

Medicinrådets protokol
for en fælles regional
behandlingsvejledning
vedrørende CDK4/6-
hæmmere til behandling
af ER+/HER2- lokalt
fremskreden eller
metastatisk brystkræft

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som mulig standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Om protokollen

Protokollen er grundlaget for Medicinrådets arbejde med en behandlingsvejledning. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som Medicinrådet skal basere sin vurdering på.

Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	15. maj 2019
Ikrafttrædelsesdato	15. maj 2019
Dokumentnummer	48294
Versionsnummer	1.0

© Medicinrådet, 2019. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 15. maj 2019

Indhold

1	Forkortelser.....	3
2	Formål.....	4
3	Baggrund.....	4
3.1	ER+/HER2- brystkræft.....	4
3.2	Behandling af ER+/HER2- brystkræft	4
3.3	Lægemidlerne	7
4	Kliniske spørgsmål	8
4.1	Klinisk spørgsmål 1: Er der klinisk betydende forskelle mellem palbociclib, ribociclib og abemaciclib i kombination med AI til behandling af lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft?.....	8
4.2	Klinisk spørgsmål 2: Er der klinisk betydende forskelle mellem palbociclib, ribociclib og abemaciclib i kombination med fulvestrant til behandling af lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft?	10
4.3	Valg af effektmål.....	11
5	Andre overvejelser.....	14
6	Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur	14
6.1	Søgning efter kliniske retningslinjer.....	14
6.2	Søgning efter systematiske oversigtsartikler og primærstudier	14
6.3	Udvælgelse af litteratur	15
7	Kvalitetsvurdering	15
8	Databehandling og analyse	15
9	Referencer.....	17
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	19
11	Versionslog.....	20

1 Forkortelser

AI:	Aromatasehæmmer (<i>aromatase inhibitor</i>)
AR:	Bivirkning (<i>adverse reaction</i>)
ARR:	Absolut risikoreduktion
CDK:	<i>Cyclin-dependent kinase</i>
DBCG:	<i>Danish Breast Cancer Cooperative Group</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EORTC-QLQ-BR23:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Breast 23 module</i>
EORTC-QLQ-C30:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
EQ-5D:	<i>EuroQol-5D</i>
ER:	Østrogenreceptor (<i>estrogen receptor</i>)
HER2:	Human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (<i>human epidermal growth factor receptor 2</i>)
HR:	<i>Hazard ratio</i>
HR:	Hormon receptor (<i>hormone receptor</i>)
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
LHRH:	<i>Luteinizing Hormone Releasing-Hormone</i>
OR:	<i>Odds Ratio</i>
ORR:	Overordnet responsrate (<i>overall response rate</i>)
OS:	Samlet overlevelse (<i>overall survival</i>)
PFS:	Progressionsfri overlevelse (<i>progression free survival</i>)
PICO:	Fokuserede forskningsspørgsmål baseret på Population, Intervention, Komparator og Outcome (effektmål)
PP:	<i>Per-protocol</i>
RECIST:	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>
RR:	Relativ risiko
SAE:	Alvorlig uønsket hændelse (<i>serious adverse event</i>)
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>

2 Formål

Medicinrådet ønsker i denne fælles regionale behandlingsvejledning vedrørende CDK4/6-hæmmere til behandling af østrogenreceptor (ER) positiv, human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (HER2) negativ, lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft at redegøre for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed samt angive retningslinjer for anvendelse af CDK4/6-hæmmere på terapiområdet. Medicinrådet vil i behandlingsvejledningen redegøre for, om der er klinisk betydende forskelle på lægemidlerne, eller om nogle af lægemidlerne kan ligestilles. Medicinrådet begrundede sin indstilling til en gennemgang af området som følger:

- Den nuværende RADS-vejledning fra januar 2016 omfatter ikke behandling af patienter med lokalt avanceret eller metastatisk østrogenreceptor positiv (ER+) brystkræft.
- Tre nye CDK4/6-hæmmere (palbociclib, ribociclib og abemaciclib) forventes at kunne ligestilles til denne population.

3 Baggrund

3.1 ER+/HER2- brystkræft

Brystkræft er den hyppigste kræftform hos kvinder verden over og forekommer oftest hos kvinder over 50 år. Sygdommen kan opdeles i fire undertyper afhængig af, om kræftcellerne er hormonfølsomme, dvs. om de udtrykker østrogenreceptor (ER) og/eller human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (HER2) eller ej. I Danmark bliver omkring 3.300 patienter årligt diagnosticeret med ER+/HER2- brystkræft, dvs. at kræftcellerne udtrykker østrogenreceptorer, men ikke vækstfaktorreceptorer [1,2].

På diagnosetidspunktet kan patienterne opdeles i tre forskellige grupper:

- Ca. 90 % af patienterne har brystkræft i et tidligt stadie, hvilket betyder, at sygdommen ikke har spredt sig udenfor bryst og/eller regionale lymfeknuder
 - Cirka 20 % af disse patienter vil senere få lokalt fremskredent eller metastatisk tilbagefald
- Ca. 5 % af patienterne har lokalt fremskreden sygdom
- Ca. 5 % af patienterne har metastatisk sygdom.

Lokalt fremskreden sygdom er her defineret ved, at patienterne har inoperabel brystkræft med spredning til samsidige, fikserede lymfeknuder i armhulen eller til samsidige lymfeknuder på halsen, og/eller at tumoren i brystet er stor eller fikseret til hud eller brystvæg.

Metastatisk sygdom er her defineret ved, at patienterne har spredning af tumoren til andre organer (fjernmetastaser) eller lymfeknuder i modsidige armhule eller hals.

3.2 Behandling af ER+/HER2- brystkræft

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

Behandling/efterbehandling af brystkræft i et tidligt stadie:

Hovedparten af de patienter, der bliver diagnosticeret med brystkræft i et tidligt stadie, tilhører højrisikogruppen i henhold til Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG)s retningslinjer. Patienterne

modtager kemoterapi, før eller efter operation, antihormon efterbehandling og strålebehandling som beskrevet i retningslinjerne [3]. Antihormon efterbehandling består overordnet af tamoxifen i 10 år for de kvinder, der er præ-menopausale. Tamoxifen er en selektiv østrogen receptor modulator. For kvinder, der er post-menopausale, består behandlingen af en aromatasehæmmer (AI) i fem år. AI hæmmer dannelsen af binyredannet østrogen, hvorved østrogenniveauet i kroppen falder. Der findes forskellige aromatasehæmmere, der er vurderet at være ligestillede, og i Danmark anvender man letrozol.

Livsforlængende behandling med CDK4/6-hæmmer:

Patienter, der får tilbagefald enten lokalt eller som metastatisk sygdom, samt patienter som har lokalt fremskreden eller metastatisk sygdom på diagnosetidspunktet, er mulige kandidater til behandling med en cyclin-dependent kinase 4 og 6 (CDK4/6)-hæmmer. Det er sjældent muligt at helbrede disse patienter, men patienterne lever oftest et relativt normalt liv med få, acceptable og håndterbare symptomer. Formålet med behandlingen med en CDK4/6-hæmmer er derfor at forlænge tiden til sygdomsprogression uden at påføre markant flere bivirkninger, at forlænge patientens liv, og om muligt at forbedre patientens livskvalitet [4,5].

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

Fulvestrant nedregulerer østrogenreceptorerne og hæmmer binding af østrogen således, at brystkræftcellerne ikke stimuleres til deling. Kvinder, der skal have AI eller fulvestrant, og er præ- eller perimenopausale, får blokeret æggestokkenes funktion ved enten kirurgi, med strålebehandling eller med medicinsk behandling. I dansk klinisk praksis består den medicinske behandling af en luteiniserende hormon-frigivende hormon (LHRH)-agonist.

CDK4/6-hæmmer i kombination med AI:

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

- Patienter med tilbagefald, enten i form af lokalt fremskreden inoperabel sygdom, eller metastatisk sygdom > 12 måneder efter endt antihormon efterbehandling, *eller*
- Patienter der på diagnosetidspunktet har metastatisk sygdom, *eller*
- Patienter der på diagnosetidspunktet har lokalt fremskreden sygdom, som ikke er egnede til kurativ behandling med kemoterapi, eller ikke tåler eller ønsker kemoterapi.
- Patienterne må ikke have livstruende symptomer.

Ifølge fagudvalget er omkring 300 patienter årligt kandidater til behandling med en CDK4/6-hæmmer i kombination med en AI (se figur 1).

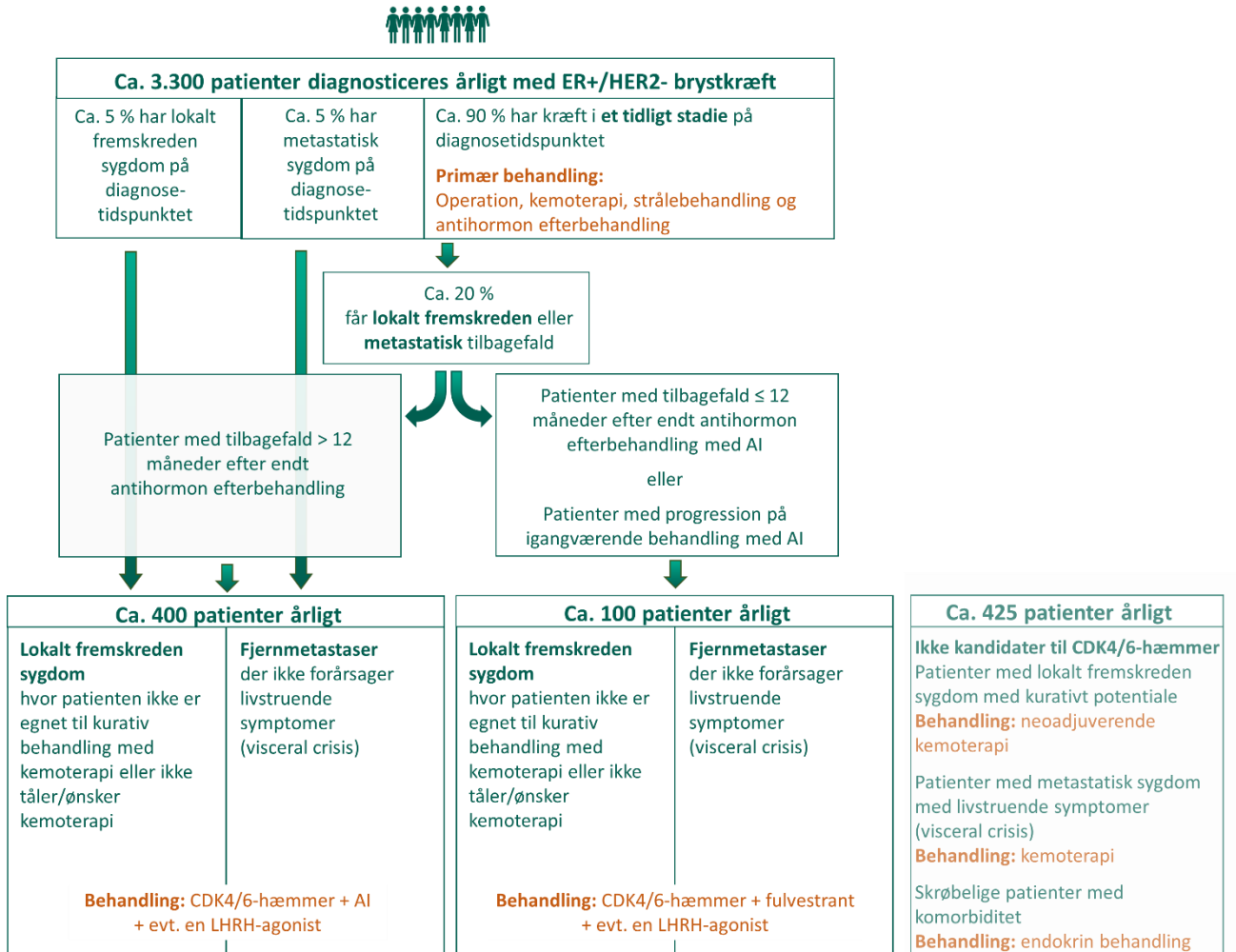
CDK4/6-hæmmer i kombination med fulvestrant:

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

- Patienter med tilbagefald, enten i form af lokalt fremskreden inoperabel sygdom, eller metastatisk sygdom ≤ 12 måneder efter endt antihormon efterbehandling med AI, *eller*
- Patienter med metastatisk eller lokalt fremskreden sygdom, der progredierer, mens de er i behandling med en AI, og ikke i mellemtiden har udviklet livstruende symptomer.

Ifølge fagudvalget er cirka 100 patienter årligt kandidater til behandling med en CDK4/6-hæmmer i kombination med fulvestrant (se figur 1).

Behandling med CDK4/6 hæmmer bruges ikke sekventielt, hvilket betyder, at patienterne ikke kan få tilbudt behandlingen, hvis de tidligere har progredieret på en CDK4/6-hæmmer.



Figur 1. Oversigt over de patientgrupper der er mulige kandidater til behandling med en CDK4/6-hæmmer.

Som figur 1 viser, omhandler denne behandlingsvejledning ca. 500 patienter årligt, der har lokalt fremskreden eller metastatisk sygdom enten på diagnose-tidspunktet eller efter tilbagefald af tidligere brystkræft. Derudover er der ca. 425 patienter årligt med lokalt fremskreden eller metastatisk sygdom, der ikke er kandidater til CDK4/6-hæmmer, og som derfor ikke er med i behandlingsvejledningen.

3.3 Lægemidlerne

Tabel 1: Oversigt over lægemidler der indgår i de kliniske spørgsmål

Navn	ATC-kode	EMA-indikation – fra EPAR	Dosering*
Palbociclib	L01XE33	Palbociclib er indiceret til behandling af ER+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft: <ul style="list-style-type: none"> - i kombination med en aromatasehæmmer; - i kombination med fulvestrant hos kvinder, som forudgående har fået endokrinterapi. <p>Endokrinterapi skal kombineres med en LHRH-agonist hos præ- og perimenopausale kvinder.</p>	<u>Anbefalet dosis:</u> 125 mg per dag <u>1. dosisnedsættelse:</u> 100 mg per dag <u>2. dosisnedsættelse:</u> 75 mg per dag
Abemaciclib	L01XE50	Abemaciclib er indiceret til behandling af kvinder med lokalt fremskreden eller metastatisk hormonreceptor ER+/HER2- brystcancer i kombination med en aromatasehæmmer eller fulvestrant som indledende endokrinbaseret behandling, eller hos kvinder, der har fået forudgående endokrin behandling. Hos præ- eller perimenopausale kvinder bør den endokrine behandling kombineres med en LHRH-agonist.	<u>Anbefalet dosis:</u> 150 mg to gange dagligt <u>1. dosisnedsættelse:</u> 100 mg to gange dagligt <u>2. dosisnedsættelse:</u> 50 mg to gange dagligt
Ribociclib	L01XE42	Ribociclib er indiceret til behandling af kvinder med ER+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft i kombination med en aromatasehæmmer eller fulvestrant som indledende endokrin-baseret behandling eller hos kvinder, der tidligere har fået endokrin behandling. Hos præ- eller perimenopausale kvinder skal den endokrine behandling kombineres med en LHRH-agonist.	<u>Anbefalet dosis:</u> 600 mg per dag <u>1. dosisnedsættelse:</u> 400 mg per dag <u>2. dosisnedsættelse:</u> 200 mg per dag

* Se beskrivelse af behandlingen under tabellen.

Ved samtidig administration af aromatasehæmmer skal denne gives i henhold til dosisplanen angivet i produktresuméet for det pågældende lægemiddel. Ved samtidig administration af fulvestrant er den anbefalede dosis 500 mg intramuskulært på dag 1, 15, 29 og derefter én gang om måneden. Se produktresuméet for fulvestrant for yderligere oplysninger.

Palbociclib

Palbociclib gives i tablettform. Den anbefalede dosis er 125 mg én gang dagligt i 21 dage efterfulgt af 7 dage uden behandling, så et komplet cyklusforløb består af 28 dage. Behandlingen med palbociclib bør fortsætte, så længe patienten har klinisk gavn af behandlingen, eller indtil uacceptabel toksicitet [7].

Abemaciclib

Palbociclib gives i tablettform. Den anbefalede dosis er 150 mg to gange dagligt, kontinuerligt. Behandlingen med abemaciclib bør fortsætte, så længe patienten har klinisk gavn af behandlingen, eller indtil uacceptabel toksicitet [8].

Ribociclib

Ribociclib gives i tabletform. Den anbefalede dosis er 600 mg (tre 200 mg tabletter) én gang dagligt i 21 dage efterfulgt af 7 dage uden behandling, så et komplet cyklusforløb består af 28 dage. Behandlingen med ribociclib bør fortsætte, så længe patienten har klinisk gavn af behandlingen, eller indtil uacceptabel toksicitet [9].

4 Kliniske spørgsmål

Nedenstående kliniske spørgsmål angiver de primære problemstillinger, som ønskes afdækket i denne behandlingsvejledning. Til hvert klinisk spørgsmål knytter sig en definition af PICO, dvs. patientgruppen, interventionerne, alternativet til interventionerne (komparator) samt de effektmål, som lægemidlernes virkning skal vurderes på (outcomes).

4.1 Klinisk spørgsmål 1: Er der klinisk betydende forskelle mellem palbociclib, ribociclib og abemaciclib i kombination med AI til behandling af lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft?

Population

Patienter med tilbagefald >12 måneder efter endt antihormon efterbehandling med AI eller patienter, der på diagnosetidspunktet har lokalt fremskreden eller metastatisk sygdom, der ikke er kandidater til kemoterapi. (Se yderligere definition under afsnit 3.2, CDK4/6-hæmmer i kombination med AI).

Intervention

Palbociclib i kombination med AI.
Ribociclib i kombination med AI.
Abemaciclib i kombination med AI.

Komparator

Interventionerne bliver sammenlignet indbyrdes.

Effektmål

Se tabel 2.

Tabel 2. Oversigt over effektmål til klinisk spørgsmål 1. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i de fire kategorier (overlevelse, alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikkealvorlige symptomer samt bivirkninger)

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel	Justerede mindste klinisk relevante forskelle
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Median PFS i antal måneder	En forskel på ≥ 5 måneder	<i>Ikke relevant</i>
Bivirkninger	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter, der ophører behandlingen pga. bivirkninger	En forskel på ≥ 5 %-point	$\geq 2,5$ %-point
			Andel patienter, der oplever en eller flere grad 3-4 bivirkninger	En forskel på ≥ 10 %-point	≥ 5 %-point
			Gennemgang af bivirkningsprofil	Narrativ vurdering	<i>Ikke relevant</i>
Samlet overlevelse (OS)	Vigtig	Dødelighed/overlevelse	Median overlevelse i antal måneder	En forskel på ≥ 5 måneder	<i>Ikke relevant</i>
			Andel patienter, der overlever i 2 år**	En forskel på ≥ 5 %-point	$\geq 2,5$ %-point
Livskvalitet	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Gennemsnitlig ændring over tid	Forskel i ændring svarende til de validerede mindste klinisk relevante forskelle for de involverede livskvalitets-spørgeskemaer	Ændring svarende til halvdelen af de validerede MKRF

* Med mindre andet er angivet, ønskes data med længst mulig opfølgningstid for alle effektmål.

** Se beskrivelsen af effektmålet Samlet overlevelse (OS)

4.2 Klinisk spørgsmål 2: Er der klinisk betydende forskelle mellem palbociclib, ribociclib og abemaciclib i kombination med fulvestrant til behandling af lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft?

Population

Patienter med tilbagefald \leq 12 måneder efter endt antihormon efterbehandling med AI, eller patienter med metastatisk eller lokalt fremskreden inoperabel sygdom, der progredierer, mens de er i behandling med AI. (Se yderligere definition under afsnit 3.2, CDK4/6-hæmmer i kombination med fulvestrant).

Intervention

Palbociclib i kombination med fulvestrant.

Ribociclib i kombination med fulvestrant.

Abemaciclib i kombination med fulvestrant.

Komparator

Interventionerne bliver sammenlignet indbyrdes.

Effektmål

Se tabel 3.

Tabel 3. Oversigt over effektmål til klinisk spørgsmål 2. For hver effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i de fire kategorier (overlevelse, alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikkealvorlige symptomer samt bivirkninger)

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel	Justerede mindste klinisk relevante forskelle
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Median PFS i antal måneder	En forskel på ≥ 3 måneder	<i>Ikke relevant</i>
Bivirkninger	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter, der ophører behandlingen pga. bivirkninger	En forskel på ≥ 5 %-point	$\geq 2,5$ %-point
			Andel patienter, der oplever en eller flere grad 3-4 bivirkninger	En forskel på ≥ 10 %-point	≥ 5 %-point
			Gennemgang af bivirkningsprofil	Narrativ vurdering	<i>Ikke relevant</i>
Samlet overlevelse (OS)	Vigtig	Dødelighed/overlevelse	Median overlevelse i antal måneder	En forskel på ≥ 3 måneder	<i>Ikke relevant</i>
			Andel patienter, der overlever i 2 år**	En forskel på ≥ 5 %-point	$\geq 2,5$ %-point
Livskvalitet	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Gennemsnitlig ændring over tid	Forskel i ændring svarende til de validerede mindste klinisk relevante forskelle for de involverede livskvalitets-spørgeskemaer	Ændring svarende til halvdelen af de validerede MKRF

* Med mindre andet er angivet, ønskes data med længst mulig opfølgningstid for alle effektmål.

** Se beskrivelsen af effektmålet Samlet overlevelse (OS)

4.3 Valg af effektmål

Kritiske effektmål

Progressionsfri overlevelse (PFS)

Progressionsfri overlevelse (PFS) bliver anvendt til at vurdere, hvor lang tid der går, inden patienternes sygdom udvikler sig. PFS er defineret som tiden fra studierandomisering til første dokumentation af progression i henhold til Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1 [10] eller dødsfald.

Behandling med CDK4/6-hæmmere er generelt skånsom og tillader patienterne at leve et relativt normalt liv med få, acceptable og ofte håndterbare bivirkninger. Patienterne stopper behandlingen ved progression, uacceptable bivirkninger eller efter patientens ønske. Efterfølgende behandling består typisk af kemoterapi, som oftest er væsentligt hårdere for patienterne. Fagudvalget fremhæver, at det har særlig betydning for patienterne at forblive i endokrin behandling med en CDK4/6-hæmmer, da det udskyder tiden til, at patienter

får brug for kemoterapi, hvilket medfører bedre livskvalitet. Fagudvalget vurderer derfor, at PFS er et kritisk effektmål.

De mindste klinisk relevante forskelle er valgt med udgangspunkt i ESMO guidelinen ”Magnitude of Clinical Benefit Scale” (MCBS). Denne indeholder skemaer, der indikerer, hvordan man kan fastsætte mindste klinisk relevante forskelle afhængigt af patienternes prognose [11]. Da patientpopulationerne i de to kliniske spørgsmål har forskellige prognoser, er de valgte mindste klinisk relevante forskelle ikke ens.

Fagudvalget tager udgangspunkt i ESMO MCBS-skemaerne, der omhandler behandlinger, der ikke forventes at være kurative. Ved en median PFS > 6 måneder sættes den mindste klinisk relevante forskel til 3 måneder. Ifølge studierne af CDK 4/6-hæmmerne er den mediane PFS ca. 24 måneder, og patienterne i klinisk spørgsmål 1 forventes derfor at have en median PFS, der er markant højere end 6 måneder. For klinisk spørgsmål 1 sætter fagudvalget derfor den mindste klinisk relevante forskel til ≥ 5 måneder.

For klinisk spørgsmål 2 sætter fagudvalget den mindste klinisk relevante forskel til ≥ 3 måneder, da denne patientpopulation forventes at have en median PFS omkring 6 måneder.

Bivirkninger

Som nævnt er behandlingsmålet primært at forlænge tiden til progression uden at påføre patienterne markant flere bivirkninger, da patienterne ofte lever et relativt normalt liv med få, acceptable og håndterbare symptomer. På den baggrund finder fagudvalget, at bivirkninger (adverse reactions, AR) er et kritisk effektmål, da det belyser, hvor godt patienterne tolererer CDK4/6 hæmmerne. Fagudvalget vil derfor se på data fra nedenstående måleenheder.

Behandlingsophør på grund af bivirkninger

Fagudvalget finder, at ophør med en effektiv behandling pga. bivirkninger er kritisk for patienterne. Fagudvalget vil derfor se på forskellen i andelen af patienter, som ophører med behandlingen grundet bivirkninger.

Bivirkninger grad 3-4

Fagudvalget finder, at forskellen i andelen af patienter, som i løbet af opfølgningstiden oplever en eller flere bivirkninger af grad 3 eller 4, er relevant for vurderingen. Bivirkninger af grad 3-4 er defineret i henhold til National Cancer Institute CTCAE version 4.03 [12].

Gennemgang af bivirkningsprofil

Fagudvalget ønsker en gennemgang af ribociclib, palbociclib og abemaciclibs bivirkningsprofiler med henblik på at vurdere bivirkningernes type, håndterbarhed og reversibilitet, samt om der er forskel i bivirkningerne. Fagudvalget ønsker specifikt at få oplysninger om hjerte-, lever og gastrointestinale bivirkninger.

Fagudvalget forventer ikke, at forskelle i patientpopulationer påvirker dette effektmål. Derfor er de valgte mindste klinisk relevante forskelle ens for de to kliniske spørgsmål.

Vigtige effektmål

Samlet overlevelse (OS)

Samlet overlevelse er defineret som tiden fra randomisering til død uafhængigt af årsag. Fagudvalget fremhæver, at effekt på den samlede overlevelse er afgørende for patienten, men at OS er et vanskeligt effektparameter at vurdere på baggrund af kliniske studier, da der er en række behandlingsmuligheder efter endt behandling med en CDK4/6-hæmmer. I studierne af CDK4/6-hæmmerne var crossover tilladt, dvs. patienter, som ikke fik tilbudt CDK4/6 hæmmer i studiet, fik tilbudt denne behandling senere i forløbet. Det er derfor svært at vurdere, om en effekt i OS alene skyldes behandlingen med CDK4/6-hæmmeren. Derfor vurderer fagudvalget, at OS er et vigtigt effektmål.

De mindste klinisk relevante forskelle er valgt med udgangspunkt i ESMO MCBS guidelinen, som er beskrevet under effektmålet PFS [11]. Da patientpopulationerne i de to kliniske spørgsmål har forskellige prognoser, er de valgte mindste klinisk relevante forskelle ikke ens. Fagudvalget tager udgangspunkt i ESMO MCBS-skemaerne, der omhandler behandlinger, der ikke forventes at være kurative.

For klinisk spørgsmål 1 er den mindste klinisk relevante forskel sat til ≥ 5 måneder, da denne patientpopulation, med nuværende standardbehandling, forventes at have en median OS, der er over 12 måneder.

For klinisk spørgsmål 2 er den mindste klinisk relevante forskel sat til ≥ 3 måneder, da denne patientpopulation, med nuværende standardbehandling, forventes at have en median OS under eller lig med 12 måneder.

I tilfælde af, at der ikke findes data på median OS, bliver effektmålet opgjort som andel patienter i live efter 2 år.

Livskvalitet

Livskvalitet er et patientrelevant effektmål, som udover at give indblik i sygdomsbyrden kan indikere, om bivirkningerne ved lægemidlet påvirker patienternes livskvalitet. På baggrund af dette betragter fagudvalget livskvalitet som et vigtigt effektmål.

Livskvalitet kan for brystkræftpatienter måles med flere forskellige instrumenter (spørgeskemaer). Fagudvalget vurderer, at nedenstående validerede spørgeskemaer, der er nævnt i prioriteret rækkefølge, er relevante. Fagudvalget lægger i prioriteringen af rækkefølgen vægt på, at man benytter de to førstnævnte i dansk klinisk praksis.

EORTC-QLQ-C30: Dette instrument måler livskvaliteten blandt kræftpatienter [13]. Det består af fem funktionsskalaer, tre symptomskalaer og en "global" livskvalitetsskala. Der anvendes en scoringsskala fra 0-100. En høj score på de fem funktionsskalaer repræsenterer et højt/positivt funktionsniveau. En høj score for global helbredsstatus repræsenterer høj livskvalitet, mens en høj score på de tre symptomskalaer repræsenterer høj forekomst af symptomer/problemer. En lille ændring i livskvalitet er defineret som en ændring på 5-10 point i en publikation, hvor størstedelen af patienterne havde brystkræft [14]. Fagudvalget læner sig op ad denne definition og betragter en forskel på ≥ 10 point som klinisk relevant.

EORTC-QLQ-BR23: Dette er et sygdomsspecifikt instrument, der vurderer livskvaliteten blandt patienter med brystkræft [15]. Det er et tillæg til EORTC-QLQ-C30 og består af fire funktionsskalaer og fire symptomskalaer. Scoringen foregår på samme måde som ved EORTC-QLQ-C30. Da der tilsyneladende ikke er defineret en mindste klinisk relevant forskel for instrumentet, benytter fagudvalget sig af definitionen fra EORTC-QLQ-C30. Dette er konsistent med tilgangen i flere studier [16]. Dermed betragter fagudvalget en forskel på ≥ 10 point som klinisk relevant.

EQ-5D: Dette er et velvalideret generisk spørgeskema, som anvendes til at vurdere helbredsrelateret livskvalitet [17]. Spørgeskemaet består af fem dimensioner og indeholder desuden en visuel analog skala (VAS), der går fra 0 (værst tænkelige helbred) til 100 (bedst tænkelige helbred). Fagudvalget læner sig op ad definitionerne af mindste klinisk relevante forskelle baseret på britiske kræftpatienter [18]. Dermed finder fagudvalget, at en forskel på $\geq 0,08$ i EQ-5D index score og ≥ 7 point i EQ-5D VAS er klinisk relevant.

Fagudvalget forventer ikke, at forskelle i patientpopulationer påvirker dette effektmål. Derfor er de valgte mindste klinisk relevante forskelle ens for de to kliniske spørgsmål.

5 Andre overvejelser

Dosisreduktion

I klinisk praksis og i studierne med abemaciclib, ribociclib og palbociclib bliver dosis ofte reduceret på grund af bivirkninger. Fagudvalget vil derfor, ud fra den fundne litteratur, tage stilling til, hvordan reduktioner i dosis kan forventes at påvirke effekten af behandlingen, samt om de reducerede doser er sammenlignelige i effekt.

Indgår sådanne data ikke i de fundne studier, vil fagudvalget diskutere problemstillingen ud fra klinisk erfaring.

Komorbiditet

Fagudvalget er opmærksom på, at behandlingsvalg mellem de tre CDK4/6-hæmmere bør afhænge af patienternes komorbiditeter. Fagudvalget vil derfor om muligt tage stilling til, hvordan man tager hensyn til disse patienters komorbiditeter ved behandling med en CDK4/6-hæmmer.

Indgår sådanne data ikke i de fundne studier, vil fagudvalget diskutere problemstillingen ud fra klinisk erfaring.

6 Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur

Litteratursøgning gennemføres i henhold til Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde [19].

6.1 Søgning efter kliniske retningslinjer

Der forventes ikke at foreligge opdaterede kliniske retningslinjer, der vedrører CDK4/6-hæmmere til ER+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft, da brug af CDK4/6-hæmmere er relativt nyt. Derfor vil en søgning efter kliniske retningslinjer ikke indgå.

6.2 Søgning efter systematiske oversigtsartikler og primærstudier

Litteratursøgningen efter oversigts- og primærartikler gennemføres i nedenstående databaser.

	Cochrane DSR	MEDLINE	Embase	CENTRAL
Systematiske oversigtsartikler	x	X	x	
Primærartikler		X	x	x

For alle databaser gælder, at der søges i den senest tilgængelige udgave. For MEDLINE indebærer dette, at også en særlig database med endnu ikke indekserede artikler bliver inkluderet.

Stoffernes generiske navne palbociclib, ribociclib og abemaciclib inkluderes i søgningen sammen med deres handelsnavne: Ibrance, Kisqali og Verzenio. Hvor der er relevante indekseringstermer (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH) inkluderes disse i søgningen, ligesom der tages højde for alternative stavemåder og forskellige ordendelser.

6.3 Udvælgelse af litteratur

To personer screener uafhængigt af hinanden på titel- og abstractniveau de primærartikler og systematiske oversigtsartikler, som fremkommer ved søgningen. Alle studier, som vurderes at være relevante af mindst én person, vil blive læst i deres helhed. To personer gennemlæser dernæst uafhængigt af hinanden disse udvalgte systematiske oversigtsartikler og primærartikler i deres fulde længde og vurderer, hvorvidt de skal inkluderes. Uoverensstemmelser drøftes med en tredje part.

7 Kvalitetsvurdering

To personer vurderer uafhængigt af hinanden anvendeligheden af systematiske oversigtsartikler vha. AMSTAR. Den samlede evidenskvalitet vurderes vha. GRADE.

8 Databehandling og analyse

Fagudvalget har ikke kendskab til studier med direkte sammenligninger af de tre lægemidler, men kender til studier, der muliggør udarbejdelse af en netværksmetaanalyse.

Vurderingen af, om lægemidlerne kan ligestilles, vil basere sig på væsentlighedskriterierne for de relative effektforskelle, der er fastsat i Medicinrådets metodehåndbog. De fastsatte mindste klinisk relevante forskelle for de absolutte effektforskelle vil blive brugt til at vurdere, om eventuelle forskelle er klinisk betydende.

Dataekstraktion foretages uafhængigt af to personer. Der vil blive udført en komparativ analyse for hvert effektmål på baggrund af relevant data ekstraheret fra de inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention-to-treat (ITT), per-protocol (PP)) samt anvendt statistisk metode. Resultater for ITT-populationen skal, hvis muligt, angives, hvis komparative analyser i udgangspunktet ikke er baseret på denne population. Hvis de ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser, specielt ift. præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

For tid-til-hændelse effektmål som OS og PFS ekstraheres primært hazard ratio som mål på effekt. Hvis denne ikke er tilgængelig for et studie, ekstraheres median overlevelse og antal hændelser i stedet.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelig for alle deltagere i et studie, skal der ikke gøres forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende skal baseres på tilgængelige data på individniveau.

For dikotome effektmål vil alle statistiske analyser foregå på den relative skala (Relativ risiko eller hazard ratio). For OS og PFS vil den relative forskel mellem forskellige behandlinger blive udtrykt ved hjælp af hazard ratio (HR). For øvrige dikotome effektmål vil relative forskelle primært beskrives ved hjælp af den relative risiko (RR).

Eventuelle omregninger til absolutte forskelle vil blive baseret på den estimerede relative forskel anvendt på et antaget niveau på hændelsesraten for et af de relevante behandlingsalternativer, som er defineret af fagudvalget. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med det valgte relevante behandlingsalternativ.

Hvis der er mere end ét sammenlignende studie, skal der foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. For begge kliniske spørgsmål vil der blive foretaget netværksmetaanalyser, hvis

der findes evidens til et sammenhængende netværk med mindst fire alternativer (inklusive en eventuel fælles komparator). Hvis det vurderes, at netværksmetaanalyser ikke vil være metodisk forsvarlig at gennemføre, vil den tilgængelig evidens blive opsummeret ved hjælp af parvise metaanalyser og indirekte justerede analyser (Buchers metoder) i det omfang det vurderes forsvarligt fra et metodisk ståsted.

Netværksmetaanalyser vil blive baseret på den arm-baserede netværksmetaanalysemetode som beskrevet i Salanti [20]. Alle netværksmetaanalyser gennemføres i WinBUGS version 1.4.3 (Imperial College and MRC, UK). De statistiske analyser baseres på normal likelihoods for tid-til-hændelse effektmål som OS og PFS, og på binomial likelihoods for øvrige dikotome effektmål. For OS og PFS er den statistiske model baseret på logHR, med vage priors for studiebaseline samt basale parametre (normalfordeling med gennemsnit 0 og standardafvigelse på 0,000001). Ved estimation af HR for OS og PFS vil metoden beskrevet i Woods et al. [21] blive benyttet. Der vil for hver enkelt analyse blive foretaget en vurdering af, om de inkluderede studier er tilstrækkelig ens til at forsvare brug af en fixed-effects model; hvis dette ikke er tilfældet, vil analyserne blive baseret på random effects modeller. For hvert effektmål rangeres de relevante alternativer i henhold til sandsynligheden for at give det bedste resultat for hvert effektmål. Disse rangeringer er baseret på arealet under den kumulative rangeringskurve (surface under the cumulative ranking curve (SUCRA)). De fremkomne rangeringer skal tolkes med varsomhed under hensyntagen til estimerede på effekt (inklusive kredibel-intervaller) og vurderingen af evidensens kvalitet.

For kontinuerlige effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, skal eventuelle metaanalyser baseres på Standardized Mean Difference (SMD). Den estimerede SMD skal omregnes til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelser for den foretrukne skala i de inkluderede studier.

Data fra observationelle studier vil ikke blive kombineret med data fra randomiserede og ikke-randomiserede studier i metanalyser (herunder netværksmetaanalyser).

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Valget af syntesemetode begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

9 Referencer

1. Kohler BA, Sherman RL, Howlander N, Jemal A, Ryerson AB, Henry KA, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State. *JNCI J Natl Cancer Inst* [internet]. 2015 [citeret 9. maj 2017];107(6):djv048-djv048. Tilgængelig fra: <https://academic.oup.com/jnci/article-lookup/doi/10.1093/jnci/djv048>
2. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer Registries. NORDCAN. kræftstatistik - nøgletal og figurer - Danmark.
3. Danish Breast Cancer Cooperative Group. Medicinsk behandling. Dbcg [internet]. 2017;35. Tilgængelig fra: http://www.dbcg.dk/PDF/Filer/Kap_6_Medicinsk_behandling-07.04.2017.pdf
4. DBCG. Danish Breast Cancer Cooperative Group. Kapitel 18. 2016.
5. Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, André F, Barrios CH, et al. 3rd ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Ann Oncol*. 2017;
6. Knudsen ES, Witkiewicz AK. The Strange Case of CDK4/6 Inhibitors: Mechanisms, Resistance, and Combination Strategies. *Trends Cancer*. 2017;3(1):39–55.
7. Picard A. EPAR_Palbociclib. :1–48.
8. Picard A. EPAR_Abemaciclib. :1–46.
9. Picard A. EPAR_Ribociclib. :1–48.
10. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228–47.
11. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard J-Y, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol* [internet]. 2017;(October):2340–66. Tilgængelig fra: <http://academic.oup.com/annonc/article/doi/10.1093/annonc/mdx310/4102112/ESMOMagnitude-of-Clinical-Benefit-Scale-version-11>
12. National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE). Bd. 2009. 2010.
13. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* [internet]. 1993 [citeret 29. marts 2017];85(5):365–76. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8433390>
14. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*. 1998;16(1):139–44.
15. Sprangers MA, Groenvold M, Arraras JI, Franklin J, te Velde A, Muller M, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer breast cancer-specific quality-of-life questionnaire module: first results from a three-country field study. *J Clin Oncol* [internet]. 1996 [citeret 4. januar 2018];14(10):2756–68. Tilgængelig fra: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.1996.14.10.2756>
16. Cortes J, Hudgens S, Twelves C, Perez EA, Awada A, Yelle L, et al. Health-related quality of life in

patients with locally advanced or metastatic breast cancer treated with eribulin mesylate or capecitabine in an open-label randomized phase 3 trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;154(3):509–20.

17. EuroQol Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* [internet]. 1990;16(3):199–208. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10109801>
18. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes.* 2007;5(1):70. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes.* 2007;5(1):70.
19. Medicinrådet. Metodehåndbog for Medicinrådets arbejde med at udarbejde fælles regionale vurderinger af nye lægemidlers og nye indikationers kliniske merværdi. version 1.2. [internet]. 2017. Tilgængelig fra: http://medicinraadet.dk/media/6309/metodehaandbog-12-nye-laegemidler_med-aendringslog_opd05122017.pdf
20. Salanti G, Higgins JP, Ades A, Ioannidis JP. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* [internet]. 2008 [citeret 24. august 2018];17(3):279–301. Tilgængelig fra: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0962280207080643>
21. Woods BS, Hawkins N, Scott DA. Network meta-analysis on the log-hazard scale, combining count and hazard ratio statistics accounting for multi-arm trials: A tutorial. *BMC Med Res Methodol.* 2010;10.

10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende brystkræft

Formand	Indstillet af
Hanne Melgaard Nielsen, formand Teamledende overlæge, ph.d.	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Tamás Lőrincz Overlæge, ph.d.	Region Nordjylland
<i>Udpegning i gang</i>	Region Midtjylland
Jeanette Dupont Jensen Afdelingslæge, ph.d.	Region Syddanmark
<i>Kan ikke udpege en kandidat</i>	Region Sjælland
<i>Kan ikke udpege en kandidat, der opfylder Medicinrådets habilitetskrav</i>	Region Hovedstaden
Iben Kümler Afdelingslæge, ph.d.	Danish Breast Cancer Cooperative Group
Eva Balslev Overlæge	Danish Breast Cancer Cooperative Group, Patologiudvalget
Henrik Horwitz Afdelingslæge, ph.d.	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Susanne Geneser Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Marianne Johansson Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe: Signe Goul Svendsen (projekt- og metodeansvarlig) Nicoline Kerzel Duel (projektdeltager) Charlotte Wulff Johansen (fagudvalgskoordinator) Tenna Bekker (teamleder)

11 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	15. maj 2019	Godkendt af Medicinrådet.