

# Hurtig metodevurdering

Kisqali (ribociclib) til behandling av metastatisk brystkreft.

Vurdering av innsendt dokumentasjon

11-12-2017

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. 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 kostnader og kostnadseffektivitet.

Legemiddelverket vurderer relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. 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.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten ([www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no)).

## OPPSUMMERING

---

### Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet ribociclib (Kisqali). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av Kisqali i henhold til godkjent preparatomtale og bestilling [ID2017\\_024](#): «Ribociclib (Kisqali) til behandling av metastatisk brystkreft». Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Novartis.

### Bakgrunn

Kisqali er et legemiddel i tablettform til behandling av brystkreft med spredning hos postmenopausale kvinner. Kisqali kan bare brukes når kreftcellene er hormonreseptor (HR)-positive og HER2-negative. Virkestoffet ribociclib er en CDK4/6-hemmer, og er sammen med palbociclib (Ibrance) et nytt prinsipp i behandlingen av brystkreft. Kisqali brukes sammen med en aromatasehemmer, et kreftlegemiddel som reduserer østrogen. Om lag 350 pasienter er aktuelle for behandling med Kisqali hvert år i Norge.

### Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Dokumentasjon av effekt og sikkerhet for Kisqali er fra en studie (MONALEESA-2) med 668 postmenopausale kvinner med HR-positiv, HER2-negativ brystkreft med spredning, som ikke hadde fått behandling for fremskreden sykdom tidligere. Kisqali i kombinasjon med letrozol viste bedre effekt på progresjonsfri overlevelse enn letrozol i denne studien. Data på totaloverlevelse er fortsatt umodne.

### Alvorlighet og helsetap

Brystkreft med fjernspredning er alvorlig. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at brystkreft med fjernspredning for denne populasjonen behandlet med letrozol i gjennomsnitt har et absolutt prognosetap (APT) på mellom 12-14 QALY.

### Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av Kisqali i kombinasjon med letrozol står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir.

Novartis argumenterer godt for sine valg av forutsetninger, og Legemiddelverket mener den innsendte analysen er plausibel. For å undersøke usikkerheten i analysen har Legemiddelverket likevel valgt å gjøre et eget scenario hvor en del forutsetninger er endret. Dette kan anses som et mer konservativt scenario, som ikke nødvendigvis er mer sannsynlig, men også plausibelt.

I analysen Legemiddelverket har gjort, med dagens legemiddelpriser (maks AUP) er merkostnad for Kisqali i kombinasjon med letrozol, sammenlignet med letrozol monoterapi:

1 230 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

950 000 NOK per vunnet leveår.

Novartis har tilbudt en redusert pris for Kisqali i forbindelse med LIS anbudet for onkologi for 2018.

### **Legemiddelverkets totalvurdering**

Legemiddelverket vurderer at brystkreft med fjernspredning er en alvorlig tilstand. Kisqali har klinisk relevant effekt ved behandling av postmenopausale kvinner med hormonreseptorpositiv, HER2-negativ, metastatisk brystkreft, som ikke tidligere er behandlet for fremskreden sykdom, og behandling med Kisqali er kostnadseffektivt til denne pasientgruppen gitt en rabatt minst tilsvarende tilbudet fra Novartis i LIS-anbud for 2018, alvorlighetsgraden og usikkerheten i analysene.

## **3-SIDERS SAMMENDRAG**

---

### **Metode**

Hurtig metodevurdering av legemiddelet ribosiklib (Kisqali). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av ribociclib i henhold til bestilling [ID2017\\_024](#): «Ribociclib (Kisqali) til behandling av metastatisk brystkreft» og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten.

### **Pasientgrunnlag i Norge**

I 2016 fikk 3371 kvinner brystkreft i Norge. Denne metodevurderingen gjelder postmenopausale kvinner med hormonreseptor (HR)-positiv, human epidermal vekstfaktor reseptor 2 (HER2)-negativ lokalt avansert eller metastatisk brystkreft. Om lag 350 av disse pasientene er aktuelle for behandling med CDK4/6 hemmer og aromatasehemmer i kombinasjon hvert år i Norge.

### **Alvorlighet og prognosetap**

Metastatisk brystkreft er en kronisk sykdom som i dag er uhelbredelig. Pasienter kan leve mange år med sykdommen, med ulike typer av behandling, men det er store individuelle forskjeller i prognose. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at lokalavansert eller metastatisk brystkreft for denne populasjonen behandlet med letrozol har et absolutt prognosetap (APT) på mellom 12-14 QALY på gruppenivå.

### **Behandling i norsk klinisk praksis**

Målet med systemisk behandling av metastatisk/avansert brystkreft er å hindre sykdomsprogresjon/reducere sykdomsutbredelsen, lindre symptomer og forlenge overlevelsen. Ved HR-positiv avansert sykdom, vil det primært ofte være grunnlag for å velge endokrin behandling fremfor cytostatika. Aromatasehemmere er førstevalg hos postmenopausale kvinner. Ribosiklib er en CDK4/6-hemmer, og er sammen med palbociclib (Ibrance) et nytt prinsipp i behandlingen av brystkreft. Ribosiklib og palbosiklib vurderes å være likeverdige alternativer med hensyn til effekt og sikkerhet.

### Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Dokumentasjon av og effekt av ribosiklib er hentet fra en randomisert, dobbeltblindet, placebo-kontrollert, fase III multisenterstudie (MONALEESA-2), med 668 postmenopausale kvinner med HR-positiv, HER2-negativ, avansert brystkreft, som ikke hadde fått tidligere behandling for fremskreden sykdom. Ribosiklib i kombinasjon med letrozol (heretter benevnt ribosiklib) ble sammenlignet med placebo og letrozol (heretter benevnt letrozol monoterapi). Tilgjengelige resultater fra studien er ved median oppfølgingstid 26,4 måneder.

MONALEESA-2 viste økt median progresjonsfri overlevelse på 9,3 mnd (25,3 måneder vs 16,0 måneder) for pasienter som fikk ribosiklib sammenlignet med de som fikk letrozol monoterapi. Det var ingen statistisk signifikant forskjell i totaloverlevelse (OS) mellom gruppene (HR 0,746 [95 % KI: 0,517, 1,078]), men OS-data er fortsatt umodne.

Legemiddelverket bemerker at nesten alle pasienter<sup>1</sup> i studien hadde brystkreft i stadium IV, tilsvarende metastatisk brytskreft med fjernspredning. Dette er en smalere populasjon enn angitt i godkjent indikasjon, som også inkluderer lokalavansert brystkreft. Norske klinikere uttaler at det kun er postmenopausale kvinner med metastatisk brystkreft som vil være aktuelle for behandling med ribosiklib i Norge.

### Sikkerhet

De vanligste bivirkningene i MONALEESA-2 var nøyotropeni, kvalme, infeksjoner, fatigue og diaré. Det var betydelig høyere bivirkningsfrekvens hos pasientene som fikk ribosiklib sammenlignet med de som fikk letrozol monoterapi. Alvorlige bivirkninger (serious adverse events) forekom hos 71 pasienter (21,3 %) i ribosiklibarmen, og hos 39 pasienter (11,8 %) i letrozolarmen. Andelen pasienter som avsluttet behandlingen fullstendig grunnet bivirkninger var 7,5 % i ribosiklibarmen sammenlignet med 2,1 % i letrozolarmen.

### Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse og forutsetninger for denne, og er enig i at det modellerte scenarioet er plausibelt. For å undersøke usikkerheten i analysene har Legemiddelverket likevel valgt å lage et eget scenario. Dette kan anses som et mer konservativt scenario, som ikke nødvendigvis er mer sannsynlig, men også plausibelt. Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn er de samme som i base case analysen til produsent, bortsett fra følgende:

- Livskvalitetsvekter basert på konvertering av data fra EQ-5D 5L til EQ-5D 3L.
- Inklusjon av redusert livskvalitet som følge av bivirkninger.
- Økt livskvalitet for pasienter som har hatt progrediert sykdom i over 5 år er utelatt.
- Parametrisering av behandlingsvarighet og PFS basert på weibullfordeling.

---

<sup>1</sup> 1 pasient i ribosiklib-armen og 3 pasienter i letrozol-armen hadde stadium 3.

- Fremskrivning av OS basert på Kaplan-Meier data og parametrisering med weibullfordeling.

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av ribosiklib står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. Resultatene fra Legemiddelverkets analyse er følgende:

Tabell 1: Resultater fra Legemiddelverkets analyse med maksimal AUP for ribosiklib

	<b>Ribosiklib pluss letrozol</b>	<b>Letrozol monoterapi</b>	<b>Differanse</b>
Totale kostnader	1 100 398	193 618	906 780
Totale QALys	3,36	2,62	0,74
Totale leveår	4,52	3,57	0,95
Merkostnad per vunnet QALY	1 230 126		
Merkostnad per vunnet leveår	954 667		

Merkostnad for ribosiklib sammenliknet med letrozol ved å bruke legemiddelets maksimal AUP er:

1230 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

955 000 NOK per vunnet leveår.

Novartis basecase analyse avviker fra Legemiddelverkets. Resultatene i denne analysen er gjengitt i tabellen under.

Tabell 2: Resultater fra firmaets analyse med maksimal AUP for ribosiklib

	<b>Ribosiklib pluss letrozol</b>	<b>Letrozol monoterapi</b>	<b>Differanse</b>
Totale kostnader	1 043 965	190 643	853 322
Totale QALys	3,81	2,92	0,89
Totale leveår	4,64	3,59	1,05
Merkostnad per vunnet QALY	954 344		
Merkostnad per vunnet leveår	809 494		

Novartis har tilbudt en prisrabatt/LIS-pris for ribosiklib. Merkostnad for ribosiklib sammenliknet med letrozol ved bruk av rabattert pris er:

per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

per vunnet leveår.

**Budsjettkonsekvenser**

Dersom maksimal AUP legges til grunn antar Legemiddelverket at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk ribosiklib ved behandling av metastatisk brystkreft vil være om lag 320 millioner NOK per år i år fem. Novartis har gitt en rabattert pris på ribosiklib i forbindelse med LIS anbudet for onkologi 2018. Når denne prisen legges til grunn i budsjettberegningene vil budsjettkosekvensene utgjøre ca. [REDACTED] i år fem. Budsjettberegningene er usikre og forenklete, og bør også ses i sammenheng med dagens bruk av konkurrerende legemidler.

**Legemiddelverkets totalvurdering**

Legemiddelverket vurderer at metastatisk brystkreft er en alvorlig tilstand. Ribosiklib har klinisk relevant effekt ved behandling av postmenopausale kvinner med hormonreseptorpositiv, HER2-negativ, metastatisk brystkreft, som ikke tidligere er behandlet for fremskreden sykdom. Ribosiklib er kostnadseffektivt til denne pasientgruppen gitt en rabatt minst tilsvarende tilbudet fra Novartis i LIS-anbud for 2018, alvorlighetsgraden og usikkerheten i analysene.

## Innholdfortegnelse

FORORD.....	2
OPPSUMMERING .....	3
3-SIDERS SAMMENDRAG .....	4
LOGG .....	10
ORDLISTE .....	11
<b>1 BAKGRUNN.....</b>	<b>12</b>
1.1 PROBLEMSTILLING.....	12
1.2 AVANSERT BRYSTKREFT .....	12
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	13
1.4 BEHANDLING AV METASTATISK BRYSTKREFT.....	14
1.4.1 <i>Behandling med ribosiklib.....</i>	<i>14</i>
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis.....</i>	<i>15</i>
1.4.3 <i>Komparator.....</i>	<i>16</i>
1.4.4 <i>Behandling med letrozol.....</i>	<i>16</i>
<b>2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT .....</b>	<b>17</b>
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER .....	17
<b>3 PICO.....</b>	<b>20</b>
3.1 PASIENTPOPULASJON.....	20
3.2 INTERVENSJON .....	21
3.3 KOMPARATOR.....	23
3.4 UTFALLSMÅL.....	24
3.4.1 <i>Effekt.....</i>	<i>24</i>
3.4.2 <i>Bivirkninger.....</i>	<i>31</i>
3.4.3 <i>Helsenytt/helsetap.....</i>	<i>33</i>
<b>4 ØKONOMISK ANALYSE .....</b>	<b>36</b>
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER .....	36
4.1.1 <i>Analyseperspektiv.....</i>	<i>38</i>
4.1.2 <i>Kostnader (input data).....</i>	<i>38</i>



4.2	RESULTATER.....	40
4.2.1	<i>Firmaets hovedanalyse</i> .....	40
4.2.2	<i>Legemiddelverkets analyse</i> .....	41
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i> .....	43
4.3	LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET .....	44
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	45
5.1	ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING .....	46
5.2	ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN .....	46
5.3	BUDSJETTVERKNING .....	46
6	KONKLUSJON.....	48
	REFERANSER.....	49
	APPENDIKS 1 BUDSJETTBEREGNINGER.....	51
	APPENDIKS 2 : VURDERING AV INDIREKTE SAMMENLIGNING AV RIBOSIKLIB VERSUS PALBOSIKLIB ...	52
	APPENDIKS 3: ALVORLIGHETSBEREGNINGER .....	57
	APPENDIKS 4: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN .....	61
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT.....	65

## LOGG

<b>Bestilling:</b>	ID-nr 2017_024: Ribociclib (Kisqali) til behandling av metastatisk brystkreft.
<b>Forslagstiller:</b>	Novartis
<b>Legemiddelfirma:</b>	Novartis
<b>Preparat:</b>	Kisqali
<b>Virkestoff:</b>	Ribosiklib
<b>Indikasjon:</b>	Kisqali i kombinasjon med en aromataseinhibitor er indisert for behandling av postmenopausale kvinner med hormonreseptor (HR)-positiv, human epidermal vekstfaktor reseptor 2 (HER2)-negativ lokalt avansert eller metastatisk brystkreft som innledende endokrinbasert terapi
<b>ATC-nr:</b>	L01XE42
<b>Prosess</b>	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	27-03-2017
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	20-04-2017 (initiell leveranse) 03-10-2017 (ny helseøkonomisk analyse)
Klinikere kontaktet for første gang	23-11-2017
LIS/HINAS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	Legemiddelverket har ikke vært i kontakt med LIS i denne saken. Produsent har levert pristilbud i anbudsrunde
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	08-11-2017
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	21-11-2017
Rapport ferdigstilt:	11-12-2017
Saksbehandlingstid:	69 dager fra mottatt ny helseøkonomisk analyse hvorav 13 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma.
Saksutredere:	Kristian Samdal Rita Hvalbye Ashkan Kourdalipour Ania Urbaniak
Kliniske eksperter:	Erik Wist Bjørn Naume Randi Margit Ruud Mathiesen
<p>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.</p>	

## ORDLISTE

---

AIC	Akaïke Information Criterion
APT	Absolutt prognosetap
BIC	Bayesian Information Criterion
CDK4/6 hemmere	Hemmere av cyklin-avhengig kinase 4 og 6
CUA	Kostnad per QALY analyse
DOR	Varighet av respons
EQ-5D-5L	EuroQol five-dimension five-level questionnaire
ER-positiv	Østrogenreseptorpositiv
HER2	Human epidermal vekstfaktor reseptor 2
HR-positiv/+	Hormonreseptor-positiv
HR	Hasard Ratio
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
KI	Konfidensintervall
LIS	Legemiddelinnkjøpsamarbeidet
NE	Ikke estimerbar
ORR	Objektiv responsrate
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PH	Proporsjonal hasard
PICO	Pasientpopulasjon – Intervensjon – Komparator – Utfallsmål
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
QALY	Kvalitetsjustert leveår

# 1 BAKGRUNN

---

## 1.1 PROBLEMSTILLING

Metodevurderingen belyser alvorlighet, nytte og kostnadseffektivitet for behandling med ribosiklib (Kisqali) i kombinasjon med letrozol ved metastatisk brystkreft. Den innsendte dokumentasjonen fra Novartis er for postmenopausale kvinner med hormonreseptor (HR)-positiv, human epidermal vekstfaktor reseptor 2 (HER2)-negativ metastatisk brystkreft som ikke tidligere har fått behandling for fremskreden sykdom. Effekt og kostnader av slik behandling sammenliknes med behandling med letrozol alene i en kostnad-per-QALY analyse.

Ribosiklib er en CDK4/6-hemmer, og er sammen med palbociclib (Ibrance) et nytt prinsipp i behandlingen av brystkreft. Det gjøres en egen metodevurdering av palbociclib (ID2017\_048 nyemetoder.no).

## 1.2 AVANSERT BRYSTKREFT

Brystkreft er den klart hyppigste kreftformen hos kvinner og utgjør 22 % av alle krefttilfeller hos kvinner(1). De fleste som rammes er over 50 år, men også noen yngre kvinner og noen menn rammes. Sykdommen karakteriseres ved svært varierende forløp, fra raskt voksende tumorer med tidlig fjernmetastasering, til langsomt voksende tumorer som holder seg til brystkjertelen uten å metastasere. Det er 25–30 % av tilfellene som er aggressive (2). Det vanligste er at tumorceller invaderer lymfekar og metastaserer til perifere lymfeknuter, primært i armhulen. Dette omfatter ca 25 % av pasientene på 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. Ca 10 % av all brystkreft er lokalavansert eller har stadium III. Metastatisk brystkreft på sin side innebærer at kreftcellene har spredd seg via blodbanen og ført til nye svulster/metastaser primært i skjelett (40-75 %), lunger/pleura (2-15 %) og lever (3-10 %). Spredning til andre organer som storhjernen og huden forekommer også. Metastatisk brystkreft tilsvarer kreft i stadium IV. Kun en liten andel av totalpopulasjonen som blir diagnostisert med brystkreft har fjernspredning ved diagnoetidspunktet. Per i dag finnes ikke kurativ behandling mot metastatisk brystkreft.

### Diagnose

Utredning og diagnostikk er utførlig beskrevet i Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft (1). Her omtales kun diagnostiske metoder som har betydning for valg av medikamentell behandling ved metastatisk brystkreft.

### Hormonreseptorer (HR)

Bestemmelse av østrogenreseptor (ER) og progesteronreseptor (PR) gjøres hos alle brystkreftpasienter, både på primærtumor og eventuelle senere residiv/metastaser. Status for hormonreseptor er viktig for å beslutte om pasienten bør tilbys endokrin behandling. Pasienter med påviste hormonreseptorer, dvs. som er HR-positive har ofte god effekt av endokrin behandling som gjerne tolereres bedre enn for eksempel kjemoterapi.

### Human epidermal vekstfaktorreseptor 2 (HER-2)

Ca. 25 % av alle brystkreftpasienter har unormalt høyt uttrykk av HER2-reseptorer, og positivt funn betyr at pasienten kan ha betydelig nytte av behandling som er rettet mot denne genfeilen.

### Øvrige kriterier for valg av behandling

Utover de ovennevnte biomarkører vil en rekke kriterier ha betydning for hvilken behandling som bør tilbys:

- Menopausal status
- Proliferasjonsgrad (Ki67)
- Hva som er gitt av adjuvant behandling
- BRCA-mutasjon
- Metastaselokalisasjon
- Sykdommens aggressivitet
- Alder og allmenntilstand

### **Pasientgrunnlag for ribosiklib**

Denne metodevurderingen gjelder ribosiklib i kombinasjon letrozol (benevnt ribosiklib) i førstelinjebehandling av postmenopausale kvinner med HR-positiv, HER2-negativ avansert brystkreft. Novartis oppgir at det årlige antallet postmenopausale kvinner med HR-positiv, HER2-negativ avansert brystkreft er omtrent 530. En del av pasientene vil imidlertid ha behov for annen behandling enn CDK4/6-hemmer, for eksempel ved visceral spredning og kort forventet gjenværende levetid slik at man ikke har tid til å vente på effekt av endokrin behandling. Av om lag 425 pasienter som er igjen antas det videre at kun halvparten (200-250 pasienter) i realiteten vil være aktuelle for behandling med ribosiklib. Norske klinikere på sin side anslår mellom 350 og 400 aktuelle pasienter årlig. Dette begrunnes blant annet med at det ikke er noen subgruppe som peker seg ut i verken positiv eller negativ retning og at effekten antas å være best ved bruk i første linje. Det er heller ingen tumormarkør som kan være til hjelp i selektering av pasienter.

## **1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP**

Ribosiklib i kombinasjon med letrozol er indisert til behandling av postmenopausale kvinner med HR-positiv, HER2-negativ avansert brystkreft, som ikke tidligere har fått behandling for fremskreden sykdom.

Median alder for pasientpopulasjonen i ribosiklib-studien MONALEESA-2 var 62 år. Dette er samme alder oppgitt av norske klinikere for brystkreft generelt i Norge i 2016. For pasienter med metastatisk brystkreft er det mulig at populasjonen vil være noe eldre, ettersom median tid til tilbakefall etter primærdiagnose er 4 år. Dette vil ifølge klinikerne også sannsynligvis være gjeldende for pasienter med HR-positiv/HER2-negativ brystkreft.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Hva som er rimelig kan avhenge av alvorlighetsgrad. Da kan det være nyttig å benytte en kvantitativ metode for å gradere alvorligheten for pasienter med metastatisk brystkreft. Legemiddelverket har gjort tentative beregninger av alvorlighetsgrad. Disse finnes i Appendiks 3: Alvorlighetsberegninger

Beregningene er gjort på gruppenivå gitt dagens behandling. Med en gjennomsnittsalder på 62 år<sup>2</sup>, tilsier alvorlighetsberegningene ut i fra dagens behandling et absolutt prognosetap (APT) på ca.14,5 QALY. Med en gjennomsnittsalder på 66 år gir tilsvarende alvorlighetsberegning en APT på 11,8 QALY. Beregningene er gjort i modellen som Novartis sendte inn i forbindelse med den helseøkonomiske analysen. I modellen endrer ikke resultatene seg når man endrer alder, dvs at prognosen for pasientene heller ikke endrer seg med økende alder. APT, når gjennomsnittsalder settes til 66 år, er derfor sannsynligvis underestimert.

Legemiddelverket anslår at APT for den aktuelle pasientpopulasjonen ligger mellom 12 og 14 QALY.

## 1.4 BEHANDLING AV METASTATISK BRYSTKREFT

### 1.4.1 Behandling med ribosiklib

- Indikasjon

Ribosiklib i kombinasjon med en aromataseinhibitor er indisert for behandling av postmenopausale kvinner med HR-positiv, HER2-negativ lokalt avansert eller metastatisk brystkreft som innledende endokrinbasert terapi.

- 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 brystkreftcellelinjer. I kombinasjon med aromatasehemmer øker tumorveksthemmingen.

- Dosering

Anbefalt dose er 600 mg (tre 200 mg tabletter) ribosiklib én gang daglig i 21 påfølgende dager etterfulgt av 7 dager uten behandling, som gir en komplett syklus på 28 dager. Ribosiklib kombineres med 2,5 mg letrozol eller annen aromatasehemmer én gang daglig kontinuerlig gjennom hele 28-dagers syklusen. Behandlingen bør pågå så lenge pasienten har klinisk nytte av behandlingen, eller til det oppstår uakseptabel toksisitet. Alvorlige eller ikke-tolererbare bivirkninger kan kreve dosereduksjon eller seponering av ribosiklib. Anbefalte retningslinjer for dosejustering er beskrevet i preparatomtalen(3).

- Bivirkninger

De hyppigst rapporterte bivirkningene i registreringsstudien var nøyotropeni, kvalme, infeksjoner, fatigue og diaré. Dosereduksjon på grunn av bivirkninger, uavhengig av årsakssammenheng, forekom hos 44,6 %

---

<sup>2</sup> Legemiddelverket antar at median alder og gjennomsnittsalder er tilnærmet lik i denne sammenhengen.

av pasientene og permanent seponering ble rapportert hos 7,5 % av pasientene som fikk ribosiklib i den kliniske studien.

For ytterligere informasjon, se preparatomtalen til ribosiklib (3).

#### **1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis**

Det er utarbeidet nasjonale retningslinjer, sist oppdatert i 2017, for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft (1). Behandlingsretningslinjer for brystkreft er også beskrevet av Norsk bryst cancer gruppe (NBCG) (4).

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 metastatisk sykdom, og det er dette som beskrives videre.

Ved potensielt endokrinfølsom metastatisk sykdom, vil det primært ofte 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 lungecarcinomatose hvor sykdomsutviklingen ikke tillater å vente 6-8 uker på endokrin respons.

Tidligere var antiøstrogeten tamoxifen førstevalg i behandlingen av HR-positiv metastatisk sykdom, men etter introduksjonen av spesifikke aromatasehemmere, ble disse førstevalg hos postmenopausale kvinner uavhengig av om tamoxifen er benyttet adjuvant eller ikke. Anti-østrogeten fulvestrant kan være et sammenlignbart alternativ til aromatasehemmer.

Kombinasjonsbehandling med CDK4/6 hemmer (palbosiklib og ribosiklib) og aromatasehemmer er et nytt behandlingsalternativ for denne pasientgruppen på linje med de øvrige behandlingsvalg. Palbociklib (Ibrance), en annen CDK4/6 hemmer er markedsført og tatt i bruk på individuell stønad i Norge. Finansieringen ble imidlertid overført til helseforetakene med virkning fra 01.05.2017 og palbociklib og ribosiklib metodevurderes nå parallelt.

#### **Legemiddelverkets vurdering av relevant sammenligningsalternativ**

I førstelinjebehandling av postmenopausale kvinner med HR-positiv, HER2-negativ avansert brystkreft er det ifølge norske retningslinjer i dag tre mulige behandlingsalternativer. Aromatasehemmer som monoterapi (letrozol, anastrozol eller eksemestan), behandling med fulvestrant eller en kombinasjon av aromatasehemmer og CDK4/6 hemmer (palbociklib + letrozol).

Ut fra godkjent bruksområde for ribosiklib og kliniske retningslinjer, vurderer Legemiddelverket at ribosiklib ved innføring vil fortrenge aromatasehemmer som monoterapi eller kombinasjonen av palbosiklib og en aromatasehemmer.

Palbociklib i kombinasjon med letrozol er tatt i bruk på individuell stønad til norske brystkreftpasienter, men denne behandlingen er ikke tidligere metodevurdert. Det er derfor ikke kjent om denne behandlingen er kostnadseffektiv.

I indikasjonsteksten til ribosiklib gis det ingen føringer om hvilken aromatasehemmer som skal brukes i kombinasjonen. Dette begrunnes i EPAR med at det synes rimelig å ekstrapolere resultatene fra studiene hvor letrozol er brukt til de andre aromatasehemmerne på bakgrunn av tilsvarende virkningsmekanisme. Siden letrozol er benyttet i MONALEESA-2 tar Legemiddelverket utgangspunkt i letrozol i denne metodevurderingen. Letrozol (Femar, letrozol generika) har hatt forhåndsgodkjent refusjon i blåreseptordningen til behandling av avansert brystkreft, og er vurdert å være kostnadseffektiv behandling. Legemiddelverket mener derfor at relevant komparator for denne metodevurderingen er letrozol.

### 1.4.3 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at en relevant komparator for denne metodevurderingen er letrozol. Letrozol (Femar) fikk innvilget refusjon i 2006 for utvidet adjuvant behandling av hormonavhengig brystkreft i tidlig fase hos postmenopausale kvinner som har gjennomgått standard adjuvant behandling med tamoksifen i 5 år. Sikkerhet- og effektdata er dermed ivaretatt gjennom dette.

### 1.4.4 Behandling med letrozol

Letrozol har fått generisk konkurranse og virkestoffet finnes med forskjellige handelsnavn. Beskrivelse av behandling med letrozol tar utgangspunkt i preparatmtalen for Femar(5).

- Indikasjon:

Letrozol er indisert blant annet for førstelinjebehandling av hormonavhengig avansert brystkreft hos postmenopausale kvinner. For full indikasjon se preparatmtale for Femar (5).

- Virkningsmekanisme

Letrozol er en ikke-steroid aromatasehemmer. Den hemmer aromataseenzymet ved kompetitiv binding til hemdelen av aromatase cytokrom P450 og medfører dermed redusert østrogenbiosyntese i alt vev.

- Dosering

Anbefalt dose letrozol er 2,5 mg én gang daglig. Hos pasienter med avansert eller metastatisk brystkreft bør behandling fortsette til tumorprogresjon er vist.



- *Bivirkninger*

De hyppigst rapporterte bivirkningene i kliniske studier var hetetokter, hyperkolesterolemi, artralgi, fatigue, økt svette og kvalme. Opptil en tredjedel av pasientene som ble behandlet i en metastasesetting opplevde bivirkninger. De fleste bivirkningene oppsto i løpet av de første behandlingssukene.

## 2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

---

Ribosiklib fikk markedsføringstillatelse i Norge 22.08.2017 til behandling av postmenopausale kvinner med HR-positiv, HER2-negativ lokalt avansert eller metastatisk brystkreft, i kombinasjon med aromatasehemmer. Dokumentasjonsgrunnlaget for sikkerhet og effekt ved godkjenning av ribosiklib er basert på MONALEESA-2 studien (6). Det er effektdata fra denne studien som benyttes i den helseøkonomiske analysen. Novartis har dessuten gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser.

Det er flere pågående eller avsluttede kliniske studier av ribosiklib hos pasienter med avansert brystkreft. Noen av studiene er kort oppsummert i slutten av kap 2.1

### 2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Novartis baserer sin helseøkonomiske analyse på Studie CLEE011A2301 (MONALEESA-2) (6), og har i tillegg levert en indirekte sammenligning av ribosiklib + letrozol og palbociklib + letrozol.

Legemiddelverket vurderer at det er MONALEESA-2 som er relevant for metodevurderingen, og vil ikke beskrive den indirekte sammenligningen videre. En vurdering finnes imidlertid vedlagt i Appendiks 2.

#### Studie CLEE011A2301 (MONALEESA-2)

MONALEESA-2-studien undersøkte effekt og sikkerhet av ribosiklib i kombinasjon med aromatasehemmeren letrozol sammenlignet med letrozol som monoterapi hos 668 postmenopausale kvinner med hormonreseptorpositiv, HER2-negativ, avansert brystkreft, som ikke hadde fått tidligere behandling for fremskreden sykdom.

Pasientene ble randomisert i et forhold på 1:1 til å få enten ribosiklib 600 mg og letrozol 2,5 mg (n=334) eller placebo og letrozol 2,5 mg (n=334).

Tabell 3: MONALEESA 2 studien - design og metode

<b>MONALEESA 2 studie</b>	
<i>Design</i>	Randomisert, dobbeltblind, placebo-kontrollert, fase III multisenterstudie. Randomiseringen var stratifisert på om pasienten hadde lever- og/eller lungemetastaser (ja/nei)
<i>Populasjon</i>	Postmenopausale kvinner med hormonreseptorpositiv, HER2-negativ, avansert brystkreft, som ikke hadde fått tidligere behandling for fremskreden sykdom.
<i>Oppfølgingstid</i>	26,4 måneder
<i>Intervensjon</i>	Ribosiklib + letrozol Ribosiklib administrert som en peroral dose på 600 mg (tre 200 mg filmdrasjerte tabletter) én gang daglig i 21 påfølgende dager etterfulgt av 7 dager uten behandling, som gir en komplett syklus på 28 dager. og letrozol administrert peroralt én gang daglig kontinuerlig gjennom hele 28-dagers syklusen. (n=334)
<i>Komparator</i>	Placebo + letrozol Placebo administrert som en peroral dose på 600 mg (tre 200 mg filmdrasjerte tabletter) én gang daglig i 21 påfølgende dager etterfulgt av 7 dager uten behandling, som gir en komplett syklus på 28 dager. og letrozol administrert peroralt én gang daglig kontinuerlig gjennom hele 28-dagers syklusen. (n=334)
<i>Primært utfallsmål</i>	Progresjonsfrie overlevelshendelser (PFS)
<i>Sekundære utfallsmål</i>	Total overlevelse (OS) Klinisk nytterate (CBR <sup>3</sup> ) Total responsrate (ORR) Sikkerhet og tolerabilitet Helserelatert livskvalitet (EQ-5D)

### Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokument

MONALEESA-2 studien var en randomisert, dobbeltblindet, placebo-kontrollert, klinisk fase III multisenterstudie. God randomiseringsprosedyre har sikret at behandlingsarmene i studien var godt balansert mht. demografiske og prognostiske faktorer. Analyser av data fra studien er basert på ITT (intention-to-treat) populasjonen. At progresjon er undersøkt kun av utprøver kan introdusere en potensiell skjevhet i resultatene, men dette vurderes å være ivaretatt av dobbeltblindet studiedesign.

Primærendepunktet i studien var PFS som anses relevant til tross for at det er et surrogatendepunkt. PFS er ofte brukt som surrogatendepunkt for OS i kliniske studier på pasienter med metastatisk brystkreft. Dette skyldes blant annet at forventet maksimal overlevelse er relativt lang, og at det dermed ville det kreve lang oppfølgingstid og et høyt pasientantall for å vise statistisk signifikant effekt med hensyn til OS.

<sup>3</sup> Komplet eller partiell respons og stabil sykdom over 24 uker eller mer

En ulempe med dette er imidlertid at tilgjengelige OS-data ved siste analyse i MONALEESA-2 fortsatt er umodne grunnet få hendelser i studien i den observerte oppfølgingstiden.

En metaanalyse fra 2016 som inkluderte 72 randomiserte studier konkluderer med at denne PFS og OS er korrellert hos pasienter med metastatisk brystkreft(7). Siden resultatene i hovedsak drives av studier i andrelinje eller senere er det imidlertid usikkert hvorvidt dette er overførbart til denne saken som omhandler førstelinjebehandling.

*Legemiddelverket godtar innsendt klinisk dokumentasjon.*

### **Pågående studier**

Det pågår flere studier hvor ribosiklib undersøkes i ulike kombinasjoner til behandling av en rekke subgrupper innen brystkreft, blant annet:

- **MONALEESA-3:** en dobbeltblindet, randomisert og placebokontrollert fase III studie av ribosiklib i kombinasjon med fulvestrant til behandling av menn og postmenopausale kvinner med HR-positiv, HER2-negativ avansert brystkreft.
- **MONALEESA-7:** en dobbeltblindet, randomisert og placebokontrollert fase III studie av ribosiklib eller placebo i kombinasjon med tamoxifen og goserelin eller en ikke-steroid aromatasehemmer (NSAI) og goserelin for behandling av *pre-menopausale* kvinner med HR-positiv, HER2-negativ, avansert brystkreft.
- **CompLEEment-1:** en åpen, multisenter, fase IIIb studie for å vurdere sikkerhet og effekt av ribosiklib i kombinasjon med letrozol for behandling av menn og pre/postmenopausale kvinner med HR-positiv, HER2-negativ avansert brystkreft.
- **EarLEE-1 og EarLEE-2 :** dobbeltblindet, randomisert og placebokontrollert fase III studier som evaluerer effekt og sikkerhet av ribosiklib med endokrin terapi som *adjuvant behandling* hos pasienter med HR-positiv, HER2-negativ tidlig brystkreft.

## 3 PICO<sup>4</sup>

---

### 3.1 PASIENTPOPULASJON

#### Norsk klinisk praksis

Ribosiklib er ikke tatt i bruk i Norge ennå, men har markedsføringstillatelse med indikasjon for førstelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk brystkreft i kombinasjon med letrozol. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med, forventer at ribosiklib vil brukes til behandling av postmenopausale kvinner med metastatisk brystkreft, og ikke lokalavansert. Dette begrunnes med foreliggende studiedata for ribosiklib og erfaringer til nå med bruk av palbociklib som er en annen CDK4/6 hemmer med tilsvarende indikasjon, effekt og sikkerhet som ribosiklib.

#### Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Effektdokumentasjonen er hentet fra MONALEESA-2 studien. Pasientene i studien hadde en median alder på 62 år i ribosiklibarmen og 63 år i letrozolarmen og var i hovedsak av kaukasisk opphav (80,5 og 83,8 % i henholdsvis ribosiklib og letrozol-armene). Alle pasientene hadde ECOG-funksjonsstatus på 0 eller 1, og var dermed i god allmenntilstand. Med unntak av fire pasienter (en i ribosiklibarmen og tre i letrozolarmen) hadde alle påvist brystkreft stadium IV (metastatisk brystkreft med fjernspredning). Pasientene fordelte seg tilnærmet likt i grupper med 1, 2 eller  $\geq 3$  metastatiske fokus (ca en tredjedel av pasientene tilhørte hver gruppe) i begge studiearmene.

Rett i overkant av 43 % av pasientene i begge armer hadde fått kjemoterapi som neoadjuvant eller adjuvant behandling, mens 52,4 % i ribosiklibarmen og 51,2 % i letrozolarmen hadde fått antihormonbehandling som neoadjuvant eller adjuvant behandling før de ble med i studien. Pasienter med tidligere (neo)adjuvant behandling med anastrozol eller letrozol måtte ha fullført denne behandlingen minst 12 måneder før randomisering til studien.

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

Den innsendte helseøkonomiske modellen er basert på pasientpopulasjon inkludert i MONALEESA-2 studien.

#### Legemiddelverkets vurdering

Median alder i studien vurderes som representativ for norsk klinisk praksis av klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med. Det samme gjelder tidligere behandling.

Nesten alle pasientene (99,7 % i ribosiklib-armen og 99,1 % i letrozol-armen) i studien hadde brystkreft i stadium IV, tilsvarende metastatisk brystkreft/ brystkreft med fjernspredning. Dette er en smalere populasjon enn angitt i godkjent indikasjon, som også inkluderer lokalavansert brystkreft. Norske klinikere

---

<sup>4</sup> Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

uttaler at det kun er postmenopausale kvinner med metastatisk brystkreft som vil være aktuelle for behandling med ribosiklib i Norge. Det kan imidlertid ikke utelukkes at kvinner med lokalavansert brystkreft vil kunne få behandling. Relativ effekt og kostnadseffektivitet er ikke vurdert for denne gruppen, da det ikke foreligger data. Det samme gjelder for behandling menn.

*Legemiddelverket vurderer at pasientpopulasjonen benyttet i analysene er relevant for norsk klinisk praksis. Godkjent indikasjon for ribosiklib inkluderer en større pasientpopulasjon enn studert i MONALEESA-2, men norske klinikere mener at studiepopulasjonen er representativ for de som faktisk vil bli behandlet i norsk klinisk praksis.*

## **3.2 INTERVENSJON**

### **Norsk klinisk praksis**

Det antas at ribosiklib vil doseres i henhold til anbefalingene i preparatomtalen. Anbefalt dose er 600 mg (tre 200 mg tabletter) ribosiklib én gang daglig i 21 påfølgende dager etterfulgt av 7 dager uten behandling, som gir en komplett syklus på 28 dager. Behandlingen bør pågå så lenge pasienten har klinisk nytte av behandlingen, eller til det oppstår uakseptabel toksisitet. Dersom utolererbare bivirkninger oppstår er anbefalinger for dosereduksjon godt beskrevet i preparatomtalen.

### **Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)**

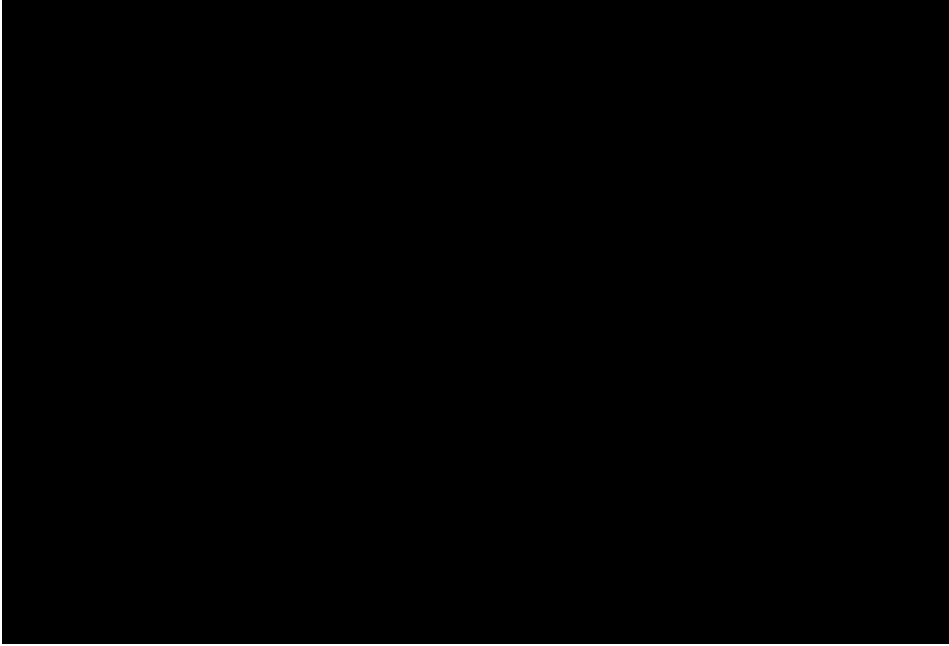
Dosering av ribosiklib i MONALEESA-2 er lik anbefalt dosering i preparatomtalen. Det var 53,9 % av pasientene som måtte nedjustere dosen i MONALEESA-2; og nesten alle dosejusteringene skyldtes bivirkninger (50,6 %). Median relativ doseintensitet ble rapportert til omkring 80 % (juni 2016 cut-off).

Median PFS var 25,3 måneder i ribosiklibarmen i studien, mens median behandlingsvarighet var noe kortere, 20,3 måneder. Dette skyldes at en del pasienter i studien avsluttet behandlingen før progresjon på grunn av bivirkninger.

### **Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)**

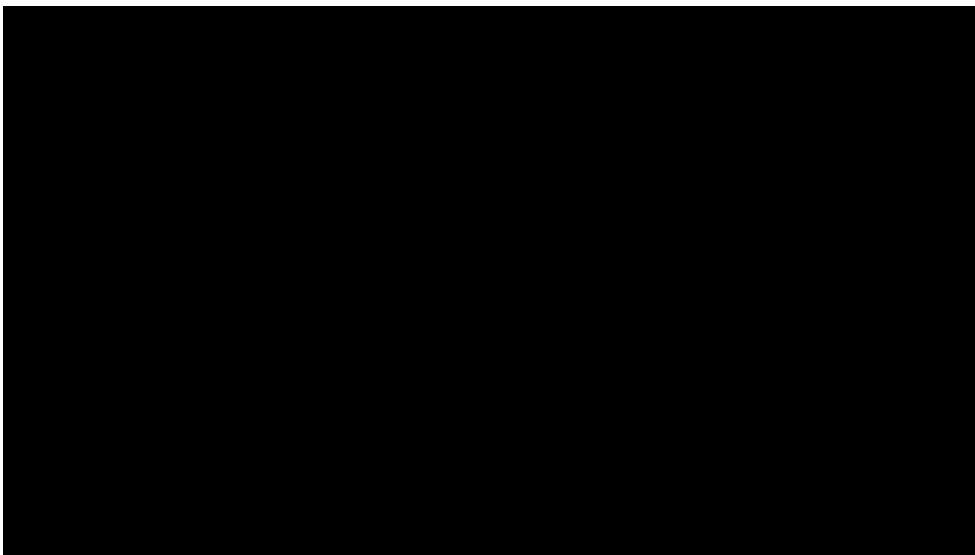
Legemiddelkostnad for ribosiklib i modellen er beregnet på bakgrunn av behandlingsvarighet og dosering fra MONALEESA-2. Behandlingsvarigheten er modellert ved parametrisering uavhengig av PFS. Dette for å ta hensyn til at noen pasienter som får ribosiklib må avslutte behandling på grunn av andre årsaker enn progresjon. Observert forskjell mellom behandlingsvarighet og tid til progresjon er vist som Kaplan-Meier kurver i Figur 1. Behandlingsvarighet ble definert som tid fra randomisering til avbrutt behandling. Valg av parametrisk funksjon ble basert på statistisk testing (AIC) og kliniske vurderinger. På bakgrunn av dette ble eksponentialfordelingen vurdert å gi beste kurvetilpasning til studiedata. Novartis vurderte også at gamma- og weibullfordelinger gir plausible kurvetilpasninger til studiedata. I modellen antas det at pasienter som avslutter behandling med ribosiklib på grunn av bivirkninger før progresjon, fortsetter behandling med letrozol monoterapi frem til progresjon.

*Figur 1: Tid til seponering og tid til progresjon for behandling med ribosiklib fra MONALEESA-2.*



Doseringen av ribosiklib i modellen er basert på data fra MONALEESA-2 som viste at ca. 50 % av pasientene reduserte dosen med ribosiklib, hovedsakelig på grunn av nøytropeni. Startdose ved bruk av ribosiklib er 600 mg per dag (3 tabletter av 200 mg). Doseringen kan reduseres til 400 mg eller 200 mg. Dette for å redusere mulige bivirkninger. Det ble antatt i modellen at doseringen hadde stabilisert seg ved behandlingsvarighet lik 16 måneder, dvs at andelen pasienter som får de forskjellige doseringene holder seg konstant etter 16 måneder. Dette er vist i Figur 2.

*Figur 2: Fordeling av daglig dose ribosiklib over tid. Basert på data fra MONALEESA-2 (kilde: Novartis)*



### **Legemiddelverkets vurdering**

Når det gjelder parametriseing av behandlingsvarighet med ribosiklib er Legemiddelverket enig med Novartis i at både gamma- og weibullfordelinger også gir plausible kurvetilpasninger til studiedata.. Legemiddelverket har ikke grunnlag til å hevde at en av kurvetilpasningene er mer plausibel enn de andre, men valgte weibullfordelingen i Legemiddelverkets scenario for å undersøke betydningen av denne parametriseringen på resultatene. Fra preparatomtalen for ribosiklib står det at behandlingen bør pågå så lenge pasienten har klinisk nytte av behandlingen, eller til det oppstår uakseptabel toksisitet. Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med mener at pasienter som ikke har nytte av behandling med ribosiklib i praksis vil ha progrediert. Forskjellen mellom behandlingsvarighet og tid til progresjon antas derfor å i stor grad være relatert til bivirkninger. Antagelsen om at pasienter, som avslutter behandling med ribosiklib før progresjon på grunn av bivirkninger, fortsetter med letrozol monoterapi frem til progresjon ble støttet av kliniske eksperter.

Legemiddelverket mener det er en styrke at doseringen av ribosiklib i modellen er basert på data fra MONALEESA-2. Videre mener Legemiddelverket at antagelsen om at doseringen av ribosiklib har stabilisert seg ved 16 måneder er plausibel.

Ribosiklib er ennå ikke tatt i bruk i norsk klinisk praksis og erfaringen rundt dosering og behandlingsvarighet er begrenset. Legemiddelverket vurderer likevel at bruk av ribosiklib i den kliniske studien og den helseøkonomiske modellen gjenspeiler forventet anvendelse i klinisk praksis og er i henhold til preparatomtalen.

## **3.3 KOMPARATOR**

### **Norsk klinisk praksis**

Det henvises til kapittel 1.4.3 for valg av letrozol som komparator.

Letrozol administreres som anbefalt i preparatomtalen med en dose på 2,5 mg daglig. Letrozol skal tas peroralt én gang daglig som kontinuerlig behandling.

### **Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)**

Dosering av letrozol i MONALEESA-2 studien er i samsvar med anbefalinger i preparatomtalen og klinisk praksis. Pasientene i komparatorarmen fikk ikke bytte fra placebo til ribosiklib i løpet av studien eller etter sykdomsprogresjon.

### **Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)**

I modellen antas det at alle pasienter som får letrozol står på behandling frem til progresjon, i henhold til preparatomtale. I den kliniske studien var det 2,1 % av pasientene som avsluttet behandlingen på grunn av bivirkninger. Dosereduksjon var ikke tillatt for letrozol.

### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket vurderer at letrozol brukes i henhold til preparatomtalen og at data fra den kliniske studien, som også er brukt i modellen, er representative for norsk klinisk praksis med tanke på at det var en 100 % doseintensitet og lav seponeringsrate i MONALEESA-2

## 3.4 UTFALLSMÅL

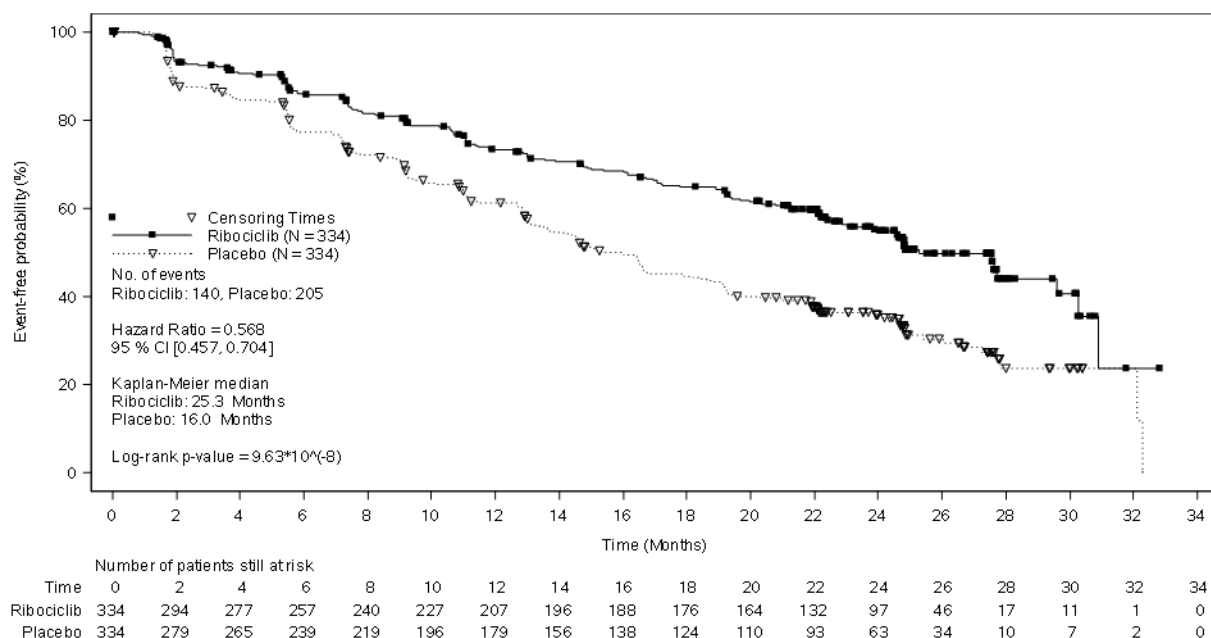
### 3.4.1 Effekt

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

Primært endepunkt i studien (progresjonsfri overlevelse vurdert lokalt i henhold til RECIST v1.1) ble nådd ved interimanalyse i januar 2016 (HR [95% KI]: 0.568 (0.457, 0.704)). På dette tidspunktet var median PFS (95% CI) 14,7 måneder (13,0, 16,5) i letrozolarmen, mens medianen ennå ikke var nådd i ribosiklibarmen.

Ved oppdatering av PFS-data i januar 2017 (cut-off 2. januar 2017) var median PFS 25,3 måneder (95 % KI: 23,0, - 30,3) for pasienter i ribosiklibarmen, sammenlignet med 16,0 måneder (95 % KI: 13,4, 18,2) for pasienter i letrozolarmen (8). 54,7 % av pasientene som fikk ribosiklib pluss letrozol ble vurdert å være progresjonsfrie ved 24 måneder sammenlignet med 35,9 % i gruppen som fikk placebo pluss letrozol.

Figur 3: Kaplan-Meierkurve for PFS i studie MONALEESA 2 (Cut off januar 2017).



### Resultater totaloverlevelse og andre sekundære utfallsmål

Sekundære endepunkter i studien var totaloverlevelse (OS), klinisk nytterate (CBR) og total responsrate (ORR). Resultatene presenteres i Tabell 4. Det var ingen statistisk signifikant forskjell i totaloverlevelse (OS) mellom gruppen som fikk ribosiklib pluss letrozol sammenlignet med gruppen som fikk placebo pluss

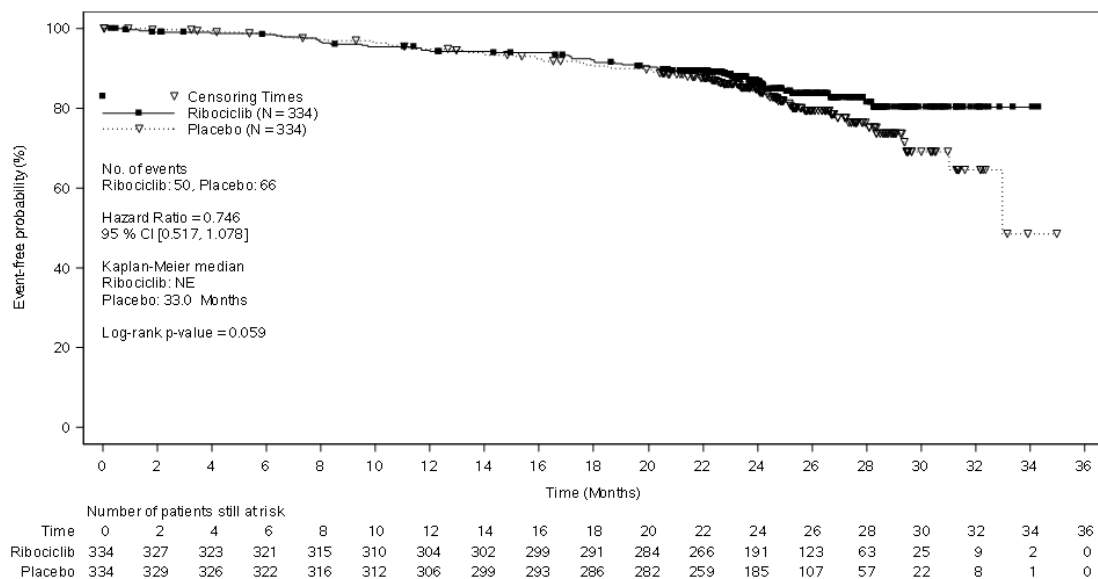


letrozol (HR 0,746 [95 % KI: 0,517, 1,078]). Kaplan-Meier kurven viste imidlertid en trend i favør av ribosiklib. Se Figur 4. OS-data er fortsatt umodne og det er foreløpig ikke mulig å sikkert vurdere effekten på totaloverlevelse.

Tabell 4: MONALEESA-2 effektresultater (ORR, CBR) basert på utprøvers evaluering (2. januar 2017 cut-off)

Analyse	Ribosiklib + letrozol	Placebo + letrozol	p-verdi
<b>Analyse</b>	<b>Ribosiklib + letrozol</b>	<b>Placebo + letrozol</b>	<b>p-verdi</b>
<b>Full analyse</b>	<b>N=334</b>	<b>N=334</b>	
<b>Total responsrate</b>	42,5 % (95 % KI 37,2 - 47,8)	28,7 % (95 % KI 23,9 - 33,6)	$9,18 \times 10^{-5}$
<b>Klinisk nytterate</b>	79,9 % (95 % KI 75,6 - 84,2)	73,1 % (95 % KI 68,3 - 77,8)	0,018
<b>Total responsrate</b>	54,5 % (95 % KI 48,4 - 60,6)	38,8 % (95 % KI 32,7 - 44,9)	$2,54 \times 10^{-4}$

Figur 4: Kaplan-Meierkurve for OS i studie MONALEESA 2 (Cut off januar 2017).



En serie forhåndsspesifiserte subgruppeanalyser på PFS ble utført basert på prognostiske faktorer og baseline karakteristikk for å undersøke intern konsistens av behandlingseffekt. Det ble observert en reduksjon i risiko for sykdomsprogresjon eller død i favør av ribosiklib i alle individuelle pasientundergrupper av alder, etnisitet, tidligere adjuvant eller neoadjuvant kjemoterapi eller hormonbehandlinger, lever og/eller lungeinvolvering samt metastatisk sykdom begrenset til skjelett.

#### Innsendt helseøkonomisk modell

Pasientdata fra MONALEESA-2 er benyttet i utforming av overlevelseskurvene. De to hovedutfallsmålene i studien var progresjonsfri overlevelse (PFS) og totaloverlevelse (OS). PFS og OS er hentet fra

oppdateringen av studiedata i januar 2017, hvor median oppfølgingstid var 26,4 måneder. Ulike parametriske funksjoner ble vurdert for å estimere PFS og OS ut over studieperioden og for hele tidshorisonten i modellen. Valg av parametriske funksjon er basert på testing av antakelse om proporsjonal hasard (PH), goodness-of-fit tests (Akaike Information Criterion, AIC og the Bayesian Information Criterion, BIC) samt visuell inspeksjon av Kaplan Meier (KM) data. Ekstern validering mot kliniske studier med lenger oppfølgingstid og uttalelse fra klinisk ekspert ble utført.

### Progresjonsfri overlevelse (PFS)

Novartis baserer sin parametrisering av PFS på antakelsen om at proporsjonal hasard ikke holder. Dette begrunnes med at log-kumulative hasard plot krysser hverandre. Som en konsekvens av dette ble det valgt å gjøre en uavhengig tilpasning av funksjon til hver studiearm. Testing av AIC og BIC for de ulike overlevelsedsdistribusjonene avdekket kun små forskjeller. Sannsynlighet for progresjonsfri overlevelse ved ulike tider og med ulike funksjoner er vist i Tabell 5.

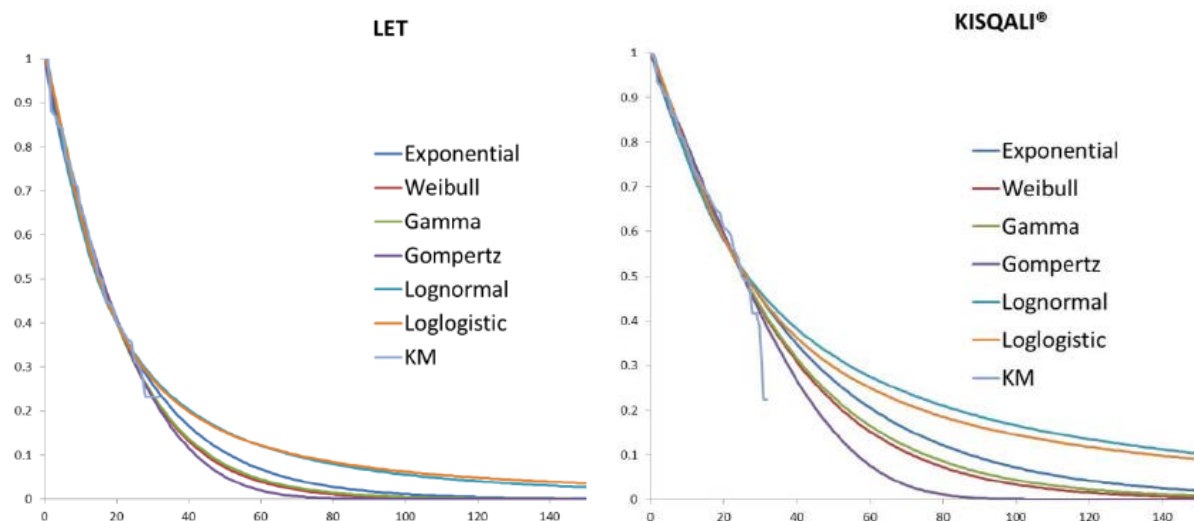
Tabell 5: Sannsynlighet for progresjonsfri overlevelse ved ulike tider og parametriske funksjoner

Distribution	LET				KISQALI®+LET			
	5-year rate (%)	10-year rate (%)	Median* (months)	Mean* (months)	5-year rate (%)	10-year rate (%)	Median* (months)	Mean* (months)
<b>Exponential</b>	<b>6.79</b>	<b>0.46</b>	<b>14</b>	<b>22.32</b>	<b>20.54</b>	<b>4.22</b>	<b>25</b>	<b>37.91</b>
Weibull	3.93	0.07	15	20.64	15.26	1.50	24	33.05
Gamma	4.53	0.15	15	20.98	16.55	2.22	24	34.27
Gompertz	1.97	0.00	15	19.67	7.64	0.00	26	28.39
Lognormal	12.19	4.07	14	29.92	27.56	13.48	25	60.47
Log-logistic	8.70	1.61	14	32.99	24.95	11.73	24	57.89

\*Median and mean survival is calculated numerically from the economic model with a 40 year time-horizon, base case selection in bold

Den globale KISQALI® modellen ble validert av en amerikansk klinisk ekspert som har erfaring med CDK4/6 hemmere. Vedkommende oppgav at plausible PFS-rater ved 5 og 10 år ville være henholdsvis på 8-10 % og 1-2 % ved behandling med letrozol som monoterapi, og at tillegg av en CDK4/6 hemmer ville kunne bidra til en dobling av denne raten (16-20 % og 2-4 % ved henholdsvis 5 og 10 år). Basert på dette, og med støtte i andre publiserte studier på lignende populasjoner hvor PFS-data for letrozol er rapportert(9-11), vurderte Novartis at den eksponensielle funksjonen var den mest egnede for begge armer. Se Figur 5 nedenfor.

Figur 5: Ekstrapolering av progresjonsfri overlevelse ved hjelp av parametriske overlevelsesfunksjoner



### Totaloverlevelse (OS)

Dataene på totaloverlevelse (OS) fra MONALEESA-2 var fortsatt umodne ved siste tilgjengelige rapportering (januar 2017 ved 26,4 måneders median oppfølging), og det var vanskelig å vurdere om PH-antakelsen er brutt. Kurvetilpasning ble derfor gjort separat i de to armene. Funksjonene som passet best til dataene var Gompertz, Weibull, log-logistic, og Gamma. Forskjeller i AIC/BIC var minimale, noe som indikerer at alle funksjonene passer studiedataene like godt. Siden ingen av de nevnte utpekte seg spesielt ble valget av funksjon tatt på bakgrunn av uttalelser fra en klinisk ekspert som oppgav en plausibel overlevelse på 20-30 % ved 5 år og tilnærmet ingen overlevende ved 20 år blant pasienter som får letrozol monoterapi. Disse spådommene støttes av data fra publikasjoner som rapporterer 1-års overlevelse for letrozol-monoterapi på 92-96 %, 2-års overlevelse på 78-85 %, 5-års overlevelse på 16,3-44 % og 10-års overlevelse på 6,4-12 %. Sannsynlighet for overlevelse ved ulike tider og med ulike funksjoner er vist i Tabell 6.

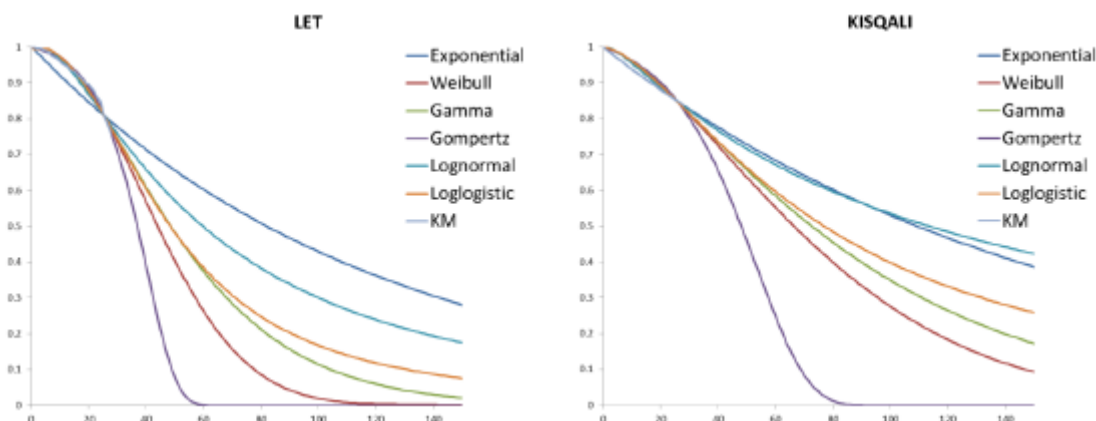
Tabell 6: Sannsynlighet for totaloverlevelse ved ulike tider og parametriske funksjoner

Distribution	LET				KISQALI®+LET			
	5-year rate (%)	10-year rate (%)	Median* (months)	Mean* (months)	5-year rate (%)	10-year rate (%)	Median* (months)	Mean* (months)
Exponential	60.26	36.23	81	116.17	68.80	47.03	109	151.16
Weibull	26.46	0.47	43	46.69	55.62	18.46	66	76.84
Gamma	37.43	5.98	48	56.15	58.92	26.67	72	91.46
Gompertz	6.83	0.46	36	37.74	24.98	4.25	47	52.36
Lognormal	49.81	23.93	59	92.81	67.41	48.60	113	182.05
Log-logistic	38.56	11.91	48	67.44	60.07	33.42	77	123.20

\*Median and mean survival is calculated numerically from the economic model with a 40 year time-horizon, base case distribution in bold

På bakgrunn av estimater fra klinisk ekspert og fra litteraturen ble weibullfunksjonen valgt i parameteriseringen av totaloverlevelse i begge armer i Novartis sin basecase. Kurvene presenteres i Figur 6.

Figur 6: Ekstrapolering av totaloverlevelse ved hjelp av parametriske overlevelsesfunksjoner



På bakgrunn av umodne data valgte imidlertid Novartis å anta at risikoen for død konvergerer mellom modellens to armer ved omtrent 6 år (5,8). Dette for at overlevelsen etter progresjon skulle være lik i begge armer (antakelse om at PFS-gevinst er overførbar til OS-gevinst). Ved å legge til grunn en antakelse om at behandlingseffekten opphører etter 5,8 år ble 5-årsoverlevelsen tilsvarende i begge armer, mens 10-års overlevelsen for ribosiklib gikk ned fra 18% til 4%.

### Legemiddelverkets vurdering

Novartis testet antakelsen om proporsjonale hasarder for PFS og OS basert på visuell inspeksjon av log kumulativt hazard plot og konkluderte med at den ikke var oppfylt. Som en konsekvens av dette ble kurvetilpasning gjort individuelt i de to armene (modellparametre ble beregnet separat for ribosiklib- og letrozolarmen). Legemiddelverket anser dette som en grei tilnærming. Det manglet imidlertid en bekreftelse fra Schoenfeld residuals test. Det bemerkes også at den innsendte modellen ikke tillater tilpasning av ulike funksjoner for hver av armene (f.eks. Weibull i arm A og eksponensiell i arm B). Dette er en svakhet ettersom det begrenser fleksibiliteten i valg av funksjoner.

### Progresjonsfri overlevelse (PFS)

Novartis baserte modellen på parametriske funksjoner og klinisk plausibilitet og valgte eksponensiell distribusjon i begge studiearmene for PFS. I den åpne fase-III ALLIANCE-studien(11), vedlagt av Novartis, som evaluerte effekt av letrozol som førstelinje endokrin terapi med eller uten bevacizumab for behandling av postmenopausale kvinner med HR-positiv (og HER2-negativ hos de fleste) avansert brystkreft ble det rapportert en PFS på 15,6 måneder. Dette er svært nært resultatene fra MONALEESA-2 hvor PFS var 16 måneder i letrozolarmen. PFS-dataene i ALLIANCE var modne (138 hendelser / 170 pasienter i letrozolarmen) og viste en 5-årsrate for PFS på rundt 10 %. Dette er i samsvar med de eksponentielle prognosene fra MONALEESA-2 på 6,79%.

Anvendelsen av den eksponensielle funksjonen i ribosiklibarmen resulterer i 5-års PFS-frekvens på 20,54%. Den inkrementelle median gevinsten på 11 måneder oppnådd fra modellen er altså tilnærmet lik medianen på 9,3 måneder oppnådd i studien med denne tilnærmingen.

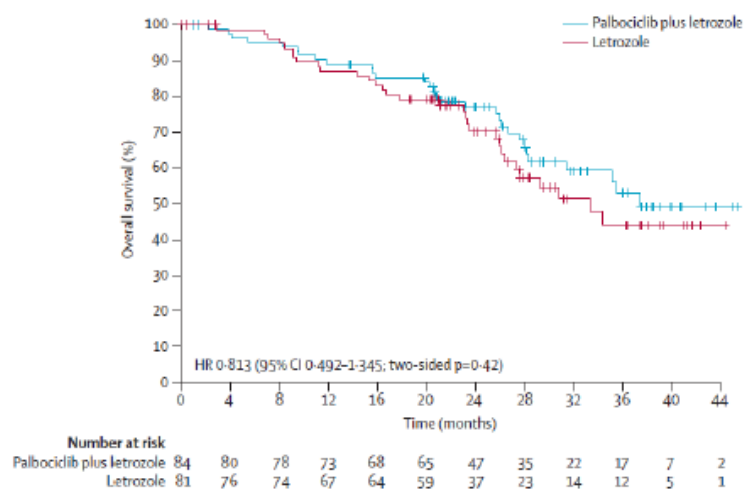
*Legemiddelverket godtar bruk av eksponensiell funksjon for PFS i begge armer.*

#### Totaloverlevelse (OS)

Novartis sitt valg av Weibullfunksjonen for letrozolarmen virker rimelig. Med høyst umodne OS-data, må uttalelser fra kliniske eksperter og tilgjengelig litteratur tillegges vekt i vurderingen av parametrisk funksjon. Novartis har gjort et systematisk litteratursøk, og ALLIANCE-studien(11) ble valgt som referanse for valg av funksjon fordi studiepopulasjonen i denne studien i størst grad samsvarer med populasjonen i MONALEESA-2. Legemiddelverket er enig i denne vurderingen. I ALLIANCE-studien var 4- og 5-års overlevelse henholdsvis 44 % og 29 % for letrozolkohorten. Dette samsvarer godt med overlevelseshastighetene Weibull-funksjonen modellerer for letrozolarmen i MONALEESA-2 på henholdsvis 43 % og 26 % ved 4 og 5 år.

Som nevnt ovenfor tillater ikke modellen å tilpasse en annen funksjon for ribosiklibarmen. Den resulterende overlevelsen fra Weibull-ekstrapoleringen var henholdsvis 55,62% og 18,46% ved 5 og 10 år, tilsvarende en inkrementell gevinst på henholdsvis 29,16%- og 17,99%-poeng i forhold til letrozolarmen. Legemiddelverket mener at studiedataene, gitt den korte oppfølgingstiden og få registrerte hendelser, er for usikre til å anta en gevinst av denne størrelsen (53 % over 40 år). I Figur 6 ser man at overlevelseshastighetene overlapper mesteparten av oppfølgingstiden. I måned 28 skilles kurvene. På dette tidspunktet er kun 19 % av pasientene i ribosiklibarmen og 17 % i letrozolarmen fortsatt inkludert i modellen. Etter måned 28 er det ikke observert ytterligere hendelser i ribosiklib + letrozol-armen (dvs. gjenværende pasienter er sensurert), og det visuelle fallet i overlevelse ved 33 måneder er drevet av 1 død i letrozolarmen. Et annet argument for å ikke godta denne modelleringen er resultater fra PALOMA-1 studien(12) hvor palbosiklib, en annen CDK4/6-hemmer, ble studert i en tilnærmet lik pasientpopulasjon for samme indikasjon. I PALOMA-1 var median OS 37,5 måneder for palbociclib pluss letrozol versus 33,3 måneder for letrozol alene, en gevinst på 13%. Se Figur 7.

Figur 7: Totaloverlevelse i PALOMA-1 (Fase II studie av palbosiklib + letrozol versus letrozol monoterapi)



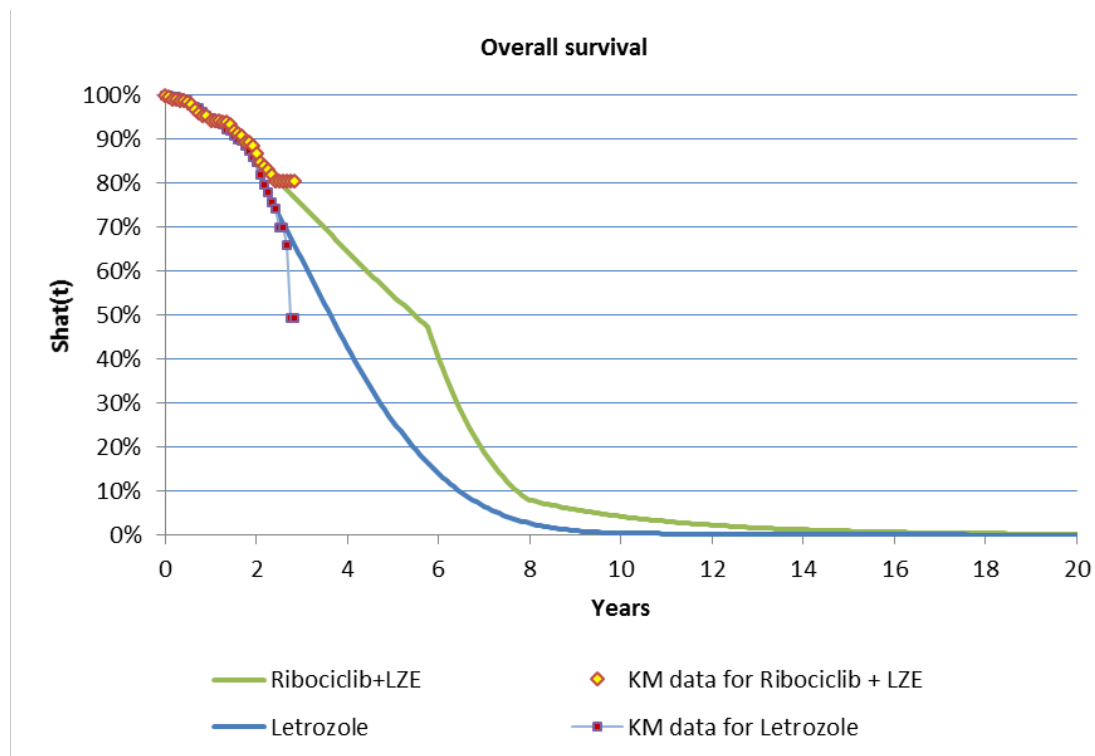
På bakgrunn av argumentene over velger Legemiddelverket å bruke KM-data fra MONALEESA-2 med en Weibull hale som begynner på 28 måneder i egen analyse. Dette gjelder for begge armene i analysen.

Novartis anerkjenner at ekstrapolering av totaloverlevelse over 20 år, basert på foreliggende studiedata, medfører stor usikkerhet. Derfor ble det foreslått et avbruddspunkt for behandlingseffekt på 5,8 år, hvoretter dødelighet i begge armer forblir den samme. Dette innebærer i hovedsak at bare inkrementell PFS gevinst antas å bli overført til OS-gevinst. Bruken av avskjæringspunkt for behandlingseffekt resulterer i en visuell knekk i Weibulls parametriske kurven av ribosiklibarmen, Figur 8. Ved å legge inn antakelsen om lik dødelighet i begge armer fra punktet 5,8 år overstiger ikke OS-gevinsten lenger PFS-gevinsten. Se Tabell 7. Dette bekrefter at bare PFS driver OS-gevinsten i modellen. Dette er en konservativ antagelse, men akseptabelt med tanke på de umodne OS-dataene. Legemiddelverkets analyse er presentert i Figur 8.

Tabell 7: Gjennomsnitt OS og PFS hentet fra den økonomiske modellen med 40 års tidshorisont

	Utfall (måneder)	LET	KISQALI+LET	Forskjell (måneder)	% Forskjell
<b>Weibull funksjon</b>	Gjennomsnitt OS	46.4	76.1	29.7	64%
<b>KM+Weibull hale</b>	Gjennomsnitt OS	46.2	75.5	29.3	63%
<b>KM+Weibull hale, 5,8-årig avbrudd</b>	Gjennomsnitt OS	46.2	61.6	15.4	33%
<b>Exponential funksjon</b>	Gjennomsnitt PFS	22.3	37.8	15.5	70%

Figur 8: Legemiddelverkets hovedanalyse



Novartis begrunner valg av parametriske funksjoner for ekstrapoleringen av OS og PFS over modelltidshorisonten godt. Det finnes en rekke publiserte studier med lengre oppfølging, noe som gir en god ekstern validering for letrozolarmen. Legemiddelverket er enige med Novartis i at valget av eksponensiell funksjonen for PFS ekstrapoleringen i begge armer er mest plausibel gitt den kliniske oppfatningen og bevis fra litteraturen. Legemiddelverket aksepterer også valget av Weibull-funksjonen med behandlingseffektavbrudd ved 5,8 år for OS ekstrapoleringen. På grunn av OS dataenes umodenhet foretrekker Legemiddelverket imidlertid å bruke KM-data fra MONALEESA-2 og parametriske hale med Weibullfunksjon som starter ved 28 måneder i egen hovedanalyse.

### 3.4.2 Bivirkninger

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

De fleste pasientene i MONALEESA-2, både i gruppen som fikk kombinasjonsbehandling med ribosiklib og letrozol og i gruppen som fikk letrozol som monoterapi, opplevde minst en bivirkning i løpet av studieperioden (henholdsvis 98,5 % og 97 %). Alvorlige bivirkninger (serious adverse events) forekom hos 71 pasienter (21,3 %) i ribosiklibarmen og 39 pasienter (11,8 %) i letrozolarmen. Andelen pasienter som avsluttet behandlingen fullstendig grunnet bivirkninger var 7,5 % i ribosiklibarmen sammenlignet med 2,1 % i letrozolarmen.

De vanligste bivirkningene av grad 3 eller 4 som forekom hos minst 5 % av pasientene i begge behandlingsgrupper var nøytropeni (forekom hos 59,3 % i ribosiklibarmen vs 0,9 % i letrozolarmen) og leukopeni (hhv. 21 % og 0,6 %). Det ble rapportert febril nøytropeni hos 5 pasienter som fikk ribosiklib. Graden av behandlingsavbrudd på grunn av nøytropeni var imidlertid lav (0,9 %).

Se Tabell 8 for oversikt over de vanligste bivirkningene i MONALEESA-2.

Tabell 8: Bivirkninger i MONALEESA-2 studien

Adverse event*	Kisqali® group (N=334)			Placebo group (N=330)†		
	Any grade	Grade 3	Grade 4	Any grade	Grade 3	Grade 4
Any adverse event	329 (98.5)	221 (66.2)	50 (15.0)	320 (97.0)	105 (31.8)	3 (0.9)
Neutropenia‡	248 (74.3)	166 (49.7)	32 (9.6)	17 (5.2)	3 (0.9)	0
Nausea	172 (51.5)	8 (2.4)	0	94 (28.5)	2 (0.6)	0
Infections	168 (50.3)	12 (3.6)	2 (0.6)	140 (42.4)	7 (2.1)	1 (0.3)
Fatigue	122 (36.5)	7 (2.1)	1 (0.3)	99 (30.0)	3 (0.9)	0
Diarrhea	117 (35.0)	4 (1.2)	0	73 (22.1)	3 (0.9)	0
Alopecia	111 (33.2)	NA	NA	51 (15.5)	NA	NA
Leukopenia	110 (32.9)	66 (19.8)	4 (1.2)	13 (3.9)	2 (0.6)	0
Vomiting	98 (29.3)	12 (3.6)	0	51 (15.5)	3 (0.9)	0
Arthralgia	91 (27.2)	2 (0.6)	1 (0.3)	95 (28.8)	3 (0.9)	0
Constipation	83 (24.9)	4 (1.2)	0	63 (19.1)	0	0
Headache	74 (22.2)	1 (0.3)	0	63 (19.1)	1 (0.3)	0
Hot flush	70 (21.0)	1 (0.3)	0	78 (23.6)	0	0
Back pain	66 (19.8)	7 (2.1)	0	58 (17.6)	1(0.3)	0
Cough	65 (19.5)	0	NA	59 (17.9)	0	NA
Anemia‡	62 (18.6)	3 (0.9)	1 (0.3)	15 (4.5)	4 (1.2)	0
Decrease appetite	62 (18.6)	5 (1.5)	0	50 (15.2)	1 (0.3)	0
Rash	57 (17.1)	2 (0.6)	0	26 (7.9)	0	0
Increased alanine amino-transferase	52 (15.6)	25 (7.5)	6 (1.8)	13 (3.9)	4 (1.2)	0
Increased aspartate amino-transferase	50 (15.0)	16 (4.8)	3 (0.9)	12 (3.6)	4 (1.2)	0

\*Listed are events that were reported in at least 15% of the patients in any group. One event of interest (hypertension) fell below the reporting threshold listed here. NA denotes not applicable, since grade 4 cough and grade 3 and 4 alopecia are not included in the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.03.† Four patients who were randomly assigned to the placebo group did not receive either placebo or letrozole. ‡ Neutropenia includes a decreased neutrophil count and granulocytopenia.

‡ This category includes both anemia and a decreased hemoglobin level. Source: Hortobagyi and colleagues (13).



### Innsendt modell

Alvorlige (grad 3 og 4) bivirkninger rapportert i MONALEESA-2 som antas å påvirke både kostnader og pasientenes livskvalitet er inkludert i modellen. Rater for bivirkningsrelaterte hendelser ved behandling med ribosiklib og letrozol som er inkludert i modellen er vist i Tabell 9: Bivirkninger inkludert i den helseøkonomiske modellen (kilde: Novartis). Tabell 9.

Tabell 9: Bivirkninger inkludert i den helseøkonomiske modellen (kilde: Novartis).

Adverse event	LET (%)	Ribosiklib®+LET (%)
Diarrohea	0.9	2.4
Fatigue	0.9	3.0
Infection	2.7	8.1
Nausea	0.6	2.4
Febrile neutropenia	0.0	1.2
Pulmonary embolism	0.3	1.2
Vomiting	0.9	3.6

### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er mer plausibelt at det er en større reduksjon i livskvalitet som følge av bivirkninger ved bruk av ribosiklib sammenlignet med letrozol på grunn av høyere frekvens av bivirkninger ved bruk av ribosiklib.

*Legemiddelverket godtar Novartis sin modellering, men inkluderer redusert livskvalitet som følge av bivirkninger i sitt scenario..*

### 3.4.3 Helsenytt/helsetap

#### Innsendt dokumentasjon

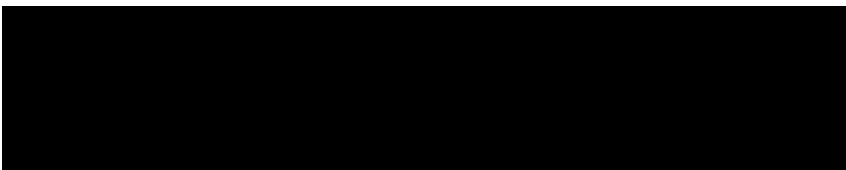
Helserelatert livskvalitet til pasientpopulasjonen i MONALEESA-2 ble målt med EQ-5D-5L.

#### Innsendt modell

Verdsetting av nyttevekter er basert på befolkningens preferanser ved bruk av de engelske tariffene publisert av Devlin et al (14). Modellen åpner også opp for å bruke andre kilder til nyttevekter basert på andre generiske måleinstrumenter og annen metodikk. Novartis har sendt inn en studie av Ko et al (15), som viser at helserelatert livskvalitet hos langtidsoverlevende med brystkreft kan bedre seg over tid. Redusert livskvalitet som følge av bivirkninger av behandling med ribosiklib og letrozol er basert på en studie av Hudgens et al (16).

I hovedanalysen har Novartis benyttet livskvalitetsvekter basert på EQ-5D-5L data fra MONALEESA-2. Livskvalitetsvektene i de ulike stadiene i modellen er vist i Tabell 10.

Tabell 10: Nyttvekter anvendt i modellen.



I helsestadiet PFS benyttes forskjellige livskvalitetsvekter for pasienter avhengig av respons på behandling. Respons på behandling er definert ved objektiv responsrate (ORR), og er basert på pasienter som oppnådde komplett og partiell respons i MONALEESA-2. ORR fra MONALEESA-2 var 42,5 % og 28,7 % for pasienter som fikk henholdsvis ribosiklib og letrozol.

Novartis viser til en studie fra Ko et al., som rapporterer at livskvaliteten hos langtidsoverlevende med brystkreft øker over tid (17). Basert på dette antas det i modellen at livskvaliteten hos pasienter som har levd mer enn 5 år med progrediert sykdom endrer seg til tilsvarende livskvalitetsvekt som pasienter med stabil sykdom. Stabil sykdom i modellen er definert som pasienter som ikke oppnår komplett eller partiell respons i helsetilstanden PF.

Reduksjon i livskvalitet som følge av bivirkninger, basert på studien til Hudgens et al (18), er vist i Tabell 11.

Tabell 11: Reduksjon i helserelatert livskvalitet som følge av bivirkninger

Adverse event	Disutility
Diarrhoea	-0.006
Fatigue	-0.029
Infection	-0.050
Nausea	-0.021
Febrile neutropenia	-0.012
Pulmonary embolism	-0.050
Vomiting	-0.050

Redusert livskvalitet i forbindelse med bivirkninger er ikke inkludert i hovedanalysen. Novartis begrunner dette med at denne effekten er fanget opp av de pasientrapporterte målingene gjort med EQ-5D 5L. Novartis mener at en ytterligere reduksjon i livskvalitetsvekter på grunn av bivirkninger dermed vil kunne føre til en dobbelttelling av hvordan bivirkningene påvirker helserelatert livskvalitet. Modellen kan imidlertid endres slik at man tar hensyn til effekten av bivirkninger på pasientenes helserelaterte livskvalitet.

### **Legemiddelverkets vurdering**

Legemiddelverket mener det er en styrke at livskvalitetsdata i modellen er hentet fra samme kilde (MONALEESA-2) som også ligger til grunn for klinisk effekt av ribosiklib og letrozol. Anvendt måleinstrument og verdsetting av livskvalitetsvekter er også i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer. Det finnes imidlertid to versjoner av EQ-5D henholdsvis 5L og 3L. Helserelatert livskvalitet målt ved EQ-5D 5L kan gi vesentlige forskjellige livskvalitetsvekter enn målinger gjort ved EQ-5D 3L, som per i dag er den anbefalte versjonen i retningslinjer fra National Institute for Health and Care Excellence (NICE) i England (19). Legemiddelverket etterspurte derfor livskvalitetsvekter hvor resultatene fra EQ-5D 5L er konvertert til EQ-5D 3L for bruk i sensitivitetsanalyser.

Legemiddelverket er skeptisk til antagelsen i modellen om at livskvaliteten hos pasienter med progrediert sykdom øker til samme nivå som pasienter med stabil sykdom etter 5 år. Antagelsen er basert på en enkelt studie fra 2003, og det er ikke gjort litteratursøk for å identifisere eventuelt andre studier som undersøker denne problemstillingen. Endring av denne antagelsen påvirker imidlertid resultatene av analysen i liten grad, og Legemiddelverket har derfor ikke vurdert intern eller ekstern validitet av studien til Ko et al.

Legemiddelverket er uenig i at effekten av bivirkninger på helserelatert livskvalitet er fullstendig fanget opp i studiedata målt ved EQ-5D, og at en videre reduksjon i livskvalitet som følge av bivirkninger dermed vil føre til dobbelttelling av effekten av bivirkninger på helserelatert livskvalitet. I modellen antas det lik livskvalitetsvekt i PF-stadiet for ribosiklib og letrozol. Siden det er observert hyppigere frekvens av bivirkninger for pasienter som får ribosiklib sammenlignet med letrozol vil det være rimelig å anta at livskvalitetsvekten for pasienter som får ribosiklib også vil være noe lavere enn for pasienter som får letrozol. I modellen er det mulig å ta hensyn til effekten av bivirkninger på helserelatert livskvalitet ved å tillegge hver bivirkningshendelse en liten reduksjon i livskvalitet. Resultatene fra den helseøkonomiske analysen endres imidlertid i ubetydelig grad dersom man inkluderer redusert livskvalitet forbundet med bivirkninger i modellen. Legemiddelverket har derfor ikke vurdert studien til Hudgens et al som ligger til grunn for reduksjon i livskvalitet som følge av bivirkninger.

*Legemiddelverket godtar de innsendte livskvalitetsvektene.*

## 4 ØKONOMISK ANALYSE

---

I den helseøkonomiske analysen sammenlignes ribosiklib i kombinasjon med letrozol med letrozol monoterapi i førstelinjebehandling for postmenopausale kvinner med HR-positiv/HER2-negativ metastatisk brystkreft i Norge. Den helseøkonomiske analysen er en kostnad-per-QALY analyse (CUA) som beregner merkostnaden i forhold til helsegevinsten ved å bruke ribosiklib i kombinasjon med letrozol sammenlignet med letrozol monoterapi.

Novartis har utført et litteratursøk for å identifisere publiserte helseøkonomiske analyser av førstelinjebehandling ved avansert brystkreft. Det ble identifisert 21 relevante studier, men ingen av disse omhandlet behandling med ribosiklib. Litteratursøket avdekket imidlertid at bruk av «partitioned survival» modeller<sup>5</sup> (AUC) var den mest vanlige modelltypen og at letrozol trolig er et kostnadseffektivt alternativ sammenlignet med tamoxifen.

Novartis har også levert en kostnadsminimeringsanalyse basert på med indirekte sammenligninger av ribosiklib mot palbosiklib. Palbosiklib er en CDK4/6 hemmer med tilsvarende indikasjon som ribosiklib. De indirekte sammenligningene er gjort med tre forskjellige metoder<sup>6</sup>, som alle tyder på at ribosiklib og palbosiklib er sammenlignbare med hensyn på effekt og sikkerhet ved behandling av postmenopausale kvinner med HR-positiv, HER2-negativ metastatisk brystkreft. Dette støttes også av kliniske eksperter. Legemiddelverkets vurdering av de indirekte sammenligningene ligger i appendiks 2. Siden komparator i den helseøkonomiske analysen er letrozol vil ikke resultatene fra de indirekte sammenligningene eller kostnadsminimeringsanalysen brukes videre i denne metodevurderingen.

### 4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

#### Modellbeskrivelse

Den helseøkonomiske analysen er en AUC modell som modellerer en kohort av pasienter gjennom de tre stadiene:

- Progresjonsfri (PFS)
- Progrediert sykdom (PD)
- Død

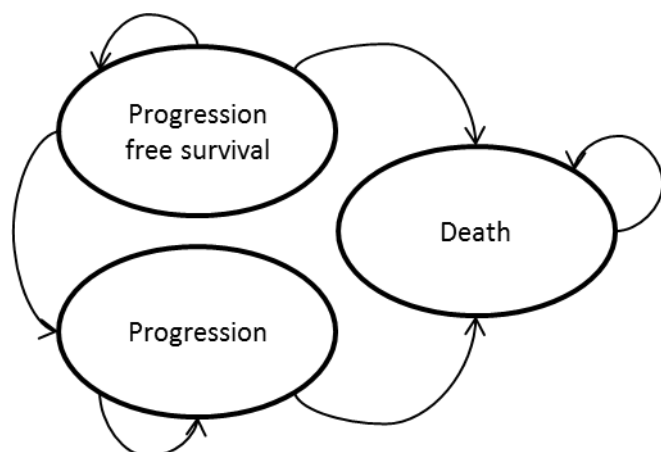
I modellen starter alle pasientene i PFS-stadiet. I hver syklus kan pasientene enten forbli i PFS stadiet, eller gå over til et verre stadium (PD eller død). Død er modellert som et absorberende stadium. Modellstrukturen er vist i Figur 9.

---

<sup>5</sup> Omtales ofte som areal-under-kurven (AUC) modeller.

<sup>6</sup> Indirect treatment comparison (ITC), mixed treatment comparison (MTC), Match-adjusted indirect comparison (MAIC).

Figur 9: Modellstruktur



Andelen av pasienter i de forskjellige stadiene til en hver tid er beregnet ved hjelp av parametriserte PFS og OS kurver, som vist i kapittel 3.4.1. Kostnader og helseeffekter (nyttevekter) er tilordnet separat til hvert helsestadium, og kostnader og nytte summeres for henholdsvis ribosiklib og letrozol for den angitte tidshorisonten. For å ta hensyn til at pasienter kan avslutte behandling før progresjon, er behandlingsvarighet modellert uavhengig av PFS. Modellen opererer med en sykluslengde på en måned hvor tidspunkt for hendelser er antatt å inntreffe halvveis ut i hver syklus<sup>7</sup>.

### Legemiddelverkets vurdering

Litteratursøket avdekket at AUC modeller er mye brukt som beslutningsgrunnlag til å vurdere kostnadseffektiviteten av behandlinger for metastatisk brystkreft. Dette gjelder både internasjonalt og i tidligere metodevurderinger gjort av Legemiddelverket. Modellen er basert på en tidligere innsendt modell til National Institute for Health and Care Excellence (NICE) i forbindelse med vurderingen av everolimus til behandling av avansert HR-positiv/HER2-negativ brystkreft i England (20).

Modellen er godt beskrevet i søknaden, og implementeringen av modellen i Excel er både transparent og oversiktlig. Viktige forutsetninger i modellen er også enkle å endre. Legemiddelverket mener det er en stor fordel at det tilrettelegges for å kunne endre sentrale forutsetninger i modellen, og også muligheten til å velge forskjellige parametriseringer. Det er imidlertid en svakhet i modellen at man ikke kan velge forskjellig parametrisering for ribosiklib og letrozol.

*Legemiddelverket godtar den innsendte modellen.*

---

<sup>7</sup> Half-cycle correction

#### 4.1.1 Analyseperspektiv

Den helseøkonomiske analysen er gjort i et begrenset samfunnsperspektiv der indirekte kostnader forbundet med produksjonsvirkninger er utelatt. Det er brukt en årlig diskonteringsrate på 4 % for kostnader og helsenytte. Tidsperspektivet i analysen er satt til 20 år.

#### Legemiddelverkets vurdering

I modellen er svært få av pasientene som får ribosiklib i live etter 20 år. Av pasientene som får letrozol er andelen pasienter som fortsatt er i live etter 20 år tilnærmet lik null. Tidshorisonten som er brukt i modellen fanger derfor opp alle viktige forskjeller i kostnader og helseeffekter mellom behandlingsalternativene. En lengre tidshorisont vil ikke påvirke resultatene i betydelig grad.

Bruken av et begrenset samfunnsperspektiv og de anvendte diskonteringsratene er i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer.

*Legemiddelverket godtar analyseperspektivet.*

#### 4.1.2 Kostnader (input data)

Den helseøkonomiske analysen inkluderer direkte kostnader i form av legemiddelkostnader, kostnader ved administrasjon av legemidler etter progresjon, kostnader ved behandling av bivirkninger, kostnader relatert til oppfølging av pasienter, kostnader forbundet med konsultasjoner i helsetjenesten samt kostnader i livets slutfase. Kostnadene er i 2017-priser. Indirekte kostnader er ikke inkludert i analysen.

#### Innsendt dokumentasjon

##### *Legemiddelkostnader:*

I hovedanalysen til Novartis er legemiddelprisene basert på apotekenes maksimale utsalgspris (AUP) uten merverdiavgift, som vist i Tabell 12. Legemiddelkostnadene ved bruk av ribosiklib er i tillegg avhengig av behandlingsvarigheten og dosejusteringen som beskrevet i kap. 3.2.

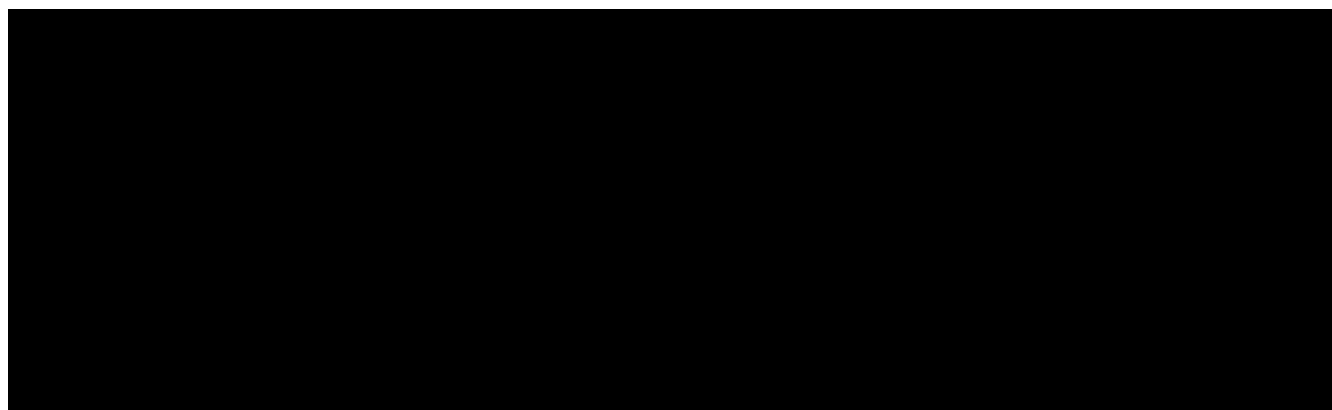
*Tabell 12: Legemiddelpriser (AUP eks mva) for ribosiklib og letrozol.*

Therapy	Recommended posology	Daily dose	Monthly dose	Pack size	Strength	Pack price	Monthly cost
KISQALI®	Daily dose of 600/400/200 mg (3 weeks on and 1 week off) in 28 day cycles until progression	600 mg	13 697 mg = (600 mg*365.25/12*28*21)	63	200 mg	42 498.6 <sup>†</sup>	46 198
		400 mg	9 131 mg = (400 mg *365.25/12*28*21)	42	200 mg	28 343.6 <sup>†</sup>	30 799
		200 mg	4 566 mg = (200 mg *365.25/12*28)*21)	21	200 mg	14 189.2 <sup>†</sup>	15 399
LET	Daily dose of 2.5 mg until progression	2.5 mg	76 mg = (2.5 mg *365.25/12)	100	2.5 mg	887.2 <sup>‡</sup>	270
LET	Daily dose of 2.5 mg until progression	2.5 mg	76 mg = (2.5 mg *365.25/12)	30	2.5 mg	305.36 <sup>‡</sup>	310

<sup>†</sup>Novartis, pharmacy retail price excluding value added tax (VAT). <sup>‡</sup>Trinipris excluding VAT, it is assumed that an even split between the two pack sizes are used in the analysis, [www.slv.se](http://www.slv.se)

I forbindelse med LIS anbudet for onkologi 2018, har Novartis tilbudt en konfidensiell anbudspris (LIS AUP) for ribosiklib. Novartis har derfor også presentert resultatene fra den helseøkonomiske analysen der prisen for ribosiklib er basert på LIS AUP (eks mva). Prisen for ribosiklib med rabatt er vist i Tabell 13, og tilsvarer en prisreduksjon på [REDACTED]

Tabell 13: Legemiddelpris (LIS AUP eks mva) for ribosiklib.



#### *Legemiddelkostnader etter progresjon:*

Legemiddelkostnader for 2. og 3. linjebehandling er delt mellom hormonterapi og kjemoterapi. Basert på Legemiddelverkets metodevurdering av everolimus for avansert brystkreft (21) er det antatt at 35 % av pasientene får hormonterapi og 65 % får kjemoterapi i 2. linje. I 3. linje antas det at 24,5 % får hormonterapi, 45,5 % får kjemoterapi og at 30 % av pasientene får palliativ behandling. Det antas lik behandling etter progresjon i begge behandlingsarmene. De totale kostnadene i 2. linje ble beregnet til 102 774 kr og 8134 kr for henholdsvis hormonterapi og kjemoterapi. Tilsvarende beregninger i 3. linje estimerte totale kostnader til 128 034 kr og 12 737 kr for henholdsvis hormonterapi og kjemoterapi.

#### *Administrasjonskostnader:*

Kostnader forbundet med administrering av legemidler etter progresjon, ble satt til 648 kr for injeksjoner og 1296 for infusjoner. Infusjonskostnadene var hentet fra Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase (22). Kostnader forbundet med injeksjoner ble antatt å være 50 % av infusjonskostnadene.

#### *Kostnader forbundet med bivirkninger:*

Bivirkninger som antas å påvirke både kostnader og livskvalitet er inkludert i modellen, og er basert på alvorlige bivirkninger (grad 3 og 4) som er rapportert i MONALEESA-2. Det ble beregnet engangskostnader forbundet med behandling av bivirkningene som er vist i Tabell 9. Kostnadene ble beregnet med utgangspunkt i tidligere refusjonsrapporter fra Legemiddelverket, Helsedirektoratets regelverk om innsatsstyrt finansiering (ISF) og Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase.

#### *Kostnader forbundet med oppfølging av pasienter som får ribosiklib:*

I modellen beregnes det oppfølgingskostnader for pasienter som får ribosiklib. Det antas at disse kostnadene kun er relevante for det første året med behandling. For enkelthets skyld er kostnadene modellert som en engangskostnad i den første syklusen av modellen. De totale kostnadene beregnet til

2988 kr, og er relatert til å monitorere blodcellestatus, leverfunksjon, elektrokardiogram og serum elektrolytter.

*Helsetjenestekostnader:*

I modellen er det antatt kostnader for konsultasjoner og undersøkelser i helsetjenesten i stadiene PFS og PD. Kostnadene er antatt å være like i de to stadiene og er relatert til konsultasjoner hos onkolog og fastlege hvert kvartal, samt bruk av zoledronsyre til behandling av skjelettmetastaser hver 6. måned. Kostnadene er basert på metodevurderingen av everolimus, og er estimert å utgjøre 1179 kr per måned.

*Kostnader i livets slutfase:*

Kostnader i livets slutfase ble modellert som en engangskostnad i forbindelse med overgangen til stadiet 'død' i modellen. Kostnadene ble satt til 70 861 kr, og er basert på beregninger i Legemiddelverkets refusjonsrapport for abirateronacetat til behandling av metastaserende prostatakreft (23).

**Legemiddelverkets vurdering**

Av kostnadene som inngår i analysen er det kun endringer i legemiddelkostnadene som påvirker resultatene i betydelig grad. De andre kostnadselementene er derfor ikke grundig vurdert, men antas å være plausible for denne metodevurderingen. Når det gjelder legemiddelkostnadene er de, foruten prisen i seg selv, avhengig av behandlingsvarighet og dosering. Legemiddelverket mener det er en styrke i analysen at estimert behandlingsvarighet og dosering er hentet fra samme studie som data på den kliniske effekten. Det er derfor konsistens mellom legemiddelkostnadene som er beregnet i modellen og faktisk legemiddelbruk som ligger til grunn for klinisk effekt i MONALEESA-2.

*Legemiddelverket godtar kostnadene som er benyttet av Novartis i modellen.*

## 4.2 RESULTATER

### 4.2.1 Firmaets hovedanalyse

Resultatene fra hovedanalysen til Novartis, med legemiddelpriser basert på AUP uten merverdiavgift, er vist i Tabell 14.

*Tabell 14: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår når pris for ribosiklib er basert på AUP (eks mva)*

	Ribosiklib	Letrozol	Differanse
Totale kostnader	1 043 965	190 643	853 322
Totale QALYs	3,81	2,92	0,89
Totale leveår	4,64	3,59	1,05
Merkostnad per vunnet QALY	954 344		
Merkostnad per vunnet leveår	809 494		



I forbindelse med LIS anbudet for onkologi for 2018 har Novartis tilbudt en rabattert pris for ribosiklib. Resultatene av den helseøkonomiske analysen når prisen på ribosiklib er basert på LIS AUP for 2018 uten merverdiavgift, er vist i Tabell 15.

Tabell 15: : Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår når pris for ribosiklib er basert på LIS AUP (eks mva)

	Ribosiklib	Letrozol	Differanse
Totale kostnader	████████	190 643	████████
Totale QALYs	3,81	2,92	0,89
Totale leveår	4,64	3,59	1,05
Merkostnad per vunnet QALY		████████	
Merkostnad per vunnet leveår		████████	

#### 4.2.2 Legemiddelverkets analyse

Novartis har levert en ryddig og oversiktlig helseøkonomisk analyse med god argumentasjon for valg av viktige forutsetninger i modellen. Argumentasjonen er også understøttet av relevant dokumentasjon. For å undersøke usikkerhet i beslutningsgrunnlaget og hvor robuste resultatene av analysen til Novartis er, mener Legemiddelverket likevel det er behov for å gjøre et eget scenario med endringer i noen av forutsetningene som ligger til grunn. Legemiddelverkets scenario gir høyere kostnad per QALY enn hovedanalysen til Novartis, og er derfor et noe mer konservativt anslag. Legemiddelverket mener ikke nødvendigvis at dette scenariet er mer sannsynlig enn hovedanalysen til Novartis, men at dette også er et plausibelt scenario.

Basert på Legemiddelverkets vurderinger i kapitlene over har Legemiddelverket gjort et eget scenario med pris på ribosiklib basert LIS AUP uten merverdiavgift. Forutsetningene er som i hovedanalysen til Novartis bortsett fra følgende:

- Livskvalitetsvekter basert på konvertering av data fra EQ-5D 5L til EQ-5D 3L. Bruken av EQ-5D 3L er mest utbredt, og har vært standardversjonen av EQ-5D. Det er vist at det kan være betydelige forskjeller i livskvalitetsvekter avhengig av om 5L eller 3L versjonen benyttes. Konvertering av datasettet ble derfor etterspurt for at livskvalitetsvektene skal være mest mulig konsistente med livskvalitetsvekter brukt i andre metodevurderinger. Dette øker IKER i forhold til Novartis hovedanalyse med ca. 30 000 kr per QALY.
- Inklusjon av redusert livskvalitet som følge av bivirkninger. Legemiddelverket mener det er mer plausibelt at det er en større reduksjon i livskvalitet som følge av bivirkninger ved bruk av ribosiklib sammenlignet med letrozol på grunn av høyere frekvens av bivirkninger ved bruk av ribosiklib. Dette øker IKER i forhold til Novartis hovedanalyse med ca. 250 kr per QALY.
- Økt livskvalitet for pasienter som har hatt progrediert sykdom i over 5 år er utelatt.

Legemiddelverket mener denne antagelsen ikke er godt nok dokumentert da den kun er basert på en enkelt studie (Ko et al.) uten at det er gjort litteratursøk for å identifisere andre relevante studier. Dette øker IKER i forhold til Novartis hovedanalyse med ca. 7000 kr per QALY.

- Parametrisering av behandlingsvarighet og PFS er basert på weibullfordeling. Legemiddelverket vurderer at kurvetilpasning for behandlingsvarighet og PFS ved bruk av weibullfordelinger i stedet for eksponentialfordelinger også gir plausible estimater. Tilsvarende vurdering er gjort av National Institute for Health and Care Excellence (NICE) i England (24). Legemiddelverket mener det er vanskelig å foretrekke en av disse fremfor den andre og valgte derfor å undersøke hvordan dette påvirker resultatene. Dette øker IKER i forhold til Novartis hovedanalyse med ca. 74 000 kr per QALY.
- Fremskrivning av OS basert på Kaplan-Meier data og parametrisering med weibullfordeling. Som beskrevet i kap 3.4 mener Legemiddelverket denne tilnærmingen er å foretrekke ved modellering av totaloverlevelse. Dette øker IKER i forhold til Novartis hovedanalyse med ca. 5 000 kr per QALY.

Resultater fra Legemiddelverkets scenario med maks AUP og med LIS-AUP, når de ovennevnte forutsetninger endres samtidig, er vist i Tabell 16 og Tabell 17. Dette øker IKER i forhold til Novartis hovedanalyse medhenholdsvis ca. 275 000 kr per QALY og ca. [REDACTED] kr per QALY.

Tabell 16: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår når pris for ribosiklib er basert på AUP (eks mva)

	Ribosiklib	Letrozol	Differanse
Totale kostnader	1 100 398	193 618	906 780
Totale QALYs	3,36	2,62	0,74
Totale leveår	4,52	3,57	0,95
Merkostnad per vunnet QALY	1 230 126		
Merkostnad per vunnet leveår	959 667		

Tabell 17: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår når pris for ribosiklib er basert på LIS AUP (eks mva).

	Ribosiklib	Letrozol	Differanse
Totale kostnader	[REDACTED]	193 618	[REDACTED]
Totale QALYs	3,36	2,62	0,737
Totale leveår	4,52	3,57	0,950
Merkostnad per vunnet QALY	[REDACTED]		
Merkostnad per vunnet leveår	[REDACTED]		

### 4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Basert på Legemiddelverkets scenario, der prisen for ribosiklib er gitt ved maksimal AUP uten merverdiavgift, er det utført sensitivitets- og scenarioanalyser.

Enveis sensitivitetsanalyser indikerer at følgende parametere betyr mest for modellresultatene:

- Legemiddelkostnaden for ribosiklib. Effekten av prisendringer er vist i Figur 10.
- Livskvalitetsvekter i PFS-stadiet for respondere. Variasjon av livskvalitetsvekten med +/- 10% gir et intervall for IKER fra ca. 1 150 000 til ca. 1 320 000 kr per QALY.
- Livskvalitetsvekter i PFS-stadiet for ikke-respondere. Variasjon av livskvalitetsvekten med +/- 10% gir et intervall for IKER fra ca. 1 195 000 til ca. 1 270 000 kr per QALY.
- Diskonteringsrater for kostnad og effekt.

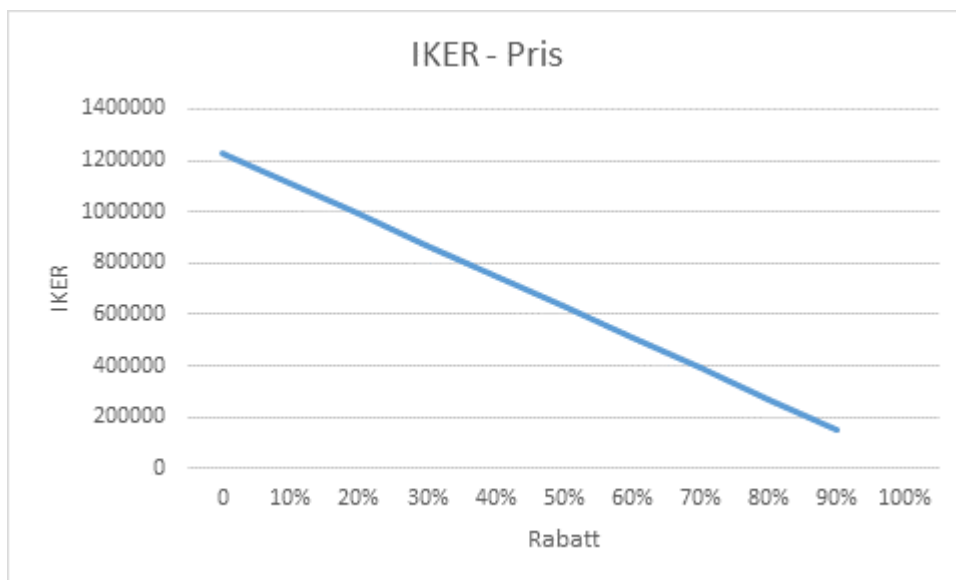
Øvrige parametre i modellen gjør ikke store utslag i modellresultatene. Prisen for ribosiklib samt anvendte diskonteringsrater er satt, og representerer derfor ikke usikkerhet i resultatene. Når det gjelder livskvalitetsvektene i PFS stadiet avhengig av respons er disse målt og verdsatt i henhold til retningslinjer. Dette representerer derfor ikke noen større usikkerhet i beslutningsgrunnlaget enn det som generelt er å forvente i kostnad-per QALY analyser.

Foreløpig er det kun dokumentert effekt av ribosiklib på progresjonsfri overlevelse. Det er sannsynlig at dette også vil gi bedre totaloverlevelse, men på grunn av umodne OS data er det stor usikkerhet knyttet til hvor stort effekten kan være på totaloverlevelse. Novartis har levert forskjellige metoder for å fremskrive dødelighet i modellen. Legemiddelverket har i scenarioanalyser undersøkt hvordan valg av parametriske funksjoner for å ekstrapolere dødelighet etter observerte Kaplan-Meier plot påvirker resultatene. IKER ved de forskjellige tilnærmingene er vist under:

- KM + Weibull fordeling: IKER = 1 230 000 kr/QALY (Legemiddelverkets scenario)
- KM + Gamma fordeling: IKER = 1 250 000 kr/QALY
- KM + Eksponential fordeling: IKER = 1 530 000 kr/QALY
- KM + Gompertz fordeling: IKER = 1 260 000 kr/QALY
- KM+ Log-normal fordeling: IKER = 980 000 kr/QALY
- KM + Log-logistisk fordeling: IKER = 1 000 000 kr/QALY

Novartis har i modellen antatt lik dødelighet hos pasienter som får ribosiklib og pasienter som får letrozol etter ca. 6 år. Legemiddelverket mener denne antagelsen begrenser usikkerheten i resultatene.

Figur 10: IKER ved forskjellige nivåer ift. Legemiddelpris (maks AUP eks MVA) fra Legemiddelverkets scenario.



### 4.3 LEGEMIDDELVERKET'S KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av ribosiklib står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir.

I Legemiddelverkets scenario er merkostnad for ribosiklib i kombinasjon med letrozol sammenlignet med letrozol monoterapi:

- 1 230 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpriser (maks AUP eks mva).
- ████████ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med en prisrabatt for ribosiklib (LIS AUP eks mva).

Basert på resultatene fra hovedanalysen til Novartis og Legemiddelverkets eget scenario, sett i forhold til sykdommens alvorlighetsgrad og usikkerhet i resultatene, mener Legemiddelverket at ribosiklib er en kostnadseffektiv behandling for postmenopausale kvinner med HR-positiv, HER2-negativ metastatisk brystkreft.

Konklusjonen forutsetter at prisen på ribosiklib er lik eller lavere enn dagens anbudspris (LIS AUP). Dersom prisen på ribosiklib øker i senere tilbud er ikke denne konklusjonen gyldig, og metodevurderingen bør da oppdateres med nye priser.

## 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.

Siden letrozol brukes som tilleggsbehandling til ribosiklib samtidig som det er behandlingsalternativet derom ribosiklib ikke anbefales for bruk, er kostnader ved bruk av letrozol for enkelthets skyld utelatt i budsjettberegningene, da disse kostnadene i stor grad vil utligne hverandre. Dersom ribosiklib ikke anbefales for bruk i sykehusene antas det at ingen pasienter får behandling med ribosiklib.

Budsjettberegningene vil derfor i denne metodevurderingen kun være avhengig av antall pasienter som får behandling med ribosiklib per år og kostnad per år for behandling med ribosiklib.

Novartis har levert en analyse av budsjettvirkninger med følgende antagelser:

- Prisen holder seg konstant på dagens prisnivå.
- Gjennomsnittlig dose per dag med ribosiklib<sup>8</sup> 481,1 mg i behandlingssyklusen (21 dager med behandling, 7 dager uten).
- Realistisk pasientgrunnlag som er aktuelle for behandling med ribosiklib per år anslått til 200-250 pasienter. Maksimalt antall pasienter aktuelle for behandling med ribosiklib er 425.
- Nye pasienter per kalenderår får i gjennomsnitt 6 måneders behandling med ribosiklib.
- Pasienter får i gjennomsnitt 10 måneders behandling per kalenderår (justert for frafall og etterlevelse av behandling).
- Årlig frafallsrate for pasienter i førstelinje på 35 % (først og fremst pga progresjon).
- Kun behandling i førstelinje er inkludert i budsjettkonsekvensene.

Legemiddelverket mener disse forutsetningene er plausible, men at antall pasienter som er aktuelle for behandling med ribosiklib er noe høyere. Dette på bakgrunn av tilbakemeldinger fra klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med, som antydte at 350-400 pasienter vil være aktuelle for behandling med ribosiklib i Norge per år. Budsjettberegningene er derfor basert på Novartis sine forutsetninger, men med pasientgrunnlaget anslått av norske klinikere.

---

<sup>8</sup> Som observert i MONALEESA-2.

## 5.1 ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING

I budsjettberegningene utført av Novartis ble det antatt at pasientgrunnlaget som vil være aktuelle for behandling med ribosiklib var 200-250 pasienter per år. På bakgrunn av dette ble det anslått 160 nye pasienter som vil behandles med ribosiklib i 2018 og antall nye pasienter vil øke vært år til 220 nye pasienter i 2022. Antall fullårspasienter med ribosiklib i 2022 ble da estimert å være 359 pasienter.

Innspill fra kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med antydnet imidlertid at sannsynligvis 350-400 pasienter vil være aktuelle for behandling med ribosiklib per år. På bakgrunn av dette har Legemiddelverket antatt 200 nye pasienter med ribosiklib i 2018, og at dette anslaget øker 50 pasienter per år til 400 nye pasienter i 2022. Utviklingen av antall fullårspasienter med ribosiklib er basert på de samme forutsetningene som brukt i budsjettberegningene til Novartis. Antall fullårspasienter som kan forventes å bli behandlet med ribosiklib i de første fem årene er presentert i Tabell 18. Detaljerte beregninger er vist i appendiks 1.

Tabell 18: Antall fullårspasienter som er forventet å bli behandlet med ribosiklib over den neste femårs-perioden – dersom legemidlet anbefales brukt.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Ribosiklib (Kisqali)	100	233	356	471	582

## 5.2 ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN

Årskostnader ved bruk av ribosiklib er beregnet med en gjennomsnittlig dose på 481,1 mg per dag og behandlingssykluser på 28 dager. Hver behandlingssyklus består av 21 dager hvor pasientene tar ribosiklib, etterfulgt av 7 dager hvor pasientene ikke tar ribosiklib.

Kostnad for ribosiklib per behandlingssyklus<sup>9</sup> basert på maksimal AUP inkludert merverdiavgift: 42 596 kr. Dette tilsvarer en årskostnad<sup>10</sup> for behandling med ribosiklib på 555 269 kr.

Tilsvarende beregning av årskostnader for ribosiklib basert på LIS AUP inkludert merverdiavgift:            kr.

## 5.3 BUDSJETTVERKNING

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden, når prisen på ribosiklib er basert på maksimal AUP inkludert merverdiavgift, er presentert i Tabell 19. Beregningene er basert på de samme

<sup>9</sup>  $(53123 / (63 * 200)) * 481,1 * 21 = 42596$

<sup>10</sup>  $(42596 / 28) * 365 = 555\ 269$

forutsetningene som ble brukt i budsjettberegningene innsendt av Novartis bortsett fra at pasientgrunnet er noe høyere, som beskrevet i 5.1.

Tabell 19: Forventet budsjettvirkning av ribosiklib når prisen er basert på maks AUP inkl mva (1000 NOK)..

	2018	2019	2020	2021	2022
Ribosiklib (Kisqali) anbefalt tatt i bruk	55 527	129 563	197 583	261 694	323 263

Tilsvarende budsjettvirkninger med rabatterte pris (LIS AUP inkludert mva) utgjør ca. [REDACTED] NOK i 2022.

Budsjettvirkningene bør ses i sammenheng med dagens bruk av palbociklib (Ibrance). Ribosiklib og palbociklib antas å ha sammenlignbar klinisk effekt og sikkerhetsprofil, og forventes å konkurrere på samme vilkår i kommende LIS anbud for onkologi. Pasienter har fått behandling med palbociklib på individuell stønad før finansieringsansvaret ble overført til helseforetakene i 1. mai 2017. På grunn av dette er det allerede omfattende bruk av palbociklib på tilsvarende bruksområde som ribosiklib, til tross for at det ikke foreligger beslutning fra Beslutningsforum om at palbociklib skal brukes i sykehusene. Palbociklib brukes derfor med pris lik maksimal AUP, som er høyere enn prisen som Novartis har tilbudt for ribosiklib i forbindelse med LIS anbudene. Statistikk fra Farmastat viser at omsetningen<sup>11</sup> av palbociklib de siste 3 månedene er på ca. 27 millioner kr, som tilsier en årlig omsetning på ca. 110 millioner kr med et vesentlig lavere pasientgrunnlag enn det som er antatt i budsjettberegningene i Tabell 18. Siden helseforetakene allerede finansierer denne bruken av palbociklib vil de faktiske budsjettkonsekvensene ved å innføre behandling med ribosiklib bli vesentlig lavere enn det beregningene over tilsier.

### Legemiddelverkets vurdering

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med ribosiklib vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 320 millioner NOK inkl mva i det femte budsjettåret, når prisen for ribosiklib er basert på maksimal AUP med merverdiavgift. Dersom man legger LIS AUP inkludert merverdiavgift til grunn i budsjettberegningene blir budsjettkonsekvensen på ca. [REDACTED] NOK i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete, og bør også ses i sammenheng med dagens bruk av konkurrerende legemidler.

---

<sup>11</sup> AIP fra grossist.

## 6 KONKLUSJON

---

Metastatisk brystkreft er en alvorlig sykdom. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at absolutt prognosetap for relevant pasientpopulasjon er 12-14 QALY.

MONALEESA-2 studien var en randomisert, dobbeltblindet, placebo-kontrollert, klinisk fase III multisenterstudie med godt balanserte armer mht. demografiske og prognostiske faktorer. Primærendepunktet i studien anses relevant, og effektstørrelsen for PFS er overbevisende og klinisk relevant. Når det gjelder OS er dataene umodne, og det er vanskelig å si hva den reelle effekten er. Studien er gjort nesten utelukkende på kvinner med metastatisk brystkreft, mens indikasjonsteksten også inkluderer lokalavansert brystkreft. Norske klinikere uttaler at det kun er kvinner med metastatisk brystkreft som vil være aktuelle for behandling med ribosiklib i Norge. For denne gruppen er klinisk effekt godt dokumentert.

Når rabattert pris for ribosiklib legges til grunn har Legemiddelverket beregnet IKER til ca. [REDACTED] NOK per QALY. Legemiddelverket mener dette kan anses som kostnadseffektiv behandling når sykdommens alvorlighet og usikkerhet i analysene er tatt i betraktning.

### **Legemiddelverkets totalvurdering**

Legemiddelverket vurderer at avansert brystkreft er alvorlig, at ribosiklib har klinisk relevant effekt og at behandling av postmenopausale kvinner med hormonreseptorpositiv, HER2-negativ, metastatisk brystkreft, som ikke tidligere er behandlet for fremskreden sykdom med Kisqali er kostnadseffektivt gitt rabattert pris, alvorlighetsgraden og usikkerheten i analysene.

Statens legemiddelverk, 11-12-2017.

Kristin Svanqvist (e.f.)  
enhetsleder

Rita Hvalbye  
Kristian Samdal  
Ania Urbaniak  
Ashkan Kourdalipour  
saksutredere



## REFERANSER

---

1. Helsedirektoratet. Brystkreft - Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft 2017 [26.10.2017]. Available from: [https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/1398/IS-2669\\_nasjonalt\\_handlingsprog\\_brystkreft.pdf](https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/1398/IS-2669_nasjonalt_handlingsprog_brystkreft.pdf).
2. ONCOLEX. Brystkreft 2015 [01.11.2017]. Available from: <http://oncolex.no/Bryst>.
3. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Kisqali. 2016.
4. gruppe Nbc. Norsk bryst cancer gruppe 2017 [01.11.2017]. Available from: <https://nbcg.no/>.
5. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Femar 2006 [02.11.2017]. Available from: <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/1996-01423.pdf>.
6. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap Y-S, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(18):1738-48.
7. Adunlin G, Dranitsaris G. Evaluation of Progression-Free Survival as a Surrogate Endpoint for Overall Survival in Metastatic Breast Cancer: Systematic Review and Trial Level Meta-Analysis 2016. A170 p.
8. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase 3 trial of first-line ribociclib+ letrozole in hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2-), advanced breast cancer (ABC). *American Society of Clinical Oncology*; 2017.
9. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones SE, Im S-A, Gelmon KA, et al. PALOMA-2: Primary results from a phase III trial of palbociclib (P) with letrozole (L) compared with letrozole alone in postmenopausal women with ER+/HER2-advanced breast cancer (ABC). *American Society of Clinical Oncology*; 2016.
10. Martín M, Loibl S, von Minckwitz G, Morales S, Martínez N, Guerrero A, et al. Phase III trial evaluating the addition of bevacizumab to endocrine therapy as first-line treatment for advanced breast cancer: the letrozole/fulvestrant and avastin (LEA) study. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(9):1045-52.
11. Dickler MN, Barry WT, Cirincione CT, Ellis MJ, Moynahan ME, Innocenti F, et al. Phase III Trial Evaluating Letrozole As First-Line Endocrine Therapy With or Without Bevacizumab for the Treatment of Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive Advanced-Stage Breast Cancer: CALGB 40503 (Alliance). *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(22):2602-9.
12. Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *The lancet oncology*. 2015;16(1):25-35.
13. Janni W, Burris HA, Blackwell KL, Hart LL, Chan A, Nusch A, et al. First-line ribociclib plus letrozole for postmenopausal women with hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): MONALEESA-2 safety results. *American Society of Clinical Oncology*; 2017.

14. Devlin NJ, Shah KK, Feng Y, Mulhern B, van Hout B. Valuing health-related quality of life: An EQ-5D-5L value set for England. *Health Econ.* 2017.
15. Ko CY, Maggard M, Livingston EH. Evaluating health utility in patients with melanoma, breast cancer, colon cancer, and lung cancer: a nationwide, population-based assessment. *Journal of Surgical Research.* 2003;114(1):1-5.
16. Hudgens S, Taylor-Strokes G, De Courcy J, Kontoudis I, Tremblay G, Forsythe A, et al. Real-world evidence on health states utilities in metastatic breast cancer patients: Data from a retrospective patient record form study and a cross-sectional patient survey. *Value in Health.* 2016;19(3):A157.
17. Beale S, Dickson R, Bagust A, Blundell M, Dundar Y, Boland A, et al. Vemurafenib for the treatment of locally advanced or metastatic BRAF V600 mutation-positive malignant melanoma: a NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics.* 2013;31(12):1121-9.
18. Hudgens S, Taylor-Strokes G, De Courcy J, Kontoudis I, Tremblay G, Forsythe A, et al. Real-World Evidence on Health States Utilities in in Metastatic Breast Cancer Patients: Data from a Retrospective Patient Record Form Study and A Cross-Sectional Patient Survey. *Value in Health.* 19(3):A157.
19. National Institute for Health and Care Excellence. Position statement on use of the EQ-5D-5L valuation set 2017 [Available from: [https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/NICE-guidance/NICE-technology-appraisal-guidance/eq5d5l\\_nice\\_position\\_statement.pdf](https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/NICE-guidance/NICE-technology-appraisal-guidance/eq5d5l_nice_position_statement.pdf).
20. National Institute for Health and Care Excellence. Everolimus in combination with exemestane for treating advanced HER2-negative hormone-receptor-positive breast cancer after endocrine therapy 2013 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta295>.
21. Statens legemiddelverk. Afinitor (Everolimus) til behandling av avansert hormonreseptorpositiv og HER2/neu-negativ brystkreft i kombinasjon med eksemestan. 2014 [Available from: [https://legemiddelverket.no/Documents/Refusjon%20og%20pris/Helseøkonomiske%20rapporter/A/Afinitor\\_brystkreft\\_2014.PDF](https://legemiddelverket.no/Documents/Refusjon%20og%20pris/Helse%20økonomiske%20rapporter/A/Afinitor_brystkreft_2014.PDF).
22. Statens legemiddelverk. Enhetskostnadsdatabase 2016 [Available from: <https://legemiddelverket.no/refusjon-og-pris/soknad-om-refusjon/enhetskostnadsdatabase>.
23. Statens legemiddelverk. Abirateronacetat (Zytiga) til 2.linjebehandling av metastaserende kastrasjonsresistent prostatakraft (mCRPC) 2012 [Available from: [https://legemiddelverket.no/Documents/Refusjon%20og%20pris/Helseøkonomiske%20rapporter/Z/Zytiga\\_prostatkreft\\_2012.pdf](https://legemiddelverket.no/Documents/Refusjon%20og%20pris/Helse%20økonomiske%20rapporter/Z/Zytiga_prostatkreft_2012.pdf).
24. Natioanl Institute for Health and Care Excellence. Ribociclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor-positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer 2017 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10141/documents/final-appraisal-determination-document>.

## APPENDIKS 1 BUDSJETTBEREGNINGER

---

Forutsetninger i budsjettberegningene:

- Prisen holder seg konstant på dagens prisnivå.
- Gjennomsnittlig dose per dag med ribosiklib<sup>12</sup> 481,1 mg i behandlingssyklusen (21 dager med behandling, 7 dager uten).
- Realistisk pasientgrunnlag som er aktuelle for behandling med ribosiklib per år anslått til 350-400 pasienter.
- Nye pasienter per kalenderår får i gjennomsnitt 6 måneders behandling med ribosiklib.
- Pasienter får i gjennomsnitt 10 måneders behandling per kalenderår (justert for frafall og etterlevelse av behandling).
- Årlig frafallsrate for pasienter i førstelinje på 35 % (først og fremst pga progresjon).
- Kun behandling i førstelinje er inkludert i budsjettkonsekvensene.

Tabell 20: Detaljerte budsjettberegninger

	2018	2019	2020	2021	2022
New patients on Kisqali	200	250	300	350	400
Full year patients "New patients"	100	125	150	175	200
Patients from previous year	0	130	247	356	459
Full year patients "patients from previous year"	0	108	206	296	382
Total number of "full year" patients	100	233	356	471	582
Cost of a full year patients (AUP incl VAT)	555 269	555 269	555 269	555 269	555 269
Kisqali sales (1000' AUP incl VAT)	55 527	129 563	197 583	261 694	323 263

---

<sup>12</sup> Som observert i MONALEESA-2.

## APPENDIKS 2 : VURDERING AV INDIREKTE SAMMENLIGNING AV RIBOSIKLIB VERSUS PALBOSIKLIB

### Indirect treatment comparison

A systematic literature review was conducted to identify studies regarding the efficacy and safety of ribociclib and palbociclib. EBM Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Embase (1996-2017 March 23), Ovid Medline® Epub Ahead of Print (1996-2017 March 23) were searched for randomized controlled trials. Single-arm trials, case reports, editorials and reviews, or RCT published before 2007 were excluded. RCTs identified in systematic search are presented in Table 1. The trials were all conducted at several sites and across different countries. The trials all had investigator assessed PFS as the primary end point and similar secondary endpoints (OS, overall/objective response rates, and CBR). Baseline patient characteristics are generally comparable when data is available (data not shown). However, the information on histological grade, time since initial diagnosis of primary site, progesterone receptor status or current extend of disease were not (or not fully) available in PALOMA-1 and PALOMA-2. Published results from the included trials are presented in Table 2.

**Table 1. Clinical trials identified in systematic search.**

Study	Reference	Population	Intervention	Comparison
MONALEESA-2, NCT01958021†, phase 3, randomized double blind clinical trial	Hortobagyi et al., NEJM 2016 [5]	Postmenopausal women with HR-positive, HER2-negative advanced breast cancer who had not received prior systemic treatment for advanced disease	Ribociclib	Placebo plus letrozole
PALOMA-1, NCT00721409†, phase 2, randomized open label clinical trial	Finn et al., Lancet Oncol 2016 [7]	Postmenopausal women with advanced oestrogen receptor positive and HER2-negative breast cancer who had not received any systemic treatment for their advanced disease	Palbociclib	Letrozole alone
PALOMA-2, NCT01740427†, phase 3, randomized double blind clinical trial	Finn et al., NEJM 2016 [8]	Postmenopausal women with ER-positive, HER2-negative breast cancer, who had not had prior treatment for advanced disease	Palbociclib	Placebo plus letrozole

†Trial number in ClinicalTrials.gov

**Table 2. Primary and secondary endpoint results from MONALEESA-2, PALOMA-1 and PALOMA-2**

	HR (PFS)	95% CI	ORR	95% CI	CBR	95% CI
PALOMA-1	0.49	0.32-0.75	43%	32-54	81%	71-89
PALOMA-2	0.58	0.46-0.72	42%	38-47	85%	81-88
MONALEESA-2	0.56	0.43-0.72	41%	35-46	73%	68-78

HR: Hazard ratio, PFS: Progression free survival, CI: Confidence interval, ORR: Objective/Overall response rate, CBR: Clinical benefit ratio

Several indirect comparisons were submitted to support the assumption of comparable efficacy and safety between ribociclib and palbociclib:

- Matching adjusted indirect comparison (MAIC) for PFS
- Indirect comparison (ITC) for OS and safety
- A mixed treatment comparison (MTC) based on a wider systematic literature review covering existing treatments for postmenopausal HR+/HER2- ABC in the first-line setting was also performed to complement the results

An anchored MAIC was performed to correct for potential differences between the trials. Individual patient data were available for the ribociclib trial (MONALEESA-2) whereas only published summary data were available for the palbociclib trial (PALOMA-2); therefore, the ribociclib data were adjusted to closely match the palbociclib data. Data for ribociclib patients were assigned weights so that weighted mean baseline characteristics matched those reported for palbociclib. Since overall survival was not reported in PALOMA-2, only progression-free survival (PFS) was compared. Unadjusted PFS HR (CI) for RIBO+LET vs. LET was 0.556 (0.429; 0.721) while HR for PALBO+LET vs. LET was 0.580 (0.460, 0.720). MAIC adjustment for age, race, region, ECOG status, disease stage at diagnoses, sites of metastases and chemotherapy setting at baseline, provided RIBO+LET vs. [REDACTED]

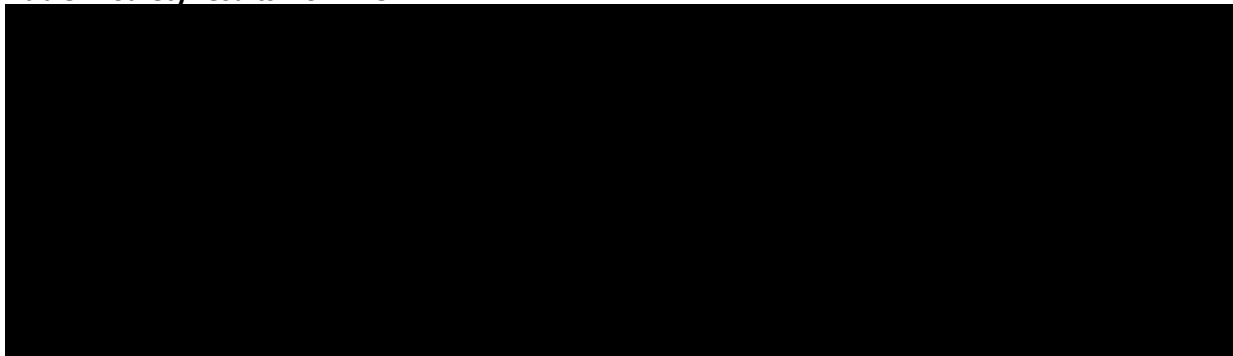
[REDACTED] (Table 3).

**Table 3. MAIC of PFS for patient level data from MONALEESA-2 matched to aggregate data from PALOMA-2, PALOMA-1 or pooled PALOMA 1&2\***


[REDACTED]

Due to unavailability of OS results from PALOMA-2, PALOMA-1 results were used for comparison with the unpublished second data-cut of OS from MONALEESA-2. In MONALEESA-2, only 6.4% of patients reached an event, which does not provide enough power to run an MAIC on this variable. A standard ITC based on Butcher's methodology was performed instead. The results indicate that the two treatments have a similar effect on OS (CIs for HR overlapped 1).

Safety data were obtained from MONALEESA-2 for RIBO and PALOMA-2 for PALBO and compared by means of ITC. Endpoints included grade 3-4 adverse events, serious adverse events (SAEs), discontinuation due to adverse events, and deaths on treatment. For the comparison of deaths, the number of mortality events during the trial period were used. Specific adverse events were not included as endpoints, as the number of events in each arm will typically be too small to perform an ITC (which will result in very imprecise estimates with large confidence intervals). The results support the conclusion of similarity between the two treatments (Table 4).

**Table 4. Safety results from ITC**A large black rectangular redaction box covers the content of Table 4, which would contain safety results from the ITC.

Lastly, a Bayesian MTC based on non-informative prior distribution was submitted to compare PFS, objective response rate (ORR), clinical benefit ratio (CBR) and treatment discontinuation between ribociclib and palbociclib. The MTC included a total of 5 trials and 5 regimens (palbociclib + an aromatase inhibitor (AI), ribociclib+AI, fulvestrant 250mg+AI<sup>13</sup>, fulvestrant 500mg<sup>14</sup>, and AI). For the purpose of this report only the results of ribociclib vs palbociclib are presented. Table 5 shows that point estimates for PFS, ORR and treatment discontinuation slightly favour ribociclib compared to palbociclib while results for CBR favours palbociclib. However, the credibility intervals are wide and the HR for the primary endpoint PFS is close to one, with 51% probability that ribociclib is the most effective treatment and 49% probability of palbociclib being the most effective treatment. Results reported correspond to the fixed effect model, because this model provided a better fit to the data (DIC of -2.77 and -1.59, respectively for fixed and random effects models). In conclusion the indirect evidence from the MTC indicates that ribociclib and palbociclib have similar efficacy.

**Table 5. Efficacy and safety results from the mixed treatment comparison**A large black rectangular redaction box covers the content of Table 5, which would contain efficacy and safety results from the mixed treatment comparison.

---

13 Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, Vandenberg TA, Dakhil SR, Tirumali NR, Lew DL, Hayes DF, Gralow JR, Livingston RB, Hortobagyi GN. Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2012 Aug 2;367(5):435-44.

14 Ellis MJ, Bondarenko I, Trishkina E, Dvorkin M, Panasci L, Manikhas A, Shparyk Y, Cardona-Huerta S, Cheung KL, Philco-Salas MJ, Ruiz-Borrego M. FALCON: A phase III randomised trial of fulvestrant 500 mg vs. anastrozole for hormone receptor-positive advanced breast cancer. *Annals of Oncology*. 2016 Oct 1;27(suppl 6):LBA14\_PR.

## SLV vurdering

A number of indirect comparison methods was submitted for full information. According to the company, there was no strong suspicion of differences between the trials (e.g. between PALOMA-2 and MONALEESA-2) regarding the distribution of effect-modifying variables. However, as the evidence network is sparse the adjusted indirect comparison is susceptible to bias from imbalances in effect modifier distributions. The MAIC was conducted to try to address this uncertainty.

SLV agrees that the trials were sufficiently overlapping in terms of available variables to conduct MAIC. Matching based on all published patient characteristics resulted in a reasonable effective sample size (ESS) of 68% (219/324) for ribociclib and 73% (238/326) for placebo. Both the individual and grouped goodness of fit statistics showed a reasonable fit for the model. Data for ribociclib before and after matching were presented and showed an identical level of a given variable between ribociclib and palbociclib.

The company used all published patient characteristics of palbociclib for matching. The impact of individual variables on outcome was not presented. In line with the NICE DSU Technical Support Document 18, only effect modifiers, but not prognostic factors, should be used for matching in an anchored MAIC. Unnecessary inclusion of variables might have increased the variability of the estimates and decreased the effective sample size. The company argued that it is very difficult to filter out purely prognostic factors. Furthermore, the ESS is of a decent size and a comparison of the associated 95% CI for the adjusted ITC and the MAIC reveals that the standard error was similar, i.e. no great change in the variability of the estimate. SLV agrees with that conclusion.

One of the limitations of the current MAIC is the unavailability of some important variables from the PALOMA-2 study such as histology or a prior therapy, which prevents matching of these variables. Some additional confounding factors might have also been excluded as they were not collected during the clinical trials. When the studies are closely compatible and all relevant risk factors are measured, outcomes in the two placebo arms would be expected to be very close after adjusting for any differences for baseline characteristics. The placebo test produced a hazard ratio of 1.015 with the associated 95% CI (0.682-1.410) providing support for the validity of the comparison of ribociclib and palbociclib.

SLV acknowledges that conducting MAIC was not feasible for OS due to a limited number of published baseline characteristics for PALOMA-1. The ITC results for OS are very uncertain due to the immaturity of the MONALEESA-2 trial (6.4% of patients died, short follow up time of 15.3 months vs 38% of patients died with a 29.6 months follow up time in PALOMA-1). Moreover, the comparison is based on a small Phase II PALOMA-1 trial (N=185 vs N=668 for MONALEESA-2).

*The MAIC was not necessary for the safety analysis as the short-term adverse events are unlikely to be directly linked to the baseline characteristics. The ITC was conducted on aggregate data which might be a limitation when large differences exist on an individual level.*

Lastly, it is reassuring to see that the MTC based on 5 trials (including ITT populations from PALOMA-1, PALOMA-2, MONALEESA-2) confirms the conclusions on similarity from MAIC. Overall, the indirect evidence from MAIC, ITC and MTC indicates that ribociclib and palbociclib have similar efficacy and safety.



## APPENDIKS 3: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

---

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

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. For drøfting av alder, se kapittel 1.3
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette QALY<sub>A</sub>. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2016) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre<sup>15</sup>. 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)<sup>16</sup> og Burstrøm et al (2001)<sup>17</sup>. 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<sub>A</sub>. 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).

---

<sup>15</sup> SSB. *Dødelighetstabeller*, 2016. Tilgjengelig fra: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode/aar/2017-03-09?fane=tabell&sort=nummer&tabell=297661>

<sup>16</sup> 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.

<sup>17</sup> 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)  $APT = QALY_{SA} - P_A$

6) Det relative prognosetapet (RPT) er gitt ved  $RPT = APT / QALY_{SA}$

Tabell 21: Beregnet alvorlighetsgrad

Alder, gjennomsnitt	62
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	17,4
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	2,85
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	14,55
Mistet som følge av sykdom i % av forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (relativt prognosetap)	83,6 %

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca.14,5 QALY.

### Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

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 (2016) 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)<sup>18</sup>.

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 aldergruppe 89-105 år, noe som gir en vekt på ca. 0,72 for denne aldersgruppen.

---

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

## APPENDIKS 4: 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 behandlingsmessige 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 nytte 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 foretrekkes 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 sensitivitetsanalyse (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 *sensitivitets*analyse 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 sensitivitetsanalyse (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 sensitivitetsanalyse 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

---

Novartis takker for muligheten til å kommentere på Legemiddelverket sin rapport i forbindelse med hurtig metodevurdering av Kisqali (ribociclib) til behandling av metastatisk brystkreft.

Vi bemerker oss at Legemiddelverket i stor grad er enige med den innsendte dokumentasjonen fra Novartis, og vi støtter konklusjonen om at Kisqali er et kostnadseffektivt legemiddel innenfor indikasjonen som Legemiddelverket har vurdert. Legemiddelverket har laget et alternativt scenario der kostnad per vunnet leveår er noe høyere enn i vår analyse. Slike analyser er nyttig for å belyse usikkerheten i vurderingen, og vi mener det er en styrke at både Legemiddelverkets alternative analyse og vår egen gir en kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår som er innenfor det som betraktes som kostnadseffektivt. Dette reduserer usikkerheten i konklusjonen.

Vi vil videre vise til hvordan Legemiddelverket selv beskriver sin alternative analyse: *For å undersøke usikkerheten i analysene har Legemiddelverket likevel valgt å lage et eget scenario. Dette kan anses som et mer konservativt scenario, som ikke nødvendigvis er mer sannsynlig, men også plausibelt.*

Legemiddelverket med innspill fra klinikere har estimert et høyere salg enn Novartis sin innsendte budsjettanalyse. Vi mener at pasientantallet i Legemiddelverket sin analyse er realistisk, men at netto budsjetteffekt sannsynligvis overestimeres siden det ikke tar høyde for at Kisqali også vil fortrenge konkurrerende legemidler som nå selges for en høyere pris. Legemiddelverket beskriver forøvrig også dette i kapittel 5.3.

Vi håper at Beslutningsforum kan ta en rask avgjørelse i denne saken slik at norske kvinner med metastatisk brystkreft innenfor indikasjonen som nå er vurdert av Legemiddelverket, kan få tilgang til Kisqali.