
VERZENIOS (ABEMACICLIB)

TIL LOKALT FREMSKREDEN ELLER METASTATISK BRYSTKRÆFT

AMGROS 28. januar 2019

OPSUMMERING

Baggrund

Abemaciclib (Verzenios) er indiceret til behandling af kvinder med østrogenreceptor positiv (ER+) og human epidermal vækstfaktorreceptor 2 negativ (HER2-) til lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft før eller efter endokrinbaseret behandling (som 1. linjebehandling og 2. linjebehandling). Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentationen indsendt af Eli Lilly.

Analyse

De inkrementelle omkostninger for abemaciclib (Verzenios) analyseres i både 1. linjebehandling (analyse 1) og 2. linjebehandling (analyse 2) af den nævnte indikation.

I analyse 1 estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med abemaciclib (Verzenios) i kombination med letrozol (+LET) sammenlignet med ribociclib (Kisqali)+LET til den nævnte indikation som 1. linjebehandling.

I analyse 2 estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med abemaciclib (Verzenios) i kombination med fulvestrant (+FUL) sammenlignet med palbociclib (Ibrance)+FUL til den nævnte indikation som 2. linjebehandling.

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger per patient ved brug af abemaciclib (Verzenios) i forskellige kombinationer til henholdsvis 1. linjebehandling og 2. linjebehandling sammenlignet med komparator. De inkrementelle omkostninger er angivet i AIP.

I analyserne, som Amgros mener er mest sandsynlig, er abemaciclib (Verzenios)+LET og abemaciclib (Verzenios)+FUL sammenlignet med komparatorerne omkostningsneutrale.

Amgros vurderer at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af abemaciclib (Verzenios) som standardbehandling i begge analyser vil resultere i 0 DKK.

Konklusion

Overordnet kan det konkluderes, at

- 1. linje behandling med abemaciclib (Verzenios)+LET sammenlignet med ribociclib (Kisqali)+LET er forbundet med de samme omkostninger per patient.
- 2. linje behandling med abemaciclib (Verzenios)+FUL sammenlignet med palbociclib (Ibrance)+FUL er forbundet med de samme omkostninger per patient.

Hvis der tages højde for dosisreduktion, vil dette dog have en betydning for lægemiddelomkostningerne.

Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
DAGS	Dansk Ambulant Grupperingsystem
DKK	Danske kroner
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
ER	Østrogenreceptor
HER2	Human epidermal vækstfaktorreceptor 2
LET	Letrozol
FUL	Fulvestrant
ABE	Abemaciclib
RIB	Ribociclib
PAL	Palbociclib
SPC	Summary of product characteristics
OS	Samlet overlevelse (overall survival)
PFS	Progressionsfri overlevelse (progression free survival)

INDHOLD

Opsummering	2
Liste over forkortelser	3

1 Baggrund	6
1.1 Problemstilling	6
1.2 Patientpopulation	6
1.3 Behandling med abemaciclib (Verzenios)	6
1.3.1 Komparator	7
1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål	7

2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse	8
2.1 Model, metode og forudsætninger	8
2.1.1 Modelbeskrivelse	8
2.1.2 Analyseperspektiv	9
2.1.3 Omkostninger	9
2.2 Følsomhedsanalyser	13

3 Resultater	14
3.1 Ansøgers hovedanalyse	14
3.1.1 Ansøgers følsomhedsanalyser	15
3.2 Amgros' hovedanalyse	15
3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse	15
3.2.2 Amgros' følsomhedsanalyser	16

4 Budgetkonsekvenser	17
4.1 Ansøgers estimer	17
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	17
4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser	18
4.2 Amgros' estimat af budgetkonsekvenser	18

5 Diskussion	20
---------------------	-----------

6 Referencer	21
---------------------	-----------

LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	Eli Lilly
Handelsnavn:	Verzenios
Generisk navn:	Abemaciclib
Indikation:	Abemaciclib (Verzenios) er indiceret til behandling af kvinder med ER+/HER2-, lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft i kombination med en aromatasehæmmer (1. linjebehandling) eller fulvestrant (2. linjebehandling)
ATC-kode:	L01XE50

Proces	
Ansøgning modtaget hos Amgros:	22. november
Endelig rapport færdig:	28. januar
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	68 dage
Arbejdsgruppe:	Lianna Christensen Line Brøns Jensen Louise Greve Dal Mark Friborg Pernille Winther Johansen

Priser
<p>Alle lægemiddelpriser i denne afrapportering er på AIP-niveau. Amgros har ofte aftaler om rabatter på de analyserede lægemidler. Derfor vil analyser på AIP-niveau ikke altid afspejle regionernes faktiske omkostninger til anskaffelse af lægemidlerne. Da rabatterne varierer betragteligt på tværs af lægemidler, vil prisforskellene i afrapporteringen, ikke altid afspejle de faktiske prisforskelle.</p> <p>Anbefalingerne i Amgros' beslutningsgrundlag, som sendes sammen med denne afrapportering, bygger på regionernes faktiske anskaffelsespriser (SAIP).</p>

1 BAGGRUND

Abemaciclib (Verzenios) er indiceret til behandling af kvinder med ER+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft før (1. linjebehandling) eller efter (2. linjebehandling) endokrinbaseret behandling. Eli Lilly (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af abemaciclib (Verzenios) og har den 22. november 2018 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af abemaciclib (Verzenios) som standardbehandling på danske sygehuse af den nævnte indikation. Som et led i denne ansøgning vurderer Amgros, på vegne af Medicinrådet, de økonomiske analyser, ansøger har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de fremsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analyserne 1 og 2).

1.1 Problemstilling

Formålet med analyserne er at estimere de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger per patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af abemaciclib (Verzenios) til behandling af kvinder med ER+/HER2-, lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft i 1. linjebehandling (analyse 1) og 2. linjebehandling (analyse 2).

I analyse 1 sammenlignes behandling med abemaciclib (Verzenios)+LET med ribociclib (Kisqali)+LET.

I analyse 2 sammenlignes behandling med abemaciclib (Verzenios)+FUL med palbociclib (Ibrance)+FUL.

1.2 Patientpopulation

I Danmark diagnosticeres omkring 4.700 nye tilfælde årligt og 5-års overlevelsen er omkring 86% (1). Brystkræft kan opdeles i 4 biologiske subtyper afhængig af østrogen receptor (ER) og HER2 status. Omkring 70 % af brystkræfttilfælde er ER+/HER2-, karakteriseret ved ER positivitet og HER2 negativitet (3). Omkring 20 % af patienterne, som initialt diagnosticeres med tidlig brystkræft, vil senere få tilbagefald lokoregionalt eller til andre organer (fjernmetastaser). Hvis der er fjernmetastaser, er helbredelse meget sjælden mulig og median overlevelsen er omkring 2-3 år og 25 % 5-års overlevelse (2).

Den estimerede incidens for lokal fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft i Danmark er omkring 650 patienter årligt.

Patientpopulationen i denne vurdering er defineret som

- Patienter uden forudgående systemisk endokrin behandling af deres fremskredne sygdom (1. linjebehandling). Baseret på denne indikation vurderes det, at omkring 250-300 patienter årligt er kandidater til behandling med en CDK4/6 hæmmer i Danmark (3).
- Patienter med forudgående systemisk endokrin behandling af deres fremskredne sygdom (2. linjebehandling). Baseret på denne indikation vurderes det, at omkring 75-100 patienter årligt er kandidater til behandling med en CDK4/6 hæmmer i Danmark (3).

Formålet med behandlingen af fremskreden brystkræft er primært at lindre symptomer associeret med sygdommen, forsinke progression, bevare og forbedre patientens livskvalitet og i nogle tilfælde at forlænge livet (2,4).

1.3 Behandling med abemaciclib (Verzenios)

Indikation

Kvinder med ER+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft før eller efter endokrinbaseret behandling.

Virkningsmekanisme

Abemaciclib (Verzenios) er en selektiv CDK4/6-hæmmer. Abemaciclib (Verzenios) forhindrer specifikt cellevækst ved at inhibere retinoblastoma proteinet via CDK4/6-hæmning.

Dosering

Abemaciclib (Verzenios) gives i tabletform sammen med en aromatasehæmmer (typisk letrozol eller fulvestrant). Der gives 300 mg/dag (150 mg filmovertrukne tabletter, 2 tabletter dagligt) kontinuerligt (5). Letrozol gives som 2,5 mg tablet, 1 tablet dagligt. Fulvestrant gives som 500 mg i.m. med 1 måneds interval. Individuel dosisjustering kan forekomme.

1.3.1 Komparator

Medicinrådet har defineret ribociclib (Kisqali) i kombination med letrozol som komparator til 1. linjebehandling (analyse 1).

Der gives 600 mg en gang dagligt i 21 dage efterfulgt af 1 uges pause i en 28-dages cyklus. Letrozol gives som 2,5 mg tablet, 1 tablet dagligt.

Medicinrådet har defineret palbociclib (Ibrance) i kombination med fulvestrant som komparator for 2. linjebehandling (analyse 2).

Der gives 125 mg (125 mg filmovertrukne tabletter, 1 tablet dagligt) i 21 dage, efterfulgt af 7 dages pause (28 dages cyklus). Fulvestrant gives som 500 mg i.m. med 1 måneds interval.

1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af behandling med abemaciclib (Verzenios)+LET sammenlignet med ribociclib (Kisqali)+LET for følgende population:

- Patienter med nydiagnosticeret ER+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft uden forudgående systemisk endokrin behandling af deres fremskredne sygdom (1. linjebehandling).

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af behandling med abemaciclib (Verzenios)+FUL sammenlignet med palbociclib (Ibrance)+FUL for følgende population:

- Patienter med metastatisk eller lokalt fremskreden ER+/HER2- brystkræft, der progredierer under endokrin behandling med en aromatasehæmmer eller patienter, der recidiverer 12 måneder fra endt adjuverende endokrin behandling med en aromatasehæmmer (2. linjebehandling).

2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analyserne af gennemsnitlige behandlingsomkostninger per patient sammenlignes følgende:

- Behandling med abemaciclib (Verzenios)+LET sammenlignet med behandling med ribociclib (Kisqali)+LET for postmenopausale kvinder med nydiagnosticeret ER+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft uden forudgående systemisk endokrin behandling af deres fremskredne sygdom (1. linjebehandling).
- Behandling med abemaciclib (Verzenios)+FUL med behandling med palbociclib (Ibrance)+FUL for patienter med metastatisk eller lokalt fremskreden ER+/HER2- brystkræft, der progredierer under endokrin behandling (2. linjebehandling).

2.1 Model, metode og forudsætninger

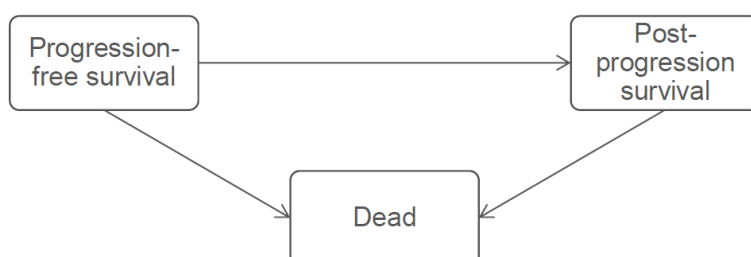
2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt modeller for begge analyser til behandling af patienter med nævnte indikationer.

Modellerne baserer sig på patientdata fra to kliniske publicerede studier MONARCH 2 og MONARCH 3. MONARCH 2 er et randomiseret fase-3-studie, hvor effekten af abemaciclib (Verzenios)+FUL sammenlignes med placebo+FUL (6). MONARCH 3 er et randomiseret fase-3-studie, hvor effekten af abemaciclib (Verzenios)+LET sammenlignes med placebo+LET (7). Der foreligger ingen studier, der direkte sammenligner abemaciclib (Verzenios) med hhv. ribociclib (Kisqali) og palbociclib (Ibrance). Ansøger har derfor udarbejdet en indirekte analyse.

Begge modeller baseres på en partitioned survival model for behandling af patienter i de nævnte populationer. Modellerne estimerer andelen af patienter i hvert stadie. Stadierne består af progressionsfri overlevelse (PFS), progredieret stadie (PPS) og død. Patienter i modellen allokeres til behandling med enten abemaciclib (Verzenios) eller komparator, hvorefter de overgår til stadiet PFS. Ved sygdomstilbagefald bevæger patienterne sig til stadiet PPS og ved død til stadiet "Død". Til hvert sygdomsstadie er beregnet den tid patienten befinder sig i stadiet og de behandlingsrelaterede omkostninger. De gennemsnitlige omkostninger per patient relaterer sig derfor til et givent sygdomsstadie og den tid patienten befinder sig i dette. Forløbet er vist i nedenstående figur 1.

Figur 1:



Ansøger har ekstrapoleret PFS-data for abemaciclib (Verzenios)+FUL og abemaciclib (Verzenios)+LET ud fra MONARCH 2 og MONARCH 3 studiet baseret på hhv. en eksponential-distribution og en weibull-distribution, da de viser det bedste fit (AIC/BIC).

PFS-kurven for komparatorerne er ekstrapoleret ud fra de kliniske studier MONALEESA 2 og PALOMA 3 samt en litteraturgennemgang og en netværks-metaanalyse som ansøger selv har udarbejdet (8,9). Ansøger har desuden estimeret time-on-treatment (TOT) på baggrund af kaplan-meier kurven i MONARCH 2 og MONARCH 3. Den gennemsnitlige behandlingslængde for komparatorerne er efterfølgende estimeret ved først at finde median TOT og median PFS. Derefter er hazard-ratioen fundet som forskellen mellem de to medianer og ganget på PFS-kurven for at få et estimat for den gennemsnitlige behandlingslængde.

Ansøger gør opmærksom på at der er forskelle på patientkarakteristikaene i populationerne i PALOMA-3 og MONARCH 2 og at dette bør overvejes, når man gennemgår resultaterne af modellerne.

Ansøger finder således en gennemsnitlig PFS for 1. linjebehandling på hhv. 36,27 måneder for abemaciclib (Verzenios)+LET og 36,02 måneder for ribociclib (Kisqali)+LET. For 2. linjebehandling finder ansøger en gennemsnitlig PFS på 28,02 måneder for abemaciclib (Verzenios)+FUL og 34,57 måneder for palbociclib (Ibrance)+FUL.

Analysen estimerer de gennemsnitlige samlede omkostninger forbundet med behandlingerne med en tidshorisont på hhv. 25 år i analyse 1 og 20 år i analyse 2 og inkluderer omkostninger for lægemidler, best supportive care (BSC), monitorering, terminal behandling, indlæggelse og bivirkninger.

Amgros' vurdering

Ansøger har udarbejdet to indirekte analyser. I analyse 1 (1. linjebehandling) sammenlignes abemaciclib (Verzenios)+LET med ribociclib (Kisqali)+LET. Ansøger finder en gennemsnitlig PFS, der er nogenlunde ens for de to lægemidler. I analyse 2 (2. linjebehandling) sammenlignes abemaciclib (Verzenios)+FUL med palbociclib (Ibrance)+FUL. Ansøger finder en forskel i gennemsnitlig PFS på ca. 6 måneder. Amgros finder ansøgers estimerer meget usikre og har været i dialog med relevante regionsudpegede klinikere for at få en klinisk vurdering af estimerterne. Ud fra en klinisk vurdering forventes ingen forskel i behandlingslængderne lægemidlerne imellem – gældende for både 1. og 2. linjebehandling.

Amgros vurderer derfor at de gennemsnitlige PFS-estimerer i analyse 1 og 2 bør justeres til at være ens. Amgros udarbejder derfor analyser som inkluderer de ændrede gennemsnitlige PFS-estimerer. Disse analyser vil blive præsenteret som Amgros' hovedanalyse.

Amgros udarbejder egen hovedanalyse.

2.1.2 Analyseperspektiv

Analysen anvender et begrænset samfundsperspektiv. Omkostninger er diskonteret med en faktor på 4 %.

Omkostningsmodellen, der sammenligner abemaciclib (Verzenios)+LET med ribociclib (Kisqali)+LET har en tidshorisont på 25 år svarende til den tid hvor alle behandlingsarme har nået overlevelse <0.1% i ekstrapoleringen af data. I modellen er det også muligt at vælge en tidshorisont, der tilsvare opfølgingsperioden i MONARCH 3 (37 måneder).

Omkostningsmodellen, der sammenligner abemaciclib (Verzenios)+FUL med palbociclib (Ibrance)+FUL har en tidshorisont på 20 år svarende til den tid hvor alle behandlingsarme har nået overlevelse <0.1% i ekstrapoleringen af data. I modellen er det også muligt at vælge en tidshorisont, der tilsvare opfølgingsperioden i MONARCH 2 (28 måneder).

Amgros' vurdering

Analysens begrænsede samfundsperspektiv og diskonteringsrate er i tråd med Amgros' retningslinjer og godtages derfor. Tidshorizonten vurderes at opfange alle relevante omkostninger.

Amgros godtager analysens perspektiv og tidshorizonten.

2.1.3 Omkostninger

Indsendt dokumentation

Det følgende afsnit om omkostninger redegør for hvordan og hvilke omkostninger ansøger har inkluderet i analysen.

Lægemiddelomkostninger

Alle lægemiddelpriser er hentet fra medicinpriser.dk og anvendes på AIP-niveau. Ressourceforbrug (dosering) er hentet fra de respektive SPC'er for de tre lægemidler.

Tabel 1 og tabel 2 illustrerer de lægemiddelomkostninger, som anvendes i analysen.

Tabel 1 Anvendte lægemiddelpriser i 1. linje, DKK, AIP

Lægemiddel	Pakningsstørrelse	Styrke (mg)	Pris	Omkostninger pr. cyklus	Omkostninger pr. måned
Abemaciclib (Verzenios)	56	150	27.293	27.293	29.649
Ribociclib (Kisqali)	63	200	27.293	27.293	29.649
	42	200	18.195	27.293	29.649
	21	200	9.097	27.293	29.649
Letrozol (LET)	100	2,5	3.388	949	1.031

Tabel 2 Anvendte lægemiddelpriser i 2. linje, DKK, AIP

Lægemiddel	Pakningsstørrelse	Styrke (mg)	Pris	Omkostninger pr. cyklus	Omkostninger per uge
Abemaciclib (Verzenios)	56	150	27.993	27.293	6.823
Palbociclib (Ibrance)	21	75	27.993	27.293	6.823
	21	100	27.993	27.293	6.823
	21	125	27.993	27.293	6.823
Fulvestrant (FUL)	2	250	4.450	4.450	1.112

Administrationsomkostninger

Det eneste lægemiddel i analysen, der ikke doseres oralt, er fulvestrant. Omkostningerne hertil er estimeret ud fra Kommunernes og regionernes løndatakontor.

Omkostninger til best supportive care

Ansøger har inkluderet omkostninger til BSC ved de to behandlinger. BSC er af ansøger defineret som omkostninger forbundet med behandling af patienterne i PFS- og PPS-stadiet. Dette omfatter omkostninger til opioider, antiemetika, medicin til depression eller angst og kræft-associeret venøs tromboembolisk sygdom. Ansøger er opmærksom på at nogle af omkostningerne også kan indgå under omkostninger til bivirkninger, men mener, at dette har lille betydning på de inkrementelle omkostninger. Ressourceforbruget er baseret på MONARCH 2 og

MONARCH 3 studiet. Enhedsomkostninger er hentet fra medicinpriser.dk. Ansøger ser ikke forskel i ressource-trækket mellem behandlingerne. De samlede omkostninger til behandling med palbociclib (Ibrance)+FUL bliver dog højere end ved abemaciclib (Verzenios)+FUL grundet en estimeret behandlingstid, der er længere.

Monitoreringsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til monitorering. Ressourceforbruget for abemaciclib (Verzenios)+LET og ribociclib (Kisqali)+LET er baseret på MONARCH 3, DBCG guidelines og kliniske eksperter. Abemaciclib (Verzenios)+FUL og palbociclib (Ibrance)+FUL er baseret på MONARCH 2 for PFS-stadiet og MONARCH 1 for PPT-stadiet. Ressourceforbruget inkluderer scanninger, elektrokardiogram, fuldstændig blodtælling, serumkemi, konsultation med kliniker, biokemiske konsultationer og sygeplejerske specialistbesøg. Enhedsomkostningerne er baseret på DAGS-takster 2017, Rigshospitalets labportal og KRL. Ansøger ser ikke forskel i ressource-trækket mellem behandlingerne. De samlede omkostninger til behandling med palbociclib (Ibrance)+FUL bliver dog højere end behandling med abemaciclib (Verzenios)+FUL grundet længere behandlingstid.

Omkostninger til terminal behandling

Terminale plejeomkostninger er tildelt alle patienter, der dør i modellen. Patienter kan modtage pleje på et hospital, hospice eller i hjemmet. Andelen af patienter, der modtager hver type af pleje er baseret på antagelser fra kliniske eksperter. Enhedsomkostninger er hentet fra DRG-takster 2017 og SST.dk. Ansøger ser dog ingen forskel i hverken ressource-træk eller omkostninger til terminal behandling mellem lægemidlerne.

Omkostninger til bivirkninger

Omkostninger forbundet med bivirkninger for abemaciclib (Verzenios) er baseret på MONARCH 2 studiet. For palbociclib (Ibrance) er bivirkninger taget fra PALOMA 3 studiet. For ribociclib (Kisqali) er bivirkninger taget fra MONALEESA 2 studiet. Bivirkninger af grad 3-4 er valgt, hvis de optræder hos mere end 5 % af patienterne.

Tabel 3 omkostninger til bivirkninger ved ABE+LET og RIB+LET

	ABE+LET	RIB+LET	Omkostning (DKK)	Kilde
Alaninaminotransferase, stigning	6 %	9 %	675	DRG-takst 2017
Anæmi	6 %	2 %	675	DRG-takst 2017
Aspartataminotransferase, stigning	3 %	6 %	675	DRG-takst 2017
Diarré	9 %	2 %	675	DRG-takst 2017
Hypertension	0 %	10 %	675	DRG-takst 2017
Leukopeni	8 %	21 %	675	DRG-takst 2017
Lymfopeni	3 %	7 %	675	DRG-takst 2017
Neutropeni	22 %	59 %	675	DRG-takst 2017

Tabel 4 omkostninger til bivirkninger ved ABE+FUL og PAL+FUL

	ABE+FUL	PAL+FUL	Omkostning (DKK)	Kilde
Anæmi	7,26 %	2,61 %	675	DAGS-takst 2017
Asteni/træthed	2,72 %	2,03 %	0	DAGS-takst 2017
Diarré	13,38 %	0,00 %	675	DAGS-takst 2017
Dyspnø	2,72 %	0,29 %	675	DAGS-takst 2017
Leukopeni	8,84 %	25,22 %	675	DAGS-takst 2017
Neutropeni	26,53 %	62,03 %	675	DAGS-takst 2017
Stomatitis	0,45 %	0,58 %	2.304	DAGS-takst 2017

Samlet set finder ansøger en meget lille forskel i omkostningerne til relateret til bivirkninger.

Omkostninger til indlæggelse

Omkostninger til indlæggelse på hospitalet er estimeret for både PFS-stadiet og PPS-stadiet. Ansøger har fundet sandsynligheden for indlæggelse, længden på indlæggelse og de tilhørende enhedsomkostninger. Sandsynlighed for indlæggelse og længden af indlæggelsen er fundet fra MONARCH 2 og MONARCH 3 studiet. Ansøger har antaget at der ikke er forskelle i sandsynligheden for indlæggelse og i længden af indlæggelsen.

Amgros' vurdering

Lægemiddelomkostninger

Doseringen af lægemidlerne er i tråd med lægemidlernes SPC'er og de korrekte priser er anvendt. Ansøger har ikke medtaget alle pakningsstørrelser og styrker for palbociclib (Ibrance) i deres analyse. Amgros har tilføjet disse og konstateret at AIP-prisen er den samme for palbociclib (Ibrance) uanset pakningsstørrelse og styrke.

Ansøger har ikke inkluderet dosisjustering i nogen af modellerne. Data fra studierne (MONALEESA-2, PALOMA 3 MONARCH 2 og MONARCH 3) viser dog at der var behov for dosisjustering for en betydelig andel af patienterne. Dette har betydning for resultatet på AIP-niveau eftersom ribociclib (Kisqali) har forskellig pris på deres pakningsstørrelser, mens palbociclib (Ibrance) og abemaciclib (Verzenio) har ens pakningspriser.

Amgros accepterer ansøgers tilgang, men ændringer i analyserne som følge af dosisjustering undersøges i Amgros' følsomhedsanalyse.

Øvrige omkostninger

Amgros vurderer, at ansøgers antagelser om øvrige omkostninger virker rimelige.

2.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet en-vejs følsomhedsanalyser for diverse parametre. Ændringerne er bl.a.

- Diskonteringsrenten ændres til hhv. 0 og 8 %
- Ekstrapolering af behandlingens længde udføres på baggrund af andre fordelinger
- Sandsynlighed for indlæggelse

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at følsomhedsanalyserne er relevante, men baseret på usikre estimater.

3 RESULTATER

3.1 Ansøgers hovedanalyse

Ansøgers hovedanalyse 1 resulterer i en gennemsnitlig meromkostning på ca. 11.000 DKK per patient for abemaciclib (Verzenios)+LET sammenlignet med ribociclib (Kisqali)+LET. I analyse 2 finder ansøger en gennemsnitlig besparelse på ca. 212.000 DKK per patient for abemaciclib (Verzenios)+FUL sammenlignet med palbociclib (Ibrance)+FUL.

Resultaterne fra ansøgers hovedanalyser præsenteres herunder i tabel 5 og tabel 6.

Tabel 5 Resultat af ansøgers hovedanalyse for ABE+LET (1. linje), gns. omkostninger per patient, DKK, diskonterede tal, AIP

	ABE + LET	RIB + LET	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	882.577	873.210	9.367
Monitoreringsomkostninger	75.372	74.897	475
BSC	2.828	2.810	18
Bivirkninger	393	788	-396
Hospitalsomkostninger	55.163	54.816	348
Omkostninger, palliativ behandling	3.562	2.505	1.057
Totale omkostninger	1.019.895	1.009.026	10.869

Tabel 6 Resultat af ansøgers hovedanalyse for ABE+FU (2. linje), gns. omkostninger per patient, DKK, diskonterede tal, AIP

	ABE + FUL	PAL + FUL	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	669.524	846.214	-176.690
Administrationsomkostninger	6.434	8.115	-1.648
Monitoreringsomkostninger	94.112	113.803	-19.692
BSC	16.366	19.598	-3.232
Bivirkninger	407	622	-215
Hospitalsomkostninger	52.615 DKK	63.623 DKK	-11.009
Omkostninger, palliativ behandling	66.283	66.296	-13
Totale omkostninger	905.740	1.118.272	-212.532

3.1.1 Ansøgers følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet følsomhedsanalyser, der belyser betydningen af ændring i antagelser omkring diskonteringsrente, ekstrapolering af behandlingslængde og sandsynlighed for indlæggelse. Resultat af ansøgers følsomhedsanalyser viser, at resultatet er følsomt over for ændringer i behandlingslængde.

3.2 Amgros' hovedanalyse

3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse

Baseret på Amgros' kritiske vurdering af den tilsendte model, har Amgros udarbejdet sin egen hovedanalyse. Forudsætningerne er som i ansøgers analyse bortset fra følgende:

- Den gennemsnitlige behandlingslængde fastsættes til at være ens for abemaciclib (Verzenios) i kombination med letrozol og ribociclib (Kisqali) i kombination med letrozol.
- Den gennemsnitlige behandlingslængde fastsættes til at være ens for abemaciclib (Verzenios) i kombination med fulvestrant og palbociclib (Ibrance) i kombination med fulvestrant.

Når behandlingslængderne sættes lige lange er omkostningerne mellem lægemidlerne stort set identisk.

Amgros noterer sig at ribociclib (Kisqali) på AIP-niveau har forskellig pris på pakningsstørrelser. Derfor vil ribociclib have en prismæssig fordel i de tilfælde hvor der dosisjusteres.

Resultaterne fra Amgros' hovedanalyse præsenteres i tabel 7.

Tabel 7 Resultat af Amgros' hovedanalyse for ABE+LET (1.linje), gns. omkostninger per patient, DKK, diskonterede tal, AIP

	ABE + LET	RIB + LET	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	873.210	873.210	0
Monitoreringsomkostninger	74.897	74.897	0
BSC	2.810	2.810	0
Bivirkninger	393	788	-396
Hospitalsomkostninger	54.816	54.816	0
Omkostninger, palliativ behandling	2.505	2.505	0
Totale omkostninger	1.008.631	1.009.026	-396

Tabel 8 Resultat af Amgros' hovedanalyse for ABE+FUL (2.linje), gns. omkostninger per patient, DKK, diskonterede tal, AIP

	ABE + FUL	PAL + FUL	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	669.524	669.524	0
Administrationsomkostninger	6.434	6.434	0
Monitoreringsomkostninger	94.112	94.112	0
BSC	16.366	16.366	0
Bivirkninger	407	622	-215
Hospitalsomkostninger	52.615	52.615	0
Omkostninger, palliativ behandling	66.283	66.283	0
Totale omkostninger	905.740	905.955	-215

3.2.2 Amgros' følsomhedsanalyser

Amgros har udarbejdet en følsomhedsanalyse, der belyser betydningen af dosisjustering på AIP.

Eftersom det har betydning for resultatet, hvor stor en andel af patienterne der får dosisjustering, har Amgros undersøgt betydningen af denne parameter. Amgros har udarbejdet en følsomhedsanalyse, hvor andelen af patienter der kræver dosisreduktion antages at være hhv. 30 % og 50 %.

Følsomhedsanalysen viser at dosisreduktion kun har betydning for omkostningerne på ribociclib (Kisqali), da lægemidlet på AIP-niveau har forskellig pris på pakningsstørrelser. Dette er ikke tilfældet for abemaciclib (Verzenio) eller palbociclib (Ibrance) på AIP-niveau. Amgros har illustreret resultaterne i tabel 9.

Tabel 9 Resultat af Amgros' følsomhedsanalyser, DKK, diskonterede tal

	ABE + LET	RIB + LET	Meromkostninger ved behandling med ABE+LET
Hovedanalyse	1.008.631	1.009.026	-396
Dosisreduktion 50 %	1.008.631	868.381	140.000
Dosisreduktion 30 %	1.008.631	924.639	84.000

Som det fremgår af tabel af tabel 9, så har det stor betydning for resultatet, hvorvidt patienter får dosisjustering, samt hvor stor en andel af patienterne der får dosisjustering. Hvis ingen patienter modtager dosisjustering, er lægemiddelomkostningerne for ribociclib (Kisqali), palbociclib (Ibrance) og abemaciclib (Verzenio) ens på AIP-niveau. Dette skyldes, at lægemidlerne har samme pakningspris for startdosen på AIP-niveau. Ribociclib (Kisqali) er på AIP-niveau forbundet med besparelser per patient sammenlignet med abemaciclib (Verzenio), hvis patienter får dosisjustering, og besparelsen stiger jo højere andelen af patienter der modtager dosisjustering er.

4 BUDGETKONSEKVENSER

Budgetkonsekvenserne per år er baseret på antagelsen om, at lægemidlet vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

- A. Lægemidlet bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- B. Lægemidlet bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

4.1 Ansøgers estimer

4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Ansøger har taget udgangspunkt i estimatet fra protokollen, hvor der estimeres, at 250-300 patienter årligt er kandidater til behandling i 1. linje og hvor 75-100 patienter årligt er kandidater til behandling i 2. linje.

Ansøger antager, at markedsandelen for abemaciclib (Verzenios) ved anbefaling som standardbehandling vil være ca. 15 % i år 1 og ca. 50 % i efterfølgende år. Ansøger antager 0 % markedsandel uden anbefaling som standardbehandling. Ansøger har desuden inkluderet markedsandele for behandling med hhv. letrozol og fulvestrant alene.

Tabel 10 Ansøgers estimat af antal nye patienter per år i 1. linje behandling

	Anbefales som standardbehandling					Anbefales IKKE som standardbehandling				
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Abemaciclib + Letrozol	45	150	150	150	150	0	0	0	0	0
Letrozol	6	3	3	3	3	6	3	3	3	3
Ribociclib + letrozol	249	147	147	147	147	294	297	297	297	297

Tabel 11 Ansøgers estimat af antal nye patienter per år i 2. linje behandling

	Anbefales som standardbehandling					Anbefales IKKE som standardbehandling				
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Abemaciclib + fulvestrant	15	50	50	50	50	0	0	0	0	0
Fulvestrant	26	15	15	15	15	30	30	30	30	30
Palbociclib + fulvestrant	60	35	35	35	35	70	70	70	70	70

Amgros' vurdering af estimeret patientantal

Ansøger har anvendt medicinrådets estimat over forventede antal af patienter i deres analyse. Ansøger har dog ikke argumenteret fyldestgørende for antagelsen bag de forventede markedsandele for henholdsvis 1. og 2. linjebehandling.

Amgros vurderer, at markedsandelen i høj grad kommer til at afhænge af lægemiddelpriserne fremadrettet. Amgros vurderer derfor, at budgetkonsekvenserne, som et resultat af dette, er meget usikre.

Amgros accepterer ansøgers estimat af patientantal, men finder markedsandelene usikre.

4.1.2 Ansøgers estimat af budgetkonsekvenser

Med ansøgers antagelser estimeres, at anvendelse af abemaciclib (Verzenios)+LET i 1. linjebehandling vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. 6 mio. DKK per år. Behandling med abemaciclib (Verzenios)+FUL i 2. linjebehandling forventes at resultere i budgetkonsekvenser på ca. 2 mio. DKK per år.

Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af tabel 12 og tabel 13.

Tabel 12 Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser i 1. linje, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	330	334	334	334	334
Anbefales ikke	328	328	328	328	328
Totale budgetkonsekvenser	2	6	6	6	6

Tabel 13 Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser i 2. linje, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	93	94	94	94	94
Anbefales ikke	92	92	92	92	92
Totale budgetkonsekvenser	1	2	2	2	2

4.2 Amgros' estimat af budgetkonsekvenser

Amgros har korrigeret følgende estimater i forhold til ansøgers analyse:

- Omkostningerne fra Amgros' hovedanalyse anvendes
- Markedsandelene korrigeres så det ikke antages, at der behandles med letrozol og fulvestrant alene.

Med Amgros' antagelser estimeres, at abemaciclib (Verzenios)+LET til 1. linjebehandling vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. 0 DKK per år. For abemaciclib (Verzenios)+FUL til 2. linjebehandling vurderes budgetkonsekvenserne at ligge på ca. 0 DKK per år. Budgetkonsekvenserne er meget usikre.

Amgros' estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af tabel 14 og tabel 15.

Tabel 14 Amgros' hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser for 1. linje behandling, MIO. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	336	336	336	336	336
Anbefales ikke	336	336	336	336	336
Totale budgetkonsekvenser	0	0	0	0	0

Tabel 15 Amgros' hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser for 2. linje behandling, MIO. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	97	97	97	97	97
Anbefales ikke	97	97	97	97	97
Totale budgetkonsekvenser	0	0	0	0	0

5 DISKUSSION

Amgros kan konkludere, at behandling med abemaciclib (Verzenios) sammenlignet med komparator i de to behandlingslinjer er forbundet med ingen meromkostninger.

Hvis behandlingen dosisjusteres, er behandling med abemaciclib (Verzenios)+LET forbundet med meromkostninger per patient sammenlignet med ribociclib (Kisqali)+LET.

En begrænsning ved analyserne er, at data ikke tillader direkte sammenligning af bivirkningsprofilerne mellem behandlingerne, og således ikke af omkostningerne til bivirkninger. Omkostningerne til bivirkninger udgør dog en meget lille andel af de samlede omkostninger.

6 REFERENCER

1. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Hansen HL, Hertzum-Larsen R, Johannesen TB, Kejs AMT, Khan S, Ólafsdóttir E, Petersen T, Schmidt LKH VA and SH. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries, Version 7.3. 2016 Association of the Nordic Cancer Registries. Danish Cancer Society.
2. Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, André F, Barrios CH, et al. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. 2017;28(1):16–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28177437>
3. Medicinrådet. Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af abemaciclib til lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft. :1–15.
4. DBCG. Danish Breast Cancer Cooperative Group. p. Kapitel 18. 2016.
5. EMA. Abemaciclib (Verzenios) SPC.
6. George W, Sledge J, Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2– Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *Journal of Clinical Oncology*
7. Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2017;35(32):3638-46
8. 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). ASCO; 2017.
9. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* 2016;17(4):425-39

