valgt fremfor bruk av KM-data med en eksponentiell hale.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Det var totalt flere bivirkninger ved kombinasjonsbehandlingen enn med fulvestrant monoterapi.

De hyppigst rapporterte behandlingsrelaterte bivirkningene i MONALEESA-3 i ribosiklib/fulvestrant-armen var nøythropeni (56 %), fatigue (32 %), kvalme (45 %), diare (29 %) og oppkast (27 %).

I fulvestrant-armen var fatigue (33 %), kvalme (28 %) og artralgi (27 %) hyppigst rapportert.

Febril nøythropeni ble rapportert hos 1% av pasientene i ribosiklib-armen (11).

Andelen pasienter som avsluttet behandlingen fullstendig grunnet bivirkninger var henholdsvis 8,5 % i ribosiklib/fulvestrant-armen og 4,1 % i fulvestrant-armen.

Tabell 9 Bivirkninger ($\geq 10\%$ i minst en av armene) av ML-3 (13)

Preferred term	Study F2301					
	RIBO + FULV N=483			PBO + FULV N=241		
	All grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	All grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Total	479 (99.2)	309 (64.0)	69 (14.3)	231 (95.9)	61 (25.3)	10 (4.1)
Neutropenia	270 (55.9)	177 (36.6)	28 (5.8)	2 (0.8)	0	0
Nausea	219 (45.3)	7 (1.4)	0	68 (28.2)	2 (0.8)	0
Fatigue	152 (31.5)	8 (1.7)	0	80 (33.2)	1 (0.4)	0
Diarrhoea	140 (29.0)	3 (0.6)	0	49 (20.3)	2 (0.8)	0
Vomiting	129 (26.7)	7 (1.4)	0	31 (12.9)	0	0
Constipation	120 (24.8)	4 (0.8)	0	28 (11.6)	0	0
Arthralgia	116 (24.0)	3 (0.6)	0	64 (26.6)	1 (0.4)	0
Cough	105 (21.7)	0	0	37 (15.4)	0	0
Headache	104 (21.5)	4 (0.8)	0	49 (20.3)	1 (0.4)	0
Pruritus	96 (19.9)	1 (0.2)	0	16 (6.6)	0	0
Alopecia	90 (18.6)	0	0	11 (4.6)	0	0
Neutrophil count decreased	89 (18.4)	64 (13.3)	5 (1.0)	3 (1.2)	0	0
Rash	89 (18.4)	2 (0.4)	0	14 (5.8)	0	0
Back pain	85 (17.6)	8 (1.7)	0	42 (17.4)	2 (0.8)	0
Anaemia	80 (16.6)	15 (3.1)	0	13 (5.4)	5 (2.1)	0
Decreased appetite	78 (16.1)	1 (0.2)	0	31 (12.9)	0	0
Leukopenia	77 (15.9)	25 (5.2)	2 (0.4)	0	0	0
Dyspnoea	72 (14.9)	6 (1.2)	1 (0.2)	30 (12.4)	4 (1.7)	0
Alanine aminotransferase increased	70 (14.5)	32 (6.8)	9 (1.9)	11 (4.6)	1 (0.4)	0
Asthenia	69 (14.3)	2 (0.4)	0	31 (12.9)	1 (0.4)	0
Pain in extremity	66 (13.7)	3 (0.6)	0	39 (16.2)	2 (0.8)	0
Aspartate aminotransferase increased	64 (13.3)	23 (4.8)	6 (1.2)	11 (4.6)	2 (0.8)	0
Hot flush	64 (13.3)	0	0	41 (17.0)	0	0
Dizziness	63 (13.0)	1 (0.2)	0	19 (7.9)	0	0
Oedema peripheral	60 (12.4)	0	0	12 (5.0)	0	0
White blood cell count decreased	59 (12.2)	34 (7.0)	0	2 (0.8)	0	0
Insomnia	58 (12.0)	1 (0.2)	0	26 (10.8)	0	0
Pyrexia	54 (11.2)	1 (0.2)	0	17 (7.1)	0	0
Abdominal pain upper	52 (10.8)	1 (0.2)	0	16 (6.6)	0	0
Nasopharyngitis	52 (10.8)	0	0	25 (10.4)	0	0
Urinary tract infection	50 (10.4)	5 (1.0)	0	24 (10.0)	3 (1.2)	0
Hypertension	48 (9.9)	20 (4.1)	1 (0.2)	24 (10.0)	11 (4.6)	0
Musculoskeletal pain	39 (8.1)	1 (0.2)	0	32 (13.3)	0	0

Preferred terms (PTs) are sorted in descending frequency of all grades column, as reported in the ribociclib treatment column.

A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once under the maximum grade in the AE category for that treatment.

A patient with multiple events is counted only once in the total row.

MedDRA Version 20.1 was used.

Source: [Study F2301-Table 14.3.1-1.4]

Ribosiklib er assosiert med QT forlengelse, og denne bivirkningen ble rapportert hos 7,7 % av pasientene i ribosiklib-armen, sammenlignet med 2,1% i fulvestrant-armen (grad 3-4 hos henholdsvis 2,5% versus 1,2%) (13).

Innsendt helseøkonomisk modell

Bivirkninger av grad 3/4 med en rapportert insidens på $\geq 2\%$ i hele ITT-populasjonen i MONALEESA-3 ble inkludert i modellen.

Bivirkninger inkludert i den helseøkonomiske modellen (kilde:Novartis)

Grade 3/4 AE	Kisqali + fulvestrant (n=483) %	Placebo + fulvestrant (n=241) %
Neutropenia, Asymptomatic	36.6	0
Neutropenia	5.8	0
Neutrophil count decreased	14.3	0
Alanine aminotransferase increased	8.5	0.4
White blood cell count decreased	7.0	0
Aspartate aminotransferase increased	6.0	0.8
Leukopenia	5.6	0
Hypertension	4.3	4.6
Anemia	3.1	2.1

Legemiddelverkets vurdering

EMA vurderte ved innvilgelse av MT at bivirkningsprofilen ved kombinasjonsbehandling med fulvestrant i ML-3 er i samsvar med det som ble observert ved kombinasjonsbehandling med AI i ML-2.

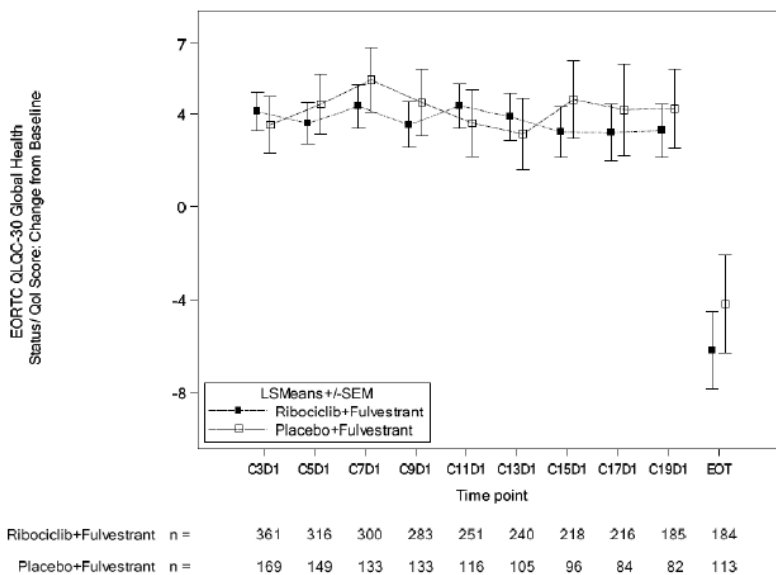
Legemiddelverket mener at sikkerhet er godt dokumentert, og at sikkerhetsprofilen i den modellerte linjen i kombinasjon med fulvestrant er i samsvar med hva som er rapportert i første linje i kombinasjon med AI.

Nøytropeni var asymptomatisk for de fleste pasientene og kunne håndteres ved dosejustering. Ettersom kun bivirkninger med en insidens over 2% var modellert, ble ikke febril nøytropeni (insidens 1% i RIB/FUL armen (11)) inkludert i Novartis sin analyse. Dette er en relativt kostbar bivirkning, men ettersom Legemiddelverket ikke inkluderte kostnader for denne bivirkningen metodevurderingen av palbociklib i tilsvarende linje (her var insidensen 0,9%), aksepterer Legemiddelverket at den heller ikke modelleres for ribosiklib.

Legemiddelverket aksepterer modellerte bivirkninger

3.4.3 Helsenytte/helsetap Innsendt dokumentasjon

Helserelatert livskvalitet (HRQoL) ble i ML-3 evaluert ved European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) quality of life questionnaire (QLQ)–C30 (version 3.0), EQ-5D-5L og BPI-SF. HRQoL ble målt før hver studiebehandling (13). Data fra EQ-5D-5L ble konvertert til EQ-5D-3L data i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer (18). Endringer i helserelatert livskvalitet fra baseline er vist i Figur 17 og resultater med EQ-5D er vist i Tabell 10.



Ribociclib+Fulvestrant	n =	361	316	300	283	251	240	218	216	185	184
Placebo+Fulvestrant	n =	169	149	133	133	116	105	96	84	82	113

Figur 17 Endring fra baseline i i EORTC QLQ-C30 Global Health (13)

Tabell 10 Resultater EQ-5D (3L) for 2. linje pasienter av ML-3. Kilde Novartis

Health State	Utility	95% Confidence Interval	SE
Second line population			
PFS on treatment (Kisqali and fulvestrant)	0.766	0.748, 0.785	0.009
PFS on treatment (placebo and fulvestrant)	0.755	0.730, 0.779	0.013
PFS off treatment	0.778	0.699, 0.857	0.040
PPS	0.692	0.641, 0.743	0.26

PFS: Progression free survival; PPS: Post-progression survival; SE: Standard error; Source: Analyses of MONALEESA-3 data

Innsendt helseøkonomisk modell

I modellen benyttes det behandlingsspesifikk nyttevekter før progresjonbasert på EQ-5D data fra 2. linje populasjonen i ML-3 studien.

Tabell 11 Nyttevekter før progresjon i innsendt modell Kilde Novartis

PFS Utility by Comparator

Health State, Comparator	Utility On Treatment	Utility Off Treatment	Include AE's
PFS			
Ribociclib + Fulvestrant	0,77	0,78	No
Fulvestrant	0,75	0,78	No

Nyttevekter etter progresjon ble også samlet inn ved EQ-5D i ML-3. Nyttevektene som benyttes i modellen er vist i tabellen under.

Tabell 12 Nyttevekter etter progresjon i innsendt modell Kilde Novartis

PPS Utility by Comparator

Health State, Comparator	Utility
PPS	
Ribociclib + Fulvestrant	0,69
Fulvestrant	0,69

For pasienter i livets slutfase ble det lagt på en reduksjon i nyttevekten for postprogresjon. Reduksjon i nyttevekt i livets slutfase var basert på regresjonsanalyser av data fra ML-3, og benyttes i pasientenes siste syklus i live (28 dager).

Tabell 13 Nyttetap i livets slutfase. Kilde Novartis

Additional Utility Decrements

Type	Utility
Disutility applied within 28 days of death	-0,1123

Nyttevektene som benyttes i den helseøkonomiske analysen ble aldersjustert.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er en styrke i modellen at nyttevektene i alle helsestadiene er hentet fra samme kilde, og at disse er basert på pasientrapporterte utfall målt med EQ-5D fra den kliniske studien. Legemiddelverket mener imidlertid at i dette tilfellet gir studiedataene ikke grunnlag for å bruke behandlingsspesifikke nyttevekter før progresjon. Som vist i Figur 17, krysser kurvene som viser utviklingen av HRQoL fra baseline hverandre flere ganger over tid. Forskjellene i nyttevekter er også små, med overlappende konfidensintervaller, og studien er heller ikke designet for å etablere effektforskjeller vedrørende HRQoL. Flere bivirkninger i ribosiklib-armen sammenlignet med placebo-armen taler også mot å modellere høyere nytte under behandling på ribosiklib. På bakgrunn av dette mener

Legemiddelverket at det ikke er nok dokumentert at behandling med ribosiklib + fulvestrant gir bedre HRQoL sammenlignet med fulvestrant-behandling. Legemiddelverket har derfor benyttet like nyttevekter i begge behandlingsarmene i helsestadiet PFS. Dette er også konsistent med den pågående metodevurderingen av palbociklib for samme indikasjon samt metodevurderingen av ribosiklib i førstelinje (1). Felles nyttevekt i begge armer ble beregnet til 0,76 basert på et vektet gjennomsnitt av de behandlingsspesifikk nyttevektene. Denne endringen påvirker imidlertid resultatene av den helseøkonomiske analysen i liten grad.

Legemiddelverket har ikke godtatt behandlingsspesifikke nyttevekter. Nyttvekter før progresjon ble endret til å tilsvare et vektet gjennomsnitt av nyttevektene målt i MONALEESA-3. Øvrige nyttevekter i modellen ble akseptert.

4 ØKONOMISK ANALYSE

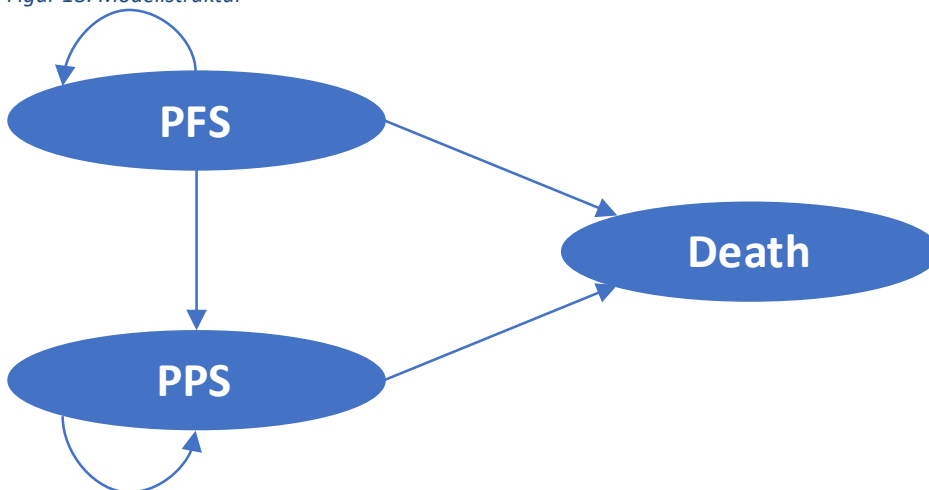
I den helseøkonomiske analysen sammenlignes ribosiklib i kombinasjon med fulvestrant mot fulvestrant monoterapi til andrelinjebehandling av HR-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft. Analysen er en kostnad per QALY analyse som beregner merkostnad i forhold til vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY). Modellen kan også beregne merkostnad i forhold til andre effektmål som blant annet vunne leveår og vunne progresjonsfrie leveår.

4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

Modellbeskrivelse

Den helseøkonomiske modellen er en AUC-modell² som inkluderer følgende 3 helsestadier: PFS (progression-free survival), PPS (post-progression survival) eller Death. En forenklet modellstruktur er vist i Figur 18. Pasientene kan forbli i ett helsestadium eller gå over til et annet i løpet av hver syklus i modellen. Mulige overganger mellom de forskjellige helsestadiene er representert ved piler i figuren. Pasientene starter modellen i helsestadiet PFS, med en startalder på 62 år basert på gjennomsnittsalderen i MONALEESA-3. Overgangssannsynlighetene mellom helsestadiene er basert på levetidsanalyser fra MONALEESA-3 studien. Hver syklus i modellen er på 28 dager og det akkumuleres kostnader og helsegevinster tilknyttet hvert helsestadium for hver syklus i modellen. Når det gjelder pasienter i helsestadiet PFS deles disse inn i pasienter som står på behandling eller ikke. Denne inndelingen påvirker ikke total overlevelse i modellen, men har betydning for beregning av kostnader og helserelatert livskvalitet.

Figur 18: Modellstruktur



² area under the curve/partitioned survival-modell

Legemiddelverkets vurdering

AUC-modeller er en velkjent modelltilnærming som er mye brukt i helseøkonomiske analyser innen onkologi. Den innsendte modellen er sammenlignbar med modeller som Legemiddelverket har vurdert mange ganger tidligere innen metodevurderinger av kreftlegemidler. Modellen skiller seg noe fra «standard» AUC modeller ved at man skiller mellom pasienter som er på eller av behandling i PFS stadiet. Inndelingen var basert på TTD data fra MONALEESA-3 som viste kortere behandlingstid enn tid til progresjon i begge behandlingsalternativene. Legemiddelverket mener denne inndelingen er plausibel og at den bygger på gode kilder. Intern validitet av modellen ble undersøkt og akseptert av en gruppe av uavhengige analytikere. Modellen er åpen for at Legemiddelverket kan gjøre endringer i viktige parametre som inngår

Legemiddelverket godtar den innsendte modellen.

4.1.1 Analyseperspektiv

Analysen er utført i et utvidet helsetjenesteperspektiv der kostnader og helsenytte er diskontert med en årlig diskonteringsrate på 4 %. Firmaets basecase analyse er utført i et livstidsperspektiv definert som 20 år.

Legemiddelverkets vurdering

Analysen er utført i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer (18).

Legemiddelverket godtar analyseperspektivet.

4.1.2 Kostnader (input data)

Følgende kostnader er inkludert i den helseøkonomiske analysen:

- Legemiddelkostnader før progresjon
- Kostnader ved administrasjon av legemidler
- Kostnader til oppfølging og monitorering av pasienter
- Legemiddelkostnader ved behandling etter progresjon
- Kostnader relatert til behandling av bivirkninger
- Kostnader i livets slutfase

Innsendt dokumentasjon

Legemiddelkostnader før progresjon:

Legemiddelkostnad for ribosiklib i modellen er basert på konfidensiell rabattert pris (LIS AUP eks mva) oppnådd gjennom Sykehusinnkjøp divisjon legemidler (LIS) sitt anbud på kreftlegemidler og doseringen som ble gitt i ML-3. For fulvestrant er legemiddelprisen basert på en antagelse om det vil bli generisk konkurranse på fulvestrant i nær fremtid. Legemiddelprisen for fulvestrant i modellen er basert på en rabatt på 59 % som følge av trinnprissystemet med dosering basert på preparatomtalen for fulvestrant.

Legemiddelkostnader når priser er basert på AUP eks mva hentet fra Legemiddelverkets prisdatabase per september 2019 er vist i tabellen under.

Legemiddel	Anbefalt dose	Pakning	Maksimal AUP (eks mva)
Ribosiklib	600 mg per dag, 3 uker på behandling og en uke av behandling	63x200 mg	42 389,28 NOK
Fulvestrant	500 mg en gang per mnd med en ekstra dose to uker etter oppstart	2x250 mg	4 182,48 NOK

I modellen kan det velges om dosejustering skal baseres på relativ doseintensitet (ca. 92 %) eller på bakgrunn av «dose proportion». Novartis har valgt «dose proportion» som grunnlag for dosejusteringer i sin analyse. **Tabell 14** viser «dose proportion» som er benyttet i modellen.

Tabell 14: "Dose proportion". Tid på behandling med ulike formuleringer av ribosiklib per syklus i modellen (Kilde: Novartis).

Cycle (28 Days)	Proportion of Days, by Dosage Size of Ribociclib			
	600 mg	400 mg	200 mg	0 mg

Legemiddelverkets vurdering

Av hensyn til transparens er alle resultater i metodevurderingen basert på legemiddelpriser når AUP eks mva legges til grunn. Legemiddelverket har derfor endret prisen på ribosiklib til sist oppdaterte pris i sitt scenario. Dette tilsvarer en maksimal AUP eks mva på 42389,28 NOK per pakning. Legemiddelverket har også lagt maksimal AUP eks mva til grunn for beregning av legemiddelkostnad ved bruk av fulvestrant i sin hovedanalyse. Dette til tross for at det er forventet generisk konkurranse i fremtiden. Det er imidlertid usikkert når generisk fulvestrant eventuelt blir markedsført i Norge. Dette er også konsistent med den

pågående metodevurderingen av palbociklib for samme indikasjon. Resultater med legemiddelkostnad for fulvestrant basert på trinnpris er presentert i en scenarioanalyse. Legemiddelverket er enige med Novartis at redusert legemiddelkostnad for ribosiklib basert på «dose proportion» i utgangspunktet er en bedre tilnærming enn relativ doseintensitet, da modellen ikke tar hensyn til redusert dosering når relativ doseintensitet benyttes³. Legemiddelverket har akseptert dosejusteringer da disse kan gjennomføres ved at man tar færre tabletter uten at man risikerer svinn ved å bytte pakninger.

Legemiddelverket har endret på beregning av legemiddelkostnader i sin hovedanalyse.

Kostnader til oppfølging og monitorering av pasienter:

Kostnadene inkluderer konsultasjoner, utføring av tester, etc. Kostnader ved oppstart av behandling og oppfølging før etter progresjon er vist i Tabell 15. Det antas like oppfølgingskostnader før og etter progresjon. Enhetskostnadene er basert DRG koder med bakgrunn i Innsatsstyrt finansiering og satser fra Normaltariffen (19, 20).

Tabell 15: Enhetskostnader og ressursbruk ved oppfølging og monitorering av pasienter (Kilde:Novartis)

Service	Cost /NOK	Number of times service is provided		Codes	Source
		Kisqali + fulvestrant	fulvestrant		
Treatment initiation		total	total		
Liver function test	236	2	0	701a + 706f	Lovdata.no
Complete blood count	126	2	2	701c + 705k	Lovdata.no
ECG	350	3	0	701a + 707	Lovdata.no
Progression-free and post-progression follow up		Per month	Per month		
General practitioner	320	0.33	0.33	2ad	Lovdata.no
Oncology consultant office	1 606.80	0.67	0.67	930A	DRG
Computer tomography scan	1 153.40	0.33	0.33	8991 + CT2	Lovdata.no
Liver function test	236	0.33	0.33	701a + 706f	Lovdata.no
Complete blood count	126	0.33	0.33	701c + 705k	Lovdata.no

Lovdata.no: Forskrift om stønad til dekning av utgifter til undersøkelse og behandling hos lege

DRG: Poliklinisk konsultasjon vedr ondartet svulst i bryst

³ Modellen tar kun hensyn til dager uten behandling og antar at alle får 600 mg per dag ved behandling når relativ doseintensitet benyttes.

Legemiddelverkets vurdering

Antatt ressursbruk i modellen relatert til forbruk av helsetjenester er ikke begrunnet av Novartis. I den pågående metodevurderingen av palbociklib for samme indikasjon er tilsvarende kostnader også beregnet. Legemiddelverket har derfor sammenlignet kostnadsanslagene. Antatte kostnader ved oppfølging og monitorering av pasienter etter progresjon varierer mellom metodevurderingene, og Legemiddelverket har ikke grunnlag for å konkludere om hvilket anslag som er mest sannsynlig. Legemiddelverket har derfor benyttet samme anslag i begge metodevurderingene basert på et vektet gjennomsnitt. Dette tilsvarer en kostnad per syklus 3 474 NOK.

Legemiddelverket har endret kostnadsanslagene til å være konsistent med pågående metodevurdering av palbociklib.

Legemiddelkostnader ved behandling etter progresjon:

Kostnadene er basert på behandling som ble gitt etter progresjon i ML-3, Novartis har tilpasset disse til klinisk praksis i Norge. Beregnet kostnad per syklus i modellen er vist Tabell 16.

Tabell 16: Legemiddelkostnader ved etterfølgende behandling (Kilde: Novartis)

Regiment	Cost/pack /NOK	Mg/pack	mg per month	Cost /NOK	Percent on each treatment and total average cost
<u>Fulvestrant*</u>	1 757.46	500	500	1 757.46	7.60%
<u>Everolimus** + Exemestane</u>				12 468.88	27.82%
<u>Exemestane</u>	1 222.08	2 500	761	371.97	0.00%
<u>Tamoxifen</u>	241.38	2 000	913	110.20	5.29%
<u>Chemotherapy</u>				13 900.81	56.45%
<u>Everolimus**</u>	11 923.03	300	304	12 096.91	0.00%
<u>Letrozole</u>	879.60	250	76	267.73	2.84%
Average monthly costs					NOK 11 463.74

*Loading not included in cost calculation

**59 % discount subtracted from AIP

Legemiddelverkets vurdering:

Som beskrevet i avsnittet om legemidler før progresjon, legger Legemiddelverket AUP eks mva til grunn for legemiddelprisene også etter progresjon. I den pågående metodevurderingen av palbociklib for samme indikasjon er det også beregnet legemiddelkostnader for behandling etter progresjon. Antatte kostnader etter progresjon mellom metodevurderingene varierer, og Legemiddelverket har ikke grunnlag for å konkludere om hvilket anslag som er mest sannsynlig. Legemiddelverket har derfor, av hensyn til konsistens, benyttet samme anslag i begge metodevurderingene basert på et vektet gjennomsnitt. Dette tilsvarer en kostnad per syklus for etterfølgende på 19 542 NOK.

Legemiddelverket har endret kostnadsanslagene til å være konsistent med pågående metodevurdering av palbociclib..

Administrasjonskostnader:

Novartis har inkludert administrasjonskostnader ved behandling med fulvestrant i analysen. Administrasjonskostnaden er satt til 320 NOK per behandling basert på konsultasjon hos allmenpraktiker hentet fra Normaltariffen (ref).

Legemiddelverkets vurdering:

Administrasjonskostnadene er basert på relevant offentlig tariff.

Legemiddelverket har godtatt administrasjonskostnadene i modellen.

Kostnader ved behandling av bivirkninger:

Det er inkludert kostnader ved behandling av bivirkninger som ble rapportert i ML-3, disse er vist i tabellene under. Alle kostnader ved behandling av bivirkninger modellert som engangskostnader og er basert på DRG koder fra Innsatsstyrt finansiering.

Adverse Event	Ribociclib + Fulvestrant	Fulvestrant
Anemia	3.10 %	2.10 %
ALT*	8.50 %	0.40 %
AST**	6.00 %	0.80 %
Hypertension	4.30 %	4.60 %
Neutropenia	5.80 %	0.00 %
Neutropenia, asymptomatic	36.60 %	0.00 %

* ALT: alanine aminotransferase increase, ** Aspartate aminotransferase increase

Adverse Event Costs

DRG point value 43 428

One-Off Costs

Adverse Event	Cost (NOK)
Anemia	4299.37
ALT*	1606.84
AST**	1606.84
Hypertension	1606.84
Neutropenia	64534.01
Neutropenia, asymptomatic	1606.84

Code	Description	DRG weight
816R	Transfusjon av fullblod eller røde blodlegemer	0.099
930A	Poliklinisk konsultasjon vedr ondartet svulst i bryst	0.037
930A	Poliklinisk konsultasjon vedr ondartet svulst i bryst	0.037
930A	Poliklinisk konsultasjon vedr ondartet svulst i bryst	0.037
423	Sykdommer i HDG 18 ITAD	1.486
930A	Poliklinisk konsultasjon vedr ondartet svulst i bryst	0.037

Legemiddelverkets vurdering:

Endringer i parametre forbundet med bivirkninger i modellen har minimal betydning på resultatene. Legemiddelverket har derfor ikke gjort en grundig vurdering av kostnader for behandling av hver enkelt bivirkning.

Legemiddelverket godtar modelleringen av bivirkninger

Kostnader i livets slutfase:

I modellen er det beregnet kostnader i livets slutfase definert som siste 14 dager. Kostnadene er basert på en metodevurdering av behandling for prostatakreft utført av Legemiddelverket i 2012 (21). Dette tilsier en kostnad i livets slutfase på 75 721 NOK.

Legemiddelverkets vurdering:

I den pågående metodevurderingen av palbociklib for samme indikasjon er det også inkludert kostnader i livets slutfase definert som siste 14 dager. I denne metodevurderingen ble kostnadene beregnet til 54 719 NOK, basert på DRG 959W (palliativ dagbehandling i regi av palliativt senter). Av hensyn til konsistens har Legemiddelverket benyttet tilsvarende kostnader i denne metodevurderingen. Disse kostnader påvirker resultatene minimalt og Legemiddelverket har ikke gjort grundige vurderingene av antagelsene som ligger til grunn.

Legemiddelverket har endret kostnader i livets slutfase til å være konsistent med pågående metodevurderinger av palbociklib.

4.2 RESULTATER

4.2.1 Firmaets base caseanalyse

Resultatene er basert på den innsendte modellen fra Novartis, med legemiddelpriser for ribosiklib basert på maksimal AUP eks mva. Resultatene er vist i tabellen under.

Tabell 17: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på AUP eks mva.

	Ribosiklib + fulvestrant	Fulvestrant monoterapi	Differanse
Totale kostnader	1 290 920	484 757	806 162
Totale QALYs	2,42	1,83	0,58
Totale leveår	3,35	2,60	0,75
Merkostnad per vunnet QALY	1 378 383		
Merkostnad per vunnet leveår	1 068 510		

Dersom legemiddelprisen for ribosiklib er basert LIS AUP (eks mva) blir merkostnad per vunnet QALY på ca. [REDACTED] NOK/QALY.

4.2.2 Legemiddelverkets hovedanalyse

Basert på Legemiddelverkets vurderinger i kapitlene over har Legemiddelverket gjort en egen hovedanalyse. Endringer i forutsetninger fra Novartis basecaseanalyse er vist i Tabell 18. Tabellen viser også hvordan endringene påvirker merkostnad per vunnet QALY (IKER).

Tabell 18: Endringer i forutsetninger i Legemiddelverkets hovedanalyse

Forutsetning	Novartis basecase	Legemiddelverkets hovedanalyse	Begrunnelse	Størrelse på endring i ICER
Legemiddelpris for ribosiklib	LIS AUP eks mva	Maksimal AUP eks. mva.	Kapittel 4.1.2	██████████
Legemiddelpris for legemidler med antatt generisk konkurranse i fremtiden	Trinnpris	Maksimal AUP eks mva	Kapittel 4.1.2	██████████
Alder	62	65	Kapittel 4.1.2	██████████
Behandlingsvarighet	Kaplan-Meier + eksponensiell parametrisering	Full eksponentiell parametrisering av TTD	Kapittel 3.4.1	██████████
Livskvalitetsvekter PFS	Behandlingsspesifikke nyttevekter	Lik nyttevekt i begge armer	Kapittel 3.4.3	██████████
Kostnad per syklus for behandling med legemidler etter progresjon	11 464 NOK	19 542 NOK	Kapittel 4.1.2	██████████
Kostnad for monitorering og oppfølging etter progresjon		Tilpasset metodevurdering av palbociklib	Kapittel 4.1.2	██████████
Kostnader i livets slutfase	75 721 NOK	54 719 NOK	Kapittel 4.1.2	██████████

Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse er vist i tabellen under. Legemiddelpriser er basert på maksimal AUP eks mva.

Tabell 19: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på AUP eks mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Ribosiklib + fulvestrant	Fulvestrant monoterapi	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 322 434	559 754	762 680
Totale QALYs	2,40	1,83	0,57
Totale leveår	3,33	2,59	0,74
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	1 356 474		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	1 023 115		

Dersom legemiddelprisen for ribosiklib er basert LIS AUP (eks mva) blir merkostnad per vunnet QALY på ca. ████████ NOK/QALY. Når

4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Enveis sensitivitetsanalyser indikerer at følgende parametere betyr mest for modellresultatene:

- Legemiddelkostnaden for ribosiklib.
- Fremskrivning av effekt for PFS.
- Livskvalitetsvekter

Scenarioanalyser:

Alder for pasientpopulasjon 66 år:

Dersom alderen for pasientpopulasjonen settes til 66 år, blir merkostnad per QALY på 1 360 560 NOK/QALY når legemiddelpris for ribosiklib er basert på maks AUP eks mva. Dersom LIS AUP eks mva legges til grunn blir ICER ████████ NOK/QALY.

Trinnpris for fulvestrant:

Dersom man antar fremtidig generisk konkurranse og legger trinnpris (eks mva) til grunn for legemiddelkostnadene ved bruk av fulvestrant i modellen, blir ICER ca. 1 million NOK/QALY når legemiddelprisen for ribosiklib er basert på AUP eks mva. Dersom LIS AUP (eks mva) legges til grunn for legemiddelkostnadene for ribosiklib blir ICER ca. ████████ NOK/QALY.

Kostnad per QALY ved ulike prisnivåer:

Figur 19 viser IKER ved forskjellige prisnivåer for ribosiklib. Figuren er basert på ribosiklib med varenummer 539793 (200 mg 63 stk), og med pris for ribosiklib basert på maksimal AUP eks mva.

Figur 19: IKER ved forskjellige nivåer ift. legemiddelpris for ribosiklib fra Legemiddelverkets hovedanalyse



4.2.4 Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio

I Legemiddelverkets hovedanalyse er merkostnad for kombinasjonen ribosiklib og fulvestrant sammenlignet med fulvestrant monoterapi:

- Ca. 1,4 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpriser (maks AUP eks mva).
- [REDACTED] NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med en prisrabatt for ribosiklib (LIS AUP eks mva).
- Ca. 1 million NOK per vunnet leveår med dagens legemiddelpriser (maks AUP eks mva).
- [REDACTED] NOK per vunnet leveår med en prisrabatt for ribosiklib (LIS AUP eks mva).

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 4: Budsjettberegninger.

Legemiddelverket har antatt at 100 pasienter er aktuelle for behandling med ribosiklib + fulvestrant i andre linje. Dette er høyere enn pasientgrunnet som Novartis har lagt til grunn⁴, men konsistent med vurderingene som ble gjort i for metodevurderingen av palbociklib. Som tidligere beskrevet er det forskjell mellom pasientpopulasjoner som analyseres i de to metodevurderingene, noe som gjør at pasientpopulasjonen i metodevurderingen av ribosiklib er noe mindre enn i metodevurderingen av palbociklib. Legemiddelverket mener imidlertid disse forskjellene ikke nødvendigvis vil bli tatt hensyn til i klinisk praksis og at ribosiklib og palbociklib sannsynligvis vil bli brukt til behandling av samme pasientpopulasjon. Novartis antok i sine beregninger at 50 % av pasientene som er aktuelle for behandling med CDK4/6 hemmere vil få ribosiklib. Siden ingen CDK4/6 hemmere per i dag er godkjent for bruk i 2. linje har Legemiddelverket justert andelen til 100 %. Beregningene representerer derfor hele pasientpopulasjonen som er aktuell for behandling med CDK4/6 hemmere, uavhengig av hvordan markedsandelene mellom de ulike CDK4/6 hemmerne vil utvikle seg. Dette er også konsistent med metodevurderingen av palbociklib for samme indikasjon.

Beregningene av budsjettkonsekvenser er gjort på bakgrunn av de samme forutsetningene og dataene som ligger til grunn i kostnad per QALY analysen. Siden ribosiklib vil bli gitt som tilleggsbehandling til fulvestrant er det kun legemiddelkostnadene for ribosiklib som er inkludert i budsjettberegningene. For enkelthets skyld er det også antatt at kun fulvestrant monoterapi fortrenses. Dersom behandling med ribosiklib + fulvestrant også fortrenser dyrere behandling enn fulvestrant monoterapi, som f.eks behandling med everolimus + eksemestan, blir budsjettkonsekvensene mindre.

De beregnede budsjettkonsekvensene er usikre, forenklete og representerer et konservativt scenario. Budsjettkonsekvensene er sannsynligvis overestimert.

Legemiddelverket antar videre at det vil ha lite betydning for de totale budsjettkonsekvensene om ribosiklib kombineres med fulvestrant eller AI i 1. og 2. linje. For første linje anslår Novartis at det kan være aktuelt å benytte fulvestrant framfor AI hos 10 pasienter, og i andre linje er det aktuelt for enda

⁴ 56 pasienter for CDK4/6 hemmere totalt

færre pasienter å benytte AI framfor fulvestrant. Pga at budsjettkonsekvensene ved alternativ endokrin behandling antas svært små, har ikke Legemiddelverket beregnet dette særskilt.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter (n=100) med KISQALI (ribosiklib) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 91 millioner NOK i det femte når legemiddelpris for ribosiklib er basert på maksimal AUP inkl. mva. Tilsvarende budsjettkonsekvenser dersom legemiddelpris for palbociklib baseres på LIS AUP inkl. mva blir ca. [REDACTED] NOK. Dersom man antar at 200 nye pasienter er aktuelle for behandling hvert år blir budsjettkonsekvensene ca. [REDACTED] NOK i år fem basert på LIS AUP inkl. mva.

Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Legemiddelverket anslår budsjettkonsekvensene utover spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett for å være ubetydelige. I metodevurderingen av palbociklib for samme indikasjon viste utregningene at budsjettkonsekvensene for spesialisthelsetjenestens totale budsjett ble redusert med ca. 1 million NOK i forhold til budsjettkonsekvensene for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett. Legemiddelverket har derfor ikke beregnet budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenesten utover legemiddelutgifter i denne metodevurderingen, men antar disse å være sammenlignbare med utregningene som ble gjort i metodevurderingen av palbociklib for samme indikasjon.

6 OPPSUMMERING

Ribosiklib er en CDK4/6 hemmer, dvs en sterkt selektiv, reversibel hemmer av de cyklinavhengige kinasene (CDK) 4 og 6 som er nedstrøms for flere signalveier som fører til celleproliferasjon. Fulvestrant er en endokrin terapi, et antiøstrogen som også virker ved å nedregulere østrogenreseptorprotein på bl.a. kreftceller. Det er for CDK4/6 hemmere som ribosiklib også vist additiv effekt sammen med annen endokrin terapi som aromatasehemmere (AI), disse virker på en annen måte enn fulvestrant ved at de forhindrer syntese av østrogen.

Ribosiklib har markedsført indikasjon for behandling av kvinner med hormonreseptor (HR)-positiv, human epidermal vekstfaktorreseptor 2 (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. Hos pre- eller perimenopausale kvinner skal endokrin behandling kombineres med en luteiniserende hormonfrigjørende hormon (LHRH)-agonist.

Beslutningsforum har tidligere godkjent ribosiklib for behandling av:

- førstelinjebehandling av kvinner med metastatisk brystkreft, med bakgrunn i en metodevurdering basert på MONALEESA-2 (ID2017_024)
- beslutningen ble senere utvidet til å også gjelde behandling av kvinner med lokalavansert brystkreft

MONALEESA-2 inkluderte ikke pasienter som hadde pre- eller perimenopausal status ved inklusjon. Studien inkluderte heller ikke pasienter som hadde relapsert tidlig på eventuell adjuvant behandling (dvs under eller ≤12 mnd etter adjuvant behandling med aromatasehemmer (AI) eller fulvestrant) (3).

Det er vurdert effektivitet mellom ribosiklib og palbociklib i kombinasjon med AI, og på bakgrunn av dette er palbociklib + AI også innført til behandling i 1. linje (1, 2). Sykehusinnkjøp divisjon legemidler (LIS) arrangerer anbud innen onkologi som angir hvilken CDK4/6 hemmer som er førstevalg.

Legemiddelverket har ved denne metodevurderingen vurdert to bestillinger/indikasjoner:

Legemiddelverket har mottatt en CUA og en forenklet analyse som svar på disse bestillingene.

CUA:

Legemiddelverket har vurdert ribosiklib i kombinasjon med fulvestrant til andrelinjebehandling av HR-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft (ID2019_007). Novartis har levert en kostnad per QALY analyse (CUA-modell), hvor sammenlignende behandling er fulvestrant monoterapi. Den helseøkonomiske modellen baserer seg på data fra en ikke-stratifisert subpopulasjon av fase III studien MONALEESA-3 (ML-3):

- Pasienter som hadde tidlig brystkreft på diagnosetidspunktet og som har hatt tilbakefall ≥ 12 mnd etter avsluttet adjuvant behandling, disse pasientene har progrediert på én endokrin behandling for avansert brystkreft.
- Pasienter som hadde avansert brystkreft på diagnosetidspunktet og som har mottatt én tidligere endokrin behandling for avansert brystkreft

I norsk klinisk praksis er det relevant å behandle en populasjon tilsvarende den modellerte subpopulasjonen av ML-3, men det vil i tillegg være relevant å behandle:

- Pre- og perimenopausale kvinner, disse var ikke inkludert i ML-3. Det er imidlertid vist effekt av ribosiklib hos denne gruppen i en annen studie (MONALEESA-7), og det foreligger markedsføringstillatelse for behandling av disse pasientene.
- Kvinner med tidlig tilbakefall på/etter adjuvant behandling (≤ 12 mnd), disse pasientene var inkludert i ML-3 men ikke i den modellerte subpopulasjonen, og kostnadseffektivitet ved behandling av disse pasientene er heller ikke tidligere metodevurdert.

ML-3 viste en statistisk signifikant og klinisk relevant effekt på progresjonsfri overlevelse (PFS) av å tillegge ribosiklib til fulvestrant hos totalpopulasjonen. Det er også vist forlenget PFS i modellert subgruppe og hos pasienter med tidlig tilbakefall. Effektdata for OS er fremdeles umodne.

Gruppen av pasienter med tidlig tilbakefall skiller seg fra modellert 2. linje populasjon ved dårligere median PFS etter behandling med fulvestrant, både med og uten tillegg av ribosiklib, og pasientene med dårligst prognose er dermed utelatt fra de helseøkonomiske analysene Novartis har levert. Legemiddelverket har ikke bedt Novartis om å oppdatere sin analyse til å inkludere denne subgruppen, samt pre- og perimenopausale kvinner, ettersom Pfizer har levert en analyse for palbociklib i kombinasjon med fulvestrant som omfatter disse pasientene (ID2018_090).

Subpopulasjonen som metodevurderingen av ribosiklib baserer seg på består av relativt få pasienter, hhv 99 og 38 pasienter (20,5% og 15,7% av ITT populasjonen MONALEESA-3). Det er forskjeller i fordelingen av viktige effektmodifiserende pasientkarakteristika mellom behandlingsarmene i den modellerte subgruppen. Dette skyldes at subgruppen ikke var stratifisert, noe som bidrar til usikkerhet rundt størrelsen på relativ effekt. Effektdata for OS er fremdeles umodne i MONALEESA-3, og overlevelse etter progresjon er en viktig driver for resultatene i modellen.

Samlet vurderer Legemiddelverket at det er knyttet stor usikkerhet til Novartis sin analyse.

Ribosiklib og palbociklib sine indikasjoner for behandling i senere linjer er overlappende, men ulike populasjoner inngår i de helseøkonomiske analysene. Det er benyttet ulike modeller i disse analysene som er bygd opp med ulik struktur og hvor ulike antagelser ligger til grunn. Samlet påvirker dette kostnadseffektiviteten i analysene. Legemiddelverket mener at de ulike resultatene i metodevurderingene for palbociklib og ribosiklib ikke nødvendigvis skyldes forskjeller i effekt og sikkerhet mellom legemidlene, men heller modelltekniske forhold og ulikheter mellom pasientpopulasjonene som inngår i modellene.

IKER i Legemiddelverkets hovedanalyse er 1,4 mill NOK/QALY (maks AUP eks MVA).

Sensitivitetsanalyser indikerer at legemiddelkostnaden for ribosiklib, fremskrivning av effekt for PFS og modellering av livskvalitet betyr mest for modellresultatene (IKER).

Legemiddelverket har antatt at 100 pasienter er aktuelle for behandling med ribosiklib + fulvestrant i andre linje, og har estimert at å behandle disse pasientene med kombinasjonen vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 91 millioner NOK i det femte budsjettåret når legemiddelpris for ribosiklib er basert på maksimal AUP inkl. mva.

Legemiddelverket ber Beslutningsforum se på både Legemiddelverkets vurdering av både ID2018_090 og ID2019_005/ID2019_007 før beslutning i denne saken.

Forenklet analyse:

Det er også bestilt og levert dokumentasjon til en forenklet vurdering av følgende:

- Ribosiklib i kombinasjon med fulvestrant i førstelinjebehandling
- Ribosiklib i kombinasjon med aromatasehemmer i andrelinjebehandling
- Ribosiklib i kombinasjon med endokrin terapi til pre/perimenopausale kvinner

Dette svarer ut de resterende delene av bestillingene ID2019_005 og ID2019_007.

Når det gjelder de to første kulepunktene, viser Legemiddelverket til at det er utført metodevurdering ved kost/nytteanalyse (CUA) for ribosiklib i kombinasjon med AI (førstelinjebehandling, ID2017_024) og i kombinasjon med fulvestrant (andrelinjebehandling, se kapitlene over). Det er altså gjort vurderinger rundt kostnadseffektivitet for nevnte kombinasjoner, men i andre linjer. Legemiddelverket vurderer at det er snakk om få pasienter i hver linje som vil bytte til alternativ ET, sammenlignet med det som er metodevurdert ved CUA. Oppsummert mener Legemiddelverket at det ikke vil være avgjørende for kostnad/effekt ratioen om AI eller fulvestrant benyttes sammen med ribosiklib i 1. og/eller 2. linje.

For det siste kulepunktet, ribosiklib i kombinasjon med endokrin terapi til pre/perimenopausale kvinner, vurderer Legemiddelverket at resultatene fra MONALEESA-7 ikke kan brukes for å informere om kostnadseffektivitet i hele den aktuelle gruppen som i norsk klinisk praksis er aktuelle for bruk av aromatasehemmer (AI)/fulvestrant i kombinasjon med ribosiklib. MONALEESA-7 studien dokumenterer effekten i førstelinje i kombinasjon med AI (størstedelen av pasientene), men dokumentasjon på andrelinjebehandling mangler. Blant annet var ikke kombinasjonen med fulvestrant et behandlingsalternativ i MONALEESA-7; et annet antiøstrogen (tamoksifen) ble gitt i denne studien. Ribosiklib i kombinasjon med AI eller fulvestrant har markedsføringstillatelse og dermed dokumentert effekt for behandling av pre- og perimenopausale kvinner, bla basert på ML-7. Legemiddelverket mener det er relevant å se hen til metodevurderingen av palbociklib (andrelinjebehandling i kombinasjon med fulvestrant), for en fullstendig helseøkonomisk analyse som inkluderer denne subpopulasjonen.

Statens legemiddelverk, 30-09-2019

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Reidun Os Husteli
Kristian Samdal
Ania Urbaniak
Aina Jannicke Øvrebust
saksutredere

REFERANSER

1. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering Kislqali (ribociclib) til behandling av metastatisk brystkreft. 2017 [Available from: https://legemiddelverket.no/Documents/Refusjon%20og%20pris/Helseokonomiske%20rapporter/K/Kislqali_brystkreft_2017.pdf].
2. Statens legemiddelverk. ID2017_048. Ibrance (palbociklib) til behandling av HR+/HER2 negativ lokalavansert/metastatisk brystkreft. Del 2: i kombinasjon med fulvestrant hos kvinner som tidligere har fått endokrin behandling 2018.
3. EMA. Public Assessment Report for Kislqali. 2017.
4. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft. 2018.
5. Oncolex. Brystkreft 2017 [30.11.2017]. Available from: <http://oncolex.no/Bryst>.
6. Krefregisteret. Årsrapport for brystkreft 2016. 2017.
7. Rapport over antall pasienter i ulike aldersgrupper som mottok L01XE33 og L01XE42 i 2018 [Internet]. 2018.
8. EMA. Preparatomtale for Kislqali. 2019.
9. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft. 2019.
10. EMA. Preparatomtale for Faslodex. 2018.
11. Slamon D. J. et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol*. 2018;36:2465-72.
12. Krefregisteret. Cancer in Norway 2017 2018.
13. EMA. Assessment report variation Kislqali: Procedure No. EMEA/H/C/004213/II/0004. 2019.
14. Jerusalem G. et al. Ribociclib (RIB) + fulvestrant (FUL) for advanced breast cancer (ABC): Progression-free survival (PFS) subgroup and tumor response analyses from MONALEESA-3. 2018.
15. al TNe. Overall survival with palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer. *NEJM*. 2018.
16. Di Leo et al. Results of the CONFIRM Phase III Trial Comparing Fulvestrant 250 mg With Fulvestrant 500 mg in Postmenopausal Women With Estrogen Receptor–Positive Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:4594-600.
17. Di Leo et al. Final Overall Survival: Fulvestrant 500 mg vs 250 mg in the Randomized CONFIRM Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(djt337).
18. Statens legemiddelverk. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler 2018 [Available from: <https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Dokumentasjon%20til%20metodevurdering/Retningslinjer%20151018.pdf>].
19. Helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/tema/finansiering/innsatsstyrt-finansiering-og-drg-systemet/innsatsstyrt-finansiering-isf>].

20. Den norske legeforening. Normaltariff for fastleger og legevakt [Available from: <https://normaltariffen.legeforeningen.no/>].
21. Statens legemiddelverk. Refusjonsrapport - Abirateronacetat (Zytiga) til 2.linjebehandling av metastaserende kastrasjonsresistent prostatakraft (mCRPC). 2012 [Available from: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/Z/Zytiga_prostatkraft_2012.pdf].
22. Im S-A, Lu Y-S, Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. 2019;381(4):307-16.
23. EMA. Public Assessment Report for Ibrance. Procedure No. EMEA/H/C/003853/0000. 2016.
24. Ottestad L. et al. Observational study of everolimus plus exemestane in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. Acta Oncologica. 2019;58(358-387).

APPENDIKS 1: PASIENTPOPULASJONER

	PALOMA-3 ITT	MONALEESA-3 ITT	MONALEESA-3 modellert
Intervensjon og komparator	Palbociklib + fulvestrant vs. fulvestrant	Ribosiklib + fulvestrant vs. fulvestrant	Ribosiklib + fulvestrant vs. fulvestrant
Pasientantall	521	726	137
Alder (median)	56-57 år	63 år	
Nydiagnostisert avansert brystkreft (ABC)	Nei	Ja	Nei
Progresjon på eller tilbakefall innen 12 mnd etter (neo)adjuvant behandling. Ingen tidligere endokrin behandling (ET) for ABC	Ja	Ja	Nei
Tilbakefall etter ET i 1. linje ved metastatisk brystkreft*	Ja		
Tilbakefall senere enn 12 mnd etter <i>adjuvant</i> behandling, og etter 1. linje ET for ABC		Ja	Ja
Progresjon under ET for lokalavansert/metastatisk brystkreft hos pas som ikke tidligere har mottatt adjuvant ET		Ja	Ja
Pre- eller perimenopausal status	21%	0%	
Postmenopausal status	79%	100%	
Tidligere kjemo i avansert setting	33%	0%	
Stadium III ABC	14%	1%	
Stadium IV ABC	85%	99%	

*Dette var ikke et inklusjonskriterium i MONALEESA-3, det er benyttet en snevrere definisjon

APPENDIKS 2: BEHANDLING MED RIBOSIKLIB I KOMBINASJON MED AROMATASEHEMMER ELLER FULVESTRANT, OG BEHANDLING AV PRE- OG PERIMENOPAUSALE KVINNER

Det er bestilt og levert dokumentasjon til en forenklet vurdering av følgende:

- Ribosiklib i kombinasjon med fulvestrant i førstelinjebehandling
- Ribosiklib i kombinasjon med aromatasehemmer i andrelinjebehandling
- Ribosiklib i kombinasjon med endokrin terapi til pre/perimenopausale kvinner

Dette svarer ut de resterende delene av bestillingene ID2019_005 og ID2019_007.

Bakgrunn og resultater:

Ribosiklib ble godkjent av EMA i 2017 som 1.linjebehandling ved HR+/HER2- avansert eller metastatisk brystkreft hos postmenopausale kvinner, i kombinasjon med en aromatasehemmer basert på dokumentasjon fra MONALEESA-2 studien (1).

I 2018 ble indikasjonen utvidet til å også inkludere kombinasjonsbehandling med fulvestrant i førstelinje, kombinasjonsbehandling med fulvestrant eller AI i andrelinje, samt behandling av pre/peri-menopausale kvinner (10). Indikasjonsutvidelsen ble godkjent basert på studiene MONALEESA-3 og MONALEESA-7. MONALEESA-3 inkluderte både 1.- og 2.linje pasienter, med fulvestrant som komparator. Denne studien er beskrevet i detalj tidligere i rapporten.

MONALEESA-7 studien undersøkte effekt og sikkerhet av ribosiklib i kombinasjon med tamoksifen + goserelin eller i kombinasjon med aromatasehemmer + goserelin versus disse behandlingene alene hos pre- og perimenopausale kvinner med hormonreseptorpositiv, HER2-negativ, avansert brystkreft (10).

MONALEESA-2 studien undersøkte effekt og sikkerhet av ribosiklib i kombinasjon med aromatasehemmer (AI) sammenlignet med AI monoterapi hos postmenopausale kvinner med hormonreseptorpositiv, HER2-negativ, avansert brystkreft, som ikke hadde fått tidligere behandling for fremskreden sykdom (14).

I disse studiene, ML-7 og ML-2, ble effekten av ribosiklib + endokrin terapi (ET) hos henholdsvis postmenopausale og pre- eller perimenopausale kvinner sammenlignet med effekten av ET alene.

Tabell 20 Progresjonsfri overlevelse i MONALEESA-2, 3 og -7 (kilde:Novartis)

Median PFS Primary endpoint		
	Kisqali + ET	Placebo + ET
MONALEESA-2 (G N Hortobagyi et al. 2018)	25.3 months [95% CI 23.0 - 30.3]	16.0 months (95% CI 13.4 - 18.2)
	Hazard ratio (HR) 0.568; 95% CI 0.457–0.704; p=9.63x10 ⁻⁸).	
MONALEESA-3 (D. Slamon et al. 2018)	20.5 months [95% CI, 18.5 - 23.5 months]	12.8 months [95% CI, 10.9 - 16.3 months]
	HR 0.593; 95% CI, 0.480 - 0.732; p < 0.001	
MONALEESA-7 (D Tripathy et al. 2018)	23.8 months [95% CI 19.2 - not reached]	13.0 months [95% CI 11.0 - 16.4]
	HR 0.55; 95% CI 0.44 - 0.69; p<0.0001	

MONALEESA-7 viste en signifikant forlenget overlevelse i ribosiklib-armen sammenlignet med placebo-armen; hasardratio for død 0,71; 95 % KI 0,54-0,95, p-verdi 0,00973 (22).

Legemiddelverkets vurdering:

- Ribosiklib i kombinasjon med fulvestrant i førstelinjehandling
- Ribosiklib i kombinasjon med aromatasehemmer i andrelinjehandling

Legemiddelverket har metodevurdert ved kost/nytteanalyse (CUA) ribosiklib i kombinasjon med AI (førstelinjehandling, ID2017_024) og i kombinasjon med fulvestrant (andrelinjehandling, se kapitlene over). Legemiddelverket har altså gjort vurderinger rundt kostnadseffektivitet for nevnte kombinasjoner, men i andre linjer.

I de norske behandlingsretningslinjene for brystkreft er det referert til at effekten av AI og fulvestrant er sammenlignbare.

EMA har vurdert at data fra MONALEESA-3 viser at bruk av ribosiklib i kombinasjon med fulvestrant i førstelinjehandling, gir en klinisk relevant økning i PFS, jfr kapittel 3.4.1. I tillegg har EMA vurdert at effekten ved å legge ribosiklib til fulvestrant i 2.linje i MONALEESA-3, sett sammen med effekten av ribosiklib kombinert med AI i 1.linjehandling i MONALEESA-7, gjør det akseptabelt å godkjenne en indikasjon for 2.linjehandling med ribosiklib + AI.

Legemiddelverket vurderer at det er snakk om få pasienter i hver linje som vil bytte til alternativ ET, sammenlignet med det som er metodevurdert ved CUA.

Oppsummert mener Legemiddelverket at det ikke vil være avgjørende for kostnad/effekt ratioen om AI eller fulvestrant benyttes sammen med ribosiklib i 1. og/eller 2. linje.

- Ribosiklib i kombinasjon med endokrin terapi til pre/perimenopausale kvinner

Legemiddelverket vurderer at resultatene fra MONALEESA-7 ikke kan brukes for å informere om kostnadseffektivitet i hele populasjonen av pasienter i norsk klinisk praksis som er pre- og perimenopausale og som er aktuelle for bruk av aromatasehemmer (AI)/fulvestrant i kombinasjon med ribosiklib. MONALEESA-7 studien dokumenterer effekten i førstelinje i kombinasjon med AI (størstedelen av pasientene), men dokumentasjon på andrelinjebehandling mangler. Blant annet var ikke kombinasjonen med fulvestrant et behandlingsalternativ i MONALEESA-7; et annet antiøstrogen (tamoksifen) ble gitt i denne studien.

Legemiddelverket henviser til metodevurderingen for CDK4/6 hemmeren palbociklib i kombinasjon med fulvestrant inkluderer imidlertid pre- og perimenopausale pasienter. I en subgruppeanalyse av PFS for palbociklib + fulvestrant vs fulvestrant monoterapi var HR numerisk bedre for pre- og perimenopausale kvinner (0,459) enn for postmenopausale kvinner (0,516) (23).

Oppsummert: ribosiklib i kombinasjon med AI eller fulvestrant har markedsføringstillatelse og dermed dokumentert effekt for behandling av pre- og perimenopausale kvinner, bla basert på ML-7. Det er i henhold til bestilling ikke levert en fullstendig helseøkonomisk analyse for denne gruppen, men Legemiddelverket mener det er relevant å se hen til metodevurderingen av palbociklib (andrelinjebehandling i kombinasjon med fulvestrant) for denne subpopulasjonen.

APPENDIKS 3: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

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

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 , i dette tilfellet 65 år. Kilder for alder er ML-3 studien, kilder for norsk populasjon og klinikeruttalelse (9, 11, 12, 24).
- 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 (2017) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre⁵. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. I påvente av gode norske data har vi brukt svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Sun et al (2012)⁶ og Burström et al (2001)⁷. Tabell 22 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 SSB. Dødelighetstabeller, 2017 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>].

⁶ 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.

⁷ Burström K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of life research*. 2001;10(7):621-35.

$$5) \text{ APT} = \text{QALY}_{SA} - P_A$$

Tabell 21: Beregnet alvorlighetsgrad

Alder	A	65
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY_{SA}	15,8
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P_A	1,9
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	13,9

Tilsvarende beregninger med alder 66 år gir et APT på 13,2 QALY.

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 13-14 QALY.

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabellen under (tabell 22) viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå (2017) og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

I påvente av gode norske tall, er det brukt livskvalitetsvekter fra to svenske studier (Burstrøm et al (2001) og Sun et al (2012)). I studiene kombineres svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, Dolan et al (1997)⁸.

Livskvalitetsvektene for aldersgruppene 21-73 år er hentet fra Sun et al (2012), som er den nyeste av de to svenske studiene samtidig som den har flest respondenter. I denne publikasjonen er ikke livskvalitetsvekter for de andre aldersgruppene presentert. For aldersgruppen 0-20 år har vi antatt at livskvalitetsvektene er noe høyere enn for aldersgruppen 20-33 år, vi har satt den lik 0,89.

For å få noenlunde jevnstore aldersintervaller har vi etablert en aldersgruppe 74-88 år basert på data fra Burstrøm et al (2001). For denne gruppen har vi beregnet et forenklet veid snitt som gir en livskvalitet på 0,76 (avrundet). Snittberegningen er basert på følgende: For aldersgruppen 74-79 år antar vi en livskvalitet lik 0,79 basert på Burstrøm et al (2001). For aldersgruppen 80-88 år henter vi en livskvalitetsvekt lik 0,74 fra Burstrøm et al (2001).

Dette gir et fall fra 0,80 til 0,76 fra aldersgruppen 55-73 til 74-88 år. Vi antar et tilsvarende (relativt) fall fra aldersgruppen 74-88 år til siste aldersgruppe 89-105 år, noe som gir en vekt på ca. 0,72 for denne aldersgruppen.

⁸ Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. Medical care. 1997;35(11):1095-108.

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

APPENDIKS 4: BUDSJETTBEREGNINGER

A.1 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

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

Legemiddelverket anslår budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenesten og for helse- og omsorgstjenesten utover legemiddelkostnadene for å være ubetydelige og har derfor ikke beregnet budsjettkonsekvenser utover legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten.

I beregningene av budsjettkonsekvenser er det kun legemiddelkostnader ved ribosiklib som er inkludert. Ribosiklib vil bli gitt som tilleggsbehandling til fulvestrant, og legemiddelkostnadene ved behandling av fulvestrant antas derfor å være uavhengig av om ribosiklib innføres i spesialisthelsetjenesten som 2. linjebehandling.

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

Legemiddelverket har anslått at ca. 100 pasienter vil være aktuelle for behandling med CDK4/6 hemmere i 2. linje. Antall pasienter som forventes å bli behandlet med KISQALI (ribosiklib) i de første fem årene, presenteres i tabell 1. Dette gjelder for situasjonen der KISQALI (ribosiklib) besluttes å tas i bruk. Dersom legemidlet til vurdering ikke blir tatt i bruk, er antall pasienter som anslått i tabell 2.

Tabell 1: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med KISQALI (ribosiklib) over den neste femårs-perioden – dersom KISQALI (ribosiklib) tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
KISQALI (ribosiklib)	100	100	100	100	100

Tabell 2: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med KISQALI (ribosiklib) over den neste femårs-perioden – dersom KISQALI (ribosiklib) IKKE tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
KISQALI (ribosiklib)	0	0	0	0	0

A.1.3 Estimat av legemiddelkostnad

Legemiddelkostnad per år er beregnet med på bakgrunn av den innsendte helseøkonomiske modellen og presentert i tabellen under. Prisene er basert på maksimal AUP inkl mva uten diskontering.

Tabell 3: Legemiddelutgifter per år – dersom KISQALI (ribosiklib) blir tatt i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Kisqali (ribosiklib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	45 269 049	23 301 782	12 147 722	6 563 137	3 541 866
Kisqali (ribosiklib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		45 269 049	23 301 782	12 147 722	6 563 137
Kisqali (ribosiklib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			45 269 049	23 301 782	12 147 722
Kisqali (ribosiklib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				45 269 049	23 301 782
Kisqali (ribosiklib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					45 269 049

Tabell 4: Legemiddelutgifter per år – dersom Kisqali (ribosiklib) IKKE blir tatt i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Kisqali (ribosiklib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	0	0	0	0	0
Kisqali (ribosiklib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		0	0	0	0
Kisqali (ribosiklib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			0	0	0
Kisqali (ribosiklib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				0	0
Kisqali (ribosiklib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					0

Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden er presentert i tabell 5.

Tabell 5: Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av produkt ved aktuell indikasjon.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Kisqali (ribosiklib) får refusjon	45 269 049	68 570 831	80 718 554	87 281 690	90 823 556
Kisqali (ribosiklib) ikke refundert	0	0	0	0	0
Budsjettvirkning av anbefaling	45 269 049	68 570 831	80 718 554	87 281 690	90 823 556

For enkelthetsskyld er det antatt at kun fulvestrant monoterapi fortrenses. Dersom behandling med ribosiklib + fulvestrant også fortrenser dyrere behandling enn fulvestrant monoterapi, som f eks behandling med everolimus + eksemestan, blir budsjettkonsekvensene lavere.

- Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter (n=100) med KISQALI (ribosiklib) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 91 millioner NOK inkl mva i det femte budsjettåret. Tilsvarende budsjettkonsekvenser dersom legemiddelpris for ribosiklib baseres på LIS AUP inkl mva blir ca. [REDACTED] NOK. Dersom man antar at 200 nye pasienter er aktuelle for behandling hvert år blir budsjettkonsekvensene ca. [REDACTED] NOK i år fem basert på LIS AUP inkl mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

APPENDIKS 5: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

Legemiddelverket har i flere år vurdert kostnadseffektivitet av legemidler som søker opptak til forhåndsgodkjent refusjon. Slike vurderinger baserer seg på "Forskrift om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften)".

Følgende faglige kriterier vurderes:

- Om legemidlet skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer eller av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom
- Om sykdommen eller risiko for sykdom som nevnt i punktet over medfører behov eller risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode
- Om legemidlet har en vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon
- Om kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den behandlingmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.

Produsenten av legemiddelet utarbeider en legemiddeløkonomisk analyse for å dokumentere at disse kriteriene er oppfylt hvorpå Legemiddelverket kritisk vurderer den innsendte analysen med tilhørende dokumentasjon.

Legemiddelverket har fra 2013 fått i oppdrag fra Helse-og omsorgsdepartementet å vurdere kostnadseffektiviteten av legemidler som vurderes innført i spesialisthelsetjenesten. Vurderingen baseres i hovedsak på legemiddeløkonomiske analyser utarbeidet av legemiddelprodusenten etter tilsvarende mal som for blåreseptsaker.

Vurdering av kostnadseffektivitet kan bidra til at samfunnet kan velge de tiltakene som maksimerer nytt gitt hensyn til fordeling m.m.

For lettere å forstå innholdet i rapporten gis det nedenfor en kort innføring i helseøkonomiske begreper som også i denne saken vil kunne forekomme.

Legemiddeløkonomisk evaluering – er en helseøkonomisk evaluering der intervensjonene som evalueres er legemidler

Intervensjon – er det behandlingsalternativet/legemidlet som vurderes og som er utgangspunkt for analysen.

Komparator – er det behandlingsalternativet/legemidlet som sannsynligvis vil foretrenges dersom intervensjonen tas i bruk.

ICER – er en måleenhet for kostnader i forhold til effekt, for vurdering av kostnadseffektivitet. ICER står for incremental cost-effect ratio, og angir den inkrementelle kostnads-effekt raten (IKER på norsk):

$$\text{ICER} = \frac{\text{Kostnader Intervensjon} - \text{Kostnader Komparator}}{\text{Helseeffekt Intervensjon} - \text{Helseeffekt Komparator}}$$

Dette betyr at ICER påvirkes av både kostnader og effekter. Usikkerheter rundt en eller begge av disse, kan ha stor betydning for ICER. I analysene inngår legemiddelkostnader, men også kostnader til sykehusinnleggelse, primærhelsetjenesten m.m. knyttet til de to behandlingene (intervensjon og komparator). ICER angir således netto merkostnad per vunnet enhet helseeffekt for den nye behandlingen sammenliknet med komparator, for eksempel merkostnader per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALYs).

Kostnadseffektivitet – en intervensjon vurderes gjerne som kostnadseffektiv (sammenliknet med komparator) dersom ICER er lavere enn det man er villig til å betale for helseeffekten som oppnås. Betalingsvilligheten kan variere med alvorlighetsgrad, effektstørrelse m.m.

Modeller – For vurdering av kostnadseffektivitet brukes ofte helseøkonomiske beregningsmodeller. Dette fordi datagrunnlaget fra kliniske studier ofte er for begrenset til å vurdere alle relevante helseeffekter og kostnader over tilstrekkelig lang tidsperiode. I modellene kombineres best mulig informasjon fra ulike kilder matematisk for å anslå forventede effekter på helse, livskvalitet og kostnader av ulike behandlinger.

QALY – er et mål på størrelsen av helsegevinster. QALY står for quality adjusted life year, og angir effekt både på levetid og helserelatert livskvalitet. Til beregningene benyttes QALY-vekter (også kalt nyttevekter) for ulike helsetilstander, fra 0 ved død til 1 ved full helse. Ett år med perfekt helse tilsvarer 1 QALY. Dersom et tiltak øker levetiden til en pasient med 1 år, men at kvaliteten på dette året vurderes som lavere enn perfekt helse, vil denne gevinsten få en lavere verdi enn 1. Også effekten av tiltak som ikke er livsforlengende kan måles i QALY, i det de kan bedre helsetilstanden til pasienten i en gitt periode.

LYG – er en måleenhet som angir helseeffekten i vunne leveår (life years gained). Denne måleenheten kobles ofte opp mot kostnaden for en behandling og uttrykkes som merkostnad per vunne leveår. I motsetning til QALY tar LYG ikke hensyn til livskvaliteten i de vunne leveårene.

TTO – er en måte å måle QALY på. TTO står for "time trade off", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir bedt om å angi hvor mye tid i perfekt helse, av en fremtidig periode på 10 år, individet er villig til å oppgi for å unngå 10 år i tilstanden man vil verdsette.

SG – er en måte å måle QALY på. SG står for "standard gamble", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir presentert for to alternativer: Alternativ 1 er å leve resten av livet med tilstanden man vil verdsette; alternativ 2 er en fiktiv intervensjon som enten vil gjøre

individet frisk fra tilstanden for resten av individets levetid eller være dødelig. Individet blir så spurt om hvor liten sannsynlighet for overlevelse ved intervensjonen individet vil være villig til å akseptere, og fortsatt takke ja til intervensjonen. Er tilstanden veldig alvorlig og lite ønskelig, vil pasienten være villig til å risikere livet i større grad og akseptere en lavere sannsynlighet for å overleve intervensjonen.

Analyseperspektiv – angir hvilket perspektiv analysen har. Her skiller man gjerne mellom helsetjenesteperspektiv og samfunnsperspektiv. Mens helsetjenesteperspektivet kun tar hensyn til effekter og kostnader i helsetjenesten vil man i et samfunnsperspektiv i tillegg også inkludere andre gevinster/kostnader utenom spesialisthelsetjenesten som endringer i produktivitetstap, spart tid osv.

Ekstrapolering – innebærer framskrivning av data utover tidsperioden med konkrete studiedata. Dette vil si en form for modellering av sannsynligheten for fremtidige hendelser basert på tilgjengelige data. Dette gjøres for eksempel i analyser hvor det kun finnes studiedata for en kortere periode. Sannsynligheten for overlevelse vurderes da utover tidsperioden dekket av tilgjengelige studiedata, og man lager en prognose på bakgrunn av dette. En slik ekstrapolering vil kunne brukes som grunnlag for et tidsperspektiv som er lengre enn det finnes studiedata for.

Diskontering – er en metode som benyttes for å kunne sammenlikne og summere helseeffekter og kostnader som oppstår i ulike år. De årlige helse- og kostnadsvirkninger omregnes til en nåverdi og i en slik nåverdiberegning blir både helseeffekter og kostnader diskontert med en rate som i skrivende stund er 4 prosent per år. Dette antas å gjelde de fleste tiltak innen helsesektoren. Nåverdien regnes ut etter følgende formel hvor P er nåverdi, F er kostnaden (eller helseeffekten), t er tiden og r er diskonteringsraten:

$$P = \frac{F}{(1 + r)^t}$$

Deterministisk sensitivetsanalyse (DSA) – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. DSA tar utgangspunkt i en deterministisk hovedanalyse. I den deterministiske hovedanalysen bruker man en fastsatt verdi for hver parameter uten å ta hensyn til usikkerheten rundt parameteren. I en deterministisk *sensitivetsanalyse* endrer man en og en eller kun et mindre antall variabler om gangen. Ved å gjøre dette får man se effekten en bestemt variabel har på utfallet.

Probabilistisk sensitivetsanalyse (PSA) – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. De enkelte parametre i den økonomiske beregningsmodellen tilordnes en sannsynlighetsfordeling. I en probabilistisk sensitivetsanalyse utføres en rekke (f.eks. 2000) simuleringer med modellen. I hver simulering trekkes en verdi for hver parameter ut ifra sannsynlighetsfordelingene. Modellen simuleres så med disse parameterverdiene. Hver simulering gir et anslag på kostnader og effekt. En kan derfor si at i en PSA endrer man en rekke gitte variabler innenfor et forhåndsbestemt intervall samtidig i hver simulering. Resultatene av simuleringene presenteres gjerne som en «sky» i et diagram med merkostnader og mereffekt på hver akse.

Cost effect acceptability curve (CEAC) – er en kurve som viser sammenhengen mellom betalingsvillighet og sannsynligheten for kostnadseffektivitet (dvs at ICER er lavere enn ulike nivåer for betalingsvillighet). Kurven er basert på probabilistiske simuleringer og brukes for å vurdere om et tiltak er kostnadseffektivt eller ikke avhengig av hvor tiltaket kan plasseres, over eller under CEAC.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

Novartis takker for muligheten til å kommentere på Legemiddelverket sin rapport i forbindelse med hurtig metodevurdering av nye indikasjoner innen behandling av brystkreft for Kisqali (ribosiklib).

Hovedinntrykket vårt er at rapporten gir en grundig og god vurdering av saken, og Legemiddelverket har konkludert med en IKER som normalt ligger innenfor det som vurderes som kostnadseffektivt for metastatisk brystkreft. På to områder er vi imidlertid uenig med Legemiddelverket. Dette gjelder alder i alvorlighetsberegningene som vi mener er satt for lavt og usikkerheten som vi mener feilaktig er vurdert.

Alder

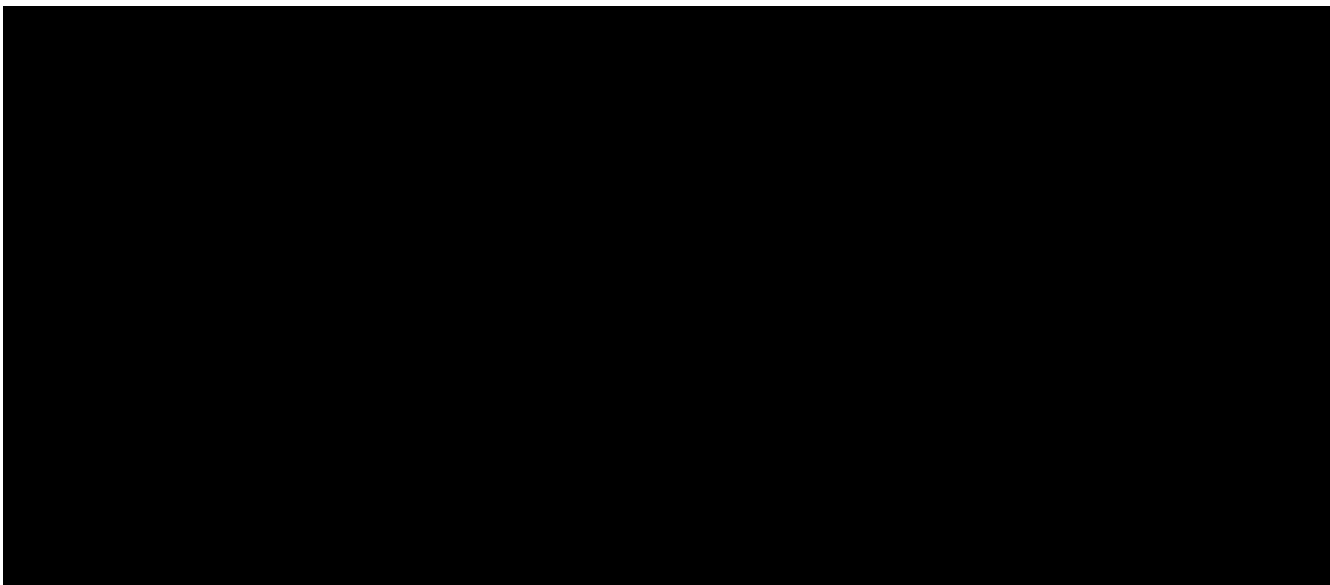
Vi er enig med Legemiddelverket i at det er rimelig å benytte alder fra den relevante subgruppen i MONALEESA-3 studien ved beregning av kostnadseffektivitet, siden analysen baseres på effektestimater fra denne gruppen. Når det gjelder beregning av alvorlighet er derimot hensikten å vurdere alvorlighet for en relevant norsk populasjon av pasienter indisert for behandling med Kisqali i andrelinje (ref bestilling ID2019_007). Dette inkluderer også pre- og perimenopausale kvinner. Relevant alder vil da bli vesentlig lavere og det vil være korrekt å bruke en alder på underkant av 60 år.

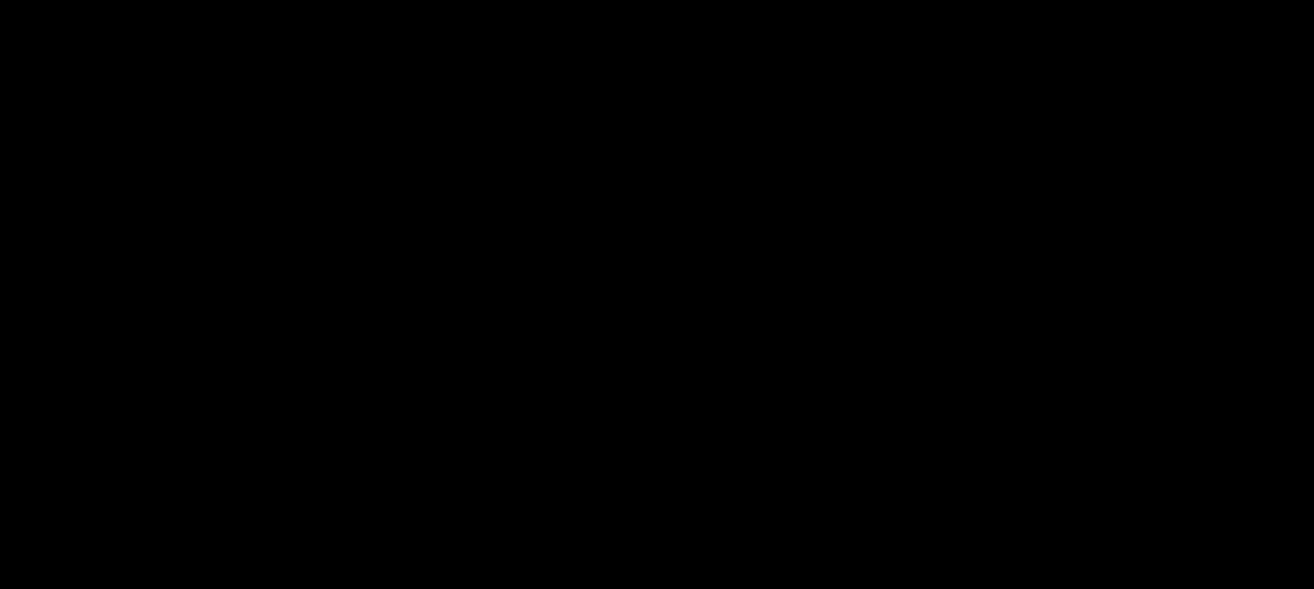
Brystkreft er i utgangspunktet den samme sykdommen uavhengig om den inntreffer før eller etter menopause. Vi kan ikke se at det er grunnlag for å behandle pre- og perimenopausale kvinner separat fra post-menopausale.

Vi mener at Legemiddelverket feilaktig benytter en for høy alder i alvorlighetsvurderingen. De implementerer et kunstig skille mellom pre- og postmenopausale kvinner, og dette mener vi bryter med prinsippene i Prioriteringsmeldingen.

Usikkerhet

Legemiddelverket skriver at resultatene er usikre, samt at resultatene med hensyn på OS er umodne. 31. juli 2019 opplyste Novartis om at MONALEESA-3 studien hadde rapportert statistisk signifikant gevinst med hensyn på totaloverlevelse. Resultatene ble presentert på ESMO 29. september og figurene nedenfor viser resultater for ITT populasjonen og gruppene førstelinje og andrelinje + «early relapsers».





Kisqali + fulvestrant viste en statistisk signifikant (p-verdi 0,00455) effekt med hensyn på overlevelse med en HR på 0,724 sammenlignet med fulvestrant + placebo for ITT populasjonen. Alle resultatene er nå delt med Legemiddelverket, og vi mener at de svært overbevisende resultatene gir grunnlag for å hevde at den innsendte modellen gir et realistisk og kanskje forsiktig estimat for nytten av Kisqali.

Vi setter pris på at Legemiddelverket ønsket å behandle denne saken raskt, og at det derfor ikke var mulig å vente på overlevelsesresultatene som ble klare 29. september. Likevel synes vi det er uheldig at Legemiddelverket gjentatte ganger skriver at OS dataene er umodne, og at det er knyttet «stor usikkerhet til Novartis sin analyse» når de vet at modne OS data veldig snart blir publisert.

Novartis mener i motsetning til Legemiddelverket at denne saken har lav usikkerhet. Effekten av Kisqali har blitt vurdert i 3 fase-III studier og 2 av 2 studier med modne OS data har rapportert statistisk signifikant effekt med hensyn på overlevelse. I den aktuelle MONALEESA-3 studien var median oppfølging 39,4 måneder og p-verdi for overlevelsesgevinst var 0,00455. I forhold til hva man normalt ser for nye legemidler innen kreft skulle det tilsa en svært lav usikkerhet.
