

Baggrund for  
Medicinrådets anbefaling  
vedrørende ribociclib i  
kombination med  
fulvestrant som mulig  
standardbehandling til  
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 indikationsudvidelser 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 fælles 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 anbefalingen

Anbefalingen er Medicinrådets vurdering af, om lægemidlets samlede pris er rimelig, når man sammenligner den med lægemidlets værdi for patienterne.

Lægemidlet vurderes efter Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser – version 2. Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

### Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	25. september 2019
Ikrafttrædelsesdato	25. september 2019
Dokumentnummer	59013
Versionsnummer	1.0

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

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

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 25. september 2019

## Indhold

1	Lægemiddelinformationer .....	3
2	Medicinrådets anbefaling.....	3
3	Formål.....	4
4	Baggrund.....	4
4.1	Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering.....	4
5	Medicinrådets vurdering af samlet værdi .....	4
6	Høring.....	5
7	Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag .....	5
8	Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed.....	5
9	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	6
10	Versionslog .....	7
11	Bilag.....	8

## 1 Lægemiddelinformationer

<b>Lægemidlets oplysninger</b>	
Handelsnavn	Kisqali
Generisk navn	Ribociclib
Firma	Novartis
ATC-kode	L01XE42
Virkningsmekanisme	Ribociclib er en selektiv CDK4/6-hæmmer, der forhindrer celledeling ved at bremse cellecyklus.
Administration/dosis	Ribociclib: Tablet, 200 mg, 3 tabletter én gang dagligt i 21 dage, 7 dages pause. Fulvestrant: Intramuskulær injektion 500 mg dag 1, 15 i den første cyklus, efterfulgt af injektion på dag 1 i de efterfølgende behandlinger.
EMA-indikation	Kisqali er indiceret til behandling af kvinder med hormonreceptor (HR)-positiv, human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (HER2)-negativ, lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft i kombination med en aromatasehæmmer eller fulvestrant som indledende endokrinbaseret behandling eller hos kvinder, der tidligere har fået endokrin behandling.  Hos præ- eller perimenopausale kvinder skal den endokrine behandling kombineres med en luteiniserende hormonfrigivende hormon (LHRH)-agonist.

## 2 Medicinrådets anbefaling

Medicinrådet **anbefaler** ribociclib i kombination med fulvestrant som mulig standardbehandling til ER+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft.

Medicinrådet konkluderer, at der er et rimeligt forhold mellem lægemidlets kliniske merværdi (**kan ikke kategoriseres**) og omkostningerne ved behandling med ribociclib i kombination med fulvestrant sammenlignet med palbociclib i kombination med fulvestrant.

Medicinrådet anbefaler, at regionerne vælger det lægemiddel, der er forbundet med de laveste omkostninger. Medicinrådet forudsætter, at lægemidler med samme target ikke bruges sekventielt.

Det kliniske spørgsmål, som ligger til grund for anbefalingen, er som følger:

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

### 3 Formål

Formålet med Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedrørende ribociclib i kombination med fulvestrant som mulig standardbehandling til behandling af ER+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft er at skabe gennemsigtighed om det materiale, der ligger til grund for Medicinrådets anbefaling.

### 4 Baggrund

Patienter med ER+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft får livsforlængende behandling i form af en CDK4/6-hæmmer.

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

- Patienter med tilbagefald, enten i form af lokalt fremskreden inoperabel sygdom eller metastatisk sygdom  $\leq 12$  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.

Patienterne lever oftest et relativt normalt liv med få symptomer af sygdommen og håndterbare bivirkninger til behandlingen. 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.

#### 4.1 Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering

Ribociclib i kombination med fulvestrant er vurderet i Medicinrådets 7-ugers proces. Medicinrådet modtog den endelige ansøgning den 2. juli 2019, og Medicinrådets sagsbehandlingstid er på denne sag 12 uger og 1 dag.

Den endelige ansøgning kunne ikke accepteres tids nok til, at fagudvalget kunne behandle vurderingen på det planlagte fagudvalgsmøde. På grund af sommerferien var det ikke muligt at planlægge et nyt fagudvalgsmøde der muliggjorde, at sagsbehandlingstiden på 7 uger kunne overholdes.

### 5 Medicinrådets vurdering af samlet værdi

Medicinrådet konkluderer, at den samlede værdi af ribociclib i kombination med fulvestrant sammenlignet med palbociclib i kombination med fulvestrant **ikke kan kategoriseres**. Medicinrådet vurderer dog, at ribociclib i kombination med fulvestrant samlet set ikke har dårligere effekt eller sikkerhedsprofil end palbociclib i kombination med fulvestrant.

## 6 Høring

Firmaet havde ingen kommentarer til kategoriseringen.

## 7 Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag

Behandling med ribociclib i kombination med fulvestrant er forbundet med en lille forøgelse af meromkostninger sammenlignet med palbociclib i kombination med fulvestrant.

Amgros vurderer, at der er et rimeligt forhold mellem den kliniske værdi for ribociclib i kombination med fulvestrant sammenlignet med behandling palbociclib i kombination med fulvestrant. Meromkostningerne drives udelukkende af prisen på lægemidlet.

## 8 Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at inddrage forhold vedrørende alvorlighed eller forsigtighed i anbefalingen.

## 9 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende brystkræft

<b>Formand</b>	<b>Indstillet af</b>
Hanne Melgaard Nielsen Teamledende overlæge, ph.d.	Lægevidenskabelige Selskaber
<b>Medlemmer</b>	<b>Udpeget af</b>
Tamás Lőrincz Overlæge, ph.d.	Region Nordjylland
Julia Kenholm Overlæge	Region Midtjylland
Jeanette Dupont Jensen Afdelingslæge, ph.d.	Region Syddanmark
<i>Kan ikke udpege en kandidat p.t.</i>	Region Sjælland
<i>Ny udpegning er i gang</i>	Region Hovedstaden
Iben Kümler Afdelingslæge, ph.d.	Danish Breast Cancer Cooperative Group
Philip Højrizi Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Henrik Horwitz Afdelingslæge, ph.d.	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Susanne Geneser Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Marianne Johansson Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Eva Balslev Overlæge	Udpeget af formanden

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 <a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>
Sekretariatets arbejdsgruppe: Signe Goul Svendsen (projekt- og metodeansvarlig) Nicoline Kerzel Duel (projektdeltager) Vibe Charlotte Nylander (projektdeltager) Charlotte Wulff Johansen (fagudvalgs koordinator) Tenna Bekker (teamleder)

## 10 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	25. september 2019	Godkendt af Medicinrådet.



## 11 Bilag

Bilagsliste:

- Amgros' beslutningsgrundlag
- Amgros' sundhedsøkonomiske analyse
- Medicinrådets vurdering af ribociclib i kombination med fulvestrant til behandling af ER+/HER2-lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft - version 1.0
- Ansøgers endelige ansøgning
- Medicinrådets protokol for vurdering af ribociclib til behandling af brystkræft - version 1.0

## Beslutningsgrundlag til Medicinrådet

---

Dette dokument er Amgros' vurdering af ribociclib (Kisqali) + fulvestrant (FUL) som er indiceret til kvinder med ER+/HER2-, lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft (2. linjebehandling). Vurderingen er baseret på lægemidlets gennemsnitlige inkrementelle omkostninger, baseret på SAIP (sygehusapotekets indkøbspris) sammenholdt med Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi.

Dato for Medicinrådsbeslutning	13-09-2019
Firma	Novartis (ansøger)
Lægemiddel	Ribociclib (Kisqali)
Indikation	Kvinder med ER+/HER2-, lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft i kombination med FUL (2. linjebehandling)

### Amgros' vurdering

- Amgros vurderer, at der er et rimeligt forhold mellem meromkostningerne og den kliniske merværdi for ribociclib (Kisqali) til kvinder med ER+/HER2-, lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft i kombination med FUL (2. linjebehandling)

## Overordnet konklusion

Medicinerådet har vurderet den kliniske merværdi for ribociclib (Kisqali) i kombination med FUL sammenlignet med palbociclib i kombination med FUL:

- Ikke kan kategoriseres

Behandling med ribociclib (Kisqali) er forbundet med meromkostninger sammenlignet med palbociclib. Meromkostninger drives af lægemiddelprisen.

## Andre overvejelser

Amgros har indgået en aftale med Novartis om indkøb af ribociclib (Kisqali) til en aftalepris, som er lavere end AIP. Medicinerådet er i gang med at vurdere terapiområdet brystkræft (CDK4). Det er derfor Amgros' vurdering at det vil være hensigtsmæssigt, at ribociclib (Kisqali) + FUL anbefales som standardbehandling til den ansøgte indikation, så lægemidlerne i fremtiden kan konkurrenceudsættes på lige fod med øvrige behandlinger.

## Konklusion for populationen

Tabel 1 Merværdi, meromkostninger og Amgros' vurdering (baseret på SAIP)

Population	Komparator	Merværdi	Usikkerhed for klinisk merværdi	Amgros' konklusion om forholdet mellem meromkostninger og merværdi
Kvinder med lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft, der progredierer under antihormonbehandling med en AI eller patienter, der recidiverer mindre end 12 måneder fra endt antihormon efterbehandling med en AI. Patienterne må ikke tidligere have modtaget behandling med en CDK4/6-hæmmer.	Palbociclib + FUL	Klinisk merværdi kan ikke kategoriseres	Lav evidenskvalitet	Rimeligt

## Supplerende informationer (resumé af resultaterne fra afrapporteringen)

### Konklusion på omkostnings- og budgetkonsekvensanalyserne

Resultatet fra Amgros' afrapportering på omkostningsanalyserne er gengivet i det følgende. For uddybende gennemgang af analyse og resultater henvises til afrapporteringen på <http://www.amgros.dk>.

### Amgros' afrapportering - Inkrementelle omkostninger per patient

Behandling med ribociclib (Kisqali) + FUL er forbundet med meromkostninger sammenlignet med palbociclib + FUL. I tabel 2 ses de inkrementelle omkostninger for ribociclib (Kisqali) og palbociclib i SAIP.

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

Tabel 2: Resultatet af Amgros' hovedanalyse, DKK, SAIP

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

Udarbejdes analysen i AIP bliver lægemiddelprisen for ribociclib (Kisqali) ca. 480.000 DKK og de inkrementelle omkostninger bliver ca. – 58.000 DKK.

### Amgros' afrapportering – Budgetkonsekvenser

Ansøger har estimeret patientantallet til at være 100 patienter om året, baseret på Medicinrådet protokol for ribociclib + FUL til den nævnte ansøgte indikation. Ansøger estimerer såfremt ribociclib (Kisqali) + FUL anbefales, at de vil have en markedsfordeling på 50% per år, fordelt mellem ribociclib (Kisqali) og komparatoren palbociclib.

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

Tabel 3: Amgros' hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, mio. SAIP, DKK

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Hvis analysen udføres med AIP, er budgetkonsekvenser ca. -250.000 til -2,6 mio. DKK fra år 1 til år 5.

---

# RIBOCICLIB (KISQALI)

---

LOKALT FREMSKREDEN ELLER METASTATISK BRYSTKRÆFT

# OPSUMMERING

## Baggrund

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

## Analyse

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

## Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

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

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

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

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

## Konklusion

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

## Liste over forkortelser

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

# INDHOLD

---

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

---

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

---

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

---

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

---

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

---

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

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



# LOG

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

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

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

# 1 BAGGRUND

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

## 1.1 Problemstilling

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

## 1.2 Patientpopulation

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

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

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

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

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

## 1.3 Nuværende behandling

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

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

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

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

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

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

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

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

CDK4/6-hæmmer i kombination med FUL:

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

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

For begge patientgrupper er dette kun gældende, hvis patienterne:

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

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

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

### **Indikation**

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

### **Virkningsmekanisme**

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

### **Dosering**

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

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

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

### **1.4.1 Komparator**

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

Tabel 1: Definerede population og komparator.

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

## 1.5 Medicinrådets kliniske spørgsmål

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

### Klinisk spørgsmål:

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

## 2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

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

### 2.1 Model, metode og forudsætninger

#### 2.1.1 Modelbeskrivelse

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

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

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

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

*Amgros accepterer ansøgers model tilgang.*

#### 2.1.2 Analyseperspektiv

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

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

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

#### 2.1.3 Omkostninger

Følgende afsnit redegør for omkostninger inkluderet i ansøgers analyse.

#### **Lægemiddelomkostninger**

Ansøger har inkluderet omkostninger til lægemidler.

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

Tabel 2: Anvendte lægemiddelpriser, SAIP.

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

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

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

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

### Amgros' vurdering

Ansøger antager en ens dosisjustering mellem lægemidlerne.

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

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

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

## Hospitalsomkostninger

### Monitoreringsomkostninger

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

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

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

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

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

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

Tabel 5: Monitoreringsfrekvens, forskel mellem behandlingsregimerne, antal

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

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

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

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



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

## Administrationsomkostninger

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

### Amgros' vurdering

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

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

*Amgros fremskriver 2017-værdier til 2019.*

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

## Omkostninger til bivirkninger

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

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

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

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

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

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

### Amgros' vurdering

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

Amgros fremskriver 2017-værdier til 2019.

### Patientomkostninger

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

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

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

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

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

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

### Amgros' vurdering

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

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

## 2.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har ikke udarbejdet nogle følsomhedsanalyser.

### Amgros' vurdering

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

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

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

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

## 3 RESULTATER

### 3.1 Ansøgers hovedanalyse

Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse præsenteres i tabel 11.

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

Tabel 11: Resultatet af ansøgers hovedanalyse, DKK, SAIP

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

#### Amgros' vurdering

Amgros har udarbejdet egen hovedanalyse.

### 3.2 Amgros' hovedanalyse

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

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

Resultaterne fra Amgros' hovedanalyse præsenteres i tabel 12.

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

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

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

### 3.3 Amgros' følsomhedsanalyser

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

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

Resultaterne fra Amgros' følsomhedsanalyse præsenteres i tabel 13.

Tabel 13: Amgros' følsomhedsanalyser, DKK, SAIP

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

## 4 BUDGETKONSEKVENSER

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

- Ribociclib (Kisqali) + FUL bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til den omtalte indikation
- Ribociclib (Kisqali) + FUL bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

### 4.1 Ansøgers estimer

#### 4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Ansøger har estimeret patientantallet til at være 100 patienter om året, baseret på Medicinrådets protokol for ribociclib + FUL til den nævnte ansøgte indikation(4).

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

Tabel 14 viser ansøgers estimat af antal patienter årligt.

Tabel 14: Ansøgers estimat af antal patienter per år

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

#### Amgros' vurdering af estimeret antal patienter

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

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

#### 4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser

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

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

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

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

### Amgros' vurdering

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

Amgros accepterer ansøgers tilgang.

## 4.2 Amgros' estimat af budgetkonsekvenserne

Amgros' resultat af budgetkonsekvenserne ses i tabel 16.

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

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

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

## 4.3 Amgros' følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenserne

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

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

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

## 5 DISKUSSION

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

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



## 6 REFERENCER

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



Medicinrådets vurdering  
af ribociclib i  
kombination med  
fulvestrant 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 fælles 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 vurderingen

Vurderingen af et nyt lægemiddel er Medicinrådets vurdering af, hvor effektiv og sikkert lægemidlet er i forhold til andre lægemidler til den samme gruppe patienter.

Vurderingen indgår, når Medicinrådet skal beslutte, om lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling.

Lægemidlet vurderes efter Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser – version 2. Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

### Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	25. september 2019
Ikrafttrædelsesdato	25. september 2019
Dokumentnummer	59039
Versionsnummer	1.0

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

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

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 25. september 2019

## Indhold

1	Lægemiddelinformationer.....	3
2	Medicinrådets konklusion.....	4
3	Forkortelser.....	5
4	Formål.....	6
5	Baggrund.....	6
6	Metode.....	9
7	Litteratursøgning.....	9
8	Databehandling.....	10
9	Lægemidlets værdi.....	11
9.1	Konklusion klinisk spørgsmål.....	11
9.1.1	Gennemgang af studier.....	13
9.1.2	Resultater og vurdering.....	15
9.1.3	Evidensens kvalitet.....	18
10	Andre overvejelser.....	19
11	Fagudvalgets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau.....	19
12	Rådets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau.....	20
13	Relation til eksisterende behandlingsvejledning.....	20
14	Referencer.....	21
15	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	23
16	Versionslog.....	24
17	Bilag 1: Resultater ved Buchers metode.....	25
18	Bilag 2: GRADE-evidensprofiler.....	26
18.1	Cochrane Risk of Bias.....	26
18.2	GRADE-profiler.....	27

## 1 Lægemiddelinformationer

<b>Lægemidlets oplysninger</b>	
Handelsnavn	Kisqali
Generisk navn	Ribociclib
Firma	Novartis
ATC-kode	L01XE42
Virkningsmekanisme	Ribociclib er en selektiv CDK4/6-hæmmer, der forhindrer celledeling ved at bremse cellecyklus.
Administration/dosis	Ribociclib: Tablet, 200 mg, 3 tabletter én gang dagligt i 21 dage, 7 dages pause. Fulvestrant: Intramuskulær injektion 500 mg dag 1, 15 i den første cyklus, efterfulgt af injektion på dag 1 i de efterfølgende behandlinger.
EMA-indikation	Kisqali er indiceret til behandling af kvinder med hormonreceptor (HR)-positiv, human epidermal vækstoffaktorreceptor 2 (HER2)-negativ, 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 luteiniserende hormonfrigivende hormon (LHRH)-agonist.

## 2 Medicinrådets konklusion

Rådet vurderer, at ribociclib i kombination med fulvestrant til patienter med ER+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft giver en merværdi, der ikke kan kategoriseres sammenlignet med palbociclib i kombination med fulvestrant. Rådet vurderer dog, at ribociclib i kombination med fulvestrant samlet set ikke har dårligere effekt eller sikkerhedsprofil end palbociclib i kombination med fulvestrant.

### Medicinrådet kategoriserer lægemidlers værdi i en af følgende kategorier:

- **Stor merværdi:** Der er påvist en stor forbedring i effektforhold i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis markant forbedret overlevelse, markant reduktion i forekomsten af alvorlige symptomer og/eller alvorlige bivirkninger.
- **Moderat merværdi:** Der er påvist en moderat forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis moderat forbedret overlevelse, moderat reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Lille merværdi:** Der er påvist en lille forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis en dokumenteret forbedret overlevelse, en reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Merværdi af ukendt størrelse:** Der er påvist en forbedring i forhold til gældende standardbehandling, men størrelsen af forbedring kan ikke bestemmes. Lægemidlets merværdi er som minimum lille, men kunne også være moderat eller stor.
- **Ingen dokumenteret merværdi:** Der er ikke påvist en merværdi i forhold til gældende standardbehandling. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.
- **Negativ værdi:** Der er påvist en negativ værdi i forhold til gældende standardbehandling.
- **Samlet værdi kan ikke kategoriseres:** På grund af usikkerheder omkring effektforhold, er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi.

### 3 Forkortelser

AI:	Aromatasehæmmer ( <i>aromatase inhibitor</i> )
ALAT:	Alanin aminotransferase
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>
OS:	Samlet overlevelse ( <i>overall survival</i> )
PFS:	Progressionsfri overlevelse ( <i>progression free survival</i> )
RECIST:	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>
RR:	Relativ risiko



## 4 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af ribociclib i kombination med fulvestrant til patienter med hormonreceptor-positiv (østrogenreceptor, ER+), human epidermal vækstfaktorreceptor 2-negativ (HER2-), lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft, er at vurdere den værdi, lægemidlet har i forhold til et eller flere lægemidler til samme patientgruppe.

Ribociclib i kombination med fulvestrant er vurderet i Medicinrådets 7-ugers proces, og ansøger har vurderet, at ribociclib i kombination med fulvestrant hverken er bedre eller dårligere end palbociclib i kombination med fulvestrant.

Med udgangspunkt i vurderingen og en omkostningsanalyse udarbejdet af Amgros beslutter Medicinrådet, om ribociclib i kombination med fulvestrant kan anbefales som mulig standardbehandling.

## 5 Baggrund

### *ER+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk 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 human epidermal vækstfaktorreceptorer [1,2].

På diagnosetidspunktet har ca. 90 % af patienterne 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.

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.

### *Nuværende behandling*

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.

**Livsforlængende behandling med CDK4/6-hæmmer i kombination med fulvestrant:**

Patienter, der får tilbagefald enten lokalt eller som metastatisk sygdom, er mulige kandidater til behandling med en cyclin-dependent kinase 4 og 6 (CDK4/6)-hæmmer i kombination med fulvestrant. CDK4/6 er tit overaktive i brystkræft, hvilket resulterer i ukontrolleret cellevækst og via øget mutationsbyrde medvirker til udviklingen af antihormon-resistens. CDK4/6-hæmmere forhindrer celledeling ved at stoppe cellecyklus [4]. Fulvestrant nedregulerer østrogenreceptorerne og hæmmer binding af østrogen således, at brystkræftcellerne ikke stimuleres til deling. I dansk klinisk praksis tilbydes fulvestrant ved sygdomsprogression på behandling med AI. Patienter, der 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.

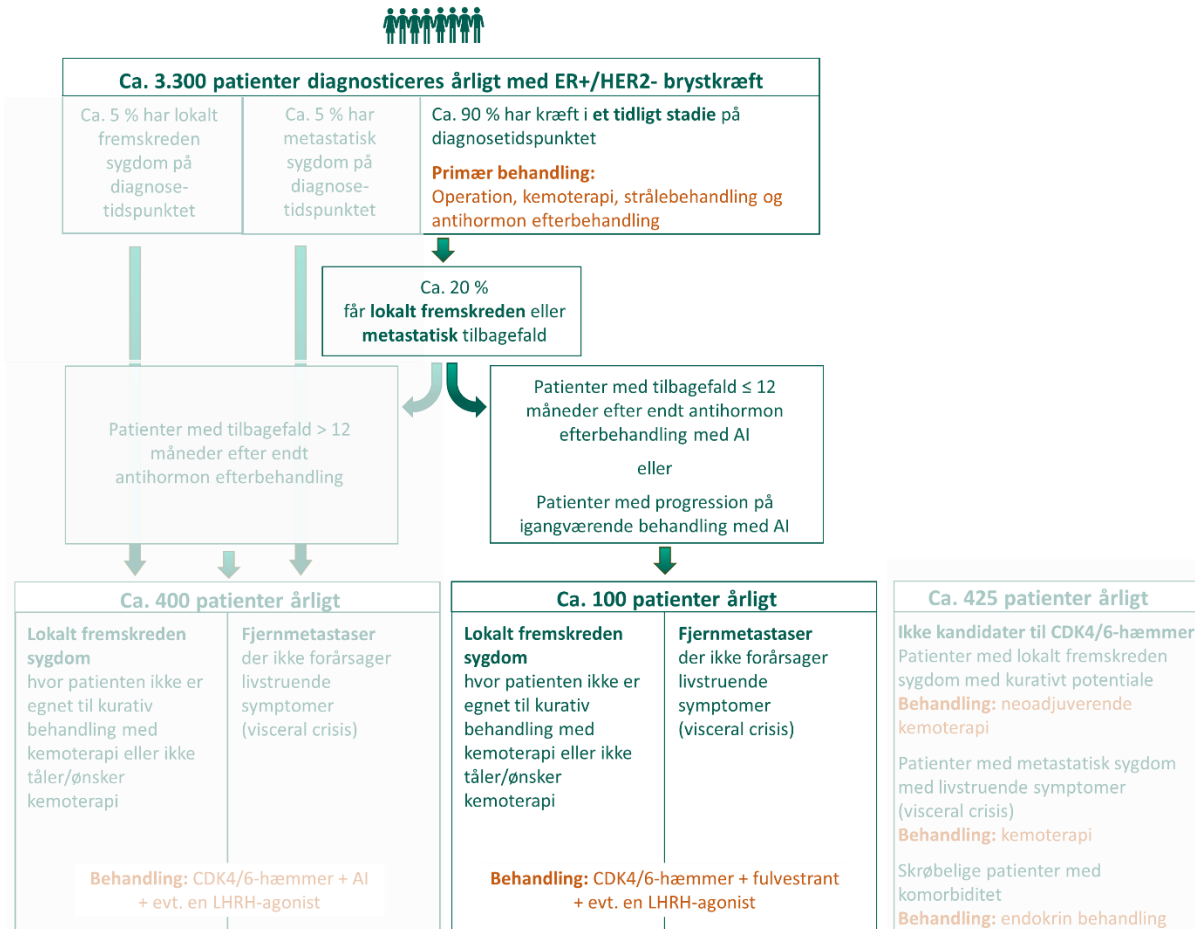
Indikationerne for behandling med CDK4/6-hæmmer i kombination med fulvestrant er:

- Patienter med tilbagefald, enten i form af lokalt fremskreden inoperabel sygdom, eller metastatisk sygdom  $\leq 12$  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).

Det er sjældent muligt at helbrede disse patienter, men patienterne lever oftest et relativt normalt liv med få symptomer af sygdommen og håndterbare bivirkninger til behandlingen. 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 [5,6].

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



**Figur 1. Oversigt over patienter der er mulige kandidater til behandling med en CDK4/6-hæmmer i kombination med fulvestrant**

### Anvendelse af det nye lægemiddel

Ribociclib er en CDK4/6-hæmmer, der kan gives i kombination med fulvestrant (CDK4/6-hæmmere er beskrevet i afsnit 5).

Patienten får 600 mg/dag (200 mg filmovertrukne tabletter, 3 tabletter én gang dagligt) i 21 dage, efterfulgt af 7 dages pause (28 dages cyklus). Fulvestrant gives som 500 mg intramuskulær injektion ved dag 1 og 15 i den første cyklus, efterfulgt af injektion på dag 1 i de efterfølgende behandlinger (28 dages cyklus). Patienter kan selv administrere behandlingen af ribociclib. Behandlingen med fulvestrant kan enten blive givet på hospitalet, hjemme hos patienten af en hjemmesygeplejerske eller hos patientens egen læge.

Behandling med ribociclib i kombination med fulvestrant anbefales frem til progression eller forekomst af uacceptable bivirkninger. Ifølge ribociclibs European Product Assessment Report (EPAR) er behandlingsvarigheden i gennemsnit 16 måneder [7]. Fagudvalget vurderer imidlertid, at behandlingsvarigheden i klinisk praksis formentlig er omkring 9-12 måneder. Dette er baseret på fagudvalgets erfaring med andre CDK4/6-hæmmere, der er givet i kombination med fulvestrant. Fagudvalget forventer ikke, at behandling med ribociclib i kombination med fulvestrant er betydeligt anderledes.

## 6 Metode

De præspecificerede metoder i protokollen er udarbejdet af Medicinrådet. Ansøgningen er valideret af Medicinrådet.

Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode jf. protokollen for ribociclib, som blev godkendt af Medicinrådet den 22. maj 2019. Protokollen er udarbejdet af fagudvalget vedrørende brystkræft efter Medicinrådets gældende metoder.

Ansøgers endelige ansøgning blev modtaget efter ændringer den 2. juli 2019. Ribociclib i kombination med fulvestrant er behandlet i Medicinrådets 7-ugers proces, idet ansøger har tilkendegivet en forventning om, at ribociclib i kombination med fulvestrant hverken er bedre eller dårligere end palbociclib i kombination med fulvestrant. Ansøgningen er valideret af Medicinrådet.

Jf. protokollen opstillede fagudvalget det følgende kliniske spørgsmål, som vil blive besvaret i denne rapport.

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

Ansøger har indsendt indirekte sammenligninger af ribociclib og palbociclib til at besvare det kliniske spørgsmål. Ansøger har lavet de indirekte sammenligninger ved Buchers metode [8].

Fagudvalget ønskede jf. protokollen at få belyst, om der er en risiko ved at behandle patienter med ribociclib, hvis de har hjertekomorbiditet i form af atrieflimren, iskæmisk hjertesygdom, nedsat pumpefunktion eller forlænget QT-interval. Dette har ansøger forsøgt at besvare, hvilket vil fremgå af afsnit 10 *Andre overvejelser*.

**Fra evidens til kategori.** Medicinrådet vurderer værdien af et lægemiddel ud fra den indsendte endelige ansøgning, evt. suppleret med andet materiale. I protokollen blev effektmålene angivet som ”kritiske”, ”vigtige” og ”mindre vigtige”. I vurderingen vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest og de mindre vigtige indgår ikke.

Både den relative og absolutte effekt indgår i kategoriseringen af et lægemiddel. Dette foregår i en trinvis proces. Fagudvalget kategoriserer først den relative foreløbige kategori på baggrund af væsentlighedskriterierne og den absolutte foreløbige kategori på baggrund af de præspecificerede mindste klinisk relevante forskelle. Her er der tale om en ren kvantitativ proces. Herefter fastlægger fagudvalget den aggregerede kategori for hvert effektmål ved at sammenholde de foreløbige kategorier. Her kan fagudvalget inddrage deres kliniske indsigt. Når den samlede kategori for lægemidlets værdi skal fastlægges, sammenvejer fagudvalget alle effektmål. Effektmålenes kategorier kombineres med effektmålenes vægt, og eventuelle kliniske overvejelser inddrages. Den samlede kategorisering af lægemidlets værdi er således delvis en kvantitativ og delvis en kvalitativ proces, hvor der foretages en klinisk vurdering af det foreliggende datagrundlag. Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og udtrykker tiltroen til evidensgrundlaget for de enkelte effektstørrelser og den endelige kategori for klinisk merværdi. Evidensens kvalitet inddeles i fire niveauer: høj, moderat, lav og meget lav. GRADE-metoden er et internationalt anerkendt redskab til systematisk vurdering af evidens og udarbejdelse af anbefalinger. I denne vurdering er metoden anvendt til at vurdere evidensens kvalitet.

## 7 Litteratursøgning

Ansøger har foretaget en systematisk søgning efter kliniske studier på ribociclib i kombination med fulvestrant og palbociclib i kombination med fulvestrant, jf. protokollen. Ansøgers PRISMA-diagram og litteraturgennemgang fremgår af ansøgningen.

Søgningen resulterede i identifikationen af seks publikationer fra to kliniske studier (PALOMA-3 og MONALEESA-3), som begge er randomiserede, dobbeltblindede, fase III studier, og som opfylder Medicinrådets præspecificerede kriterier. Studierne kan således bidrage til besvarelsen af det kliniske spørgsmål i protokollen.

Ingen af studierne sammenligner ribociclib og palbociclib direkte, og der er derfor lavet indirekte analyser. Datagrundlaget for analyserne er baseret på de to kliniske studier samt Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA)s EPARer for de to lægemidler.

**Table 1: Oversigt over publikationer anvendt i vurderingen af ribociclib i kombination med fulvestrant**

Lægemiddel	Publikationer	Klinisk forsøg	NCT-nummer
Ribociclib	Slamon DJ., et al., Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2018. 36(24) p. 2465–72 [9]. EPAR for ribociclib [7].	MONALEESA-3	NCT02422615
Palbociclib	Turner NC. Et al., Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2018. 379 p. 1926-1936 [10].	PALOMA-3	NCT01942135
	Verma S., et al., Palbociclib in Combination with Fulvestrant in Women With Hormone Receptor-Positive/HER2-Negative Advanced Metastatic Breast Cancer: Detailed Safety Analysis From a Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Phase III Study (PALOMA-3). <i>The Oncologist</i> . 2016. 21 (10) p. 1165-1175 [11].		
	Harbeck N., et al., Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: Patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. <i>Annals of Oncology</i> . 2016. 27(6) p.1047–54 [12].		
	Cristofanilli M., 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, 3 randomised controlled trial. <i>The Lancet Oncology</i> . 2016. 17(4) p. 425–39 [13].		
	Turner NC., et al., Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2015. 373(3) p. 209–19 [14].		
	EPAR for palbociclib [15].		

## 8 Databehandling

Ansøger har foretaget en indirekte sammenligning af ribociclib i kombination med fulvestrant og palbociclib i kombination med fulvestrant til at besvare det kliniske spørgsmål.

Fagudvalget vurderer, at det indleverede datagrundlag er tilstrækkeligt til at vurdere den kliniske merværdi af ribociclib.

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af ansøger, men har suppleret med data for den mediane PFS og en beregning af den absolutte effektforskel.

Fagudvalget har derudover følgende bemærkninger til datagrundlaget:

- Forskelle i placeboarmene har stor betydning for den indirekte sammenligning for både de absolutte og relative forskelle, da Buchers metode baseres på de relative effekter af lægemidlerne i forhold til placebo. I resultatgennemgangen er det fremhævet, hvor forskellene i effekt i placeboarmene ifølge fagudvalget antyder, at sammenligningerne er behæftet med særlig usikkerhed. De data, der ligger til grund for ansøgers anvendelse af Buchers metode og dermed for effektresultaterne, fremgår af bilag 1.
- Der er stor forskel i de to studiers patientpopulation, hvilket medfører en vis usikkerhed omkring resultaterne fra den indirekte sammenligning (se afsnit 9.1.1.). Fagudvalget vurderer, at resultaterne er relevante, men vil vurdere effektmålene med forbehold for datakvaliteten.

## 9 Lægemidlets værdi

### 9.1 Konklusion klinisk spørgsmål

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

Fagudvalget finder, at den samlede værdi af ribociclib i kombination med fulvestrant sammenlignet med palbociclib i kombination med fulvestrant ikke kan kategoriseres i henhold til Medicinrådets metodehåndbog. Fagudvalget vurderer dog ud fra de forliggende indirekte sammenligninger (se tabel 2), klinisk erfaring og ligheder i virkningsmekanisme, at ribociclib i kombination med fulvestrant samlet set ikke har dårligere effekt eller sikkerhedsprofil end palbociclib i kombination med fulvestrant.

Data er fremkommet ved to meget forskellige patientpopulationer. Dette ses blandt andet ved, at en større andel af patienterne i PALOMA-3 studiet end i MONALEESA-3 studiet tidligere har modtaget behandling med aromatasehæmmer og har fået behandling i flere linjer. Derudover er der en andel af patienterne i PALOMA-3 studiet, der tidligere har modtaget kemoterapi for fremskreden sygdom. Dette medfører en usikkerhed for den indirekte sammenligning, hvilket fagudvalget har været opmærksom på i den samlede kategorisering af ribociclib i kombination med fulvestrant.

Den samlede kategori er baseret på nedenstående gennemgang af resultater, hvor intet indikerer, at ribociclib i kombination med fulvestrant har dårligere effekt eller sikkerhedsprofil end palbociclib i kombination med fulvestrant. Fagudvalget har tidligere vurderet ribociclib i kombination med aromatasehæmmer sammenlignet med palbociclib i kombination med aromatasehæmmer [16], hvor ribociclib i henhold til metodehåndbogen kategoriseredes som ”ingen klinisk merværdi”. Fagudvalget finder, at denne vurdering understøtter, at effekten af ribociclib i kombination med fulvestrant ikke afviger væsentligt fra effekten af palbociclib i kombination med fulvestrant. Dette understøttes af, at ribociclib og palbociclib har samme virkningsmekanisme.

I tabellen herunder fremgår de absolutte og relative effektforskelle, de foreløbige og aggregerede kategorier, den samlede kvalitet af evidensen og den samlede kategori.

**Table 2: Oversigt over den samlede vurdering af det kliniske spørgsmål**

Effekt mål	Måleenhed	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi pr. effekt mål
			Forskel (95% CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95% CI)	Foreløbig værdi	
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Median PFS i antal måneder	Kritisk	1,1 måneder*	Kan ikke kategoriseres	HR: 1,19 [0,87;1,61]	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
Bivirkninger	Andel patienter, der ophører behandlingen pga. bivirkninger	Kritisk	-0,49 procentpoint [-3,2;10,7]	Kan ikke kategoriseres	RR: 0,88 [0,22;3,60]	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
	Andel patienter, der oplever en eller flere grad 3-4 bivirkninger		-14,8 procentpoint [-33,6;11,7]	Kan ikke kategoriseres	RR: 0,81 [0,57;1,15]	Kan ikke kategoriseres	
	Gennemgang af bivirkningsprofil		Se side 16	-	Se side 16	-	
Samlet overlevelse (OS)	Median overlevelse i antal måneder	Vigtig	Den absolutte forskel kan ikke beregnes	Kan ikke kategoriseres	HR: 0,83 [0,54;1,28]	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
Livskvalitet	Gennemsnitlig ændring over tid	Vigtig	Ingen data	Kan ikke kategoriseres	Ingen data	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
<b>Samlet kategori for lægemidlets værdi</b>		Kan ikke kategoriseres					
<b>Kvalitet af den samlede evidens</b>		Meget lav evidenskvalitet					

\* Naiv udregning foretaget af Medicinrådets sekretariat

HR = Hazard ratio, RR = Relativ risiko

Se bilag 1 for grundlaget for udregninger af relative effektforskelle ved Buchers metode og de deraf beregnede absolutte effektforskelle.

### 9.1.1 Gennemgang af studier

Ansøger identificerede ét studie med ribociclib i kombination med fulvestrant, og ét studie med palbociclib i kombination med fulvestrant. Studiernes karakteristika og populationer er beskrevet nedenfor.

#### *Karakteristika*

**MONALEESA-3** er et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase III studie af sikkerhed og effekt ved behandling med ribociclib sammenlignet med placebo hos patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft. Patienterne var randomiseret 2:1 til ribociclib i kombination med fulvestrant (n = 484) eller placebo i kombination med fulvestrant (n = 242). Patienterne skulle være postmenopausale.

Randomiseringen var stratificeret efter, om patienterne havde metastaser i lunger eller lever, samt hvorvidt de tidligere havde fået endokrin behandling for deres fremskredne sygdom.

Effektanalyser er baseret på alle randomiserede patienter (n = 726), og sikkerhedsanalyser er baseret på alle randomiserede patienter, der modtog mindst én studiedosis og havde haft mindst én sikkerhedsopfølgning (n = 724). Studiets primære effektmål er progressionsfri overlevelse (PFS) vurderet lokalt. Studiets sekundære effektmål af relevans for denne vurdering er samlet overlevelse (OS) og sikkerhed.

**PALOMA-3** er et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase III studie af sikkerhed og effekt ved behandling med palbociclib sammenlignet med placebo hos patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft. Patienterne var randomiseret 2:1 til palbociclib i kombination med fulvestrant (n = 347) eller placebo i kombination med fulvestrant (n = 174). Patienterne var inkluderet i studiet uafhængigt af menopausal status.

Randomiseringen var stratificeret efter, om patienterne havde viscerale metastaser, om de var præ-, peri- eller postmenopausale, og om de havde responderet på tidligere endokrin behandling.

Effektanalyser er baseret på alle randomiserede patienter (n = 521), og sikkerhedsanalyser er baseret på alle randomiserede patienter, der modtog mindst én studiedosis (n = 517). Studiets primære effektmål er PFS vurderet lokalt. Studiets sekundære effektmål af relevans for denne vurdering er OS, sikkerhed og livskvalitet.

#### *Population*

Af nedenstående tabel fremgår baselinekarakteristika for de aktive studiearme i de inkluderede studier.



**Tabel 3. Baselinekarakteristika for populationer i de aktive studiearme**

Baselinekarakteristika	MONALEESA-3	PALOMA-3
Median alder – år (range)	63 (31-89)	57 (30-88)
ECOG performance status (%)		
0	64	59,7
1	35,7	40,3
Menopausal status (%)		
Præ- eller perimenopausale	0	20,7
Postmenopausale	100	79,3
Målbar sygdom (%)		
Ja	78,3	77,2
Nej	21,7	22,8
Metastasesteder (%)		
Visceral	60,5	59,4
Bryst	0,8	17,6
Lymfeknuder	41,1	39,8
Sidste endokrine behandling (%)		
Neoadjuverende eller adjuverende	NA	21
Fremskreden sygdom	NA	79
Antal tidligere endokrine behandlinger (%)		
1	48,8	46
2	NA	40
≥ 3	NA	14
Sensitiv til tidligere endokrin behandling %		
Ja	NA	79
Nej	NA	21
Tidligere behandling med AI (%)		
Ja	53	85,3
Nej	47	NA
Tidligere kemoterapi (%)		
Kun neoadjuverende/adjuverende	56,6	41,5
Fremskreden sygdom	0	30,8

Som tabel 3 viser, er der forskel i antallet af præ- og perimenopausale patienter i studierne. Fagudvalget vurderer, at dette ikke er af betydning, da det blot afspejler, at de unge patienter i MONALEESA-3 studiet har fået blokeret æggestokkenes funktion og dermed er blevet gjort postmenopausale.

Derudover viser baselinekarakteristikaene, at en større andel af patienterne i PALOMA-3 studiet tidligere har modtaget behandling med AI og derudover har fået behandling i flere linjer. Fagudvalget vurderer, at der derfor er en større andel af patienter, der er endokrine resistente. Dette medfører, at patienterne hurtigere vil svigte på behandlingen med fulvestrant, hvilket medfører en forventet dårligere PFS og OS hos patienter i PALOMA-3 studiet.

Tilsvarende viser baselinekarakteristikaene, at der er en andel af patienterne i PALOMA-3 studiet, der tidligere har modtaget kemoterapi for fremskreden sygdom. Fagudvalget vurderer, at dette betyder, at patienterne i længere tid har haft metastatisk sygdom. Dette kan medføre mindre sandsynlighed for, at patienterne responderer på behandlingen med palbociclib i kombination med fulvestrant, eller at de får et korterevarende respons.

Med ovenstående forskelle fremhævet finder fagudvalget, at der derudover ikke er betydende forskelle i baselinekarakteristika mellem studiearmene.

De ovenstående forskelle i PALOMA-3 og MONALEESA-3 studierne viser, at patienterne i PALOMA-3 studiet minder mest om den danske patientpopulation. Dette understøttes af, at i MONALEESA-3 studiet har

47 % af patienterne ikke modtaget behandling med en AI forud for behandling med ribociclib i kombination med fulvestrant, hvilket de gør i dansk klinisk praksis. Dertil har ingen af patienterne i MONALEESA-3 studiet hjertekomorbiditet, hvilket i PALOMA-3 studiet ikke var et eksklusionskriterie.

### 9.1.2 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor.

#### *Progressionsfri overlevelse (kritisk)*

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 [17] eller dødsfald.

I MONALEESA-3 studiet er den mediane opfølgningstid 20,4 måneder, mens det i PALOMA-3 studiet er mere end 44,8 måneder. Da den mediane PFS i MONALEESA-3 studiet er næsten lige så lang som studiets opfølgningstid, har fagudvalget forbehold for den indirekte sammenligning.

Som fremhævet i afsnit 9.1.1. har en større andel af patienterne i PALOMA-3 studiet tidligere modtaget behandling med AI og har fået behandling i flere linjer. Derudover er der en andel af patienterne i PALOMA-3 studiet, der tidligere har modtaget kemoterapi for fremskreden sygdom. På baggrund heraf forventer fagudvalget en dårligere PFS hos patienterne i PALOMA-3 studiet. Denne forskel kommer til udtryk i de store forskelle i effekten i de to studiers placeboarme (hhv. 12,8 måneder i MONALEESA-3 studiet og 4,6 måneder i PALOMA-3 studiet). Fagudvalget finder, at de store forskelle i placeboarmene er forventelige jf. ovenstående. Dette medfører, at sammenligningerne er behæftet med usikkerhed.

Den absolutte forskel i median PFS mellem ribociclib og palbociclib er 1,1 måneder til fordel for ribociclib i kombination med fulvestrant (se tabel 2). Effektforskellen overstiger ikke den prædefinerede retningsgivende mindste klinisk relevante forskel på 5 måneder. Baseret på den absolutte effektforskel er værdien for ribociclib i kombination med fulvestrant dermed foreløbigt en **værdi, der ikke kan kategoriseres** vedr. effektmålet *PFS*.

Den relative effektforskel er opgjort som en hazard ratio på 1,19 [0,87;1,61]. Konfidensintervallet er så bredt, at fagudvalget ikke kan udelukke, at forskellen imellem lægemidlerne resulterer i en merværdi, ingen merværdi eller en negativ værdi. Baseret på den relative effektforskel har ribociclib i kombination med fulvestrant dermed foreløbigt en **værdi, der ikke kan kategoriseres** vedr. effektmålet *PFS*.

På aggregeret niveau har ribociclib i kombination med fulvestrant en **værdi, der ikke kan kategoriseres** vedr. effektmålet *PFS* (lav evidenskvalitet), idet den foreløbige kategori for både den absolutte og relative effekt har denne kategori. Dette stemmer overens med fagudvalgets vurdering af, at sammenligningerne er behæftet med usikkerhed.

#### *Bivirkninger (kritisk)*

Fagudvalget ønskede bivirkninger opgjort på flere måder for at få overblik over ribociclibs bivirkningsprofil. Data er opgjort nedenfor for de tre delmål, og er til sidst samlet i én vurdering af effektmålet *bivirkninger*.

### Behandlingsophør grundet bivirkninger

Effektområdet var i protokollen for ribociclib opgjort som forskellen i andelen af patienter, der ophører behandlingen grundet *bivirkninger*. Ansøger har imidlertid opgjort effektområdet som ophør i behandlingen grundet *uønskede hændelser*. Da fagudvalget finder, at data er relevant og dækkende, vil det blive anvendt i stedet. Samtidig vil det medføre en nedgradering i GRADE-vurderingen og har dermed indvirkning på evidensens kvalitet (se afsnit 9.1.3).

Da der er tale om et negativt effektområde, vil en forbedring ved behandling med ribociclib i kombination med fulvestrant sammenlignet med palbociclib i kombination med fulvestrant være indikeret ved en lav værdi for effektforskellene.

Den absolutte effektforskel på -0,49 procentpoint [-3,2;10,7] er til fordel for ribociclib i kombination med fulvestrant (se tabel 2). Effektforskellen overstiger dog ikke den prædefinerede justerede mindste klinisk relevante forskel på 2,5 procentpoint. Baseret på den absolutte effektforskel har ribociclib i kombination med fulvestrant dermed foreløbigt en **værdi, der ikke kan kategoriseres** vedr. effektområdet *behandlingsophør grundet bivirkninger*.

Den relative effektforskel er opgjort som en relativ risiko på 0,88 [0,22;3,60]. Konfidensintervallet er så bredt, at fagudvalget ikke kan udelukke, at forskellen imellem lægemidlerne resulterer i en merværdi, ingen merværdi eller en negativ værdi. Baseret på den relative effektforskel har ribociclib i kombination med fulvestrant dermed foreløbigt en **værdi, der ikke kan kategoriseres** vedr. effektområdet *behandlingsophør grundet bivirkninger*.

På aggregeret niveau har ribociclib i kombination med fulvestrant en **værdi, der ikke kan kategoriseres** vedr. effektområdet *behandlingsophør grundet bivirkninger* (meget lav evidenskvalitet) idet den foreløbige kategori for både den absolutte og relative effekt har denne kategori.

### Bivirkninger grad 3-4

Effektområdet var i protokollen for ribociclib opgjort som forskellen i andelen af patienter, der i løbet af opfølgningstiden oplever en eller flere *bivirkninger* af grad 3 eller 4. Bivirkninger af grad 3-4 er defineret i henhold til National Cancer Institute CTCAE version 4.03 [18]. Ansøger har imidlertid opgjort effektområdet som *uønskede hændelser* grad 3-4. Da fagudvalget finder, at data er relevant og dækkende, vil det blive anvendt i stedet. Samtidig vil det medføre en nedgradering i GRADE-vurderingen og har dermed indvirkning på evidensens kvalitet (se afsnit 9.1.3).

Da der er tale om et negativt effektområde, vil en forbedring ved behandling med ribociclib i kombination med fulvestrant sammenlignet med palbociclib i kombination med fulvestrant være indikeret ved en lav værdi for effektforskellene.

Den absolutte effektforskel på -14,8 procentpoint [-33,6;11,7] (se tabel 2) overstiger den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel til fordel for ribociclib i kombination med fulvestrant. Imidlertid er estimatet ikke statistisk signifikant. Baseret på den absolutte effektforskel har ribociclib i kombination med fulvestrant dermed foreløbigt en **værdi, der ikke kan kategoriseres** vedr. effektområdet *bivirkninger grad 3-4*.

Den relative effektforskel er opgjort som en relativ risiko på 0,81 [0,57;1,15]. Konfidensintervallet er så bredt, at fagudvalget ikke kan udelukke, at forskellen imellem lægemidlerne resulterer i en merværdi, ingen merværdi eller en negativ værdi. Baseret på den relative effektforskel har ribociclib i kombination med fulvestrant dermed foreløbigt en **værdi, der ikke kan kategoriseres** vedr. effektområdet *bivirkninger grad 3-4*.

På aggregeret niveau har ribociclib i kombination med fulvestrant en **værdi, der ikke kan kategoriseres** vedr. effektmålet *bivirkninger grad 3-4* (meget lav evidenskvalitet), idet den foreløbige kategori for både den absolutte og relative effekt har denne kategori.

#### Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofil

Bivirkningsprofilen for ribociclib blev vurderet kvalitativt sammenlignet med palbociclib som supplement til de kvantitative vurderinger af bivirkninger. Den kvalitative gennemgang stammer fra studierne safety population og baseres primært på oplysninger fra ansøgers endelige ansøgning samt lægemidlernes EPAR og produktresuméer.

**Tabel 5. Oversigt og frekvens over de hyppigste bivirkninger rapporteret i de to studier**

	<b>MONALEESA-3 (ribociclib)</b>	<b>PALOMA-3 (palbociclib)</b>
Dosisreduktion pga. AE (%)	33,1	31,0
Neutropeni (%)		
Grad 3-4	53,4	65,0
Leukopeni (%)		
Grad 3/4	14,1	28,0
Anæmi (%)		
Alle grader	16,6	25,0
Grad 3/4	3,1	3,0
Diarré (%)		
Alle grader	29,0	21,0
Grad 3/4	0,6	0,0
Leverpåvirkning (forhøjet ALAT) (%)		
Alle grader	17,2	6,0
Grad 3-4	3,1	2,0
QTc-forlængelse (%)	7,7	<1,0

ALAT: alanin aminotransferase

Behandling med CDK4/6-hæmmere er i studierne karakteriseret af hæmatologisk og gastrointestinal toksicitet samt af lever toksicitet.

Fagudvalget fremhæver, at der er mange patienter, der får neutropeni (let øget forekomst i PALOMA-3 studiet). Imidlertid er det en håndterbar bivirkning, om end det medfører en belastning både i klinikken og for patienten, da patienterne skal have taget ekstra blodprøver, udsætte behandlingen mm. Dette er ligeledes tilfældet for de patienter, der får leverpåvirkning (her er der flest tilfælde i MONALEESA-3 studiet).

Fagudvalget fremhæver desuden, at der er en forekomst af QTc-forlængelse i MONALEESA-3 studiet, hvilket ikke er beskrevet i PALOMA-3 studiet. Ribociclib vil derfor ikke blive tilbudt til patienter med hjertekomorbiditeter i henhold til ribociclibs produktresumé [19]. Fagudvalget forholder sig yderligere til forekomsten af QT-c-forlængelse i afsnittet 10 *Andre overvejelser*.

I vurderingen har fagudvalget bemærket, at bivirkningsprofilerne mellem lægemidlerne ikke adskiller sig væsentligt. På baggrund af bivirkningsprofilerne kan fagudvalget ikke sige, om det ene lægemiddel er at foretrække frem for det andet.

#### Samlet for effektmålet *bivirkninger*

Baseret på ovenstående gennemgang af de tre delmål vurderer fagudvalget, at ribociclib i kombination med fulvestrant har **en værdi, der ikke kan kategoriseres** vedr. effektmålet *bivirkninger* (meget lav

evidenskvalitet). Fagudvalget bemærker, at der ikke er problematiske bivirkninger udover en mindre forøget risiko for QTc-forlængelse ved behandling med ribociclib, som medfører, at patienterne ikke kan tåle behandlingen. Desuden er de hæmatologiske bivirkninger og leverpåvirkningen håndterbare.

#### *Samlet overlevelse (vigtig)*

Samlet overlevelse (OS) er defineret som tiden fra randomisering til død uafhængigt af årsag.

I MONALEESA-3 studiet er den mediane opfølgningstid 20,4 måneder, mens det i PALOMA-3 studiet er 44,8 måneder. I MONALEESA-3 studiet er der kun 70 (14,5 %) dødsfald i ribociclibarmen og 50 (14,5 %) dødsfald i komparatorarmen, og medianen er dermed ikke nået. Det er derfor ikke muligt at beregne en absolut effektforskel.

Median OS for ribociclib i kombination med fulvestrant er ikke nået, og der er derfor ikke data for OS. Det er derfor ikke muligt at udregne en absolut effektforskel, og ribociclib i kombination med fulvestrant har dermed foreløbigt en **værdi, der ikke kan kategoriseres** vedr. effektmålet OS.

Den relative effektforskel er opgjort som en hazard ratio på 0,83 [0,54;1,28]. Konfidensintervallet er så bredt, at fagudvalget ikke kan udelukke, at forskellen imellem lægemidlerne resulterer i en merværdi, ingen merværdi eller en negativ værdi. Baseret på den relative effektforskel har ribociclib i kombination med fulvestrant dermed foreløbigt en **værdi, der ikke kan kategoriseres** vedr. effektmålet OS.

På aggregeret niveau har ribociclib i kombination med fulvestrant en **værdi, der ikke kan kategoriseres** vedr. effektmålet OS (meget lav evidenskvalitet) idet den foreløbige kategori for både den absolutte og relative effekt har denne kategori. Fagudvalget bemærker, at OS også udtrykker effekt i senere behandlingslinjer, hvilket er medvirkende til at skabe usikkerhed omkring den samlede værdi for ribociclib sammenlignet med palbociclib på effektmålet OS.

#### *Livskvalitet (vigtig)*

Livskvalitet kan for brystkræftpatienter måles med flere forskellige instrumenter (spørgeskemaer). Fagudvalget har vurderet, at følgende validerede spørgeskemaer, der er nævnt i prioriteret rækkefølge, er relevante: EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-BR23 og EQ5D. Fagudvalget har i prioriteringen af rækkefølgen lagt vægt på, at man benytter de to førstnævnte i dansk klinisk praksis.

I både MONALEESA-3 studiet og PALOMA-3 studiet er livskvalitet blandt andet blevet målt med EORTC-QLQ-C30, men data er ikke publiceret for MONALEESA-3 studiet. Det er derfor ikke muligt at belyse effektmålet *livskvalitet*.

Baseret på dette vurderer fagudvalget, at ribociclib i kombination med fulvestrant har en **værdi, der ikke kan kategoriseres** vedr. effektmålet *livskvalitet* (evidensens kvalitet kan ikke vurderes). Fagudvalgets kliniske erfaring er imidlertid, at der ikke er forskel i livskvalitet ved behandling med ribociclib eller palbociclib i kombination med aromatasehæmmer. Fagudvalget forventer, at dette også vil være tilfældet ved behandling med ribociclib i kombination med fulvestrant sammenlignet med palbociclib i kombination med fulvestrant.

### 9.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for det kliniske spørgsmål er samlet set vurderet som værende **meget lav**.

Indledningsvist blev lægemidlernes direkte sammenligninger med placebo vurderet. Overordnet var begge studier af høj kvalitet, og der blev ikke nedgraderet for risiko for bias (se bilag 2). Der er nedgraderet for "inconsistency" og "imprecision" for flere af effektmålene.

Derudover er der for alle effektmål nedgraderet for "indirectness", da alle sammenligninger mellem ribociclib og palbociclib er indirekte. Yderligere overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 2.

## 10 Andre overvejelser

I protokollen for ribociclib skrev fagudvalget, at da patienter med hjertekomorbiditet ikke indgår i studierne af ribociclib, ønsker fagudvalget at få oplyst, om der er en risiko ved at behandle patienter med ribociclib, hvis de har hjertekomorbiditet i form af atrieflimren, iskæmisk hjertesygdom, nedsat pumpefunktion eller forlænget QT-interval.

Ansøger har svaret, at de ikke har data på den specifikke patientpopulation. I stedet henviser de til ribociclibs produktresumé [19], hvor der står følgende:

- *Behandling med Kisqali bør kun indledes hos patienter med QTcF-værdier, der er mindre end 450 ms*
- *Kisqali bør undgås hos patienter, der allerede har udviklet eller har signifikant risiko for at udvikle QTc-forlængelse. Dette omfatter patienter:*
  - *med langt QT-syndrom*
  - *med ukontrolleret eller alvorlig hjertesygdom, herunder nyligt myokardieinfarkt, kongestiv hjertesvigt, ustabil angina pectoris og bradyarytmier*
  - *med elektrolytanomalier.*

Jf. ovenstående finder fagudvalget, at der er risiko ved at behandle patienter med hjertekomorbiditet. Fagudvalget finder baseret på ovenstående, at atrieflimren i sig selv ikke udgør en kontraindikation.

Fagudvalget bemærker, at behandling med ribociclib kræver ekstra EKG-monitorering de første to måneder af behandlingen, da der er risiko for QTc-forlængelse, hvilket også er udtrykt i den kvalitative gennemgang af ribociclibs bivirkninger.

Fagudvalget bemærker desuden, at behandling med ribociclib potentielt er forbundet med en række farmakokinetiske- og dynamiske interaktioner med andre lægemidler, hvilket blandt andet kan lede til en øget risiko for bivirkninger herunder forlænget QTc-interval [19].

## 11 Fagudvalgets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget finder, at den samlede værdi af ribociclib i kombination med fulvestrant sammenlignet med palbociclib i kombination med fulvestrant ikke kan kategoriseres i henhold til Medicinrådets metodehåndbog. Fagudvalget vurderer dog ud fra de forliggende indirekte sammenligninger (se tabel 2), klinisk erfaring og ligheder i virkningsmekanisme, at ribociclib i kombination med fulvestrant samlet set ikke har dårligere effekt eller sikkerhedsprofil end palbociclib i kombination med fulvestrant.

Data er fremkommet ved to meget forskellige patientpopulationer. Dette ses blandt andet ved, at en større andel af patienterne i PALOMA-3 studiet end i MONALEESA-3 studiet tidligere har modtaget behandling

med aromatasehæmmer og har fået behandling i flere linjer. Derudover er der en andel af patienterne i PALOMA-3 studiet, der tidligere har modtaget kemoterapi for fremskreden sygdom. Dette medfører en usikkerhed for den indirekte sammenligning, hvilket fagudvalget har været opmærksom på i den samlede kategorisering af ribociclib i kombination med fulvestrant.

Den samlede kategori er baseret på ovenstående gennemgang af resultater, hvor intet indikerer, at ribociclib i kombination med fulvestrant har dårligere effekt eller sikkerhedsprofil end palbociclib i kombination med fulvestrant. Fagudvalget har tidligere vurderet ribociclib i kombination med aromatasehæmmer sammenlignet med palbociclib i kombination med aromatasehæmmer [16], hvor ribociclib i henhold til metodehåndbogen kategoriseredes som ”ingen klinisk merværdi”. Fagudvalget finder, at denne vurdering understøtter, at effekten af ribociclib i kombination med fulvestrant ikke afviger væsentligt fra effekten af palbociclib i kombination med fulvestrant. Dette understøttes af, at ribociclib og palbociclib har samme virkningsmekanisme.

## 12 Rådets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau

Rådet finder, at den samlede værdi af ribociclib i kombination med fulvestrant sammenlignet med palbociclib i kombination med fulvestrant ikke kan kategoriseres i henhold til Medicinrådets metodehåndbog. Rådet vurderer dog ud fra de forliggende indirekte sammenligninger (se tabel 2), klinisk erfaring og ligheder i virkningsmekanisme, at ribociclib i kombination med fulvestrant samlet set ikke har dårligere effekt eller sikkerhedsprofil end palbociclib i kombination med fulvestrant.

Data er fremkommet ved to meget forskellige patientpopulationer. Dette ses blandt andet ved, at en større andel af patienterne i PALOMA-3 studiet end i MONALEESA-3 studiet tidligere har modtaget behandling med aromatasehæmmer og har fået behandling i flere linjer. Derudover er der en andel af patienterne i PALOMA-3 studiet, der tidligere har modtaget kemoterapi for fremskreden sygdom. Dette medfører en usikkerhed for den indirekte sammenligning, hvilket Rådet har været opmærksom på i den samlede kategorisering af ribociclib i kombination med fulvestrant.

Den samlede kategori er baseret på ovenstående gennemgang af resultater, hvor intet indikerer, at ribociclib i kombination med fulvestrant har dårligere effekt eller sikkerhedsprofil end palbociclib i kombination med fulvestrant. Rådet har tidligere vurderet ribociclib i kombination med aromatasehæmmer sammenlignet med palbociclib i kombination med aromatasehæmmer [16], hvor ribociclib i henhold til metodehåndbogen kategoriseredes som ”ingen klinisk merværdi”. Rådet finder, at denne vurdering understøtter, at effekten af ribociclib i kombination med fulvestrant ikke afviger væsentligt fra effekten af palbociclib i kombination med fulvestrant. Dette understøttes af, at ribociclib og palbociclib har samme virkningsmekanisme.

## 13 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Der foreligger ikke en RADS-behandlingsvejledning på området, men Medicinrådet har besluttet at udarbejde en fælles regional behandlingsvejledning for behandling af ER+/HER2- brystkræft med CDK4/6-hæmmere. Her vil fagudvalget indplacere ribociclib i kombination med fulvestrant i relation til de øvrige CDK4/6-hæmmere med samme indikation.

## 14 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](http://www.dbcg.dk/PDF/Filer/Kap_6_Medicinsk_behandling-07.04.2017.pdf)
4. Knudsen ES, Witkiewicz AK. The Strange Case of CDK4/6 Inhibitors: Mechanisms, Resistance, and Combination Strategies. *Trends Cancer*. 2017;3(1):39–55.
5. DBCG. Danish Breast Cancer Cooperative Group. Kapitel 18. 2016.
6. 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;
7. Committe for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report Kisqali - updated [internet]. 2019. Tilgængelig fra: [www.ema.europa.eu/contact](http://www.ema.europa.eu/contact)
8. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* [internet]. 1997 [citeret 17. januar 2018];50(6):683–91. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9250266>
9. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, et al. Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol*. 2018;36(24):2465–72.
10. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, Bondarenko I, Im S-A, Masuda N, et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* [internet]. 2018;NEJMoa1810527. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1810527>
11. Verma S, Bartlett CH, Schnell P, DeMichele AM, Loi S, Ro J, et al. Palbociclib in Combination With Fulvestrant in Women With Hormone Receptor-Positive/HER2-Negative Advanced Metastatic Breast Cancer: Detailed Safety Analysis From a Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Phase III Study (PALOMA-3). *Oncologist* [internet]. 2016;21(10):1165–75. Tilgængelig fra: <http://theoncologist.alphamedpress.org/lookup/doi/10.1634/theoncologist.2016-0097>
12. Harbeck N, Iyer S, Turner N, Cristofanilli M, Ro J, André F, et al. Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: Patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. *Ann Oncol*. 2016;27(6):1047–54.
13. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im SA, Masuda N, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phas. *Lancet Oncol* [internet]. 2016;17(4):425–39. Tilgængelig fra: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00613-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00613-0)
14. Turner NC, Ro J, André F, Loi S, Verma S, Iwata H, et al. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* [internet]. 2015;373(3):209–19. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1505270>



15. European Medicines Agency. Assessment Report Ibrance [internet]. Assessment Report. 2016. Tilgængelig fra: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003853/WC500217198.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003853/WC500217198.pdf)
16. Medicinrådet. Baggrund for Medicinrådets anbefaling af ribociclib som standardbehandling til lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/media/8529/anbefalingsrapport-ribociclib-brystkraeft-10-med-bilag.pdf>
17. 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.
18. National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE). Bd. 2009. 2010.
19. Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA). Produktresumé Kisqali (ribociclib) [internet]. 2019. Tilgængelig fra: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171003139003/anx\\_139003\\_da.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171003139003/anx_139003_da.pdf)

## 15 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende brystkræft

<b>Formand</b>	<b>Indstillet af</b>
Hanne Melgaard Nielsen Teamledende overlæge, ph.d.	Lægevidenskabelige Selskaber
<b>Medlemmer</b>	<b>Udpeget af</b>
Tamás Lőrincz Overlæge, ph.d.	Region Nordjylland
Julia Kenholm Overlæge	Region Midtjylland
Jeanette Dupont Jensen Afdelingslæge, ph.d.	Region Syddanmark
<i>Kan ikke udpege en kandidat p.t.</i>	Region Sjælland
<i>Ny udpegning er i gang</i>	Region Hovedstaden
Iben Kümler Afdelingslæge, ph.d.	Danish Breast Cancer Cooperative Group
Philip Højrizi Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Henrik Horwitz Afdelingslæge, ph.d.	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Susanne Geneser Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Marianne Johansson Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Eva Balslev Overlæge	Udpeget af formanden

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 <a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>
Sekretariatets arbejdsgruppe: Signe Goul Svendsen (projekt- og metodeansvarlig) Nicoline Kerzel Duel (projektdeltager) Vibe Charlotte Nylander (projektdeltager) Charlotte Wulff Johansen (fagudvalgs koordinator) Tenna Bekker (teamleder)

## 16 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	25. september 2019	Godkendt af Medicinrådet.

## 17 Bilag 1: Resultater ved Buchers metode

Effektmål	Måleenhed	Intervention: Ribociclib vs. placebo	Komparator: Palbociclib vs. placebo	Relativ forskel - Buchers metode	Absolut forskel - Buchers metode
PFS	Median PFS i antal måneder	20,5 mdr. vs. 12,8 mdr.  HR: 0,59 [0,48;0,73]	11,2 mdr. vs. 4,6 mdr.  HR: 0,50 [0,40;0,62]	HR = 1,19 [0,87;1,61]	1,1 mdr.*
Bivirkninger	Andel patienter, der ophører behandlingen pga. bivirkninger	8,5 % vs. 4,1 %  RR = 2,05 [1,04;4,01]	4 % vs. 2 %  RR = 2,33 [0,68;7,99]	RR = 0,88 [0,22;3,60]	-0,49 procentpoint [-3,2;10,7]
	Andel patienter, der oplever en eller flere grad 3-4 bivirkninger	78,1 % vs. 29,3 %  RR = 2,66 [2,17;3,25]	73 % vs. 22 %  RR = 3,30 [2,48;4,41]	RR = 0,81 [0,57;1,15]	-14,8 procentpoint [-33,6;11,7]
OS	Median OS i antal måneder	-  HR = 0,67 [0,47;0,96]	34,9 mdr. vs. 28,0 mdr.  HR = 0,81 [0,64;1,03]	HR = 0,83 [0,54;1,28]	-

\* Naiv udregning foretaget af Medicinrådets sekretariat

## 18 Bilag 2: GRADE-evidensprofiler

### 18.1 Cochrane Risk of Bias

#### MONALEESA-3 studiet

Risk of bias domæne	Vurdering	Begrundelse
Selection bias - Random sequence generation	<i>Low risk</i>	Randomisering var udført via et interaktivt web-baseret randomiseringsskema.
Selection bias - Allocation concealment	<i>Low risk</i>	Randomisering var udført via et interaktivt web-baseret randomiseringsskema.
Performance bias	<i>Low risk</i>	Studiet var dobbelt-blindet.
Detection bias	<i>Low risk</i>	Studiet var dobbelt-blindet.
Attrition bias	<i>Low risk</i>	Alle effektmål blev analyseret i "intention-to-treat-population".
Reporting bias	<i>Low risk</i>	Protokol er tilgængelig og alle studiets præspecificerede effektmål af interesse er blevet rapporteret som beskrevet i protokollen.
Other bias	<i>High risk</i>	Novartis har været involveret i hele studieforløbet. Er fleste af forfatterne har økonomisk forbindelse til Novartis

#### PALOMA-3 studiet

Risk of bias domæne	Vurdering	Begrundelse
Selection bias - Random sequence generation	<i>Low risk</i>	Randomisering var udført via et interaktivt web-baseret randomiseringsskema.
Selection bias - Allocation concealment	<i>Low risk</i>	Randomisering var udført via et interaktivt web-baseret randomiseringsskema.
Performance bias	<i>Low risk</i>	Studiet var dobbelt-blindet.
Detection bias	<i>Low risk</i>	Studiet var dobbelt-blindet.
Attrition bias	<i>Low risk</i>	Alle effektmål blev analyseret i "intention-to-treat-population".
Reporting bias	<i>Low risk</i>	Protokol er tilgængelig og alle studiets præspecificerede effektmål af interesse er blevet rapporteret som beskrevet i protokollen.
Other bias	<i>High risk</i>	Pfizer har været involveret i både studiedesign, indsamling af data og udfærdigelse af manuskriptet.

## 18.2 GRADE-profiler

*Ribociclib i kombination med fulvestrant sammenlignet med placebo i kombination med fulvestrant*

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	ribociclib i kombination med fulvestrant	placebo i kombination med fulvestrant	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

### Progressionsfri overlevelse (PFS) (follow up: median 20,4 months)

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	none	-/484	-/242	<b>HR 0.59</b> (0.48 to 0.73)	-- per 1.000 (from -- to --)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	-------------	------	-------	-------	----------------------------------	---------------------------------	------------------	----------

### Bivirkninger - ophør pga. bivirkninger (follow up: median 20,4 months)

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	serious <sup>b</sup>	not serious	none	41/483 (8.5%)	10/241 (4.1%)	<b>RR 2.05</b> (1.04 to 4.01)	44 more per 1.000 (from 2 more to 125 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	----------------------	-------------	------	------------------	------------------	----------------------------------	--	-------------	----------

### Bivirkninger - grad 3-4 bivirkninger (follow up: median 20,4 months)

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	serious <sup>c</sup>	not serious	none	378/483 (78.3%)	71/241 (29.5%)	<b>RR 2.66</b> (2.17 to 3.25)	489 more per 1.000 (from 345 more to 663 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	----------------------	-------------	------	--------------------	-------------------	----------------------------------	---	-------------	----------

### Samlet overlevelse (OS) (follow up: median 20,4 months)

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	none	-/484	-/242	<b>HR 0.67</b> (0.47 to 0.96)	-- per 1.000 (from -- to --)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	-------------	------	-------	-------	----------------------------------	---------------------------------	------------------	-----------

### Livskvalitet

0						none			not estimable		-	IMPORTANT
---	--	--	--	--	--	------	--	--	---------------	--	---	-----------

a. Der er kun ét studie til at vurdere dette effektmål

b. Effektmålet er opgjort som ophør pga. uønskede hændelser i stedet for bivirkninger, som efterspurgt i protokollen

c. Effektmålet er opgjort som grad 3-4 uønskede hændelser i stedet for bivirkninger, som efterspurgt i protokollen

*Palbociclib i kombination med fulvestrant sammenlignet med placebo i kombination med fulvestrant*

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	palbociclib i kombination med fulvestrant	placebo i kombination med fulvestrant	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

**Progressionfri overlevelse (PFS) (follow up: median 44,8 months)**

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	none	-/347	0.0%	<b>HR 0.50</b> (0.40 to 0.62)	-- per 1.000 (from -- to --)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	-------------	------	-------	------	----------------------------------	---------------------------------	------------------	----------

**Bivirkninger - ophør pga. bivirkninger (follow up: median 8,9 months)**

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	serious <sup>b</sup>	serious <sup>c</sup>	none	14/345 (4.1%)	3/172 (1.7%)	<b>RR 2.33</b> (0.68 to 7.99)	23 more per 1.000 (from 6 fewer to 122 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	----------------------	----------------------	------	------------------	-----------------	----------------------------------	---	------------------	----------

**Bivirkninger - grade 3-4 bivirkninger (follow up: median 8,9 months)**

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	serious <sup>d</sup>	not serious	none	252/345 (73.0%)	38/172 (22.1%)	<b>RR 3.30</b> (2.48 to 4.41)	508 more per 1.000 (from 327 more to 753 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	----------------------	-------------	------	--------------------	-------------------	----------------------------------	---	-------------	----------

**Samlet overlevelse (OS) (follow up: median 44,8 months)**

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>c</sup>	none	-/347	-/174	<b>HR 0.81</b> (0.64 to 1.03)	-- per 1.000 (from -- to --)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	----------------------	------	-------	-------	----------------------------------	---------------------------------	-------------	-----------

**Livskvalitet**

0									not estimable		-	IMPORTANT
---	--	--	--	--	--	--	--	--	---------------	--	---	-----------

a. Der er kun ét studie til at vurdere dette effektmål

b. Effektmålet er opgjørt som ophør pga. uønskede hændelser i stedet for bivirkninger, som efterspurgt i protokollen

c. Konfidensintervallet for den relative forskel inkluderer 1

d. Effektmålet er opgjørt som grad 3-4 uønskede hændelser i stedet for bivirkninger, som efterspurgt i protokollen

Application for the assessment of clinically added value of KISQALI® (ribociclib), given in combination with fulvestrant, for the treatment of postmenopausal women with hormone receptor (HR)-positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative locally advanced or metastatic breast cancer after endocrine-based therapy



## Contents

1	Basic information.....	3
2	Abbreviations .....	5
3	Summary.....	6
4	Literature search .....	7
4.1	Relevant studies .....	13
4.2	Main characteristics of included studies .....	14
5	Clinical question .....	23
5.1	Clinical question .....	23
5.2	Presentation of relevant studies .....	23
5.2.1	Presentation of KISQALI® (ribociclib) phase III trial – MONALEESA-3 .....	23
5.2.2	Presentation of PALOMA-3 trial .....	31
5.3	Indirect comparisons of key endpoints .....	35
5.3.1	Median progression free survival.....	35
5.3.2	Discontinuations due to adverse events .....	36
5.3.3	Grade 3 and 4 adverse events .....	36
5.3.4	Overall survival .....	37
5.3.5	Quality of life .....	37
5.3.6	Response rate (overall response rate) .....	37
5.3.7	Clinical benefit rate.....	38
5.3.8	Other considerations .....	38
6	Conclusion .....	38
7	References .....	39
8	Appendices .....	41
8.1.1	Outcome summary .....	42

# 1 Basic information

**TABLE 1 CONTACT INFORMATION**

Name	Mie Yoon
Title	Market Access Manager
Area of responsibility	Market Access
Phone	+45 20163645
E-mail	Mie-ran.yoon@novartis.com
Name	Barbro Holm
Title	Nordic Medical Lead Breast Cancer
Area of responsibility	Medical
Phone	+46 708893308
E-mail	Barbro.Holm@novartis.com

**TABLE 2 OVERVIEW OF PHARMACEUTICAL PRODUCT**

Proprietary name	KISQALI
Generic name	Ribociclib (LEE011)
Marketing authorization holder in Denmark	Novartis Healthcare A/S Edvard Thomsens vej 14, 3rd floor DK-2300 Copenhagen S Denmark Company registration number (CVR) 20575786
ATC code	L01XE42
Pharmacotherapeutic group	Antineoplastic agents, protein kinase inhibitors
Active substance(s)	Each film coated tablet contains ribociclib succinate, equivalent to 200 mg ribociclib.
Pharmaceutical form(s)	Film-coated tablet
Mechanism of action	<p>Kisqali® (ribociclib) is a selective inhibitor of cyclin-dependent kinases (CDK) 4 and 6. These kinases are activated upon binding to D-type cyclins and play a crucial role in signaling pathways which lead to cell cycle progression and cellular proliferation. The cyclin D-CDK4/6 complex regulates cell cycle progression through phosphorylation of the retinoblastoma protein (pRb) (1) (2). Upon phosphorylation, Rb is decoupled from the transcription factor E2F, allowing transcription of genes required for cell cycle progression (transition from the G<sub>0</sub> to the S phase in the cell cycle).</p> <p><i>In vitro</i>, ribociclib decreased pRb phosphorylation leading to arrest in the G<sub>1</sub> phase of the cell cycle and reduced cell proliferation in breast cancer cell lines. <i>In vivo</i>, treatment with single agent ribociclib in a rat xenograft model with human tumor cells led to decreased tumor volumes, which correlated with inhibition of pRb phosphorylation.</p>

	When tested in a panel of breast cancer cell lines with known ER status, ribociclib demonstrated to be more efficacious in ER+ breast cancer cell lines than in the ER- ones.
Dosage regimen	<p>The recommended dose is 600 mg (three 200 mg film-coated tablets) of ribociclib once daily for 21 consecutive days followed by 7 days off treatment, resulting in a complete cycle of 28 days. The treatment should be continued as long as the patient is deriving clinical benefit from therapy or until unacceptable toxicity occurs.</p> <p>Ribociclib should be used together with 2.5 mg letrozole or another aromatase inhibitor. The aromatase inhibitor should be taken orally once daily continuously throughout the 28 day cycle or with 500 mg fulvestrant.</p> <p>In pre- or perimenopausal women, the endocrine therapy should be combined with a luteinising hormone-releasing hormone (LHRH) agonist.</p> <p>Management of severe or intolerable adverse drug reactions (ADR) may require temporary dose interruption, reduction or discontinuation of ribociclib. Recommended dose reduction guidelines are listed in the Summary of Product Characteristics (SPC)<sup>1</sup>. Dose reduction can be made to 400 mg/day or 200 mg/day according to the guidelines in the SPC, section 4.2.</p>
Therapeutic indication relevant for assessment (as defined by the European Medicines Agency, EMA)	<p>Ribociclib in combination with an aromatase inhibitor or fulvestrant is indicated for the treatment of postmenopausal women with hormone receptor (HR) positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) negative locally advanced or metastatic breast cancer as initial endocrine based therapy or in women who have received prior endocrine therapy.</p> <p>In pre- or perimenopausal women, the endocrine therapy should be combined with a luteinising hormone-releasing hormone (LHRH) agonist.</p>
Other approved therapeutic indications	-
Will dispensing be restricted to hospitals?	Yes, BEGR
Combination therapy and/or co-medication	Ribociclib should be used together with 2.5 mg letrozole or another aromatase inhibitor or 500 mg fulvestrant. The aromatase inhibitor should be taken orally once daily continuously throughout the 28 day cycle. In pre- or perimenopausal women, the endocrine therapy should be combined with a luteinising hormone-releasing hormone (LHRH) agonist.
Packaging – types, sizes/number of units, and concentrations	<p>Film-coated tablet, each tablet contains ribociclib succinate, equivalent to 200 mg ribociclib.</p> <p>3 different packages:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 21 film-coated tablets – intended for 200 mg daily doses (1 tablet/day for 21 consecutive days)</li> <li>• 42 film-coated tablets – intended for 400 mg daily doses (2 tablets/day for 21 consecutive days)</li> <li>• 63 film-coated tablets – intended for 600 mg daily doses (3 tablets/day for 21 consecutive days)</li> </ul>
Orphan drug designation	No

## 2 Abbreviations

aBC	Advanced breast cancer
ADR	Adverse drug reaction
AE	Adverse Event
AI	Aromatase inhibitor
BPI-SF	Brief Pain Inventory – Short Form
CBR	Clinical benefit rate
CDK4/6	Cyclin-dependent kinase
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CI	Confidence Interval
DFI	Disease-free Interval
DOR	Duration of response
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EPAR	European Public Assessment Report
ER	Estrogen receptors
ESMO	European Society for Medical Oncology
ET	Endocrine therapy
FDA	Food and Drug Administration
FIR	First interim analysis
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormone
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2
HR	Hormone receptor
HR	Hazard ratio
IRT	Interactive Response Technology
mBC	Metastatic breast cancer
mPFS	median progression free survival
NSAI	Non-steroidal aromatase inhibitor
OS	Overall survival
PFS	Progression free survival
PgR	Progesterone receptors
pRb	Retinoblastoma protein
PRO	Patient reported outcome
RDI	Relative dose intensity
SAE	Serious Adverse Events
SAR	Serious Adverse Reactions
SD	Standard deviation
SLR	Systematic Literature Review
SPC	Summary of Product Characteristics

### 3 Summary

On June 23 2017 the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) of the European Medicines Agency (EMA) issued a positive opinion for Kisqali® (ribociclib) and the marketing authorization was granted on August 24, 2017.

On November 16 2018 EMA CHMP issued a positive opinion for Kisqali® (ribociclib) indication expansion and the marketing authorization for the expanded indication was granted on December 17 2018 by the European Commission.

In Denmark on April 28, 2018, Kisqali® (ribociclib) in combination with an aromatase inhibitor was approved as standard treatment as 1<sup>st</sup> line treatment for postmenopausal women with HR-positive, HER2-negative advanced breast cancer.

In the following document, basic information on ribociclib is provided with a description of the relevant clinical studies together with a comparative analysis to the current standard treatment in Denmark, palbociclib plus fulvestrant. Ribociclib is a selective inhibitor of cyclin-dependent kinases (CDK) 4 and 6 and its complete approved indication is:

‘Kisqali is indicated for the treatment of women with hormone receptor (HR)-positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative locally advanced or metastatic breast cancer in combination with an aromatase inhibitor or fulvestrant as initial endocrine-based therapy, or in women who have received prior endocrine therapy.

In pre- or perimenopausal women, the endocrine therapy should be combined with a luteinising hormone-releasing hormone (LHRH) agonist.’

The indication is based on the results from the pivotal phase III double-blinded trial MONALEESA-3, in which 726 patient were randomized in a 2:1 ratio to either receive ribociclib + fulvestrant or placebo + fulvestrant. As no direct evidence is available comparing ribociclib + fulvestrant to palbociclib + fulvestrant, an indirect comparison of efficacy was performed based on a systematic literature search. Further, in order to evaluate the economic impact of introducing ribociclib as standard treatment in Denmark, a cost per patient calculation and a budget impact analysis was performed comparing ribociclib + fulvestrant to palbociclib + fulvestrant.

The indirect comparison demonstrated similar efficacy of ribociclib in combination with fulvestrant to that of palbociclib in combination with fulvestrant across all clinically relevant endpoints defined by the Medicines Council.

In conclusion, Kisqali® (ribociclib) in combination with fulvestrant is as effective as the current standard treatment palbociclib in combination with fulvestrant for the indicated population.

## 4 Literature search

Two search strings were provided by Medicines Council for Pubmed and CENTRAL and both searches were carried out on April 12, 2018.

The search terms used are presented in Table 3 and Table 4 Search string CENTRAL below. Citations were included or excluded based on the criteria given in Table 5: Inclusion exclusion criteria for systematic search. A PRISMA diagram for the selection of studies is presented in Figure 1 Prisma diagram. A total of 6 citations were included for the final full-text review and used for extraction of efficacy data for ribociclib and palbociclib<sup>2-7</sup> (see Table 6 Full text screened records and Table 7).

No direct comparisons of ribociclib vs. palbociclib were identified. The 6 citations report on two phase III studies, MONALEESA-3 and PALOMA-3. MONALEESA-3, a phase III study, was identified<sup>3</sup> comparing ribociclib in combination with fulvestrant to placebo in combination with fulvestrant for the relevant patient population. The pivotal publication of MONALEESA-3 reports on the interim results after approximately 20.4 months of follow-up. The pivotal publication of PALOMA-3<sup>4</sup> reports on the interim results with a data cut on December 5, 2014. Data cut March 16, 2015 has 8.9 months of follow up and report on overall survival<sup>7</sup>. Data cut April 13, 2018<sup>2</sup> has 44.8 months of follow up and reports on final OS. Two other citations report on safety<sup>6</sup> and Quality of Life<sup>5</sup>, respectively. In addition to the identified randomized controlled trials the EMA public assessment reports (EPARs) were accessed and used in the indirect comparison between ribociclib<sup>8</sup> and palbociclib<sup>9</sup>.

TABLE 3 SEARCH STRING PUBMED

Søgestrategi, PubMed <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

#	Søgetermer	Kommentar
1	breast neoplasms[mh]	Søgeord for indikation. De søges som MeSH-termer og som fritekst i titel og abstract.
2	breast[tiab] OR breasts[tiab] OR mammary[tiab]	
3	cancer[tiab] OR carcinoma[tiab] OR carcinomas[tiab] OR tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour[tiab] OR tumours[tiab] OR neoplasm[tiab] OR neoplasms[tiab]	
4	#2 AND #3	
5	#1 OR #4	
6	ribociclib[nm]	Søgeord for ansøgers lægemiddel og komparator. De søges som Supplementary Concept/Substance og som fritekst i titel og abstract.
7	ribociclib[tiab] OR kisqali*[tiab] OR LEE011[tiab] OR LEE-011[tiab]	
8	palbociclib[nm]	
9	palbociclib[tiab] OR ibrance*[tiab] OR PD0332991[tiab] OR PD-0332991[tiab]	
10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	
11	#5 AND #10	<b>Indikation og lægemidler kombineres</b>
12	"Animals"[mh] NOT "Humans"[mh]	Eksklusion af (indekserede) dyreforsøg.
13	#11 NOT #12	
14	("Randomized Controlled Trial"[pt] OR "Controlled Clinical Trial"[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR "Clinical Trials as Topic"[mh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti])	Afgrænsning til randomiserede, kontrollerede forsøg.
15	#13 AND #14	<b>Linje 15 = endeligt resultat, hvis I ikke ønsker afgrænsning på publikationstyper.</b>
16	Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Letter[pt] OR News[pt] OR Review[pt] OR Systematic Review[pt]	Afgrensning: eksklusion af (indekserede) bestemte publikationstyper (valgfrit). <b>Linje 17 = endeligt resultat</b>
17	#15 NOT #16	

**Feltkoder:**

**mh** = MeSH Term

**nm** = Supplementary Concept/Substance

**tiab** = title/abstract, inkl. forfatterkeywords

**pt** = publication type

TABLE 4 SEARCH STRING CENTRAL

Søgestrategi, Central <https://www.cochranelibrary.com/>

#	Sogetermer	
1	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees	
2	((breast* OR mamma OR mammary) near/3 (cancer* or neoplasm* or tumor* or tumour* or carcinoma*)):ti,ab,kw	Søgeord for indikationen. Der søges på fritekst i titel og abstract, samt på indekserede termer fra både Medline og Embase.
3	#1 OR #2	
4	(ribociclib OR kisqali* OR LEE011 OR LEE-011):ti,ab,kw	
5	(palbociclib OR ibrance* OR PD0332991 OR PD-0332991):ti,ab,kw	Søgeord for ansøgers lægemiddel samt komparator. Der søges på fritekst i titel og abstract, samt på indekseret term fra Embase.
6	#4 OR #5	
7	#3 AND #6	<b>Indikation og lægemidler kombineres</b>
8	"conference abstract":pt	Afgrænsning (eksklusion) på publikationstype samt (en del) af de resultater, der kommer fra clinicaltrials.gov. <b>Linje 11 = endeligt resultat</b>
9	NCT*:au	
10	"clinicaltrials.gov":so	
11	#8 OR #9 OR #10	
12	#7 NOT #11	

**Feltkoder:**

**ti:** title

**ab:** abstract

**kw:** keywords, her kontrollerede/indekserede termer fra databaserne Medline og/eller Embase.

**pt** = publication type

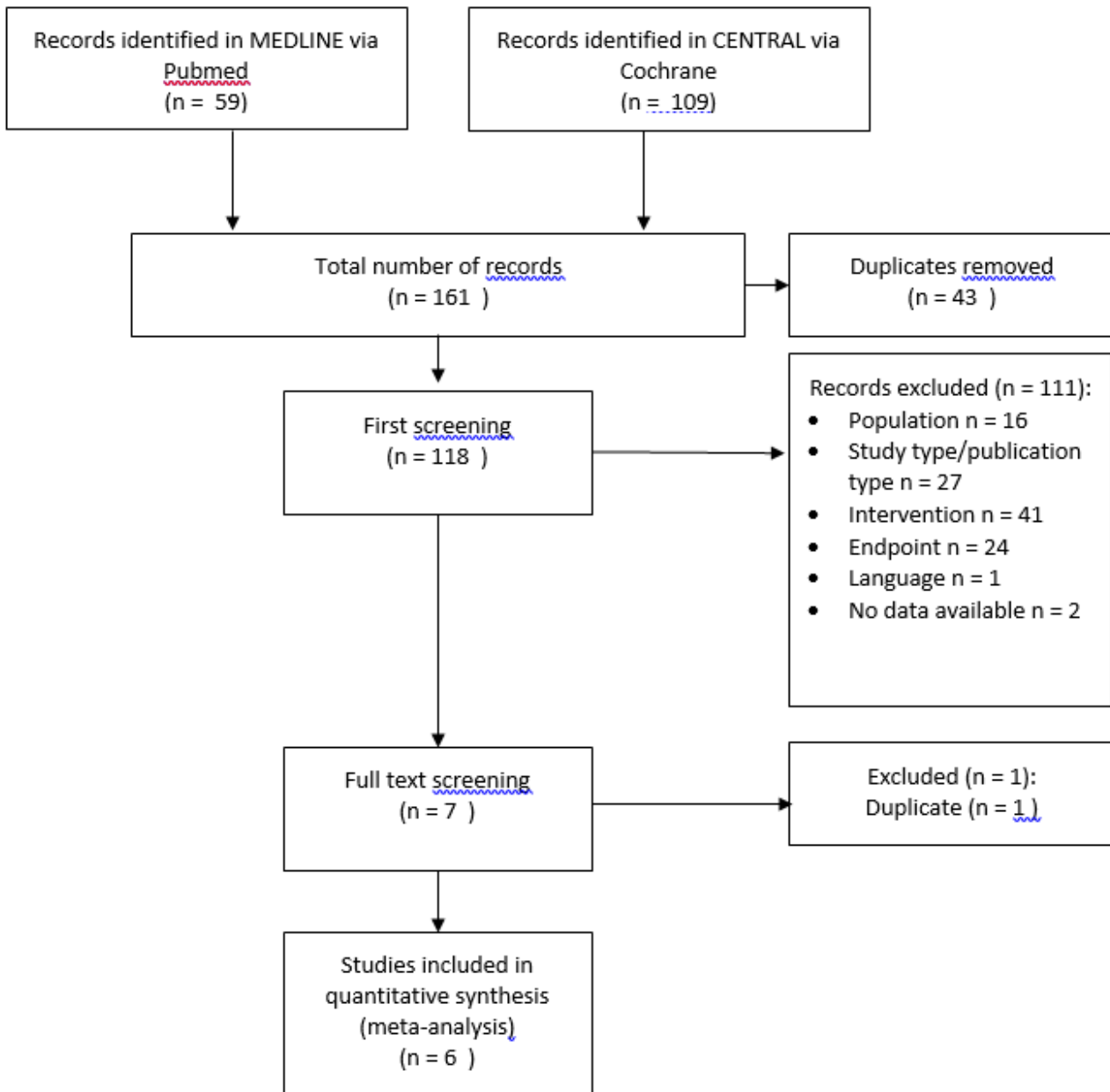


**TABLE 5: INCLUSION EXCLUSION CRITERIA FOR SYSTEMATIC SEARCH**

	Inclusion criteria	Exclusion criteria
<b>Population</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Women with HR+ HER2-negative advanced breast cancer</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Not HR+ HER2- subtype, or no outcomes separately for this subtype</li> <li>Not advanced breast cancer, or mixed population, but no results separately for advanced breast cancer</li> </ul>
<b>Interventions</b>	At least one of the following therapies, either as monotherapy or as part of a combination therapy: <ul style="list-style-type: none"> <li>Palbociclib/Ibrance + fulvestrant</li> <li>Ribociclib/Kisqali + fulvestrant</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Not include the drug of interest</li> </ul>
<b>Outcomes</b>	Efficacy outcomes <ul style="list-style-type: none"> <li>OS</li> <li>PFS</li> <li>TTP</li> <li>ORR</li> <li>CBR</li> <li>HRQoL</li> </ul> Safety outcomes <ul style="list-style-type: none"> <li>AEs</li> <li>SAEs</li> <li>All-cause discontinuation</li> <li>Discontinuation due to AE</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>No outcomes of interest</li> </ul>
<b>Trial design/Study type</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Randomized clinical trial</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Single-arm trials</li> <li>Case reports</li> <li>Editorials &amp; opinion pieces</li> <li>Reviews</li> <li>Study protocols</li> <li>Language not English</li> </ul>

The systematic literature review was carried out as shown in the PRISMA-diagram below:

FIGURE 1 PRISMA DIAGRAM



**TABLE 6 FULL TEXT SCREENED RECORDS**

No.	Citation	Title	Study	Included/excluded	Comment
1	Turner 2018 [1]	Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer	PALOMA-3	Included	Reports on key endpoints as OS and PFS
2	Slamon 2018 [2]	Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3	MONALEESA-3	Included	Reports efficacy and safety data
3	Loibl 2017 [11]	Palbociclib Combined with Fulvestrant in Premenopausal Women with Advanced Breast Cancer and Prior Progression on Endocrine Therapy: PALOMA-3 Results <sup>10</sup>	PALOMA-3	Excluded	Duplicate of citation #1
4	Verma 2016 [5]	Palbociclib in Combination With Fulvestrant in Women With Hormone Receptor-Positive/HER2-Negative Advanced Metastatic Breast Cancer: detailed Safety Analysis From a Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Phase III Study (PALOMA-3)	PALOMA-3	Included	Reports on safety results from PALOMA-3
5	Harbeck 2016 [4]	Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial	PALOMA-3	Included	Reports on quality of life from PALOMA-3
6	Cristofanilli 2016 [6]	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)	PALOMA-3	Included	Reports on key endpoints
7	Turner 2015 [3]	Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer	PALOMA-3	Included	Pivotal publication of PALOMA-3

## 4.1 Relevant studies

**TABLE 7 RELEVANT STUDIES**

Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study (start and expected completion date)**
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. Slamon DJ et al., JCO 2018<sup>3</sup></li> <li>• European Public Assessment Report (EPAR) Kisqali (Ribociclib), (REF EMA/888562/2018)<sup>8</sup></li> </ul>	MONALEESA-3	NCT02422615	Actual Study Start Date: June 9, 2015 Actual Primary Completion Date: November 3, 2017 Estimated Study Completion Date: February 19, 2020
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer, Turner NC et al., NEJM, 2015 Jul 16;373(3):209-19<sup>4</sup>.</li> <li>• 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. Cristofanilli M et al., Lancet Oncol 2016<sup>7</sup></li> <li>• Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. Turner NC et al. NEJM 2018<sup>2</sup> Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. Harbeck N et al., Ann Oncol 2016<sup>5</sup> Palbociclib in Combination With Fulvestrant in Women With Hormone Receptor-Positive/HER2-Negative Advanced Metastatic Breast Cancer: Detailed Safety Analysis From a Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Phase III Study (PALOMA-3). Verma et al. The Oncologist 2016<sup>6</sup></li> <li>• European Public Assessment Report Ibrance (Palbociclib) REF EMA/652627/2016<sup>9</sup></li> </ul>	PALOMA-3	NCT01942135	Actual Study Start Date: September 26, 2013 Actual Primary Completion Date: December 5, 2014 Estimated study completion date: January 2, 2020

## 4.2 Main characteristics of included studies

The relevant studies are described below in tables A2a and A2b.

Table A2a Main study characteristics

Trial name	Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: <i>MONALEESA-3 (CLEE011F2301)</i>
NCT number	NCT02422615
Objective	To evaluate ribociclib plus fulvestrant in postmenopausal women and men with hormone receptor positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2 negative (HER2-) advanced breast cancer, who were treatment naive or had received up to one line of prior endocrine therapy in the advanced setting.
Publications – title, author, journal, year	Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: <i>MONALEESA-3</i> , Dennis J. Slamon, <i>et al.</i> , <i>JCO</i> 2018 <sup>3</sup> .
Study type and design	Phase III, double-blind, randomized placebo-controlled international study. Enrolled patients were randomly assigned using a stratified permuted block randomization scheme via an interactive response technology (IRT) system. The randomization ratio was 2:1 (ribociclib plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant) and the randomization was stratified by the presence of liver and/or lung metastases (yes versus no) and previous endocrine therapy. No cross-over was allowed. The investigators, patients, and sponsor were masked to treatment assignment. Prior to dosing, all eligible patients were randomized via IRT to one of the two treatment arms. The study enrolled 726 patients from 177 sites in 27 countries.
Follow-up time	Median time from random assignment to data cutoff (November 3, 2017) was 20.4 months.
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patient is an adult male/female <math>\geq 18</math> years old at the time of informed consent and has signed informed consent before any trial related activities and according to local guidelines. Female patients must be postmenopausal.</li> <li>2. Patient has a histologically and/or cytologically confirmed diagnosis of estrogen-receptor positive and/or progesterone receptor positive breast cancer by local laboratory and has HER2-negative breast cancer.</li> <li>3. Patient must have either measurable disease by RECIST 1.1 or at least one predominantly lytic bone lesion.</li> <li>4. Patient has advanced (loco regionally recurrent not amenable to curative therapy, e.g. surgery and/or radiotherapy, or metastatic) breast cancer.</li> </ol> <p>Patients may be:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• newly diagnosed advanced/metastatic breast cancer, treatment naïve</li> <li>• relapsed with documented evidence of relapse more than 12 months from completion of (neo)adjuvant endocrine therapy with no treatment for advanced/metastatic disease</li> <li>• relapsed with documented evidence of relapse on or within 12 months from completion of (neo)adjuvant endocrine therapy with no treatment for advanced/metastatic disease</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• relapsed with documented evidence of relapse more than 12 months from completion of adjuvant endocrine therapy and then subsequently progressed with documented evidence of progression after one line of endocrine therapy (with either an antiestrogen or an aromatase inhibitor) for advanced/metastatic disease</li> <li>• newly diagnosed advanced/metastatic breast cancer at diagnosis that progressed with documented evidence of progression after one line of endocrine therapy (with either an antiestrogen or an aromatase inhibitor)</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>5. Patient has an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status 0 or 1</li> <li>6. Patient has adequate bone marrow and organ function</li> </ol> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patient with symptomatic visceral disease or any disease burden that makes the patient ineligible for endocrine therapy per the investigator's best judgment.</li> <li>2. Patient has received prior treatment with chemotherapy (except for neoadjuvant/adjuvant chemotherapy), fulvestrant or any CDK4/6 inhibitor.</li> <li>3. Patient with inflammatory breast cancer at screening.</li> <li>4. Patient with CNS involvement unless they are at least 4 weeks from prior therapy completion to starting the study treatment and have stable CNS tumor at the time of screening and not receiving steroids and/or enzyme inducing anti-epileptic medications for brain metastases</li> <li>5. Clinically significant, uncontrolled heart disease and/or cardiac repolarization abnormality</li> <li>6. Patient is currently receiving any of the following substances and cannot be discontinued 7 days prior to start the treatment: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Known strong inducers or inhibitors of CYP3A4/5,</li> <li>• That have a known risk to prolong the QT interval or induce Torsades de Pointes.</li> <li>• Those have a narrow therapeutic window and are predominantly metabolized through CYP3A4/5.</li> <li>• Herbal preparations/medications, dietary supplements.</li> </ul> </li> </ol>						
Intervention	<p><b>Experimental arm:</b> Ribociclib + fulvestrant (n=484 patients)  Ribociclib 600mg orally once daily (days 1 to 21 in a 28-day Cycle) in combination with fulvestrant 500mg i.m. injections every 28 days (Cycle n Day 1) with 1 additional dose on Day 15 of Cycle 1.</p> <p><b>Placebo Comparator arm:</b> Ribociclib placebo + fulvestrant (n=242 patients)  Ribociclib placebo 600mg daily oral (days 1 to 21 in a 28-day Cycle) in combination with fulvestrant 500mg i.m. injections every 28 days (Cycle n Day 1) with 1 additional dose on Day 15 of Cycle 1.</p> <p><i>No cross-over between treatment arms were allowed</i></p>						
Baseline characteristics	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%; text-align: left;">Characteristics</th> <th style="width: 30%; text-align: center;">Ribociclib + Fulvestrant</th> <th style="width: 30%; text-align: center;">Placebo + Fulvestrant</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Characteristics	Ribociclib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant			
Characteristics	Ribociclib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant					

	(n=484), No. (%)	(n=242), No. (%)
<b>Age</b>		
Median -yr	63.0	63.0
Range - yr	31–89	34–86
<b>Race - no. (%)<sup>†</sup></b>		
White	406 (83.9)	213 (88.0)
Asian	45 (9.3)	18 (7.4)
Native American	5 (1.0)	1 (0.4)
Black	3 (0.6)	2 (0.8)
Unknown	15 (3.1)	5 (2.1)
Other	10 (2.1)	3 (1.2)
<b>ECOG PS</b>		
0	310 (64.0)	158 (65.3)
1	173 (35.7)	83 (34.3)
Missing	1 (0.2)	1 (0.4)
<b>Disease stage at study entry</b>		
II	2 (0.4)	0 (0.0)
III	4 (0.8)	2 (0.8)
IV	478 (98.8)	239 (98.8)
Missing	0 (0.0)	1 (0.4)
<b>Hormone receptor status</b>		
ER positive	481 (99.4)	241 (99.6)
PR positive	353 (72.9)	167 (69.0)
<b>Disease-free interval, months*</b>		
De-novo	97 (20.0)	42 (17.4)
Non de-novo	387 (80.0)	199 (82.2)
≤12 months	22 (4.5)	9 (3.7)
>12 months	365 (75.4)	190 (78.5)
Missing	0 (0.0)	1 (0.4)
<b>Prior endocrine therapy status<sup>†</sup></b>		
Treatment naïve	238 (49.2)	129 (53.3)
Up to one line of endocrine therapy	236 (48.8)	109 (45.0)
<b>Prior endocrine therapy setting</b>		
(Neo)adjuvant	289 (59.7)	142 (58.7)
Advanced	110 (22.7)	40 (16.5)
<b>Prior chemotherapy</b>		
Adjuvant	209 (43.2)	101 (41.7)
Neoadjuvant	65 (13.4)	30 (12.4)
<b>Metastatic sites</b>		
0	2 (0.4)	0 (0.0)
1	151 (31.2)	73 (30.2)
2	156 (32.2)	76 (31.4)
3	114 (23.6)	48 (19.8)
4	38 (7.9)	34 (14.0)

	<p>≥5 Missing</p>	<p>23 (4.8) 0 (0.0)</p>	<p>10 (4.1) 1 (0.4)</p>
	<p><b>Sites of metastases</b></p> <p>Bone</p> <p>  Bone only</p> <p>Visceral</p> <p>  Lung</p> <p>  Liver</p> <p>  Lung or liver</p> <p>  Central nervous system</p> <p>  Other‡</p> <p>Lymph nodes</p> <p>Soft tissue</p> <p>Skin</p> <p>Breast</p> <p>None</p> <p>Missing</p>	<p>367 (75.8)</p> <p>103 (21.3)</p> <p>293 (60.5)</p> <p>146 (30.2)</p> <p>134 (27.7)</p> <p>242 (50.0)</p> <p>6 (1.2)</p> <p>102 (21.1)</p> <p>199 (41.1)</p> <p>23 (4.8)</p> <p>20 (4.1)</p> <p>4 (0.8)</p> <p>2 (0.4)</p> <p>0 (0.0)</p>	<p>180 (74.4)</p> <p>51 (21.1)</p> <p>146 (60.3)</p> <p>72 (29.8)</p> <p>63 (26.0)</p> <p>121 (50.0)</p> <p>2 (0.8)</p> <p>51 (21.1)</p> <p>115 (47.5)</p> <p>14 (5.8)</p> <p>14 (5.8)</p> <p>1 (0.4)</p> <p>0 (0.0)</p> <p>1 (0.4)</p>
	<p>Baseline demographics and disease characteristics were well balanced between arms. Abbreviations: ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; ER, estrogen receptor; PR, progesterone receptor. *De novo includes patients with no first recurrence/progression or with a first recurrence/progression within 90 days of diagnosis with no prior medication. For non-de novo disease, disease-free interval is defined as the time from initial diagnosis to first recurrence/progression. †Fourteen patients not included because of missing data or criteria not being met. ‡Other visceral sites include metastatic site other than soft tissue, breast, bone, lung, liver, central nervous system, skin, and lymph nodes.</p>		
Primary and secondary endpoints	<p><b>Primary endpoint:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Progression free survival (PFS), locally (investigator) assessed according to RECIST, version 1.1. PFS is defined as the time from the date of randomization to the date of the first documented progression or death due to any cause</li> </ul> <p><b>Secondary endpoints included:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Overall Survival (OS)</li> <li>- PFS Per Blinded Independent Review Committee (BIRC) according to RECIST 1.1</li> <li>- Overall Response Rate (ORR) according to RECIST 1.1</li> <li>- Time to Definitive Deterioration of ECOG Performance Status in One Category of the Score</li> <li>- Safety and Tolerability</li> <li>- Time to Definitive 10% Deterioration in the Global Health Status/Quality of Life (QOL) Scale Score of the EORTC QLQ-C30</li> <li>- Change From Baseline in the Global Health Status/QoL Scale Score of the EORTC QLQ-C30, Clinical Benefit Rate (CBR) according to RECIST 1.1</li> <li>- Time to Response (TTR) as defined by RECIST 1.1</li> <li>- Duration of Response (DOR) according to RECIST 1.1</li> </ul>		
Method of analysis	<p>All efficacy, safety and PRO analyses were intention-to-treat analyses.</p> <p>Kaplan–Meier method was applied to estimate rates of progression-free survival and overall survival, and distribution of time to/duration of response. The treatment effect (hazard ratio (HR) with two-sided 95% confidence interval) was analysed using a Cox proportional hazards model overall and in predefined subgroups.</p>		



	<p>ORR and CBR was summarized using descriptive statistics and Cochran-Mantel-Haenszel test (strata based on IRT data) at one sided 2.5% level of significance was used to compare the two treatment arms.</p> <p>Safety and tolerability analysis was determined by type, frequency and severity of AE per CTCAE version 4.03 and type, frequency and severity of laboratory toxicities per CTCAE version 4.03.</p> <p>Health-related QoL (HRQoL) score was analyzed using a linear model that included treatment, stratification factor, and baseline score. Time to definitive 10% deterioration (TTD <math>\geq 10\%</math>) of global HRQoL was analyzed using Kaplan–Meier method and stratified cox regression.</p>
Subgroup analyses	<p>Predefined subgroup analysis required that the primary analysis for PFS was statistically significant.</p> <p>Pre-specified subgroups are as follows:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prior endocrine therapy (Treatment naïve in the metastatic setting vs Up to one line)</li> <li>• Liver or lung involvement (Yes vs No)</li> <li>• Bone lesion only (Yes vs No)</li> <li>• Age, years (&lt;65 years vs <math>\geq 65</math> years)</li> <li>• Race (Asian vs White vs Other)</li> <li>• ECOG PS (0 vs 1)</li> <li>• No. of metastatic sites (&lt;3 vs <math>\geq 3</math>)</li> <li>• Prior tamoxifen (Yes vs No)</li> <li>• Prior AI (Yes vs No)</li> </ul> <p>The treatment effect was evaluated using un-stratified Cox regression models. The hazard ratio with 95% CI was displayed for each subgroup and Kaplan-Meier estimates were also summarized. Assessment of subgroup analysis was valid exempt for the treatment effect hazard ratio in the Asian subgroup of patients with small sample size and limited number of events.</p>

**Table A2b Main study characteristics PALOMA-3**

Trial name	Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial of fulvestrant (faslodex®) with or without PD-0332991 (palbociclib) +/- goserelin in women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer whose disease progressed after prior endocrine therapy. PALOMA-3
NCT number	NCT01942135
Objective	To evaluate the efficacy of palbociclib in combination with fulvestrant versus fulvestrant alone in women with HR+/HER2- metastatic breast cancer who had progressed on previous endocrine therapy
Publications – title, author, journal, year	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer, Turner NC et al.<sup>4</sup></li> <li>• 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. Cristofanilli M et al.<sup>7</sup></li> <li>• Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. Turner NC et al.<sup>2</sup></li> <li>• Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. Harbeck N et al.<sup>5</sup></li> <li>• Palbociclib in Combination with Fulvestrant in Women with Hormone Receptor-Positive/HER2-Negative Advanced Metastatic Breast Cancer: Detailed Safety Analysis From a Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Phase III Study (PALOMA-3). Verma et al.<sup>6</sup></li> </ul>
Study type and design	International, multicenter, double-blinded randomized placebo-controlled phase 3 study. Enrolled patients were randomly assigned 2:1. No crossover was allowed. The investigators, patients, and sponsor were masked to treatment assignment. Prior to dosing, all eligible patients were randomized to one of the two treatment arms. The study enrolled 521 patients from 144 sites in 17 countries
Follow-up time	Median follow-up was 8.9 months (IQR 8.7–9.2) in the initial publication <sup>4</sup> and 44.8 months in the latest publication <sup>2</sup> .
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p><b>Inclusion criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Women 18 years or older with metastatic or locally advanced disease, not amenable to curative therapy</li> <li>• Confirmed diagnosis of HR+/HER2- breast cancer</li> <li>• Any menopausal status</li> <li>• Progressed within 12 months from prior adjuvant or progressed within 1 month from prior advanced/metastatic endocrine breast cancer therapy</li> <li>• On an LHRH agonist for at least 28 days, if pre-/peri-menopausal, and willing to switch to goserelin (Zoladex®) at time of randomization.</li> <li>• Measurable disease defined by RECIST version 1.1, or bone-only disease</li> <li>• Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) PS 0-1</li> <li>• Adequate organ and marrow function, resolution of all toxic effects of prior therapy or surgical procedures</li> <li>• Patient must agree to provide tumor tissue from metastatic tissue at baseline</li> </ul>

	<p><b>Exclusion criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Prior treatment with any CDK inhibitor, fulvestrant, everolimus, or agent that inhibits the PI3K-mTOR pathway</li> <li>•Patients with extensive advanced/metastatic, symptomatic visceral disease, or known uncontrolled or symptomatic CNS metastases</li> <li>•Major surgery or any anti-cancer therapy within 2 weeks of randomization</li> <li>•Prior stem cell or bone marrow transplantation</li> <li>•Use of potent CYP3A4 inhibitors or inducers</li> </ul>																																																																																
Intervention	<p>Palbociclib 125 mg or placebo is administered orally once daily for 3 weeks followed by 1 week off. Fulvestrant 500 mg is administered intramuscularly per standard of care every 14 days for the first three injections and then by every 28 days. Premenopausal or perimenopausal received goserelin for the duration of the study treatment starting at least 4 weeks before randomization and continuing every 28 days.</p> <p><i>In this study, 347 patients were randomly assigned to be treated with palbociclib + fulvestrant, whereas 174 patients were randomly assigned to the placebo+fulvestrant cohort.</i></p>																																																																																
Baseline characteristics	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Characteristics</th> <th>Palbociclib +Fulvestrant (N=347)</th> <th>Placebo +Fulvestrant (N=174)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Age</b></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  Median -yr</td> <td>57</td> <td>56</td> </tr> <tr> <td>  Range - yr</td> <td>30-88</td> <td>29-80</td> </tr> <tr> <td>  &lt;65 yr - no. (%)</td> <td>261 (75.2)</td> <td>131 (75.3)</td> </tr> <tr> <td>  ≥65 yr - no. (%)</td> <td>86 (24.8)</td> <td>43 (24.7)</td> </tr> <tr> <td><b>Race - no. (%)<sup>†</sup></b></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  White</td> <td>252 (72.6)</td> <td>133 (76.4)</td> </tr> <tr> <td>  Asian</td> <td>74 (21.3)</td> <td>31 (17.8)</td> </tr> <tr> <td>  Black or other</td> <td>20 (5.8)</td> <td>9 (5.2)</td> </tr> <tr> <td><b>Hormone-receptor status - no. (%)</b></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  ER-positive and PR-positive</td> <td>238 (68.6)</td> <td>111 (63.8)</td> </tr> <tr> <td>  ER-positive and PR-negative</td> <td>91 (26.2)</td> <td>48 (27.6)</td> </tr> <tr> <td><b>ECOG performance status - no. (%)<sup>‡</sup></b></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  0</td> <td>207 (59.7)</td> <td>115 (66.1)</td> </tr> <tr> <td>  1</td> <td>140 (40.3)</td> <td>59 (33.9)</td> </tr> <tr> <td><b>Disease-free interval<sup>†</sup></b></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  Median - mo</td> <td>48</td> <td>51</td> </tr> <tr> <td>  ≤24 mo - no./total no. (%)</td> <td>42/235 (17.9)</td> <td>23/124 (18.5)</td> </tr> <tr> <td>  &gt;24 mo - no./total no. (%)</td> <td>186/235 (79.1)</td> <td>95/124 (76.6)</td> </tr> <tr> <td><b>Menopausal status at study entry - no. (%)</b></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  Premenopausal or perimenopausal</td> <td>72 (20.7)</td> <td>36 (20.7)</td> </tr> <tr> <td>  Postmenopausal</td> <td>275 (79.3)</td> <td>138 (79.3)</td> </tr> <tr> <td><b>Documented sensitivity to prior hormonal therapy - no. (%)<sup>¶</sup></b></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  Yes</td> <td>274 (79.0)</td> <td>136 (78.2)</td> </tr> <tr> <td>  No</td> <td>73 (21)</td> <td>38 (21.8)</td> </tr> </tbody> </table>	Characteristics	Palbociclib +Fulvestrant (N=347)	Placebo +Fulvestrant (N=174)	<b>Age</b>			Median -yr	57	56	Range - yr	30-88	29-80	<65 yr - no. (%)	261 (75.2)	131 (75.3)	≥65 yr - no. (%)	86 (24.8)	43 (24.7)	<b>Race - no. (%)<sup>†</sup></b>			White	252 (72.6)	133 (76.4)	Asian	74 (21.3)	31 (17.8)	Black or other	20 (5.8)	9 (5.2)	<b>Hormone-receptor status - no. (%)</b>			ER-positive and PR-positive	238 (68.6)	111 (63.8)	ER-positive and PR-negative	91 (26.2)	48 (27.6)	<b>ECOG performance status - no. (%)<sup>‡</sup></b>			0	207 (59.7)	115 (66.1)	1	140 (40.3)	59 (33.9)	<b>Disease-free interval<sup>†</sup></b>			Median - mo	48	51	≤24 mo - no./total no. (%)	42/235 (17.9)	23/124 (18.5)	>24 mo - no./total no. (%)	186/235 (79.1)	95/124 (76.6)	<b>Menopausal status at study entry - no. (%)</b>			Premenopausal or perimenopausal	72 (20.7)	36 (20.7)	Postmenopausal	275 (79.3)	138 (79.3)	<b>Documented sensitivity to prior hormonal therapy - no. (%)<sup>¶</sup></b>			Yes	274 (79.0)	136 (78.2)	No	73 (21)	38 (21.8)		
Characteristics	Palbociclib +Fulvestrant (N=347)	Placebo +Fulvestrant (N=174)																																																																															
<b>Age</b>																																																																																	
Median -yr	57	56																																																																															
Range - yr	30-88	29-80																																																																															
<65 yr - no. (%)	261 (75.2)	131 (75.3)																																																																															
≥65 yr - no. (%)	86 (24.8)	43 (24.7)																																																																															
<b>Race - no. (%)<sup>†</sup></b>																																																																																	
White	252 (72.6)	133 (76.4)																																																																															
Asian	74 (21.3)	31 (17.8)																																																																															
Black or other	20 (5.8)	9 (5.2)																																																																															
<b>Hormone-receptor status - no. (%)</b>																																																																																	
ER-positive and PR-positive	238 (68.6)	111 (63.8)																																																																															
ER-positive and PR-negative	91 (26.2)	48 (27.6)																																																																															
<b>ECOG performance status - no. (%)<sup>‡</sup></b>																																																																																	
0	207 (59.7)	115 (66.1)																																																																															
1	140 (40.3)	59 (33.9)																																																																															
<b>Disease-free interval<sup>†</sup></b>																																																																																	
Median - mo	48	51																																																																															
≤24 mo - no./total no. (%)	42/235 (17.9)	23/124 (18.5)																																																																															
>24 mo - no./total no. (%)	186/235 (79.1)	95/124 (76.6)																																																																															
<b>Menopausal status at study entry - no. (%)</b>																																																																																	
Premenopausal or perimenopausal	72 (20.7)	36 (20.7)																																																																															
Postmenopausal	275 (79.3)	138 (79.3)																																																																															
<b>Documented sensitivity to prior hormonal therapy - no. (%)<sup>¶</sup></b>																																																																																	
Yes	274 (79.0)	136 (78.2)																																																																															
No	73 (21)	38 (21.8)																																																																															

	<b>Visceral metastasis - no. (%)<sup>  </sup></b>	206 (59.4)	105 (60.3)
	<b>Measurable disease - no. (%)</b>	268 (77.2)	138 (79.3)
	<b>Disease stage at study entry - no. (%)<sup>**</sup></b>		
	Recurrent locally advanced <sup>††</sup>	49 (14.1)	25 (14.4)
	Metastatic	296 (85.3)	146 (83.9)
	<b>No. of disease sites - no. of patients (%)<sup>††</sup></b>		
	1	111 (32.0)	60 (34.5)
	2	99 (28.5)	50 (28.7)
	≥3	135 (38.9)	62 (35.6)
	<b>Prior endocrine therapy - no. (%)<sup>  </sup></b>		
	Aromatase inhibitor with or without GnRH agonist	296 (85.3)	151 (86.8)
	Tamoxifen with or without GnRH agonist	211 (60.8)	104 (59.8)
	<b>Most recent therapy - no. (%)</b>		
	Aromatase inhibitor with or without GnRH agonist	238 (68.6)	118 (67.8)
	Tamoxifen with or without GnRH agonist	63 (18.2)	30 (17.2)
	<b>Prior chemotherapy - no. (%)</b>		
	Neoadjuvant or adjuvant treatment only <sup>¶¶</sup>	144 (41.5)	75 (43.1)
	Metastatic treatment with or without prior neoadjuvant or adjuvant therapy	107 (30.8)	63 (36.2)
	<b>Prior lines of therapy in the context of metastatic disease - no. of patients (%)</b>		
	0	84 (24.2)	45 (25.9)
	1	132 (38.0)	70 (40.2)
	2	90 (25.9)	43 (24.7)
	≥3	41 (11.8)	16 (9.2)
	<b>*</b>	No significant differences in the clinical and pathological characteristics of the patients were identified between the two treatment groups. ER denotes estrogen receptor, GnRH gonadotropin-releasing hormone, and PR progesterone receptor.	
	<b>†</b>	Race was self-reported. Race was unspecified in one patient in each treatment group	
	<b>‡</b>	Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status is scored on a scale of 0 to 5, with 0 indicating no symptoms, 1 indicating mild symptoms, and higher numbers indicating increasing degrees of disability	
	<b>§</b>	The disease-free interval was defined as the time from diagnosis of primary breast cancer to first relapse in patients who received adjuvant therapy	
	<b>¶¶</b>	Patients were defined as having sensitivity to prior endocrine therapy if they had a relapse after 24 months of adjuvant endocrine therapy or had a clinical benefit (objective response - complete or partial - or stable disease lasting ≥24 weeks) from prior endocrine therapy in the context of advanced disease	
	<b>  </b>	Visceral metastasis was defined as lung, liver, brain, pleural, or peritoneal involvement	
	<b>**</b>	Data on disease stage at study entry were missing or unknown for five patients (two in the palbociclib-fulvestrant group and three in the placebo-fulvestrant group)	
	<b>††</b>	Recurrent locally advanced disease included local and regional recurrences	

	<table border="1"> <tr> <td>‡‡</td> <td>Data on number of disease sites were missing for four patients (two in each treatment group)</td> </tr> <tr> <td>‡‡</td> <td>Prior endocrine therapy was defined as any endocrine therapy any time before study entry</td> </tr> <tr> <td>¶¶</td> <td>These patients did not receive chemotherapy in the context of metastatic disease</td> </tr> </table>	‡‡	Data on number of disease sites were missing for four patients (two in each treatment group)	‡‡	Prior endocrine therapy was defined as any endocrine therapy any time before study entry	¶¶	These patients did not receive chemotherapy in the context of metastatic disease
‡‡	Data on number of disease sites were missing for four patients (two in each treatment group)						
‡‡	Prior endocrine therapy was defined as any endocrine therapy any time before study entry						
¶¶	These patients did not receive chemotherapy in the context of metastatic disease						
Primary and secondary endpoints	<p><b>Primary endpoint:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Progression free survival, investigator assessed according to RECIST, version 1.1</li> </ul> <p><b>Secondary endpoints included:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Overall survival</li> <li>- Survival probability at 1, 2, and 3 years</li> <li>- Objective response</li> <li>- Duration of response</li> <li>- Rate of clinical benefit</li> <li>- Patient-related outcome end points included health-related quality-of-life scores on the EQ-5D, EORTC QLQ-C30 and the EORTC QLQ-BR23</li> <li>- Safety</li> </ul>						
Method of analysis	<p>Progression-free survival was assessed with predefined log-rank test stratified according to presence/absence of visceral disease and sensitivity to prior endocrine therapy in the intention-to-treat population.</p> <p>One interim analysis was planned for early stopping of the study owing to efficacy after approximately 60% of the total progression-free survival events were observed using a pre-specified Haybittle-Peto efficacy boundary (<math>\alpha=0.00135</math>)</p>						
Subgroup analyses	<p>Two-sided p values were used to compare efficacy for treatment group as well as for interaction tests associated with the subgroup factors. All results for the statistical analyses are after the predefined stopping point and are therefore exploratory. No analyses were done in the per protocol population – only in the intention-to-treat population. Pre-specified subgroups are as follows:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Menopausal status at study entry (pre/perimenopausal vs postmenopausal)</li> <li>• Site of metastatic disease (Visceral vs non-visceral)</li> <li>• Number of disease sites (1 vs 2 vs <math>\geq 3</math>)</li> <li>• Disease-free interval (<math>\leq 24</math> months vs <math>&gt; 24</math> months)</li> <li>• Previous lines of endocrine therapy (1 vs 2 vs <math>\geq 3</math>)</li> <li>• Previous endocrine therapy (AI inhibitor only vs tamoxifen only vs AI and tamoxifen)</li> <li>• Sensitivity to previous hormonal therapy (yes vs no)</li> <li>• The purpose of most recent therapy (Neoadjuvant or adjuvant treatment vs metastatic treatment)</li> <li>• Previous chemotherapy (neoadjuvant or adjuvant treatment only vs metastatic treatment vs none)</li> <li>• PIK3CA status (positive vs negative)</li> </ul>						

## 5 Clinical question

### 5.1 Clinical question

In this application, the following clinical question has been raised by Medicinrådet: “Hvilken klinisk merværdi tilbyder ribociclib i kombination med fulvestrant sammenlignet med palbociclib i kombination med fulvestrant til kvinder med HR+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft?”

### 5.2 Presentation of relevant studies

Kisqali was first approved by EMA in August 2017 for the following indication: “Kisqali in combination with an aromatase inhibitor is indicated for the treatment of postmenopausal women with hormone receptor (HR)+, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)- locally advanced or metastatic breast cancer as initial endocrine-based therapy”. This application was based on findings from the MONALEESA-2 phase III clinical <sup>11-13</sup>

In December 2018, EMA adopted a change to the existing indication as follows:

**“Kisqali in combination with an aromatase inhibitor is indicated for the treatment of postmenopausal women with hormone receptor (HR)+, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)- locally advanced or metastatic breast cancer in combination with an aromatase inhibitor or fulvestrant as initial endocrine based therapy or in women who have received prior endocrine therapy. In pre or perimenopausal women, the endocrine therapy should be combined with a luteinising hormone releasing hormone (LHRH) agonist.”** <sup>14</sup>

The following sections will go through the clinical study MONALEESA-3 supporting this extended indication.

The two relevant studies included in this application were randomized double-blinded, placebo-controlled phase 3 trials (MONALEESA-3 and PALOMA-3) evaluating the combination of a CDK4/6-inhibitor in combination with fulvestrant compared to placebo plus fulvestrant and were conducted at several sites and across different countries. The trials all had investigator assessed PFS (using RECIST 1.1) as the primary end point (with an independent review committee performing a central assessment of PFS in a randomly selected subgroup of patients to support the primary end point analysis), as well as similar secondary end points (including OS, overall/objective response rates, and CBR).

Tables A2a and A2b present the study designs.

#### 5.2.1 Presentation of KISQALI® (ribociclib) phase III trial – MONALEESA-3

MONALEESA-2<sup>11</sup> was the registration trial for Kisqali® (ribociclib) in the first-line treatment of postmenopausal women with HER2-negative and HR-positive breast cancer.

For MONALEESA-3, the data cut-off date for the primary analysis was November 3, 2017. This data cut will be the only one for PFS data and is therefore considered final. Results were published in June 2018 in the Journal of Clinical Oncology<sup>3</sup> and are also included in the Kisqali (ribociclib) European Public Assessment Report (EPAR)<sup>8</sup>.

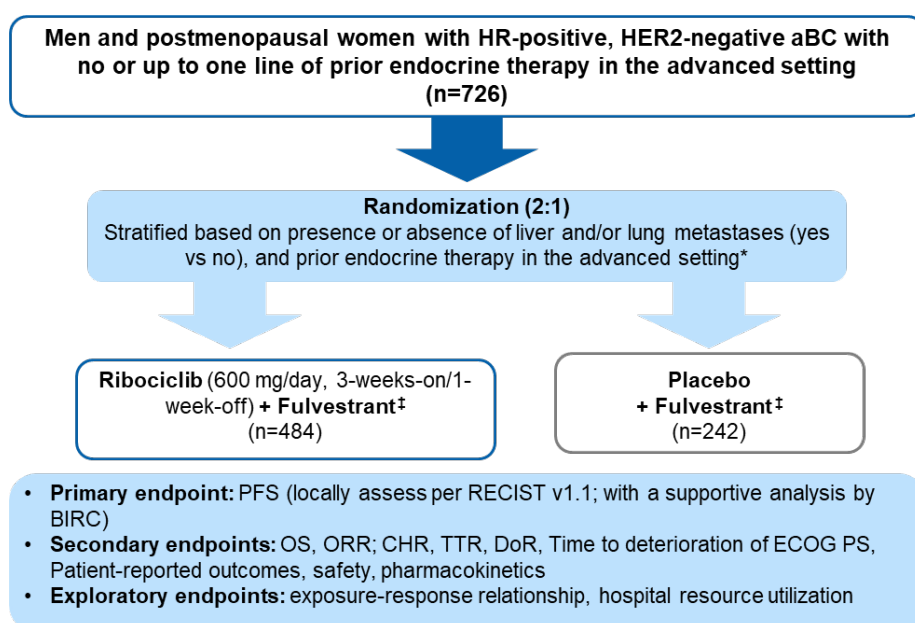
## Study Design

ML3 is a randomized double-blind, placebo-controlled, multicentre phase III clinical study assessing the safety and efficacy of Kisqali in combination with fulvestrant versus placebo plus fulvestrant, in the treatment of men and postmenopausal women with HR+/HER2- aBC who had received no or only one line of prior endocrine treatment<sup>3</sup>.

726 female patients were randomized in a 2:1 ratio to receive either Kisqali 600 mg + fulvestrant (n=484) or placebo + fulvestrant (n=242). In Denmark 32 patients were randomized in this trial.

Although men were eligible for participation in MONALEESA-3, none were randomized into the study. The current indication therefore does not include men.

FIGURE 2 MONALEESA-3 STUDY DESIGN



\*Patients receiving treatment in the first-line setting (i.e. treatment naïve for advanced disease) includes patients whose disease relapsed >12 months after completion of (neo)adjuvant endocrine therapy; or patients with *de novo* advanced/metastatic disease (no prior exposure to endocrine therapy). Patients receiving treatment in the second-line/early-relapse setting for metastatic/advanced disease (i.e. received up to one line of prior endocrine therapy for advanced disease) includes patients whose disease relapsed on or ≤12 months from completion of (neo)adjuvant endocrine therapy (i.e. early relapse); patients whose disease relapsed >12 months from completion of (neo)adjuvant endocrine therapy, with subsequent progression after one line of endocrine therapy (antiestrogen/aromatase inhibitor) for aBC; or patients with aBC at diagnosis that progressed after one line of endocrine therapy (antiestrogen/aromatase inhibitor) for aBC.

‡28-day dosing cycles. Intramuscular injection of fulvestrant (500 mg) administered on Days 1 and 15 of Cycle 1, and on Day 1 of every cycle thereafter. Patients were treated until disease progression, unacceptable toxicity, or discontinuation from the study for any other reason; post-treatment disease progression and survival follow-up were conducted.

Figure is constructed based on data from EPAR<sup>8</sup>.

Demographics and baseline disease characteristics were balanced and comparable between study arms<sup>3</sup> – as described in Table A2a.

### *ML3 Study Population*

The main eligibility criteria to participate in the study as well as the baseline characteristics for randomized patients are described in Table A2a. Patients were stratified based on the presence of lung and/or liver metastases as well as on previous endocrine therapy (first or second-line treatment for advanced disease). Of note, patients were also considered second line if they had an early relapse (defined as disease relapse on or  $\leq 12$  months since the completion of (neo)adjuvant endocrine therapy) – as this might be a signal for endocrine resistance. No previous chemotherapy for aBC was allowed.

In general, patients in both treatment groups were well balanced, and were representative of the postmenopausal patient population with HR+/HER2- aBC. At study start/inclusion to the study, 351 (48.3%) patients had liver and/or lung metastases; 354 (48.8%) patients were receiving treatment in the first-line setting (i.e. treatment naïve for advanced disease), and 372 (51.2%) patients were receiving treatment in the second-line setting or had an early relapse.

### *Study Outcomes*

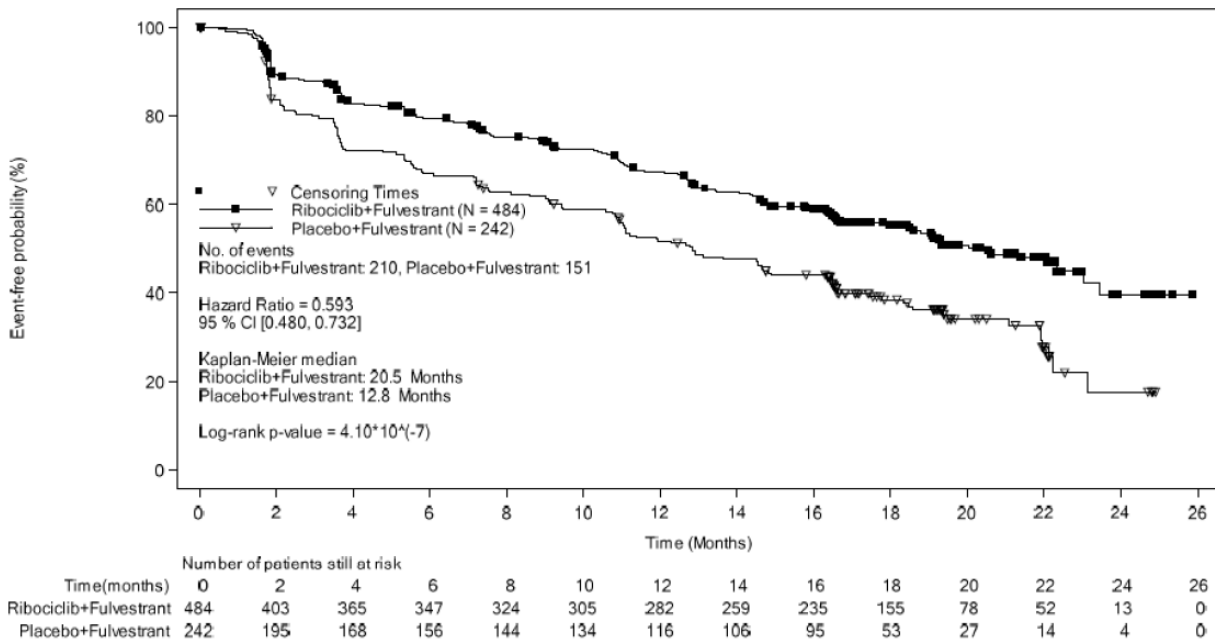
Study outcomes were similar to those used in the pivotal MONALEESA-2 trial<sup>11</sup>, with primary endpoint of the study being PFS based on local radiology assessment according to the RECIST 1.1 criteria – with a central assessment of PFS in a randomly selected subgroup (40%) of patients performed by a blinded independent review committee to support the primary endpoint. Secondary endpoints included OS, ORR, clinical benefit rate, time to response, duration of response, Health related Quality of Life (HRQoL) – including time to definitive deterioration of ECOG performance status, and frequency/severity of AEs.

## *Results*

### *Efficacy – including subgroup analyses*

MONALEESA-3 demonstrated a statistically significant improvement in PFS benefit with Kisqali plus fulvestrant compared to placebo plus fulvestrant with a median PFS of 20.5 and 12.8 months, respectively (Hazard Ratio (HR) = 0.593; 95% CI: 0.480 - 0.732; log-rank p-value $<0.001$ )<sup>3</sup> as shown in Figure 3<sup>8</sup>. Median study follow-up was 20.4 months.





**FIGURE 3 MONALEESA-3: MEDIAN PFS FOR ITT POPULATION PER INVESTIGATOR ASSESSMENT**

In the subgroup of patients who were treatment-naïve in the metastatic/advanced disease setting (i.e. first-line patients), the HR was 0.577 (95% CI: 0.415, 0.802), with a median PFS not reached in the Kisqali arm and 18.3 months (95% CI: 14.8, 23.1) in the placebo arm<sup>3</sup>.

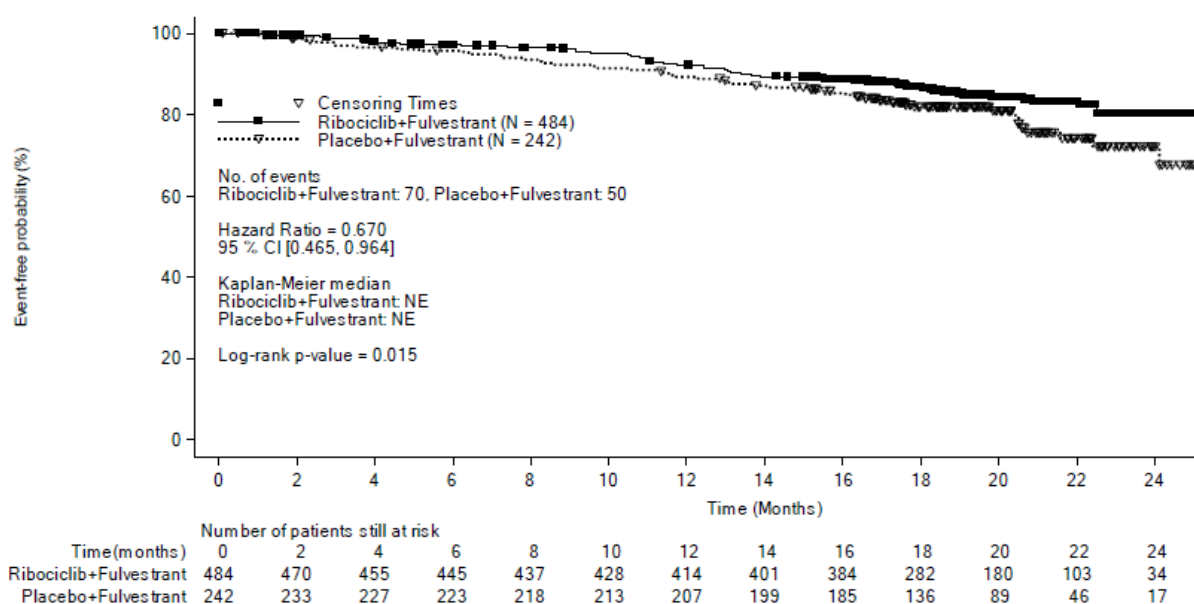
In the subgroup of patients who had received up to one line of treatment for metastatic/advanced disease (i.e. second line + early relapse patients), the HR was 0.565 (95% CI: 0.428, 0.744), with a median PFS of 14.6 months (95% CI: 12.5, 18.5) vs 9.1 months (95% CI: 6.1, 11.1) in the Kisqali + fulvestrant and placebo + fulvestrant arms, respectively. Separate sub-analyses of these two cohorts confirmed that Kisqali + fulvestrant prolonged PFS vs placebo + fulvestrant in the separate second line as well as in the early relapse settings<sup>8</sup>.

- In the pure second line setting (i.e. receiving previous endocrine treatment in the ABC setting), median PFS (Kisqali vs placebo arm) was 18.8 months (95% CI: 12.5–not reached) vs 11.4 months (95% CI: 3.6–16.3), with a HR of 0.539 (95% CI: 0.333–0.873).
- In the early relapse setting, median PFS was 13.1 months (95% CI: 10.9–14.9) for the Kisqali + fulvestrant arm vs 8.6 months (95% CI: 5.6–10.9) for the placebo + fulvestrant arm (HR: 0.591; 95% CI: 0.422–0.830).

#### *First overall survival interim analysis (Data cut-off Nov 3, 2017)*

In the first interim analysis (data cut-off November 3, 2017), the OS results did not cross the pre-specified O'Brien-Fleming stopping boundary of 0.00013 with 120 observed out of 351 planned total deaths (34% information fraction).

Kaplan-Meier estimates of OS for the ITT population in ML3 are displayed in Figure 4.



**FIGURE 4 MONALEESA-3: OVERALL SURVIVAL IN IIT POPULATION PER INVESTIGATOR ASSESSMENT<sup>8</sup>**

Note that although OS data remain immature, the OS curves for ribociclib and placebo appear to separate early, indicating that the effect ribociclib has on PFS can be translated into a benefit in OS.

#### Additional clinical efficacy and QoL analyses

A series of pre-specified subgroup PFS analyses was performed and showed consistent treatment benefit for the Kisqali-treated patients, including first vs second line treated patients. Hazard ratios based on the pre-specified subgroup analyses including: age (<65 vs ≥65); prior treatment (early or advanced); prior adjuvant/neoadjuvant chemotherapy or hormonal therapies; liver and/or lung involvement and bone only metastatic disease<sup>3</sup>.

Of note, though, is the difference in PFS between first and second line treated groups, with a shorter PFS overall observed in patients receiving Kisqali in second line. This is likely due to the more advanced disease state, and has consistently been reported in other studies involving CDKi + fulvestrant in second line<sup>15</sup>. However, treatment benefit by addition of Kisqali – i.e. PFS-related hazard ratios – remains similar regardless of treatment line (HR of 0.577 vs 0.565 for first vs second line).

In addition, the differential rate (ORR and CBR) between arms was consistent with a PFS gain, as presented in Table 8<sup>8</sup>.

**TABLE 8 BEST OVERALL RESPONSE PER INVESTIGATOR ASSESSMENT (IIT POPULATION)**

	<b>Ribociclib + fulvestrant (n=484) N (%)</b>	<b>Placebo + fulvestrant (n=242) N (%)</b>	<b>p-value</b>
<b>Best overall response</b>			
Complete response (CR)	8 (1.7)	0	
Partial response (PR)	149 (30.8)	52 (21.5)	
Stable Disease (SD)	161 (33.3)	83 (34.3)	
Non-CR/Non-PD	88 (18.2)	54 (22.3)	
Progressive disease (PD)	48 (9.9)	40 (16.5)	

Unknown (UNK)	30 (6.2)	13 (5.4)	
<b>Overall Response Rate (ORR)</b>	157 (32.4)	52 (21.5)	9.12 x 10 <sup>-4</sup>
95% CI	(28.3, 36.6)	(16.3, 26.7)	
<b>Clinical Benefit Rate (CBR)</b>	340 (70.2)	152 (62.8)	0.020
95% CI	(66.2, 74.3)	(56.7, 68.9)	

### *Patient-reported outcomes*

In ML3, patient-reported outcomes (PROs) were investigated in terms of health-related Quality of Life (HRQoL), functioning, disease symptoms, treatment-related side effects, and cancer-related pain.

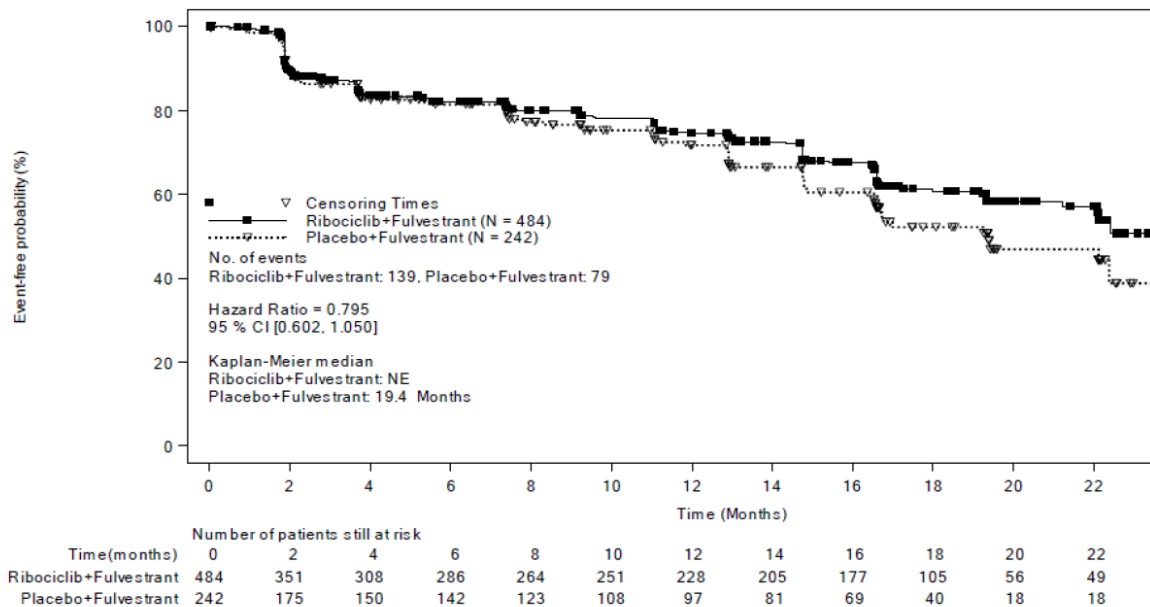
Specifically, EORTC QLQ-C30 v3.0, BPI-SF, and EQ-5D-5L questionnaires were completed every 8 weeks for the first 18 months, then every 12 weeks and at end of treatment (EOT). Median time to definitive deterioration of  $\geq 10\%$  (TTD) in HRQoL scores were estimated using the Kaplan–Meier method and hazard ratios (95% CI) were estimated from a stratified cox regression. Changes from baseline in HRQoL were analysed using a linear model that included treatment, stratification factor, and baseline score. Differences in HRQoL scores immediately before EOT and at EOT were assessed with a paired t-test.

However these data have not yet been published in a peer-reviewed journal and only results from EORTC QLQ-C30 published in the EPAR<sup>8</sup> is reported.

### *ML3 PROs Results*

Here, mean (standard deviation (SD)) baseline global health status/QoL scores from the EORTC QLQ-C30 were well balanced between treatment arms (65.5 [19.2]) and 68.4 [18.5]) in the ribociclib plus fulvestrant arm (n=445) and in the placebo plus fulvestrant arm (n=225), respectively).

In general, patient-reported outcomes demonstrated a maintained HRQoL in the ribociclib + fulvestrant arm. There was a numerical trend favouring ribociclib vs placebo for TTD  $\geq 10\%$  in global HRQoL (median NE vs 19.4 in ribociclib + fulvestrant vs placebo + fulvestrant; HR 0.795 [0.602; 1.050]; Figure 5). In addition, global HRQoL was improved/maintained vs baseline while on treatment, but worsened when treatment was stopped in both arms<sup>8</sup>. Since the delayed disease progression experienced with ribociclib is associated with maintained HRQoL, it seems that AEs associated with ribociclib treatment do not have a substantial impact on HRQoL.



**FIGURE 5 KAPLAN-MEIER PLOT OF TIME TO DEFINITIVE DETERIORATION (TTD) OF THE GLOBAL HEALTH STATUS/QOL SCALE SCORE OF THE EORTC QLQ-C30 BY AT LEAST 10% (IIT POPULATION)**

*Safety (data cut-off 2 Nov, 2017)*

According to protocol, after discontinuation of study treatment, all patients are followed for safety, AEs and patient reported outcomes until 30 days after last study therapy administration, except in case of death, loss to follow up or withdrawal of consent.

No new safety signals were observed. The safety profile of Kisqali plus fulvestrant was consistent with what was observed in other studies, investigating the effect of Kisqali in combination with AI<sup>13,14</sup>. Most AEs observed in the Kisqali and fulvestrant arm were of mild or moderate severity. All AEs were manageable and reversible upon dose interruption/treatment discontinuation.

The most common AEs reported among patients receiving Kisqali plus fulvestrant were neutropenia (55.9%), nausea (45.3%), fatigue (31.5%), diarrhea (29.0%), and vomiting (26.7%)<sup>3,8,11</sup>

Preferred term	RIBO + FULV N=483			PBO + FULV N=241		
	All grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	All grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
<b>Total</b>	<b>479 (99.2)</b>	<b>309 (64.0)</b>	<b>69 (14.3)</b>	<b>231 (95.9)</b>	<b>61 (25.3)</b>	<b>10 (4.1)</b>
Neutropenia	270 (55.9)	177 (36.6)	28 (5.8)	2 (0.8)	0	0
Nausea	219 (45.3)	7 (1.4)	0	68 (28.2)	2 (0.8)	0
Fatigue	152 (31.5)	8 (1.7)	0	80 (33.2)	1 (0.4)	0
Diarrhoea	140 (29.0)	3 (0.6)	0	49 (20.3)	2 (0.8)	0
Vomiting	129 (26.7)	7 (1.4)	0	31 (12.9)	0	0
Constipation	120 (24.8)	4 (0.8)	0	28 (11.6)	0	0
Arthralgia	116 (24.0)	3 (0.6)	0	64 (26.6)	1 (0.4)	0
Cough	105 (21.7)	0	0	37 (15.4)	0	0
Headache	104 (21.5)	4 (0.8)	0	49 (20.3)	1 (0.4)	0
Pruritus	96 (19.9)	1 (0.2)	0	16 (6.6)	0	0
Alopecia	90 (18.6)	0	0	11 (4.6)	0	0
Neutrophil count decreased	89 (18.4)	64 (13.3)	5 (1.0)	3 (1.2)	0	0
Rash	89 (18.4)	2 (0.4)	0	14 (5.8)	0	0
Back pain	85 (17.6)	8 (1.7)	0	42 (17.4)	2 (0.8)	0
Anaemia	80 (16.6)	15 (3.1)	0	13 (5.4)	5 (2.1)	0
Decreased appetite	78 (16.1)	1 (0.2)	0	31 (12.9)	0	0
Leukopenia	77 (15.9)	25 (5.2)	2 (0.4)	0	0	0
Dyspnoea	72 (14.9)	6 (1.2)	1 (0.2)	30 (12.4)	4 (1.7)	0
Alanine aminotransferase increased	70 (14.5)	32 (6.6)	9 (1.9)	11 (4.6)	1 (0.4)	0
Asthenia	69 (14.3)	2 (0.4)	0	31 (12.9)	1 (0.4)	0
Pain in extremity	68 (13.7)	3 (0.6)	0	39 (16.2)	2 (0.8)	0
Aspartate aminotransferase increased	64 (13.3)	23 (4.8)	6 (1.2)	11 (4.6)	2 (0.8)	0
Hot flush	64 (13.3)	0	0	41 (17.0)	0	0
Dizziness	63 (13.0)	1 (0.2)	0	19 (7.9)	0	0
Oedema peripheral	60 (12.4)	0	0	12 (5.0)	0	0
White blood cell count decreased	59 (12.2)	34 (7.0)	0	2 (0.8)	0	0
Insomnia	58 (12.0)	1 (0.2)	0	26 (10.8)	0	0
Pyrexia	54 (11.2)	1 (0.2)	0	17 (7.1)	0	0
Abdominal pain upper	52 (10.8)	1 (0.2)	0	16 (6.6)	0	0
Nasopharyngitis	52 (10.8)	0	0	25 (10.4)	0	0
Urinary tract infection	50 (10.4)	5 (1.0)	0	24 (10.0)	3 (1.2)	0
Hypertension	48 (9.9)	20 (4.1)	1 (0.2)	24 (10.0)	11 (4.6)	0
Musculoskeletal pain	39 (8.1)	1 (0.2)	0	32 (13.3)	0	0

Preferred terms (PTs) are sorted in descending frequency of all grades column, as reported in the ribociclib treatment column.

A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once under the maximum grade in the AE category for that treatment.

A patient with multiple events is counted only once in the total row.

MedDRA Version 20.1 was used.

**FIGURE 6 AEs BY PREFERRED TERMS (FREQUENCY OF >10% IN ANY GROUP) IRRESPECTIVE OF CAUSALITY OF THE STUDY (SAFETY SET)<sup>8</sup>**

#### *Discontinuation due to adverse events*

Discontinuation rates due to adverse events in MONALEESA-3 were low, 8.5 % of patients in the ribociclib + fulvestrant and 4.1% of patients receiving placebo + fulvestrant discontinued treatment due to AEs. The median relative dose intensity (RDI) was 92 % (22.7 to 133.3) in patients receiving ribociclib + fulvestrant compared with 100 % (56.6 to 118.6) in the control group<sup>3</sup>.

### *Grade 3 and 4 adverse events*

Although neutropenia was the most common all-grade and grade 3 or 4 AEs, events were generally uncomplicated. Grade 3 pyrexia only accounted for 0.2% in the KISQALI arm and 7.1% in the placebo arm supporting the fact that although the neutropenia rate was the most common AE it rarely had clinical consequences (i.e. hospitalization due to suspicion of infection). There were no Grade 4 events due to pyrexia. AE-related treatment discontinuations were rare, further supporting the manageable safety profile of KISQALI-based combinations. The overall incidence of events was comparable to that observed in other studies of KISQALI<sup>14</sup>. There were two patients in the KISQALI plus fulvestrant arm with cases of Hy's law, and in both patients, liver enzymes returned to normal after KISQALI discontinuation. Increased liver enzymes have also been observed in patients receiving fulvestrant monotherapy<sup>3</sup>.

An overview of AEs of special interest and the respective frequencies indicate a similar safety profile with no new safety concerns in the updated analysis<sup>8</sup>. Aside from neutropenia, most AEs were Grade 1 or 2 in severity. To date, no new or significant safety findings have been reported in clinical setting that impacted the current benefit-risk assessment of ribociclib.

### *5.2.2 Presentation of PALOMA-3 trial*

PALOMA-3 is a double-blinded randomized clinical trial in which 521 women with ER-positive, HER2-negative advanced breast cancer, that had relapsed or progressed during prior endocrine therapy, were randomized in 2:1 ratio to receive either palbociclib and fulvestrant or placebo plus fulvestrant. Premenopausal or perimenopausal women also received goserelin. For a detailed description of baseline characteristics and eligibility criteria, please see Table A2b.

### *PALOMA-3 Primary endpoint – investigator reported PFS*

The Kaplan-Meier estimate of the primary endpoint, investigator reported PFS from the data cut-off of December 5, 2014 (a pre-planned interim analysis) is presented in Figure 7. Please note that the primary endpoint data (locally assessed PFS) is from the December 5, 2014 data cut-off<sup>4</sup> whereas the OS data is from the April 13, 2018 data cut-off. As the second data cut-off for PFS included longer follow-up, this was used for the indirect comparison (see section 5.3 below).

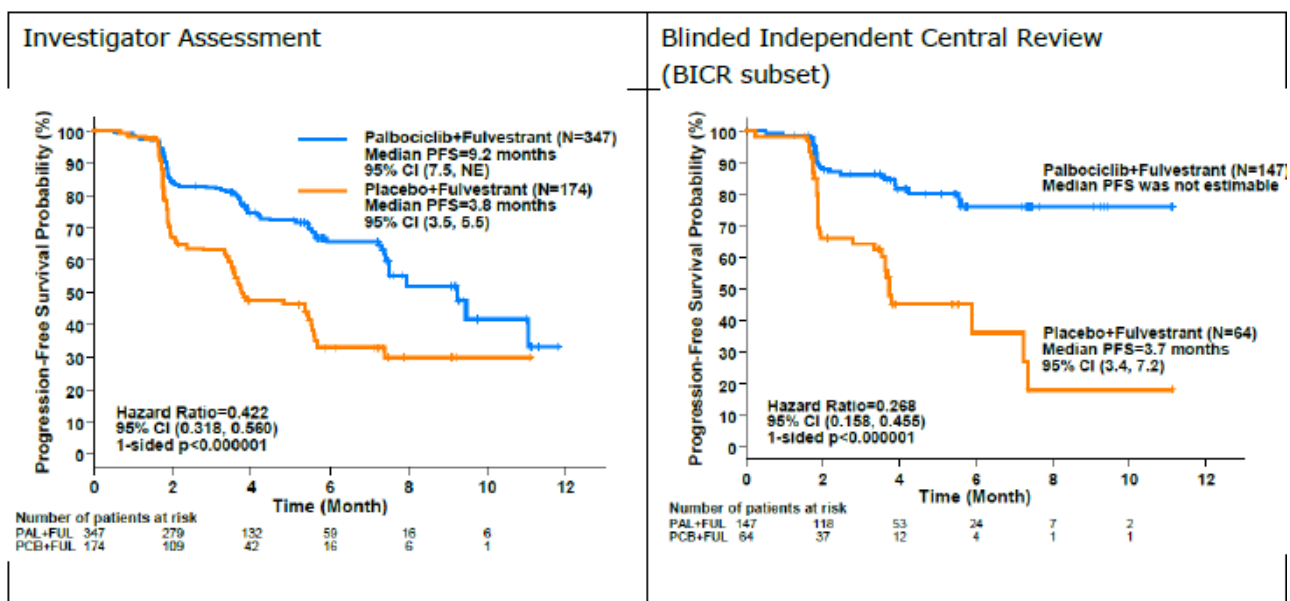


FIGURE 7 PALOMA-3: PFS DATA CUT DEC. 5 2014<sup>9</sup>

### PALOMA-3 PFS updates:

#### 1) Data cut-off 16 March 2015

An updated analysis of the PFS endpoint was performed after 259 patients had documented PD or death based on investigator assessment<sup>7</sup>. The median duration of follow-up across the trial was 8.9 months. No data from blinded independent review were provided in the efficacy updates.

At an overall event rate of 50% (42 vs. 65%) the PFS HR was 0.46 (0.36-0.59), slightly higher but in line with the results in the interim analysis. Median PFS was 9.5 vs. 4.6 months, i.e. a difference of 4.9 months.

#### 2) Data cut-off 23 October 2015

In the EPAR for palbociclib, the data cut-off date 23 Oct 2015 provides an overall event rate of 64% (333 events in 521 patients) and a median follow-up of over 15 months in both arms<sup>9</sup>. The difference between arms in median PFS has increased to 6.6 months (11.2 vs 4.6 months). Again the PFS HR is slightly higher, at 0.497 (95% CI: 0.398, 0.620), p<0.000001, but in line with the results in the interim analysis.

Other pre-specified subgroup analyses showed overall consistent results in all pre-specified subgroups, indicating robustness of the PFS results<sup>7,9</sup>.

### Difference of patient populations in MONALEESA-3 vs PALOMA-3

The ML-3 trial included patients who were newly diagnosed with advanced breast cancer (de novo patients) whereas PL-3 did not.

The PL-3 trial included women who were pre-/peri- as well as postmenopausal, while the ML-3 trial included postmenopausal women only. As pre- and perimenopausal women seem to have a worse prognosis this inclusion may have a negative influence on the efficacy of palbociclib.

In addition, the PL-3 trial included patients who had received multiple prior lines of ET in the advanced setting, whereas ML-3 enrolled patients with up to one prior line of ET in the advanced setting.

Median PFS in the fulvestrant + placebo arm of PL-3 was 4.6 months whereas the median PFS was 12.8 months in the fulvestrant + placebo arm of the ML-3 trial<sup>2,3</sup>. Because data on the HR for PL-3 for postmenopausal women only excluding patients with greater than one prior ET for advanced disease are unavailable, it is challenging even to indirectly compare results of PL-3 with that of ML-3. Because PL-3 did not include de novo patients, it is difficult to determine what results might be for palbociclib treatments if used in a population similar to that of ML-3.

However, based on ML-2 and PL-2 and the fact the two drugs have the same mode of action, it is expected, they will have the same efficacy, if tested in the same population.

### *Secondary endpoints*

#### *Overall survival (data cut-off April 13, 2018)*

In PALOMA-3, the overall survival data were analyzed at a cutoff date of April 13, 2018, with a median follow-up of 44.8 months and 60% data maturity (310 deaths among 521 patients)<sup>2</sup>. The median overall survival was 34.9 months (95% CI, 28.8 to 40.0) in the palbociclib–fulvestrant group and 28.0 months (95% CI, 23.6 to 34.6) in the placebo–fulvestrant group. The stratified hazard ratio for death was 0.81 (95% CI, 0.64 to 1.03;  $p = 0.09$ ). Although the results of the analysis of overall survival did not meet the pre-specified threshold for statistical significance, the addition of palbociclib to fulvestrant resulted in an absolute prolongation of overall survival of 6.9 months among patients with HR+/HER2-neg aBC who had disease progression after previous endocrine therapy. This result is consistent with the significant prolongation in progression-free survival that was observed with the addition of palbociclib to fulvestrant.

#### *Patient-reported outcomes*

On treatment, estimated overall global QoL scores favored the palbociclib plus fulvestrant group [66.1, 95% confidence interval (CI) 64.5–67.7 versus 63.0, 95% CI 60.6–65.3;  $p = 0.0313$ ]. Improvement from baseline in pain was also observed in this group (–3.3, 95% CI: –5.1, –1.5 versus 2.0, 95% CI: –0.6, 4.6;  $p = 0.0011$ ). No significant differences were observed for other QLQ-BR23 functioning, domains, breast or arm symptoms. Treatment with palbociclib plus fulvestrant significantly delayed deterioration in global QoL ( $p < 0.025$ ) and pain ( $p < 0.001$ ) compared with fulvestrant alone<sup>5</sup>.

#### *PALOMA-3 Safety*

The most common AEs in the palbociclib and fulvestrant group in PALOMA-3 were neutropenia, leukopenia, fatigue, and nausea. Here, a significant difference (>10%) in the incidence of the following treatment-emergent AEs (TEAEs) of any cause (all grades) was reported in the palbociclib arm compared with the placebo arm: neutropenia, leukopenia, anemia, thrombocytopenia, stomatitis, alopecia, and rash (all  $p < 0.005$ ), as well as infection and fatigue (both  $p < 0.02$ ) (see Table 9).

The reported incidence of grade 3-4 adverse events were 73% in the palbociclib arm and 22% in the placebo arm for all cycles. The risk difference was primarily due to hematologic toxicities in the palbociclib arm<sup>6</sup>.

Permanent treatment discontinuation in the palbociclib group due to adverse events were 4% vs 2% in the control group (data cut-off March 16, 2015)<sup>6</sup>. The mean relative dose intensity was 86% for palbociclib plus fulvestrant and 98% for placebo plus fulvestrant. A substantially higher proportion of patients in the experimental arm (65 %) had TEAEs that led to temporary discontinuation from treatment as compared to control arm (8 %). A total of 24 % temporarily discontinued fulvestrant in the experimental arm vs. about 4



% in the control arm<sup>9</sup>. Most commonly reported TEAE was neutropenia (48 %) and neutrophil count decreased (17 %) as well as white blood cell count decreased (8 %) and leukopenia (7 %). All but one TEAE of neutropenia were of Grade 3/4 severity.

**TABLE 9 ADVERSE EVENTS WITH AN INCIDENCE OF 10% OR MORE IN THE PALBOCICLIB + FULVESTRANT GROUP, REGARDLESS OF RELATIONSHIP TO STUDY DRUGS\*<sup>4</sup>**

Adverse event	Palbociclib + fulvestrant (n=345)			Placebo + Fulvestrant (n=172)		
	Any grade	Grade 3	Grade 4†	Any grade	Grade 3	Grade 4
	<i>Number of patients (%)</i>					
Any Adverse Event	337 (97.7)	202 (58.6)	37 (10.7)	153 (89.0)	28 (16.3)	3 (1.7)
Neutropenia‡	272 (78.8)	184 (53.3)	30 (8.7)	6 (3.5)	0	1 (0.6)
Leukopenia	157 (45.5)	85 (24.6)	2 (0.6)	7 (4.1)	0	1 (0.6)
Fatigue	131 (38.0)	7 (2.0)	0	46 (26.7)	2 (1.2)	0
Nausea	100 (29.0)	0	0	45 (26.2)	1 (0.6)	0
Anemia	90 (26.1)	9 (2.6)	0	17 (9.9)	3 (1.7)	0
Headache	73 (21.2)	1 (0.3)	0	30 (17.4)	0	0
Thrombocytopenia	67 (19.4)	6 (1.7)	2 (0.6)	0	0	0
Upper respiratory infection†	67 (19.4)	1 (0.3)	0	28 (16.3)	0	0
Diarrhea	66 (19.1)	0	0	30 (17.4)	1 (0.6)	0
Constipation	58 (16.8)	0	0	24 (14.0)	0	0
Alopecia	51 (14.8) ‡	NA	NA	10 (5.8)	NA	NA
Hot flushes	51 (14.8)	0	0	28 (16.3)	0	0
Vomiting	50 (14.5)	1 (0.3)	0	21 (12.2)	1 (0.6)	0
Arthralgia	45 (13.0)	1 (0.3)	0	28 (16.3)	0	0
Cough	45 (13.0)	0	0	18 (10.5)	0	0
Decreased appetite	44 (12.8)	3 (0.9)	0	13 (7.6)	0	0
Stomatitis	40 (11.6)	2 (0.6)	0	4 (2.3)	0	0
Back pain	39 (11.3)	3 (0.9)	0	26 (15.1)	4 (2.3)	0
Dizziness	37 (10.7)	1 (0.3)	0	16 (9.3)	0	0
Dyspnea	37 (10.7)	0	1 (0.3)	11 (6.4)	1 (0.6)	0
Pain in extremity	34 (9.9)	0	0	19 (11.0)	3 (1.7)	0

\* Adverse events were coded according to the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). Thromboembolic events occurred in less than 2% of patients in the palbociclib + fulvestrant group: two patients (0.6%) has a nonserious event, and four patients (1.2%) had a serious event (three pulmonary emboli and one deep-vein thrombosis). No thromboembolic adverse events were reported in the placebo + fulvestrant group. NA denotes Not Applicable.

† Upper respiratory infection included influenza, influenza-like illness, laryngitis, nasopharyngitis or pharyngitis, rhinitis, sinusitis, and upper respiratory tract infection.

‡ A total of 13.6% of the patient in the palbociclib + fulvestrant group had grade 1 alopecia, whereas 1.2% had grade 2 alopecia.

### Comparison of safety profiles for ribociclib vs palbociclib

For both MONALEESA-3 and PALOMA-3 the reported safety measure is “Adverse Events” rather than “Adverse Reactions” as requested by the Medicines Council. Given that Adverse Reactions were not collected, we chose to use Adverse Events as an approximation to the requested measure to answer the questions related to safety. We believe this is a fair approach since ribociclib + fulvestrant was asked to be compared to palbociclib + fulvestrant for which the Adverse Events rather than Adverse Reactions are also collected.

In general, there is no evidence of any cumulative toxicity for either ribociclib or palbociclib - regardless of endocrine partner within indication as is seen in treatment with chemotherapy. The safety profiles of

ribociclib and palbociclib appears acceptable and manageable with the proposed risk minimization as laid out in the SPC<sup>8,9</sup> and RMP<sup>8,9</sup>.

### 5.3 Indirect comparisons of key endpoints

Indirect comparisons using Bucher's method<sup>16</sup> were performed to compare ribociclib + fulvestrant and palbociclib + fulvestrant using data from the randomized controlled trials PALOMA-3 and MONALEESA-3.

RR for ribociclib + fulvestrant vs. placebo + fulvestrant was based on reported rates in the ribociclib arm (intervention) and placebo arm (comparator) and calculated using:

[https://www.medcalc.org/calc/relative\\_risk.php](https://www.medcalc.org/calc/relative_risk.php)

The same approach was used for calculating RR for palbociclib + fulvestrant versus placebo + fulvestrant.

We estimated the RR as it was done in the Medicines Council evaluation of Rydapt (midostaurin) for Acute Myeloid Leukemia. In essence, the method disregard censoring events in the Kaplan-Meier in order to obtain a RR.

In MONALEESA-3 the number of patients discontinuing treatment due to grade 3/4 adverse events was 41 patients in the intervention arm (ribociclib + fulvestrant) with 442 patients staying on treatment. Likewise in the comparator arm (placebo + fulvestrant) 10 patients discontinued due to grade 3/4 adverse events, and 231 patients continued. Using the standard formula for calculating RR and its 95% CI this allows us to estimate the RR of 2.05 (95% CI, 1.04 to 4.01).

The RR and upper/lower bounds of the CI is then applied to the 23% event rate in the placebo arm to obtain the ARR point estimated and upper/lower bounds of the 95% CI.

To estimate the absolute difference (RD) with 95% CI, we applied the methodology exemplified in the "Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser version 2.2" where a relative risk (RR) of 0.5 could be applied to a 30% assumed event rate in the comparator group (ACR) to calculate the 15% absolute difference in the interventional group and thereby the RD of 15% ( $RD = 0.30 - 0.30 * 0.5 = 0.15$ ).

All indirect comparisons were performed by calculating a difference between means – i.e. it is assumed that the only effect modifier different between studies is the treatment (ribociclib and palbociclib). Further, it is assumed that the natural logarithm of hazard ratios (HRs) and risk ratios (RRs) have a normal distribution.

For Table A3a Results of MONALEESA-3 and Table A3b Results of PALOMA-3 as well as Results per PICO Table A4, please see Appendix.

#### 5.3.1 Median progression free survival

The difference in median PFS was calculated by indirectly comparing the HRs reported in PALOMA-3<sup>2</sup> and MONALEESA-3 and assuming an exponential distribution, i.e. a constant hazard (see Table 10). The indirect comparison shows there is no significant difference between ribociclib + fulvestrant vs. palbociclib + fulvestrant.

**TABLE 10 HAZARD RATIOS PFS**

<b>PALOMA-3 Hazard ratio (HR<sub>PL</sub>), Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant</b>	<b>MONALEESA-3 Hazard ratio (HR<sub>RL</sub>), Ribociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant</b>	<b>Indirect comparison <math>\ln HR = \ln HR_{RL} - \ln HR_{PL}</math>; <math>\ln VAR = \ln VAR_{RL} + \ln VAR_{PL}</math>, Ribociclib+Fulvestrant vs. Palbociclib+Fulvestrant</b>
0.50	0.593	1.19
95% CI 0.40-0.62	95% CI 0.48-0.732	95% CI 0.87-1.61

It is not possible to report on further comparisons between ribociclib + fulvestrant vs. palbociclib + fulvestrant as this requires quite a few assumptions around the hazard ratio function for both ribociclib + fulvestrant as well as palbociclib + fulvestrant.

### 5.3.2 Discontinuations due to adverse events

In order to compare discontinuations due to AEs a RR for discontinuations was calculated for palbociclib + fulvestrant and for ribociclib + fulvestrant based on the two phase 3 trials PALOMA-3<sup>6</sup> and MONALEESA-3.

The comparison shows there is no statistically significant difference between ribociclib + fulvestrant and palbociclib + fulvestrant.

The indirect comparison is done over the safety set and not the intention to treat (ITT) population, which complicates the comparison as randomization is not intact. The results should be interpreted with caution as they may be spurious.

**TABLE 11 DISCONTINUATION DUE TO ADVERSE EVENTS**

<b>Palbociclib Risk ratio (RR) and 95% CI, treatment discontinuation due to AE, palbociclib vs. placebo</b>	<b>Ribociclib Risk ratio (RR), treatment discontinuation due to AE, ribociclib vs. placebo</b>	<b>Ribociclib vs. palbociclib, treatment discontinuation due to AE</b>
2.33 (0.68, 7.99)	2.05 (1.04, 4.01)	0.88 (0.22, 3.60)
<b>Absolute value for ribociclib (using the palbociclib rate in PALOMA-3)</b>		0.88*4.1%=3.61%, 95% CI (0.90%, 14.8%)
<b>Difference ribociclib vs. palbociclib</b>		-0.49% 95% CI (-3.2%, 10.7%)

### 5.3.3 Grade 3 and 4 adverse events

The comparison of grade 3 and grade 4 for ribociclib and palbociclib<sup>6</sup> was done using the risk (risk ratio) to experience an AE of grade 3 or 4. Results are presented in Table 12. Again it is shown there is no statistically significant difference between the two combinations. It is important to note that this comparison is not sufficiently powered and randomization is broken. The results should be interpreted with caution as they may be spurious.

**TABLE 12 RISK OF DEVELOPING AN ADVERSE EVENT OF GRADE 3 OR 4**

<b>Palbociclib Risk ratio (RR) and standard error (se), risk of developing an adverse event of grade 3 or 4, palbociclib vs. placebo</b>	<b>Ribociclib Risk ratio (RR), risk of developing an adverse event of grade 3 or 4, ribociclib vs. placebo</b>	<b>Ribociclib vs. palbociclib, risk of developing an adverse event of grade 3 or 4</b>
3.30 (2.48, 4.41)	2.66 (2.17, 3.25)	0.81 (0.57-1.15)
<b>Absolute value for ribociclib (using the palbociclib rate in PALOMA-3)</b>		0.81*78.1%=63.3%, 95% CI (44.5%, 89.8%)
<b>Difference ribociclib vs. palbociclib</b>		-14.8% 95% CI (-33.6%, 11.7%)

### 5.3.4 Overall survival

#### Median survival

Only indirect comparison based on reported hazard ratios is reported calculated by indirectly comparing the HRs reported in PALOMA-3<sup>2</sup> and MONALEESA-3 and assuming an exponential distribution, i.e. a constant hazard (see Table 13).

The comparison shows there is no statistically significant difference with regards to OS hazard ratios. It is important to keep in mind that the OS data from MONALEESA-3 are very immature with only 70 (14.5%) events in the active arm versus 50 (20.7%) events in the placebo arm. Hence the results should be interpreted with great caution.

It is not possible to do a reasonable indirect comparison of mOS of the MONALEESA-3 trial and PALOMA-3 trial as the mOS was not reached for MONALEESA-3 hence the comparison would be based on assumptions.

**TABLE 13 OVERALL SURVIVAL HAZARD RATIO**

PALOMA-3 Hazard ratio (HR <sub>PL</sub> ), Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant	MONALEESA-3 Hazard ratio (HR <sub>RL</sub> ), Ribociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant	Indirect comparison In HR= $\ln HR_{RL} - \ln HR_{PL}$ ; In VAR = $\ln VAR_{RL} + \ln VAR_{PL}$ , Ribociclib+Fulvestrant vs. Palbociclib+Fulvestrant
0.81	0.67	0.83
95% CI 0.64-1.03	95% CI 0.465-0.964	95% CI 0.54-1.28

#### Overall survival at 2 years

It is not possible to report on the overall survival at 2 years as this is not reached in MONALEESA-3.

### 5.3.5 Quality of life

In PALOMA-3, quality of life has been measured using EQ5D, EORTC QLQ-C30 and the breast cancer module EORTC QLQ-BR23.

In MONALEESA-3, the instruments used were EQ5D-5L and EORTC QLQ-C30 and BPI-SF<sup>8</sup>. Currently the only ribociclib-data published is the HR for Time to deterioration.

It is thus not possible to report on the HRQoL endpoint requested by Medicines Council.

### 5.3.6 Response rate (overall response rate)

Below we report overall response rate (ORR), which represents best level of response (either partial or complete response) during the follow-up of the trial.

The response rate is based on an indirect comparison between PALOMA-3<sup>7</sup> and MONALEESA-3 and the results may be found in Table 14. There is no statistically significant difference between ribociclib + fulvestrant and palbociclib + fulvestrant in terms of overall response rate.

**TABLE 14 OVERALL RESPONSE RATE**

Palbociclib Risk ratio (RR) and 95% CI, to achieve response palbociclib vs. placebo	Ribociclib Risk ratio (RR), to achieve response, ribociclib vs. placebo	Ribociclib vs. palbociclib, RR to achieve response
2.21 (1.29, 3.75)	1.51 (1.15, 1.98)	0.68 (0.38-1.24)

<b>Absolute value for ribociclib (using the palbociclib rate in PALOMA-3)</b>	0.68*19.0%=12.9%, 95% CI (7.22%, 23.6%)
<b>Difference ribociclib vs. palbociclib</b>	-6.1% 95% CI (-11.8%, 4.6%)

### 5.3.7 Clinical benefit rate

The clinical benefit rate (CBR) is based on an indirect comparison between PALOMA-3<sup>7</sup> and MONALEESA-3 and the results may be found in Table 15, once again there is no statistically significant difference. A limitation with the comparison is that the follow-up times for PALOMA-3 and MONALEESA-3 publications are different. The CBR is potentially influenced by the follow-up time.

**TABLE 15 CLINICAL BENEFIT RATE**

<b>Palbociclib Risk ratio (RR) and 95% CI, to achieve CBR vs. placebo</b>	<b>Ribociclib Risk ratio (RR), to achieve CBR, ribociclib vs. placebo</b>	<b>Ribociclib vs. palbociclib, RR to achieve CBR</b>
1.68 (1.38, 2.05)	1.12 (1.00, 1.25)	0.67 (0.53-0.84)
<b>Absolute value for ribociclib (using the palbociclib rate in PALOMA-3)</b>		0.67*66.6%=44.6%, 95% CI (35.3%, 55.9%)
<b>Difference ribociclib vs. palbociclib</b>		-22.0% 95% CI (-31.3%, -10.7%)

### 5.3.8 Other considerations

Medicinerådet asked for clarification on outcome of patients with cardiac co-morbidities and treatment with ribociclib, but these are not within indication of ribociclib and we therefore do not have data on this patient population. The SPC section 4.4 for ribociclib states that: “Treatment with Kisqali should be initiated only in patients with QTcF values less than 450 msec.” and “The use of Kisqali should be avoided in patients who already have or who are at significant risk of developing QTc prolongation. This includes patients:

- with long QT syndrome;
- with uncontrolled or significant cardiac disease, including recent myocardial infarction, congestive heart failure, unstable angina and bradyarrhythmias;
- with electrolyte abnormalities.”

## 6 Conclusion

Considering the differences in patient populations, baseline characteristics and hence efficacy and comparability of fulvestrant + placebo between ML3 and P3 studies, the indirect comparison is affected. Still the CI for the majority of endpoints above cross 1 and show that there is no significant difference between ribociclib + fulvestrant and palbociclib + fulvestrant.

This taken into account Novartis suggests that it can be expected the efficacy of ribociclib + fulvestrant and palbociclib + fulvestrant will be similar if tested in identical patient populations across all clinically relevant endpoints defined by the Medicines Council.

## 7 References

1. EMA. Part VI : Summary of the risk management plan : KISQALI ®.
2. Turner, N. C. et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 1–11 (2018). doi:10.1056/NEJMoa1810527
3. Slamon, D. J. et al. Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: mONALEESA-3. *J. Clin. Oncol.* **36**, 2465-2472 (2018).
4. Turner, N C; Ro, J; André, F; Loi, S; Verma, S; Iwata, H; Harbeck, N; Loibl, S; Bartlett, CH; Zhan, K; Giorgetti, C; Randolph, S; Koehler, M; Cristofanilli, M. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 1–11 (2015). doi:10.1056/NEJMoa1505270
5. Harbeck, N. et al. Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive , HER2- negative metastatic breast cancer : patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. *Ann. Oncol.* 2353–2360 (2016). doi:10.1093/annonc/mdw139
6. Verma, S. et al. Palbociclib in Combination With Fulvestrant in Women With Hormone Receptor-Positive / HER2-Negative Advanced Metastatic Breast Cancer : Detailed Safety Analysis From a Multicenter , Randomized , Placebo-Controlled , Phase III Study ( PALOMA-3 ). *Oncologist* 1165–1175 (2016).
7. Cristofanilli, M; Turner, N; Bondarenko, I; Ro, Jungsil; Im, S-A; Masuda, N; Colleoni, M, Demichele, A; Loi, S; Verma, S, Iwata, H; Harbeck, N, Zhang, K; Theall, KP; Jian, Y; Bartlett, CH; Koehler, M; Slamon, D. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, her2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phas. *Lancet Oncol.* **36**, 2465-2472 (2016).
8. European Medicines Agency. Kisqali Public Assessment report. (2017). Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kisqali-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kisqali-epar-public-assessment-report_en.pdf).
9. European Medicines Agency. Ibrance Public Assessment report. (2016). Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ibrance-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ibrance-epar-public-assessment-report_en.pdf).
10. Loibl, S., Turner, N. C., Ro, J., Cristofanilli, M., Iwata, H., Im, S., ... Dowsett, M. Palbociclib combined with fulvestrant in premenopausalwomen with advanced breast cancer and prior progression on endocrine therapy: pALOMA-3 results. *Oncologist* **22**, 1028-1038 (2017).
11. Hortobagyi, G. N. et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *N. Engl. J. Med.* **375**, 1738-1748 (2016).
12. Tripathy, D. et al. First-line Ribociclib + Endocrine Therapy in Hormone Receptor-positive , HER2-negative Advanced Breast Cancer : A Pooled Efficacy Analysis. 30 (2018).
13. Hortobagyi, G. N. et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann. Oncol.* **29**, 1541-1547 (2018).
14. EMA. *Kisqali SmPC*. (2018).
15. Cristofanilli, M., Turner, N., Bondarenko, I. & Ro, J. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative

metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phas. *Lancet Oncol.* (2016).  
doi:[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00613-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00613-0)

16. Kiefer, C., Sturtz, S. & Bender, R. Indirect Comparisons and Network. *Dtsch. Ärzteblatt Internatinal* 803–808 (2015). doi:[10.3238/arztebl.2015.0803](https://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0803)

## 8 Appendices

### Results per PICO (clinical question)

#### Population

Postmenopausal women with HR-positive, HER2-negative advanced breast cancer who progressed on endocrine-based therapy.

#### Intervention

KISQALI<sup>®</sup> (ribociclib) 600 mg daily (three weeks on treatment, one week off treatment) in combination with fulvestrant.

#### Comparator

Ibrance<sup>®</sup> (palbociclib) 125 mg daily (three weeks on treatment, one week off treatment) in combination with fulvestrant.

#### Outcomes

PFS, Safety, OS, HRQoL, CBR and ORR



8.1.1 Outcome summary

Table A3a Results of study MONALEESA-3

Trial name: <i>MONALEESA-3</i>										
NCT number: <i>NCT02422615</i>										
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/ Risk ratio	95% CI	P value	
<i>Median PFS</i>	R+F	484	20.5 (18.5 to 23.5) months							The primary efficacy analysis was the comparison of the distribution of PFS between the two treatment arms using a stratified log-rank test (stratum using IRT data) at a one-sided 2.5% level of significance. The PFS survival distribution was estimated using Kaplan-Meier methodology. The PFS hazard ratio with two-sided 95% confidence interval (CI) was derived from the stratified Cox proportional hazards model (stratum using IRT data).
	Pbo+F	242	12.8 (10.9–16.3) months	NA	NA	NA	HR: 0.593	0.48 to 0.73	<0.001	
<i>Overall Survival, 2 years</i>	R+F	484	NA							NA
	Pbo+F	242	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
<i>Median Overall Survival</i>	R+F	484	NA							<i>Comparison between treatment arms were done using stratified log-rank rest at a one-sided 2.5% level if primary PFS was significant</i>
	Pbo+F	242	NA	NA	NA	NA	HR: 0.67	0.47-0.96	0.15	
<i>Overall Response Rate</i>	R + F	484	32.4% (28.3-36.6)							Comparison between treatment arms were done using Cochran-Mantel-Haenszel $\chi^2$ test at a one-sided 2.5% level
	Pbo+F	242	21.5% (16.3-26.7)				RR: 1.51 <sup>a</sup>	1.15-1.98	0.0031	

							RR: see section 5.3
<i>Clinical Benefit Rate</i>	R + F	484	70.2% (66.2-74.3)				RR: see section 5.3
	Pbo+F	242	62.8% (56.7-68.9)			RR: 1.12 <sup>α</sup> 1.00-1.25 0.052	

Trial name: <i>MONALEESA-3</i>										
NCT number: <i>NCT02422615</i>										
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	95% CI	P value	
<i>Discontinuation due to adverse events</i>	R + F	483	41 (8.5%)				RR: 2.05 <sup>α</sup>	1.04-4.01	0.04	RR: see section 5.3
	Pbo+F	241	10 (4.1%)							
<i>Patients with grade 3 &amp; 4 adverse events</i>	R + F	483	378 (78.1%)				RR: 2.66 <sup>α</sup>	2.17-3.25	<0.0001	RR: see section 5.3
	Pbo+F	241	71 (29.3%)							
<i>Health Related Quality of Life</i>	R + F	483	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Pbo+F	241	NA							

<sup>α</sup>RR is calculated using: [https://www.medcalc.org/calc/relative\\_risk.php](https://www.medcalc.org/calc/relative_risk.php)

Table A3b Results of study PALOMA-3

Trial name: <i>PALOMA-3</i>										
NCT number: <i>NCT01942135</i>										
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/ Risk ratio	95% CI	P value	
<i>Median PFS (Data Cut April 18, 2018)</i>	P + F	347	11.2 (9.5-12.9) months	NA	NA	NA	HR: 0.50	0.40-0.62	<0.001	<i>Predefined log-rank test stratified according to presence/absence of visceral disease &amp; sensitivity to prior endocrine therapy. HR estimated using Cox proportional hazards regression model. Odds Ratio estimator and the stratified exact test was used to compare the rates of binary endpoints.</i>
	Pbo+F	174	4.6 (3.5-5.6) months							
<i>Overall Survival, 2 years</i>	P+F	347	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Pbo+F	174	NA							
<i>Median Overall Survival (Data Cut April 18, 2018)</i>	P+F	347	34.9 (28.8-40.0) months	NA	NA	NA	HR: 0.81	0.64-1.03	0.09	<i>Kaplan-Meier method. One sided log-rank test used for determining significance of stratification of sensitivity to previous endocrine therapy and types of metastases. The rank-preserving structural-failure time method was used to</i>
	Pbo+F	174	28.0 (23.6-34.6) months							

										<i>evaluate to test the effect of crossover to active arm from control arm</i>
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/ Risk ratio	95% CI	P value	
Overall Response Rate (IIT population, Data Cut March 16, 2015)	P + F	347	N=66							RR: see section 5.3
	Pbo+F	174	N=15	NA	NA	NA	RR: 2.21 <sup>a</sup>	1.29-3.75	0.0034	
Clinical Benefit Rate (as with ORR)	P + F	347	N=231							RR: see section 5.3
	Pbo+F	174	N=69	NA	NA	NA	RR: 1.68 <sup>a</sup>	1.38-2.05	P<0.0001	
Discontinuation due to adverse events	P + F	345	14 (4%)							RR: see section 5.3
	Pbo+F	172	3 (2%)	NA	NA	NA	RR: 2.33 <sup>a</sup>	0.68-7.99	0.18	
Patients with grade 3 & 4 adverse events	P + F	345	252 (73%)							RR: see section 5.3
	Pbo+F	172	38 (22%)	NA	NA	NA	RR: 3.30 <sup>a</sup>	2.48-4.41	<0.0001	
Health Related Quality of Life	P + F	345	NA							NA
	Pbo+F	172	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	

<sup>a</sup>RR is calculated using: [https://www.medcalc.org/calc/relative\\_risk.php](https://www.medcalc.org/calc/relative_risk.php)

## Results per PICO (clinical question)

Table A4 Results referring to “Hvilken klinisk merværdi tilbyder ribociclib i kombination med fulvestrant sammenlignet med palbociclib i kombination med fulvestrant med HR+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft?”

Results per outcome	Attach forest plots and statistical results as a separate file. Results from the comparative analysis should be given in the table below, if possible.							
	Studies included in the analysis	Absolute difference in effect			Relative difference in effect			Methods used for quantitative synthesis
		Difference	CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	CI	P value	
Median PFS	MONALEESA-3 PALOMA-3	NA	NA	NA	HR: 1.19	0.87-1.61	-	Indirect comparison $\ln HR = \ln HR_{RF} - \ln HR_{PF}$ ; $\ln VAR = \ln VAR_{RF} + \ln VAR_{PF}$ , Ribociclib+Fulvestrant vs. Palbociclib+Fulvestrant
Adverse events Discontinuation because of Adverse Events	MONALEESA-3 PALOMA-3	-0.49%	-3.2%;10.7%	NA	RR: 0.88	0.22-3.60	-	$RR = \exp(\ln RR_{ribociclib} - \ln RR_{palbociclib})$ $RR_{ribociclib}$ or $palbociclib$ : <a href="https://www.medcalc.org/calc/relative_risk.php">https://www.medcalc.org/calc/relative_risk.php</a> $RD = ACR * RR - ACR = 4.1\% * 0.88 - 4.1\%$ , $ACR = 4.1\%$ (event rate in PALOMA-3 intervention arm)
Adverse Events Number of patients experiencing Gr. 3-4 adverse events	MONALEESA-3 PALOMA-3	-14,8%	-33,6%; 11,7%	NA	RR: 0.81	0.57; 1,15	-	See “Adverse Events: Discontinuation because of adverse events” above $ACR = 78,1\%$
Overall Survival	MONALEESA-3 PALOMA-3	NA	NA	NA	HR: 0.83	0.54-1.28	-	Indirect comparison $\ln HR = \ln HR_{RF} - \ln HR_{PF}$ ; $\ln VAR = \ln VAR_{RF} + \ln VAR_{PF}$ , Ribociclib+Fulvestrant vs. Palbociclib+Fulvestrant
Median Overall Survival		NA	NA	NA				
Patients alive at 2 years		NA	NA	NA	NA	NA		
Overall Response Rate	MONALEESA-3 PALOMA-3	-6.1%point	(-11.8;4.6)	NA	RR: 0.68	0.38-1.24	-	$RR = \exp(\ln RR_{ribociclib} - \ln RR_{palbociclib})$ $RR_{ribociclib}$ or $palbociclib$ : <a href="https://www.medcalc.org/calc/relative_risk.php">https://www.medcalc.org/calc/relative_risk.php</a> $ACR = 19.0\%$

<i>Clinical Benefit Rate</i>	MONALEESA-3 PALOMA-3	-22.0%point	(-31.3;-10.7)	NA	0.67	0.53-0.84	-	$RR = \exp(\text{LN } RR_{\text{ribociclib}} - \text{LN } RR_{\text{palbociclib}})$ RR <sub>ribociclib or palbociclib</sub> : <a href="https://www.medcalc.org/calc/relative_risk.php">https://www.medcalc.org/calc/relative_risk.php</a> ACR=66.6%
<i>Health Related Quality of Life</i>	MONALEESA-3 PALOMA-3	NA	NA	NA	NA	NA	NA	

END OF DOCUMENT

# Medicinrådets protokol for vurdering af ribociclib til behandling af 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 fælles 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 vurdering af et nyt lægemiddel. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som ansøger skal besvare i den endelige ansøgning, og som Medicinrådet skal basere sin vurdering på.

Lægemidlet vurderes efter Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser – version 2. Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

### Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	27.03.2019
Ikrafttrædelsesdato	28.03.2019
Dokumentnummer	45192
Versionsnummer	1.0

*Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger i sagen af betydning for protokollens indhold, kan Medicinrådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen vedrørende protokollen. Hvis Medicinrådet foretager ændringer i protokollen, vil ansøgende virksomhed få besked.*

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

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

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 28.03.2019



## Indhold

1	Lægemiddelinformationer .....	3
2	Forkortelser .....	4
3	Formål .....	5
4	Baggrund .....	5
4.1	Nuværende behandling .....	6
4.2	Ribociclib .....	7
5	Kliniske spørgsmål .....	7
5.1	Klinisk spørgsmål 1 .....	7
5.2	Valg af effektmål .....	7
6	Litteratursøgning .....	11
7	Databehandling og analyse .....	12
8	Andre overvejelser .....	13
9	Referencer .....	14
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet .....	16
11	Bilag 1: Søgestreng .....	17
12	Versionslog .....	19

## 1 Lægemiddelinformationer

<b>Lægemidlets oplysninger</b>	
Handelsnavn	Kisqali
Generisk navn	Ribociclib
Firma	Novartis
ATC-kode	L01XE42
Virkningsmekanisme	Ribociclib er en selektiv CDK4/6-hæmmer, der forhindrer celledeling ved at bremse cellecyklus.
Administration/dosis	Tablet, 200 mg, 3 tabletter én gang dagligt i 21 dage, 7 dages pause.
Forventet EMA-indikation	Kisqali is indicated for the treatment of women with hormone receptor (HR)-positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative locally advanced or metastatic breast cancer in combination with an aromatase inhibitor or fulvestrant as initial endocrine-based therapy, or in women who have received prior endocrine therapy. In pre- or perimenopausal women, the endocrine therapy should be combined with a luteinising hormone-releasing hormone (LHRH) agonist.

## 2 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)
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>

### 3 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af ribociclib i kombination med fulvestrant som mulig standardbehandling af patienter med hormonreceptor-positiv (østrogenreceptor, ER+), human epidermal vækstfaktorreceptor 2-negativ (HER2-), lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft. I protokollen angives en definition af de population(er), komparator(er) og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning samt de metoder, der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende ribociclib i kombination med fulvestrant modtaget den 30. november 2018.

Protokollen danner grundlag for den endelige ansøgning for vurdering af ribociclib i kombination med fulvestrant sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem ribociclib i kombination med fulvestrant og komparator af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 1). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

I april 2018 anbefalede Medicinrådet ribociclib i kombination med en aromatasehæmmer som mulig standardbehandling til patienter med ER+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft. Denne protokol omhandler behandling med ribociclib i kombination med fulvestrant til samme indikation.

Novartis har tilkendegivet, at ribociclib efter deres vurdering ikke har klinisk merværdi sammenlignet med palbociclib. Medicinrådet har accepteret, at ribociclib på den baggrund kan vurderes i Medicinrådets hurtigere proces på syv uger ([www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)). Novartis påtager sig ansvaret for, at lægemidlet under processen kan kategoriseres anderledes og i så fald skal indgå i et sædvanligt procesforløb på 12 uger.

### 4 Baggrund

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

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

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

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

## 4.1 Nuværende behandling

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

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

Hovedparten af de patienter, der bliver diagnosticeret med tidlig brystkræft (brystkræft, der ikke har spredt sig udenfor bryst eller regionale lymfeknuder), tilhører højrisikogruppen i henhold til DBCG's retningslinjer [4]. Patienterne bliver derfor opereret enten før eller efter kemoterapi og modtager efterfølgende antihormon efterbehandling. Antihormon efterbehandling består overordnet af tamoxifen (selektiv østrogen receptor modulator) i 10 år for de kvinder, der er præ-menopausale. For kvinder, der er post-menopausale, består behandlingen af en aromatasehæmmer (AI) i 5 år. AI hæmmer dannelsen af binyredannet østrogen, hvorved østrogenniveauet i kroppen falder.

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

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

CDK4/6 er tit overaktive i brystkræft, hvilket resulterer i en ukontrolleret cellevækst [8] og medvirker til udviklingen af antihormon-resistens [9]. CDK4/6-hæmmere forhindrer celledeling ved at stoppe celleyklus [7]. En CDK4/6-hæmmer bliver givet i tillæg til antihormonbehandling med enten AI eller fulvestrant.

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

#### *CDK4/6-hæmmer i kombination med fulvestrant:*

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

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

For begge patientgrupper er dette kun gældende, hvis patienterne:

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

Ifølge fagudvalget er cirka 75-100 patienter årligt kandidater til behandling med en CDK4/6-hæmmer i kombination med fulvestrant.

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

## 4.2 Ribociclib

Ribociclib er en CDK4/6-hæmmer, der kan gives i kombination med fulvestrant (CDK4/6-hæmmere er beskrevet i afsnit 4.1).

Patienten får 600 mg/dag (200 mg filmovertrukne tabletter, 3 tabletter én gang dagligt) i 21 dage, efterfulgt af 7 dages pause (28 dages cyklus). Fulvestrant gives som 500 mg intramuskulær injektion ved dag 1 og 15 i den første cyklus, efterfulgt af injektion på dag 1 i de efterfølgende behandlinger (28 dages cyklus).

Behandling med ribociclib i kombination med fulvestrant anbefales frem til progression eller forekomst af uacceptable bivirkninger.

## 5 Kliniske spørgsmål

De kliniske spørgsmål skal indeholde specifikation af patientgruppen, interventionen, alternativet/-erne til interventionen og effektmål.

### 5.1 Klinisk spørgsmål 1

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

#### *Population*

Patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft, der progredierer under antihormonbehandling med en AI eller patienter, der recidiverer mindre end 12 måneder fra endt antihormon efterbehandling med en AI. Patienterne må ikke tidligere have modtaget behandling med en CDK4/6-hæmmer. (Se yderligere definition under afsnit 4.1, "CDK4/6-hæmmer i kombination med fulvestrant").

#### *Intervention*

Ribociclib, 600 mg/dag i 21 dage efterfulgt af 7 dages pause, i kombination med fulvestrant.

#### *Komparator*

Palbociclib, 125 mg/dag i 21 dage efterfulgt af 7 dages pause, i kombination med fulvestrant.

#### *Effektmål*

Se Tabel 1.

### 5.2 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, den retningsgivende mindste klinisk relevante forskel, en evt. justeret mindste klinisk relevant forskel og kategori. I forbindelse med justeringen af Medicinrådets metodehåndbog, som trådte i kraft pr. 1. januar 2019, vil absolutte effektforskelle fremover blive kategoriseret ud fra konfidensintervaller (tabel 3, side 29 i metodehåndbogen). Det er derfor nødvendigt at foretage en justering af den mindste klinisk relevante forskel. Den retningsgivende mindste klinisk relevante forskel er fremkommet på samme måde som under den gamle metode og afspejler den mindste forskel, som, fagudvalget vurderer, er klinisk relevant. Når lægemidlets værdi for det enkelte effektmål skal kategoriseres, vil grænsen for konfidensintervallet blive sammenholdt med den justerede mindste klinisk relevante forskel. Den justerede værdi vil være det halve af den retningsgivende værdi i de tilfælde, hvor et konfidensinterval forventes at være tilgængeligt. Rationalet for denne tilgang er at sikre, at alle værdier i konfidensintervallet ligger tættere på den retningsgivende MKRF end på 'ingen forskel'

(absolut effektforskel på 0). Eller sagt på en anden måde – alle de sandsynlige værdier for effekten er tættere på en klinisk relevant effekt end på 'ingen effekt'.

For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jf. ansøgningskemaet. Der ønskes både punkttestimater og konfidensintervaller (for de absolutte værdier ønskes dog ikke konfidensintervaller, hvor metoderne til beregning af disse ikke er veldefinerede). For de absolutte værdier, hvor der kan beregnes konfidensintervaller efter veldefinerede metoder, vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. tabel 3 i Medicinrådets håndbog for vurdering af nye lægemidler. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets håndbog. De relative effektestimater skal angives i relativ risiko (RR) eller hazard ratio (HR). Hvis studierne resulterer i en odds ratio (OR), skal denne transformeres til relativ risiko, jf. appendiks 2 i Medicinrådets håndbog. Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

**Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål.** For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel (retningsgivende og evt. justeret), samt indplacering i de tre kategorier ("dødelighed" "livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger" og "ikkealvorlige symptomer og bivirkninger").

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Retningsgivende mindste klinisk relevante forskel	Justeret mindste klinisk relevante forskel
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Median PFS i antal måneder	En forskel på $\geq 5$ måneder	<i>Ikke relevant</i>
Bivirkninger	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter, der ophører behandlingen pga. bivirkninger	En forskel på $\geq 5$ %-point	$\geq 2,5$ %-point
			Andel patienter, der oplever en eller flere grad 3-4 bivirkninger	En forskel på $\geq 10$ %-point	$\geq 5$ %-point
			Gennemgang af bivirkningsprofil	Narrativ vurdering	<i>Ikke relevant</i>
Samlet overlevelse (OS)	Vigtig	Dødelighed/ overlevelse	Median overlevelse i antal måneder	En forskel på $\geq 5$ måneder	<i>Ikke relevant</i>
			Andel patienter, der overlever i 2 år**	En forskel på $\geq 5$ %-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).

Fagudvalget vil basere vurderingen af den samlede kliniske merværdi af ribociclib på en så lang tidshorisont som muligt.

Fagudvalget har fastsat de mindste klinisk relevante forskelle med udgangspunkt i fagudvalgets tidligere udarbejdede protokoller for CDK4/6-hæmmere.

### *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 [7] eller dødsfald.

Behandling med CDK4/6-hæmmere er generelt skånsom og tillader patienterne at leve et relativt normalt liv med få og acceptable 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 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.

Med den nuværende behandling er patienterne progressionsfri i 9-16 måneder. Baseret på dette finder fagudvalget, at en forskel på mindst 5 måneder i median PFS mellem ribociclib og palbociclib er klinisk relevant.

#### Bivirkninger

Som nævnt er behandlingsmålet primært at forlænge tiden til progression uden at påføre patienterne markant flere bivirkninger. På den baggrund finder fagudvalget, at bivirkninger (adverse reactions, AR) er et kritisk effektmål, da det belyser, hvor godt patienterne tolererer ribociclib sammenlignet med palbociclib.

Fagudvalget ønsker data på nedenstående måleenheder:

##### Behandlingsophør på grund af bivirkninger

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

Fagudvalget vurderer, at en forskel på 5 %-point i andelen af patienter, der ophører behandlingen på grund af bivirkninger, er klinisk relevant.

##### 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 [8].

Fagudvalget vurderer, at en forskel på 10 %-point i andelen af patienter, der får bivirkninger af grad 3-4, er klinisk relevant.

##### Gennemgang af bivirkningsprofil

Fagudvalget ønsker en gennemgang af ribociclibs og palbociclibs bivirkningsprofiler med henblik på at vurdere bivirkningernes type, håndterbarhed og reversibilitet. Ansøger bedes derfor levere bivirkningsdata fra både de kliniske studier og produktresuméet for lægemidlerne, så fagudvalget kan vurdere forskelle mellem de to lægemidler. Fagudvalget ønsker specifikt at få oplysninger om hjerte- og leverpåvirkninger.



### *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 en vanskelig effektparameter at vurdere på baggrund af kliniske studier, da der er en række behandlingsmuligheder efter endt behandling med en CKD4/6-hæmmer. I studierne af ribociclib og andre CDK4/6-hæmmere var crossover tilladt, dvs. patienter, som ikke fik tilbudt CDK4/6-hæmmer i studiet, fik tilbudt denne behandling senere i forløbet. Der 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.

Fagudvalget vurderer, at en forskel på  $\geq 5$  måneder i median overlevelse mellem ribociclib og palbociclib er klinisk relevant.

Kan ansøger ikke levere data på median OS, ønsker fagudvalget, at effektmålet bliver opgjort som andel patienter i live efter 2 år. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 5 %-point er klinisk relevant.

#### 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 [9]. 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 [10]. Fagudvalget læner sig op ad denne definition og betragter en forskel på  $\geq 10$  point mellem ribociclib og palbociclib som klinisk relevant.

*EORTC-QLQ-BR23*: Dette er et sygdomsspecifikt instrument, der vurderer livskvaliteten blandt patienter med brystkræft [11]. 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 [12]. Dermed betragter fagudvalget en forskel på  $\geq 10$  point mellem ribociclib og palbociclib som klinisk relevant.

*EQ-5D*: Dette er et velvalideret generisk spørgeskema, som anvendes til at vurdere helbredsrelateret livskvalitet [13]. 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 [14]. Dermed finder fagudvalget, at en forskel på  $\geq 0,08$  i EQ-5D index score og  $\geq 7$  point i EQ-5D VAS mellem ribociclib og palbociclib er klinisk relevant.

### *Mindre vigtige effektmål*

#### Overordnet responsrate (ORR)

Overordnet responsrate er defineret som andelen af patienter, som opnår en reduktion i tumorstørrelsen. Dette kan have en klinisk betydning blandt patienter, der har et behov for en hurtig reduktion af tumorstørrelse grundet alvorlige symptomer. ORR er et mindre vigtigt effektmål, da fagudvalget vurderer, at behandlingen kun er relevant til de patienter, der ikke har organpåvirkning og dermed ikke har behov for et hurtigt respons.

#### Clinical benefit rate (CBR)

CBR er en variant af ORR. Det er defineret som den andel af patienterne, der ikke har nogen progression 6 måneder fra behandlingsstart (komplet respons + delvis respons + stabil sygdom (ingen ændring) i  $\geq 24$  uger) [15]. CBR er et mindre vigtigt effektmål, da fagudvalget vurderer, at det bliver afspejlet i effektmålet PFS.

## 6 Litteratursøgning

Vurderingen af klinisk merværdi baseres som udgangspunkt på data fra peer-reviewed publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPAR – public assessment report(s). Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser.

Sekretariatet har på baggrund af den foreløbige ansøgning undersøgt, om der findes et eller flere peer-reviewed publicerede fuldtekstartikler, hvor ribociclib er sammenlignet direkte med palbociclib.

Sekretariatet har ikke fundet artikler, som kan anvendes til direkte sammenligning af ribociclib i kombination med fulvestrant og palbociclib i kombination med fulvestrant.

Virksomheden skal derfor søge efter studier, der kan anvendes til en indirekte sammenligning af ribociclib i kombination med fulvestrant og palbociclib i kombination med fulvestrant. Det betyder, at der både skal søges efter primærstudier af ribociclibs effekt i kombination med fulvestrant og efter primærstudier af effekten af palbociclib i kombination med fulvestrant. Til det formål har sekretariatet udarbejdet søgestrengene, som skal anvendes i MEDLINE (via PubMed) og CENTRAL (via Cochrane Library). Søgestrengene kan findes i bilag 1. Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

#### *Kriterier for udvælgelse af litteratur*

Virksomheden skal først ekskludere artikler på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå med forfatter, årstal og titel i en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et PRISMA-flowdiagram (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

Ved usikkerheder om, hvorvidt en artikel på titel- og abstractniveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal der anvendes et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekstartiklen vurderes.

Inklusions- og eksklusionskriterier: Andre studiedesigns end randomiserede kontrollerede studier ekskluderes, og fase I- og fase IIa-studier ekskluderes. Studier med andre populationer end de efterspurgte og studier, som ikke rapporterer mindst et af de kritiske eller vigtige effektmål, skal ligeledes ekskluderes.

## 7 Databehandling og analyse

De inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne beskrives i Medicinrådets ansøgningsskema. Det skal angives, hvilke studier der benyttes til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.

Al relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention to treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT-populationen skal angives, hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser, specielt i forhold til præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

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

For effektmål (ORR, SAE, behandlingsstop pga. bivirkninger og ikkealvorlige bivirkninger), hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (hvis relativ risiko (RR) = 0,5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risikoreduktion (ARR) =  $30 - 30 \times 0,5 = 15$  %-point).

Hvis der er mere end ét sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studiernes validitet og relevans.

For effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, vil eventuelle metaanalyser blive baseret på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD vil blive omregnet til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelser i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Valget af syntesemåde (metaanalyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

## 8 Andre overvejelser

Da patienter med hjertecomorbiditet ikke indgår i studierne af ribociclib, ønsker fagudvalget at få oplyst, om der er en risiko ved at behandle patienter med ribociclib, hvis de har hjertecomorbiditet i form af atrieflimren, iskæmisk hjertesygdom, nedsat pumpefunktion eller forlænget QT-interval.

## 9 Referencer

1. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer Registries. NORDCAN. kræftstatistik - nøgletal og figurer - Danmark.pdf.
2. Kohler BA, Sherman RL, Howlader 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>
3. Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, André F, Barrios CH, et al. 3rd ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Ann Oncol* [internet]. 2017 [citeret 6. juni 2017]; Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28327998>
4. 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](http://www.dbcg.dk/PDF/Filer/Kap_6_Medicinsk_behandling-07.04.2017.pdf)
5. DBCG. Danish Breast Cancer Cooperative Group. Kapitel 18. 2016.
6. 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;
7. 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.
8. National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE). Bd. 2009. 2010.
9. 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>
10. 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.
11. 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>
12. 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.
13. 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>
14. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important diffl. 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. ferences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2007;5(1):70.

15. 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* [internet]. 2009 [citeret 13. december 2017];45(2):228–47. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19097774>

## 10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende brystkræft

<b>Formand</b>	<b>Indstillet af</b>
Hanne Melgaard Nielsen Teamledende overlæge, ph.d.	Lægevidenskabelige Selskaber
<b>Medlemmer</b>	<b>Udpeget af</b>
Tamás Lőrincz Overlæge, ph.d.	Region Nordjylland
<i>Udpegning er i gang</i>	Region Midtjylland
Jeanette Dupont Jensen Afdelingslæge, ph.d.	Region Syddanmark
<i>Kan ikke udpege</i>	Region Sjælland
<i>Ny udpegning er i gang</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. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 <a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>
Sekretariatets arbejdsgruppe: Nicoline Kerzel Duel (projekt- og metodeansvarlig) Signe Goul Svendsen (projektdeltager) Hjalte Holm Andersen (projektdeltager) Charlotte Wulff Johansen (fagudvalgs koordinator) Tenna Bekker (teamleder)

## 11 Bilag 1: Søgestreng

Søgestrategi, PubMed <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

#	Søgetermer	Kommentar
1	breast neoplasms[mh]	Søgeord for indikation. De søges som MeSH-termer og som fritekst i titel og abstract.
2	breast[tiab] OR breasts[tiab] OR mammary[tiab]	
3	cancer[tiab] OR carcinoma[tiab] OR carcinomas[tiab] OR tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour[tiab] OR tumours[tiab] OR neoplasm[tiab] OR neoplasms[tiab]	
4	#2 AND #3	
5	<b>#1 OR #4</b>	
6	ribociclib[nm]	Søgeord for ansøgers lægemiddel og komparator. De søges som Supplementary Concept/Substance og som fritekst i titel og abstract.
7	ribociclib[tiab] OR ksqali*[tiab] OR LEE011[tiab] OR LEE-011[tiab]	
8	palbociclib[nm]	
9	palbociclib[tiab] OR ibrance*[tiab] OR PD0332991[tiab] OR PD-0332991[tiab]	
10	<b>#6 OR #7 OR #8 OR #9</b>	
11	<b>#5 AND #10</b>	<b>Indikation og lægemidler kombineres</b>
12	"Animals"[mh] NOT "Humans"[mh]	Eksklusion af (indekserede) dyreforsøg.
13	<b>#11 NOT #12</b>	
14	("Randomized Controlled Trial"[pt] OR "Controlled Clinical Trial"[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR "Clinical Trials as Topic"[mh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti])	Afgrensning til randomiserede, kontrollerede forsøg. <b>Linje 15 = endeligt resultat, hvis I ikke ønsker afgrænsning på publikationstyper.</b>
15	<b>#13 AND #14</b>	
16	Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Letter[pt] OR News[pt] OR Review[pt] OR Systematic Review[pt]	Afgrensning: eksklusion af (indekserede) bestemte publikationstyper (valgfrit). <b>Linje 17 = endeligt resultat</b>
17	<b>#15 NOT #16</b>	

### Feltkoder:

**mh** = MeSH Term

**nm** = Supplementary Concept/Substance

**tiab** = title/abstract, inkl. forfatterkeywords

**pt** = publication type



Søgestrategi, Central <https://www.cochranelibrary.com/>

#	Søgetermer	
1	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees	Søgeord for indikationen. Der søges på fritekst i titel og abstract, samt på indekserede termer fra både Medline og Embase.
2	((breast* OR mamma OR mammary) near/3 (cancer* or neoplasm* or tumor* or tumour* or carcinoma*)):ti,ab,kw	
3	<b>#1 OR #2</b>	
4	(ribociclib OR kisqali* OR LEE011 OR LEE-011):ti,ab,kw	Søgeord for ansøgers lægemiddel samt komparator. Der søges på fritekst i titel og abstract, samt på indekseret term fra Embase.
5	(palbociclib OR ibrance* OR PD0332991 OR PD-0332991):ti,ab,kw	
6	<b>#4 OR #5</b>	
7	<b>#3 AND #6</b>	<b>Indikation og lægemidler kombineres</b>
8	"conference abstract":pt	Afgrensning (eksklusion) på publikationstype samt (en del) af de resultater, der kommer fra clinicaltrials.gov. <b>Linje 11 = endeligt resultat</b>
9	NCT*:au	
10	"clinicaltrials gov":so	
11	<b>#8 OR #9 OR #10</b>	
12	<b>#7 NOT #11</b>	

**Feltkoder:**

**ti:** title

**ab:** abstract

**kw:** keywords, her kontrollerede/indekserede termer fra databaserne Medline og/eller Embase.

**pt =** publication type

## 12 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	xx.03.2019	Godkendt af Medicinrådet.