
KISQALI (RIBOCICLIB)

TIL LOKALT FREMSKREDEN ELLER METASTATISK BRYSTKRÆFT

AMGROS 5. april 2018

OPSUMMERING

Baggrund

Kisqali er i kombination med en aromatasehæmmer indiceret til behandling af postmenopausale kvinder med hormonreceptor (HR)-positiv, human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (HER2) -negativ, lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft som indledende endokrinbaseret behandling. Ca. 250-300 nye patienter per år kandidere til behandling af den ansøgte indikation i Danmark. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentationen indsendt af Novartis.

Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med Kisqali i kombination med letrozol til postmenopausale kvinder med hormonreceptor (HR)-positiv, human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (HER2) -negativ, lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft som indledende endokrinbaseret behandling. I analysen sammenlignes behandling med Kisqali i kombination med letrozol med Ibrance i kombination med letrozol.

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af Kisqali i kombination med letrozol sammenlignet med Ibrance i kombination med letrozol.

I analysen, som Amgros mener er mest sandsynlig, er Kisqali forbundet med en gennemsnitlig besparelse per patient på ca. 100.000 DKK sammenlignet med Ibrance over en tidshorizont på 32 måneder.

Hvis dosisjustering ikke medregnes i analysen, er lægemiddelomkostningerne ens for Kisqali og Ibrance.

Amgros vurderer at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af Kisqali som standardbehandling vil være en besparelse på ca. 10 mio. DKK efter 5 år. Budgetkonsekvenserne er meget usikre.

Konklusion

Overordnet kan det konkluderes, at behandling med Kisqali er forbundet med de samme behandlingsomkostninger som Ibrance, hvis lægemidlerne ikke dosisjusteres. Hvis der derimod dosisjusteres, er behandling med Kisqali forbundet med en besparelse per patient sammenlignet med Ibrance. Dosisjustering foretages i praksis, hvorfor sidstnævnte konklusion er den mest plausible.

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
SPC	Summary of product characteristics

INDHOLD

Opsummering	2
Liste over forkortelser	3
1 Baggrund	6
1.1 Problemstilling	6
1.2 Patientpopulation	6
1.3 Behandling af lokal fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft	6
1.3.1 Behandling med KISQALI	6
1.3.2 Komparator	7
1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål	7
1.5 Tidshorisont	7
2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse	8
2.1 Model, metode og forudsætninger	8
2.1.1 Modelbeskrivelse	8
2.1.2 Analyseperspektiv	8
2.1.3 Omkostninger	8
3 Resultater	11
3.1 Ansøgers hovedanalyse	11
3.2 Amgros' hovedanalyse	11
3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse	11
3.2.2 Amgros' følsomhedsanalyser	12
3.2.3 Usikkerhed af resultaterne	12
4 Budgetkonsekvenser	13
4.1 Ansøgers estimater	13
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	13
4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser	14
4.2 Amgros' estimater	14
4.2.1 Estimat af budgetkonsekvenser	14
4.2.2 Følsomhed af budgetkonsekvenserne	14
5 Diskussion	16
6 referencer	17
7 Bilag	18

LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	Novartis
Handelsnavn:	Kisqali
Generisk navn:	Ribociclib
Indikation:	Kisqali i kombination med en aromatasehæmmer er indiceret til behandling af postmenopausale kvinder med hormonreceptor (HR)-positiv, human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (HER2) -negativ, lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft som indledende endokrin-baseret behandling.
ATC-kode:	L01XE42

Proces	
Ansøgning modtaget hos Amgros:	06-03-2018
Endelig rapport færdig:	05-04-2018
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	30 dage
Arbejdsgruppe:	Asger Lindvig Andreas Pagh Rasmussen Asbjørn Lydert Hansen

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

Kisqali er i kombination med en aromatasehæmmer indiceret til behandling af postmenopausale kvinder med hormonreceptor (HR)-positiv, human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (HER2) -negativ, lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft som indledende endokrinbaseret behandling. Novartis (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringsstilladelsesindehaver af Kisqali og har den 06.03.2018 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af Kisqali 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 analysen).

1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med Kisqali i kombination med letrozol til postmenopausale kvinder med hormonreceptor (HR)-positiv, human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (HER2)-negativ, lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft som indledende endokrinbaseret behandling i form af de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af Kisqali som standardbehandling. I analyserne sammenlignes behandling med Kisqali med behandling med Ibrance (palbociclib) i kombination med letrozol.

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 (førstelinje). Baseret på denne indikation vurderes det, at omkring 250-300 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 af lokal fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft

1.3.1 Behandling med Kisqali

Indikation

Postmenopausale kvinder med nydiagnosticeret ER+ HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft uden forudgående systemisk endokrin behandling af deres fremskredne sygdom (førstelinje).

Virkningsmekanisme

Kisqali er et selektivt, kemisk lægemiddel (small molecule) mod cyclin-dependent kinase (CDK) 4 og 6, som specifikt hæmmer retinoblastoma proteinet (5). CDK4/6 er tit overaktive i brystkræft, hvilket resulterer i en ukontrolleret cellevækst (6) samt medvirker til udviklingen af endokrin resistens (7). Kisqali forhindrer specifikt cellevækst ved at stoppe cellerne i G1-fasen i celleyklus.

Dosering

Kisqali gives i tabletform sammen med en aromatasehæmmer (typisk letrozol). Der gives 600 mg/dag (200 mg filmovertrukne tabletter, 3 tabletter dagligt) i 21 dage, efterfulgt af 7 dages pause (28 dages cyklus). Letrozol gives som 2,5 mg tablet, 1 tablet dagligt. Individuel dosisjustering kan forekomme. Ifølge EMAs EPAR for ribociclib, anbefales behandling frem til progression eller forekomst af uacceptable bivirkninger.

1.3.2 Komparator

Medicinerådet har defineret Ibrance i kombination med letrozol som komparator. Der gives 125 mg (125 mg filmovertrukne tabletter, 1 tablet dagligt) i 21 dage, efterfulgt af 7 dages pause (28 dages cyklus). Letrozol gives som 2,5 mg tablet, 1 tablet dagligt. Individuel dosisjustering kan forekomme.

1.4 Medicinerådets kliniske spørgsmål

Medicinerådet har vurderet den kliniske merværdi af behandling med Kisqali i kombination med letrozol sammenlignet med Ibrance i kombination med letrozol for følgende population:

- Postmenopausale kvinder med nydiagnosticeret ER+ HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft uden forudgående systemisk endokrin behandling af deres fremskredne sygdom (førstelinje).

1.5 Tidshorisont

Medicinerådet har defineret, at merværdien som udgangspunkt vurderes over en tidshorisont på 24 måneder.

2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af gennemsnitlige behandlingsomkostninger per patient sammenlignes behandling med Kisqali i kombination med letrozol (LET) med behandling med Ibrance i kombination med LET for postmenopausale kvinder med nydiagnosticeret ER+ HER2- lokalt fremskredne eller metastatisk brystkræft uden forudgående systemisk endokrin behandling af deres fremskredne sygdom (førstelinje).

2.1 Model, metode og forudsætninger

2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en model for behandling af patienter i den nævnte population.

Modellen er baseret på patientdata fra MONALEESA-2 (8). MONALEESA-2 er et randomiseret fase-3-studie, hvor effekten af Kisqali i kombination med LET sammenlignes med placebo i kombination med LET. I modellen antages det, at effekten af Kisqali og Ibrance ens, og at sygdomsprogression og behandlingseffekt i modellen følger Kaplan-Meier-kurverne for progressionsfri overlevelse (PFS) og overlevelse (OS) rapporteret for Kisqali + LET i MONALEESA-2.

Amgros' vurdering

Ansøger har udarbejdet en indirekte analyse, der estimerer en ligeværdig merværdi mellem Kisqali + LET og Ibrance + LET. Medicinrådet har ligeledes vurderet, at der ikke er nogen merværdi ved Kisqali + LET sammenlignet med Ibrance + LET. Amgros mener derfor, at ansøgers tilgang er rimelig.

Amgros vurderer, at modellen er acceptabel.

2.1.2 Analyseperspektiv

Analysen anvender et begrænset samfundsperspektiv. Modellen har en maksimal tidshorizont på 32 måneder, svarende til opfølgningstiden fra MONALEESA-2. Tidshorizonten i hovedanalysen er 24 måneder. Omkostninger er diskonteret med en faktor på 4 %.

Amgros' vurdering

Analysens begrænsede samfundsperspektiv og diskonteringsrate er i tråd med Amgros' retningslinjer og godtages derfor.

Tidshorizonten stemmer ligeledes overens med tidshorizonten defineret i Medicinrådets protokol.

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 www.medicinpriser.dk og anvendes på AIP-niveau. Ressourceforbrug (doser) er hentet fra de respektive SPC'er for de tre lægemidler (9–11).

Tabel 1 nedenfor illustrerer de lægemiddelomkostninger, som anvendes i analysen.

Tabel 1 Anvendte lægemiddelpriser, AIP

Lægemiddel	Daglig dosis (mg)	Dosis per måned (mg)	Pakningsstørrelse	Styrke (mg)	Pris (DKK)	Omkostninger per måned (DKK)
Kisqali	600	13.697	63	200	27.993	30.430
	400	9.131	42	200	18.662	20.287
	200	4.566	21	200	9.331	10.143
Ibrance	125	2.854	21	125	27.993	30.430
	100	2.283	21	100	27.993	30.430
	75	1.712	21	75	27.993	30.430
Letrozol	2,5	76	100	2,5	150	46

Kilde: (9–11)

Både Kisqali og Ibrance kan dosisjusteres ved utilsigtede hændelser. De anbefalede dosisjusteringer for begge lægemidler fremgår af tabel 2 (9,10).

Tabel 2 Anbefalede dosisjusteringer ved utilsigtede hændelser for Kisqali og Ibrance

Lægemiddel	Niveau	Dosis	Antal tabletter
Kisqali	Startdosis	600 mg/dag	Tre 200 mg tabletter
	1. dosisreduktion	400 mg/dag	To 200 mg tabletter
	2. dosisreduktion	200 mg/dag	Én 200 mg tablet
Ibrance	Startdosis	125 mg/dag	Én 125 mg tablet
	1. dosisreduktion	100 mg/dag	Én 100 mg tablet
	2. dosisreduktion	75 mg/dag	Én 75 mg tablet

Kilde: (9,10)

Ansøger har inkluderet dosisjustering i modellen, og resultatet af modellen er således baseret på den gennemsnitlige dosis per patient af Kisqali i MONALEESA-2. Dette har betydning for resultatet på AIP-niveau eftersom Kisqali har forskellig pris på de tre pakningsstørrelser, mens Ibrance har ens pakningspris for de tre forskellige styrker.

Monitoreringsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til monitorering af de to behandlinger. Ressourceforbruget er baseret på lægemidternes respektive SPC'er (9,10). Enhedsomkostninger er hentet fra danske prislister (se bilag).

Omkostninger ved forskellige sygdomsstadier

Ansøger har inkluderet omkostninger til generel behandling af populationen. Ressourceforbruget er baseret på en spørgeskemaundersøgelse af 13 danske onkologer, og er inddelt efter sygdomsstadie. Der er en omkostning forbundet med stabil sygdom i førstelinjebehandling (PFS) og en omkostning forbundet med progression i førstelinjebehandling (PD). Enhedsomkostningerne er hentet fra AMGROS Værdisætning af enhedsomkostninger og DRG-takster 2017 (se bilag). Ansøger antager, at omkostningerne til PFS og PD er ens for Kisqali og Ibrance.

Omkostninger til utilsigtede hændelser

Ansøger har inkluderet omkostninger til utilsigtede hændelser af \geq grad 3 i modellen. Frekvensen af bivirkninger er hentet fra de kliniske studier for Kisqali og Ibrance, hhv. MONALEESA-2, PALOMA-1 og PALOMA-2. Enhedsomkostninger er hentet fra DRG-takster 2017.

Patientomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til tabt patienttid og transport for de to behandlinger. Frekvensen af besøg på hospitalet er estimeret ud fra frekvensen af monitorering i SPC'erne, under antagelse af at leverfunktion, EKG og blodprøve foretages ved samme besøg på hospitalet. Ansøger har ligeledes inkluderet omkostninger til tabt patienttid og transport ved sygdomsstadierne PFS og PD. Det antages at tabt patienttid er 3 timer per besøg. Enhedsomkostninger er hentet fra AMGROS Værdisætning af enhedsomkostninger (12) (se bilag).

Amgros' vurdering

Lægemiddelomkostninger

Amgros mener ansøgers tilgang, som inkluderer dosisjustering, er rimelig. Der var behov for dosisjustering af Kisqali for en betydelig andel af patienterne i MONALEESA-2. Amgros har analyseret forbrugsdata for Ibrance i Danmark, og der er ligeledes en betydelig andel af patienterne, som har behov for lavere dosis. Der er dog usikkerhed forbundet med om dosisjustering vil finde sted i samme omfang for begge lægemidler i dansk klinisk praksis.

Øvrige omkostninger

Fagudvalget anbefaler, at opfølgning, behandlingsjustering og monitoreringsprocesserne for de to behandlinger gøres ensartede, hvorfor Amgros ikke mener, at SPC'erne nødvendigvis ikke vil være retvisende at anvende til dette formål. Under antagelse af at effekten og monitoreringen af lægemidlerne er ens, vil der ikke være forskel i monitoreringsomkostninger, patientomkostninger samt omkostninger ved forskellige sygdomsstadier. Der kan potentielt være forskel i omkostningerne til utilsigtede hændelser, men safety data for de to lægemidler tillader ikke direkte sammenligning på tværs af de to behandlinger.

Amgros vurderer på denne baggrund, at det vil være mest retvisende udelukkende at inkludere lægemiddelomkostninger til de to lægemidler i hovedanalysen. Amgros har været i dialog med ansøger om dette, og ansøger medgiver, at dette vil være den mest hensigtsmæssige tilgang.

Af gennemsigtighedshensyn præsenterer Amgros øvrige omkostninger i resultatafsnittet for ansøgers analyse. Øvrige omkostninger inkluderes dog ikke i Amgros' hovedanalyse.

3 RESULTATER

3.1 Ansøgers hovedanalyse

Ansøgers hovedanalyse resulterer i en gennemsnitlig besparelse på per patient på ca. 90.000 DKK for KISQALI sammenlignet med Ibrance over en tidshorisont på 24 måneder.

Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse præsenteres herunder i tabel 3.

Tabel 3 Resultat af ansøgers hovedanalyse, gns. omkostninger per patient, 24 måneder, DKK, diskonterede tal, AIP

	Kisqali + LET	Ibrance + LET	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	370.401	450.478	-80.077
Monitoreringsomkostninger	2.406	1.759	647
Omkostninger ved PFS og PD	174.347	174.347	0
Omkostninger til utilsigtede hændelser	3.018	2.477	541
Patientomkostninger	6.245	16.936	-10.691
Totale omkostninger	556.417	645.997	-89.580

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:

- Tidshorisonten er ændret til 32 måneder svarende til opfølgingsdata i MONALEESA-2
- Modellen omfatter udelukkende lægemiddelomkostninger

Amgros' analyse resulterer i en gennemsnitlig besparelse på per patient på ca. 100.000 DKK for KISQALI sammenlignet med Ibrance over en tidshorisont på 32 måneder.

Resultaterne fra Amgros' hovedanalyse præsenteres i tabel 4.

Tabel 4 Resultat af Amgros' hovedanalyse, gns. omkostninger per patient, 32 måneder, DKK, diskonterede tal, AIP

	Kisqali + LET	Ibrance + LET	Inkrementelle omkostninger
Lægemedielomkostninger	428.741	527.431	-98.690
Totale omkostninger	428.741	527.431	-98.690

3.2.2 Amgros' følsomhedsanalyser

Eftersom det har betydning for resultatet, hvor stor en andel af patienterne der får dosisjustering, har Amgros undersøgt betydningen af ændringer i denne parameter. Amgros har udarbejdet hhv. en analyse, hvor andelen af patienter der kræver dosisjustering i MONALEESA-2 reduceres med 50 % samt en analyse, hvor ingen patienter får dosisjustering.

Amgros har illustreret resultaterne i tabel 5.

Tabel 5 Resultat af Amgros' følsomhedsanalyser, DKK, diskonterede tal

	Kisqali + LET	Ibrance + LET	Inkrementelle omkostninger
Hovedanalyse	428.741	527.431	-98.690
Dosisjustering reduceret med 50 %	478.086	527.431	-49.345
Ingen dosisjustering	527.431	527.431	0

3.2.3 Usikkerhed af resultaterne

Som det fremgår af tabel af tabel 5, 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 Kisqali + LET og Ibrance + LET ens på AIP-niveau. Dette skyldes, at lægemidlerne har samme pakningspris for startdosen på AIP-niveau, samt at effekten antages at være ens for de to lægemidler. Kisqali er på AIP-niveau forbundet med besparelser per patient sammenlignet med Ibrance, hvis patienter får dosisjustering, og besparelsen stiger jo højere andelen af patienter der modtager dosisjusteringer er. Der er usikkerhed forbundet med, hvorvidt dosisjustering vil forekomme i lige høj grad i de to behandlingsregimer, og dette kan få betydning for resultatet. Dette ændrer dog ikke konklusionen på AIP-niveau.

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 estimater

4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Ansøger har taget udgangspunkt i estimatet fra protokollen, hvor det estimeres, at ca. 4.700 kvinder diagnosticeres med brystkræft hvert år. Ansøger har estimeret patientantallet, som kan få behandling med Kisqali ud fra følgende antagelser:

- Fremskreden brystkræft, ca. 20 %
- HR-positive, HER2-negative, ca. 70 %
- Kandidater til systemisk behandling, ca. 75 % (antagelse)
- Kandidater til endokrin behandling, ca. 80 %

Dette resulterer i et samlet patientantal på 250-300, der er kandidater til behandling med Kisqali per år. Ansøger antager i modellen, at der vil være 270 nye patienter per år.

Ansøger antager, at markedsandelen for Kisqali ved anbefaling som standardbehandling vil være ca. 10 % i år 1, ca. 15 % i år 2, og ca. 30 % efterfølgende år. Dette begrundes med, at Ibrance allerede anvendes i klinisk praksis i Danmark, og derfor vil blive anvendt til hovedparten af patienterne. Ansøger antager 0 % markedsandel uden anbefaling som standardbehandling.

Tabel 6 Ansøgers estimat af antal nye patienter per år

	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
Kisqali	27	40	81	81	81	0	0	0	0	0
Ibrance	243	230	189	189	189	270	270	270	270	270

Amgros' vurdering af estimeret patientantal

Eftersom de to lægemidler antages at have ligeværdig effekt, vurderer Amgros, markedsandelen i høj grad kommer til at afhænge af lægemiddelpriiserne fremadrettet, og således hvilket af de to behandlingsregimer, der er forbundet med færrest omkostninger. Amgros vurderer derfor, at budgetkonsekvenserne, som et resultat af dette, er meget usikre. Amgros anvender ansøgers estimater, men foretager derudover følsomhedsanalyser for andre estimater for markedsandelene.

4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Ansøger har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, som der er inkluderet i omkostningsanalysen med undtagelse af patientomkostninger.

Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af tabel 7.

Tabel 7 Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, MIO. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2
Anbefales	99,7	169,7
Anbefales ikke	100,7	172,9
Totale budgetkonsekvenser	-1,0	-3,2

4.2 Amgros' estimater

Amgros anvender ansøgers model bortset fra følgende:

- Budgetkonsekvenserne estimeres op til 5 år
- Modellen omfatter udelukkende lægemiddelomkostninger

4.2.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Amgros' resultater af budgetkonsekvensanalysen præsenteres herunder i tabel 8.

Tabel 8 Amgros' hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, MIO. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	74,7	120,4	143,4	156,1	166,1
Anbefales ikke	75,7	123,7	152,1	165,8	176,6
Totale budgetkonsekvenser	--1,0	-3,3	-8,7	-9,7	-10,5

Med de indlagte antagelser vil der efter 5 år samlet set være en besparelse på ca. 10 mio. DKK per år. Budgetkonsekvenserne er meget usikre og forenkledede.

4.2.2 Følsomhed af budgetkonsekvenserne

For at belyse følsomheden af budgetkonsekvenserne ved forskellige ekstreme scenarier har Amgros udarbejdet følgende følsomhedsanalyser:

- 5 % af patienterne vil modtage Kisqali ved en anbefaling, og 0 % af patienterne vil modtage Kisqali uden en anbefaling.
- 95 % af patienterne vil modtage Kisqali ved en anbefaling, og 0 % af patienterne vil modtage Kisqali uden en anbefaling.

Tabel 9 Resultat af Amgros' følsomhedsanalyser for budgetkonsekvenserne, pr. år, mio. DKK

Følsomhedsanalyser	Budgetkonsekvens pr. år, Mio. DKK				
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Amgros' grundscenario	-1,0	-3,3	-8,7	-9,7	-10,5
5 % markedsandele for KISQALI ved anbefaling og 0 % ved ingen anbefaling	-0,5	-1,1	-1,5	-1,6	-1,7
95 % markedsandele for KISQALI ved anbefaling og 0 % ved ingen anbefaling	-10,2	-21,0	-27,6	-30,7	-33,1

Med de indlagte antagelser vil der efter 5 år, for en population på 270 patienter per år, samlet set være en besparelse på ca. 1,7 til 33,1 mio. DKK per år, afhængig af den relative markedsandel for KISQALI.

5 DISKUSSION

Behandling med Kisqali i kombination med LET er på AIP-niveau forbundet med besparelser per patient sammenlignet med Ibrance, hvis behandlingen dosisjusteres. Hvis behandlingen ikke dosisjusteres, er lægemiddelomkostningerne ens for de to lægemidler på AIP-niveau.

En begrænsning ved analysen er, at data ikke tillader direkte sammenligning af bivirkningsprofilen mellem de to behandlinger, 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. Kisqali H, Firma R, Atc N. Protokoll for vurdering af den kliniske merværdi af ribociclib til lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft. :1–15.
4. DBCG. Danish Breast Cancer Cooperative Group. p. Kapitel 18. 2016.
5. Kim S, Loo A, Chopra R, Caponigro G, Huang A, Vora S, et al. Abstract PR02: LEE011: An orally bioavailable, selective small molecule inhibitor of CDK4/6– Reactivating Rb in cancer. *Mol Cancer Ther* [Internet]. 2013 Nov 1;12(11 Supplement):PR02 LP-PR02. Available from: http://mct.aacrjournals.org/content/12/11_Supplement/PR02.abstract
6. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* [Internet]. 2012 Oct 4;490(7418):61–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23000897>
7. Zardavas D, Baselga J, Piccart M. Emerging targeted agents in metastatic breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2013 Apr;10(4):191–210. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23459626>
8. 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. *N Engl J Med* [Internet]. 2016;375(18):1738–48. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1609709>
9. EMA. Kisqali SPC.
10. EMA. Ibrance SPC.
11. EMA. Femara SPC.
12. Amgros. Amgros' værdisætning af enhedsomkostninger. 2017.

7 BILAG

Resource use associated with the monitoring of treatment

Item	Ribociclib – 1 st year	Ribociclib – subsequent years	Palbociclib – 1 st year	Palbociclib – subsequent years
Electrocardiogram	3	0	0	0
Complete blood	8	0	15	13
Liver function test	8	0	0	0
Electrolytes	6	0	0	0

Monitoring unit costs

Item	Unit cost (DKK)		
Electrocardiogram	171.32	www.okportal.dk (Ydelse 7227)	Speciallaegehjælp
Liver status	140	Labportal.rh.dk/Metodeliste	Klinisk biokemisk afdeling Rigshospitalet 2017
ASAT	28		
ALAT	28		
BASP	28		
BILI	28		
GGT	28		
Electrolytes	118	Labportal.rh.dk/Metodeliste	Klinisk biokemisk afdeling Rigshospitalet 2017
P-Na	17		
P-K	17		
P-Mg	28		
P-Ca	28		
P-Fosfat	28		
Full blood	231	Klinisk biokemisk afdeling Rigshospitalet 2017	Sourced from anbefalningsrapport-10-cladribin [17]

Travel and lost patient time associated with monitoring

Item	Ribociclib 1 st -year	Ribociclib subsequent years	Palbociclib 1 st year	Palbociclib subsequent years
Travel [†]	8	0	15	13
Lost patient time (h) [‡]	24	0	45	39

[†]Estimated number of travel is based on frequency of monitoring, it is assumed that items are combined, e.g. liver status/ electrocardiography/Blood status is measured at the same time. [‡]Lost patient time is assumed to be 3 hours per visit, e.g. 8x3=24

Unit costs associated with travel and lost patient time

Item	Unit cost (DKK)	Source	Comment
Travel	100	Amgros, estimating unit costs [18]	Travel within 14 km of hospital, assumption
Lost patient time	182.77	Amgros, estimating unit costs [18]	SAOO1 provided by Statistics Denmark

Resource use associated with routine treatment of patients

Item	PFS, per month	PD, per month
GP visit	0.22	0.29
Oncology clinic	0.87	1.20
Nurse specialist	0.33	0.33
Nurse	0.19	0.36
Social worker	0.03	0.04
Radiographer	0.23	0.25
Hospitalization	0.47	0.70
Bone scintigraphy	0.46	0.18
Bone x-ray	0.02	0.04
Chest x-ray	0.11	0.08
CT scan	0.46	0.44
Liver ultrasound	0.10	0.23
MRI	0.07	0.33
PET	0.02	0.18

PFS: Progression free survival, PD: Progressed disease, GP: General practitioner, CT: Computer tomography, MRI: Magnet resonance imaging, PET: Positron Emission Tomography

Unit costs associated with routine treatment of patients

Item	Unit cost (DKK)	Source	Comment
GP visit	1126	AMGROS, estimating unit costs [18]	Municipality physicians
Oncology clinic	1891	DRG30L (Adiag DC679X, BVAA91)	Sourced from anbefalningsrap- port-10-Nivolumab [20]
Nurse specialist	686	AMGROS, estimating unit costs [18]	Assumed to cost as head nurse
Nurse	522	AMGROS, estimating unit costs [18]	Assumed to cost as not head nurse
Social worker	488	AMGROS, estimating unit costs [18]	Assumed 1 h
Radiographer	490	AMGROS, estimating unit costs [18]	Assumed 1 h
Hospitalization	4195		Sourced from anbefalningsrap- port-10-Nivolumab [20]
Bone scintigraphy	736	See Chest x-ray	Assumption
Bone x-ray	736	See Chest x-ray	Assumption
Chest x-ray	736	DRG Takst PG14R	Takstvejledning 2017, Sundhedsdatastyrelsen, DRG service 2017
CT scan	5063	Ydelsesnummer 5010, CT-scan- ning af abdomen med intra- venøst kontraststof	Sourced from anbefalningsrap- port-10-Nivolumab [20]
Liver ultrasound	521	UL-scanning, PG14K	Takstvejledning 2017, Sundhedsdatastyrelsen, DRG service 2017
MRI	2323	DRG Takst PG14D	Takstvejledning 2017, Sundhedsdatastyrelsen, DRG service 2017
PET	5063		Assumed to be the same cost as for CT

PFS: Progression free survival, PD: Progressed disease, GP: General practitioner, CT: Computer tomography, MRI: Magnet resonance imaging, PET: Positron Emission Tomography, DRG: Diagnose related groups

Travel and lost patient time associated with healthcare resource use

Item	Progression free	Progression
Travel [†]	1.8	2.3
Lost patient time (h) [‡]	5.3	7.0

[†]Estimated number of travel is based on frequency of resource use, it is assumed that some items are combined and the sum of monthly resource use has been divided in two to estimate the number of travels. [‡]Lost patient time is assumed to be 3 hours per visit, e.g. $1.8 \times 3 = 5.3$

Rates of adverse events

Adverse event	Ribociclib	Palbociclib	Source/Comment
Diarrhoea	1.2%	1.7%	[16, 21, 22]
Fatigue	2.4%	2.3%	[16, 21, 22]
Infection	4.2%	4.2%	[16, 21, 22], Rate of infection assumed equal
Nausea	2.4%	0.6%	[16, 21, 22]
Febrile neutropenia	1.2%	0.4%	[16, 21, 22]
Pulmonary embolism	1.2%	0.9%	[16, 21, 22]
Vomiting	3.6%	0.4%	[16, 21, 22]

Costs associated with adverse events

Adverse event	Unit cost (DKK)	DRG	Source	Comment
Diarrhoea	1891	DG30L	Sundhedsdatastyrelsen 2017, DkDRG-systemet	Ambulant besøg
Fatigue	23231	926	Sundhedsdatastyrelsen 2017, DkDRG-systemet	(DC508) brystkræft overgribende flere lokalisationer, (FB4552) Udtræthed
Infection	34531	1813	Sundhedsdatastyrelsen 2017, DkDRG-systemet	Andre infektioner eller parasitære sygdomme
Nausea	1891	DG30L	Sundhedsdatastyrelsen 2017, DkDRG-systemet	Ambulant besøg
Febrile neutropenia	42916	1608	Sundhedsdatastyrelsen 2017, DkDRG-systemet	Granulo- og trombocytopeni
Pulmonary embolism	31069	414	Sundhedsdatastyrelsen 2017, DkDRG-systemet	Lunge emboli
Vomiting	1891	DG30L	Sundhedsdatastyrelsen 2017, DkDRG-systemet	Ambulant besøg

