

Underlag för beslut om subvention - Omprövning Nämnden för läkemedelsförmåner

Verzenios (abemaciclib)

Utvärderad indikation

Verzenios i kombination med endokrin behandling som adjuvant behandling av vuxna patienter med hormonreceptorpositiv (HR-positiv), human epidermal tillväxtfaktorreceptor (HER) 2-negativ, lymfkörtelpositiv bröstcancer i tidigt stadium med hög risk för återfall.

OMPRÖVNING AV VERZENIOS

Produktnamn (beredningsform)	Verzenios (Filmdragerade tabletter)
Företag	Eli Lilly & Co. Ltd.
Typ av ärende	Omprövning
<i>Beskrivning av läkemedlet och sjukdomen</i>	
Aktiv substans	abemaciclib
ATC-kod	Lo1EF03
Användningsområden	<p>Tidig bröstcancer: Verzenios i kombination med endokrin behandling som adjuvant behandling av patienter med HR-positiv, HER2-negativ, lymfkörtelpositiv bröstcancer i tidigt stadium med hög risk för återfall.</p> <p>Avancerad eller metastaserad bröstcancer: Verzenios, i kombination med en aromatashämmare eller fulvestrant, för behandling av kvinnor med HR-positiv, HER2-negativ lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer.</p>
Sjukdomens svårighetsgrad	<p>Tidig bröstcancer: För den utvärderade patientgruppen som avser adjuvant cancerbehandling bedöms svårighetsgraden som hög.</p> <p>Avancerad eller metastaserad bröstcancer: TLV har tidigare bedömt svårighetgraden som mycket hög.</p>
Antal patienter som lider av sjukdomen i Sverige	Antalet nydiagnostiserade bröstcancerfall per år av invasiv typ uppgick till över 8 000 under 2021.
Antal patienter som behandlas med Verzenios i Sverige	Kumulativt antal nyinsatta patienter på Verzenios, augusti 2019 till oktober 2021, uppgick till [--]. Närmare 1 600 individer fick ett recept på CDK4/6-hämmare 2021.
Nuvarande subvention	Generell subvention.
<i>Beskrivning av marknaden</i>	
Läkemedlets omsättning	[--] kronor (AUP) för 2021.
Mest relevanta behandlingsalternativ	Endokrin behandling i monoterapi.

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Sofi Eriksson (medicinsk utredare), Hannah Almqvist (hälsoekonom) och Elin Borg (senior jurist).

Detta underlag för beslut är framtaget av arbetsgruppen inom ramen för TLV:s arbete. Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner vilka är beslutfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Kliniska experter: Antonios Valachis, docent, överläkare, Onkologiska kliniken, Universitetssjukhuset, Örebro.
Han har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av expertens ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Företag: Eli Lilly & Co. Ltd.

Diarienummer: 1801/2022 (paraplyärende); 1805/2022 (underärende)

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm

Besöksadress: Fleminggatan 14, 7 trappor, Stockholm

Telefon: 08 568 420 50

www.tlv.se

TLV:s bedömning och sammanfattning

Förslag på beslut: Verzenios ska fortsätta att ingå i läkemedelsförmånerna med oförändrad subventionsstatus (generell subvention) och till oförändrat pris.

- Verzenios, där aktiv substans är abemaciclib, är en hämmare av cyklinberoende kinas (CDK) 4 och 6. Verzenios i kombination med en aromatashämmare eller fulvestrant är godkänt för behandling av hormonreceptorpositiv (HR-positiv), human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2-negativ (HER2-negativ) bröstcancer som är långt framskriden eller har spridit sig till andra delar av kroppen (metastaserad sjukdom). Verzenios i kombination med endokrin behandling, är också godkänt för adjuvant behandling av patienter med HR-positiv, HER2-negativ, lymfkörtelpositiv bröstcancer i tidigt stadium med hög risk för återfall.
- TLV bedömer svårighetsgrad för den utvärderade patientgruppen som hög då adjuvant cancerbehandling syftar till att förhindra uppkomsten av återfall av cancer samt att majoriteten av patienterna inte kommer att återfalla i sjukdomen med dagens standardbehandling. Det föreligger dock fortfarande en påtaglig risk att drabbas av återfall, oftast i form av fjärrmetastaser. Vid HR-positiv bröstcancer behöver dessutom risken för återfall beaktas under lång tid (10–20 år).
- TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till postoperativ behandling med Verzenios som tillägg till endokrin behandling är enbart endokrin behandling.
- Effekt och säkert av adjuvant behandling med abemaciclib utvärderas i en öppen randomiserad studie (RCT) omfattande patienter som genomgått resektion av invasiv bröstcancer i tidigt stadium. I RCT jämförs två års behandling med abemaciclib i kombination med endokrin behandling med endokrin behandling i monoterapi. Abemaciclib i kombination med endokrin behandling visar en statistiskt signifikant effektfördel avseende primärt effektmått i studien, invasiv sjukdomsfri överlevnad (IDFS), HR = 0,65 (95% KI: 0,57, 0,75). TLV bedömer att evidensen för en kliniskt relevant behandlingseffekt är god då resultaten bygger på en RCT med relevant jämförelsealternativ som komparator. Resultat avseende total överlevnad är ännu inte mogna. Vid beaktande av observerat återfallsmönster vid HR-positiv bröstcancer är en maximal uppföljningstid på närmare fem år fortfarande kort. Långtidseffekten av adjuvant behandling med abemaciclib vid bröstcancer i tidigt stadium bedöms därför i dagsläget vara osäker.
- TLV bedömer att det råder osäkerheter kring företagets antaganden om hur länge Verzenios effektfördel (IDFS) kvarstår över tid samt vilken behandling patienterna får vid metastaserade återfall. I TLV:s grundscenario som avser bröstcancer i tidigt stadium justeras dessa antaganden och kostnaden per QALY uppgår då till cirka 600 000 kronor vid jämförelse mot endast endokrin behandling. För att undersöka osäkerheterna kopplade till antaganden i analysen har TLV genomfört känslighetsanalyser. Dessa indikerar att kostnaden per QALY ligger på en nivå som TLV bedömer som rimlig för behandling av tillstånd med hög svårighetsgrad.
- Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Verzenios ska fortsätta att ingå i läkemedelsförmånerna med oförändrad subventionsstatus (generell subvention) och till oförändrat pris.

Innehållsförteckning

1	Motivering till omprövning	1
2	Medicinskt underlag.....	1
2.1	Bröstcancer.....	1
2.2	Läkemedlet.....	2
2.3	Behandlingsrekommendationer, jämförelsealternativ och svårighetsgrad.....	3
2.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	5
3	Hälsoekonomi	12
3.1	Effektmått	13
3.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	18
4	Resultat	23
4.1	Företagets grundscenario.....	23
4.2	TLV:s grundscenario	24
4.3	Budgetpåverkan.....	25
5	Subvention och prisnivåer i andra länder.....	25
5.1	Utvärderingar från myndigheter i andra länder	25
5.2	Företagets uppgifter om subvention och priser in andra länder	26
6	Regler och praxis.....	27
6.1	Den etiska plattformen	27
6.2	Författningstext m.m.	27
7	Sammanvägning.....	27
8	Referenser.....	29
	Bilagor	31
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	31
	Bilaga 2 - Förpackningar	32

1 Motivering till omprövning

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) fattar beslut om vilka läkemedel och förbrukningsartiklar som ska ingå i läkemedelsförmånerna. TLV har också i uppdrag att ompröva tidigare fattade beslut och TLV utvärderar kontinuerligt det befintliga sortimentet.¹

Verzenios ingår sedan 2019 i högkostnadsskyddet med generell subvention. Verzenios innehar sedan april 2022 marknadsgodkännande för adjuvant behandling av bröstcancer i tidigt stadium där det förekommer hög risk för återfall. Användningen av Verzenios vid adjuvant behandling av bröstcancer i tidigt stadium innebär behandling av en patientgrupp som avviker från den patientgrupp som omfattats av den terapeutiska indikation som tidigare prövats av TLV. Med anledning av det inleddes ett omprövningsärende med syfte att utreda huruvida förutsättningarna i 15 § förmånslagen är uppfyllda även vid adjuvant behandling med Verzenios.

2 Medicinskt underlag

2.1 Bröstcancer

Bröstcancer är den vanligaste cancersjukdomen bland kvinnor och motsvarar ungefär 30 procent av samtliga cancerfall hos kvinnor [1]. Antalet nydiagnostiserade bröstcancerfall, av typen invasiv² cancer, registrerade i kvalitetsregistret för bröstcancer (NKBC) år 2021 var över 8 000 [2]. Ålder vid diagnos var i median 66 år.

Observerad 5 års-överlevnad för anmälda fall av invasiv bröstcancer i NKBC 2016 var 84 procent. Överlevnaden är starkt beroende av stadium av sjukdom vid diagnos där 5-årsöverlevnaden för bröstcancerpatienter med en stadium 0/I-tumör är nära 100 procent, för stadium II-III³ cirka 80–60 procent, och för stadium IV endast 20 procent [1].

Bröstcancerbehandling innebär för de flesta patienter en multimodal behandling innefattande kirurgi, strålbehandling och läkemedelsbehandling. Inför val av läkemedelsbehandling behöver tumörens uttryck av behandlingsprediktiva och prognostiska biomarkörer fastställas [1, 3]. Bland annat undersöks tumörens uttryck av östrogenreceptor⁴ (ER), progesteronreceptor (PgR) och human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2 (HER2). Målet med ER- och HER2-bestämning är att förutsäga kliniskt svar vid hormonell⁵ (endokrin) respektive HER2-riktad behandling, medan målet med PgR-bestämning är prognostiskt. Andelen ER-positiva tumörer som samtidigt saknar HER2 uttryck (HER2-negativ) motsvarar omkring 60–70 procent av all diagnostiserad bröstcancer [1]. Bröstcancer som uttrycker ER och/eller PgR benämns som hormonreceptor (HR)-positiv.

Patienter diagnostiserade med tidig HR-positiv, HER2-negativ bröstcancer behandlas vanligtvis med kurativ avsikt. Emellertid sker återfall och vid HR-positiv bröstcancer behöver risken för återfall beaktas under lång tid [4, 5]. Vid ER-positiv cancer som upptäckts vid tidigt⁶ stadium och med 1–3 lymfkörtelmetastaser uppskattas cirka 20 procent av patienterna få återfall inom en 10 års period [5]. I de fall cancer spridit sig till flera lymfkörtlar och/eller uppvisat andra riskfaktorer är risken för återfall högre.

¹ <http://www.tlv.se/lakemedel/omprovning-av-lakemedel/>

² Vid invasiv bröstcancer har cancerceller vuxit in i närliggande vävnader.

³ Vid stadium II/III innebär en tumörstorlek ≥ 20 mm och/eller minst 1–3 (pN1) lymfkörtelmetastaser har påvisats. Vid stadium IV förekommer även fjärrmetastaser.

⁴ Via östrogenreceptorn kan könshormonet östrogen stimulera till tumörtillväxt.

⁵ Hormonbehandling går ut på att blockera hormonets effekt eller minska nivåerna av hormonet i kroppen.

⁶ Vid tidigt stadium av bröstcancer har sjukdomen inte spridit sig utanför bröstvävnaden eller längre än till närliggande lymfkörtlar.

2.2 Läkemedlet

Verzenios innehåller den aktiva substansen abemaciclib. Läkemedlet fick baserat på den europeiska läkemedelsmyndighetens (EMA) nytta/riskbedömning ett marknadsgodkännande från den Europeiska kommissionen den 27 september 2018.

2.2.1 Indikation

Tidig bröstcancer

Verzenios i kombination med endokrin behandling är indicerat som adjuvant behandling av vuxna patienter med hormonreceptorpositiv (HR-positiv), human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2-negativ (HER2-negativ), lymfkörtelpositiv bröstcancer i tidigt stadium med hög risk⁷ för återfall.

Till pre- eller perimenopausala kvinnor ska endokrin behandling med aromatashämmare kombineras med en luteiniserande hormonfrisättande hormonagonist (LHRH-agonist).

Avancerad eller metastaserad bröstcancer

Verzenios är indicerat för behandling av kvinnor med HR-positiv, HER2-negativ lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer i kombination med en aromatashämmare eller fulvestrant som initial endokrinbaserad behandling, eller som tidigare fått endokrin behandling.

Till pre- eller perimenopausala kvinnor ska endokrin behandling kombineras med en LHRH-agonist.

2.2.2 Verkningsmekanism

Abemaciclib är en proteinkinashämmare som hämmar cyklinberoende kinas (CDK) 4 och 6, med högst aktivitet mot cyklin D1/CDK4 [6]. Abemaciclib förhindrar fosforyleringen av retinoblastomprotein (Rb) vilket blockerar cellcykelns progression från G1- till S-fasen i celledelningen och leder till hämmad tumörtillväxt.

2.2.3 Dosering/administrering

Behandling med Verzenios ska sättas in och övervakas av läkare med erfarenhet av cancerläkemedel [6, 7]. I kombination med endokrin behandling är den rekommenderade dosen av Verzenios 150 mg två gånger dagligen.

För hantering av biverkningar kan behandlingsavbrott och/eller dosminskning bli nödvändigt. Verzenios finns i olika styrkor om 50, 100 och 150 mg som möjliggör eventuella dosminskningar som ska ske med 50 mg minskning åt gången.

Vid adjuvant behandling av tidig bröstcancer ska Verzenios tas kontinuerligt i två år eller tills sjukdomsrecidiv eller oacceptabla biverkningar uppkommer.

Vid avancerad eller metastaserad bröstcancer ska behandling med Verzenios fortsätta så länge patienten har klinisk nytta av behandlingen eller tills oacceptabla biverkningar uppkommer.

⁷Hög risk för återfall definierades utifrån kliniska och patologiska egenskaper.

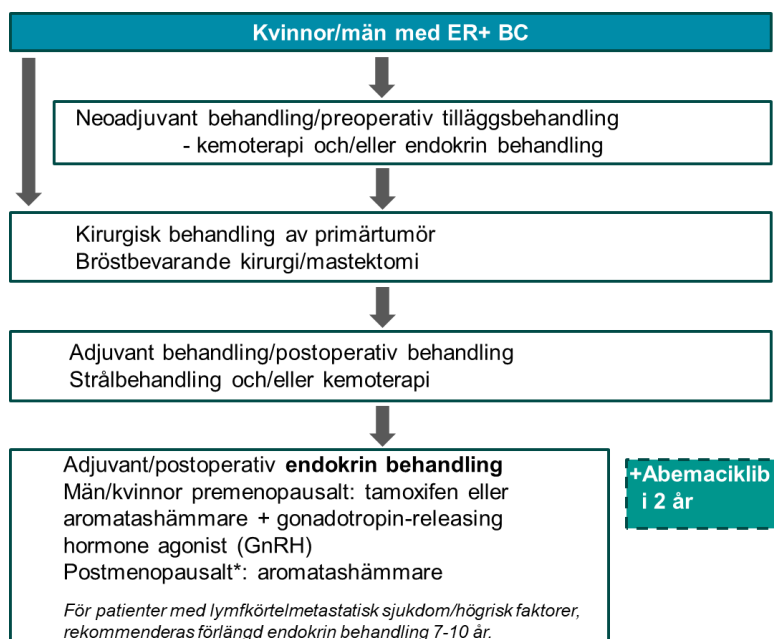
2.3 Behandlingsrekommendationer, jämförelsealternativ och svårighetsgrad

2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Delar av nedanstående sammanfattning är hämtade från det nationella vårdprogrammet för bröstcancer [1].

Patienter som diagnostiserats med HR-positiv, HER2-negativ tidig bröstcancer behandlas vanligtvis med kurativ avsikt. Primärbehandling är kirurgi, som eventuellt föregås av kemoterapi och/eller endokrin (neoadjuvant⁸) behandling. Den kirurgiska behandlingen följs sedan ofta av en kombination av postoperativ strålbehandling och medicinsk tilläggsbehandling i form av kemoterapi och /eller endokrin (adjuvant⁹) behandling. Figur 1 visar multimodal behandlingsstrategi vid HR-positiv, HER2-negativ bröstcancer i tidigt stadium med hög risk för återfall.

Figur 1. Översikt av behandlingsstrategi vid HR-positiv, HER2-negativ bröstcancer i tidigt stadium.



När cytostatika rekommenderas som postoperativ medicinsk tilläggsbehandling beror på sjukdomens biologi, patientens hälsostatus och livssituation. När risken för återfall är hög, som för lymfkörtelnegativa patienter med riskfaktorer och alla lymfkörtelpositiva patienter, ges vanligen cytostatika som postoperativ behandling.

Postoperativ endokrin behandling påbörjas efter eventuell cytostatikabehandling och kan startas före eller efter eventuell strålbehandling. Val av endokrin behandling baseras på riskbedömning, menopausal status, ålder och samsjuklighet. För pre- och perimenopausala kvinnor med en lägre risk för återfall rekommenderas tamoxifen (TAM) i 5 år. För postmenopausala kvinnor rekommenderas behandling med aromatashämmare (AI) i 5 år alternativt, AI i 2 år följt av TAM i 3 år. Vid hög risk för återfall (vid lymfkörtelmetastaser eller stora tumörer, T3–4) bör förlängd endokrin behandling (upp till totalt 10 år) erbjudas. Nationella

⁸Neoadjuvant behandling är en form av preliminär cancerbehandling som föregår en andra, nödvändig behandlingsform.

⁹Bruk av läkemedel i syfte att förstärka eller stimulera annan form av behandling. Adjuvant kemoterapi är vanlig i samband med cancerbehandling och kan ges före eller efter den primära behandlingen.

vårdprogrammet rekommenderar också att behandling med abemaciclib, som tillägg till endokrin behandling, övervägs vid postoperativ behandling hos patienter med högrisk (> 3 positiva lymfkörtlar eller 1–3 lymfkörtlar och en av följande: grad 3 eller T3–4) luminal bröstcancer.

Behandling av lokala och metastaserade återfall

Vid lokalt återfall av bröstcancer kan det bli aktuellt med kirurgi, förnyad kemoterapi, strålbehandling samt endokrinbehandling i 5 år (eller förlängd) beroende på utbredning av recidiv. Mastektomi¹⁰ är standardbehandling vid isolerade lokala återfall i bröstet efter tidigare bröstbevarande kirurgi.

Vid behandling av metastaserad ER-positiv bröstcancer är endokrin behandling förstahandsval. Undantaget är patienter med aggressiva återfall som i stället rekommenderas cytostatikabehandling. Endokrin behandling rekommenderad som första linjens behandling för postmenopausala kvinnor är i allmänhet icke-steroidal AI (anastrozol eller letrozol). Premenopausala kvinnor bör få ooforektomi¹¹ kombinerad med TAM eller AI. Tillägg av CDK 4/6 hämmare (abemaciclib, palbociclib, ribociclib) bör ges som första linjens behandling till alla patienter som bedöms vara lämpliga för kombinationsbehandling. Patienter vars sjukdom fortskrider under eller efter behandling med en icke-steroidal AI rekommenderas i andra behandlingslinje fulvestrant¹² i kombination med en CDK4/6-hämmare. Kombinationen icke-steroidal AI, respektive fulvestrant, och CDK4/6-hämmare har visat sig ge en längre progressionsfri och total överlevnad jämfört med AI eller fulvestrant i monoterapi. Fulvestrant eller TAM i monoterapi är alternativ i de fall behandling med CDK4/6-hämmare inte anses lämpligt. Alpelisib (Piqray) plus fulvestrant kan övervägas hos patienter med PIK3CA-mutation och sjukdomsprogress efter tidigare kombination av CDK 4/6-hämmare och AI. Om första eller andra behandlingslinjen innehållit en icke-steroidal AI kan exemestan, en irreversibel steroid AI, i kombination med mTOR-hämmaren everolimus också vara ett alternativ.

2.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget uppger att relevant jämförelsealternativ till Verzenios som tillägg till endokrin behandling är enbart endokrin behandling (anastrozol, exemestan, letrozol eller tamoxifen¹³). Val av jämförelsealternativ baseras på klinisk praxis och aktuella behandlingsriktlinjer.

TLV:s bedömning: TLV bedömer, i enlighet med företaget, att enbart endokrin behandling är relevant jämförelsealternativ till postoperativ tilläggsbehandling med Verzenios. Bedömningen baseras på behandlingsriktlinjer enligt nationella vårdprogrammet för bröstcancer.

2.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

Adjuvant cancerbehandling efter kirurgi är en preventiv behandling som syftar till att förhindra återfall av cancer. Syftet med adjuvant behandling är att en högre andel patienter ska bli botade efter operation genom att förhindra återfall.

Återfall i metastaserad cancer saknar bot och ger en kraftigt försämrad livskvalitet samt leder till förtida död. Risken för förtida död i bröstcancer är så gott som helt kopplad till utvecklingen av fjärrmetastaser, vilket är vanligt vid återfall. Vid en ER-positiv bröstcancer behöver risk för återfall beaktas under lång tid (10–20 år)[1, 4, 5, 8]. Förekomst av axillmetastaser har stor prognostisk betydelse avseende risken för återfall. Med dagens standardbehandling av ER-positiv cancer som upptäckts vid tidigt stadium och med 1–3 lymfkörtelmetastaser uppskattas cirka 20 procent av patienterna få återfall inom en 10 årsperiod [1, 5]. I de fall av

¹⁰ Kirurgiskt ingrepp i syfte att avlägsna ett av eller båda brösten.

¹¹ Syftar till att sänka nivån av könshormoner genom att t.ex kirurgiskt avlägsnande äggstockarna.

¹² Fulvestrant är en kompetitiv östrogenreceptorantagonist som också nedreglerar tumörcellers ER-nivåer.

¹³ Tamoxifen blockerar östrogenreceptorerna och är ett så kallat signalthämmande läkemedel.

tidig bröstcancer där canceren spridit sig till flera lymfkörtlar och/eller uppvisat andra riskfaktorer är risken för återfall högre, 30–40 procent.

TLV:s diskussion

TLV har i en tidigare utredning (dnr 2707/2019) bedömt svårighetsgraden som hög vid adjuvant cancerbehandling av HER2-positiv bröstcancer. Bedömning baseras på förväntad långsiktig prognos avseende sjukdomsfrihet samt total överlevnad. Efter 10 år var 70–75 procent av patienterna fortfarande sjukdomsfria i refererade studier. Observerad 5-årsöverlevnad för patienter med HER2-positiv bröstcancer med spridning till lymfkörtlar var 78 procent.

TLV:s kliniska expert har uttryckt att det vid HR-positiv bröstcancer, definierad som högrisk, finns tydligt behov av nya adjuvanta behandlingsstrategier. Det gäller speciellt hos subgruppen av patienter med fyra eller flera engagerade lymfkörtlar där recidivrisk är stor. TLV:s kliniska expert uppger att fjärrmetastafri överlevnad (DRFS) efter 10 år för HR-positiv/HER2-negativa patienter med N2-3¹⁴ är runt 55 procent och vid N1 sjukdom (med antingen T3-4¹⁵ eller grad 3) cirka 70 procent.

Trots att en majoritet förväntas bli botade med dagens standardbehandling är risken att drabbas av återfall fortfarande påtaglig, vilket i sin tur är ett tillstånd med mycket hög svårighetsgrad.

TLV:s bedömning: Svårighetsgrad för den utvärderade patientgruppen bedöms som hög då adjuvant cancerbehandling är en preventiv behandling som syftar till att förhindra uppkomsten av återfall av cancer samt att majoriteten av patienterna inte kommer att återfalla i sjukdomen med dagens standardbehandling. Det föreligger dock fortfarande en påtaglig risk att drabbas av återfall, oftast i form av fjärrmetastaser, vilket är ett tillstånd med mycket hög svårighetsgrad då sjukdomen i detta stadiet är fortskridande, saknar bot, och leder till kort förväntad återstående livslängd med kraftigt försämrad livskvalitet.

2.4 Klinisk effekt och säkerhet

Godkännandet av den nya terapeutiska indikationen som avser behandling av patienter med HR-positiv, HER2-negativ bröstcancer i tidigt stadium, där canceren har spridit sig till lymfkörtlarna (nodpositiv cancer) samt visat andra tecken på hög risk för återfall, baseras på resultat från fas III-studien MonarchE.

2.4.1 Kliniska studier

Kliniskt underlag består huvudsakligen av data från MonarchE (NCT03155997) där effekt och säkerhet av abemaciclib, i kombination med endokrin behandling, utvärderats vid tidig bröstcancer. Företaget har skickat in kompletterande underlag med resultat från en analys av en senare databrytpunkt (juli 2022) i MonarchE. Företaget har dock inte uppdaterat den hälsoekonomiska modellen med data från senaste databrytpunkt.

Data avseende effekt av efterföljandebehandling vid metastaserat återfall baseras primärt på resultat från två andra fas III-studier, Monarch 2 (NCT02107703) och Monarch 3 (NCT02246621).

¹⁴ N2≥4 lymfkörtelmetastaser och N3>9 lymfkörtelmetastaser eller spridning till lymfkörtlar vid bröstbenet/nyckelben.

¹⁵ T3-/T4 tumörstorlek >50 mm /överväxt till thoraxvägg och/eller hud (primärt inoperabla tumörer).

Tabell 1. Sammanfattning av studie som ligger till grund för utökat marknadsgodkännande för abemaciclib, brytpunkt för datainsamling var juli 2022 respektive april 2021.

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
MonarchE [9, 10]	Öppen randomiserad multicenter fas III-studie	Abemaciclib (2 år) som tillägg till endokrin behandling vs enbart endokrin behandling	Patienter som genomgått resektion av invasiv cancer i tidigt stadium ITT n= 5637 Kohort 1 n= 5120	IDFS kohort 1*: HR = 0,653 (95% KI: 0,567, 0,753) DRFS kohort 1*: HR = 0,652 (95% KI: 0,558, 0,761) OS kohort 1**: HR= 1,044 (95% KI: 0,778, 1,401)

ITT = Intention-to-treat, innefattar kohort 1 och 2.

IDFS = Invasiv sjukdomsfri överlevnad. DRFS = fjärrecidivsfri överlevnad.

*per investigator (utredare), uppföljningstid: 42 månader (median).

**per investigator (utredare), uppföljningstid: 28 månader (median).

Metod

Studien MonarchE omfattar kvinnor (pre-/postmenopausal status) och män som genomgått resektion av invasiv HR-positiv¹⁶ och HER2- negativ bröstcancer i tidigt stadium och inte uppvisat tecken på fjärrmetastasering, se figur 2.

Totalt randomiserades 5 637 patienter (≥ 18 år) i förhållandet 1:1 till att få två års behandling med abemaciclib (150 mg två gånger dagligen) plus läkarens val av endokrin behandling alternativt enbart läkarens val av endokrin behandling (ET). Patienter med hög risk för återfall definieras som ≥ 4 positiva lymfkörtlar eller 1–3 positiva lymfkörtlar och minst en av följande: tumörstorlek ≥ 5 cm eller histologisk grad 3. Endokrin behandling ska pågå i ≥ 5 år. LHRH-agonister ges till pre- och perimenopausal kvinnor och män i de fall det är kliniskt indicerat. Dosjusteringar av abemaciclib/endokrin behandling är tillåtet. Studieprotokoll tillåter även byte till annan endokrin behandling.

Randomiseringen stratifieras efter menopausal status, tidigare kemoterapi och geografisk region. Patienter i studien har avslutat lokoregional terapi +/- (neo)adjuvant kemoterapi och vid bröstbevarande kirurgi var tumör radikalt avlägsnad¹⁷. Ytterligare tillämpade inklusionskriterier är adekvat njur-, lever- och benmärgsfunktion, prestationsförmåga och funktionsstatus 0–1 enligt ECOG¹⁸.

Exkluderade från att ingå i studien är patienter med metastaserad bröstcancer (inklusive kontralaterala axillära lymfkörtlar) eller tidigare historik av bröstcancer (undantaget ipsilateral/kontralateral ductal cancer in situ). Tidigare behandling med CDK4/6-hämmare eller AI/TAM i bröstcancerprevention är inte tillåtet. Exkluderade från studien är också patienter vars sjukdomshistorik innefattar vissa typer av kardiovaskulära händelser, ulcerös kolit, Chrons sjukdom eller annan allvarlig sjukdom som ger upphov till diarré. Patienter som tidigare diagnostiserats med annan cancer och där komplett remission inte upp-

¹⁶ ER/PgR-positiv baserat på immunohistokemi (IHC) enligt definition från American Society of Clinical Oncology (ASCO)/College of American Pathology (CAP), tröskelvärde >1 procent.

¹⁷ Radikalt avlägsnad innebär att den vävnad som avlägsnats vid operationen ska ha en negativ marginal/vara fri från tumörvävnad i resektionsranden. Risken för lokala återfall påverkas av eventuell förekomst av resttumör efter excision.

¹⁸ ECOG performance score är en bedömning av patientens allmäntillstånd på en skala 0–5. ECOG score 0 innebär att patienten klarar normal aktivitet utan restriktioner. ECOG score 1 betyder att patienten inte klarar fysiskt ansträngande arbete men är helt uppegående.

nåtts/behandlingen avslutades för <5 år sedan exkluderas också från studien. Undantaget var vissa typ av hudcancer och carcinom in situ cervix.

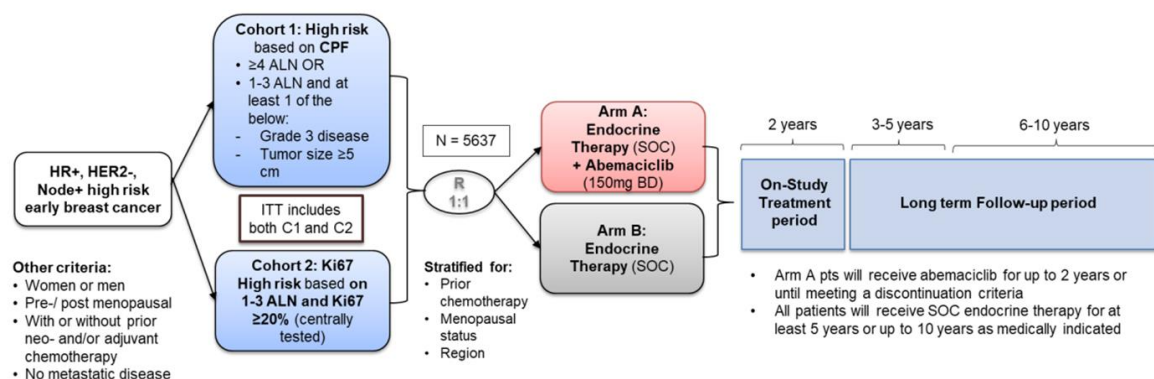
Effektmått

Det primära effektmåttet i studien är invasiv sjukdomsfri överlevnad (IDFS)¹⁹ för ITT-populationen (kohort 1 + kohort 2). IDFS definieras som tid från första behandlingstillfälle, endokrin behandling +/- abemaciclib, efter randomisering (senast tre dagar från randomisering) fram till första dokumenterade sjukdomshändelse enligt STEEP, Standardized Definitions for Efficacy End Points, version 2.0 [11] Återfall av icke-invasiv bröstcancer räknas inte som en händelse. Patienter där ännu ingen händelse observerats censureras på dagen för deras senaste uppföljning/bedömning av återfall eller datum för randomisering om ingen post-baseline-bedömning ännu inträffat.

Sekundära effektmått är IDFS för kohort 1 och i subpopulation med högt uttryck av Ki-67 (kohort 2), fjärrecidivfri överlevnad (DRFS)²⁰ för ITT-populationen, total överlevnad (OS), säkerhet och patientrapporterade utfallsmått. DRFS definieras som tid från första behandlingstillfälle fram till tidpunkt för första dokumenterade fjärrecidiv eller död.

Under de två första månaderna efter randomisering följs patienter upp varannan vecka. Därefter sker uppföljningen av patienter månadsvis. Efter sex månader glesas uppföljningen ut till var tredje månad i upp till två år (on-study treatment period).

Figur 2. MonarchE studieöversikt [9, 10]. Bild är hämtad från CHMP:s bedömningsrapport [12]. Studien omfattade patienter med HR-positiv, HER-2 negativ lymfkörtelpositiv (axillära lymfkörtlar, ALN) sjukdom. Patienterna rekryterades från 603 kliniker i 38 länder under perioden juli 2017 och augusti 2019. Kirurgisk behandling var utförd tidigast 16 månader före randomisering till studie.



Abbreviations: ALN = axillary lymph nodes; BD = twice daily; C = cohort; CPF = clinical pathological features; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2 negative; HR+ = hormone receptor-positive; ITT = intent to treat; Ki-67 = prognostic parameter; pts = patients; R = randomization; SOC = standard of care.

Resultat

Baslinjekarakteristika

Behandlingsgrupperna var i regel väl matchade med avseende på demografi, tidigare behandling och andra prognostiska faktorer. Majoriteten av patienterna i studien var kvinnor under 65 år (≥84 procent) [9]. Snittålder i studien var 52,2 år (median var 51). 85 procent av patienterna hade ECOG-funktionsstatus 0 vid baslinje och fördelningen mellan status pre- och post-menopausal var 43 respektive 57 procent. 65 procent av patienterna i kohort 1 hade

¹⁹ IDFS definieras som tiden från första behandlingstillfälle till första förekomsten av recidiv av typen: ipsilateral invasiv brösttumör, regional invasiv bröstcancer, fjärrecidiv, kontralateral invasiv bröstcancer, annan primär invasiv cancer, död (oavsett orsak).

²⁰ DRFS definieras som tiden från första behandlingstillfälle till den första förekomsten av fjärrecidiv, eller död oavsett orsak.

minst fyra positiva lymfkörtlar. Andel patienter vid diagnos med tumör av histologisk grad 3 var strax över 40 procent. 24 procent av patienterna hade en tumörstorlek på ≥ 5 cm.

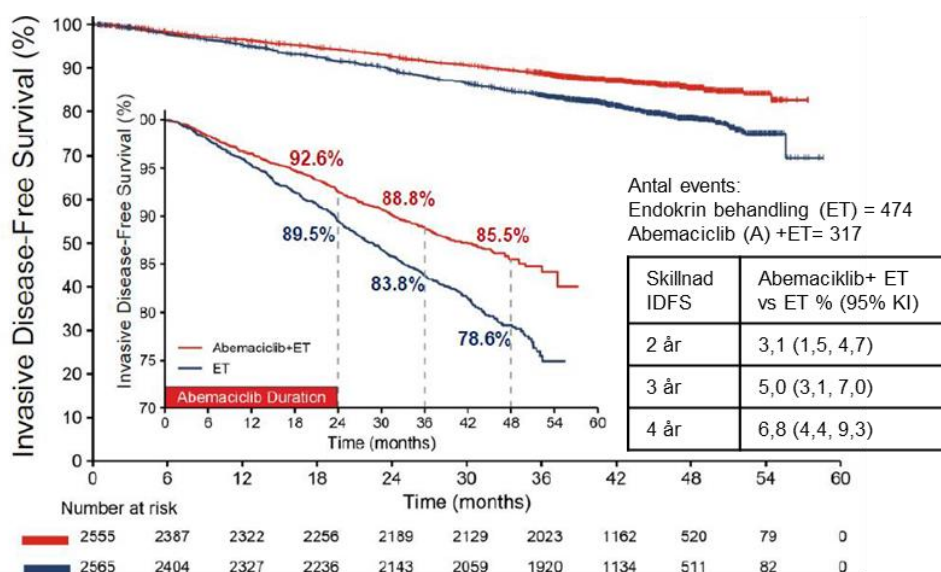
95 procent av patienterna i studien hade erhållit strålbehandling. Andelen patienter som inte erhållit någon kemoterapi tidigare var runt fem procent. Andel patienter som erhållit adjuvant cytostatikabehandling var 59 procent.

Fördelning mellan AI och Tam som första ET var ungefär 70:30.

Invasiv sjukdomsfri överlevnad (invasive disease-free survival, IDFS)

Vid tillägg av abemaciclib till postoperativ ET observerades en minskad risk för sjukdomshändelser (IDFS). Hasardkvot (HR), sannolikheten för att en viss händelse skall inträffa vid en viss tidpunkt, var 0,65 (95% KI: 0,57 - 0,75) och visade statistisk signifikans ($p < 0,001$). Absolut skillnad i IDFS (kohort 1) efter fyra år, abemaciclib+ET vs enbart ET, var 6,8 procent (95% KI: 4,4, 9,3), se figur 3 och tabell 2. Resultat från analys vid en tidigare databrytpunkt (april 2021) redovisas i tabell 2.

Figur 3. Kaplan-Meierestimat för invasiv sjukdomsfri överlevnad (IDFS) för kohort 1, databrytpunkt juli 2022. Median uppföljningstid vid brytpunkt för datainsamling var 42 månader och maximal uppföljningstid var närmare 5 år. I grafen redovisas antalet händelser och absolut skillnad i IDFS vid olika tidpunkter. Under grafen redovisas antal individer fortfarande i riskzon.



Tabell 2. IDFS och DRFS för kohort 1 (databrytpunkt juli 2022 och april 2021) och ITT (databrytpunkt april 2021). I april 2021 hade strax över 90 procent av patienterna i kohort 1 genomgått 2 års behandling (on-study treatment period) [10].

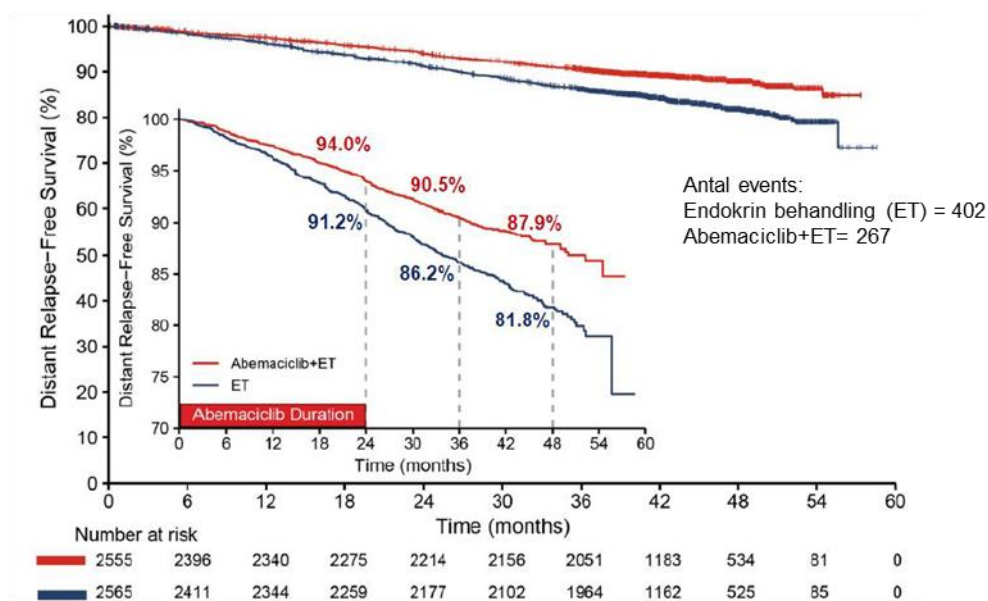
Variabel / utfallsmått	Abemaciclib + ET n=2555	ET n=2565	Abemaciclib + ET n=2555	ET n=2565	Abemaciclib + ET n=2808	ET n=2829
Per investigator assessment	Kohort 1		Kohort 1		ITT	
Primärt effektmått	Kohort 1		Kohort 1		ITT	
Antal IDFS events	317	474	218	318	232	333
HR (95% KI)	0,653 (0,567, 0,753) $p < 0,0001$		0,68 (0,572, 0,808) $p < 0,0001$		0,696 (0,588, 0,823) $p < 0,0001$	
Sekundära effektmått	Kohort 1		Kohort 1		ITT	
Antal DRFS events	267	402	179	266	191	278
HR (95% KI)	0,652 (0,558, 0,761) $p < 0,0001$		0,669 (0,554, 0,809) $p < 0,0001$		0,687 (0,571, 0,826) $p < 0,0001$	
Antal dödsfall*	Ej rapporterad		90	88	Ej rapporterad	
HR* (95% KI)			1,044 (0,778, 1,401)			
Median uppföljningstid i månader	42		28		24	

ET = endokrin behandling/endocrine therapy.

Fjärrecidivfri överlevnad (distant disease-free survival, DRFS)

Majoriteten av dokumenterade händelser i studien är återfall med fjärrmetastaser. Vanlig lokalisation av fjärrmetastaser är skelett, lever eller lunga. Tillägg av abemaciklib till postoperativ endokrin behandling resulterade i en absolut förbättring av DRFS vid 4 år på 6,1 procent, HR var 0,65 (95% KI: 0,56, 0,76), se figur 4.

Figur 4. Kaplan-Meierestimat för fjärrecidivfri överlevnad (DRFS) för kohort 1, databrytpunkt 1 juli 2022. Under grafen redovisas antal individer fortfarande i riskzon.



Total överlevnad (OS)

Data avseende total överlevnad är omogna. Vid 28 månaders uppföljning i median (databrytpunkt april 2021) har totalt 178 dödsfall rapporterats i kohort 1. 90 dödsfall rapporterades i den patientgrupp som erhållit abemaciklib och 88 dödsfall rapporterades i den patientgrupp som enbart erhållit endokrin behandling [12]. HR för kohort 1 var 1,044 (95% KI: 0,78, 1,40). Flera biverkningsrelaterade dödsfall har rapporterats för den patientgrupp som erhållit abemaciklib.

Biverkningar

Observerad biverkansprofil av abemaciklib i MonarchE är i linje med tidigare studier av abemaciklib. De vanligaste biverkningarna som orsakas av abemaciklib är diarré, infektioner, neutropeni (låga halter av neutrofiler, en typ av vita blodkroppar), leukopeni (lågt antal vita blodkroppar), anemi (lågt antal röda blodkroppar), trötthet, illamående, kräkningar, håravfall och nedsatt aptit [6].

I MonarchE-studien rapporterades diarré hos 84 procent av patienterna behandlade med abemaciklib (databrytpunkt april 2021), varav 76 procent av grad 1–2. Behandlingsuppehåll och dosreduktion av abemaciklib rapporterades hos 62 respektive 44 procent av patienterna. Utsättning av abemaciklib på grund av biverkningar skedde hos 19 procent av patienter i MonarchE studien, vilket är en högre andel än vad som observerats i tidigare studier. De vanligaste biverkningar som angavs som orsak till utsättning var diarré (5%), trötthet (2%) och neutropeni (1%). Behandling avbröts vanligen inom sex månader från start. För patientgruppen som erhållit abemaciklib rapporterades 15 läkemedelsinducerade dödsfall. För patientgrupp som enbart erhållit endokrin behandling rapporterades 10 läkemedelsinducerade dödsfall.

Övriga studier

Monarch 2 och 3

Progressionsfri- och total överlevnad vid metastaserade återfall i HE-modell baseras på data från två randomiserade dubbelblindade fas III-studier, Monarch 2 och Monarch 3, där effekten och säkerhet av abemaciclib som tilläggsbehandling studerats hos HR-positiva, HER2-negativa patienter med lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer (se avsnitt 3.1.1).

I Monarch 2 undersöktes effekt och säkerhet av abemaciclib i kombination med fulvestrant hos patienter som progredierat på tidigare endokrin behandling, det vill säga uppvisat endokrinresistens²¹ (ET-resistent) [13, 14]. I Monarch 2 inkluderades: 1) patienter med återfall och sjukdomsprogress inom tolv månader efter avslutad (neo)adjuvant endokrin behandling (motsvarande ~60 procent av studiepopulationen), 2) patienter vars sjukdom dokumenterats fortskrida under eller efter 1:a linjens endokrinbehandling vid metastaserad sjukdom. Exkluderade från att ingå i studien var patienter som tidigare erhållit behandling med CDK4/6-hämmare, fulvestrant eller everolimus.

I Monarch 3 undersöktes effekt och säkerhet av abemaciclib i kombination med en icke-steroid AI (anastrozol eller letrozol) som initial behandling vid lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer [15-17]. Postmenopausala kvinnor som tidigare erhållit (neo) adjuvant endokrin behandling inkluderades i studien om de hade varit sjukdomsfria i över 12 månader (ET-känslig) före randomisering. Patienter i studien hade inte tidigare fått någon behandling för metastaserad eller lokalt avancerad sjukdom. Tidigare behandling innefattande CDK4/6-hämmare var inte tillåtet i studien.

TLV:s diskussion

Effekt och säkerhet av abemaciclib vid adjuvant behandling av bröstcancer i tidigt stadium undersöks i en pågående randomiserad öppen fas-III studie, där kontrollarmen utgörs av relevant jämförelsealternativ. Relativ effekt (IDFS och DRFS) baseras således på resultat från en direkt jämförande studie.

TLV:s bedömning av effekt och säkerhet baseras i huvudsak på den europeiska läkemedelsmyndighetens (EMA:s) Committee for Medical Products for Human Use (CHMP) utvärdering [12]. CHMP:s bedömningsrapport baseras på data insamlad fram till och med april 2021. Enligt bedömningsrapporten är observerad effektfördel i IDFS vid tillägg av två års behandling med abemaciclib av klinisk relevans för den aktuella patientpopulationen. Effektstorleken uppges likna vad som tidigare har observerats och ansetts vara kliniskt relevant för tidigare läkemedelsgodkännanden som avser tidig bröstcancer. Definition av högriskpatienter i kohort 1 bedöms av EMA vara baserad på välkända och etablerade högriskkriterier. Då överlevnadsdata från studien är omogna och uppföljningstiden i studien är relativt kort i förhållande till känt återfallsmönster vid tidigare HR-positiv bröstcancer, där risken för återfall bör beaktas 10–20 år framåt, ska ansökan till EMA kompletteras med långtidsdata.

Rapporterad biverkansprofil för abemaciclib vid adjuvant behandling liknar överlag vad som tidigare rapporterats i kliniska studier av avancerad bröstcancer. EMA framhåller dock att acceptansen av biverkningar skiljer sig mellan en adjuvant behandling, där de flesta patienterna inte längre har cancer vid baslinjen, och vid behandling av avancerad bröstcancer. Sammantaget bedömer EMA att abemaciclibs biverkansprofil är av betydande karaktär utifrån observerad ökning av lunginflammation, tromboemboliska händelser och antal rapporterade dödsfall under behandlingsperiod med abemaciclib i studien.

²¹ ET-resistenta är de patienter med återfall under pågående adjuvant ET eller med återfall inom 12 månader efter avslutad ET. ET-resistenta inkluderar också patienter med progression under pågående ET för metastaserad sjukdom.

TLV:s kliniska expert uppger att patienter diagnosticerade med bröstcancer i Sverige har en högre genomsnittsålder jämfört med studiedeltagarna i monarchE. Den totala användningen av kemoterapi (pre- och postoperativt) hos högriskpatienter uppges vara lägre i Sverige jämfört med monarchE. 60–70 procent av de HR-positiva och HER2-negativa högriskpatienterna uppskattas få kemoterapi pre- eller postoperativt. Mindre än 10 procent uppges erhålla kemoterapi innan operation.

TLV:s bedömning: Behandling med abemaciclib, som tillägg till endokrin behandling har visat en statistiskt signifikant effektfördel jämfört endokrin behandling i monoterapi. Evidens för en kliniskt relevant behandlingseffekt avseende IDFS och DRFS bedöms som relativt god då resultaten bygger på en randomiserad studie med relevant jämförelsealternativ som komparator. För patienter med lymfkörtelpositiv bröstcancer i tidigt stadium med hög risk för återfall kan således behandling med abemaciclib, som tillägg till endokrin behandling, antas ha bättre effekt jämfört med inget tillägg till standardbehandling.

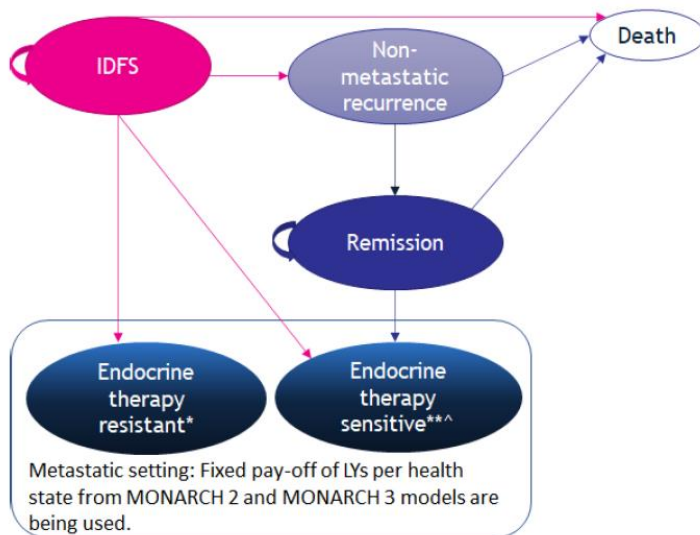
Vid beaktande av observerat återfallsmönster vid HR-positiv bröstcancer är en maximal uppföljningstid på närmare fem år fortfarande kort. Data över total överlevnad är omogna i RCT. Långtidseffekten av adjuvant behandling med abemaciclib bedöms därför i dagsläget vara osäker.

3 Hälsoekonomi

Företaget har genomfört en kostnadsnyttoanalys med hjälp av en Markov-modell, se figur 5. I modellen jämförs Verzenios i kombination med endokrin behandling (ET) med endast ET.

Modellen består av fem hälsotillstånd som är associerade med specifika kostnader och livskvalitetsvikter. Kliniska data i modellen härrör främst från Kaplan-Meier (KM)-estimat från MonarchE-studien samt studierna Monarch 2- och 3.

Figur 5. Företagets hälsoekonomiska modell



Samtliga patienter startar i tillståndet IDFS där de erhåller kombinationsbehandling med Verzenios eller endast ET. Företaget antar en maximal behandlingstid om två respektive fem år för Verzenios och ET. Patienterna kan även dessförinnan avbryta behandling på grund av biverkningar, återfall eller död.

Patienter som drabbats av ett icke-metastaserat återfall antas i företagets grundscenario erhålla 12 månaders ET innan de förflyttar sig till hälsostadiet remission. Där stannar patienterna tills de dör eller upplever ännu ett återfall vilket antas vara metastaserat. Patienterna övergår då till första linjens behandling vid metastaserad sjukdom. Från detta tillstånd går patienterna vidare till senare behandlingslinjer vid progredierad sjukdom eller dör.

Patienter som drabbats av ett metastaserat återfall antas vara antingen ET-resistent eller ET-känsliga. Vilket av dessa två substadier patienten hamnar i beror på *när* patienten drabbas av ett återfall efter att ha behandlats med ET i hälsostadiet IDFS. Patienter som återfaller medan de erhåller ET, alternativt upp till 12 månader efter avslutad behandling, antas vara ET-resistent. Patienter som återfaller minst 12 månader efter avslutad behandling antas vara ET-känsliga.

Genomsnittsåldern för patienter vid behandlingsstart är 52 år i enlighet med genomsnittsåldern för påbörjad behandling i MonarchE. Kostnader och hälsoeffekter diskonteras med en årlig diskonteringsränta om tre procent och företaget antar en livstidshorisont motsvarande 49 år i sina beräkningar. Längden på en cykel i modellen motsvarar 28 dagar och halvcykelkorrigerings tillämpas.

TLV:s bedömning: I TLV:s grundscenario justeras genomsnittsåldern vid behandlingsstart upp till 58 år. Detta baseras på utlåtande från TLV:s kliniska expert som uppskattar att den förväntade genomsnittsåldern för patienter aktuella för behandling med Verzenios i Sverige är mellan 58 och 60 år.

3.1 Effektmått

Sammanfattningsvis kan övergångarna från de olika tillstånden i den hälsoekonomiska modellen beskrivas enligt följande tabell.

Tabell 3. Övergångarna mellan olika hälsotillstånd i företagets modell

Från tillstånd	Till tillstånd	Skillnad i risk mellan armarna	Datakälla
IDFS	Icke-metastaserat återfall resp. metastaserat återfall	Ja	MonarchE
IDFS	Död	Nej	Normalbefolkning med ökad risk enligt MonarchE
Icke-metastaserat återfall	Död	Nej	Normalbefolkning med ökad risk enligt MonarchE
Remission	Metastaserat återfall	Nej	Hamilton et al.[18]
Metastaserat återfall, ET-resistenta	Död	Ja	Monarch 2
Metastaserat återfall, ET-känsliga	Död	Ja	Monarch 3

3.1.1 Klinisk effekt

IDFS

I företagets grundscenario extrapoleras KM-data från MonarchE-studien (kohort 1, databrytpunkt april 2021) med en log-logistisk fördelning i båda behandlingsarmarna. Företaget tillämpar en one-piece-metod, vilket betyder att extrapolerade data används redan från inledande modellcykel. Val av extrapoleringsfördelning baseras på statistisk passform till KM-estimatet utifrån AIC- och BIC-värden, visuell inspektion och extern validering.

Företaget menar att KM-data indikerar att hasardkvoten, den relativa risken för att drabbas av ett återfall, minskar över tid även när de flesta patienter som erhållit kombinationsbehandling med Verzenios har avslutat behandling. Företaget hänvisar också till andra studier av tidig bröstcancer där en bibehållen effektfördel observerats även efter att behandling avslutats [19, 20]. Resultat från exempelvis ATAC-studien visar att postmenopausala kvinnor som hade fått anastrozol i fem års tid fortfarande har signifikant fördel i sjukdomsfri överlevnad, efter cirka 10 års uppföljning, jämfört med de som hade fått tamoxifen [19].

Företaget hänvisar till NICE:s utredningar av Nerlynx och Kadcykla samt utlåtanden från svensk klinisk expertis som menar att man kan förvänta sig en lägre risk för återfall även då behandling med Verzenios har avslutats [21, 22]. Företaget refererar även till en studie av Colleoni et al. 2016 som redovisar att återfallsrisken vid tidig bröstcancer är som störst under de första fem åren efter att adjuvant behandling erhållits [4]. Enligt företaget är det därför rimligt att anta en långvarig effektfördel för Verzenios-armen.

Företaget har även inkommit med uppdaterade studieresultat från MonarchE, med en medianuppföljningstid om 42 månader. Dessa illustrerar en fortsatt separation av KM-kurvorna, vilket talar för en fortsatt effektfördel för Verzenios-armen efter avslutad behandling. Studiedata från MonarchE som används i den hälsoekonomiska modellen har dock endast en medianuppföljningstid om 27 månader.

Företaget antar att Verzenios-armens effektfördel börjar avta efter åtta år (96 månader) och att risken för att återfalla är densamma i båda armarna efter 27,5 år (330 månader) ($HR_{IDFS} = 1$). Vid tidpunkten då hasardkvoten sätts till 1 motsvarar hasarden i båda behandlingsarmarna mortalitetsrisken hos normalbefolkningen.

Företagets modellering av IDFS redovisas i figur 6 nedan.

Figur 6. KM-estimat och extrapolerad IDFS i företagets grundscenario

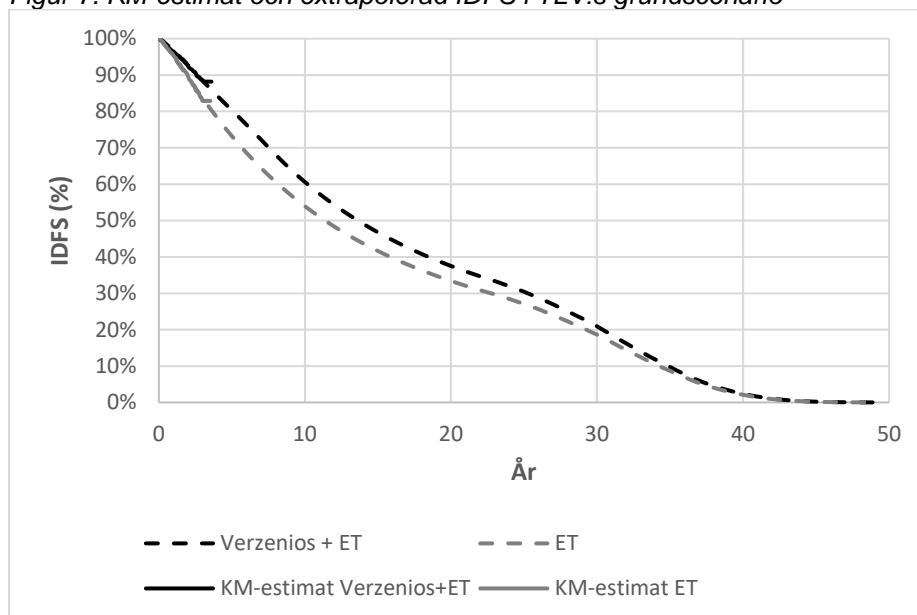
Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

Baserat på registerdata (forskningsdatabas BcBase 3.0) bedömer TLV:s kliniska expert att företagets skattning av IDFS i kontrollarmen, uppmätt efter 10 år, är rimlig. Den log-logistiska fördelningen uppvisar bra statistisk passform till KM-estimatens från MonachE.

Enligt TLV:s kliniska expert saknas det i nuläget studiedata som stöder att Verzenios minskar risken för sena återfall. Det är därmed rimligt att anta att behandlingseffekten av Verzenios är störst hos patienter som drabbas av tidiga återfall (upp till fem år efter diagnos). Hos dessa patienter kan man, enligt TLV:s kliniska expert, förvänta sig att effekten av Verzenios kvarstår i två till tre år efter avslutad behandling.

I TLV:s grundscenario, se figur 7, antas Verzenios-armens effektfördel börja avta efter fem år. Efter åtta år antas återfallsrisken vara densamma i båda behandlingsarmarna.

Figur 7. KM-estimat och extrapolerad IDFS i TLV:s grundscenario



TLV:s bedömning: TLV har inga invändningar mot företagets val av extrapoleringsfördelning. Företagets antagande om en effektfördel för Verzenios-armen, med avseende på återfallsrisk, under 27,5 år är förenat med stor osäkerhet. I TLV:s grundscenario antas Verzenios-armens effektfördel börja avta efter fem år. Efter åtta år antas återfallsrisken vara densamma i båda behandlingsarmarna. För att undersöka osäkerheterna i analysen justeras även antagandet gällande IDFS i en känslighetsanalys.

OS (utan fjärrmetastaser)

För att skatta risken för död hos patienter som är återfallsfria eller har drabbats av ett icke-metastaserat återfall har företaget extrapolerat KM-data över OS från MonarchE-studien med en exponentialfördelning i båda behandlingsarmarna. Hasarden, mortalitetsrisken, i båda behandlingsarmarna ligger under hela modellens tidshorisont mycket nära mortalitetsrisken hos normalbefolkningen. Detta menar företaget är ett rimligt antagande, då risken för att avlida då man är återfallsfri eller har drabbats av ett icke-metastaserat återfall är liten. Val av extrapoleringsfördelning har en marginell påverkan på kostnaden per QALY. Detta illustreras i en känslighetsanalys.

Icke-metastaserat återfall

Ett icke-metastaserat återfall kan vara lokoregionalt (58 procent av patienterna), kontralateralt (14 procent av patienterna) eller annan primär cancer (27 procent av patienterna). Patienter som får annan primär cancer antas endast erhålla en kostnad för ett första besök hos läkare innan de lämnar modellen (se avsnitt 3.2.2). Baserat på studiedata från MonarchE antar företaget att 29 och 26 procent av patienterna som återfaller i Verzenios- respektive kontrollarmen drabbas av icke-metastaserande återfall.

Patienter som drabbats av ett icke-metastaserat återfall antas i företagets grundscenario erhålla 12 månaders ET innan de förflyttar sig till hälsostadiet remission.

Remission

För att skatta sannolikheten för att patienter som befinner sig i hälsostadiet remission drabbas av ett metastaserat återfall har företaget använt data från en studie som rapporterat risken för att drabbas av annan cancer efter adjuvant strålbehandling av tidig bröstcancer

[18]. Studien redovisade en progressionsfri överlevnad (PFS) om 7,6 år i medelvärde. Denna skattning har av företaget omvandlats till en konstant, månatlig övergångssannolikhet om cirka 0,8 procent. Justering av övergångssannolikheten har en begränsad påverkan på kostnaden per QALY. Detta illustreras i en känslighetsanalys.

Metastaserat återfall

Baserat på studiedata från MonarchE antar företaget att 71 och 74 procent av patienterna som återfaller i Verzenios- respektive kontrollarmen drabbas av metastaserade återfall. Då MonarchE vid brytpunkten hade en begränsad uppföljningstid med omogna data avseende total överlevnad har företaget valt att modellera överlevnad vid återfall av metastaserad sjukdom med hjälp av studiedata från Monarch 2- och 3 samt nätverksmetaanalyser (se avsnitt 2.4.1).

För patienter som erhåller behandling med CDK4/6-hämmare, fulvestrant eller aromatas-hämmare hämtas effektdata från Monarch 2- och 3. För patienter som erhåller behandlingar som inte inkluderades i Monarch 2- och 3 hämtas effektdata från nätverksmetaanalyserna.

Andelen patienter på respektive behandling används för att beräkna ett fast antal levnadsår som tilldelas i det metastaserade tillståndet i respektive behandlingsarm, se tabell 4. De fasta levnadsåren används för att beräkna den totala överlevnaden i det metastaserade hälsotillståndet i modellen.

Då företaget antar att patienter som erhållit behandling med Verzenios inte erhåller CDK4/6-hämmare igen (se avsnitt 3.2) är antalet tilldelade fasta levnadsår i Verzenios-armen något lägre än i kontrollarmen.

Tabell 4. Tilldelade levnadsår utifrån efterföljande behandling i det metastaserade hälsotillståndet i företagets grundscenario (odiskonterade)

Behandling i IDFS	Fast antal levnadsår ("fixed pay-off of LYs")
Verzenios + ET	
ET-resistenta	[--]
ET-känsliga	[--]
Totala antalet levnadsår	[--]
ET	
ET-resistenta	[--]
ET-känsliga	[--]
Totala antalet levnadsår	[--]

Då överlevnadsdata för patienter som drabbats av metastaserade återfall inte finns att tillgå i MonarchE har företaget tilldelat samtliga patienter på respektive efterföljande behandling samma antal levnadsår. Detta är ett osäkert antagande eftersom studiepopulationerna i Monarch 2- och 3 skiljer sig på flera punkter från den i MonarchE. I Monarch 2-studien inkluderas exempelvis en större andel postmenopausala kvinnor samt patienter som erhållit tidigare endokrin behandling vid lokalt avancerad/metastaserad sjukdom. Monarch 3 inkluderar endast postmenopausala kvinnor och andelen patienter med återfall eller *de novo* metastatisk bröstcancer var ungefär 60 respektive 40 procent. Patienter som ingår i Monarch2- och 3 hade heller inte fått bröstcancerprevention innefattande CDK4/6-hämmare. TLV justerar företagets antaganden gällande andelen patienter på respektive behandling i det metastaserade hälsotillståndet (se avsnitt 3.2). Detta innebär även att antalet tilldelade levnadsår justeras, se tabell 5.

I TLV:s grundscenario är skillnaden i det totala antalet fasta tilldelade levnadsår hos ET-känsliga patienter något mindre än i företagets grundscenario. Detta beror främst på att en andel patienter i Verzenios-armen antas erhålla behandling med CDK4/6-hämmare.

Antagandet om efterföljande behandling baseras på utlåtande från TLV:s kliniska expert (se avsnitt 3.2).

I TLV:s grundscenari är skillnaden i det totala antalet fasta tilldelade levnadsår hos ET-resistenta patienter något större än i företagets grundscenari. Detta beror på att en större andel patienter i kontrollarmen antas eråålla behandling med CDK4/6-hämmare (se avsnitt 3.2).

TLV redovisar även en känslighetsanalys där antagandet om metastaserad överlevnad justeras.

Tabell 5. Tilldelade levnadsår utifrån efterföljande behandling i det metastaserade hälsotillståndet i TLV:s grundscenari (odiskonterade)

Behandling i IDFS	Fasta antal levnadsår ("fixed pay-off of LYs")
Verzenios + ET	
ET-resistenta	[--]
ET-känsliga	[--]
Totala antalet tilldelade levnadsår	[--]
ET	
ET-resistenta	[--]
ET-känsliga	[--]
Totala antalet tilldelade levnadsår	[--]

3.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Inom ramen för MonarchE-studien har information om patienternas livskvalitet samlats in med hjälp av EQ-5D-5L och sedan omvandlats till EQ-5D-3L. Med hjälp av den brittiska tariffen används dessa data för att skatta nyttovikter i hälsostadiet IDFS.

I hälsotillståndet för icke-metastaserat återfall har företaget under månad 1 till 3 skattat livskvalitet med hjälp av en publikation av Lidgren et al.[23]. Därefter antar företaget att patienterna erååller samma livskvalitet som de som är återfallsfria. Företaget antar även att patienter som befinner sig i hälsostadiet remission erååller samma livskvalitet som de som är återfallsfria. Nyttovikterna för det metastaserade hälsotillståndet är baserade på NICE:s utredningar av Verzenios i kombination med fulvestrant i Monarch 2 respektive aromatas-hämmare i Monarch 3 [15, 24, 25].

Samtliga nyttovikter i företagets grundscenari har åldersjusterats med hjälp av en regress-ion av Ara och Brazier [26].

Nyttovikterna som företaget tillämpar i sitt grundscenari presenteras i tabell 6.

Tabell 6. Nyttovikter i företagets grundscenario

Tillstånd	Nyttovikt	Källa
IDFS	0,782	MonarchE
Icke-metastaserat återfall	0,696 (månad 1-3) resp. 0,782 (månad 4-12)	Lidgren <i>et al.</i> 2007 resp. MonarchE (antas vara samma som i IDFS)
Remission	0,782	MonarchE (antas vara samma som i IDFS)
Metastaserat återfall 1:a linjen (ET-resistent)	[--]	NICE:s utredning TA725
Metastaserat återfall 2:a linjen (ET-resistent)	[--]	NICE:s utredning TA725
Metastaserat återfall 1:a linjen (ET-känslig)	[--]	Monarch 3
Metastaserat återfall 2:a linjen (ET-känslig)	0,690	NICE:s utredning TA563
Metastaserat återfall 3:e linjen (ET-känslig)	0,505	NICE:s utredning TA563

Biverkningar

Företaget beaktar livskvalitetsförluster till följd av biverkningar. Vid inträffande av biverkningar under behandling i hälsotillståndet IDFS samt i det metastaserade hälsotillståndet görs avdrag från livskvalitetsvikterna. Avdragen är något större i Verzenios-armen.

TLV:s diskussion

Enligt TLV:s kliniska expert kan man förvänta sig att patienter som är återfallsfria och står på behandling samt patienter som drabbats av icke-metastaserade återfall har en lägre livskvalitet än patienter som är återfallsfria och har avslutat behandling. Företagets antagande om en nyttovikt om 0,782 för samtliga av dessa patienter är därmed möjligen en förenkling av ett verkligt scenario.

Det medför osäkerhet att nyttovikterna i det metastaserade hälsotillståndet inte baseras på uppmätt hälsorelaterad livskvalitet i MonarchE. Detta då patientpopulationerna i Monarch 2- och 3 på flera punkter skiljer sig från patientpopulationen i MonarchE (se avsnitt 3.1.1). Nyttovikterna är något högre än vad TLV antagit för patienter med metastaserade återfall i utredningen av Nerlynx (dnr 2707/2019).

Företaget har inte motiverat varför ET-resistenta patienter har en högre livskvalitet än ET-känsliga patienter. Detta antagande är förenat med osäkerheter då ET-känsliga patienter återfaller senare till följd av att de svarar bättre på behandling.

TLV:s bedömning: Nyttovikterna som företaget tillämpar är förenade med vissa osäkerheter. Justering av dessa har dock en mycket liten inverkan på kostnaden per QALY. Detta illustreras i en känslighetsanalys.

3.2 Kostnader och resursutnyttjande

3.2.1 Kostnader för läkemedlet

I tabell 7 presenteras de läkemedel och förpackningar som är inkluderade i företagets hälsoekonomiska analys.

Tabell 7. Läkemedelspriser

Läkemedel	Beredningsform	Styrka	Förpackningsstorlek	Pris
Verzenios	Tablett	150 mg	56 st	21 736,21 kr
Anastrozol	Tablett	1 mg	98 st	94,56 kr
Exemestan	Tablett	25 mg	100 st	542,25 kr
Letrozol	Tablett	2,5 mg	100 st	108,84 kr
Tamoxifen	Tablett	20 mg	100 st	200,48 kr

Företaget antar att den relativa dosintensiteten i båda behandlingsarmarna uppgår till 100 procent. I enlighet med studieprotokollet i MonarchE tillämpar företaget en 24 månaders (två år) stoppregel för Verzenios samt en 60 månaders (fem år) stoppregel för ET, oavsett behandlingsarm. Detta innebär att ingen patient behandlas med Verzenios och ET längre än 24 respektive 60 månader.

I tabell 8 återfinns läkemedelskostnader per patient och cykel i företagets grundscenario.

Tabell 8. Läkemedelskostnad per patient och månad

Behandling	Dosering	Kostnad per patient och cykel*	Andel på behandling
Verzenios + ET			
Verzenios	150 mg två gånger dagligen	21 736,21 kr	100%
Anastrozol	1 mg dagligen	26,88 kr	21,9%
Exemestan	25 mg dagligen	151,76 kr	8,1%
Letrozol	2,5 mg dagligen	30,52 kr	37,5%
Tamoxifen	20 mg dagligen	56 kr	32,5%
ET			
Anastrozol	1 mg dagligen	26,88 kr	21,9%
Exemestan	25 mg dagligen	151,76 kr	8,1%
Letrozol	2,5 mg dagligen	30,52 kr	37,5%
Tamoxifen	20 mg dagligen	56 kr	32,5%

* En cykel = 28 dagar

TLV:s diskussion

TLV är enigt med företaget om att det är rimligt att tillämpa en relativ dosintensitet om 100 procent då Verzenios har så kallad flat pricing. Detta innebär att behandlingens kostnad för läkemedlet blir densamma även om patienterna erhåller en lägre dos än den som rekommenderas i produktresumén.

Enligt TLV:s kliniska expert beror valet av ET på patientens menopausala status. TLV:s kliniska expert uppskattar att pre-menopausala kvinnor i 90 procent av fallen erhåller behandling med tamoxifen medan post-menopausala kvinnor främst erhåller behandling med aromatashämmare under de första två åren (under behandling med Verzenios). TLV:s kliniska expert anser även att patienter med lymfkörtelmetastatisk sjukdom (alla patienter i MonarchE-studien) ska rekommenderas förlängd behandling med ET (sju till 10 år).

Då samtliga endokrina behandlingar som inkluderas i företagets analys har en mycket låg behandlingens kostnad har en justering av dessa parametrar en mycket liten inverkan på kostnaden per QALY. Detta illustreras i en känslighetsanalys.

Behandlingsduration

Behandlingsduration i företagens analys baseras på TTD-kurvor. TTD är en förkortning för *time to treatment discontinuation*, vilket betyder tid till avslut av behandling. TTD-kurvorna är baserade på TTD-data från MonarchE-studien där patienter avbröt behandling på grund av att stoppregeln nåddes (se avsnitt 3.2.1 ovan), toxicitet eller återfall.

Eftersom olika stoppregler tillämpas för Verzenios och ET har företaget valt att modellera behandlingsduration för Verzenios respektive ET i Verzenios-armen separat. För Verzenios används KM-data från MonarchE fram till 24 månader då samtliga patienter har avbrutit behandling. ET modelleras med en Weibullfördelning i båda behandlingsarmarna. Valet av extrapoleringsfördelning för TTD har en mycket liten inverkan på kostnaden per QALY.

3.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Företagets modell inkluderar kostnader för två årliga besök hos onkolog (totalt fyra besök under behandlingsperioden med Verzenios). I övrigt antas patienter som är återfallsfria inte bidra till några vårdkostnader i företagens modell.

Företaget antar att samtliga patienter som drabbas av icke-metastaserade återfall genomgår ett första besök hos läkare. Patienter som diagnostiseras med annan cancer antas därefter lämna modellen. Företaget antar att samtliga patienter som drabbas av lokoregionala och kontralaterala återfall även genomgår skiktröntgen medan 22,3 respektive 67 procent genomgår masektomi och bröstbevarande operation. Då majoriteten av vårdkostnaderna i det icke-metastaserade tillståndet är engångskostnader står dessa för en mycket liten andel av de totala kostnaderna i företagens analys.

För patienter som befinner sig i hälsostadiet remission antar företaget att samtliga patienter i genomsnitt gör ett besök hos läkare vartannat år. I det metastaserade hälsotillståndet inkluderar företaget bland annat vårdkostnader för skiktröntgen, magnetröntgen, positronemissionstomografi, besök hos läkare och vård på sjukhus.

Andelen patienter som nyttjar respektive vårdtyp antas vara densamma i båda behandlingsarmarna. Enhetskostnader för vårdbesök har företaget främst hämtat från Södra sjukvårdsregionens prislista från 2021.

TLV:s diskussion

Enligt TLV:s kliniska expert är det ännu osäkert hur patienter som erhåller adjuvant behandling med Verzenios kommer att följas upp. Experten tror att uppföljningen kommer att likna den vid spridd bröstcancer och att det därför är sannolikt med minst två besök hos onkolog per år samt kontakt med sjuksköterska en gång varannan vecka de första två månaderna och därefter en gång per månad. Vid dessa besök tillkommer kostnad för blodprov.

TLV:s bedömning: I TLV:s grundscenario antas behandling med Verzenios medföra vårdkostnader motsvarande fyra besök hos onkolog och 26 besök hos sjuksköterska. Enhetskostnaden för dessa besök uppgår enligt Södra sjukvårdsregionens prislista från 2021 till 1707 respektive 1023 kronor (kod BLÄK01Å respektive BSVB01). TLV:s antagande är möjligen konservativt då TLV:s kliniska expert framhåller att det ännu är osäkert hur patienter som erhåller adjuvant behandling med Verzenios kommer att följas upp. Antaganden justeras i en känslighetsanalys.

Efterföljande behandling

Icke-metastaserat hälsotillstånd

Vid icke-metastaserade återfall antar företaget att patienter erhåller behandling med ET under 12 månader och applicerar samma behandlingsskostnad per cykel som i hälsostadiet IDFS.

Metastaserat hälsotillstånd

Företagets antagande om första linjens behandling vid ett metastaserat återfall redovisas i tabell 9 nedan. Andelen patienter på respektive behandling används för att beräkna det fasta antalet tilldelade levnadsår i det metastaserade tillståndet i respektive behandlingsarm (se avsnitt 3.1.1). Patienter som erhållit behandling med CDK4/6-hämmare i hälsostadiet IDFS antas inte erhålla efterföljande behandling med dessa läkemedel.

Tabell 9. Efterföljande behandling i det metastaserade hälsotillståndet (1:a linjen)

Behandling	Verzenios + ET	ET	Kostnad per patient och cykel*
ET-resistenta			
CDK4&6 + Fulvestrant	0%	15%	23 269,51 kr
Exemestan + Everolimus	31%	26%	33 071,64 kr
Fulvestrant	32%	27%	1 533,30 kr
Kapicitabin	7%	6%	700,92 kr
Exemestan	30%	26%	151,83 kr
ET-känsliga			
CDK4&6 + Anastrozol + Letrozol	0%	61%	21 767,86 kr
Anastrozol + Letrozol	76%	29%	57,49 kr
Tamoxifen	19%	7%	56,13 kr
Fulvestrant	5%	2%	1 533,30 kr

* En cykel = 28 dagar

Företaget inkluderar ytterligare kostnader för behandling av patienter som progredierat i det metastaserade hälsotillståndet. Dessa kostnader baseras främst på Monarch 2- och 3-studierna.

TLV:s diskussion

Icke-metastaserat hälsotillstånd

Enligt TLV:s kliniska expert kan patienter med icke-metastaserade återfall även bli aktuella för behandling med cytostatika. ET kan ges under fem år eller längre. Då behandlingsskostnaden för ET är mycket låg har en justering av denna parameter en mycket liten påverkan på kostnaden per QALY. Behandlingskostnaderna för ET justeras i en känslighetsanalys för att illustrera detta. Även behandlingsskostnaden för cytostatika är mycket låg och har därför sannolikt en mycket liten påverkan på kostnaden per QALY.

Metastaserat hälsotillstånd

TLV:s kliniska expert anser att företaget har underskattat andelen ET-resistenta patienter som erhåller behandling med CDK4/6-hämmare i kombination med fulvestrant vid metastaserat återfall efter enbart ET som adjuvant behandling. I TLV:s grundscenario justeras andelen patienter som erhåller behandling med CDK4/6-hämmare därför upp till 25 procent. Vidare bedömer TLV:s kliniska expert att företaget har underskattat andelen patienter som erhåller cytostatika (i båda armarna). I TLV:s grundscenario justeras andelen patienter som erhåller behandling med cytostatika upp för att andelarna ska summera till 100 procent.

TLV:s kliniska expert anser att de allra flesta ET-känsliga patienter som endast erhållit ET-behandling får efterföljande behandling innefattande CDK4/6-hämmare. Enligt TLV:s kliniska expert kan behandling med CDK4/6-hämmare även vara aktuellt efter behandling med Verzenios hos ET-känsliga patienter. Experten poängterar dock att det saknas evidens för behandling med CDK4/6-hämmare efter recidiv vid tidigare adjuvant behandling med Verzenios. I TLV:s grundscenario justeras andelen patienter som erhåller behandling med

CDK4/6-hämmare upp till 50 och 81 procent i Verzenios- respektive kontrollarmen. Andelen patienter som erhåller ET i monoterapi har därefter justerats ned för att andelarna ska summera till 100 procent.

Då behandlingstkostnaden för CDK4/6-hämmare är betydligt högre än kostnaderna för övriga efterföljande behandlingar är det justeringarna av dessa läkemedel (för ET-känsliga patienter) som främst har en inverkan på kostnaden per QALY.

Enligt TLV:s kliniska expert är Piqray i kombination med fulvestrant ett behandlingsalternativ för ET-resistenta och ET-känsliga patienter. Läkemedlet inkluderas inte i företagens modell men då Piqray kan bli aktuellt i lika stor utsträckning i båda behandlingsarmarna bedöms detta ha en begränsad påverkan på kostnaden per QALY.

Everolimus ingår i periodens vara-systemet. TLV utgår från ett genomsnittligt försäljningspris för den produkt som är periodens vara i utbytesgruppen med lägst enhetskostnad de tre senaste månaderna (november-oktober-september). Det genomsnittliga priset för de tre senaste månaderna är 9 076,58 kronor för en förpackning med 30 tabletter om 10 mg.

Administreringskostnader

Företagens modell inkluderar inga administreringskostnader i hälsostadiet IDFS, då både Verzenios och samtliga behandlingar som ingår i ET ges oralt. I hälsostadiet metastaserat återfall inkluderas dock administreringskostnader för den kemoterapi som företaget antar att patienterna erhåller. Företaget tillämpar en kostnad om 6 278 respektive 2 995 kronor för intravenös respektive subkutan administrering.

TLV:s bedömning: TLV tillämpar administreringskostnader från Södra sjukvårdsregionens prislista 2022.

3.2.3 Övriga direkta kostnader

Företagens modell inkluderar även kostnader för biverkningar samt sjukhusvård kopplade till dessa i båda behandlingsarmarna. Dessa kostnader antas vara högre i Verzenios-armen men står för en liten andel av de totala kostnaderna i modellen.

Företaget antar en engångskostnad om 9 041 kronor för vård i livets slutskede för samtliga patienter som avlider i modellen, oavsett behandling. Kostnaden är hämtad från Södra sjukvårdsregionens prislista från 2021.

3.2.4 Indirekta kostnader

Indirekta kostnader är inte inkluderade i företagens grundscenario.

4 Resultat

4.1 Företagets grundscenario

Antaganden i företagets grundscenario

- Genomsnittsålder vid behandlingsstart uppgår till 52 år.
- Effektfördel för Verzenios-armen, med avseende på återfallsrisk, under 27,5 år.
- Behandling med Verzenios antas medföra vårdkostnader motsvarande fyra besök hos onkolog.
- Inga patienter i Verzenios-armen antas erhålla behandling med CDK4/6-hämmare i det metastaserade hälsotillståndet.

4.1.1 Resultat i företagets grundscenario

Tabell 10. Företagets grundscenario

	Verzenios + ET	ET	Skillnad
Läkemedelskostnader	457 393 kr	2 418 kr	454 975 kr
Administreringskostnader	0 kr	0 kr	0 kr
Övriga sjukvårdskostnader	163 552 kr	273 002 kr	-109 450 kr
Totala kostnader	620 945 kr	275 420 kr	345 525 kr
Totala levnadsår (odiskonterade)	24,92	22,25	2,67
Kvalitetsjusterade levnadsår	11,44	10,37	1,07
Kostnad per vunnet levnadsår	251 637 kr		
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	324 242 kr		

4.1.2 Företagets känslighetsanalyser

Tabell 11. Företagets känslighetsanalyser

Parameter	Grundscenario	Känslighetsanalys	Kostnad per QALY
Grundscenario			324 242 kr
Diskontering	3%	0%	88 652 kr
		6%	587 166 kr
Extrapolering av IDFS	Log-logistisk	Weibull	275 049 kr
Extrapolering av OS	Exponential	Log-normal	324 223 kr
Stoppregel för ET	5 år	7 år	324 230 kr
Tariff för nyttovikter	Brittiska tariffen	Svenska tariffen	288 442 kr

4.2 TLV:s grundscenari

4.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenari

- Genomsnittsålder vid behandlingsstart uppgår till 58 år.
- Effektfördel för Verzenios-armen, med avseende på återfallsrisk, under åtta år.
- Behandling med Verzenios antas medföra vårdkostnader motsvarande fyra besök hos onkolog och 26 besök hos sjuksköterska.
- ET-känsliga patienter i Verzenios-armen antas erhålla behandling med CDK4/6-hämmare i det metastaserade hälsotillståndet.

Tabell 12. TLV:s grundscenari

	Verzenios + ET	ET	Skillnad
Läkemedelskostnader	457 393 kr	2 418 kr	454 975 kr
Administreringskostnader	0 kr	0 kr	0 kr
Övriga sjukvårdskostnader	270 223 kr	299 337 kr	-29 114 kr
Totala kostnader	727 616 kr	301 755 kr	425 861 kr
Totala levnadsår (odiskonterade)	22,90	21,30	1,60
Kvalitetsjusterade levnadsår	10,82	10,12	0,70
Kostnad per vunnet levnadsår	471 347 kr		
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	612 192 kr		

4.2.2 TLV:s känslighetsanalyser

Tabell 13. TLV:s känslighetsanalyser

Parameter	Grundscenari	Känslighetsanalys	Kostnad per QALY
Grundscenari			612 192 kr
Genomsnittsålder vid behandlingsstart	58 år	60 år 62 år	623 248 kr 635 663 kr
Diskontering	3%	0% 5%	319 661 kr 824 706 kr
Tidshorisont	49 år	40 år 30 år	622 393 kr 683 642 kr
Extrapolering av IDFS	Log-logistisk	Weibull Log-normal	636 414 kr 721 820 kr
Relativ effekt, IDFS	Effektfördel börjar avta efter 5 år, HR=1 efter 8 år.	HR=1 efter 6 år Effektfördel börjar avta efter 5 år, HR=1 efter 10 år.	638 941 kr 566 605 kr
Extrapolering av OS (utan fjärrmetastaser)	Exponential	Weibull Gompertz Log-normal Log-logistisk	612 192 kr 612 192 kr 612 188 kr 612 192 kr
Andel patienter som drabbas av icke metastaserade resp. metastaserade återfall	29 och 26 % resp. 71 och 74 % (företagets grundscenari)	26% respektive 74% i båda behandlingsarmarna	664 986 kr
Remission --> 1L mBC risk	Företagets grundscenari (0,00757)	Remission --> 1L mBC risk halverad Remission --> 1L mBC risk dubblerad	614 756 kr 612 535 kr

Behandling vid metastaserade återfall	Justering av företagets antaganden i enlighet med skattningar av klinisk expert	Behandling i Verzenios-armen motsvarar den i kontrollarmen för ET-känsliga <i>respektive</i> ET-resistenta patienter (=högre andel CDK4/6-hämmare)	710 583 kr
Nyttovikter	Företagets grundscenario	+ 5% i det metastaserade tillståndet	615 742 kr
		ET-känsliga patienter har samma nyttovikt som ET-resistenta patienter	612 743 kr
Andelar på resp. ET i IDFS	Företagets grundscenario	100% tamoxifen	612 185 kr
		100% aromatashämmare	612 208 kr
Stoppregel för ET i IDFS	60 månader (5 år)	84 månader (7 år)	612 173 kr
		120 månader (10 år)	612 154 kr
Kostnader för ET-behandling i det icke-metastaserade tillståndet	12 månader (1 år)	24 månader (2 år)	612 197 kr
		60 månader (5 år)	612 211 kr
Behandlingsspecifika vårdkostnader kopplade till Verzenios	4 besök hos onkolog och 26 besök hos sjuksköterska	4 besök hos onkolog och 10 besök hos sjuksköterska	592 503 kr

4.2.3 Samlad bedömning av resultaten

TLV bedömer att det råder osäkerheter kring företagets antaganden om hur länge Verzenios effektfördel (IDFS) kvarstår över tid samt vilken behandling patienterna får vid metastaserade återfall. I TLV:s grundscenario justeras dessa antaganden och kostnaden per QALY uppgår då till cirka 600 000 kronor vid jämförelse mot endast endokrin behandling. För att undersöka osäkerheterna kopplade till antaganden i analysen har TLV genomfört känslighetsanalyser. Dessa indikerar att kostnaden per QALY ligger på en nivå som TLV bedömer som rimlig för behandling av tillstånd med hög svårighetsgrad.

4.3 Budgetpåverkan

Företaget har uppskattat att cirka [-] procent av patienterna med HR-positiv och HER2-negativ sjukdom är så kallade högriskpatienter. Uppskattat patientantal uppgår till cirka [-] patienter per år. Enligt TLV:s expert är företagets uppskattning av andelen patienter utifrån riskgruppering (lymfkörtelmetastasering, T-status, grad) ganska så rimlig. TLV:s expert lyfter dock att en viss andel, uppskattningsvis 10–15 procent av högriskpatienter, kommer anses för sköra, utifrån ålder och samsjuklighet, för att få Verzenios som tilläggsbehandling.

5 Subvention och prisnivåer i andra länder

5.1 Utvärderingar från myndigheter i andra länder

NICE, den engelska HTA-myndigheten, har utfärdat en positiv rekommendation för Verzenios vid adjuvant behandling av bröstcancer. NICE framhåller att studiedata från MonarchE visar att tilläggsbehandling med Verzenios förlänger återfallsfri överlevnad jämfört med endast endokrin behandling. Samtidigt är Verzenios behandlingseffekt på återfallsfri överlevnad över tid osäker då uppföljningstiden i studien är begränsad. Detta medför att den exakta kostnaden per QALY är osäker. Det är däremot liten osäkerhet i att kostnaden per QALY ligger på en nivå som NICE normalt accepterar [27].

SMC, den skotska HTA-myndigheten, utreder för närvarande kostnadseffektiviteten av Verzenios vid adjuvant behandling av bröstcancer. Rekommendationen förväntas publiceras den 12 december 2022 [28].

5.2 Företagets uppgifter om subvention och priser in andra länder

Av TLV:s instruktion (2007:1206) framgår att myndigheten ska jämföra prisnivån i Sverige med prisnivån i andra länder för relevanta produkter på läkemedelsområdet. Detta är en del av TLV:s bakgrundsanalyser och avser den internationella marknaden för aktuell produkt. Information om eller jämförelser med andra länders priser är inte ett beslutskriterium för TLV utan syftar till att fördjupa förståelsen för marknaden och stödja arbetet med att säkerställa fortsatt god tillgång till läkemedel inom förmånerna. Inom ramen för bakgrundsanalysen är information om bl. a. pris, försäljningsvolym och subventionsstatus i andra jämförbara länder värdefull.

Vi har bitt företaget att lämna tillgänglig information om senast aktuella priser, godkända indikationer, försäljningsvolym, samt subventionsstatus för deras produkt i jämförbara länder.

Nedan, i tabell 14, följer de uppgifter företaget lämnat in.

Tabell 14. Priser i andra länder

Tabellen sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

6 Regler och praxis

6.1 Den etiska plattformen

TLV:s bedömningar utgår från en etisk plattform med tre grundläggande principer: *människovärdesprincipen* - att vården ska respektera alla människors lika värde, *behovs- och solidaritetsprincipen* - att de som har de största medicinska behoven ska ha mer av vårdens resurser än andra patientgrupper samt *kostnadseffektivitetsprincipen* - att kostnaderna för att använda ett läkemedel ska vara rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter.

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

6.2 Författningstext m.m.

Grunder för den etiska plattformen framgår av 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Denna paragraf och andra aktuella bestämmelser framgår av bilaga 1.

7 Sammanvägning

Bröstcancer är den vanligaste cancersjukdomen bland kvinnor och motsvarar ungefär 30 procent av samtliga cancerfall hos kvinnor. Observerad 5 års-överlevnad för anmälda fall av invasiv bröstcancer i nationellt kvalitetsregister för bröstcancer 2016 var 84 procent. Överlevnaden är starkt kopplad till stadium av sjukdom vid diagnos. Patienter diagnostiserade med HR-positiv och HER2-negativ bröstcancer i tidigt stadium behandlas vanligtvis med kurativ avsikt. Emellertid sker återfall och vid HR-positiv bröstcancer behöver risken för återfall beaktas under lång tid (10–20 år).

Verzenios, där aktiv substans är abemaciclib, är en hämmare av cyklinberoende kinas (CDK) 4 och 6. CDK4/6 har en roll i regleringen av hur celler växer och delar sig. Bindningen av abemaciclib till CDK4/6 leder hämning av cellcykeln och antalet cancerceller minskar.

Verzenios ingår sedan tidigare i förmånerna med generell subvention och används i kombination med en aromatashämmare eller fulvestrant för att behandla HR-positiv, HER2-negativ bröstcancer som är långt framskriden eller har metastaserat. Sedan april 2022 är Verzenios, i kombination med endokrin behandling, även godkänt som adjuvant behandling vid HR-positiv, HER2-negativ, lymfkörtelpositiv bröstcancer i tidigt stadium med hög risk för återfall. Användningen av Verzenios vid behandling av bröstcancer i tidigt stadium innebär behandling av en patientgrupp som avviker från den patientgrupp som omfattats av den terapeutiska indikation som tidigare prövats av TLV. TLV startade den 31 maj 2022 en omprövning av Verzenios i syfte att utreda huruvida förutsättningarna i 15 § förmånslagen är uppfyllda även vid behandling av bröstcancer i tidigt stadium.

TLV bedömer svårighetsgrad för den utvärderade patientgruppen som hög då adjuvant cancerbehandling syftar till att förhindra uppkomsten av återfall av cancer samt att majoriteten av patienterna inte kommer att återfalla i sjukdomen med dagens standardbehandling. Det föreligger dock fortfarande en påtaglig risk att drabbas av återfall, oftast i form av fjärrmetastaser. Återfall i metastaserad cancer saknar bot och ger en kraftigt försämrad livskvalitet samt leder till förtida död.

TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till postoperativ behandling med Verzenios som tillägg till endokrin behandling är enbart endokrin behandling. Bedömningen baseras på nationella behandlingsriktlinjer för bröstcancer.

Effekt och säkerhet av abemaciclib vid adjuvant behandling av lymfkörtelpositiv bröstcancer i tidigt stadium undersöks i en pågående randomiserad öppen fas-III studie (RCT), där kontrollarmen utgörs av relevant jämförelsealternativ. I RCT jämförs två års behandling med abemaciclib, som tillägg till endokrin behandling, med endokrin behandling i monoterapi. Abemaciclib i kombination med endokrin behandling visar en statistiskt signifikant effektfördel avseende primärt effektmått i studien, invasiv sjukdomsfri överlevnad (IDFS), HR= 0,65 (95% KI: 0,57, 0,75) jämfört med enbart endokrin behandling. TLV bedömer att evidens för en kliniskt relevant behandlingseffekt är relativt god då resultatet bygger på en RCT med relevant jämförelsealternativ som komparator. För patienter med lymfkörtelpositiv bröstcancer i tidigt stadium med hög risk för återfall kan således behandling med abemaciclib, som tillägg till endokrin behandling, antas ha bättre effekt jämfört med inget tillägg till standardbehandling.

Vid beaktande av observerat återfallsmönster vid HR-positiv bröstcancer är en maximal uppföljningstid på närmare fem år fortfarande kort. Data över totalöverlevnad är omogna. Långtidseffekten av adjuvant behandling med abemaciclib bedöms därför vara osäker.

Företagets hälsoekonomiska underlag består av en hälsoekonomisk modell där Verzenios i kombination med endokrin behandling jämförs med endast endokrin behandling. Patienter som behandlas med Verzenios antas ha en lägre risk för att återfalla i sjukdom under 27,5 år i företagets modell. Patienter som har behandlats med Verzenios antas inte få behandling med CDK4/6-hämmare vid metastaserade återfall. Företaget uppskattar kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) vid denna jämförelse till cirka 325 000 kronor.

TLV bedömer att det råder osäkerheter kring företagets antaganden om hur länge Verzenios effektfördel (IDFS) kvarstår över tid samt vilken behandling patienterna får vid metastaserade återfall. I TLV:s grundscenario justeras dessa antaganden och kostnaden per QALY uppgår då till cirka 600 000 kronor vid jämförelse mot endast endokrin behandling. För att undersöka osäkerheterna kopplade till antaganden i analysen har TLV genomfört känslighetsanalyser. Dessa indikerar att kostnaden per QALY ligger på en nivå som TLV bedömer som rimlig för behandling av tillstånd med hög svårighetsgrad.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Verzenios ska fortsätta att ingå i läkemedelsförmånerna med oförändrad subventionsstatus (generell subvention) och till oförändrat pris.

8 Referenser

- [1] Regionala cancercentrum i samverkan, Nationellt vårdprogram bröstcancer 2022-08-23, version 4.2.
- [2] Regionalt cancercentrum, Stockholm-Gotland , Nationellt kvalitetsregister för bröstcancer (NKBC) interaktiv rapport [Online] Available: <https://statistik.incanet.se/brostcancer/>
- [3] Kvalitetsdokument för bröstpatologi, Bilaga till Nationellt vårdprogram för Bröstcancer. 2022-02-17 Version: 4.
- [4] M. Colleoni *et al.*, "Annual Hazard Rates of Recurrence for Breast Cancer During 24 Years of Follow-Up: Results From the International Breast Cancer Study Group Trials I to V," *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, vol. 34, no. 9, pp. 927-35, Mar 20 2016, doi: 10.1200/JCO.2015.62.3504.
- [5] H. Pan *et al.*, "20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years," (in eng), *The New England journal of medicine*, vol. 377, no. 19, pp. 1836-1846, Nov 9 2017, doi: 10.1056/NEJMoa1701830.
- [6] EMA, "Verzenios: EPAR - Produktresumé 21/04/2022."
- [7] FASS, "Verzenios - FASS Vårdpersonal," 2022.
- [8] EBCTCG, "Aromatase inhibitors versus tamoxifen in premenopausal women with oestrogen receptor-positive early-stage breast cancer treated with ovarian suppression: a patient-level meta-analysis of 7030 women from four randomised trials," *The Lancet. Oncology*, vol. 23, no. 3, pp. 382-392, Mar 2022, doi: 10.1016/S1470-2045(21)00758-0.
- [9] S. R. D. Johnston *et al.*, "Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE)," *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, vol. 38, no. 34, pp. 3987-3998, Dec 1 2020, doi: 10.1200/JCO.20.02514.
- [10] M. Toi *et al.*, "Adjuvant Abemaciclib Combined with Endocrine Therapy: Efficacy Results in monarchE Cohort 1," *Oncologist*, Nov 7 2022, doi: 10.1093/oncolo/oyac234.
- [11] S. M. Tolaney *et al.*, "Updated Standardized Definitions for Efficacy End Points (STEEP) in Adjuvant Breast Cancer Clinical Trials: STEEP Version 2.0," *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, vol. 39, no. 24, pp. 2720-2731, Aug 20 2021, doi: 10.1200/JCO.20.03613.
- [12] EMA, "Verzenios-H-C-004302-II-0013: EPAR - Assesment report -Variation," 2022.
- [13] G. W. Sledge, Jr. *et al.*, "MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy," *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, vol. 35, no. 25, pp. 2875-2884, Sep 1 2017, doi: 10.1200/JCO.2017.73.7585.
- [14] G. W. Sledge, Jr. *et al.*, "The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial," *JAMA oncology*, vol. 6, no. 1, pp. 116-124, Jan 1 2020, doi: 10.1001/jamaoncol.2019.4782.
- [15] M. P. Goetz *et al.*, "MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer," *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, vol. 35, no. 32, pp. 3638-3646, Nov 10 2017, doi: 10.1200/JCO.2017.75.6155.
- [16] S. Johnston *et al.*, "MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer," (in eng), *NPJ breast cancer*, vol. 5, p. 5, 2019, doi: 10.1038/s41523-018-0097-z.

- [17] e. a. Goetz M, "MONARCH 3: Interim overall survival results of abemaciclib plus a nonsteroidal aromatase inhibitor in patients with HR+, HER2- advanced breast cancer. ," presented at the ESMO Congress 2022, LBA15. .
- [18] S. N. Hamilton, S. Tyldesley, D. Li, R. Olson, and M. McBride, "Second malignancies after adjuvant radiation therapy for early stage breast cancer: is there increased risk with addition of regional radiation to local radiation?," *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 91, no. 5, pp. 977-85, Apr 1 2015, doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.12.051.
- [19] J. Cuzick *et al.*, "Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial," *The Lancet. Oncology*, vol. 11, no. 12, pp. 1135-41, Dec 2010, doi: 10.1016/S1470-2045(10)70257-6.
- [20] EBCTCG, "Trastuzumab for early-stage, HER2-positive breast cancer: a meta-analysis of 13 864 women in seven randomised trials," *The Lancet. Oncology*, vol. 22, no. 8, pp. 1139-1150, Aug 2021, doi: 10.1016/S1470-2045(21)00288-6.
- [21] NICE, "Technology appraisal guidance [TA612] Neratinib for extended adjuvant treatment of hormone receptor-positive, HER2-positive early stage breast cancer after adjuvant trastuzumab," 2019.
- [22] NICE, "Technology appraisal guidance [TA632] Trastuzumab emtansine for adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer," 2020.
- [23] M. Lidgren, N. Wilking, B. Jonsson, and C. Rehnberg, "Health related quality of life in different states of breast cancer," *Qual Life Res*, vol. 16, no. 6, pp. 1073-81, Aug 2007, doi: 10.1007/s11136-007-9202-8.
- [24] NICE, "Technology appraisal guidance [TA725] Abemaciclib with fulvestrant for treating hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer after endocrine therapy," 2021.
- [25] NICE, "Technology appraisal guidance [TA563] Abemaciclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor-positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer," 2019.
- [26] R. Ara and J. E. Brazier, "Using health state utility values from the general population to approximate baselines in decision analytic models when condition-specific data are not available," *Value Health*, vol. 14, no. 4, pp. 539-45, Jun 2011, doi: 10.1016/j.jval.2010.10.029.
- [27] NICE, "Technology appraisal guidance [TA810] Abemaciclib with endocrine therapy for adjuvant treatment of hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive early breast cancer at high risk of recurrence," 2022. [Online]. Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta810/chapter/1-Recommendations>.
- [28] SMC, "SMC2494 abemaciclib (Verzenios)," 2022. [Online]. Available: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/abemaciclib-verzenios-full-smc2494/>.

Bilagor

Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.

8 § Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna enligt denna lag. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

10 § Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket får på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

11 § Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller en annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

15 § Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning

1. att kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 2 § hälso- och sjukvårdslagen (1982:763), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. att det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 444 läkemedelslagen (1992:859) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

16 § Om Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket så beslutar med tillämpning av de i 15 § angivna villkoren, ska ett sådant läkemedel som godkänts enligt 5 § första stycket andra meningen läkemedelslagen (1992:859) eller omfattas av tillstånd enligt tredje stycket i samma paragraf ingå i läkemedelsförmånerna utan hinder av att inköpspris och försäljningspris inte har fastställts för läkemedlet.

Bilaga 2 - Förpackningar

Produkt	Form	Styrka	Förp.strl.	Varunr.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Verzenios	Filmdragerade tabletter	50 mg	Blister, 56 tabletter	047163	21 264,67	21 736,21
Verzenios	Filmdragerade tabletter	150 mg	Blister, 28 x 1 (endos) tabletter	027056	10 632,34	10 891,24
Verzenios	Filmdragerade tabletter	50 mg	Blister, 28 tabletter	082977	10 632,34	10 891,24
Verzenios	Filmdragerade tabletter	100 mg	Blister, 28 tabletter	492851	10 632,34	10 891,24
Verzenios	Filmdragerade tabletter	150 mg	Blister, 56 tabletter	099402	21 264,67	21 736,21
Verzenios	Filmdragerade tabletter	50 mg	Blister, 28 x 1 (endos) tabletter	529706	10 632,34	10 891,24
Verzenios	Filmdragerade tabletter	150 mg	Blister, 168 tabletter	506636	63 794,01	64 840,26
Verzenios	Filmdragerade tabletter	100 mg	Blister, 56 tabletter	165790	21 264,67	21 736,21
Verzenios	Filmdragerade tabletter	150 mg	Blister, 28 tabletter	375994	10 632,34	10 891,24
Verzenios	Filmdragerade tabletter	100 mg	Blister, 28 x 1 (endos) tabletter	492021	10 632,34	10 891,24
Verzenios	Filmdragerade tabletter	100 mg	Blister, 168 tabletter	503937	63 794,01	64 840,26