Direktoratet for medisinske produkter

Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Abemaciclib (Verzenios)

i kombinasjon med endokrin terapi for adjuvant behandling ved HR-positiv, HER2-negativ, lymfeknute-positivt tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall

ID2021_038 - revurdering

14.10.2024

Forord

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

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

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. DMP kan gi veiledning til legemiddelfirmaet.

Nytten måles ved hvor mange gode leveår den nye behandlingen i gjennomsnitt gir for pasienter i den aktuelle pasientgruppen sammenliknet med relevant behandlingspraksis. Med et godt leveår menes et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager, på fagspråket definert som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY). Dette er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer.

Ressursbruk beregnes med utgangspunkt i gjennomsnittlig legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten, sammenliknet med relevant behandlingspraksis.

Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes.

DMP vurderer det innsendte datagrunnlaget for kliniske utfall, alvorlighet, angitt ressursbruk, forutsetninger for analysen og de presenterte analyseresultater. DMP kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemidlets rettighetsinnehaver, det kliniske fagmiljøet og brukere, og kan foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen). Dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

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

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

Sammendrag

Metode

Oppdatert metodevurdering av legemiddelet Verzenios (abemaciklib) i kombinasjon med endokrin terapi for adjuvant behandling ved HR-positiv, HER2-negativ, lymfeknute-positiv tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at abemaciklib har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt utvidelse av markedsføringstillatelsen (indikasjonsutvidelse). For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser i en tidligere metodevurdering av abemaciklib for samme bruksområde (1). DMPs revurdering tar utgangspunkt i oppdatert dokumentasjon basert på studiedata med lengre oppfølgingstid innsendt av Eli Lilly og legger ellers til grunn vurderinger gjort i opprinnelig metodevurdering slik at denne revurderingen må ses i sammenheng med opprinnelig metodevurdering (1).

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2021_038: Kombinasjon med endokrin terapi for adjuvant behandling ved HR-positiv, HER2-negativ, lymfeknute-positiv tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall. Revurdering
Legemiddelfirma	Eli Lilly
Preparat	Verzenios
Virkestoff	Abemaciklib
ATC-kode	L01XE50
Aktuell indikasjon	Verzenios, i kombinasjon med endokrin behandling, er indisert til adjuvant behandling av voksne pasienter med hormonreseptor (HR)-positiv, human epidermal vekstfaktorreseptor 2 (HER2)-negativ, lymfeknutepositiv tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall*. Hos pre- eller perimenopausale kvinner, bør endokrin behandling med aromatasehemmer kombineres med en luteiniserende hormonfrigjørende hormon (LHRH)-agonist. *Høy risiko for tilbakefall er i preparatomtalen definert av følgende kliniske og patologiske tegn: enten ≥ 4 pALN (positive aksillære lymfeknuter), eller 1-3 pALN og minst ett av følgende kriterier: tumorstørrelse ≥ 5 cm eller histologisk grad 3.
Virkningsmekanisme	Abemaciklib er en potent og selektiv hemmer av syklinavhengig kinase 4 og 6 (CDK4 og CDK6). Abemaciklib hindrer fosforylering av retinoblastomprotein, noe som igjen blokkerer deling av kreftceller og med det undertrykking av tumorvekst.
Dosering	150 mg oralt to ganger daglig når det brukes i kombinasjon med endokrin terapi. Abemaciklib bør tas kontinuerlig i to år, eller inntil tilbakefall av sykdom eller til uakseptabel toksisitet.

Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja ☒ Type: Kostnad-per-QALY Nei ☐
Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.
Kommentar	Metoden er en revurdering av en tidligere metodevurdering, basert på oppdaterte studiedata med lengre oppfølgingstid.

Sykdom

HR-positiv, HER2-negativ lymfeknutepositiv, tidlig fase brystkreft med høy risiko for tilbakefall	
Om sykdommen	I 2023 ble 35 menn og 4076 kvinner diagnostisert med brystkreft for første gang i Norge (2) og omtrent 90 % av alle tilfeller diagnostiseres i tidlig stadium som defineres av at kreften ikke har spredd seg utover brystvev eller regionale (nærliggende) lymfeknuter. Sykdommen kategoriseres av forskjellige subtyper basert på ulike kombinasjoner og overuttrykk av hormonreseptor (HR) og human epidermal vekstfaktor reseptor 2 (HER2). Ifølge Eli Lilly representerer HR positiv, HER2 negativ subtype 70 % av alle brystkrefttilfeller globalt. Tidlig brystkreft er potensielt kurerbart ved kirurgisk fjerning av brystsvulsten samt eventuelt nærliggende lymfeknuter, og i kombinasjon med strålebehandling og adjuvant behandling.
Pasientgrunnlag i Norge	DMP anslår, basert på innspill fra en medisinsk fagekspert, at omtrent 220 pasienter med tidlig fase HR positiv HER2-negativ brystkreft med høy risiko for tilbakefall vil være aktuelle for behandling med abemaciklib hvert år i Norge.
Behandling i norsk klinisk praksis	I norsk klinisk praksis benyttes det i dag endokrin terapi i adjuvant setting for alle pasienter med HR-positiv HER2-negativ, lymfeknutepositiv tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall. Denne behandlingen gis etter kirurgi, strålebehandling og i de fleste tilfeller også adjuvant kjemoterapi.

Helseøkonomisk analyse

Beskrivelse av den helseøkonomiske analysen DMP har lagt til grunn	

Populasjon	Voksne HR-positive, HER2-negative, lymfeknutepositive tidlig fase brystkreftpasienter med høy risiko for tilbakefall definert av følgende kliniske og patologiske tegn:
	• Minst 4 positive aksillære lymfeknuter (pALN), eller
	• 1-3 pALN og minst ett av følgende kriterier:
	  ○ Primær tumorstørrelse ≥på minst 5 cm eller
	  ○ Grad 3 sykdom.

Intervensjon	Abemaciklib (i kombinasjon med endokrin terapi) (ABE + ET)
Komparator	Endokrin terapi (ET)
Utfall	QALYs, leveår, ressursbruk
Hovedkilde til effektdata	MonarchE; randomisert (1:1), åpen, fase 3 studie
Analyseperspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livstid, tilsvarende 42 år

DMP har vurdert oppdatert, innsendt helseøkonomisk analyse fra Eli Lilly og forutsetningene for denne. DMP har gjennomført egne analyser med utgangspunkt i den innsendte analysen og den opprinnelige metodevurderingen (1). Fordi det er stor usikkerhet knyttet til varigheten av effekt, har DMP valgt å presentere to hovedanalyser som er forskjellige i hvor mange år behandlingseffekten varer. Analyse 1 er basert på at full behandlingseffekt varer i 8 år og avtar til ingen effekt i år 16, og analyse 2 er basert på at full effekt varer i 5 år og avtar til ingen effekt i år 10. Disse to analysene representerer en optimistisk hovedanalyse og en konservativ hovedanalyse. Det finnes ikke kliniske data som støtter den ene hovedanalysen fremfor den andre. Resultater fra de to hovedanalysene DMP mener er mest relevante vises i tabellen under per pasient, basert på diskonterte tall og maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen.

DMPs analyse 1 basert på at full effekt av abemaciklib varer i 8 år og avtar til år 16.

	ABE+ ET	ET	Differanse
Totale kostnader (NOK)	947 377	194 192	753 185
Totale QALYs Totale leveår	9,751 13,440	8,964 12,331	0,786 1,109
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			958 097 679 100

DMPs analyse 2 basert på at full effekt av abemaciklib varer i 5 år og avtar til år 10.

	ABE+ ET	ET	Differanse
Totale kostnader (NOK)	946 022	194 192	751 830
Totale QALYs Totale leveår	9,613 13,240	8,964 12,331	0,648 0,909
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			1 159 819 826 898

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

Antagelser knyttet til nytte og ressursbruk er oppdatert basert på oppdaterte data og tilbakemelding fra medisinske fageksperter.

DMPs vurdering av nytte:

Effekt og sikkerhet av ABE + ET sammenlignet med ET alene til behandling av HR-positiv, HER2-negativ tidlig fase brystkreft med høy risiko for tilbakefall er dokumentert i den åpne, randomiserte fase 3 studien MonarchE. Studien inkluderte 5120 pasienter i kohort 1 som er den lisensierte populasjonen. Invasiv sykdomsfri overlevelse (IDFS) var primærendepunktet. Oppfølgingstiden i studien er relativt kort gitt sykdommens prognose, selv med oppdaterte 5-års data. Ved siste, oppdaterte datakutt (5-års data) med median oppfølgingstid i studien på 54 måneder, var 83,2 % av pasientene i ABE+ ET-armen og 75,3 % av pasientene i ET-armen uten IDFS hendelse, noe som resulterer i en absolutt IDFS fordel på 7,9 % i favør av ABE+ET armen. Hasard ratio var 0,67 (95 % KI: 0,59-0,76). Til sammenligning var tilsvarende absolutte IDFS forskjell 3,2 % ved 24 måneder, 5,1 % ved 36 måneder og 6,4 % ved 48 måneder. Oppdaterte data

viser at absolutt forskjell i IDFS hendelse mellom de to armene fortsetter å øke etter avsluttet behandling med abemaciklib (2 år).

Overlevelsesdata (OS) er svært umodne. Ved 5-års datakutt var antall hendelser (død) 197 i ABE + ET-armen sammenlignet med 223 i ET-armen. Hasardratio var 0,894 (95 % KI: 0,738-1,084).
Diaré var den absolutt hyppigst rapportere bivirkningen ved behandling med abemaciklib og ble observert i 83,5 % av pasientene behandlet med ABE + ET vs. 8,6 % i ET alene (1, 3). Av disse hadde 75,7 % av pasientene diaré grad I/II og 7,8 % hadde diaré grad III. I ET-armen hadde 0,3 % av pasientene diaré grad III. DMP har revurdert behov for oppfølging knyttet til diaré grad I/II, basert på innspill fra medisinske fageksperter som igjen baserer seg på lengre tids erfaring med abemaciklib i klinisk praksis.

DMPs vurdering av ressursbruk:

Legemiddelkostnaden for en måneds behandling med abemaciklib er om lag 36 400 NOK, basert på maksimal AUP uten mva. I den helseøkonomiske analysen er det også inkludert kostnader forbundet med endokrin terapi, legemiddelbehandling i 2. linje, administrasjon, håndtering av bivirkninger, monitorering og oppfølging samt kostnader ved livets sluttfase. Gjennomsnittlig totalkostnad for et behandlingsløp med abemaciklib + endokrin terapi er ca. 950 000 NOK (diskontert) som er omtrent 750 000 NOK mer per pasient enn for ET behandling alene.

DMP har estimert at merkostnad for abemaciklib i kombinasjon med endokrin terapi sammenliknet med endokrin terapi alene, basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen, er:

- <u>Analyse 1 basert på at full effekt av abemaciklib varer i 8 år og avtar til år 16</u>
  958 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
  679 000 NOK per vunnet leveår
- <u>Analyse 2 basert på at full effekt av abemaciklib varer i 5 år og avtar til år 10</u>
  1 160 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
  827 000 NOK per vunnet leveår

DMPs vurdering av alvorlighet:

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har beregnet at populasjonen HR-positiv, HER2-negativ tidlig fase brystkreft med høy risiko for tilbakefall behandlet med endokrin terapi har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 6 QALY (1).

DMPs vurdering av budsjettvirkninger:

DMP har i forrige metodevurdering (1) estimert at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk abemaciklib ved behandling av HR-positive, HER2-negative, lymfeknutepositive tidlig fase brystkreftpasienter med høy risiko for tilbakefall vil være om lag 199 millioner NOK per år i det femte budsjettåret. Det er lagt til grunn at 220 nye pasienter årlig vil starte på behandling med abemaciklib, og beregningene er basert på maksimal AUP med mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

DMPs vurdering av usikkerhet:

DMP (da Legemiddelverket) sin vurdering av usikkerhet i forrige metodevurdering er også relevant for denne revurderingen: «Overlevelsesdata er svært umodne og viser ingen signifikant forskjell mellom behandling med abemaciklib i kombinasjon med endokrin terapi sammenliknet med endokrin terapi alene. IDFS er ikke validert som surrogatendepunkt for overlevelse, og det er knyttet stor usikkerhet til om en positiv klinisk effekt målt som IDFS vil være overførbart til økt overlevelse. Det er også usikkert hvor lenge etter seponering av abemaciklib nytten av behandlingen vedvarer».

Studiedata er umodne, og det er knyttet usikkerhet til framskriving av IDFS i et livstidsperspektiv. DMP har belyst dette i scenarioanalyser ved å benytte en alternativ framskrivingsfunksjon i begge hovedanalysene, noe som gjør at IKER øker betydelig i analyse 1, mens en mindre økning ses ved samme endring i analyse 2 siden behandlingseffekten avtar tidligere i sistnevnte.

Selv om revurderingen er basert på oppdaterte effektdata fra en 5-års analyse vurderer DMP at det fortsatt er knyttet stor usikkerhet til varigheten av behandlingseffekten med ABE + ET, noe som er naturlig gitt den aktuelle pasientpopulasjonen med forventning om lang overlevelse og gitt behandlingsformålet som er adjuvant. Å estimere varigheten av effekten etter endt behandling er krevende, selv med oppdaterte data, og DMP har derfor valgt å presentere to hovedanalyser i denne saken. Disse to analysene representerer et optimistisk scenario (analyse 1) og et konservativt scenario (analyse 2). Hovedanalyse 1 legger til grunn en varighet av full behandlingseffekt på åtte år (i tråd med Eli Lilly sin grunnanalyse), etterfulgt av avtagende behandlingseffekt («treatment waning») til år 16. Hovedanalyse 2 legger til grunn en varighet av full behandlingseffekt på fem år, etterfulgt av avtagende behandlingseffekt («treatment waning») til år 10, og analysen reflekterer med det i stor grad faktiske kliniske data som foreligger per i dag. Begge analysene legger til grunn en periode med avtagende effekt som er like lang som antatt varighet av full effekt, men DMP påpeker at også dette er en usikker antagelse som ikke er forankret i kliniske data.

En av de medisinske fagekspertene rekruttert til dette oppdraget støtter en varighet av effekt i samsvar med analyse 1 (optimistisk scenario), basert på en metaanalyse av flere studier som rapporterte på 15-års data etter randomisering av adjuvant behandling av ER-positiv brystkreft. Ifølge fageksperten viser analysen at endokrin behandling gir en «carry-over» effekt etter at behandlingen er stoppet, og fageksperten mener at dette kan samsvare med «carry-over» effekten som er rapportert for abemaciklib. For kjemoterapi tas effekten av behandlingen ut i løpet av cirka 5-6 år. Fageksperten påpeker at resultater fra metaanalysen viser at tilbakefallsfri overlevelsesgevinst i løpet av de fem første årene gir forskjell i totaloverlevelse/brystkreftmortalitet som vedvarer i minst 15 år og hvor overlevelsekurvene spriker mer og mer etter hvert som tiden går, og mener at den vedvarende effekten man ser for abemaciclib passer inn i dette scenariet, og er forenlig med all erfaring fra klinisk praksis ved adjuvant behandling av brystkreft. Videre kommenterer fageksperten at det i MonarchE studien er rapportert en markant og økende forskjell i andel med metastaser i observasjonsperioden (7,1 % forskjell etter 5 år), og at dette også underbygger at effektene observert for abemaciclib er avgjørende for kurasjonsmulighetene og langtidsoverlevelse for disse pasientene. DMP understreker at vi ikke har gått grundig inn i disse analysene eller vurdert overførbarheten til abemaciklib på dette bruksområdet.

Ifølge Eli Lilly er det per nå usikkert når nye oppdaterte data vil foreligge da tidspunkt for fremtidige analyser vil være hendelsesdrevet. Lengre oppfølgingstid vil etter hvert redusere usikkerheten knyttet til varighet av behandlingseffekt samt informere om en eventuell overlevelsesgevinst i ABE + ET armen sammenlignet med ET armen alene.

Innholdsfortegnelse

Forord **2**

Sammendrag **4**

Metode 4

Sykdom 5

Helseøkonomisk analyse 5

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden 6

Innholdsfortegnelse **9**

Liste over tabeller **11**

Liste over figurer **12**

Logg **13**

Forkortelser **15**

1. Bakgrunn **16**

1.1 Oversikt over oppdraget 16

1.1.1 Intervensjon 16

1.1.2 Oppdragsramme 17

2. Klinisk evidensgrunnlag **18**

2.1 Oversikt over innsendt studie 18

3. Analysemetode og PICO **20**

3.1 Problemstilling 20

3.2 Helseøkonomisk modell 20

3.3 Pasientpopulasjon, intervensjon og komparator 21

3.3.1 Pasientpopulasjon 21

3.3.2 Intervensjon 22

3.3.3 Komparator 22

3.4 Kliniske utfallsmål 22

3.4.1 Relativ effekt 22

3.5 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell 33

3.5.1 Kostnader ved uønskede hendelser 33

3.5.2 Monitorering og oppfølging 33

3.5.3 Øvrige kostnader 34

4. Analyseresultater **35**

4.1 Kostnad-per-QALY analyse 35

4.1.1 Firmaets grunnanalyse 35

4.1.2 DMPs hovedanalyser 35

4.1.3 Analyser av usikkerhet 37

4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap 38
4.3 DMPs vurdering av analyseresultater 38
Referanser 39
Appendiks 1: Undersøkelser av parametrisk kurvetilpasning 40
Vedlegg 1: Kommentarer fra produsent 46

Liste over tabeller

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder (5). 16
Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen. 17
Tabell 3. Oversikt over sykdommen. 17
Tabell 4. Oversikt over MonarchE studien som ligger til for metodevurderingen (3). 18
Tabell 5. Eli Lilly sin grunnanalyse for tidshorisont og gjennomsnittsalder. 21
Tabell 6. Framskrivning av IDFS i Eli Lilly sin grunnanalyse (kilde: Eli Lilly). 23
Tabell 7. Landmarkestimater ved 5 og 10 år for framskrivningene med avhengig modellering (Kilde: Eli Lilly). 24
Tabell 8. Varighet av behandlingseffekt i Eli Lilly sin grunnanalyse (kilde: Eli Lilly). 25
Tabell 9. IDFS Landmarkestimater ved tre og fem år fra MonarchE med uavhengig framskrivning ved tre, fem og ti år (kilde: Eli Lillys modell). 26
Tabell 10. Fordeling mellom ikke-metastatisk og metastatisk tilbakefall (kilde: Eli Lilly). 28
Tabell 11. Fordeling av type ikke-metastatisk tilbakefall brukt i Eli Lilly sin grunnanalyse (kilde: Eli Lilly). 29
Tabell 12. Fordeling av type ikke-metastatisk tilbakefall brukt i DMPs hovedanalyse. 29
Tabell 13. Frekvens av behandlingsspesifikk ressursbruk per syklus brukt i Eli Lillys grunnanalyser (Kilde: Eli Lilly) 34
Tabell 14. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. 35
Tabell 15. Enkeltvis virkning på IKER av endringene DMP gjør i Eli Lilly sin grunnanalyse, og som inngår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. 36
Tabell 16. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs analyse 1, basert på at abemaciklibs effekt varer i 8 år og avtar til år 16. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. 37
Tabell 17. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs analyse 2, basert på at abemaciklibs effekt varer i 5 år og avtar til år 10. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. 37
Tabell 18. Scenarioanalyser på DMPs analyse 1 og analyse 2 basert på maksimal AUP uten mva. 37
Tabell 19. Dokumentasjon levert av Eli Lilly for vurdering av parametrisk kurvetilpasning av forløpsdata, sett opp mot DMPs retningslinjer 40
Tabell 20. Statistiske indikatorer for tilpasning (AIC/BIC) av parametriske modeller til IDFS data for ABE+ET og ET i MonarchE, uavhengig funksjoner (Kilde: Eli Lilly) 42
Tabell 21. Statistiske indikatorer for tilpasning (AIC/BIC) av parametriske modeller til OS data for ABE+ET og ET i MonarchE, uavhengig funksjoner (Kilde: Eli Lilly) 45

Liste over figurer

Figur 1. Modellstruktur 21
Figur 2. Kaplan-Meier kurve for IDFS med 5-års data (7) 23
Figur 3. Framskrivning av IDFS-kurver brukt i Eli Lillys grunnanalyse. 25
Figur 4. Framskrivning av IDFS-kurver (uten «treatment waning») brukt i DMPs hovedanalyse 27
Figur 6. Kaplan-Meier kurve for DRFS med 5-års data (7). 30
Figur 7. Kaplan-Meier kurve for overlevelse (OS) ved 5-års datakutt (7) (data inngår ikke direkte i den helseøkonomiske analysen). 31
Figur 8. KM-kurver og framskrivning av OS uten fjernmetastase brukt i DMPs hovedanalyse (kilde: helseøkonomisk modell) 32
Figur 9. Log-kumulativt hasardplott for IDFS 40
Figur 10. Schoenfeld residualplot for IDFS 41
Figur 11. Quantile-Quantile-plot for IDFS 41
Figur 12. Glattet hasard plott, IDFS, abemaciklib+ET-arm 42
Figur 13. Glattet hasard plott, IDFS, ET-arm 43

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	**Dato/antall dager**
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	01-04-2022
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	12-02-2024
Komplett dokumentasjon mottatt hos DMP[1]	05-07-2024
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	07-05-2024
Saken tildelt saksutreder(e)	05-07-2024
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	26-08-2024
Rapport ferdigstilt	14-10-2024
Total tid hos DMP[2]	101 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	7 dager
Saksbehandlingstid hos DMP[3]	**94 dager**
Herunder[4]:	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	0 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	0 dager

[1] Dato for første ukomplette mottak av dokumentasjon: 09.04.2024
[2] Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.
[3] Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma
[4] Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	
Navn	**Tilknytning**
Bjørn Naume	Helse Sør-Øst
Liv Iren Hansen Vinnem	Helse Vest
Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen knyttet til uønskede hendelser og ressursbruk i forbindelse med oppfølging av uønskede hendelser. DMP er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

DMP		
Navn	**Rolle i metodevurderingen**	**Stillingstittel**
Anne Jorunn Stokka	Utredningsleder	Seniorrådgiver
Beatriz Luís	Saksutreder	Seniorrådgiver
Randi Krontveit	Saksveileder	Seniorrådgiver
Hilde Røshol	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Ingrid Albert	Har godkjent endelig rapport	Lagleder

Forkortelser

Forkortelse	Betydning
ABE	Abemaciklib
AIC	Akaike informasjonskriterium
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
BIC	Bayesiansk informasjonskriterium
ET	Endokrin terapi
HER2-negativ	Human epidermal vekstfaktor 2 negativ
HR	Hazard ratio
HR	Hormonreseptor
HRQoL	Helserelatert livskvalitet
IDFS	Invasiv sykdomsfri overlevelse
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
LHRH	Luteiniserende hormonfrigjørende hormon
MVA	Merverdiavgift
OS	Totaloverlevelse
pALN	Positive aksillære lymfeknuter
QALY	Kvalitetsjustert leveår

1. Bakgrunn

1.1 Oversikt over oppdraget

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at abemaciklib har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt utvidelse av markedsføringstillatelsen (indikasjonsutvidelse). For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Eli Lilly.

Oppdraget er en revurdering av ID2021_038. Basert på anmodning om revurdering fra Eli Lilly grunnet nye data med lengre oppfølgingstid, besluttet Bestillerforum å bestille en revurdering av metoden med samme ordlyd som forrige bestilling, men med en tilleggsspesifikasjon om at «Leverandør skal levere samme helseøkonomiske analyse som sist, kun oppdatert med data fra siste tilgjengelige analyse».
DMPs revurdering tar utgangspunkt i oppdatert dokumentasjon innsendt av Eli Lilly, innspill fra medisinske fageksperter og legger ellers til grunn vurderinger gjort i forrige metodevurdering. Oppdatert dokumentasjon samt bakgrunnsdokumentasjon som er relevant for å belyse revurderingen beskrives og vurderes i kapitlene under. For andre elementer, forutsetninger og vurderinger henvises det til opprinnelig metodevurdering slik at denne rapporten må ses i sammenheng med opprinnelig metodevurdering (1).

1.1.1 Intervensjon

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder (5).

Abemaciklib (Verzenios)	
Indikasjon relevant for metodevurderingen	Verzenios, i kombinasjon med endokrin behandling, er indisert til adjuvant behandling av voksne pasienter med hormonreseptor (HR)-positiv, human epidermal vekstfaktorreseptor 2 (HER2)-negativ, lymfeknutepositiv tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall*. Hos pre- eller perimenopausale kvinner, bør endokrin behandling med aromatasehemmer kombineres med en luteiniserende hormonfrigjørende hormon (LHRH)-agonist. *Høy risiko for tilbakefall er i preparatomtalen definert av følgende kliniske og patologiske tegn: enten ≥ 4 pALN (positive aksillære lymfeknuter), eller 1-3 pALN og minst ett av følgende kriterier: tumorstørrelse ≥ 5 cm eller histologisk grad 3.
Andre godkjente indikasjoner og status i Nye metoder	Verzenios er indisert til behandling av kvinner med hormonreseptor (HR)-positiv, human epidermal vekstfaktorreseptor 2 (HER2)-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft i kombinasjon med en aromatasehemmer eller fulvestrant som innledende endokrinbasert behandling, eller hos kvinner som tidligere har fått endokrin behandling; ID2018_027 og ID2018_135, besluttet innført.
Virkningsmekanisme	Abemaciklib er en potent og selektiv hemmer av syklinavhengig kinase 4 og 6 (CDK4 og CDK6). Abemaciklib hindrer fosforylering av retinoblastomprotein, noe som igjen blokkerer deling av kreftceller og med det undertrykking av tumorvekst.
Dosering ved relevant indikasjon	150 mg oralt to ganger daglig når det brukes i kombinasjon med endokrin terapi. Abemaciklib bør tas kontinuerlig i to år, eller inntil tilbakefall av sykdom eller til uakseptabel toksisitet.

1.1.2 Oppdragsramme

Tabellen under oppsummerer bestillingen (oppdrag om revurdering) og rammen for metodevurderingen. Revurderingen er basert på oppdaterte studiedata med lengre oppfølgingstid. Metoden er en indikasjonsutvidelse og fikk markedsføringstillatelse 01-04-2022. Bestillingen er i samsvar med opprinnelig metodevurdering (1) og godkjent indikasjon.

Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen.

Oversikt over oppdragsrammen		
Bestilling	ID2021_038: Kombinasjon med endokrin terapi for adjuvant behandling ved HR-positiv, HER2-negativ, lymfeknute-positiv tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall. Det er gitt oppdrag (12.02.2024) om en revurdering av metoden med følgende spesifisering fra Bestillerforum: «Leverandør skal levere samme helseøkonomiske modell som sist, kun oppdatert med data fra siste tilgjengelige analyse («5-års data» eller nyere)».	
Analysetype(r)	Kostnad-per-QALY, budsjettkonsekvensanalyse	
PICO - identisk som i opprinnelig metodevurdering		
	Beskrivelse	**Kapittel for utredning**
Populasjon	Hele populasjonen omfattet av godkjent indikasjon	Se forrige metodevurdering (1)
Intervensjon	Abemaciklib (i kombinasjon med endokrin terapi)	Se forrige metodevurdering (1)
Komparator	Endokrin terapi	Se forrige metodevurdering (1)
Utfallsmål	Invasiv sykdomsfri overlevelse (IDFS) Overlevelse uten fjernspredning (DRFS) Totaloverlevelse (OS) Uønskede hendelser Livskvalitet (EQ-5D; QALYs) Ressursbruk	Se forrige metodevurdering (1) og kapittel 3.4

Tabellen under gir en kort oppsummering av HR-positiv, HER2-negativ tidlig fase brystkreft med høy risiko for tilbakefall, behandling av sykdommen i norsk klinisk praksis og forventet plassering av abemeciklib i behandlingsalgoritmen hvis denne innføres. For mer utfyllende dokumentasjon, se opprinnelig metodevurdering (1).

Tabell 3. Oversikt over sykdommen.

HR-positiv, HER2-negativ tidlig fase brystkreft med høy risiko for tilbakefall	
Om sykdommen	Brystkreft er ondartede forandringer som oppstår i brystkjertelvevet og den vanligste kreftformen blant kvinner i Norge. I 2023 ble 35 menn og 4076 kvinner diagnostisert med brystkreft for første gang (2). Sykdommen rammer først og fremst kvinner over 50 år og omtrent 90 % av alle tilfeller diagnostiseres i tidlig stadium som defineres av at kreften ikke har spredd seg utover brystvev eller regionale (nærliggende) lymfeknuter. Sykdommen kan kategoriseres av forskjellige subtyper basert på ulike kombinasjoner og overuttrykk av hormonreseptor (HR) (uttrykker østrogenreseptor og/eller progesteronreseptor) og human epidermal vekstfaktor reseptor 2 (HER2). Ifølge Eli Lilly representerer HR positiv, HER2 negativ subtypen 70 % av alle brystkrefttilfeller globalt. Tidlig brystkreft er potensielt kurerbart ved kirurgisk fjerning av brystsvulsten samt eventuelt nærliggende lymfeknuter i kombinasjon med strålebehandling og kjemoterapi (6). Adjuvant endokrin terapi kan redusere sannsynligheten for tilbakefall av sykdommen med

	omtrent halvparten. Kliniske og patologiske risikofaktorer for høy risiko for tilbakefall er kjente i norsk klinisk praksis og defineres også i preparatomtalen for abemaciklib.
Behandling i norsk klinisk praksis	Det foreligger Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft (6). I norsk klinisk praksis benyttes det i dag endokrin terapi i adjuvant setting for alle pasienter med HR-positiv HER2-negativ, lymfeknutepositiv tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall. Denne behandlingen gis etter kirurgi, strålebehandling og i de flest tilfeller også adjuvant kjemoterapi. Valg av type endokrin terapi avhenger av kvinnens menopausale status samt andre relevante pasientkarakteristika og gis i 5 (opp til 10) år.
Forventet plassering av abemaciklib i behandlingsalgoritmen	Hvis metoden innføres, vil abemaciklib i kombinasjon med endokrin terapi (ABE + ET) etter all sannsynlighet bli gitt *etter* gjennomført adjuvant kjemoterapi samt strålebehandling. Adjuvant kombinasjonsbehandling med abemaciklib representerer en ny behandlingsgruppe hvis dette legemiddelet innføres. Metoden vil komme i tillegg til etablert behandling og plassere seg sammen med endokrin terapi.

2. Klinisk evidensgrunnlag

2.1 Oversikt over innsendt studie

Tabell 4. Oversikt over MonarchE studien som ligger til for metodevurderingen (3).

MonarchE	
Studie ID	NCT03155997
Design	Randomisert (1:1), åpen, fase 3 studie
Studielokasjon	Global

Populasjon	Voksne HR-positive, HER2-negative, lymfeknutepositive tidlig fase brystkreftpasienter med høy risiko for tilbakefall definert av følgende kliniske og patologiske tegn:
	• Minst 4 positive aksillære lymfeknuter (pALN), eller
	• 1-3 pALN og minst ett av følgende kriterier:
	  ○ Primær tumorstørrelse ≥på minst 5 cm eller
	  ○ Grad 3* sykdom.
	
	Metastatisk brystkreft, brystkreft uten spredning til lymfeknuter og inflammatoriske brystkreft var blant eksklusjonskriteriene.
	
	Pasientene ble stratifisert etter:
	• Tidligere behandling (neoadjuvant kjemoterapi, adjuvant kjemoterapi, ingen kjemoterapi).
	• Menopausestatus (bestemt av behandler og pasientens status på diagnosetidspunkt).
	• Region (Nord Amerika/Europa eller Asia/andre).
	
	N= 5120 i kohort 1 som er den markedsførte (MT) populasjonen

Intervensjon	Abemaciklib 150 mg to ganger daglig i inntil 2 år i kombinasjon med endokrin terapi (tamoksifen eller aromatasehemmer) gitt i minst 5 år med eller uten LHRH agonist.
Komparator	Endokrin terapi (tamoksifen eller aromatasehemmer), gitt i minst 5 år med eller uten LHRH agonist.

Primært endepunkt	Invasiv sykdomsfri overlevelse (IDFS)
Viktige sekundære endepunkter	Overlevelse uten fjernspredning (DRFS) Totaloverlevelse (OS) Uønskede hendelser (AE) Helserelatert livskvalitet (HRQoL)
Observasjonstid (**oppdatert**)	5 år og median oppfølging 54 måneder
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja

3. Analysemetode og PICO

3.1 Problemstilling

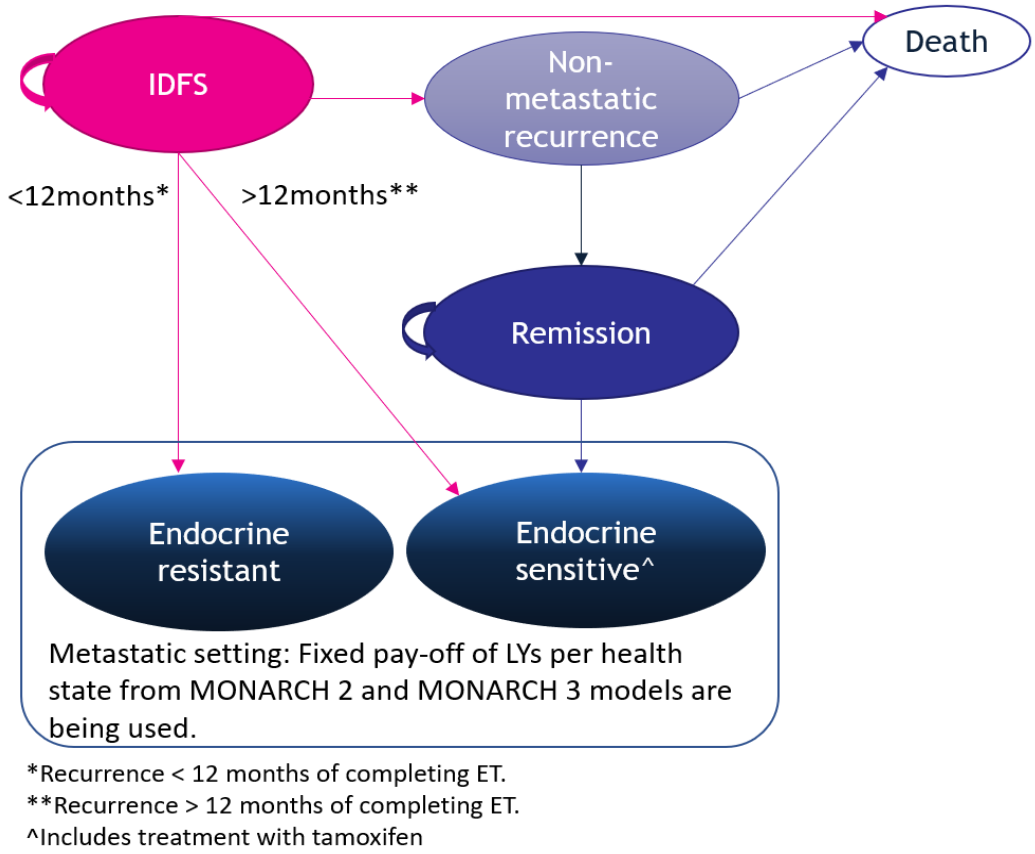
For å estimere kostnadseffektiviteten av abemaciklib i kombinasjon med endokrin terapi, har Eli Lilly levert en oppdatert kostnad-per-QALY analyse hvor abemaciklib i kombinasjon med endokrin terapi (ABE + ET) sammenlignes med endokrin terapi (ET) alene for behandling av pasienter med HR-positiv HER2-negativ lymfeknute-positivt tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall. Analysen er basert på oppdaterte kliniske data med lengre oppfølgingstid. For vurdering av de fleste andre forutsetninger i modellen vises det til opprinnelig metodevurdering (1). Resultatene fra analysen skal belyse prioriteringskriteriene nytte og ressursbruk, og ligger til grunn i beregningen av alvorlighet av HR-positiv HER2-negativ lymfeknute-positivt tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall.

Parametere som ikke blir beskrevet i dette kapittelet har ikke blitt oppdatert i den nye innsendelsen fra Eli Lilly og DMPs tidligere vurdering er uendret.

3.2 Helseøkonomisk modell

Eli Lilly har ikke endret modellstrukturen fra den opprinnelige helseøkonomiske modellen. Den innsendte helseøkonomiske analysen er en modell av typen Markov (state transition model). Modellen (se Figur 1) består av fem helsetilstander som representerer ulike sykdomsstadier ved adjuvant behandling av HR-positiv HER2-negativ lymfeknute-positivt tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall:

- *Invasiv sykdomsfri overlevelse (IDFS)*: I dette stadiet er pasienten sykdomsfri og får behandling med enten abemaciklib i kombinasjon med endokrin terapi eller endokrin terapi alene. Alle pasientene starter i IDFS. Fra IDFS stadiet kan pasientene forflytte seg til følgende stadier: i) død, ii) metastatisk tilbakefall, iii) ikke-metastatisk tilbakefall, eller de kan fullføre 5 år med endokrin terapi og forbli i IDFS helsestadiet.
- *Ikke-metastatisk tilbakefall*: Dette stadiet er delt i to kategorier:
    - annen primær neoplasi som er absorberende og
    - lokoregionalt/kontralateralt tilbakefall som er en «tunnel tilstand», hvor pasientene som går inn i denne tilstanden gjennomgår ytterligere 12 måneder adjuvant behandling. Så snart pasientene har fullført denne behandlingen, antas alle pasientene som ikke er døde å være i remisjon og de forflytter seg til tilstanden remisjon.
- *Remisjon*: I dette stadiet er pasientene i remisjon. Pasientene i remisjon kan enten forbli i denne tilstanden, forflytte seg til død eller til metastatisk tilbakefall.
- *Metastatisk tilbakefall*: I dette stadiet har pasienten fått metastatisk tilbakefall. Dette stadiet ble inkludert som et absorberende stadium. Det vil si at ingen pasienter forflytter seg videre fra metastatisk tilbakefall. Metastatisk tilbakefall er enten definert som endokrin resistent eller endokrin sensitiv, basert på tidspunkt for tilbakefall under behandling med endokrin terapi (før eller etter 12 måneder etter fullført ET).
- *Død:* I dette stadium er pasienten død. Død er et absorberende stadium.



Figur 1. Modellstruktur

DMPs konklusjon om helseøkonomisk modell
Strukturen til modellen har ikke blitt endret for den oppdaterte metodevurderingen, og DMPs vurdering av modellen er uendret. Den tidligere innsendelsen hadde noen feil som ble rettet av Eli Lilly i den oppdaterte innsendelsen.

3.3 Pasientpopulasjon, intervensjon og komparator

3.3.1 Pasientpopulasjon

Eli Lilly har endret tidshorisonten og gjennomsnittsalder ved start for denne innsendingen. Endringen er basert på en analyse fra Norsk Brystkreftregister fra 2020 som viste at gjennomsnittsalderen for norske brystkreftpasienter med samme karakteristikker som kohort 1 i MonarchE-studien var på 59 år.

Tabell 5. Eli Lilly sin grunnanalyse for tidshorisont og gjennomsnittsalder.

Parameter	Ny grunnanalyse	Forrige grunnanalyse
Tidshorisont	42 år	49 år
Startalder	59 år	52,2 år

3.3.2 Intervensjon

Eli Lilly har ikke endret modelleringen av intervensjonen. DMP legger til grunn intervensjon som vurdert i den forrige metodevurderingen.

3.3.3 Komparator

Eli Lilly har ikke endret modelleringen av komparator. DMP legger til grunn komparator som vurdert i den forrige metodevurderingen.

DMPs konklusjon om pasientpopulasjon, intervensjon og komparator
I den forrige metodevurderingen endret DMP (da Legemiddelverket) gjennomsnittsalder i modellen fra 52,2 år til 60 år basert på innspill fra en medisinsk fagekspert. Eli Lilly har i denne innsendingen endret alder i modellen til 59 år basert på en analyse fra Norsk Brystkreftregister fra 2020. Denne alderen er tett opp til det DMP la til grunn i forrige metodevurdering (60 år) og DMP velger derfor å legge til grunn det samme som Eli Lilly i denne analysen, uten å vurdere det mer inngående. Alder for alvorlighetsberegninger (absolutt prognosetap; APT) endres til 59 år (fra 60 år i forrige metodevurdering) uten at dette endrer størrelsen på APT i nevneverdig grad (se kapittel 4.2).

DMP endrer ikke forutsetninger i modellen knyttet til intervensjon og komparator.

3.4 Kliniske utfallsmål

Relativ effekt, sikkerhet og helserelatert livskvalitet i den helseøkonomiske modellen for abemaciklib i kombinasjon med endokrin terapi sammenlignet med endokrin terapi alene er basert på resultater for kohort 1 fra MonarchE studien. Studien er presentert i kapittel 2 og mer inngående i forrige metodevurdering (1).

Det er kun utvalgte utfallsmål for effekt relevant for revurderingen som er oppdatert og vil bli vurdert under. For utfallsmålene uønskede hendelser og livskvalitet legges til grunn DMP sin vurdering fra forrige metodevurdering.

3.4.1 Relativ effekt

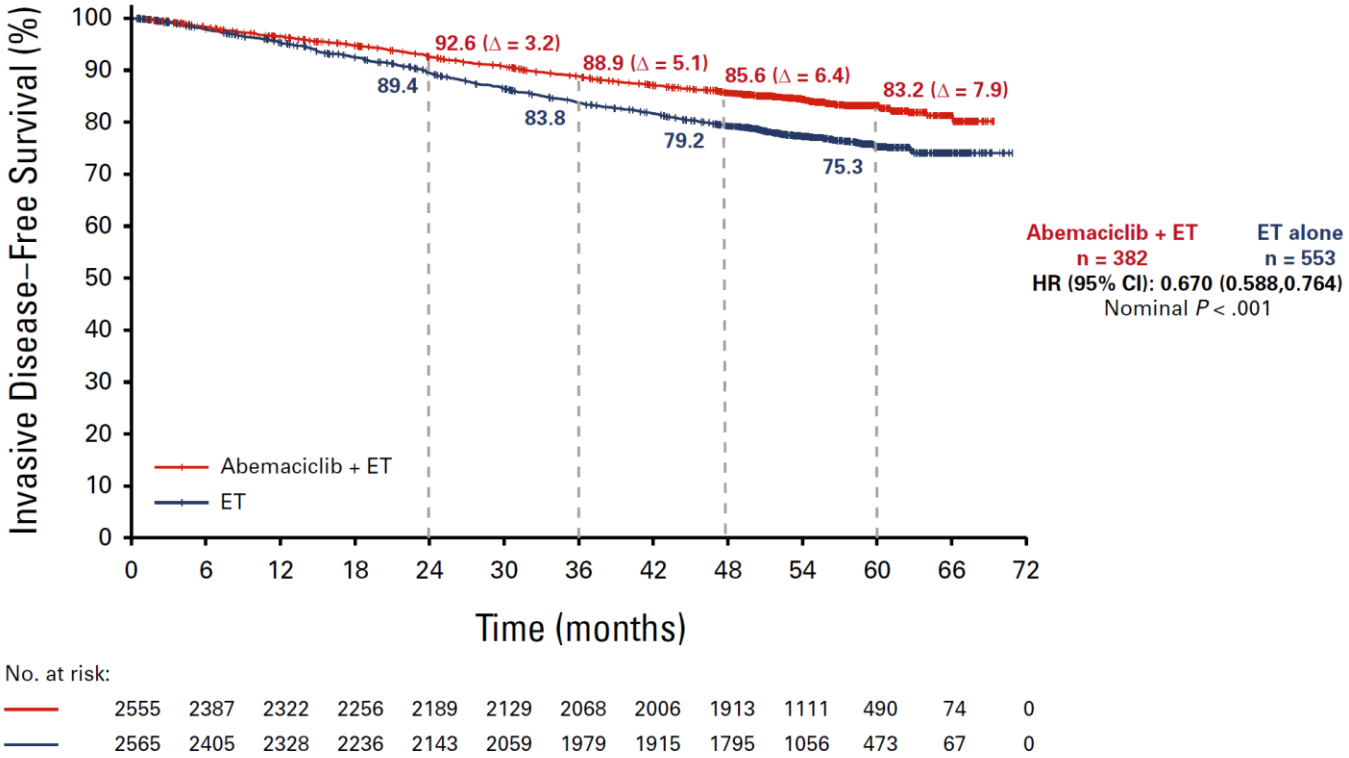
Datakutt for oppdatert 5-års analyse (OS IA3) av effektdata var 03.07.2023. Median oppfølgingstid var da 54 måneder.

I den helseøkonomiske modellen inngår følgende utfallsmål for relativ effekt: IDFS og OS. IDFS er primærendepunkt.

3.4.1.1 Invasiv sykdomsfri overlevelse (IDFS)

Innsendt klinisk dokumentasjon

Ved 5-års datakutt var 83,2 % av pasientene i ABE+ ET-armen og 75,3 % av pasientene i ET-armen uten IDFS hendelse, noe som resulterer i en absolutt IDFS fordel på 7,9 % i favør av ABE+ET armen (Figur 2). Hasard ratio var 0,67 (95 % KI: 0,59-0,76). Til sammenligning var tilsvarende absolutte IDFS forskjell 3,2 % ved 24 måneder, 5,1 % ved 36 måneder og 6,4 % ved 48 måneder. Hasard ratio ved 48 måneder var 0,65 (95 % KI: 0,57-0,75).



Figur 2. Kaplan-Meier kurve for IDFS med 5-års data (7).

Implementering av IDFS i helseøkonomisk modell

Ved siste datakutt hadde 19,8 % og 25,9 % av pasientene i henholdsvis intervensjons- og komparatorarmen forflyttet seg fra IDFS til ikke-metastatisk tilbakefall, metastatisk tilbakefall eller død. Tabell 6 viser hvilke undersøkelser Eli Lilly har gjort for å støtte opp om sine valg for framskrivning av IDFS utover den observerte studieperioden.

Tabell 6. Framskrivning av IDFS i Eli Lilly sin grunnanalyse (kilde: Eli Lilly).

Lilly sin analyse	
Grunnanalyse	Antakelse om proporsjonal hasard (PH). Behandlingsarmer modellert avhengig av hverandre ved fullparametrisering av KM-data ved bruk av loglogistisk funksjon.
Kurvevalg basert på:	
Proporsjonal hasard (PH)	Testing av proporsjonal hasard-antagelsen gjennom log-kumulativt hasardplott og Schoenfeld residualplott. Plottene er vist i Appendiks 1: Undersøkelser av parametrisk kurvetilpasning.
Accelerated failure time (AFT)	Testing av om accelerated failure time (AFT) modell er passende gjennom Quantile-Quantile-plot. Plott er vist i Appendiks 1: Undersøkelser av parametrisk kurvetilpasning.
Vurdering av ekstrapolering	AIC, BIC, visuell inspeksjon og litteratur ga grunnlag for kurvevalg, se Appendiks 1: Undersøkelser av parametrisk kurvetilpasning

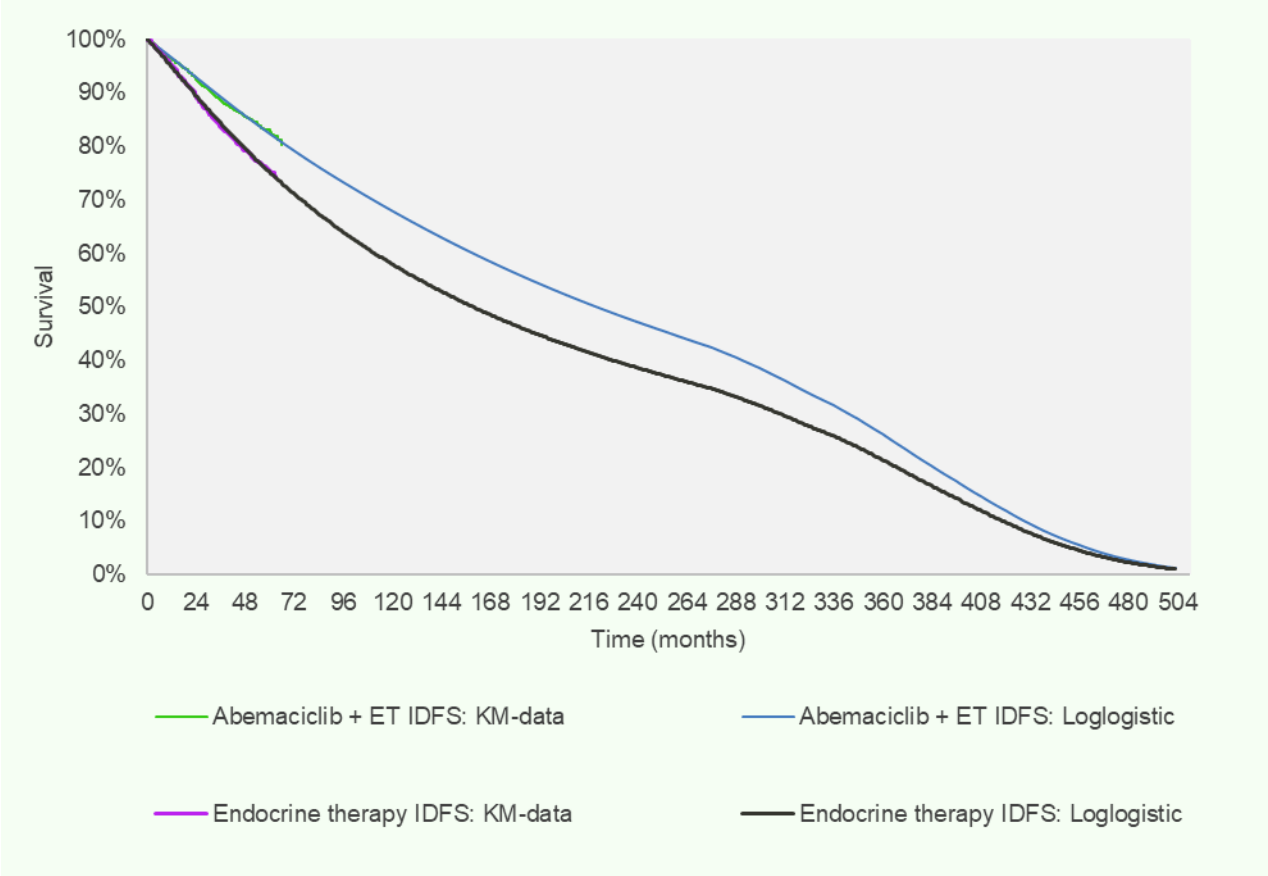
Eli Lilly har undersøkt PH-antagelsen for de oppdaterte IDFS-dataene ved statistisk testing, visuell inspeksjon av Schoenfeld residualer og log-kumulativ hasard plott. Eli Lilly peker på at inspeksjon av log-kumulativ hasard plott innledningsvis viser kryssende log-kumulative hasard kurver, noe som tyder på at proporsjonal hasard (PH)-antakelsen ikke holder i starten. Allikevel vurderte Eli Lilly at antagelsen om PH var oppfylt for IDFS og valgte å parametrisere og framskrive dette endepunktet felles for ABE + ET-armen

og ET-armen med hasardratioen (HR) for behandlingseffekt som kovariat. AIC- og BIC-verdier for disse felles tilpassede modellene antydet at loglogistisk fulgt av hasard spline med ett knutepunkt var best tilpasset.

Eli Lilly validerte plausibilitet av framskrivningen ved å sammenlikne Landmarkestimater for de to behandlingsarmene med det de parametriske framskrivningene predikerte. Tabellen under viser Landmarkestimater ved fem og ti år for de ulike framskrivningene. Basert på disse analysen mente Eli Lilly at loglogistisk framskrivning var mest plausibel (Figur 3).

Tabell 7. Landmarkestimater ved 5 og 10 år for framskrivningene med avhengig modellering (Kilde: Eli Lilly).

	Five-year rates		Ten-year rates	
	ABE + ET	ET-alone	ABE + ET	ET-alone
monarchE trial	83.2%	75.3%	N/A	N/A
Exponential	82.7%	75.4%	68.3%	56.9%
Gamma	82.5%	75.6%	69.2%	59.4%
Generalised gamma	82.5%	75.6%	69.0%	59.4%
Gompertz	82.7%	75.4%	68.3%	56.9%
Log-logistic	**82.5%**	**75.3%**	**68.1%**	**58.1%**
Log-normal	82.5%	76.2%	70.9%	62.9%
Weibull	82.5%	75.2%	66.7%	54.9%
Hazard spline 1 knot	82.7%	75.4%	68.8%	57.5%
Hazard spline 2 knots	82.8%	75.6%	70.9%	60.1%



Figur 3. Framskrivning av IDFS-kurver brukt i Eli Lillys grunnanalyse.

Varighet av full behandlingseffekt og deretter avtagende effekt (treatment waning)
Eli Lilly viser til oppdatert 5-års data for å argumentere for valg av varighet av full behandlingseffekt. Tabellen under viser varighet av full behandlingseffekt i Eli Lillys grunnanalyse fra forrige innsendelse og i revurdering («ny grunnanalyse»).

Tabell 8. Varighet av behandlingseffekt i Eli Lilly sin grunnanalyse (kilde: Eli Lilly).

Parameter	Ny grunnanalyse	Forrige grunnanalyse
Effekten varer	8 år	8 år
Effekten avtar	157 måneder, fra år 8 til år 21	239 måneder, fra år 8 til år 27

Basert på de observerte dataene som viser en fortsatt seperasjon av IDFS-kurvene tre år etter fullført behandling med abemaciklib, mener Eli Lilly at det er rimelig å anta at pasienter i ABE + ET armen vil ha en effekt av behandlingen utover de observerte 5-års dataene, men påpeker samtidig at varigheten av denne effekten er usikker.

Fra litteraturen henviser Eli Lilly til ATAC (8) studien der postmenopausale kvinner som hadde mottatt anastrozol (endkorin terapi) hadde en signifikant nytte i sykdomsfri overlevelse etter median oppfølging på ti år sammenlignet med pasienter som hadde fått tamoksifen (endokrin terapi). Basert på denne studien og effektdata fra MonarchE legger Eli Lilly til grunn at effekten av abemaciklib opprettholdes i åtte år, det vil si seks år utover selve behandlingen på to år. Dette er den samme antagelsen som ble lagt til grunn i forrige innsendte grunnanalyse. Videre antas det at effekten avtar fra full effekt i år åtte til ingen effekt i år 21 (19 år etter behandlingsslutt), dvs. når den framskrevne IDFS-kurven treffer bakgrunnsdødeligheten i

befolkningen. Varigheten av avtagende effekt («treatment waning») skiller seg fra den opprinnelige innsendelsen som en konsekvens av endringen av startalder til 59 år (fra 52 år i forrige innsendelse).

DMPs vurdering

DMP er enig med Eli Lilly i at statistiske tester ikke forkaster PH-antakelsen, men mener at det også er argumenter for at PH for IDFS ikke skal legges til grunn ved framskrivning av IDFS. Log-kumulative hasardplott viser tidlig krysning av linjene, som også ble påpekt av Eli Lilly og som taler mot PH. Å anta at proporsjonal hasard vedvarer utover studiedataene er en meget sterk antagelse for IDSF med svært umodne data og relativt kort oppfølgingstid i studien. I tillegg er loglogistisk kurve (som Eli Lilly legger til grunn) en accelerated failure time (AFT) modell og kan ikke tilpasses med proporsjonal hasard. DMP velger derfor individuell parametrisering og framskriving av IDFS.

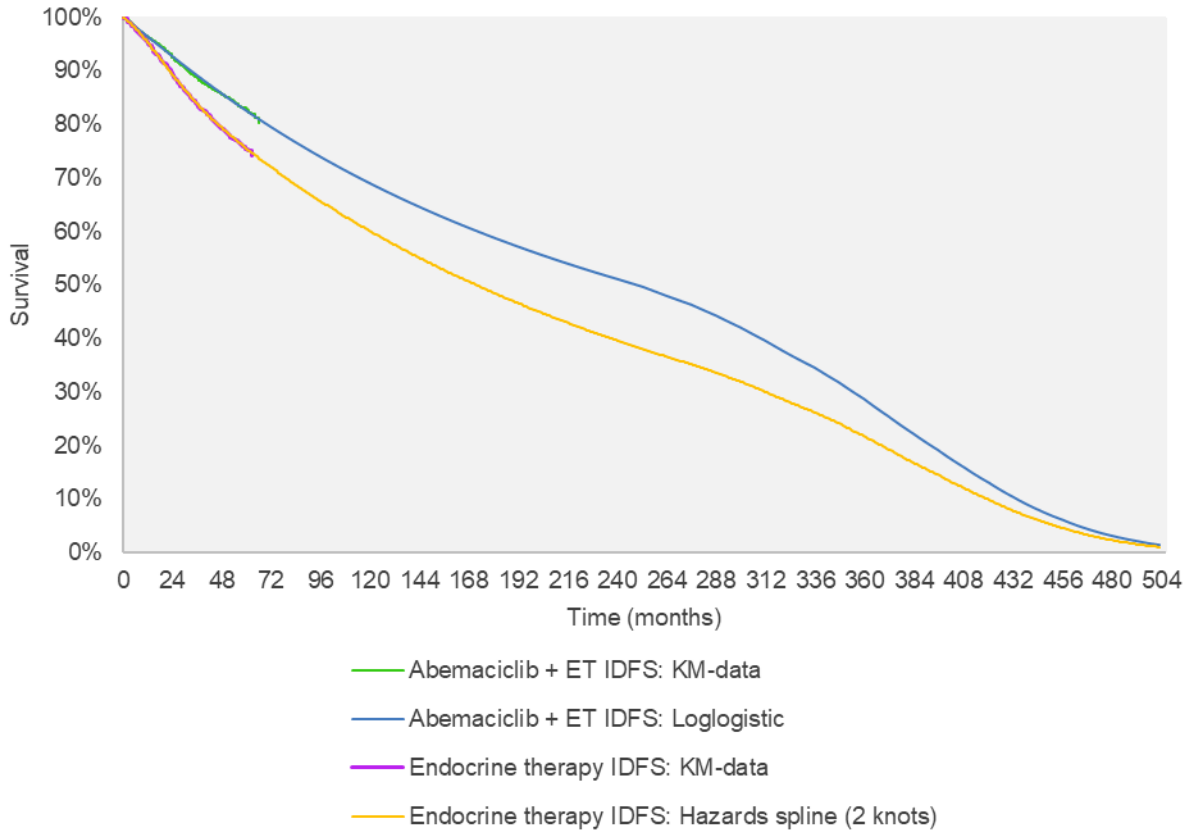
I oppdatert modell, har Eli Lilly levert plott av glattet hasard for de parametriske kurvene og fra studien. Visuell vurdering av glattet hasard plott for ABE+ET-armen kan antyde at gamma, Weibull og loglogistisk kan følge glattet hasard fra studien, spesielt hvis man ser bort fra den siste usikre delen av kurven. Videre har disse tre funksjonene alle gode visuelle tilpasninger til KM-dataene fra studien, også sammenlignet med Landmarkestimatene (se Tabell 9). Av disse tre har loglogistisk best tilpasning basert på AIC og BIC verdier. DMP velger derfor å framskrive IDFS for ABE+ET-armen med loglogistisk funksjon. Langsiktig er loglogistisk noe mer optimistisk enn Weibull og noe mer pessimistisk enn gamma.

For ET-armen kan en visuell vurdering av plottet for glattet hasard antyde at spline med to knuter, lognormal, loglogistisk og generalisert gamma alle kan følge hasardkurven fra studien, som øker i starten for så å avta. Alle disse følger KM-dataene godt. Spline med to knuter og generalisert gamma har de laveste AIC-verdiene, mens loglogistisk og lognormal har de laveste BIC-verdiene. Basert på Landmarkestimatene fra oppdatert analyse av IDFS fra MonarchE og avlest fra Eli Lillys helseøkonomiske modell gir spline med to knuter etterfulgt av lognormal de estimatene som er nærmest MonarchE ved 3 og 5 år (se tabellen under). DMP velger derfor å framskrive IDFS i ET-armen med spline med to knuter i hovedanalysene og presentere scenarioanalyser med lognormal. Medisinske fageksperter bekrefter, med referanse til en meta-analyse som inkluderte data med 20-års oppfølging etter endokrinterapi (4), at framskrivingen kan være plausibel.

Tabell 9. IDFS Landmarkestimater ved tre og fem år fra MonarchE med uavhengig framskrivning ved tre, fem og ti år (kilde: Eli Lillys modell).

	3 år		**5 år**		**10 år**	
	ABE +ET	ET	ABE +ET	ET	ABE +ET	ET
MonarchE	88,9 %	83,8 %	83,2 %	75,3 %		
Loglogistisk	88,98 %	84,2 %	82,4 %	74,9 %	68,9 %	57,2 %
Gamma	88,8 %	83,99 %	82,5 %	75,1 %	70,2 %	58,6 %
Weibull	89,1 %	84,5 %	82,4 %	74,8 %	67,2 %	54,1 %
Lognormal	88,5 %	83,6 %	82,8 %	75,4 %	72,3 %	61,3 %
Gompertz	88,96 %	84,1 %	82,4 %	75,1 %	68,2 %	56,7 %
Generalisert gamma	88,8 %	84,0 %	82,5 %	75,1 %	70,2 %	58,7 %
Eksponentiell	88,96 %	84,1 %	82,4 %	75,1 %	68,2 %	56,7 %
Hasard spline 1 knute	88,8 %	84,0 %	82,5 %	75,1 %	69,0 %	57,1 %

Hasard spline 2 knuter	88,6 %	83,6 %	82,6 %	75,3 %	70,6 %	59,9 %



Figur 4. Framskrivning av IDFS-kurver (uten «treatment waning») brukt i DMPs hovedanalyse

Varighet av behandlingseffekt

Eli Lilly har i sin oppdaterte grunnanalyse lagt til grunn at behandlingseffekten av abemaciklib vedvarer i åtte år for så å avta (varighet av waning) frem til år 21 fra behandlingsstart. Eli Lilly sin antagelse om vedvarende effekt støtter seg på evidens fra ATAC studien (8), en studie som sammenlignet ulike endokrine terapier. Disse endokrine legemidlene hører til en annen klasse legemidler med ulik virkningsmekanisme sammenlignet med abemaciklib og det er ikke åpenbart at denne studien kan benyttes som en proxy for å støtte antagelsen om at mereffekten vedvarer utover oppfølgingstiden. Samtidig er DMP enig i at oppdatert IDFS analyse med 5-års data er overbevisende og viser en tydelig vedvarende effekt av behandling med abemaciklib utover behandlingstiden på to år. Det er betryggende å se at det fortsatt er en økning i absolutt forskjell mellom de to armene tre år etter avsluttet behandling. Som også pekt på av Eli Lilly er det derimot svært usikkert hvor lenge en vedvarende effekt av behandlingen vil vare utover de observerte 5-års data, og i ATAC studien hvor pasientene ble behandlet i fem år med endokrin terapi begynte effekten å avta tre år etter avsluttet behandling (altså etter totalt åtte år) som faktisk er parallelt med 5-års data i MonarchE (tre år etter avsluttet behandling). Samtidig som DMP mener det er svært vanskelig å komme med et anslag på varigheten av behandlingseffekten er det også sannsynligvis en for konservativ tilnærming å legge til grunn at denne brått stopper ved år fem uten å være etterfulgt av en periode med avtagende effekt.

OS data er umodne, og det er per nå ikke kliniske langtidsdata på denne pasientpopulasjonen som støtter at effekten avtar fra år åtte til år 21 (19 år etter behandlingsslutt). Å anslå når effekten starter å avta og hvor fort effekten avtar og eventuelt er borte, er ikke mulig.

Med utgangspunkt i stor usikkerhet knyttet til både varighet av full effekt og varighet av avtagende effekt («treatment waning») velger DMP å presentere to hovedanalyser i denne saken hvor to ulike plausible antagelser for varighet av full effekt og avtagende effekt legges til grunn. Den ene analysen baserer seg på et konservativt scenario som legger til grunn 5 års varighet av full effekt og så 5 år med avtagende effekt (treatment waning), og analysen reflekterer med det i stor grad faktiske kliniske data som foreligger i dag. Den andre analysen representerer et mer optimistisk scenario og legger til grunn at full effekten vedvarer i åtte år i tråd med Eli Lilly sin grunnanalyse, for så å avta til år 16. Begge analysene legger til grunn en periode med avtagende effekt som er like lang som antatt varighet av full effekt, men DMP påpeker at dette er også en usikker antagelse som ikke er forankret i kliniske data.

En av de medisinske fagekspertene rekruttert til denne metodevurderingen viser til en metaanalyse av flere studier som rapporterte på 15-års data etter randomsiering av adjuvant behandling av ER-positivt brystkreft. Ifølge fageksperten viser analysen at endokrin behandling gir en «carry-over» effekt etter at behandlingen er stoppet, og fageksperten mener at dette kan samsvare med «carry-over» effekten som er rapportert for abemaciklib. For kjemoterapi tas effekten av behandlingen ut i løpet av cirka 5-6 år. Fageksperten påpeker at resultater fra metaanalysen viser at tilbakefallsfri overlevelsesgevinst i løpet av de fem første årene gir forskjell i totaloverlevelse/brystkreftmortalitet som vedvarer i minst 15 år og hvor overlevelsekurvene spriker mer og mer etter hvert som tiden går, og mener at den vedvarende effekten man ser for abemaciclib passer inn i dette scenariet, og er forenlig med all erfaring fra klinisk praksis ved adjuvant behandling av brystkreft. Videre kommenterer fageksperten at det i studien er rapportert en markant og økende forskjell i andel med metastaser i observasjonsperioden (7,1 % forskjell etter 5 år), og at dette også underbygger at effektene observert for abemaciclib er avgjørende for kurasjonsmulighetene og langtidsoverlevelse for disse pasientene.

DMPs konklusjon om framskrivning og varighet av behandling

DMP endrer framskriving av IDFS-kurven fra loglogistisk med avhengig parametrisering (med antagelse om PH) til loglogistisk i ABE+ET-armen og spline med to knuter i ET-armen (uten antagelse om PH).

DMP presenterer to hovedanalyser for varighet av full effektog varighet av avtagende behandlingseffekt:

- Hovedanalyse 1: Varighet av full effekt av behandling i 8 år for så å avta til år 16.
- Hovedanalyse 2: Varighet av full effekt av behandling i 5 år for så å avta til år 10.

3.4.1.2 Tilbakefall og remisjon

Implementering av tilbakefall og remisjon i helseøkonomisk modell

Fordelingen mellom ikke-metastatisk og metastatisk tilbakefall har også blitt oppdatert og er vist i tabellen under.

Tabell 10. Fordeling mellom ikke-metastatisk og metastatisk tilbakefall (kilde: Eli Lilly)

	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Ikke-metastatisk tilbakefall er delt i to kategorier: annen primær neoplasi, lokoregionalt tilbakefall / kontralateralt tilbakefall. Fordelingen mellom annen primær neoplasi, lokoregionalt tilbakefall og kontralateralt tilbakefall brukt i Eli Lillys grunnanalyse har også blitt oppdatert og er vist i tabellen under.

Tabell 11. Fordeling av type ikke-metastatisk tilbakefall brukt i Eli Lilly sin grunnanalyse (kilde: Eli Lilly).

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	

DMPs vurdering

Som i den tidligere metodevurderingen har Eli Lilly beregnet andeler som får lokoregionalt tilbakefall, kontralateralt tilbakefall og ny primær neoplasi på en måte som ikke reflekterer det som ble vist i MonarchE. Som tidligere endrer DMP modelleringen slik at andelene reflekterer fordelingen per arm i studien som vist i Tabell 12.

Tabell 12. Fordeling av type ikke-metastatisk tilbakefall brukt i DMPs hovedanalyse.

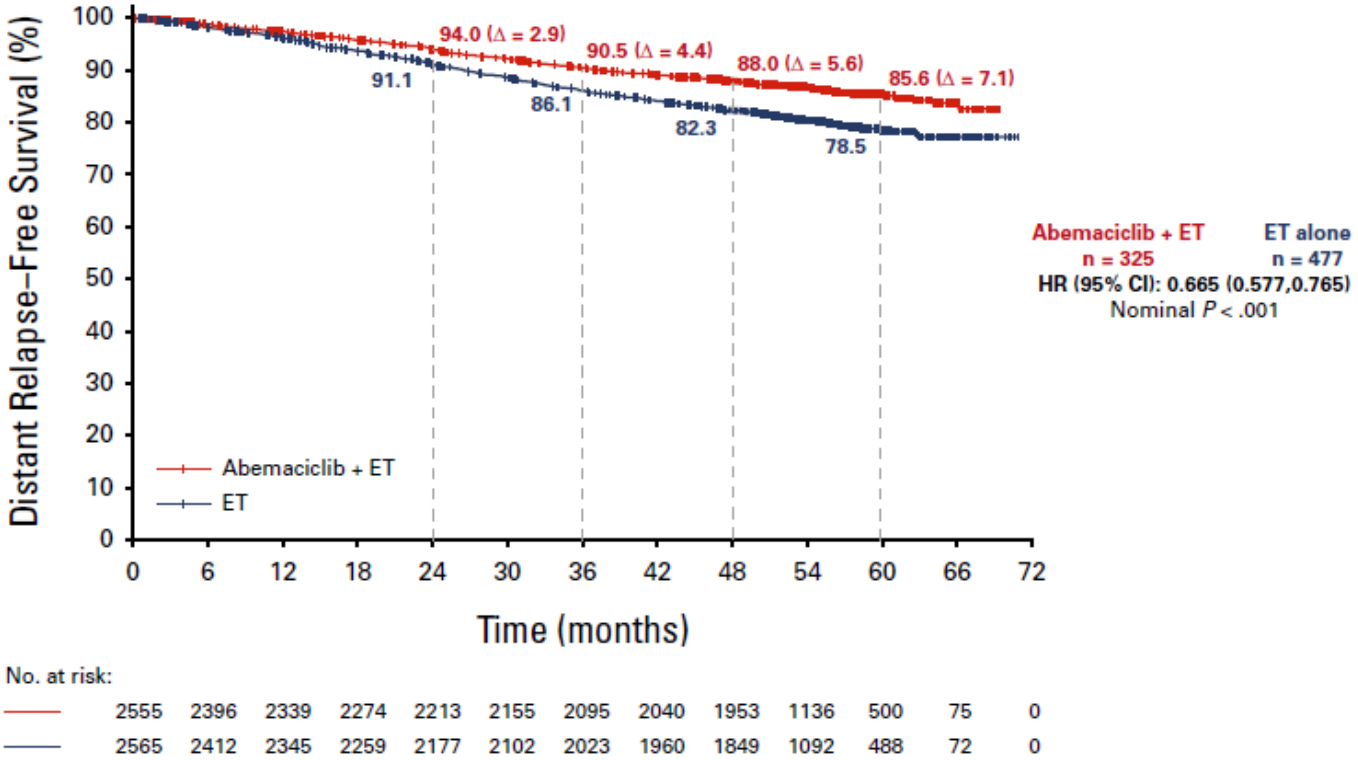
Type ikke-metastatisk tilbakefall	ABE + ET	ET
Lokoregionalt tilbakefall	54 %	56 %
Kontralateralt tilbakefall	12 %	11 %
Annen primær neoplasi	35 %	32 %

DMPs konklusjon om framskrivning av tilbakefall og remisjon

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som Eli Lilly, men endrer følgende:
Fordelingen av type ikke-metastatisk tilbakefall er endret for å reflektere fordelingen i studien.

3.4.1.3 Metastasefri overlevelse (DRFS)

DRFS er et sekundært endepunkt. Ved 5-års datakutt var 85,6 % av pasientene i ABE+ ET-armen og 78,5 % av pasientene i ET-armen uten DRFS hendelse, noe som resulterer i en absolutt DRFS fordel på 7,1 % i favør av ABE+ET armen (Figur 5). Hasard ratio var 0,656 (95 % KI: 0,577-0,765).

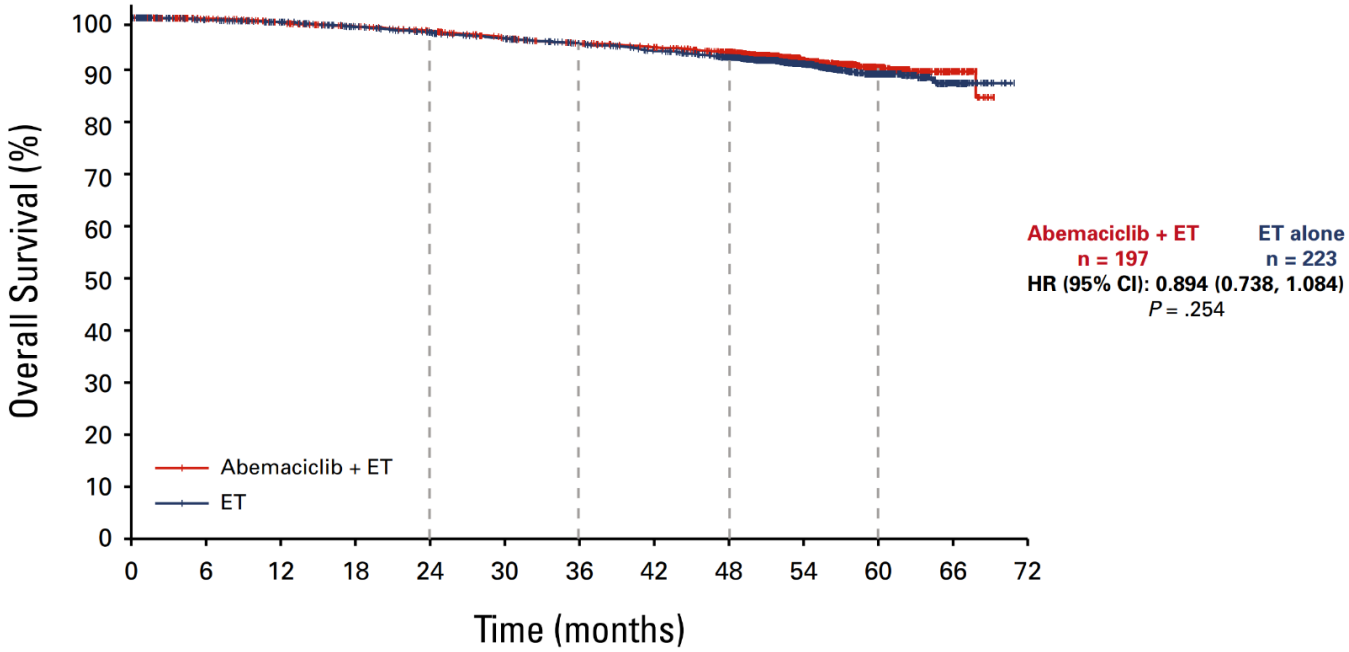


Figur 5. Kaplan-Meier kurve for DRFS med 5-års data (7).

3.4.1.4 Totaloverlevelse (OS)

Innsendt klinisk dokumentasjon

Overlevelsesdata er umodne. Ved 5-års datakutt var antall hendelser (død) 197 i ABE + ET-armen sammenlignet med 223 i ET-armen. Hasardratio var 0,894 (95 % KI: 0,738-1,084).



Figur 6. Kaplan-Meier kurve for overlevelse (OS) ved 5-års datakutt (7) (data inngår ikke direkte i den helseøkonomiske analysen).

Implementering av OS uten fjernmetastase i helseøkonomisk modell

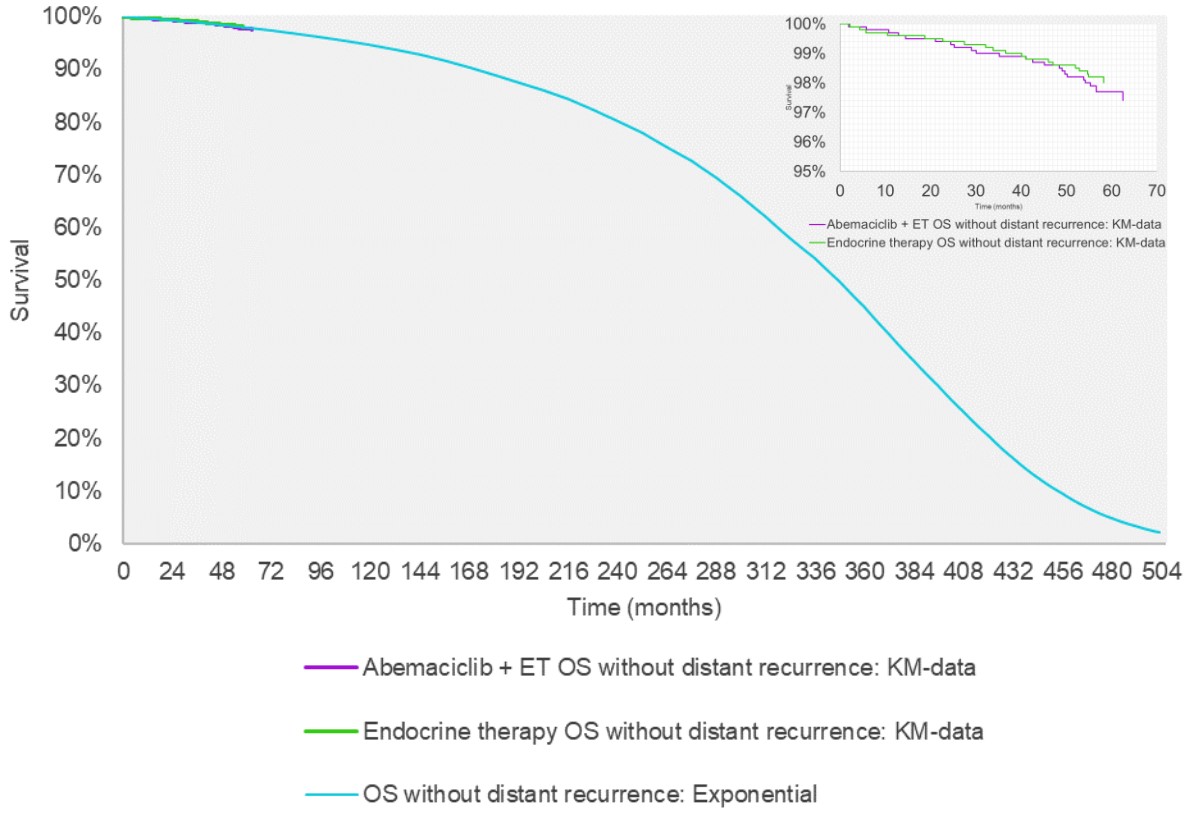
Eli Lilly har oppdatert modellen basert på nye data for totaloverlevelse uten fjernmetastase. Eli Lilly har undersøkt proporsjonal hasard-antagelsen for de oppdaterte OS-dataene ved statistisk testing, visuell inspeksjon av Schoenfeld residualer og log-kumulativ hasard plott. Eli Lilly peker på at inspeksjon av log-kumulativ hasard plott innledningsvis viser kryssende log-kumulative hasard kurver i to punkter, noe som tyder på at PH-antakelsen ikke holder. Allikevel vurderte Eli Lilly at antagelsen om proporsjonal hasard var oppfylt for OS uten fjernmetastase basert på statistisk testing og visuell inspeksjon av Schoenfeld residualer samt en vurdering om at dataene var for umodne for å anta at PH ikke holder. Eli Lilly valgte derfor å parametrisere og framskrive dette endepunktet med avhengige modeller for ABE + ET-armen og ET-armen. AIC og BIC verdier for disse avhengige modellene antydet at eksponentiell fulgt av Weibull var best tilpasset. Basert på dette valgte Eli Lilly å bruke eksponentiell i framskriving av totaloverlevelse uten fjernmetastase i sin grunnanalyse.

DMPs vurdering

Oppdaterte data viser det samme i den tidligere innsendelse, dvs. dataene for OS uten fjernmetastaser er svært umodne, men en liten numerisk forskjell i hendelser mellom de to armene i favør av ABE + ET kan muligens indikere en liten overlevelsesgevinst. En medisinsk fageksepert påpeker at det vil ta flere år før det vil foreligge sikre data på en eventuell overlevelsesgevinst og at forlenget tid mellom diagnose og metastase er et svært viktig utfallsmål. Dette støttes av utfallsmålet DRFS som rapporterer en signifikant forskjell mellom de to armene (Figur 5) i favør av ABE + ET armen. DMP presiserer at endepunktet DRFS ikke er benyttet i den helseøkonomiske modellen.

DMP er enig i disse vurderingene og har utforsket ulike funksjoner for framskriving av overlevelse uten fjernmetastase, inkludert å anta forskjeller mellom de to armene, men alle har svært liten påvirkning på resultatet (IKER) og DMP legger derfor til grunn det samme som i den tidligere metodevurderingen, dvs. framskrive de to behandlingsarmene fra MonarchE som én kurve uten å anta forskjell mellom

behandlingsarmene. I tillegg krysser KM-kurvene for OS uten fjernmetastaser hverandre (Figur 7), noe som også tyder på at det ikke er noen forskjell mellom armene ved siste datakutt.



Figur 7. KM-kurver og framskrivning av OS uten fjernmetastase brukt i DMPs hovedanalyse (kilde: helseøkonomisk modell)

DMPs konklusjon om framskrivning av totaloverlevelse uten fjernmetastase
DMP legger i hovedsak til grunn det samme som i den tidligere metodevurdering og framskriver de to behandlingsarmene som én kurve. Dette har ingen påvirkning på IKER av betydning.

3.4.1.5 Uønskede medisinske hendelser og nyttetap

Det ble ikke registrert nye uønskede hendelser ved 5-års data, og heller ingen kumulative eller vedvarende symptomer ble observert etter avsluttet behandling (7).

DMPs vurdering

Diaré var den absolutt hyppigst rapportere bivirkningen ved behandling med abemaciklib og ble observert i 83,5 % av pasientene behandlet med ABE + ET vs. 8,6 % i ET alene (3). Av disse hadde 75,7 % av pasientene diaré grad I/II og 7,8 % hadde diaré grad III. I ET-armen hadde 0,3 % av pasientene diaré grad III. Medisinske fageksperter DMP har konferert med i forrige metodevurdering og revurderingen bekrefter diaréproblematikken observert i studien. De aller fleste tilfellene (~91 %) er diaré av grad I/II. Innspillene er litt ulike mhp. ressursbehov knyttet til håndtering av denne bivirkningen, men basert på siste innspill fra to medisinske fageksperter som nå baserer seg på mer erfaring med bruk av abemacaklib i norsk klinisk praksis, så har DMP oppdatert vår hovedanalyse når det gjelder varighet av diaré og ressursbruk (se kapittel 3.5), delvis i tråd med Eli Lilly sin grunnanalyse. De to fagekspertene som har gitt innspill til revurderingen, erfarer at diaré oppstår tidlig i behandlingsforløpet og håndteres ved at pasientene raskt

starter opp med diaréhemmende medikament, evt. dosereduksjon. Oppfølging av pasientene med diaré grad I/II skjer primært via sykepleier, enten per telefon eller ved poliklinisk kontakt. Eli Lilly har ikke inkludert kostnader knyttet til diaré grad I/II, og DMP velger å beholde forutsetning fra forrige metodevurdering som inkluderte kostnader knyttet til denne bivirkningen.
Fagekspertene rapporterer også litt ulik erfaring med varighet av diaré grad I/II, men er samtidig omforent i at diaréproblematikken er håndterbar og ikke er et stort problem i klinisk praksis. Hos noen få pasienter vil diaré grad III forekomme, og et lite antall tilfeller av disse vil kunne gi behov for poliklinisk oppmøte for vurdering, eller evt. innleggelse dersom det betydelig dehydrering eller annet. Ifølge en medisinsk fagekspert er grad III diaré en kortvarig uønsket hendelse.

I MonarchE ble den uønskede hendelsen fatigue rapportert hos 40,6 % av pasientene i ABE + ET armen vs. 17,8 % i komparatorarmen (3). En fageksperter erfarer at fatiguefrekvensen er høyere når abemaciclib legges til, men er for de fleste pasientene innenfor samme grad som ved ET terapi alene og mener at det ikke er behov for spesielle tiltak ut over de råd og tiltak som ellers gis/anbefales. Fatigueproblematikken vedvarer så lenge pasienten er under behandling og håndteres primært gjennom dosereduksjon.

DMPs konklusjon om uønskede medisinske hendelser
Basert på innspill fra medisinske fageksperter endrer DMP gjennomsnittlig varighet av diaré I/II til ti dager i modellen, og legger til grunn det samme som firma for diare grad III/IV, dvs. åtte dager. Disse endringene har liten betydning for resultatet (IKER). DMP endrer ikke vurdering av nyttetap i modellen for diaré grad I/II, diaré grad III/IV og fatigue fra forrige hovedanalyse, og beholder også varighet av fatigue (dvs. 42 dager) fra den forrige hovedanalysen. Heller ikke dette har stor innvirkning på IKER. DMP endrer ressursbruk knyttet til oppfølging av diaré fra forrige metodevurdering til å samsvare med Eli Lilly sin antagelse (kapittel 3.5.1).

3.5 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell

3.5.1 Kostnader ved uønskede hendelser

Innsendt dokumentasjon
Ingen oppdatering

DMPs vurdering
Som i den forrige metodevurderingen inkluderer DMP kostnader knyttet til diaré grad I/II i hovedanalysene, men endrer varigheten fra 42 til 10 dager. I tillegg, endrer DMP varigheten til diaré grad III/IV fra 42 til 8 dager som er i overenstemmelse med Eli Lilly sin grunnanalyse. Se kapittel 3.4.1.5 for forklaring.

DMPs konklusjon om kostnader ved uønskede hendelser
DMP legger til grunn det samme som i den tidligere metodevurderingen, men endrer følgende:
- varighet av diaré I/II til ti dager
- varighet av diaré grad III/IV til åtte dager

3.5.2 Monitorering og oppfølging

Innsendt dokumentasjon
Eli Lilly har oppdatert frekvensen av sykehusinnleggelse per arm basert på oppdatert data fra MonarchE-studien (se tabellen under). Dette påvirker kostnader knyttet til oppfølging og monitorering.

Tabell 13. Frekvens av behandlingsspesifikk ressursbruk per syklus brukt i Eli Lillys grunnanalyser (Kilde: Eli Lilly)

	ABE+ ET arm		**ET arm**	
	0 – 2 år	**2 – 5 år**	**0 – 2 år**	**2 – 5 år**
Sykehusinnleggelse i den oppdaterte grunnanalysen	0,00705	0,00426	0,00426	0,00426
Sykehusinnleggelse i den tidligere grunnanalysen	0,00669	0,00415	0,00415	0,00415

DMPs vurdering

DMP godtar oppdateringen av frekvensen av sykehusinnleggelser per arm.
DMP har fått oppdatert innspill fra to medisinske fageksperter om antall ganger aktuelle pasienter forventes å følges opp hos fastlege og onkolog per år. Ifølge de medisinske fagekspertene vil besøk hos fastlegen være en del av oppfølging, og frekvens i ABE + ET-armen vil være tilsvarende som i ET-armen. I tillegg, mener to fageksperter at det ikke vil være forskjell i frekvensen av oppfølgning hos onkolog mellom armer per år (se vurdering av uønskede hendelser, kapittel 3.4.1.5). DMP har revurdert ressursbruk knyttet til oppfølging og monitorering og velger, basert på oppdaterte innspill fra medisinske fageksperter som nåbaserer seg på mer erfaring med behandling med abemaciklib i klinisk praksis, å legge til grunn det samme som Eli Lilly i de oppdaterte hovedanalysene.

DMPs konklusjon om kostnader knyttet til monitorering og oppfølging
DMP legger til grunn det samme som Eli Lilly egne hovedanalyser.

3.5.3 Øvrige kostnader

Innsendt dokumentasjon

Ingen oppdatering.

DMPs vurdering

Eli Lilly har brukt kostnader fra 2021 i grunnanalysen. DMP har derfor oppdatert noen kostnader som gjelder per juli 2024.

DMPs konklusjon om øvrige kostnader
DMP legger til grunn det samme som i den tidligere metodevurderingen, men oppdaterer følgende kostnader som gjelder per juli 2024:

- enhetskostnaden på subkutan administrasjon
- enhetskostnaden knyttet til livets sluttfase
- enhetskostnader knyttet til diaré grad I/II og III/IV
- enhetskostnaden for onkolog besøk
- enhetskostnaden for stråling
- enhetskostnaden for MR-undersøkelse med kontrast (som en erstatning for skjelettscintigrafi)

4. Analyseresultater

4.1 Kostnad-per-QALY analyse

Her presenteres resultater basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater med konfidensielle priser er i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

4.1.1 Firmaets grunnanalyse

Eli Lilly sin nye grunnanalyse er basert på oppdaterte 5-års data.

Tabell 14. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	ABE + ET	ET	Differanse
Totale kostnader (NOK)	**1 022 898**	**356 777**	**666 122**
Totale QALYs Totale leveår	**10,199** **14,881**	**9,317** **13,761**	**0,883** **1,120**
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			**754 654** **595 016**

4.1.2 DMPs hovedanalyser

Basert på DMPs revurderinger i kapitelene over har DMP gjort to hovedanalyser. Antagelser som er revurdert og endret i denne saken blir beskrevet under. For andre antagelser som DMP har lagt til grunn i egne hovedanalyser og ikke revurdert, henvises det til forrige metodevurdering (1).

Forutsetningene som er revurdert basert på oppdaterte data (se Tabell 15):

- Framskrivning av IDFS endret fra loglogistisk med antagelse om PH til individuell parametrisering med loglogistisk i ABE+ET-armen og spline hasard med to knuter i ET-armen.
- Varighet av abemaciklib behandlingseffekt (varighet + avtagende) på IDFS er endret og vises i to analyser:
- Full effekt varer i 8 år og avtar til år 16
- Full effekten varer i 5 år og avtar til år 10

Forutsetninger som er de samme som i DMPs forrige hovedanalyse (dvs. ingen revurdering, men endret fra Eli Lilly sin grunnanalyse), men med oppdaterte data (Tabell 15):

1. Fordelingen av type ikke-metastatisk tilbakefall er endret for å reflektere fordelingen i studien ved siste datakutt.
2. Framskrivning av OS uten metastatisk tilbakefall er basert på resultater fra siste datakutt og endret fra å modellere separat for hver arm til sammenslått for begge armene.

Forutsetninger som DMP har endret fra egen tidligere hovedanalyse og som samtidig er endret fra Eli Lilly sin grunnanalyse (Tabell 15):

- Bivirkningsvarighet for diaré grad I/II er endret fra forrige metodevurdering/hovedanalyse.

Forutsetninger som DMP har endret fra egen tidligere hovedanalyse til å være i overenstemmelse med Eli Lilly sin grunnanalyse (ingen endring fra Eli Lilly sin grunnanalyse og belyses derfor ikke i tabellen under):

- Startalder og tidshorisont 59 år og 42 år
- I tillegg har DMP revurdert ressursbruk knyttet til oppfølging i ABE + ET armen og lagt til grunn det samme som Eli Lilly i oppdatert hovedanalyse (belyses derfor ikke i tabell under), dette er ulikt det som ble lagt til grunn i forrige metodevurdering, se kapittel 3.4.1.5 og 3.5.2.

I tabellen under presenteres effekten av de ulike endringene DMP har gjort etter revurdering med utgangspunkt i Eli Lilly sin grunnanalyse. Effekten av de ulike endringene presenteres enkeltvis, ikke aggregert. Endring i de ulike forutsetningene kan påvirke hverandre i samme retning eller motvirke hverandre. Det er dermed ikke mulig å summere alle endringene i tabellen under. I tillegg er endringer som er gjort i forrige metodevurdering ikke listet enkeltvis i tabellen under.

Tabell 15. Enkeltvis virkning på IKER av endringene DMP gjør i Eli Lilly sin grunnanalyse, og som inngår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

<table>
<tr><th>Forutsetning</th><th>Eli Lilly sin grunnanalyse</th><th>DMPs hovedanalyse</th><th>Begrunnet i kapittel</th><th>IKER (± endring) (NOK)</th></tr>
<tr><td colspan="4">IKER i Eli Lilly sin grunnanalyse</td><td>754 654</td></tr>
<tr><td>Framskriving IDFS</td><td>Avhengig parametrisering og loglogistisk</td><td>Individuell parametrisering, loglogistisk for ABE+ET og hasard spline 2 knuter for ET</td><td>3.4.1.1</td><td>792 068 kr
(+37 415 kr)</td></tr>
<tr><td>Fordelingen av type ikke-metastatisk tilbakefall</td><td><table><tr><th></th><th>Abemaci-klib + ET</th><th>ET</th></tr><tr><td>Loko-regionalt</td><td>55 %</td><td>56 %</td></tr><tr><td>Kontra-lateralt</td><td>12 %</td><td>11 %</td></tr><tr><td>annen primær</td><td colspan="2">33 %</td></tr></table></td><td><table><tr><th></th><th>Abemaci-klib + ET</th><th>ET</th></tr><tr><td>Loko-regionalt</td><td>54 %</td><td>56 %</td></tr><tr><td>Kontra-lateralt</td><td>12 %</td><td>11 %</td></tr><tr><td>annen primær</td><td>35 %</td><td>32 %</td></tr></table></td><td>3.4.1.2</td><td>771 652 kr
(+16 998 kr)</td></tr>
<tr><td>Framskrivning OS</td><td>overlevelse for abemaciklib+ET ≠ overlevelse for ET</td><td>overlevelse for abemaciklib+ET = overlevelse for ET</td><td>3.4.1.4</td><td>754 659 kr
(+5 kr)</td></tr>
<tr><td>Nyttetap og bivirkningsvarighet for diaré grad I/II</td><td>Ikke inkludert</td><td>0,060 og 10 dager</td><td>3.4.1.5</td><td>755 599 kr
(+945 kr)</td></tr>
<tr><td>DMPs analyse 1</td><td>Full effekt varer i 8 år og avtar til år 21</td><td>Full effekt varer i 8 år og avtar til år 16</td><td>3.6.3</td><td>791 504 kr
(+36 850 kr)</td></tr>
<tr><td>DMPs analyse 2</td><td>Full effekt varer i 8 år og avtar til år 21</td><td>Full effekt varer i 5 år og avtar til år 10</td><td>3.6.3</td><td>973 602 kr
(+218 949 kr)</td></tr>
</table>

Resultater fra DMPs to hovedanalyser:

Tabell 16. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs analyse 1, basert på at abemaciklibs effekt varer i 8 år og avtar til år 16. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

Hovedanalyse 1	**ABE + ET**	**ET**	**Differanse**
Totale kostnader (NOK)	**947 377**	**194 192**	**753 185**
Totale QALYs Totale leveår	**9,751** **13,440**	**8,964** **12,331**	**0,786** **1,109**
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			**958 097** **679 100**

Tabell 17. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs analyse 2, basert på at abemaciklibs effekt varer i 5 år og avtar til år 10. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

Hovedanalyse 2	**ABE + ET**	**ET**	**Differanse**
Totale kostnader (NOK)	**946 022**	**194 192**	**751 830**
Totale QALYs Totale leveår	**9,613** **13,240**	**8,964** **12,331**	**0,648** **0,909**
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			**1 159 819** **826 898**

4.1.3 Analyser av usikkerhet

Usikkerheten i denne revurderingen er belyst ved å presentere to hovedanalyser i kapittelet over og scenarioanalyser for framskriving av IDFS i tabellen under.

Tabell 18. Scenarioanalyser på DMPs analyse 1 og analyse 2 basert på maksimal AUP uten mva.

	Parameter/ forutsetning	**DMPs hovedanalyse**	**Scenario-analyse**	**IKER (± endring fra hovedanalyse) (NOK)**	**APT (± endring fra hovedanalyse) (QALY)**
Resultat i DMPs analyse 1				958 097	6,2
1	Framskriving av IDFS for ET	Spline med to knuter	Lognormal	1 083 710 (+125 613)	5,6 (-0,6)
Resultat i DMPs analyse 2				1 159 819	6,2
2	Framskriving av IDFS for ET	Spline med to knuter	Lognormal	1 164 489 (+4 670)	5,6 (-0,6)

Beskrivelse av scenarioanalyser:

1. **Framskriving av IDFS i analyse 1.** Som beskrevet i kapittel 3.4.1.1 er prediksjon av relativ IDFS fordel i et livstidsperspektiv usikkert, gitt at studiedata foreløpig er begrenset. Lognormal var den nest beste funksjonen basert på landmarkestimatene. IKER øker betydelig i analyse 1 siden lognormal gir en mer konservativ IDFS gevinst for ABE+ET-armen over tid.
2. **Framskriving av IDFS i analyse 2.** Som beskrevet i kapittel 3.4.1.1 er prediksjon av relativ IDFS fordel i et livstidsperspektiv usikkert, gitt at studiedata foreløpig er begrenset. Lognormal var den nest beste funksjonen basert på landmarkestimatene. IKER øker ikke så mye i analyse 2 som i analyse 1 siden behandlingseffekten avtar tidligere.

4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten av den aktuelle tilstanden. Alvorlighetsgraden påvirker om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet.

DMP benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter behandlet med endokrin terapi.

Tabell 18. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT).

Alder	**A**	**59**
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	$QALYs_A$	20,3
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P_A	14,1
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	**APT**	**6,2**

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 6 QALY.

4.3 DMPs vurdering av analyseresultater

I **hovedanalyse 1** er merkostnad for abemaciklib i kombinasjon med endokrin terapi sammenlignet med endokrin terapi alene, basert på maksimal AUP uten mva., om lag:
958 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
679 000 NOK per vunnet leveår

I **hovedanalyse 2** er merkostnad for abemaciklib i kombinasjon med endokrin terapi sammenlignet med endokrin terapi, basert på maksimal AUP uten mva., om lag:
1 160 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
827 000 NOK per vunnet leveår

Referanser

1. DMP. Metodevurdering - Abemaciklib (Verzenios) i kombinajson med endokrin terapi for adjuvant behandling ved HR-positiv, HER2-negativ, lymfeknute-positiv tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall 2023 [Available from: https://www.nyemetoder.no/4945b8/siteassets/documents/rapporter/id2021_038_abemaciklib_verzenios_i-komb.-med-endokrin-terapi-for-adj.beh_subgruppe_brystkreft---hurtig-metodevurdering---offentlig-versjon-1.pdf.
2. Kreftregisteret. Cancer in Norway 2023. Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway 2023 [Available from: https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2023/cancer-in-norway-2023.pdf.
3. EMA. Verzenios-H-C-004302-II-0013: European Public Assessment Report (EPAR) - Assessment report - Variation 2022 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/verzenios-h-c-004302-ii-0013-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
4. Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. N Engl J Med. 2017;377(19):1836-46.
5. DMP. Preparatomtale - Verzenios [Available from: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/verzenios-epar-product-information_no.pdf.
6. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft. [Available from: https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/brystkreft--handlingsprogram.
7. Rastogi P, O'Shaughnessy J, Martin M, Boyle F, Cortes J, Rugo HS, et al. Adjuvant Abemaciclib Plus Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative, High-Risk Early Breast Cancer: Results From a Preplanned monarchE Overall Survival Interim Analysis, Including 5-Year Efficacy Outcomes. J Clin Oncol. 2024;42(9):987-93.
8. Cuzick J, Sestak I, Baum M, Buzdar A, Howell A, Dowsett M, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. Lancet Oncol. 2010;11(12):1135-41.

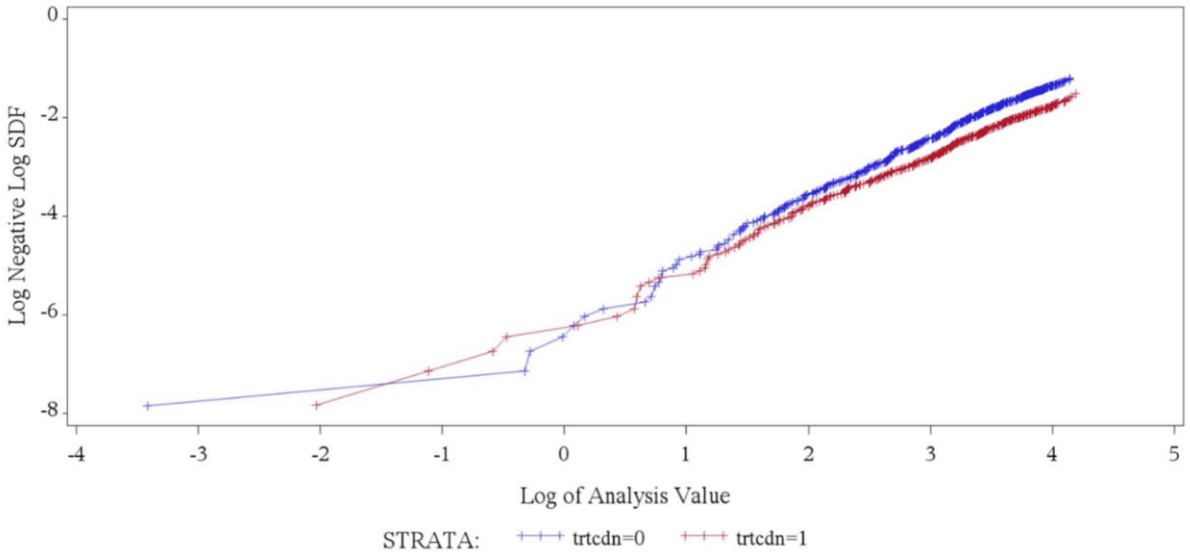
Appendiks 1: Undersøkelser av parametrisk kurvetilpasning

Generelt

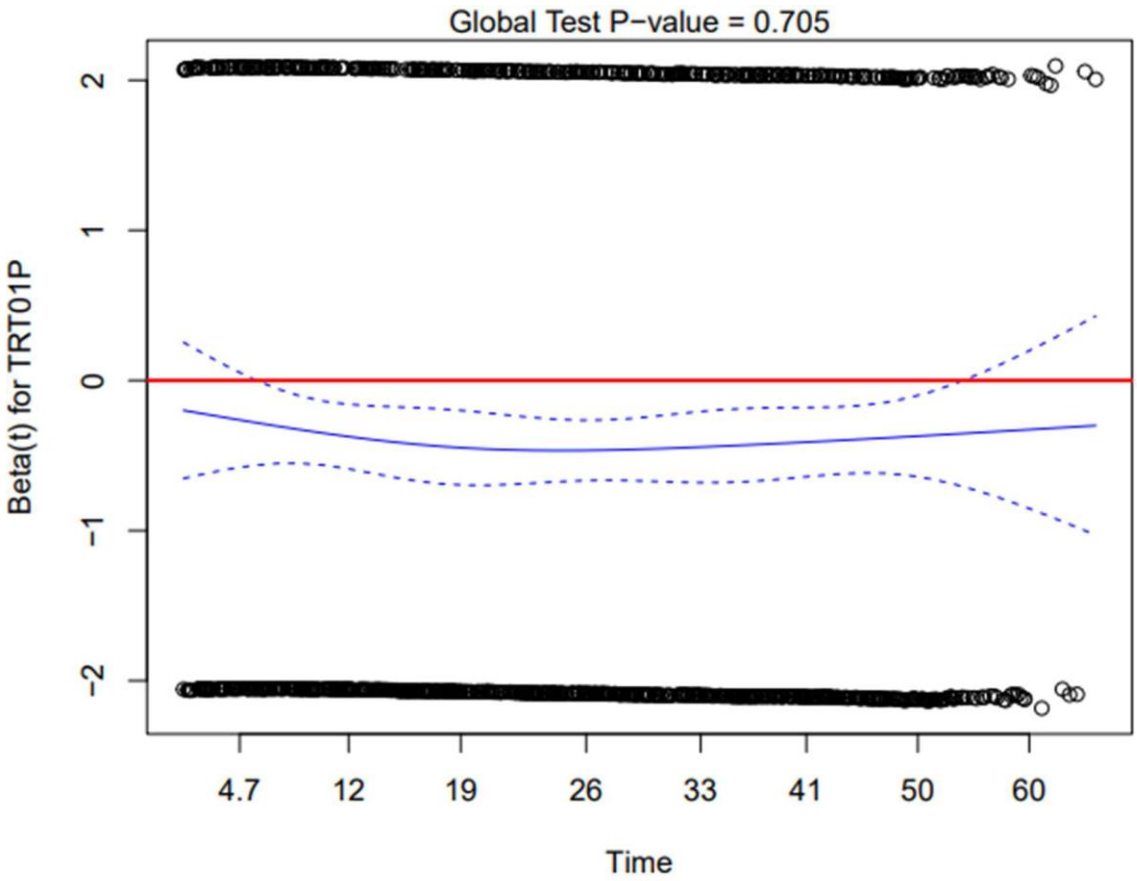
Tabell 19. Dokumentasjon levert av Eli Lilly for vurdering av parametrisk kurvetilpasning av forløpsdata, sett opp mot DMPs retningslinjer

Krav til metode/dokumentasjon iht. DMPs retningslinjer	Levert av Eli Lilly
Teste antagelsen om proporsjonal hasard og accelerated failure time modell (for alle parametriserte endepunkter) ved: *Log-kumulativ hasardplott* *Schoenfeld residualplott* *Quantile-Quantile-plot*	Ja
Beregne goodness-of-fit parameter (for alle parametriserte endepunkter) ved: *Akaike Information Criterion (AIC)* *Bayesian Information Criterion (BIC)*	AIC og BIC for uavhengig funksjoner levert på forespørsel.
Visuelt vurdere tilpasningen mellom Kaplan-Meierdata fra MonarchE og de ulike parametriske kurvene	Ja
Vurdere uglattet og glattet plott av hasardraten fra MonarchE (for alle parametriserte endepunkter)	Levert på forespørsel.
Vurdere klinisk og biologisk plausibilitet av de framskrevne kurvene for endepunktene ved hjelp av: *Eksterne data (f.eks. registerdata, resultater fra studier i tidligere faser, sammenlignbare metodevurderinger, etc.)* *Innspill fra medisinske fageksperter med kjennskap til norsk klinisk praksis*	Ja

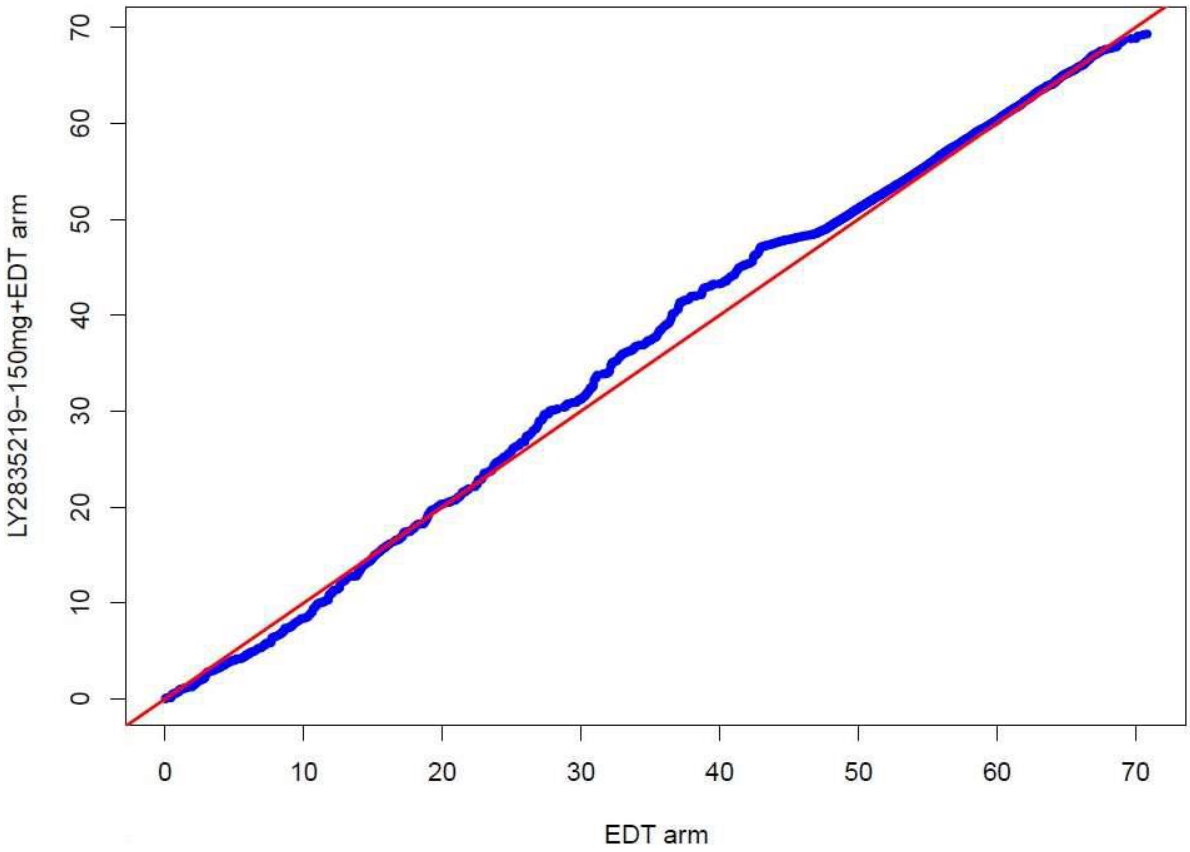
IDFS



Figur 8. Log-kumulativt hasardplott for IDFS



Figur 9. Schoenfeld residualplot for IDFS



Figur 10. Quantile-Quantile-plot for IDFS

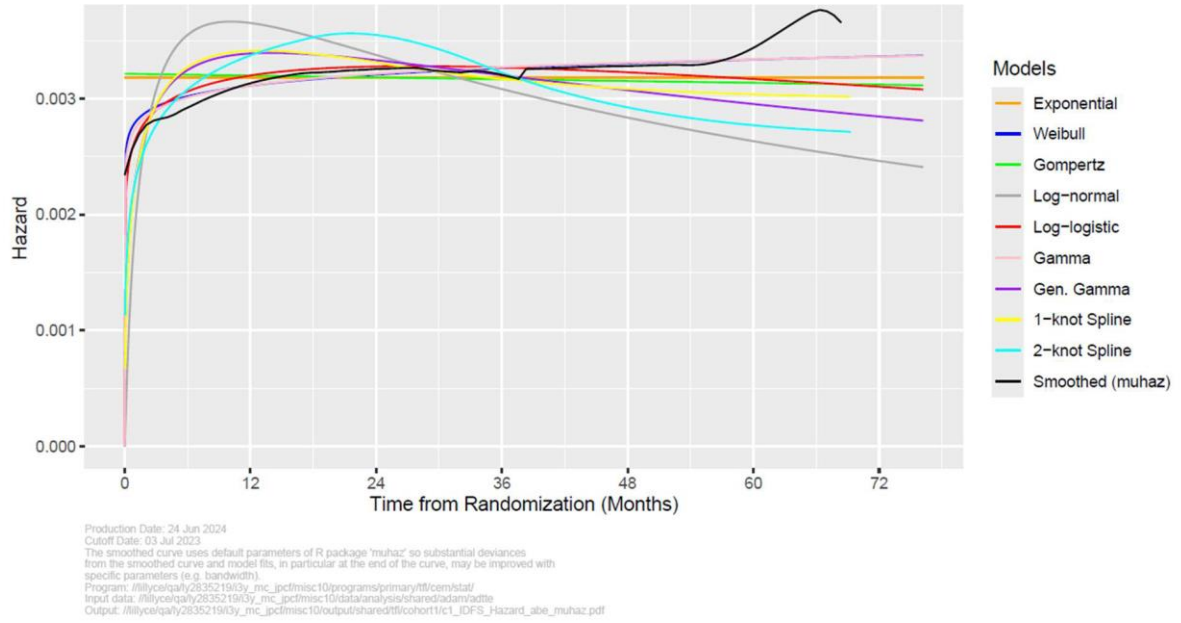
Tabell 20. Statistiske indikatorer for tilpasning (AIC/BIC) av parametriske modeller til IDFS data for ABE+ET og ET i MonarchE, uavhengig funksjoner (Kilde: Eli Lilly)

ABE+ET - Independent distributions			
Distributions	**AIC**	**Distributions**	**BIC**
Log-logistic	5159.67	Exponential	5165.82
Exponential	5159.97	Log-logistic	5171.36
Gamma	5160.23	Log-normal	5172.90
Generalised gamma	5159.67	Weibull	5172.92
Hazard spline knot 1	5160.23	Gompertz	5173.66
Log-normal	5161.21	Generalised gamma	5177.77
Weibull	5161.23	Gamma	5177.77
Hazard spline knot 2	5161.34	Hazard spline knot 1	5177.99
Gompertz	5161.97	Hazard spline knot 2	5184.73

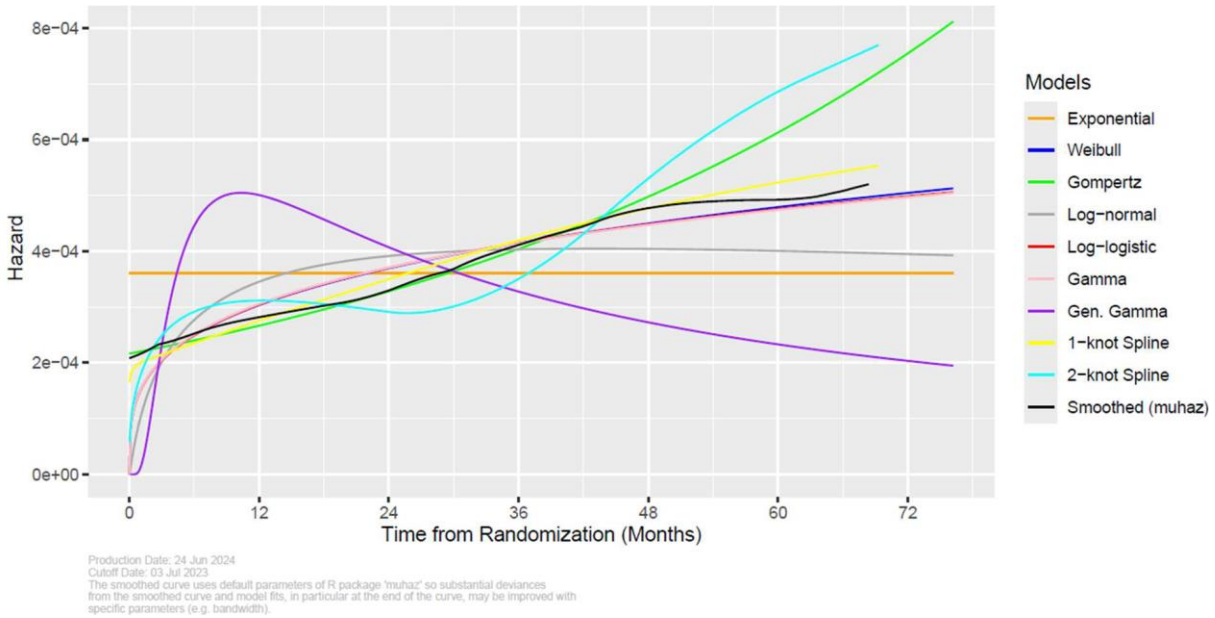
Abbreviations: AIC: Akaike Information Criterion; BIC: Bayesian Information Criterion; IDFS: invasive disease-free survival.

ET alone - Independent distributions			
Distributions	**AIC**	**Distributions**	**BIC**
Hazard spline knot 2	7023.46	Log-logistic	7036.71
Gamma	7024.43	Exponential	7038.34
Generalised gamma	7024.431	Log-normal	7039.21
Log-logistic	7025.01	Weibull	7041.59
Hazard spline knot 1	7025.13	Gamma	7041.98
Log-normal	7027.51	Generalised gamma	7041.98
Weibull	7029.89	Hazard spline knot 1	7042.68
Exponential	7032.49	Gompertz	7046.19
Gompertz	7034.49	Hazard spline knot 2	7046.86

Abbreviations: AIC: Akaike Information Criterion; BIC: Bayesian Information Criterion; IDFS: invasive disease-free survival.

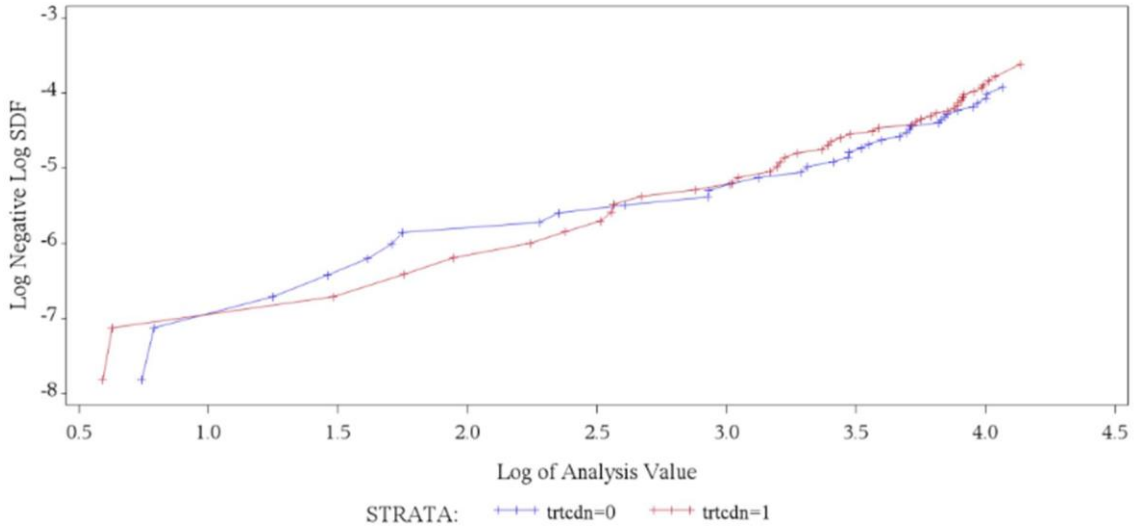


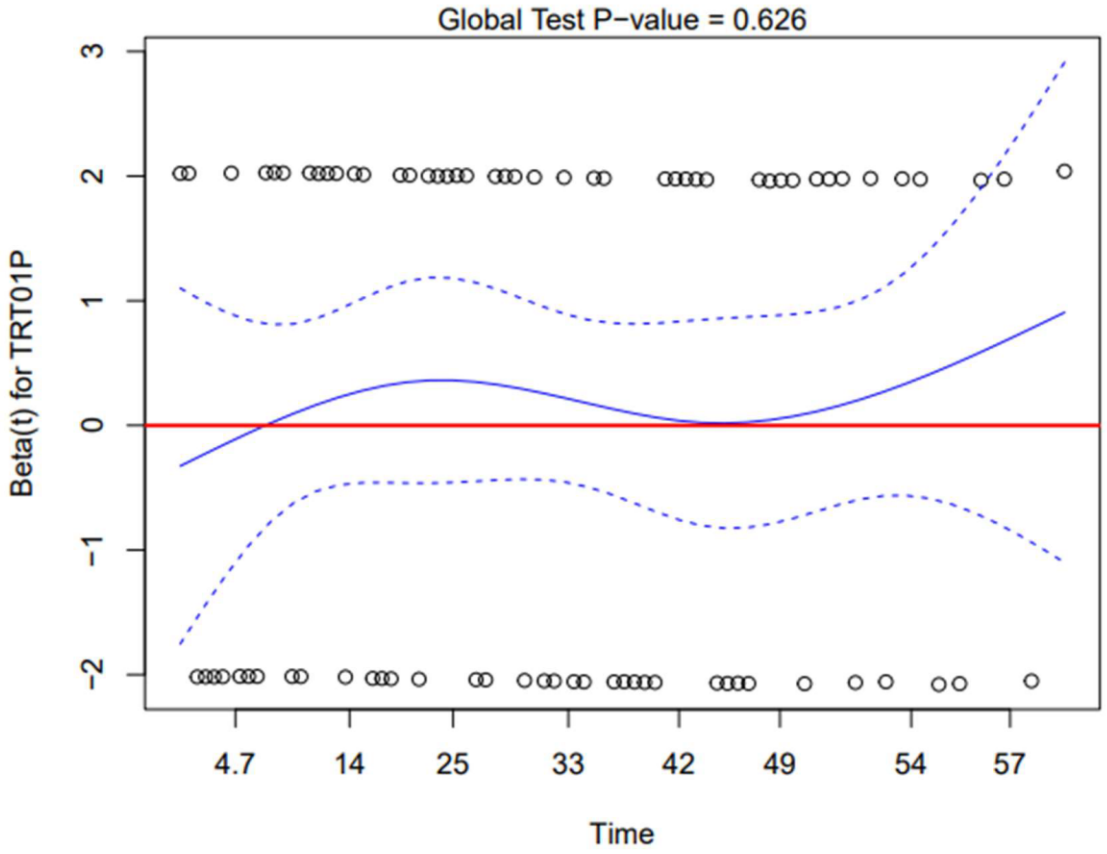
Figur 11. Glattet hasard plott, IDFS, abemaciklib+ET-arm. *Eli Lilly understreker at glatte hasard kurver er ikke robuste og kan være ekstremt sensitive til noen få datapunkter. Det bør utvises forsiktighet ved tolkning av glatte hasard kurver*

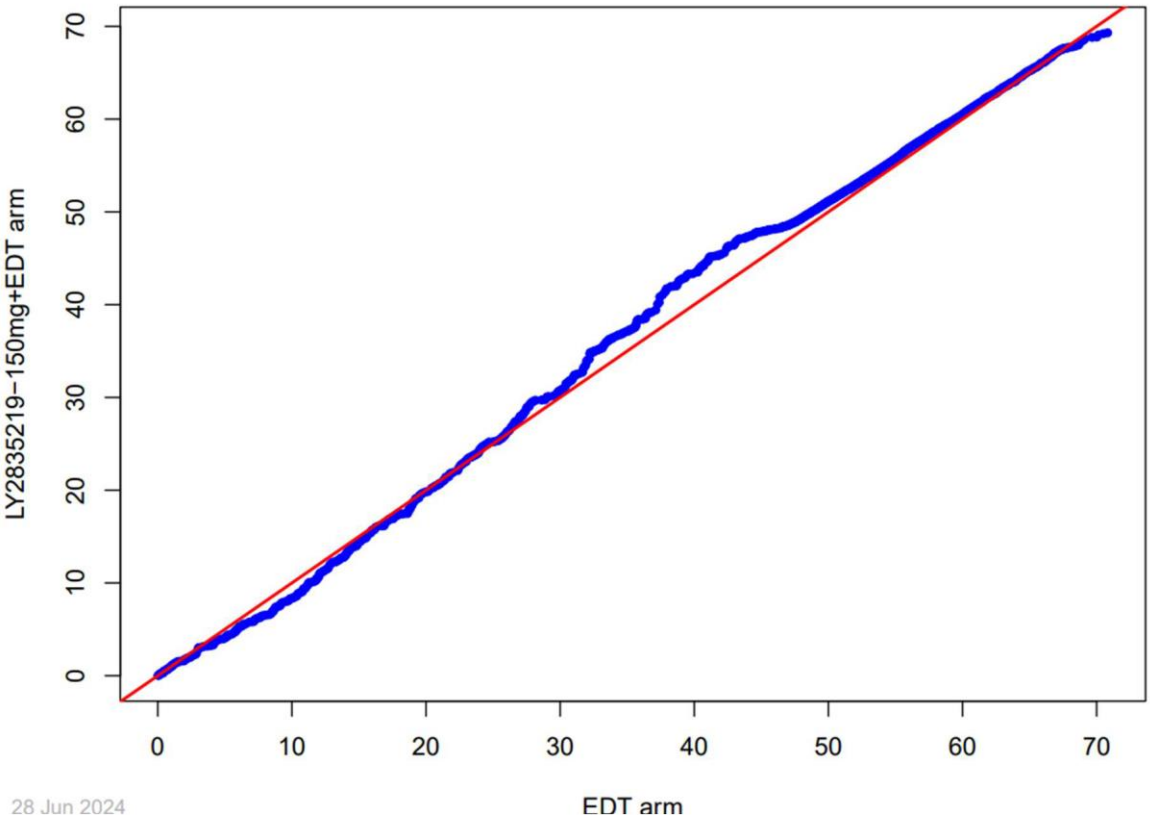


Figur 12. Glattet hasard plott, IDFS, ET-arm. *Eli Lilly understreker at glatte hasard kurver er ikke robuste og kan være ekstremt sensitive til noen få datapunkter. Det bør utvises forsiktighet ved tolkning av glatte hasard kurver*

OS




Global Test P−value = 0.626
Beta(t) for TRT01P
3
2
1
0
−1
−2
4.7
14
25
33
42
49
54
57
Time


LY2835219−150mg+EDT arm
0
10
20
30
40
50
60
70
EDT arm
28 Jun 2024

Tabell 21. Statistiske indikatorer for tilpasning (AIC/BIC) av parametriske modeller til OS data for ABE+ET og ET i MonarchE, uavhengig funksjoner (Kilde: Eli Lilly)

ABE+ET - Independent models			
Distributions	**AIC**	**Distributions**	**BIC**
Generalised gamma	381.10	Generalised gamma	398.64
Gompertz	786.12	Exponential	793.59
Weibull	786.99	Gompertz	797.81
Log-logistic	787.04	Weibull	798.69
Exponential	787.74	Log-logistic	798.73
Log-normal	788.33	Log-normal	800.02
Hazard spline knot 1	788.67	Hazard spline knot 1	806.21
Gamma	788.95	Gamma	806.49
Hazard spline knot 2	789.22	Hazard spline knot 2	812.60

Abbreviations: AIC: Akaike Information Criterion; BIC: Bayesian Information Criterion; IDFS: invasive disease-free survival.

ET Alone - Independent models			
Distributions	**AIC**	**Distributions**	**BIC**
Exponential	657.92	Exponential	663.77
Gompertz	658.76	Gompertz	670.46
Weibull	659.42	Weibull	671.12
Log-logistic	659.46	Log-logistic	671.15
Log-normal	660.21	Log-normal	671.91
Hazard spline knot 1	661.00	Hazard spline knot 1	678.56
Hazard spline knot 2	661.21	Gamma	678.94
Gamma	661.39	Generalized Gamma	678.94
Generalized Gamma	661.39	Hazard spline knot 2	684.61

Abbreviations: AIC: Akaike Information Criterion; BIC: Bayesian Information Criterion; IDFS: invasive disease-free survival.

Vedlegg 1: Kommentarer fra produsent

Lilly A MEDICINE COMPANY

Kommentar fra Lilly, ID2021_038 revurdering

Lilly takker for muligheten til å få en grundig revurdering av Verzenios til behandling av tidlig brystkreft.

Vi ser at DMP har anerkjent en vedvarende klinisk nytte av Verzenios i denne pasientgruppen. Lilly anerkjenner usikkerheten knyttet til varighet av den kliniske nytten til Verzenios i denne pasientpopulasjonen. Vi mener at det prinsipielt er nyttig å presentere flere «hovedanalyser», slik DMP har gjort, for å belyse usikkerheten ovenfor beslutningstakerne.

Vi er derimot uenige hva DMP presenterer som *«worst-case»* og *«best-case»* scenarioer. Vi mener at DMP sin *«worst-case»* analyse hvor de antar at effekten av Verzenios avtar umiddelbart er urealistisk, og at DMP sin *«best case»* analyse er for konservativ til å representere et faktisk *«best-case»* ettersom det er uenighet rundt perioden med avtagende effekt. DMP anerkjenner i sin rapport at det ikke er noe faglig begrunnelse til å velge 8 år med avtagende effekt, og Lilly mener at DMP burde valgt en avtagende effekt lik eller nærmere den i Lilly sin base case da dette er mer representativt av et «best case» scenario. Se «'Worst-case scenario' (hovedanalyse 2)» for begrunnelsen om hvorfor Lilly mener DMP sin «worst case» analyse er urealistisk.

Lilly mener at å ha en *«worst-case»* hovedanalyse som fremstår urealistisk og en *«best-case»* hovedanalyse som er for konservativt til å representere et faktisk *«best-case»* kan føre til et mangelfullt beslutningsgrunnlag, som igjen kan hindre at tidlig brystkreft pasienter får tilgang til Verzenios. Se Tabell 1 under for en oppstilling av antagelser gjort i Lilly sin *«base-case»*, DMP sin *«best-case»* og DMP sin *«worst-case»*, og relaterte IKER.

Tabell 1: DMP og Lilly scenario for tidslengde for henholdsvis behandlingseffekt og avtagende effekt, og relaterte IKER.

Scenario	Behandlingseffekt	Avtagende effekt	IKER*
Lilly *«base-case»*	8 år	13,1 år	754 654 kr
DMP hovedanalyse 1 *«best-case»*	8 år	8 år	958 097 kr
DMP hovedanalyse 2 *«worst-case»*	5 år	5 år	1 159 819 kr

**IKER verdiene kan ikke sammenlignes direkte da DMP gjorde ytterlige endringer i sin modell enn kun behandlingseffekt og avtagende effekt parameterne.*

«Worst-case» scenario (hovedanalyse 2)

DMPs hovedanalyse 2 ble i rapporten definert som *«worst-case»*. DMP har antatt 5 års varighet av behandlingseffekten til Verzenios med gradvis reduksjon av effekt til år 10, altså at effekten av Verzenios avtar umiddelbart etter 5-år. Dette gjenspeiler det DMP valgte som eneste hovedanalyse i den opprinnelige metodevurderingen som var basert på interimanalyse 2 i MonarchE studien. Der antok de at behandlingseffekten skulle avta umiddelbart 4 år etter behandling, over en tidsperiode på ytterligere 4 år. Interrimanalyse 2 viste at behandling med Verzenios ga en absolutt IDFS (tilbakefall) forskjell på 6,9% ved 4 år, og en hasard ratio på 0,65. Basert på trenden i dataene, med flere år med økende effekt og stabil hasard ratio, anså vi umiddelbar avtagende effekt som en svært urealistisk antagelse, da dette vil kreve en drastisk og

endring i hasardratio (risikoreduksjon), noe vi kommenterte på forrige metodevurdering. Interimanalyse 3 i MonarchE studien viste at det var en ytterligere økning i absolutt IDFS, 7,9% ved 5 år, og en fortsatt stabil hasard ratio for tilbakefall på 0,67. Dette støttet vår påstand om at effekten ikke avtar umiddelbart, og viste at DMPs antagelser om 4 års varighet av behandlingseffekt og med avtagende effekt til år 8 var feil. Basert på den stadig økende nytten ved lenger oppfølging, og stabil hasard ratio, mener vi det er urealistisk å anta at effekten avtar (som innebærer en drastisk og umiddelbar endring i hasardratio) allerede etter 5 år, som DMP nå antar i sin *«worst-case»*.

Parametrisering og ekstrapolering

Eli Lilly står for valgene i vår innsendelse vedrørende parametrisk kurvetilpasning.

Dakota Wiborg-Pritchard
Pricing, Reimbursement and Market Access Manager Norway

Eli Lilly Norge A S,
Innspurten 15,
Postboks 6090 Etterstad,
0601 Oslo
www.lilly.com/no