

Hurtig metodevurdering

Ibrance (palbociklib) til behandling av HR+/HER2 negativ lokalavansert/ metastatisk brystkreft

- Del 1: i kombinasjon med en aromatasehemmer
- Del 2: i kombinasjon med fulvestrant hos kvinner som tidligere har fått endokrinbehandling

Vurdering av innsendt dokumentasjon

22-02-2018

Statens legemiddelverk

FORORD

Implementering av Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i det nye systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til etablering og implementering av det nye systemet. Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen utarbeidet av MT-innehaver, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet.

Legemiddelverket vurderer relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no).

OPPSUMMERING

Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet palbociklib (Ibrance). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av Ibrance i henhold til bestilling ID2017_048:

Palbociklib (Ibrance) til behandling av HR+/HER2- avansert/metastatisk brystkreft. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Pfizer.

Palbociklib og ribosiklib (Kisqali) ble parallelt metodevurdert når det gjelder bruken i kombinasjon med aromatasehemmer men ikke i kombinasjon med fulvestrant siden ribosiklib ikke har denne indikasjonen.

Del 1 har fokus på metodevurderingen av Ibrance for behandling av HR+/HER2- avansert/metastatisk brystkreft i kombinasjon med en aromatasehemmer.

Del 2 har fokus på metodevurdering av Ibrance av HR+/HER2- avansert/metastatisk brystkreft i kombinasjon med fulvestrant hos kvinner som tidligere har fått endokrinbehandling.

Det er slik at Ibrance har spesifisert i indikasjonsordlyden at den kan brukes i kombinasjon med LHRH agonist (goserelin) hos pre- og perimenopausale kvinner. Legemiddelverket mener at bruken av LHRH agonist hos pre- og perimenopausale kvinner vil være lik uansett om det behandles med Ibrance eller Kisqali. Dette basert på goserelins indikasjon, tilbakemelding fra spesialistene og at kombinasjonen av en aromatasehemmer og LHRH agonist er en etablert førstelinje behandling hos pre menopausale pasienter i henhold til nasjonale og internasjonale retningslinjer. (1-4)

Bakgrunn

Ibrance er et legemiddel til behandling av lokalavansert/ metastatisk brystkreft. Den generelle kliniske effekten ved behandling med Ibrance er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 350 pasienter med metastatisk brystkreft som er aktuelle for behandling med Ibrance hvert år i Norge. Noen flere pasienter med lokal avansert brystkreft (ikke egnet for kirurgi eller strålebehandling) vil også kunne være aktuelle for behandling med palbociklib. Etter input fra kliniker utgjør lokalavansert cirka 10% av brystkreft tilfellene. Pasientandel som ikke er egnet for kirurgi eller strålebehandling er lavere enn 10%. Legemiddelverkets vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Pfizer.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Palbociklib i kombinasjon med aromatasehemmer (del 1)

Dokumentasjonsgrunnlaget for effekt og sikkerhet er basert på en randomisert fase III-studie (PALOMA-2) som inkluderte kvinner med hormonreseptor-positiv, HER2-negativ lokalavansert brystkreft som ikke var egnet for kirurgi eller strålebehandling i kurativt øyemed, eller hos kvinner med metastatisk brystkreft som ikke tidligere hadde fått systemisk behandling for avansert sykdom. Palbociklib i kombinasjon med letrozol ble sammenlignet med placebo og letrozol. Progresjonsfri overlevelse (PFS) var signifikant forbedret i palbociklib + letrozol armen. Median PFS for pasienter i palbociklib -armen var 24,8 måneder (95 % CI: 22,1, ikke estimerbar [NE]), og 14,5 måneder (95 % CI: 12,9, 17,1) for pasienter i placebo pluss

letrozol armen. Det var ingen statistisk signifikant forskjell i total overlevelse (OS) mellom gruppene. OS-data er fortsatt umodne.

Palbociklib i kombinasjon med fulvestrant (del 2)

Dokumentasjonsgrunnlaget for effekt og sikkerhet er basert på en randomisert fase III-studie (PALOMA-3), som inkluderte kvinner med HR-positiv, HER2-negativ lokalavansert brystkreft som ikke var egnet for kirurgi eller strålebehandling i kurativt øyemed, eller hos kvinner med metastatisk brystkreft, uavhengig av pasientenes menopausale status, der sykdommen hadde progrediert etter forutgående endokrin behandling i en (neo)adjuvant eller metastatisk situasjon. Palbociklib i kombinasjon med fulvestrant ble sammenlignet med placebo og fulvestrant. Progresjonsfri overlevelse (PFS) var signifikant forbedret i palbociklibarmen. Median PFS for pasienter i palbociklib -armen var 11,2 måneder (95% CI: 9,5, 12,9), og 4,6 måneder i fulvestrantarmen (95% CI: 3,5, 5,6).

Alvorlighet og helsetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har tidligere beregnet at metastatisk brystkreft for denne populasjonen behandlet med letrozol i gjennomsnitt har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 12-14 QALY (5).

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk Ibrance i kombinasjon med aromatasehemmer vil være ubetydelig, dersom det tas i bruk til tilsvarende eller lavere pris enn Kisqali.

Legemiddelverkets totalvurdering

Effekt og sikkerhet er antatt å være tilsvarende til dagens CDK4/6-hemmere behandling

Ibrance i kombinasjon med aromatasehemmer (del 1)

Legemiddelverket mener at palbociklib i kombinasjon med aromatasehemmer kan inngå i LIS-anbudet på samme vilkår som den andre CDK4/6-hemmer legemiddelet. Der er slik at tilbudt LIS pris for palbociklib er høyere enn tilbudt LIS pris for Kisqali. Med dagens LIS priser vil ikke palbociklib være en kostnadseffektiv behandling sammenlignet Kisqali i kombinasjon med en aromatasehemmer. Dette gjelder kun for metastatisk brystkreft.

Palbociklib i kombinasjon med fulvestrant (del 2)

Legemiddelverket kan ikke basert på innsendt dokumentasjon, godta en kostnadsminimeringstilnærming.

Legemiddelverket kan ikke finne med foreliggende dokumentasjon at palbociklib i kombinasjon med fulvestrant er en kostnadseffektivbehandling sammenlignet med everolimus i kombinasjon med eksemestan.

INNHALDSFORTEGNELSE

LOGG

Bestilling:	ID2017_048: palbociklib (Ibrance) til behandling av HR+/HER2 avansert/metastatisk brystkreft.
Forslagstiller:	Legemiddelverket
Legemiddelfirma:	Pfizer
Preparat:	Ibrance
Virkestoff:	Palbociklib
Indikasjon:	Behandling av hormonreseptorpositiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft i kombinasjon med en aromatasehemmer, eller i kombinasjon med fulvestrant hos kvinner som tidligere har fått endokrinbehandling. Hos pre- eller perimenopausale kvinner skal endokrinbehandling kombineres med en LHRH-agonist.
ATC-nr:	L01X E33
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	Dokumentasjon ble levert som refusjonssøknad før finansieringsansvaret ble overført til RHFene
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	13-01-2017
Klinikere kontaktet for første gang	23-11-2017 samt i forkant av dokumentasjonsmottakelse
LIS/HINAS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	Ikke kontaktet
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	27-04-2017
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	30-06-2017
Rapport ferdigstilt:	22-02-2018
Saksbehandlingstid:	401 dager hvorav 74 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma.
Saksutredere:	Ashkan Kourdalipour Pilar Martin Vivaldi
Kliniske eksperter:	Bjørn Naume Randi Margit Ruud Mathiesen
Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

ORDLISTE

HR+	Hormonreseptorpositiv
HER2	Human epidermal vekstfaktor reseptor 2
APT	Absolutt prognosetap
CBR	Clinical benefit response
CDK4/6-hemmere	Cyklinavhengige kinasene hemmere
CUA	Cost utility analyse
DOR	Duration of response
ER-positiv	Østrogenreseptorpositiv
HR	Hazard Ratio
KI	Konfidensintervall
LIS	Legemiddelinnkjøp samarbeid
NE	Ikke estimerbar
ORR	Objective responsrate
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PICO	Pasientpopulasjon – Intervensjon – Komparator – Utfallsmål
QALY	Kvalitetsjustert leveår

DEL 1 PALBOCICLIB (IBRANCE) TIL BEHANDLING AV HR+/HER2-AVANSERT/METASTATISK BRYSTKREFT I KOMBINASJON MED EN AROMATASEHEMMER

1 BAKGRUNN

Metodevurdering for palbociklib ble opprinnelig igangsatt etter søknad om refusjon fra Pfizer. Dette fordi på daværende tidspunkt var finansieringsansvaret for palbociklib under folketrygden. Under saksutredningen (den 1. mai 2017) ble finansieringsansvar overført til RHF-ene.

Pfizer leverte i første innsendelse en kostnadsminimeringsanalyse der everolimus (Afinitor) ble anvendt som komparator for hele indikasjonen. Pfizer la ikke til grunn noe justert indirektesammenlikning, men bare en antakelse om effektivitet mot everolimus.

Etter forespørsel fra Legemiddelverket ble analysen endret til en CUA mot letrozol (aromatasehemmer) fordi det er letrozol monoterapi som anses som relevant komparator i norsk klinisk praksis når det gjelder bruken av palbociklib i kombinasjon med en aromatasehemmer. Under saksutredning for palbociklib ble det også utredet et annet preparat med samme indikasjon og bruksområde (ribosiklib, Kisqali). Basert på utredningene har Legemiddelverket vurdert at det er rimelig å anse disse to legemidlene som like nok til å kunne sammenlignes og inkluderes i LIS anbudskonkurranse. Vurderingen av del 1- palbociklib i kombinasjon med en aromatasehemmer er derfor basert på en sammenlikning av palbociklib i kombinasjon med letrozol mot ribosiklib i kombinasjon med letrozol. Samtidig etterspurte Legemiddelverket dokumentasjon for del 2 dvs palbociklib i kombinasjon med fulvestrant mot everolimus for å kunne godta en kostnadsminimeringsanalyse.

1.1 PROBLEMSTILLING

Palbociklib er et nytt legemiddel til behandling av hormonreseptor (HR) positiv, human epidermal vekstfaktorreseptor 2 (HER2) negativ lokalt avansert eller metastatisk brystkreft:

- i kombinasjon med en aromatasehemmer
- i kombinasjon med fulvestrant hos kvinner som tidligere har fått endokrinbehandling

Hos pre- eller perimenopausale kvinner skal endokrin behandling kombineres med en LHRH (agonist luteiniserende hormonfrigivende hormon).

Den første del av metodevurderingen gjelder bruken av palbociklib i kombinasjon letrozol i hos kvinner med HR-positiv/HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft.

Den andre delen av metodevurderingen gjelder bruken av palbociklib i kombinasjon med fulvestrant.

1.2 LOKALAVANSERT/ METASTATISK BRYSTKREFT

Brystkreft er den hyppigste kreftformen hos kvinner og utgjør 22 % av alle krefttilfeller hos denne gruppen (1). De fleste som rammes er over 50 år, men også noen yngre kvinner og noen menn rammes. Sykdommen karakteriseres ved svært varierende forløp, fra raskt voksende tumorer med tidlig fjernmetastasering, til langsomt voksende tumorer som holder seg til brystkjertelen uten å metastasere. 25–30 % av tilfellene er aggressive (4). Det vanligste er at tumorceller invaderer lymfekar og metastaserer til perifere lymfeknuter, primært i armhulen. Det betegnes som lokalavansert brystkreft kun hvis det er stor svulst over 5 cm eller innvekst i hud/brystvegg (uavhengig av tumorstørrelse) eller ved mer omfattende spredning til armhule. 25% av pasientene har spredning til armhule. Kun cirka 10% av all brystkreft er lokalavansert eller har stadium 3. Metastatisk brystkreft på sin side innebærer at kreftcellene har spredd seg via blodbanen og ført til nye svulster/metastaser til andre organer. Kun en liten andel av totalpopulasjonen som blir diagnostisert med brystkreft har fjernspredning ved diagnosetidspunktet. Per i dag finnes ikke kurativ behandling mot metastatisk brystkreft.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket mener at palbociklib vil brukes i kombinasjon letrozol i førstelinjebehandling til behandling av postmenopausale kvinner med HR-positiv/HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft. Legemiddelverket har i metodevurdering av ribosiklib beregnet alvorlighetsgrad, representert med APT, til ca. 12-14 kvalitetsjusterte leveår (se rapport for Kisqali (5)). Legemiddelverket mener beregningen er overførbart til denne metodevurderingen.

1.4 BEHANDLING AV BRYSTKREFT

1.4.1 Behandling med palbociklib (6)

- Indikasjon

Palbociklib er indisert til behandling av HR positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft:

- i kombinasjon med en aromatasehemmer
- i kombinasjon med fulvestrant hos kvinner som tidligere har fått endokrinbehandling.

Hos pre- eller perimenopausale kvinner skal endokrin behandling kombineres med en LHRH-agonist.

- Virkningsmekanisme

Palbociklib er en sterkt selektiv, reversibel hemmer av de cyklinavhengige kinasene (CDK) 4 og 6. Cyklin D1 og CDK4/6 er nedstrøms for flere signalveier som fører til celleproliferasjon.

- Dosering

Den anbefalte dosen er 125 mg palbociklib én gang daglig i 21 påfølgende dager etterfulgt av 7 dager uten behandling. Dette utgjør en komplett syklus på 28 dager. Behandlingen med palbociklib bør fortsette så lenge pasienten har klinisk nytte av behandlingen, eller til det oppstår uakseptabel toksisitet.

Endring i doseringen av palbociklib er anbefalt basert på individuell sikkerhet og toleranse. Enkelte bivirkninger kan håndteres med midlertidige doseavbrudd/doseutsettelse og/eller dosereduksjoner, eller ved permanent seponering i henhold til dosereduksjonsskjemaene som vises i preparatets omtalen (6)

- Bivirkninger

De mest vanlige bivirkningene, uansett grad, som ble rapportert hos pasienter som fikk palbociklib i randomiserte kliniske studier var nøytropeni, infeksjoner, leukopeni, fatigue, kvalme, stomatitt, anemi, alopesi og diaré.

Dosereduksjoner eller dosejusteringer på grunn av bivirkninger forekom hos 34,4 % av pasientene som fikk palbociklib i randomiserte kliniske studier, uavhengig av administrert kombinasjon. Permanent seponering som følge av bivirkning forekom hos 4,1 % av pasientene som fikk palbociklib, uavhengig av kombinasjonen.

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det er utarbeidet nasjonale retningslinjer, sist oppdatert i 2017, for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft (7). Behandlingsretningslinjer for brystkreft er også beskrevet av Norsk bryst cancer gruppe (NBCG) (8).

Målet med systemisk behandling av metastatisk/avansert brystkreft er å hindre sykdomsprogresjon/reducere sykdomsutbredelsen, å lindre symptomer, og å forlenge overlevelsen. Handlingsprogrammet for avansert og metastatisk brystkreft er inndelt i to hovedområder; endokrin behandling og ikke-hormonell behandling. Denne metodevurderingen gjelder behandling av pasienter med endokrinfølsom metastatisk sykdom, og det er dette som beskrives videre.

Ved potensielt endokrinfølsom metastatisk sykdom, vil det primært være grunnlag for å velge endokrin behandling fremfor cytostatika. Selv om cytostatika gir en noe høyere responsrate, er det ikke vist noen overlevelsesgevinst ved å benytte dette først. Endokrin behandling gir dessuten mindre bivirkninger. Hos pasienter med rask sykdomsutvikling bør imidlertid cytostatika velges innledningsvis. Dette gjelder for eksempel pasienter med stor leveraffeksjon og pasienter med dyspne på grunn av lungecarcinomatose hvor sykdomsutviklingen ikke tillater å vente 6-8 uker på endokrin respons.

Tidligere var antiøstrogeten tamoxifen førstevalg i behandlingen av HR-positiv metastatisk sykdom, men etter introduksjonen av spesifikke aromatasehemmere, ble disse førstevalg hos postmenopausale kvinner uavhengig av om tamoxifen er benyttet adjuvant eller ikke. Anti-østrogeten fulvestrant kan være et sammenlignbart alternativ til aromatasehemmer.

Kombinasjonsbehandling med CDK4/6 hemmer (palbociklib og ribosiklib) og aromatasehemmer er et nytt behandlingsalternativ for denne pasientgruppen på linje med de øvrige behandlingsvalg. Palbociklib (Ibrance), er markedsført og tatt i bruk på individuell stønad i Norge. Finansieringen ble imidlertid overført til helseforetakene med virkning fra 01.05.2017.

Legemiddelverkets vurdering av relevant sammenligningsalternativ

I førstelinjebehandling av postmenopausale kvinner med HR-positiv, HER2-negativ avansert brystkreft er det ifølge norske retningslinjer i dag tre mulige behandlingalternativer. Aromatasehemmer som monoterapi (letrozol, anastrozol eller eksemestan), behandling med fulvestrant eller en kombinasjon av aromatasehemmer og CDK4/6 hemmer (palbociklib + letrozol).

Ut fra godkjent bruksområde for palbociklib og kliniske retningslinjer, vurderer Legemiddelverket at palbociklib ved innføring vil fortrenge aromatasehemmer som monoterapi eller kombinasjonen av ribosiklib og en aromatasehemmer.

I indikasjonsteksten til palbociklib gis det ingen føringer om hvilken aromatasehemmer som skal brukes i kombinasjonen. Dette begrunnes i EPAR (European Assessment report, utarbeidet av EMA under markedsføringstillatelse utredningen) med at det synes rimelig å ekstrapolere resultatene fra studiene hvor letrozol er brukt til de andre aromatasehemmerne på bakgrunn av tilsvarende virkningsmekanisme. Siden letrozol er benyttet i studien PALOMA2 tar Legemiddelverket utgangspunkt i letrozol i denne metodevurderingen. Letrozol (Femar, letrozol generika) har hatt forhåndsgodkjent refusjon i blåreseptordningen til behandling av avansert brystkreft, og er vurdert å være kostnadseffektiv behandling. Legemiddelverket mener derfor at relevant komparator for denne metodevurderingen er letrozol.

1.4.3 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at en relevant komparator for denne metodevurderingen er letrozol. Letrozol (Femar) fikk innvilget refusjon i 2006 for utvidet adjuvant behandling av hormonavhengig brystkreft i tidlig fase hos postmenopausale kvinner som har gjennomgått standard adjuvant behandling med tamoksifen i 5 år.

1.4.4 Behandling med letrozol

Letrozol har fått generisk konkurranse og virkestoffet finnes med forskjellige handelsnavn. Beskrivelse av behandling med letrozol tar utgangspunkt i preparatomtalen for Femar (9).

- Indikasjon:

Letrozol er indisert blant annet for førstelinjebehandling av hormonavhengig avansert brystkreft hos postmenopausale kvinner. For full indikasjon se preparatomtale for Femar (9).

- Virkningsmekanisme

Letrozol er en ikke-steroid aromatasehemmer. Den hemmer aromataseenzymet ved kompetitiv binding til hemdelen av aromatase cytokrom P450 og medfører dermed redusert østrogenbiosyntese i alt vev.

- Dosering

Anbefalt dose letrozol er 2,5 mg én gang daglig. Hos pasienter med avansert eller metastatisk brystkreft bør behandling fortsette til tumorprogresjon er vist.

- Bivirkninger

De hyppigst rapporterte bivirkningene i kliniske studier var hetetokter, hyperkolesterolemi, artralgi, fatigue, økt svette og kvalme. Opptil en tredjedel av pasientene som ble behandlet i en metastasesetting opplevde bivirkninger. De fleste bivirkningene oppsto i løpet av de første behandlingssukene.

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Pfizer har sendt inn studiene som lå til grunn for godkjenning av legemiddelet. Følgende studier er sendt inn:

- 1) Fase II studien PALOMA-1: 165 postmenopausale kvinner med ER+/HER2- avansert/metastatisk brystkreft randomisert 1:1 (open-label) for behandling med enten palbociklib i kombinasjon med letrozol eller letrozol monoterapi i førstelinjesetting.
- 2) Fase III studien PALOMA-2: 666 postmenopausale kvinner med HR-positiv, HER2-negativ lokalavansert brystkreft som ikke var egnet for kirurgi eller strålebehandling i kurativt øyemed, eller hos kvinner med metastatisk brystkreft som ikke tidligere hadde fått systemisk behandling for avansert sykdom ble randomisert 2:1 (dobbelblindet) for behandling med enten palbociklib i kombinasjon med letrozol eller letrozol i kombinasjon med placebo i førstelinjesetting.
- 3) Fase III studien PALOMA-3: Effekten av palbociklib i kombinasjon med fulvestrant versus fulvestrant pluss placebo ble evaluert i en internasjonal, randomisert, dobbeltblindet, parallellgruppe-multisenterstudie utført hos kvinner med HR-positiv, HER2-negativ – lokalavansert brystkreft som ikke var egnet for kirurgi eller strålebehandling i kurativt øyemed, eller hos kvinner med metastatisk brystkreft, uavhengig av pasientenes menopausale status, der sykdommen hadde progrediert etter forutgående endokrin behandling i en (neo)adjuvant eller metastatisk situasjon.
521 pasienter ble randomisert 2:1 (dobbelblindet) for behandling med enten palbociklib i kombinasjon med fulvestrant eller fulvestrant i kombinasjon med placebo etter tidligere hormonbehandling. PALOMA-3 inkluderte pre-, peri-, og post-menopausale pasienter mens PALOMA-2 inkluderte kun post-menopausale pasienter.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Legemiddelverket vurderer at følgende studier er relevante for denne delen av metodevurderingen.

- PALOMA 1
- PALOMA 2

Tabellen under viser detaljer i disse studiene:

Tabell 1: Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
PALOMA-1 (10) <i>Randomisert fase II studie</i>	Postmenopausale kvinner med ER+/HER2-avansert/metastatisk brystkreft N= 165	Randomisert 1:1 (open-label) for behandling med enten palbociklib i kombinasjon med letrozol eller letrozol monoterapi i førstelinjesetting.	Letrozol	PFS	OS Livskvalitet (QoL)
PALOMA 2 (11) <i>Randomisert fase III studie</i>	Postmenopausale kvinner med ER+/HER2- <u>lokal</u> avansert/metastatisk brystkreft N= 666	Randomisert 2:1 (dobbelblindet) for behandling med enten palbociklib i kombinasjon med letrozol eller letrozol i kombinasjon med placebo i førstelinjesetting.	Letrozol	PFS	ORR OS DOR CBR Livskvalitet (QoL)

ORR: Objective response rate
 OS: Overall survival
 DOR: duration of response
 CBR: clinical benefit response
 PFS: Progression-free survival

Pågående studier

Pfizer opplyser at det er flere fase III studier som pågår:

- PALOMA-4 er en studie tilsvarende PALOMA-2 som utføres med øst-asiatiske pasienter.
- PEARL inkluderer HR+/HER2-negative kvinner som har progresjon etter tidligere endokrin terapi.
- PENELOPE-B inkluderer kvinner med høy-risiko tidlig fase HR+/HER2- brystkreft.
- PALLAS er et adjuvant studie som analyserer pre- og post-menopausale pasienter med invasiv (stadie II og III) HR+/HER2- tidlig fase brystkreft.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Effekten av palbociklib i kombinasjon med aromatasehemmer er dokumentert gjennom to kliniske studier. Legemiddelverket mener den kliniske dokumentasjonen er tilstrekkelig god til å benytte studiedataene i metodevurderingen. Legemiddelverket legger i den vurderingen kun vekt på PALOMA-2 studien, siden denne studien er en randomisert fase III studie og har relevant komparator i norsk klinisk praksis, og er den studien med lengst oppfølgingstid av de aktuelle studiene.

I tillegg ble PALOMA-1 studien kun brukt som støttende til dokumentasjonen for MT utstedelse.

Tilleggsdokumentasjon indirekte sammenligning (ITC)

Under den parallelle saksutredning ble de utført en ITC i metodevurderingen for ribosiklib der effekten av ribosiklib og palbociklib sammenlignes i kombinasjon med letrozol. ITC danner en del av grunnlaget for å anta effektivitet mellom ribosiklib og palbociklib i kombinasjon med letrozol hos pasienter med HR+/HER2-negative metastatisk brystkreft (5).

3 PICO¹

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Palbociklib forventes å bli brukt i henhold til godkjent preparatomtale. Palbociklib brukes per i dag, etter tilbakemelding fra Pfizer, hos et stor antall pasienter i kombinasjon med fulvestrant. Denne bruken omtales under del 2 i metodevurderingen. Flest pasienter har da metastatisk brystkreft.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Effektdokumentasjonen i kombinasjon med aromatasehemmer er hentet fra sammenslåtte data fra PALOMA-2 studien (studie 1008). Median pasientalder i palbociklib-armen i PALOMA-2 studien var 62 år (30 til 89 år). Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med antydnet at pasientene kan være noe eldre.

Pasientkarakteristika vises i tabell 2

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Tabell 2 Demografiske og pasient baseline kjennetegn

Parameter	Palbociclib Plus Letrozole (N = 444)	Placebo Plus Letrozole (N = 222)
Age (years)		
Median (min, max)	61 (30, 89)	61 (28, 88)
<65, n (%)	263 (59.2)	141 (63.5)
≥65, n (%)	181 (40.8)	81 (36.5)
Race, n (%)		
White	344 (77.5)	172 (77.5)
Black	8 (1.8)	3 (1.4)
Asian	65 (14.6)	30 (13.5)
Other	27 (6.1)	17 (7.7)
Region		
North America	168 (37.8)	99 (44.6)
Europe	212 (47.7)	95 (42.8)
Asia/Pacific	64 (14.4)	28 (12.6)
Japan	32 (7.2)	14 (6.3)
ECOG performance status, n (%)		
0	257 (57.9)	102 (45.9)
1	178 (40.1)	117 (52.7)
2	9 (2.0)	3 (1.4)
Disease site^a, n (%)		
Visceral	217 (48.9)	111 (50.0)
Non-visceral	227 (51.1)	111 (50.0)
Measurable disease at baseline		
Yes	338 (76.1)	171 (77.0)
No	106 (23.9)	51 (23.0)
Disease free interval^a, n (%)		
>12 months since completion of prior (neo)adjuvant therapy	207 (46.6)	104 (46.8)
≤12 months since completion of prior (neo)adjuvant therapy	89 (20.0)	44 (19.8)
De novo advanced disease	148 (33.3)	74 (33.3)
Prior hormonal therapy use in (neo)adjuvant treatment^a, n (%)		
No	191 (43.0)	95 (42.8)
Yes	253 (57.0)	127 (57.2)
Prior chemotherapy for primary diagnosis in (neo)adjuvant treatment		
Yes	213 (48.0)	109 (49.1)
No	231 (52.0)	113 (50.9)
Most recent hormonal therapy		
Aromatase inhibitors	91 (36.5)	44 (34.9)
Anti-estrogens	154 (61.8)	75 (59.5)
Other	4 (1.6)	7 (5.6)
Number of involved disease sites		
1	138 (31.1)	66 (29.7)
2	117 (26.4)	52 (23.4)
3	112 (25.2)	61 (27.5)
4	52 (11.7)	29 (13.1)
>4	25 (5.6)	14 (6.3)

Abbreviations: ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; max=maximum; min=minimum; N=number of patients in population; n=number of patients with parameter. a. Based on the randomization.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket vurderer at pasientene som er inkludert i de kliniske studiene, og som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen, vil være i samsvar med de pasientene som vil få behandling med palbociklib i kombinasjon med aromatasehemmer i klinisk praksis. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med antydnet at pasientene kan være noe eldre, men aldersforskjell mellom studiene og norsk klinisk praksis vil ikke ha stor betydning i denne metodevurderingen.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Det antas at palbociklib vil bli gitt i henhold til godkjent preparatomtale både med hensyn til dosering og behandlingsvarighet.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Dosering og behandlingsvarighet i studiene med palbociklib er i delvis samsvar med anbefalinger for godkjent dosering og behandlingsvarighet i preparatomtalen.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket vurderer at dosering av palbociklib i klinisk praksis vil være i samsvar med godkjent preparatomtale. Behandlingsvarigheten kan bli lenger enn observert i kliniske studier siden det er anbefalt at pasientene forsetter så lenge det er observert en klinisk fordel eller til behandlingen ikke lenger tolereres av pasienten.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

Legemiddelverket mener at letrozol monoterapi er relevant komparator for denne metodevurderingen. Ribosiklib er blitt vurdert parallelt med denne metodevurderingen. Legemiddelverket anser at relevant komparator for ribosiklib også er letrozol. Med bakgrunn i antatt tilsvarende effekt mellom palbociklib og ribosiklib når disse administreres i kombinasjon med letrozol (basert på innsendt ITC i metodevurderingen for ribosiklib (5)) kan man godta en kostnadsminimeringstilnærming mellom ribosiklib og palbociklib da disse to vil fortrenge behandlingen med aromatasehemmer monoterapi.

3.4 UTFALLSMÅL

Legemiddelverket anser benyttede utfallsmål i studiene som relevante i henhold til behandlingsalgoritmen i norsk klinisk praksis. Hovedresultatene fra PALOMA 2 var:

Primær endepunkt: Progresjonsfri overlevelse (PFS)

Sekundære endepunkter: objektiv respons (OR) ; Klinisk fordel (CBR, clinical benefit response) og total overlevelse (OS). OS data er for umodne til å kunne konkludere om palbociklib har positiv effekt på OS.

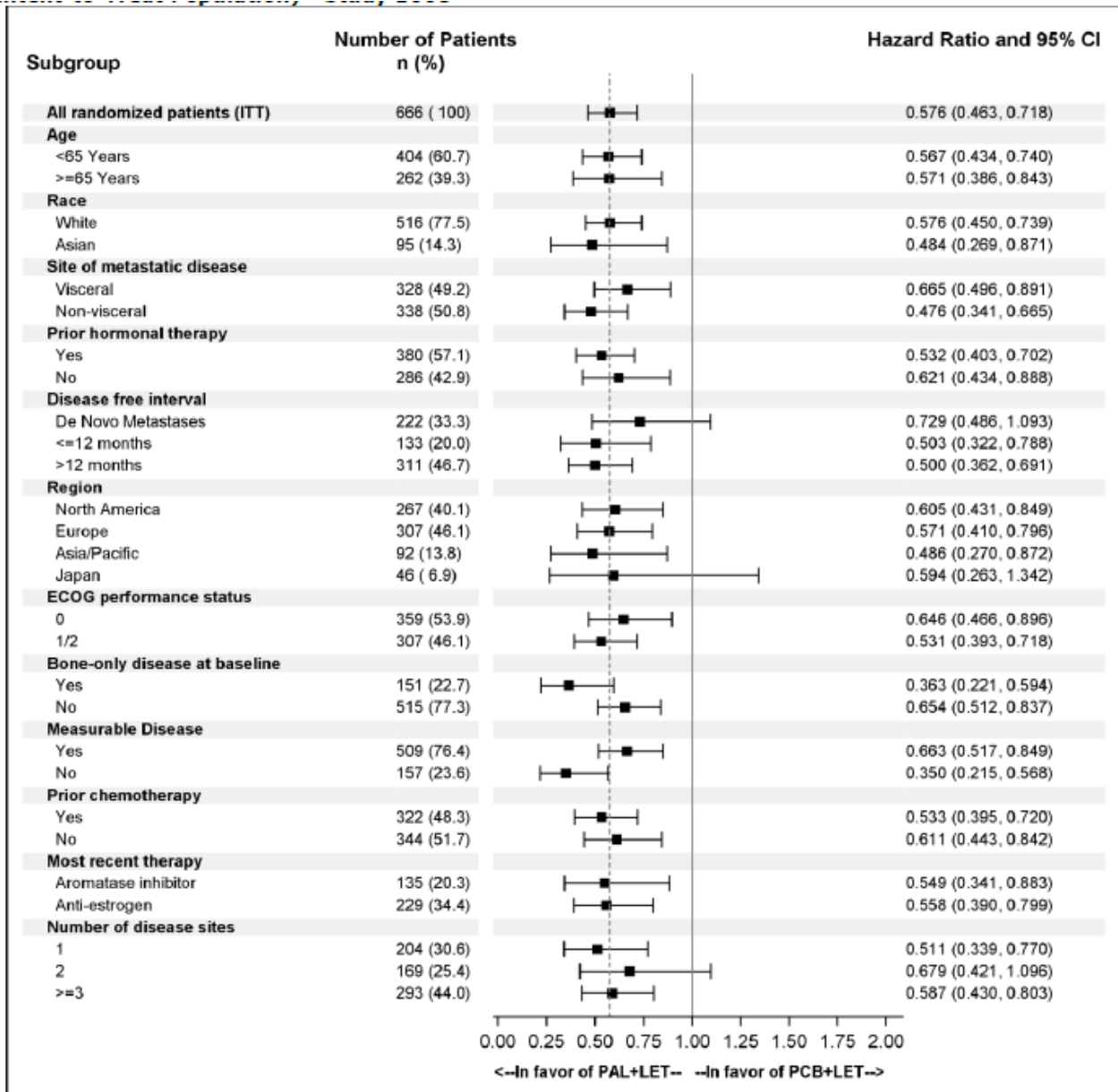
Tabell 3 Effekresultater fra PALOMA-2-studien («intent-to-treat population»)

	Cut-off 26. februar 2016	
	Ibrance pluss letrozol (N=444)	Placebo pluss letrozol (N=222)
Progresjonsfri overlevelse		
Utprøvers vurdering, antall hendelser (%)	194 (43,7 %)	137 (61,7 %)
Median [måneder (95 % KI)]	24,8 (22,1, NE)	14,5 (12,9, 17,1)
Hasardratio (95 % KI) og ensidig p-verdi	0,576 (0,46, 0,72), p < 0,000001	
Uavhengig radiologisk undersøkelse, antall hendelser (%)	152 (34,2 %)	96 (43,2 %)
Median [måneder (95 % KI)]	30,5 (27,4, NE)	19,3 (16,4, 30,6)
Hasardratio (95 % KI) og ensidig p-verdi	0,653 (0,505, 0,84), p=0,000532	
Sekundære effektendepunkter (utprøvers vurdering)		
OR [% (95 % KI)]	46,4 (41,7, 51,2)	38,3 (31,9, 45,0)
OR (målbar sykdom) [% (95 % KI)]	60,7 (55,2, 65,9)	49,1 (41,4, 56,9)
CBR [% (95 % KI)]	85,8 (82,2, 88,9)	71,2 (64,7, 77,0)

N = antall pasienter; KI = konfidensintervall; NE = ikke estimerbar (not estimable); OR = objektiv respons; CBR = klinisk fordel (clinical benefit response).

Resultater for sekundære endepunkter er basert på bekreftet og ubekreftet respons i henhold til RECIST 1.1.

Figur 1: PFS resultater (utprøvers vurdering, ITT populasjon) etter stratifiserte subgrupper



4 ØKONOMISK ANALYSE

Pfizer søkte 13.1.2017 Statens legemiddelverk om forhåndsgodkjent refusjon for palbociklib til behandling av HR+/HER2- avansert/metastatisk brystkreft. Søknaden ble i ettertid endret til å gjelde sykehusfinansiering, ettersom finansieringsansvaret for palbociklib ble overført til de regionale helseforetakene den 1.5.2017. Søknaden baserte seg på en kostnadsminimeringsanalyse mot everolimus. Legemiddelverket mente at letrozol monoterapi var relevant komparator og ba Pfizer om denne analysen. Ettersom everolimus fortsatt vil brukes til en viss grad i senere behandlingslinjer, kunne kostnadene forbundet med bruken av everolimus inkluderes i analysen. Pfizer ettersendte en CUA analyse som sammenlignet kombinasjonsbehandling palbociklib + letrozol med letrozol monoterapi i første behandlingslinje. Analysen reflekterte at bruken av palbociklib ikke erstatter everolimus-bruken helt, men derimot vil kunne forskyve noe bruk av everolimus til senere linjer og reduserer den samlede bruken. Legemiddelverket hadde innsigelser grunnet bruken av data fra PALOMA-1 i modellen og kunne ikke godta resultatene fra analysen basert på disse inputdata.

Det har i etterkant kommet flere CDK4/6-hemmere på markedet som antas å ha tilsvarende effekt og bivirkningsprofil. Legemiddelverket har derfor gjort en forenklet analyse mot legemiddelet ribosiklib, der det antas tilsvarende effekt og sikkerhet. I praksis vil palbociklib og ribosiklib i kombinasjon med en aromatasehemmer inngå i de årlige LIS-anbudene for onkologi, der man antar sammenlignbar effekt og sikkerhet dersom disse anbefales å ta i bruk. Palbociklib vil da være et kostnadseffektivt alternativ sammenlignet med letrozol monoterapi dersom legemiddelkostnadene for palbociklib er lik eller lavere enn legemiddelkostnadene for ribosiklib.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er tilstrekkelig dokumentert at effekt og sikkerhet av palbociklib er minst like god som ribosiklib og mener derfor det er akseptabelt med en kostnadsminimeringstilnærming i dette tilfellet. Legemiddelverket mener derfor at palbociklib kan inngå i LIS anbudet for onkologi på lik linje med ribosiklib der indikasjonene er overlappende.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring, basert på antagelsen om at metoden vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene og evt. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet, beregnes basert på to scenarier:

- A) Metoden blir anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene – for indikasjonen denne rapporten dreier seg om
- B) Metoden blir ikke anbefalt for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene. Ibrance vil inngå i LIS onkologianbudet dersom legemidlet anbefales å tas i bruk. Budsjettvirkningene vil variere fra år til år ettersom prisene på legemidlene vil variere i anbudsprosessene. Det er derfor vanskelig å beregne budsjettkonsekvenser. Den reelle budsjettvirkningen er vanskelig å anslå da det bør

tas i betraking at dersom lbrance tas i bruk vil dette medføre større konkurranse i anbudene som sannsynligvis vil påvirke prisene. Budsjettberegningene må ses i sammenheng med budsjettberegningene for Kisqali. På bakgrunn av denne metodevurderingen vil palbociklib kun tas i bruk dersom legemiddelkostnadene for palbociklib er lik eller lavere enn ribosiklib der indikasjonene er overlappende. Innføring av palbociklib for denne pasientgruppen vil under disse forutsetningene ikke medføre økte budsjettkonsekvenser.

6 DISKUSJON OG KONKLUSJON

Legemiddelverket anser, med foreliggende dokumentasjon, at:

Metastatisk brystkreft er en alvorlig sykdom som kan føre til store helsemessige komplikasjoner og redusert livskvalitet. Beregnet APT tilsier at pasientene som er aktuelle for behandling med palbociklib i kombinasjon med letrozol kunne miste 12-14 gode leve år.

Basert på dokumentasjon fra både Pfizer, innsendt dokumentasjon for ribosiklib samt tilbakemelding fra klinikere kan Legemiddelverket anta at palbociklib i kombinasjon med aromatasehemmer har sammenlignbar effekt og sikkerhetsprofil som ribosiklib i kombinasjon med letrozol.

Legemiddelverket mener at dersom legemiddelkostnadene ved bruk av palbociklib er lik eller lavere enn legemiddelkostnadene ved bruk av ribosiklib vil dette være en kostnadseffektiv behandling.

Siden effekten mellom de ulike cyklinavhengige kinasene (CDK) 4 og 6-hemmere (palbociklib og ribosiklib) antas å være tilsvarende mener Legemiddelverket at palbociklib i kombinasjon med en aromatasehemmer kan inngå i onkologi tilbudet på samme vilkår som ribosiklib.

Tilbudt LIS pris for palbociklib er høyere enn tilbudt LIS pris for ribosiklib. Med dagens LIS priser vil derfor palbociklib ikke være en kostnadseffektiv behandling sammenlignet ribosiklib i kombinasjon med en aromatasehemmer.

DEL 2 PALBOCICLIB (IBRANCE) TIL BEHANDLING AV HR+/HER2-AVANSERT/METASTATISK BRYSTKREFT I KOMBINASJON MED FULVESTRANT HOS KVINNER SOM TIDLIGERE HAR FÅTT ENDOKRINBEHANDLING

7 BAKGRUNN

7.1 PROBLEMSTILLING

Det henvises også til kapittel 0.

Når det gjelder sammenligningen mot everolimus i kombinasjon med eksemestan, baserte Pfizer den opprinnelig søknaden på en ikke justert indirekte sammenligning mellom palbociklib + fulvestrant og everolimus + eksemestan (studiene PALOMA 1, 2 og 3 og BOLERO 2). I utgangspunktet godtar ikke Legemiddelverket ikke-justerte indirekte sammenligninger, og Legemiddelverket etterspurte derfor bedre dokumentasjon for å kunne anta likeverdig effekt mellom de to kombinasjonene for å kunne godta en kostnadsminimeringsanalyse mot everolimus. Etter møte med Pfizer ble det tilsendt en cost utility analyse som sammenlignet palbociklib med letrozol(som er kommentert under del 1).

7.2 LOKALAVANSERT/ METASTATISK BRYSTKREFT

Det er beskrevet i kapittel 1.2

7.3 ALVORLIGHET OG PROGNOSETAP

Det er beskrevet i kapittel 1.3

7.4 BEHANDLING AV BRYSTKREFT

7.4.1 Behandling med palbociklib (6)

Det er beskrevet i kapittel 1.4.1, behandling med palbociklib

7.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det er utarbeidet nasjonale retningslinjer, sist oppdatert i 2017, for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft (7). Behandlingsretningslinjer for brystkreft er også beskrevet av Norsk bryst cancer gruppe (NBCG) (8).

Palbociklib og ribosiklib metodevurderes nå parallelt når det gjelder bruken i kombinasjon med aromatasehemmer men ikke i kombinasjon med fulvestrant siden ribosiklib ikke har denne indikasjonen.

Kombinasjonsbehandling med CDK4/6 hemmer (palbociklib) og fulvestrant er et nytt behandlingsalternativ for behandling av HR positiv, HER2- negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft hos kvinner som tidligere har fått endokrinbehandling.

I kombinasjon med fulvestrant vil palbociklib plasseres som behandlingslinje 2+3 slik det fremstår i de nasjonale retningslinjene for behandling av brystkreft. Bruk av Palbociklib er aktuell i kombinasjon med fulvestrant i 2. linje, på linje med de øvrige behandlingsvalg (1).

	Medikament	Spesifikasjon	Kommentar
Behandlingslinje 1	Aromatasehemmer (AI)	Ikke aktuell ved kort sykdomsfritt intervall etter adjuvant AI.	¹ Effekten av fulvestrant oppfattes sammenlignbar med AI. Tamoxifen er et sekundært alternativ, og oppfattes å ha noe mindre effekt sammenlignet med AI
	Fulvestrant (500 mg/dose ¹)	Ikke førstevalg ved kort sykdomsfritt intervall etter adjuvant tamoxifen	
	Aromatasehemmer + palbociclib	Ikke førstevalg dersom det er langt sykdomsfritt intervall mellom adjuvant behandling og metastasesituasjon, lavgradig biologi, eldre pasienter*	*Palbociclib er godkjent av SLV, men har ikke forhåndsgodkjent refusjon (søkes på paragraf 3a).
Behandlingslinje 2+3	Eksemestan + everolimus [#]	Dersom tidligere progresjon på letrozol/anastrozol	Behandlingsvalg i 2. og 3. linje kan være avhengig av individuell vurdering av hva som vil være til nytte for den enkelte pasient (inkludert sykdomsstadium, forventet effekt og bivirkningsnivå)
	Fulvestrant + palbociclib	Dersom palbociclib ikke ble benyttet i 1. linje ^α	[#] det foreligger også data på effekt av everolimus i kombinasjon med tamoxifen, men dokumentasjonen for kombinasjon med eksemestan er bedre.
	Aromatasehemmer	Dersom ikke-steroidal AI er benyttet tidligere, kan det skiftes til steroidale AI, eller motsatt.	
	Fulvestrant (eller tamoxifen)	Dersom tidligere ikke benyttet	^α Palbociclib er godkjent av SLV, men har ikke forhåndsgodkjent refusjon (søkes på paragraf 3a).
Behandlingslinje 4 og senere	Ett av de behandlingsvalg som ikke er benyttet tidligere		
	Megestrol Acetat		
	Østradiol		Hvis aktuelt, bør slik behandling styres av onkolog med spesialkompetanse i endokrin terapi.

Palbociclib i kombinasjon med fulvestrant vil derfor fortrenge bruken av fulvestrant monoterapi eller everolimus i kombinasjon med eksemestan (antiaromatasehemmer).

Everolimus i kombinasjon med eksemestan er en etablert behandling i norsk klinisk praksis.

Legemiddelverket antar at behandling med palbociclib i kombinasjon med fulvestrant hovedsakelig vil

fortrenge kombinasjonsbehandling everolimus + eksemestan selv om noen pasienter ville ha brukt fulvestrant monoterapi.

7.4.3 Komparator

Ut fra godkjent bruksområde for palbociklib og kliniske retningslinjer, vurderer Legemiddelverket at palbociklib ved innføring vil fortrenge everolimus i kombinasjon med eksemestan (i noen få tilfeller fulvestrant monoterapi).

7.4.4 Behandling med everolimus i kombinasjon med eksemestan

- Indikasjon:

Everolimus er indisert ved behandling av avansert hormonreseptorpositiv, HER2-negativ brystkreft, i kombinasjon med eksemestan, hos postmenopausale kvinner uten symptomatisk visceral sykdom, etter tilbakefall eller progresjon med en ikke-steroid aromatasehemmer.

- Virkningsmekanisme

Everolimus er en selektiv hemmer av mTOR («mammalian target of rapamycin»). mTOR er en viktig serin/treonin-kinase og det er kjent at aktiviteten blir oppregulert ved en rekke humane kreftformer.

- Dosering

Anbefalt dose er 10 mg everolimus én gang daglig. Behandling bør pågå så lenge man ser en klinisk nytte eller til det oppstår uakseptabel toksisitet.

Det skal foretas dosejusteringer som følge av bivirkninger. For nærmere informasjon se everolimus preparatomtale (www.legemiddelverket.no).

8 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Fase III studien PALOMA-3: Effekten av palbociklib i kombinasjon med fulvestrant versus fulvestrant pluss placebo ble evaluert i en internasjonal, randomisert, dobbeltblindet, parallellgruppe-multisenterstudie utført hos kvinner med HR-positiv, HER2-negativ – lokalavansert brystkreft som ikke var egnet for kirurgi eller strålebehandling i kurativt øyemed, eller hos kvinner med metastatisk brystkreft, uavhengig av pasientenes menopausale status, der sykdommen hadde progrediert etter forutgående endokrin behandling i en (neo)adjuvant eller metastatisk situasjon.

521 pasienter ble randomisert 2:1 (dobbelblindet) for behandling med enten palbociklib i kombinasjon med fulvestrant eller fulvestrant i kombinasjon med placebo etter tidligere hormonbehandling. PALOMA-3 inkluderte pre-, peri-, og post-menopausale pasienter mens PALOMA-2 inkluderte kun post-menopausale pasienter.

8.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Legemiddelverket vurderer at følgende studie er relevant for denne delen av metodevurderingen.

- PALOMA 3
- BOLERO 2

Tabellen under viser detaljer i disse studiene:

Tabell 4: Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
PALOMA 3 (12) <i>Randomisert fase III studie</i>	Pre- peri- og postmenopausale kvinner med ER+/HER2negativ avansert/ metastatisk brystkreft N= 521	Randomisert 2:1 (dobbelblindet) for behandling med enten palbociklib i kombinasjon med fulvestrant eller fulvestrant med placebo der sykdommen hadde progrediert etter forutgående endokrin behandling i en (neo) adjuvant eller metastatisk situasjon	Fulvestrant	PFS	OR, CBR, OS, sikkerhet og endepunktet tid til forverring (TTD) av smerter
BOLERO 2	Postmenopausale kvinner med avansert østrogenreseptorpositiv, HER2/neu-negativ brystkreft N= 724	Randomisert 2:1 (dobbelblindet) for behandling med enten kombinasjonen everolimus (10 mg daglig) pluss eksemestan (25 mg daglig) eller til placebo pluss eksemestan hos pasienter med tilbakefall eller progresjon etter tidligere behandling med letrozol eller anastrozol		PFS	OS, livskvalitet (QoL), tid til forverring

PFS: Progression-free survival

OR: Objective respons

OS: Overall survival

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Pfizer har forsøkt å kartlegge hvorvidt det er tilstrekkelig grunnlag for å gjennomføre en justert indirekte sammenlikning mellom everolimus og palbociklib for å vise den relativ effektforskjell mellom disse to kombinasjonene.

Pfizers vurdering er at studiesammenligningsgrunnlaget blir for begrenset til å foreta en meningsfull justert indirekte sammenlikning av palbociklib og everolimus for andrelinje og senere linjers behandling. En justert indirekte sammenlikning i dette tilfellet er mindre egnet etter Pfizers mening. Pfizers begrunnelse for valget av en kostnadsminimeringstilnærming er basert på en ujustert sammenlikning av enkeltarmer fra to kliniske studier siden en justert sammenlikning ikke er egnet .

Legemiddelverket godtar ikke denne tilnærmingen og mener at grunnlaget for å utføre en kostnadsminimeringsanalyse er at det er dokumentert tilnærmet lik effekt. Legemiddelverket informerte om dette i sitt brev fra 27.04.2017 og ba om dokumentasjon i henhold til Legemiddelverkets gjeldende retningslinjer for å vise den relative effekten mellom palbociklib og everolimus.

Legemiddelverket har ikke mottatt ytterligere dokumentasjon for dette.

Legemiddelverket godtar ikke den innsendte analysen, og Pfizer ikke har levert ytterlig dokumentasjon for å vise effektivitet mellom kombinasjonen palbociklib + fulvestrant og everolimus + eksemestan.

Legemiddelverket har derfor ikke grunnlag til å kunne godta en kostnadsminimerings tilnærming når det gjelder denne pasientgruppen.

Med dette grunnlaget velger legemiddelverket å ikke skrive nærmere om den innsendte kostnadsminimeringsanalyse, PICO forholdet som kunne legges til grunn eller den budsjettanalyse for denne pasientpopulasjonen.

9 DISKUSJON OG KONKLUSJON

Legemiddelverket anser, med foreliggende dokumentasjon, at:

Metastatisk brystkreft er en alvorlig sykdom som kan føre til store helsemessige komplikasjoner og redusert livskvalitet. Beregnet APT tilsier at pasientene som er aktuelle for behandling med palbociklib i kombinasjon med letrozol kunne miste 12-14 gode leve år.

Legemiddelverket kan ikke, basert på innsendt dokumentasjon vurdere den relative effekten mellom kombinasjonen palbociklib+ fulvestrant og everolimus+ eksemestan. Legemiddelverket godtar ikke en naiv indirekte sammenligning og har derfor heller ikke grunnlag til å anta effektivitet mellom disse to kombinasjonene.

Legemiddelverket kan ikke basert på innsendt dokumentasjon, godta en kostnadsminimeringstilnærming.

Legemiddelverket kan ikke finne med foreliggende dokumentasjon at palbociklib i kombinasjon med fulvestrant er en kostnadseffektiv behandling sammenlignet med everolimus i kombinasjon med eksemestan.

Legemiddelverket har ikke mottatt (heller ikke etterspurt) om dokumentasjon i forhold til fulvestrant monoterapi for denne pasientgruppe og kan derfor heller ikke konkludere om palbociklib i kombinasjon med fulvestrant er en kostnadseffektiv behandling sammenlignet med fulvestrant i denne pasientpopulasjonen.

Der er slik at tilbud LIS pris for palbociklib er høyere enn tilbudt LIS pris for everolimus. Med dagens LIS priser (og dersom man skulle godta effektivitet, selv om dette ikke er dokumentert) vil ikke palbociklib i kombinasjon med fulvestrant være en kostnadseffektiv behandling sammenlignet med everolimus i kombinasjon med eksemestan.

Statens legemiddelverk, 22.02.18

Kristin Svanqvist (e.f.)
enhetsleder

Ashkan Kourdalipour
Pilar Martin Vivaldi

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

Pfizer takker for muligheten til å komme med kommentarer til Statens legemiddelverk sin rapport for hurtig metodevurdering av Ibrance (palbociclib) til behandling av HR+/HER2- avansert/metastatisk brystkreft.

Pfizer har siden et formøte med Statens legemiddelverk, som fant sted 7. november 2016, hatt til hensikt å fremskaffe det som måtte kreves av dokumentasjon og/eller andre innspill for å sikre at Ibrance kan innføres i spesialisthelsetjenesten. Dette inkluderer også eventuelle prisjusteringer. Dette har vi gitt uttrykk for ved flere anledninger overfor Statens legemiddelverk, både skriftlig og muntlig. Derfor er vi svært overrasket over at Statens legemiddelverk ikke informerer om hvilken pris Ibrance må ha for å være en kostnadseffektiv behandling, sett opp mot komparatoren leterozole monoterapi. Derimot refereres det kun til det nylig annonserte resultatet fra Helseforetakenes onkologianbud. Det er i denne forbindelse en rekke forhold vi ønsker å fremheve:

1. **Pfizer mener Statens legemiddelverk ikke har informert oss om hva som ansees som rimelig pris for Ibrance, sett i forhold til effekten.** Dermed har det heller ikke vært mulig å tilby en slik pris. Pfizer har sendt inn flere analyser, der den seneste er tilsvarende analysene som ligger til grunn for finansieringssøknadene i de fleste europeiske land med sammenlignbare dokumentasjonskrav.
2. **Pfizer mener States Legemiddelverk blander sammen to prosesser:**
 - a. **Metodevurderingsprosessen** som skal sikre at legemiddelet har en rimelig pris i forhold til effekten, før det innføres i spesialisthelsetjenesten.
 - b. **Helseforetakenes onkologianbud**, som skal sørge for økt konkurranse blant allerede kostnadseffektive behandlinger.

Pfizer forventer at Statens legemiddelverk på bakgrunn av faglige vurderinger indikerer hva de mener riktig pris bør være opp mot aktuell komparator, uavhengig av senere rangering etter anbudskonkurranse. Slik det fremkommer av konklusjonen i den foreliggende rapporten, virker det som legemiddelverket ser vekk fra metodevurderingen og kun forholder seg til anbudsresultatet.

3. **Kisqali er ikke korrekt komparator i den økonomiske analysen.** Kisqali fikk norsk markedsføringstillatelse først 8 måneder etter innsendelse av metodevurderingen for Ibrance, og ble ikke godkjent for bruk før 2. februar 2018, mer enn ett år etter innsendt søknad for Ibrance. Kisqali kunne derfor ikke være korrekt komparator i den økonomiske analysen ved innsending, utfra legemiddelverkets veileder for legemiddeløkonomiske analyser. Letrozole monoterapi ble også vurdert som korrekt komparator for Kisqali av legemiddelverket. At anbudskonkurranse mellom Ibrance og Kisqali utlyses av Sykehusinnkjøp, er en annen sak. Men anbudskonkurransen skal ikke avgjøres i metodevurderingsprosessen. Legemiddelverkets rapport kommenterer heller ikke Reseptregister-dataanalysen av faktisk bruk i ulike behandlingslinjer som Pfizer gjennomførte, og som lå til grunn for valget av Afinitor som komparator i den første analysen.

4. **Pfizer mener det det er viktig at begge CDK4/6-hemmere som er tilgjengelige per i dag innføres i spesialisthelsetjenesten, uavhengig av rangeringen i det aktuelle anbudet**, av følgende årsaker:

- a. Behandling med KISQALI skal kun initieres hos pasienter med QTcF-verdier på mindre enn 450 msek. og bruk av KISQALI bør unngås hos pasienter som allerede har, eller som har signifikant risiko for, å utvikle QTc-forlengelse. Dette omfatter pasienter med:
 - o langt QT-syndrom.
 - o ukontrollert eller signifikant hjertesykdom, inkludert nylig myokardinfarkt, kongestiv hjertesvikt, ustabil angina og bradyarytmi.
 - o elektrolyttforstyrrelser.
- b. Bruk av ribociclib sammen med legemidler som er kjent for å forlenge QTc-intervallet og/eller sterke CYP3A4-hemmere bør unngås, siden det kan føre til klinisk signifikant forlengelse av QTcF-intervallet. Palbociclib har ikke vist klinisk relevant påvirkning av QT-intervallet og disse forsiktighetsreglene gjelder ikke for palbociclib.
- c. Indikasjonsordlyden til KISQALI er kun delvis overlappende med indikasjonsordlyden til Ibrance. KISQALI har hverken dokumentasjon eller indikasjon for behandling i kombinasjon med fulvestrant, slik Ibrance har:
 - o *Behandling av hormonreseptorpositiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft i kombinasjon med en aromatasehemmer, eller i kombinasjon med fulvestrant hos kvinner som tidligere har fått endokrinbehandling. Hos pre- eller perimenopausale kvinner skal endokrin behandling kombineres med en LHRH-agonist (SPC).*

Vi håper på konstruktiv dialog med Beslutningsforum opp mot det kommende Beslutningsforums-møte, for å kunne sikre at Ibrance kan innføres i spesialisthelsetjenesten, uavhengig av rangeringen i årets anbud. Dette vil sikre kvinner med metastatisk brystkreft innen den aktuelle indikasjonen et bredere behandlingstilbud, samt mulighet for at Ibrance også kan delta i neste års anbudskonkurranse.

REFERANSER

1. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft. 2017.
2. National Institute for Health and Care Excellence. Advanced breast cancer: diagnosis and treatment 2009 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg81>].
3. Norsk legemiddelhåndbok. Mammacancer 2015 [18.07.2017]. Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/4134/?ids=4135#i4135>.
4. Oncolex. Brystkreft 2017 [30.11.2017]. Available from: <http://oncolex.no/Bryst>.
5. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering Kisqali 2018 [Available from: https://legemiddelverket.no/Documents/Refusjon%20og%20pris/Helseøkonomiske%20rapporter/K/Kisqali_brystkreft_2017.pdf].
6. Statens legemiddelverk. SPC Ibrance 2016 [Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003853/WC500217196.pdf].
7. Helsedirektoratet. Brystkreft - Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft 2017 [26.10.2017]. Available from: https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/1398/IS-2669_nasjonalt_handlingsprog_brystkreft.pdf.
8. gruppe Nbc. Norsk bryst cancer gruppe 2017 [01.11.2017]. Available from: <https://nbcg.no/>.
9. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Femar 2006 [02.11.2017]. Available from: https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/1996-01423.pdf.
10. Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *The lancet oncology*. 2015;16(1):25-35.
11. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im S-A, Gelmon K, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(20):1925-36.
12. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im S-A, 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, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(4):425-39.