

---

# RIBOCICLIB (KISQALI)

---

LOKALT FREMSKREDEN ELLER METASTATISK BRYSTKRÆFT

# OPSUMMERING

## Baggrund

Ribociclib (Kisqali) i kombination med fulvestrant (FUL) er indiceret til patienter med østrogenreceptor positiv (ER+) og human epidermal vækstfaktorreceptor 2 negativ (HER2-) til lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft som 2. linjebehandling. Omkring 75-100 nye patienter kandiderer årligt til behandling af den ansøgte indikation i Danmark. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af Novartis.

## Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med ribociclib (Kisqali) + FUL sammenlignet med palbociclib + FUL som behandling til ER+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft i 2. linje.

## Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af ribociclib (Kisqali)+ FUL sammenlignet med palbociclib + FUL. De inkrementelle omkostninger er angivet i SAIP.

I scenariet Amgros mener er mest sandsynligt, er de gennemsnitlige meromkostninger for ribociclib (Kisqali)+ FUL sammenlignet med palbociclib + FUL til den nævnte indikation ca. [REDACTED].

Hvis analysen udføres med AIP bliver de inkrementelle omkostninger til sammenligning ca. – 58.000 DKK.

Amgros vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af ribociclib (Kisqali)+ FUL som standardbehandling vil være ca. [REDACTED]. Hvis analysen udføres med AIP, er budgetkonsekvenser ca. -250.000 til -2,6 mio. DKK fra år 1 til år 5.

## Konklusion

Behandling med ribociclib (Kisqali)+ FUL er forbundet med meromkostninger sammenlignet med behandling med palbociclib + FUL. De inkrementelle omkostninger er drevet af lægemiddelmomkostningerne for ribociclib (Kisqali) og palbociclib.

## Liste over forkortelser

AI	Aromatasehæmmer
AIP	Apotekernes indkøbspris
CDK	Cyclin-afhængig kinase
DBCg	Danish Breast Cancer Cooperative Group
DKK	Danske kroner
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
ER	Østrogenreceptor
FUL	Fulvestrant
HER	Human epidermal vækstfaktorreceptor
OS	Samlet Overlevelse
PFS	Progressionsfri overlevelse
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspriser
SPC	Produktresumé

# INDHOLD

---

<b>Opsummering</b>	<b>2</b>
Liste over forkortelser	3

---

<b>1 Baggrund</b>	<b>6</b>
1.1 Problemstilling	6
1.2 Patientpopulation	6
1.3 Nuværende behandling	6
1.4 Behandling med ribociclib (Kisqali)	7
1.4.1 Komparator	7
1.5 Medicinrådets kliniske spørgsmål	8

---

<b>2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse</b>	<b>9</b>
2.1 Model, metode og forudsætninger	9
2.1.1 Modelbeskrivelse	9
2.1.2 Analyseperspektiv	9
2.1.3 Omkostninger	9
2.2 Følsomhedsanalyser	14

---

<b>3 Resultater</b>	<b>16</b>
3.1 Ansøgers hovedanalyse	16
3.2 Amgros' hovedanalyse	16
3.3 Amgros' følsomhedsanalyser	17

---

<b>4 Budgetkonsekvenser</b>	<b>18</b>
4.1 Ansøgers estimater	18
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	18
4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser	18
4.2 Amgros' estimat af budgetkonsekvenserne	19
4.3 Amgros' følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenserne	19

---

<b>5 Diskussion</b>	<b>20</b>
---------------------	-----------

  

<b>6 referencer</b>	<b>21</b>
---------------------	-----------

# LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	Novartis
Handelsnavn:	Kisqali
Generisk navn:	Ribociclib
Indikation:	Kvinder med ER+/HER2-, lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft i kombination med FUL (2. linjebehandling)
ATC-kode:	L01XE42

Proces	
Ansøgning modtaget hos Amgros:	29-05-2019
Endelig rapport færdig:	28-08-2019
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	91 dage
Arbejdsgruppe:	<b>Louise Greve Dal</b> Line Brøns Jensen Lianna Geertsen Mark Friborg Pernille Winther Johansen

Priser
Denne rapport bygger på analyser udført på baggrund sygehusapotekernes indkøbspriser (SAIP). Enkelte steder er analysens resultat yderligere angivet på baggrund af listepreiser (AIP).

# 1 BAGGRUND

Ribociclib (Kisqali) i kombination med fulvestrant (FUL) er indiceret til behandling af kvinder med ER+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft efter endokrinbaseret behandling (2. linjebehandling). Novartis (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af ribociclib (Kisqali) og har den 22.05.2019 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af ribociclib (Kisqali) i kombination med FUL som standardbehandling på danske hospitaler 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. Den økonomiske analyse blev godkendt 29.05.2019. Denne rapport er Amgros' vurdering af de fremsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

## 1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger per patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af ribociclib (Kisqali)+FUL som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. I analyserne sammenlignes behandling med ribociclib (Kisqali)+FUL med behandling med palbociclib+FUL.

## 1.2 Patientpopulation

Brystkræft er den hyppigste kræftform hos kvinder verden over og forekommer oftest hos kvinder over 50 år. I Danmark bliver omkring 4.700 patienter årligt diagnosticeret med brystkræft, og cirka 64.000 patienter lever med diagnosen brystkræft(1).

Brystkræft kan opdeles i 4 undertyper afhængig af, om kræftcellerne er hormonfølsomme, dvs. om de udtrykker ER og/eller HER2. Cirka 70 % af brystkræfttilfælde udtrykker ER, men ikke HER2, hvilket er betegnet ER+/HER2-(2).

Cirka 20 % af patienterne, der er diagnosticeret med brystkræft i et tidligt stadie, vil senere få tilbagefald (enten lokalt fremskredent eller metastatisk). Lokalt fremskredent tilbagefald er her defineret ved, at patienterne har inoperabel brystkræft med spredning til samsidige, fikserede lymfeknuder i armhulen eller til samsidige lymfeknuder på halsen, og/eller at tumoren i brystet er fikseret til hud eller brystvæg. Metastatisk tilbagefald er her defineret ved, at patienterne har spredning af tumoren til andre organer (fjernmetastaser) eller modsidige lymfeknuder i armhulen eller på halsen. Det er sjældent muligt at helbrede patienter, der har fjernmetastaser. Cirka halvdelen af patienter med fjernmetastaser er i live efter 2-3 år og cirka 25 % efter 5 år(3).

Baseret på ovenstående procenter er der årligt 650 nye patienter med ER+/HER2- brystkræft med lokalt fremskredent eller metastatisk tilbagefald, og cirka 1.600 patienter lever med denne diagnose(4).

Ifølge Medicinrådets fagudvalg vedrørende brystkræft er cirka 75-100 patienter årligt kandidater til behandling med ribociclib (Kisqali) i kombination med FUL.

## 1.3 Nuværende behandling

Hovedtrækkene i behandlingen af patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft er beskrevet i nedenstående.

### **Behandling/efterbehandling af tidlig brystkræft:**

Hovedparten af de patienter, der bliver diagnosticeret med tidlig brystkræft (brystkræft, der ikke har spredt sig udenfor bryst eller regionale lymfeknuder), tilhører højrisikogruppen i henhold til Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG)'s retningslinjer(5). Patienterne bliver derfor opereret enten før eller efter kemoterapi og modtager efterfølgende antihormon efterbehandling. Antihormon efterbehandling består overordnet af tamoxifen (selektiv østrogen receptor modulator) i 10 år for de kvinder, der er præ-menopausale. For kvinder, der er

post-menopausale, består behandlingen af en aromatasehæmmer (AI) i 5 år. AI hæmmer dannelsen af binyre-dannet østrogen, hvorved østrogenniveauet i kroppen falder(4).

### **Livsforlængende behandling med CDK4/6-hæmmer**

Patienter, der får lokalt fremskredent eller metastatisk tilbagefald, eller som har lokalt fremskreden eller metastatisk sygdom på diagnosetidspunktet, er mulige kandidater til behandling med en cyclin-afhængig kinase(CDK) 4 og 6 (CDK4/6)-hæmmer. Formålet med behandlingen med en CDK4/6-hæmmer er at forlænge tiden til progression uden at påføre markant flere bivirkninger, at forlænge patientens liv og om muligt forbedre patientens livskvalitet(3,5).

CDK4/6 er tit overaktive i brystkræft, hvilket resulterer i en ukontrolleret cellevækst og medvirker til udviklingen af antihormon-resistens(6). CDK4/6-hæmmere forhindrer celledeling ved at stoppe cellecycelus. En CDK4/6-hæmmer bliver givet i tillæg til antihormonbehandling med enten AI eller FUL.

FUL nedregulerer østrogenreceptorerne og hæmmer deres binding af østrogen således, at brystkræftcellerne ikke stimuleres til deling. Kvinder, der skal have AI eller FUL og ikke er i menopause, tilbydes enten fjernelse af æggestokke eller får medicin, der blokerer æggestokkenes funktion(4).

CDK4/6-hæmmer i kombination med FUL:

Indikationer for behandling med CDK4/6-hæmmer i kombination med FUL:

- Patienter med tilbagefald mindre end 12 måneder efter endt antihormon efterbehandling med AI eller
- Patienter med metastatisk/lokal fremskreden sygdom, der progredierer, mens de er i behandling med en AI.

For begge patientgrupper er dette kun gældende, hvis patienterne:

- Ikke tidligere er behandlet med en CDK4/6-hæmmer og har lokalt fremskreden sygdom, hvor det skønnes, at patienterne ikke tåler kemoterapi på grund af komorbiditet, eller hvor tumor ikke skønnes at blive operabel af kemoterapi
- Har fjerne metastaser, hvor metastaserne ikke forårsager presserende symptomer (visceral crisis).

Når sygdommen progredierer, eller patienten har uacceptable bivirkninger, afsluttes behandlingen med CDK4/6-hæmmeren. Herefter er der en række andre behandlingsmuligheder med livsforlængende sigte bestående af kemoterapi eller antihormonbehandling(4).

## **1.4 Behandling med ribociclib (Kisqali)**

### **Indikation**

Ribociclib (Kisqali) i kombination med FUL er indiceret til behandling af kvinder med ER+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft efter endokrinbaseret behandling (2. linjebehandling).

### **Virkningsmekanisme**

Ribociclib (Kisqali) er en selektiv CDK4/6-hæmmer, der forhindrer celledeling ved at bremse cellecycelus(4).

### **Dosering**

Ribociclib (Kisqali) gives som 600 mg/dag (200 mg fillovertrukne tabletter, 3 tabletter én gang dagligt) i 21 dage, efterfulgt af 7 dages pause (28 dages cyklus).

FUL gives som 500 mg intramuskulær injektion ved dag 1 og 15 i den første cyklus, efterfulgt af injektion på dag 1 i de efterfølgende behandlinger (28 dages cyklus).

Behandling med ribociclib (Kisqali)+FUL anbefales frem til progression eller forekomst af uacceptable bivirkninger.

### **1.4.1 Komparator**

Medicinerådet har defineret palbociclib, 125 mg/dag i 21 dage efterfulgt af 7 dages pause, i kombination med FUL som komparator til nævnte population.

Tabel 1: Definerede population og komparator.

Population	Komparator
Kvinder med lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft, der progredierer under antihormonbehandling med en AI eller patienter, der reciderer mindre end 12 måneder fra endt antihormon efterbehandling med en AI. Patienterne må ikke tidligere have modtaget behandling med en CDK4/6-hæmmer.	Palbociclib + FUL

## 1.5 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af ribociclib (Kisqali) + FUL til patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft.

### Klinisk spørgsmål:

- Hvilken klinisk merværdi tilbyder ribociclib i kombination med FUL sammenlignet med palbociclib i kombination med FUL til kvinder med ER+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft?



## 2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af inkrementelle omkostninger per patient sammenlignes behandling med ribociclib (Kisqali) + FUL med behandling med palbociclib + FUL til patienter med ER+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft. Analysen inkluderer omkostninger til lægemidler, monitorering, bivirkninger, patienttid og transport.

### 2.1 Model, metode og forudsætninger

#### 2.1.1 Modelbeskrivelse

Der foreligger ingen studier, der direkte sammenligner ribociclib (Kisqali) + FUL med palbociclib + FUL. Ansøger har gennem klinikere fået valideret at behandlingsslængden samt overlevelse er ens for de to behandlinger ribociclib (Kisqali) + FUL og palbociclib + FUL. Ansøger anvender derfor samme data for palbociclib + FUL som ribociclib (Kisqali) + FUL behandlingen, da de har studiedata på denne.

Ansøger har indsendt en partitioned survival model, der inkluderer stadierne overlevelse (OS), progressionsfri overlevelse (PFS) og progression (PD). Ansøger har ekstrapoleret studiedata fra MONALEESA-3(7), og anvendt eksponentiel distribution, der viser det bedste statistiske fit (AIC/BIC) til Kaplan-Meier PFS-kurven. Da behandlingen gives indtil progression, antages det at patienterne behandles indtil de progredierer, og dermed følger PFS-kurven. Tiden patienten befinder sig i hver af sygdomsstadierne er beregnet samt de behandlingsrelaterede omkostninger til hver af stadierne. De gennemsnitlige omkostninger per patient relaterer sig derfor til et givent sygdomsstadie og den tid patienten befinder sig i dette.

#### ***Amgros' vurdering***

Amgros har efterfølgende været i kontakt med klinikere udpeget af regionerne for at få valideret antagelsen af ens behandlingsslængder for behandling med ribociclib (Kisqali) + FUL og palbociclib + FUL. De adspurgte klinikere har bekræftet ansøgers antagelse.

*Amgros accepterer ansøgers model tilgang.*

#### 2.1.2 Analyseperspektiv

Ansøger har indsendt en omkostningsanalyse med et begrænset samfundsperspektiv. Analysen har en tidshorison på 20 år. Efter 20 år er <0,1% tilbage i stadiet OS, og der foreligger ikke betydelige omkostninger forbundet med stadierne for behandlingen herefter. Omkostninger der ligger efter det første år, er diskonteret med en rate på 4 % jf. Amgros' metodevejledning.

#### ***Amgros' vurdering***

*Analysens begrænsede samfundsperspektiv og diskonteringsrate er i tråd med Amgros' retningslinjer og accepteres.*

#### 2.1.3 Omkostninger

Følgende afsnit redegør for omkostninger inkluderet i ansøgers analyse.

#### **Lægemiddelomkostninger**

Ansøger har inkluderet omkostninger til lægemidler.

I tabel 2 ses lægemiddelpriserne for ribociclib (Kisqali) og komparator.

Tabel 2: Anvendte lægemiddelpriser, SAIP.

Lægemiddel	Pakningsstørrelse	Styrke [mg]	Pris [DKK]	Kilde
Ribociclib (Kisqali)	63	200	██████	Amgros
	42	200	██████	Amgros
	21	200	██████	Amgros
Palbociclib (Ibrance)	125	200	██████	Amgros
	100	200	██████	Amgros
	75	125	██████	Amgros
FUL (FUL)	2	250	██████	Amgros

Den anvendte dosering af lægemidlerne er baseret på studiedata fra MONALEESA-3 studiet, og samme % dosisreducering er antaget for begge lægemidler. Både ribociclib (Kisqali) og palbociclib er mulig at give i tre styrker, se tabel 3(7).

Tabel 3: Omkostning lægemiddelpris per måned, per gennemsnitlig patient, SAIP, DKK

Lægemiddel	Daglig dose [mg]	Dose per måned [mg]	Omkostning per måned [DKK]
Ribociclib (Kisqali)	600	████	████
	400	████	████
	200	████	████
Palbociclib (Ibrance)	125	████	████
	100	████	████
	75	████	████
FUL (FUL)	250	████	████

### Amgros' vurdering

Ansøger antager en ens dosisjustering mellem lægemidlerne.

Amgros har bedt ansøger om at belyse betydningen af ingen dosisjustering, som ansøger ikke har indleveret. Amgros tilføjer en følsomhedsanalyse, der belyser forskellen i de inkrementelle omkostninger såfremt lægemidlerne ikke dosisjusteres. Amgros har yderligere været i kontakt med klinikere der har valideret dosisjusteringen, og angiver at ansøgers antagelser omkring ens dosisjustering er valid.

Amgros har udskiftet de indsendte lægemiddelpriiser på AIP-niveau med SAIP.

*Amgros vurderer, at ansøgers tilgang til lægemiddelomkostninger er acceptabel.*

## Hospitalsomkostninger

### Monitoreringsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til monitorering af lægemidlerne. Dette inkluderer omkostninger til lægebesøg, sygeplejersketid, scanninger og blodprøver.

Ansøger har estimeret enhedsomkostninger for monitorering ved brug af ambulante ambulante 2017 DRG-takster og Rigshospitalets priskatalog fra klinisk biokemisk afdeling. Tabel 4 viser omkostninger til ressourcer.

*Tabel 4: Enhedsomkostninger for valgte kliniske test, sundhedsfaglige besøg og DRG-takster til monitorering*

	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Elektrodiagram	171	Rigshospitalets parakliniske priser 2017
Komplet blodcelletal	100	Rigshospitalets parakliniske priser 2017
Leverfunktionstest	140	Rigshospitalets parakliniske priser 2017
Elektrolytter	118	Rigshospitalets parakliniske priser 2017
Lægebesøg	1.126	AMGROS estimering af enhedsomkostninger 2017
Besøg på onkologiklinik	1.891	DRG30L (Adiag DC679X, BVAA91))
Sygeplejerske tid – specialist	686	AMGROS estimering af enhedsomkostninger 2017
Sygeplejersketid	522	AMGROS estimering af enhedsomkostninger 2017
Social sundhedspersonale	394	www.okportal.dk
Indlæggelse	4.195	DRG1133 (Adiag: DC679X; 1. Proc:BOQA05) / 5
Knogleskintigrafi	736	DRG-takst PG14R
Røntgen af knogler	736	DRG-takst PG14R
Røntgen af bryst	736	DRG-takst PG14R
CT-scanning	5.063	DRG-takst 5010, CT-scanning af abdomen med intravenøst kontraststof

Ultralydsscanning af lever	521	DRG-takst PG14K
MRI-Scanning	2.323	DRG-takst PG14D
PET-scanning	5.063	DRG-takst 5010, CT-scanning af abdomen med intravenøst kontraststof

Ansøger har anvendt lægemidlernes SPC'er(8,9) til forskellen af monitoreringsressourcer. Se tabel 5 for fordeling mellem behandlingerne.

Tabel 5: Monitoreringsfrekvens, forskel mellem behandlingsregimerne, antal

Monitoreringsressource	Ribociclib (Kisqali)		Palbociclib	
	År 1	Efter år 1	Å 1	Efter år 1
Elektrodiagram	3	0	0	0
Komplet blodcelletal	8	0	15	13
Leverfunktions test	8	0	0	0
Elektrolyttal	6	0	0	0

Derudover antager ansøger forskel i ressourcer af sundhedsydelse baseret på de to stadier PFS og PD i behandlingen. Ansøgers antagelse er baseret på klinikerudtagelser. Tabel 6 viser ressourcerne af gennemsnitlige antal besøg og diagnostiske procedurer per måned.

Tabel 6: Monitoreringsfrekvens fordelt på stadie PFS og PD, per måned

	PFS	PD
Lægebesøg	0.22	0.29
Besøg på onkologiklinik	0.87	1.20
Sygeplejerskebesøg – specialist	0.33	0.33
Sygeplejerskebesøg	0.19	0.36
Social sundhedspersonale	0.03	0.04
Indlæggelse	0.47	0.70
Knogleskintigrafi	0.46	0.18
Røntgen af knogler	0.02	0.04
Røntgen af bryst	0.11	0.08
CT-scanning	0.46	0.44
Ultralydsscanning af lever	0.10	0.23
MRI-scanning	0.07	0.33
PET-scanning	0.02	0.18

<b>Totale månedlige omkostninger per patient</b>	<b>7.218 DKK</b>	<b>10.220 DKK</b>
--	------------------	-------------------

## Administrationsomkostninger

Det eneste lægemiddel forbundet med administrationsomkostninger er FUL, som antages ens for begge lægemidler. Lægemidlerne ribociclib (Kisqali) og palbociclib gives oralt.

### Amgros' vurdering

Ansøger har anvendt DRG-takster fra 2017 uden at fremskrive disse til 2019-priser. Jævnfør Amgros' metodeguidelines skal enhedsomkostninger svare til nutidens værdier. Amgros vælger at fremskrive til 2019-værdier.

Amgros har været i kontakt med klinikere, der har vurderet at der ingen forskel er i antal blodprøver eller ambulatoriebesøg. Amgros udarbejder derfor egen hovedanalyse der antager at de forskellige behandlinger er ens i forhold til monitorering. Amgros viser ansøger resultatet med forskellig monitorering i en følsomhedsanalyse.

*Amgros fremskriver 2017-værdier til 2019.*

*Amgros udarbejder egen hovedanalyse der på baggrund af klinikers udtagelser, anvender ens monitoreringsforløb. Amgros anvender ansøgers estimat i en følsomhedsanalyse.*

## Omkostninger til bivirkninger

Ansøger har i deres hovedanalyse inkluderet omkostninger til bivirkninger. Bivirkninger af grad 3 og 4 er vurderet at have betydning på omkostningerne. Ansøger anvender studierne MONALEESA-3(7) og PALOMA-3(10) for bivirkningsfrekvenserne. Alle bivirkninger antages at ske i den første måned af behandling. Se tabel 7 og tabel 8 for bivirkningsfrekvenserne og omkostninger forbundet med bivirkninger.

Tabel 7: Bivirkningsfrekvens per måned ved behandling med ribociclib (Kisqali) og palbociclib

	Ribociclib [%]	Palbociclib [%]
Diarré	0.6	0.0
Træthed	1.7	2.0
Kvalme	1.4	0.0
Neutropeni	5.8	8.7
Lunge emboli	0.2	0.3
Opkast	1.4	0.3

Tabel 8: Enhedsomkostning for bivirkning, DRG-takster fra 2017

Bivirkning	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Diarré	1.774	DRG-takst 2018: 09MA98 + antibiotika
Træthed	23.231	DRG-takst: DRG926
Kvalme	1.891	DRG-takst: DG30L
Neutropeni	42.916	DRG-takst: 1608

Lunge emboli	31.069	DRG-takst: 0414
Opkast	1.891	DRG-takst: DG30L

### Amgros' vurdering

Ansøger har anvendt DRG-takster for 2017 uden at fremskrive.

Amgros fremskriver 2017-værdier til 2019.

### Patientomkostninger

Ansøger har valgt at inkludere omkostninger til patienttid. Dette er gjort ud fra lægemiddelmonitorerings besøg på hospitalet og inkluderer tiden på hospitalet og transporttid. Patienttid er derfor ligesom monitoreringsomkostninger, fordelt på behandlingsregime og stadiet patienten befinder sig i. Ansøger anvender Amgros' enhedsomkostning for patienttid, som er 182,72 kr. per time, og patienttransportomkostninger på 100 kr. per besøg.

Estimerede patienttid og omkostninger kan ses i tabel 9 og 10.

Tabel 9: Omkostninger for transport- og patienttid baseret på behandlingsregime

	Ribociclib (Kisqali)		Palbociclib	
	År 1	Efter år 1	Å 1	Efter år 1
Transporttid [timer]	8	0	15	13
Patienttid [timer]	24	0	45	39
<b>Månedlig omkostning [DKK]</b>	<b>432</b>	<b>0</b>	<b>810</b>	<b>702</b>

Tabel 10: Omkostninger for transport- og patienttid baseret på stadierne PFS og PD

	PFS	PD
Transporttid [timer]	1,8	2,3
Patienttid [timer]	5,33	6,97
<b>Månedlig omkostning [DKK]</b>	<b>1151</b>	<b>1507</b>

### Amgros' vurdering

Amgros har været i kontakt med klinikere, der har vurderet at der ingen forskel vil være i blodprøver, monitorering mm. og Amgros udarbejder derfor egen hovedanalyse, hvor der ikke er forskel i patientomkostninger.

Amgros udarbejder egen hovedanalyse med ens monitorering, og derfor ens patientomkostninger.

## 2.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har ikke udarbejdet nogle følsomhedsanalyser.

### Amgros' vurdering

Amgros har bedt ansøger indsende følsomhedsanalyse på ingen dosisjustering. Ansøger har ikke lavet en følsomhedsanalyse på dette. Amgros har udarbejdet en følsomhedsanalyse for ingen dosisjustering.

Amgros udarbejder egen hovedanalyse med ens monitoringsfrekvens, og anvender ansøgers estimater for monitorering i en følsomhedsanalyse.

*Amgros anvender ansøgers estimater på behandlingsforløb i en følsomhedsanalyse.*

*Amgros udarbejder selv en følsomhedsanalyse der belyser betydningen af ingen dosisjustering.*

## 3 RESULTATER

### 3.1 Ansøgers hovedanalyse

Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse præsenteres i tabel 11.

Ansøger estimerer i analysen de inkrementelle omkostninger per patient for ribociclib (kisqali) + FUL sammenlignet med palbociclib + FUL til at være ca. [REDACTED].

Tabel 11: Resultatet af ansøgers hovedanalyse, DKK, SAIP

	Ribociclib (Kisqali) [DKK]	Palbociclib [DKK]	Inkrementelle omkostninger [DKK]
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	382.363	383.736	-1.377
Patientomkostninger	62.648	79.024	-16.377
<b>Totale omkostninger</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

#### Amgros' vurdering

Amgros har udarbejdet egen hovedanalyse.

### 3.2 Amgros' hovedanalyse

Amgros udarbejder egen hovedanalyse. Forudsætningerne er som i ansøgers analyse bortset fra følgende:

- Der antages ens monitoreringsfrekvenser og patientomkostninger
- DAGS-takster fremskrives til 2019-værdier

Resultaterne fra Amgros' hovedanalyse præsenteres i tabel 12.

Amgros estimerer i analysen de inkrementelle omkostninger per patient for ribociclib (kisqali) + FUL sammenlignet med palbociclib + FUL til at være ca. [REDACTED]. Laves analysen i AIP bliver lægemiddelprisen for ribociclib (Kisqali) ca. 480.000 DKK og de inkrementelle omkostninger bliver ca. – 58.000 DKK.



Tabel 12: Resultatet af Amgros' hovedanalyse, DKK, SAIP

	Ribociclib (Kisqali) [DKK]	Palbociclib [DKK]	Inkrementelle omkostninger [DKK]
Lægemiddelomkostninger	████████	████████	████████
Hospitalsomkostninger	413.309	414.711	-1.402
Patientomkostninger	62.648	62.648	0
<b>Totale omkostninger</b>	████████	████████	████████

### 3.3 Amgros' følsomhedsanalyser

Baseret på Amgros' dialog med klinikere om betydningen af dosisjustering, har Amgros udarbejdet to følsomhedsanalyser. De to analyser er baseret på følgende antagelser:

- Amgros anvender ansøgers estimerer på monitoreringsforløb mellem behandlingerne
- Amgros udarbejder en analyse der ikke inkluderer dosisjustering

Resultaterne fra Amgros' følsomhedsanalyse præsenteres i tabel 13.

Tabel 13: Amgros' følsomhedsanalyser, DKK, SAIP

	Ribociclib (Kisqali)	Palbociclib	Inkrementelle omkostninger (DKK)
Base case	████████	████████	████████
Forskellig monitoreringsforløb	████████	████████	████████
Uden dosisjustering	████████	████████	████████

## 4 BUDGETKONSEKVENSER

Budgetkonsekvenserne per år er baseret på antagelsen om, at ribociclib (Kisqali) + FUL vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

- Ribociclib (Kisqali) + FUL bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til den omtalte indikation
- Ribociclib (Kisqali) + FUL 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 estimeret patientantallet til at være 100 patienter om året, baseret på Medicinrådets protokol for ribociclib + FUL til den nævnte ansøgte indikation(4).

Ansøger estimerer såfremt ribociclib (Kisqali) + FUL anbefales, at de vil have en markedsfordeling på 50% per år, fordelt mellem ribociclib (Kisqali) og komparatoren palbociclib.

Tabel 14 viser ansøgers estimat af antal patienter årligt.

Tabel 14: Ansøgers estimat af antal patienter per år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>Ribociclib (Kisqali) + FUL anbefales</b>					
Ribociclib (Kisqali)	50	50	50	50	50
Palbociclib	50	50	50	50	50
<b>Ribociclib (Kisqali) + FUL anbefales ikke</b>					
Ribociclib (Kisqali)	0	0	0	0	0
Palbociclib	100	100	100	100	100

#### Amgros' vurdering af estimeret antal patienter

Amgros mener den estimerede fordeling af patienter er usikkert, da en anbefaling af ribociclib (Kisqali) eventuelt vil betyde en højere andel end 50%. Amgros udarbejder derfor en følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenserne, der belyser højeste markedsoptag, og dermed at 100% vil modtage ribociclib (Kisqali) + FUL, såfremt denne anbefales.

Amgros udarbejder en følsomhedsanalyse med 100% markedsoptag hvis ribociclib (Kisqali) anbefales.

#### 4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Ansøger har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, som der er inkluderet i omkostningsanalysen. Resultaterne ses i tabel 15.

Tabel 15: Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, mio. SAIP, DKK

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	■	■	■	■	■

Med de indlagte antagelser estimerer ansøger, at anvendelse af ribociclib (Kisqali) + FUL vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■ i år 1 til år 5.

### Amgros' vurdering

Ansøger har ekskluderet patientomkostninger og ikke diskonteret, jf. Amgros' metodevejledning. Ansøgers budgetkonsekvenser er baseret på ansøgers hovedanalyse, og Amgros udarbejder derfor egne budgetkonsekvenser baseret på Amgros' hovedanalyse.

Amgros accepterer ansøgers tilgang.

## 4.2 Amgros' estimat af budgetkonsekvenserne

Amgros' resultat af budgetkonsekvenserne ses i tabel 16.

Tabel 16: Amgros' hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, mio. SAIP, DKK

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	■	■	■	■	■

Med de indlagte antagelser estimerer Amgros, at anvendelse af ribociclib (Kisqali) + FUL vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■ i år 1 til år 5. Hvis analysen udføres med AIP, er budgetkonsekvenser ca. -250.000 til -2,6 mio. DKK fra år 1 til år 5.

## 4.3 Amgros' følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenserne

Amgros har udarbejdet en følsomhedsanalyse på budgetkonsekvenserne med højeste markedsoptag. Resultaterne for Amgros' følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenser ses i tabel 17.

Tabel 17: Amgros' følsomhedsanalyse for totale budgetkonsekvenser med fuldt markedsoptag, mio., SAIP, DKK

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	■	■	■	■	■

## 5 DISKUSSION

Behandling med ribociclib (Kisqali) + FUL er forbundet med meromkostninger sammenlignet med behandling med palbociclib + FUL. Meromkostningerne er drevet af lægemiddelomkostningerne og monitoreringsomkostninger for ribociclib (Kisqali) og komparator.

Ansøger har antaget forskellige monitoreringer for henholdsvis ribociclib (Kisqali) og palbociclib. Dette resulterer i flere omkostninger forbundet med palbociclib end ribociclib (Kisqali). Amgros har efter dialog med udvalgte klinikere ændret hovedanalysen til ens behandlingsforløb mellem de to lægemidler. De inkrementelle omkostninger er derfor udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne.

## 6 REFERENCER

1. NORDCAN. NORDCAN kræftstatistik - nogletal og figurer - Danmark.
2. Kohler BA, Sherman RL, Howlader N et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State. JNCI Natl Cancer Inst [Internet]. 2015; Available from: doi: 10.1093/jnci/djv121
3. 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. 2017;28(1):16–33.
4. Medicinrådet. Medicinrådets protokol for vurdering af ribociclib til behandling af lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft. 2019;
5. Danish Breast Cancer Cooperative Group. Medicinsk behandling. Dbcg [Internet]. 2017;35. Available from: [http://www.dbcg.dk/PDF/Filer/Kap\\_6\\_Medicinsk\\_behandling-07.04.2017.pdf](http://www.dbcg.dk/PDF/Filer/Kap_6_Medicinsk_behandling-07.04.2017.pdf)
6. Neil K. Aaronson, Sam Ahmedzai, Bengt Bergman, Monika Bullinger, Ann Cull, Nicole J. Duez, Antonio Filiberti, Henning Flechtner, Stewart B. Fleishman, Johanna C. J. M. de Haes, Stein Kaasa, Marianne Klee, David Osoba, Darius Razavi, Peter B. Rofo, Simon S FT. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology,. J Natl Cancer Inst [Internet]. 1993;Volume 85. Available from: <https://doi.org/10.1093/jnci/85.5.365>
7. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, et al. Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3. J Clin Oncol. 2018;36(24):2465–72.
8. EMA - European Medicines Agency. Kisqali : EPAR - Product Information. 2017.
9. EMA - European Medicines Agency. Ibrance: EPAR - Product Information. 2016.
10. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im SA, Masuda N, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phas. Lancet Oncol. 2016;17(4):425–39.

