

Baggrund for
Medicinrådets anbefaling
vedrørende abemaciclib
som mulig
standardbehandling til
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 anbefalingen

Anbefalingen er Medicinrådets vurdering af, om omkostningerne ved behandling lægemidlet er rimelige i forhold til lægemidlets kliniske værdi.

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

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	20.februar 2019
Ikrafttrædelsesdato	20. februar 2019
Dokumentnummer	41206
Versionsnummer	1.0

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

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

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 20. februar 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 klinisk merværdi	4
6	Høring.....	4
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

Lægemidlets oplysninger	
Handelsnavn	Verzenios
Generisk navn	Abemaciclib
Firma	Eli Lilly
ATC-kode	L01XE50
Virkningsmekanisme	En selektiv CDK4/6-hæmmer. Abemaciclib forhindrer fosforylering af retinoblastomprotein, hvilket blokerer cellecyklusprogression fra celledelingens G1- til S-fase og dermed hæmmer tumurvæksten.
Administration/dosis	Peroral tablet, 150 mg, 2 tabletter dagligt.
EMA-indikation	Verzenios er indiceret til behandling af kvinder med lokalt fremskreden eller metastatisk hormonreceptor (HR)-positiv, human epidermal vækstoffaktorreceptor 2 (HER2)-negativ brystcancer i kombination med en aromatasehæmmer eller fulvestrant som indledende endokrinbaseret behandling, eller hos kvinder der har fået forudgående endokrin behandling. Hos præ- eller perimenopausale kvinder bør den endokrine behandling kombineres med en luteiniserende hormonfrigivende hormonagonist (LHRH-agonist).

2 Medicinrådets anbefaling

Medicinrådet **anbefaler** abemaciclib som mulig standardbehandling til følgende populationer:

- Førstelinjebehandling af lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft i kombination med aromatasehæmmer
- Andenlinjebehandling af lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft i kombination med fulvestrant.

Medicinrådet vurderer, at forholdet mellem omkostningerne og den kliniske merværdi (ingen klinisk merværdi) er rimelig ved behandling med abemaciclib i både første og anden linje.

Regionerne kan i dag anvende ribociclib og palbociclib. Medicinrådet anbefaler, at regionerne vælger det lægemiddel, der er forbundet med de laveste omkostninger. Medicinrådet forudsætter, at lægemidler med samme target ikke bruges sekventielt.

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

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

3 Formål

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

4 Baggrund

Brystkræft er den hyppigste kræftform blandt kvinder med cirka 4.700 nye tilfælde om året. 70 % af disse har ER+/HER2- brystkræft. Cirka 650 patienter får årligt diagnosticeret metastatisk ER+/HER2- brystkræft.

4.1 Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering

Medicinrådet modtog den foreløbige ansøgning om abemaciclib fra Eli Lilly den 3. juli 2018 og den endelige ansøgning (bilag 5) den 19. december 2018.

Medicinrådet har gennemført vurderingen af abemaciclib på 9 uger og 0 dage, fra den endelige ansøgning blev modtaget.

5 Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at abemaciclib i kombination med aromatasehæmmer til førstelinjebehandling af lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft giver:

- **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med ribociclib i kombination med aromatasehæmmer. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

Medicinrådet vurderer, at abemaciclib i kombination med fulvestrant til andenlinjebehandling af lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft giver:

- **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med palbociclib i kombination med fulvestrant. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

6 Høring

Eli Lilly har den 7. februar 2019 indsendt et høringssvar vedr. kategoriseringen af abemaciclibs merværdi. Høringssvaret gav ikke anledning til at ændre Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi. Høringssvaret er vedlagt som bilag 3.

7 Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient og budgetkonsekvenserne for regionerne ved brug af abemaciclib i henholdsvis første og anden linje. Amgros har indgået aftale med Eli Lilly om indkøb af abemaciclib til en pris der er lavere end listepriisen (AIP). Amgros' analyser - baseret på aftaleprisen - viser, at behandling med abemaciclib i første og anden linje er forbundet med færre omkostninger per patient sammenlignet med den nuværende behandling.

Amgros fremhæver, at omkostningerne er meget følsomme over for dosisjustering af lægemidlerne.

Medicinrådet vurderer, at forholdet mellem omkostningerne og den kliniske merværdi er rimelig ved behandling med abemaciclib i både første og anden linje.

Amgros' beslutningsgrundlag og sundhedsøkonomiske analyse er vedlagt som bilag 1 og 2.

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

Formand	Indstillet af
Peter Michael Vestlev Speciallægekonsulent	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Tamás Lőrincz Overlæge, ph.d.	Region Nordjylland
Hanne Melgaard Nielsen Teamledende overlæge, ph.d.	Region Midtjylland
Jeanette Dupont Jensen Afdelingslæge, ph.d.	Region Syddanmark
Udpegning i gang	Region Sjælland
Kan ikke udpege en kandidat, der opfylder Medicinrådets habilitetskrav	Region Hovedstaden
Iben Kümler Afdelingslæge, ph.d.	Danish Breast Cancer Cooperative Group
Eva Balslev Overlæge	Danish Breast Cancer Cooperative Group, Patologiuudvalget
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 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe: Agla Fridriksdottir (projekt- og metodeansvarlig) Noline Kerzel Duel (projekt- og metodeansvarlig) Jette Østergaard Rathe (sundhedsvidenskabelig konsulent) Signe Goul Svendsen (sundhedsvidenskabelig konsulent) Charlotte Wulff Johansen (fagudvalgs koordinator) Tenna Bekker (teamleder)

10 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	20.02.2019	Godkendt af Medicinrådet.

11 Bilag

Bilagsliste:

- Amgros' beslutningsgrundlag for abemaciclib
- Amgros' sundhedsøkonomiske analyse for abemaciclib
- Høringssvar for abemaciclib
- Vurdering af den kliniske merværdi for abemaciclib til behandling af lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft – 1.0
- Endelig ansøgning for abemaciclib med appendix 1 og 2
- Protokol for vurdering af klinisk merværdi for abemaciclib til behandling af lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft – vers. 1.1

Beslutningsgrundlag til Medicinrådet

Dette dokument er Amgros' vurdering af abemaciclib (Verzenios) som mulig standardbehandling til kvinder med ER+/HER2-, lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft før (1. linjebehandling) eller efter (2. linjebehandling) endokrinbaseret behandling. Vurderingen er baseret på lægemidlets gennemsnitlige inkrementelle omkostninger (baseret på SAIP) sammenholdt med Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi.

Dato for Medicinrådsbeslutning	20-02-2019
Firma	Eli Lilly (ansøger)
Lægemiddel	abemaciclib (Verzenios)
Indikation	Behandling af kvinder med ER+/HER2-, lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft før eller efter endokrinbaseret behandling

Amgros' vurdering

- Amgros vurderer at der **er** et rimeligt forhold mellem meromkostningerne og den kliniske merværdi for abemaciclib (Verzenios) i kombination med letrozol som mulig standardbehandling til patienter med nydiagnosticeret ER+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft uden forudgående systemisk endokrin behandling af deres fremskredne sygdom (1.linjebehandling).
- Amgros vurderer at der **er** et rimeligt forhold mellem meromkostningerne og den kliniske merværdi for abemaciclib (Verzenios) i kombination med fulvestrant som mulig standardbehandling til patienter med metastatisk eller lokalt fremskreden ER+/HER2- brystkræft, der progredierer under endokrin behandling med en aromatasehæmmer eller patienter, der recidiverer 12 måneder fra endt adjuverende endokrin behandling med en aromatasehæmmer(2. linjebehandling).

Overordnet konklusion

Medicinerådet har vurderet, at abemaciclib (Verzenios) i kombination med letrozol sammenlignet med ribociclib (Kisqali) i kombination med letrozol giver:

- **Ingen klinisk merværdi**

Medicinerådet har vurderet, at abemaciclib (Verzenios) i kombination med fulvestrant sammenlignet med palbociclib (Ibrance) i kombination med fulvestrant giver:

- **Ingen klinisk merværdi**

Behandling med abemaciclib (Verzenios) i kombination med letrozol er forbundet med de samme omkostninger sammenlignet med ribociclib (Kisqali) i kombination med letrozol. Amgros vurderer at forholdet mellem klinisk merværdi og omkostning er rimeligt.

Behandling med abemaciclib (Verzenios) i kombination med fulvestrant er forbundet med de samme omkostninger sammenlignet med palbociclib (Ibrance) i kombination med fulvestrant. Amgros vurderer at forholdet mellem klinisk merværdi og omkostning er rimeligt.

Det skal dog bemærkes at omkostningerne er meget følsomme over for dosisjustering af lægemidlerne.

Amgros har indgået en aftale med Eli Lilly om indkøb af abemaciclib (Verzenios) til en SAIP, som er lavere end AIP. Konklusionen er baseret på SAIP for abemaciclib (Verzenios).

Andre overvejelser

Amgros har indgået en aftale med Eli Lilly, om køb af abemaciclib (Verzenios). Aftalen er gældende indtil april 2020 og kan forlænges indtil fagudvalget har udarbejdet en behandlingsvejledning indenfor området brystkræft, hvor alle 3 lægemidlernes placering bliver beskrevet.

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
P1: Patienter med nydiagnosticeret ER+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft uden forudgående systemisk endokrin behandling af deres fremskredne sygdom.	Ribociclib (Kisqali)	Ingen klinisk merværdi	Lav evidens kvalitet	Rimeligt
P2: Patienter med metastatisk eller lokalt fremskreden ER+/HER2- brystkræft, der progredierer under endokrin behandling med en aromatasehæmmer eller patienter, der recidiverer 12 måneder fra endt adjuverende endokrin behandling med en aromatasehæmmer.	Palbociclib (Ibrance)	Ingen klinisk merværdi	Lav evidens kvalitet	Rimeligt

Supplerende informationer (resumé af resultaterne fra afrapporteringen)

Konklusion på omkostnings- og budgetkonsekvensanalyserne

Amgros' afrapportering af omkostnings- og budgetkonsekvensanalyser er baseret på AIP for abemaciclib (Verzenios). Fortages analyserne på baggrund af SAIP og ikke på baggrund af AIP reduceres de inkrementelle omkostninger til fordel for abemaciclib (Verzenios). 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 (AIP)

Behandling med abemaciclib (Verzenios) i kombination med letrozol og behandling med abemaciclib (Verzenios) i kombination med fulvestrant er omkostningsneutrale sammenlignet med komparator.

I tabel 2 og tabel 3 ses de inkrementelle omkostninger for abemaciclib (Verzenios) og komparatorer for de to patientpopulationer.

Tabel 2: Gennemsnitlige behandlingsomkostninger for P1, DKK, AIP.

	ABE + LET [DKK]	RIB + LET [DKK]	Inkrementelle [DKK]
Lægemiddelomkostninger	873.210	873.210	0
Monitoreringsomkostninger	74.897	74.897	0
BSC	2.810	2.810	0
Bivirkninger	393	788	-396
Hospitalsomkostninger	54.816	54.816	0
Palliativ behandling	2.505	2.505	0
Totale omkostninger	1.008.631	1.009.026	-396

Tabel 3: Gennemsnitlige behandlingsomkostninger for P2, DKK, AIP.

	ABE + FUL [DKK]	PAL + FUL [DKK]	Inkrementelle [DKK]
Lægemiddelomkostninger	669.524	669.524	0
Administrationsomkostninger	6.434	6.434	0
Monitoreringsomkostninger	94.112	94.112	0
BSC	16.366	16.366	0
Bivirkninger	407	622	-215
Hospitalsomkostninger	52.615	52.615	0
Palliativ behandling	66.283	66.283	0
Totale omkostninger	905.740	905.955	-215

Amgros' afrapportering – Budgetkonsekvenser (AIP)

Amgros vurderer at anbefaling af abemaciclib (Verzenio) som mulig standardbehandling vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. 0 mio. DKK for P1 og P2 per år.

VERZENIOS (ABEMACICLIB)

TIL LOKALT FREMSKREDEN ELLER METASTATISK BRYSTKRÆFT

AMGROS 28. januar 2019

OPSUMMERING

Baggrund

Abemaciclib (Verzenios) er indiceret til behandling af kvinder med østrogenreceptor positiv (ER+) og human epidermal vækstfaktorreceptor 2 negativ (HER2-) til lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft før eller efter endokrinbaseret behandling (som 1. linjebehandling og 2. linjebehandling). Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentationen indsendt af Eli Lilly.

Analyse

De inkrementelle omkostninger for abemaciclib (Verzenios) analyseres i både 1. linjebehandling (analyse 1) og 2. linjebehandling (analyse 2) af den nævnte indikation.

I analyse 1 estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med abemaciclib (Verzenios) i kombination med letrozol (+LET) sammenlignet med ribociclib (Kisqali)+LET til den nævnte indikation som 1. linjebehandling.

I analyse 2 estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med abemaciclib (Verzenios) i kombination med fulvestrant (+FUL) sammenlignet med palbociclib (Ibrance)+FUL til den nævnte indikation som 2. linjebehandling.

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger per patient ved brug af abemaciclib (Verzenios) i forskellige kombinationer til henholdsvis 1. linjebehandling og 2. linjebehandling sammenlignet med komparator. De inkrementelle omkostninger er angivet i AIP.

I analyserne, som Amgros mener er mest sandsynlig, er abemaciclib (Verzenios)+LET og abemaciclib (Verzenios)+FUL sammenlignet med komparatorerne omkostningsneutrale.

Amgros vurderer at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af abemaciclib (Verzenios) som standardbehandling i begge analyser vil resultere i 0 DKK.

Konklusion

Overordnet kan det konkluderes, at

- 1. linje behandling med abemaciclib (Verzenios)+LET sammenlignet med ribociclib (Kisqali)+LET er forbundet med de samme omkostninger per patient.
- 2. linje behandling med abemaciclib (Verzenios)+FUL sammenlignet med palbociclib (Ibrance)+FUL er forbundet med de samme omkostninger per patient.

Hvis der tages højde for dosisreduktion, vil dette dog have en betydning for lægemiddelomkostningerne.

Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
DAGS	Dansk Ambulant Grupperingsystem
DKK	Danske kroner
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
ER	Østrogenreceptor
HER2	Human epidermal vækstfaktorreceptor 2
LET	Letrozol
FUL	Fulvestrant
ABE	Abemaciclib
RIB	Ribociclib
PAL	Palbociclib
SPC	Summary of product characteristics
OS	Samlet overlevelse (overall survival)
PFS	Progressionsfri overlevelse (progression free survival)

INDHOLD

Opsummering	2
Liste over forkortelser	3

1 Baggrund	6
1.1 Problemstilling	6
1.2 Patientpopulation	6
1.3 Behandling med abemaciclib (Verzenios)	6
1.3.1 Komparator	7
1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål	7

2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse	8
2.1 Model, metode og forudsætninger	8
2.1.1 Modelbeskrivelse	8
2.1.2 Analyseperspektiv	9
2.1.3 Omkostninger	9
2.2 Følsomhedsanalyser	13

3 Resultater	14
3.1 Ansøgers hovedanalyse	14
3.1.1 Ansøgers følsomhedsanalyser	15
3.2 Amgros' hovedanalyse	15
3.2.1 Antagelser i Amgros' hovedanalyse	15
3.2.2 Amgros' følsomhedsanalyser	16

4 Budgetkonsekvenser	17
4.1 Ansøgers estimater	17
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	17
4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser	18
4.2 Amgros' estimat af budgetkonsekvenser	18

5 Diskussion	20
---------------------	-----------

6 Referencer	21
---------------------	-----------

LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	Eli Lilly
Handelsnavn:	Verzenios
Generisk navn:	Abemaciclib
Indikation:	Abemaciclib (Verzenios) er indiceret til behandling af kvinder med ER+/HER2-, lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft i kombination med en aromatasehæmmer (1. linjebehandling) eller fulvestrant (2. linjebehandling)
ATC-kode:	L01XE50

Proces	
Ansøgning modtaget hos Amgros:	22. november
Endelig rapport færdig:	28. januar
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	68 dage
Arbejdsgruppe:	Lianna Christensen Line Brøns Jensen Louise Greve Dal Mark Friborg Pernille Winther Johansen

Priser
<p>Alle lægemiddelpriser i denne afrapportering er på AIP-niveau. Amgros har ofte aftaler om rabatter på de analyserede lægemidler. Derfor vil analyser på AIP-niveau ikke altid afspejle regionernes faktiske omkostninger til anskaffelse af lægemidlerne. Da rabatterne varierer betragteligt på tværs af lægemidler, vil prisforskellene i afrapporteringen, ikke altid afspejle de faktiske prisforskelle.</p> <p>Anbefalingerne i Amgros' beslutningsgrundlag, som sendes sammen med denne afrapportering, bygger på regionernes faktiske anskaffelsespriser (SAIP).</p>

1 BAGGRUND

Abemaciclib (Verzenios) er indiceret til behandling af kvinder med ER+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft før (1. linjebehandling) eller efter (2. linjebehandling) endokrinbaseret behandling. Eli Lilly (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af abemaciclib (Verzenios) og har den 22. november 2018 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af abemaciclib (Verzenios) som standardbehandling på danske sygehuse 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. Denne rapport er Amgros' vurdering af de fremsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analyserne 1 og 2).

1.1 Problemstilling

Formålet med analyserne er at estimere de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger per patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af abemaciclib (Verzenios) til behandling af kvinder med ER+/HER2-, lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft i 1. linjebehandling (analyse 1) og 2. linjebehandling (analyse 2).

I analyse 1 sammenlignes behandling med abemaciclib (Verzenios)+LET med ribociclib (Kisqali)+LET.

I analyse 2 sammenlignes behandling med abemaciclib (Verzenios)+FUL med palbociclib (Ibrance)+FUL.

1.2 Patientpopulation

I Danmark diagnosticeres omkring 4.700 nye tilfælde årligt og 5-års overlevelsen er omkring 86% (1). Brystkræft kan opdeles i 4 biologiske subtyper afhængig af østrogen receptor (ER) og HER2 status. Omkring 70 % af brystkræfttilfælde er ER+/HER2-, karakteriseret ved ER positivitet og HER2 negativitet (3). Omkring 20 % af patienterne, som initialt diagnosticeres med tidlig brystkræft, vil senere få tilbagefald lokoregionalt eller til andre organer (fjernmetastaser). Hvis der er fjernmetastaser, er helbredelse meget sjælden mulig og median overlevelsen er omkring 2-3 år og 25 % 5-års overlevelse (2).

Den estimerede incidens for lokal fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft i Danmark er omkring 650 patienter årligt.

Patientpopulationen i denne vurdering er defineret som

- Patienter uden forudgående systemisk endokrin behandling af deres fremskredne sygdom (1. linjebehandling). Baseret på denne indikation vurderes det, at omkring 250-300 patienter årligt er kandidater til behandling med en CDK4/6 hæmmer i Danmark (3).
- Patienter med forudgående systemisk endokrin behandling af deres fremskredne sygdom (2. linjebehandling). Baseret på denne indikation vurderes det, at omkring 75-100 patienter årligt er kandidater til behandling med en CDK4/6 hæmmer i Danmark (3).

Formålet med behandlingen af fremskreden brystkræft er primært at lindre symptomer associeret med sygdommen, forsinke progression, bevare og forbedre patientens livskvalitet og i nogle tilfælde at forlænge livet (2,4).

1.3 Behandling med abemaciclib (Verzenios)

Indikation

Kvinder med ER+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft før eller efter endokrinbaseret behandling.

Virkningsmekanisme

Abemaciclib (Verzenios) er en selektiv CDK4/6-hæmmer. Abemaciclib (Verzenios) forhindrer specifikt cellevækst ved at inhibere retinoblastoma proteinet via CDK4/6-hæmning.

Dosering

Abemaciclib (Verzenios) gives i tabletform sammen med en aromatasehæmmer (typisk letrozol eller fulvestrant). Der gives 300 mg/dag (150 mg filmovertrukne tabletter, 2 tabletter dagligt) kontinuerligt (5). Letrozol gives som 2,5 mg tablet, 1 tablet dagligt. Fulvestrant gives som 500 mg i.m. med 1 måneds interval. Individuel dosisjustering kan forekomme.

1.3.1 Komparator

Medicinrådet har defineret ribociclib (Kisqali) i kombination med letrozol som komparator til 1. linjebehandling (analyse 1).

Der gives 600 mg en gang dagligt i 21 dage efterfulgt af 1 uges pause i en 28-dages cyklus. Letrozol gives som 2,5 mg tablet, 1 tablet dagligt.

Medicinrådet har defineret palbociclib (Ibrance) i kombination med fulvestrant som komparator for 2. linjebehandling (analyse 2).

Der gives 125 mg (125 mg filmovertrukne tabletter, 1 tablet dagligt) i 21 dage, efterfulgt af 7 dages pause (28 dages cyklus). Fulvestrant gives som 500 mg i.m. med 1 måneds interval.

1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af behandling med abemaciclib (Verzenios)+LET sammenlignet med ribociclib (Kisqali)+LET for følgende population:

- Patienter med nydiagnosticeret ER+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft uden forudgående systemisk endokrin behandling af deres fremskredne sygdom (1. linjebehandling).

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af behandling med abemaciclib (Verzenios)+FUL sammenlignet med palbociclib (Ibrance)+FUL for følgende population:

- Patienter med metastatisk eller lokalt fremskreden ER+/HER2- brystkræft, der progredierer under endokrin behandling med en aromatasehæmmer eller patienter, der recidiverer 12 måneder fra endt adjuverende endokrin behandling med en aromatasehæmmer (2. linjebehandling).

2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analyserne af gennemsnitlige behandlingsomkostninger per patient sammenlignes følgende:

- Behandling med abemaciclib (Verzenios)+LET sammenlignet med behandling med ribociclib (Kisqali)+LET for postmenopausale kvinder med nydiagnosticeret ER+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft uden forudgående systemisk endokrin behandling af deres fremskredne sygdom (1. linjebehandling).
- Behandling med abemaciclib (Verzenios)+FUL med behandling med palbociclib (Ibrance)+FUL for patienter med metastatisk eller lokalt fremskreden ER+/HER2- brystkræft, der progredierer under endokrin behandling (2. linjebehandling).

2.1 Model, metode og forudsætninger

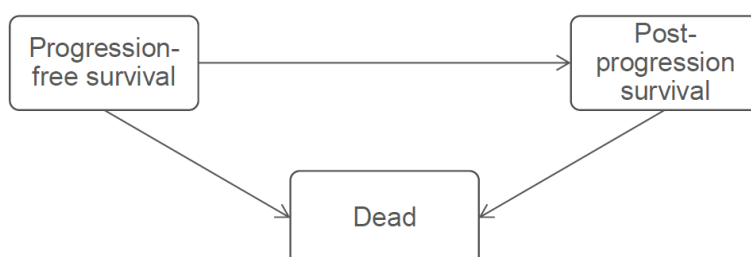
2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt modeller for begge analyser til behandling af patienter med nævnte indikationer.

Modellerne baserer sig på patientdata fra to kliniske publicerede studier MONARCH 2 og MONARCH 3. MONARCH 2 er et randomiseret fase-3-studie, hvor effekten af abemaciclib (Verzenios)+FUL sammenlignes med placebo+FUL (6). MONARCH 3 er et randomiseret fase-3-studie, hvor effekten af abemaciclib (Verzenios)+LET sammenlignes med placebo+LET (7). Der foreligger ingen studier, der direkte sammenligner abemaciclib (Verzenios) med hhv. ribociclib (Kisqali) og palbociclib (Ibrance). Ansøger har derfor udarbejdet en indirekte analyse.

Begge modeller baseres på en partitioned survival model for behandling af patienter i de nævnte populationer. Modellerne estimerer andelen af patienter i hvert stadie. Stadierne består af progressionsfri overlevelse (PFS), progredieret stadie (PPS) og død. Patienter i modellen allokeres til behandling med enten abemaciclib (Verzenios) eller komparator, hvorefter de overgår til stadiet PFS. Ved sygdomstilbagefald bevæger patienterne sig til stadiet PPS og ved død til stadiet "Død". Til hvert sygdomsstadie er beregnet den tid patienten befinder sig i stadiet og de behandlingsrelaterede omkostninger. De gennemsnitlige omkostninger per patient relaterer sig derfor til et givent sygdomsstadie og den tid patienten befinder sig i dette. Forløbet er vist i nedenstående figur 1.

Figur 1:



Ansøger har ekstrapoleret PFS-data for abemaciclib (Verzenios)+FUL og abemaciclib (Verzenios)+LET ud fra MONARCH 2 og MONARCH 3 studiet baseret på hhv. en eksponential-distribution og en weibull-distribution, da de viser det bedste fit (AIC/BIC).

PFS-kurven for komparatorerne er ekstrapoleret ud fra de kliniske studier MONALEESA 2 og PALOMA 3 samt en litteraturgennemgang og en netværks-metaanalyse som ansøger selv har udarbejdet (8,9). Ansøger har desuden estimeret time-on-treatment (TOT) på baggrund af kaplan-meier kurven i MONARCH 2 og MONARCH 3. Den gennemsnitlige behandlingslængde for komparatorerne er efterfølgende estimeret ved først at finde median TOT og median PFS. Derefter er hazard-ratioen fundet som forskellen mellem de to medianer og ganget på PFS-kurven for at få et estimat for den gennemsnitlige behandlingslængde.

Ansøger gør opmærksom på at der er forskelle på patientkarakteristikaene i populationerne i PALOMA-3 og MONARCH 2 og at dette bør overvejes, når man gennemgår resultaterne af modellerne.

Ansøger finder således en gennemsnitlig PFS for 1. linjebehandling på hhv. 36,27 måneder for abemaciclib (Verzenios)+LET og 36,02 måneder for ribociclib (Kisqali)+LET. For 2. linjebehandling finder ansøger en gennemsnitlig PFS på 28,02 måneder for abemaciclib (Verzenios)+FUL og 34,57 måneder for palbociclib (Ibrance)+FUL.

Analysen estimerer de gennemsnitlige samlede omkostninger forbundet med behandlingerne med en tidshorisont på hhv. 25 år i analyse 1 og 20 år i analyse 2 og inkluderer omkostninger for lægemidler, best supportive care (BSC), monitorering, terminal behandling, indlæggelse og bivirkninger.

Amgros' vurdering

Ansøger har udarbejdet to indirekte analyser. I analyse 1 (1. linjebehandling) sammenlignes abemaciclib (Verzenios)+LET med ribociclib (Kisqali)+LET. Ansøger finder en gennemsnitlig PFS, der er nogenlunde ens for de to lægemidler. I analyse 2 (2. linjebehandling) sammenlignes abemaciclib (Verzenios)+FUL med palbociclib (Ibrance)+FUL. Ansøger finder en forskel i gennemsnitlig PFS på ca. 6 måneder. Amgros finder ansøgers estimer meget usikre og har været i dialog med relevante regionsudpegede klinikere for at få en klinisk vurdering af estimerne. Ud fra en klinisk vurdering forventes ingen forskel i behandlingslængderne lægemidlerne imellem – gældende for både 1. og 2. linjebehandling.

Amgros vurderer derfor at de gennemsnitlige PFS-estimer i analyse 1 og 2 bør justeres til at være ens. Amgros udarbejder derfor analyser som inkluderer de ændrede gennemsnitlige PFS-estimer. Disse analyser vil blive præsenteret som Amgros' hovedanalyse.

Amgros udarbejder egen hovedanalyse.

2.1.2 Analyseperspektiv

Analysen anvender et begrænset samfundsperspektiv. Omkostninger er diskonteret med en faktor på 4 %.

Omkostningsmodellen, der sammenligner abemaciclib (Verzenios)+LET med ribociclib (Kisqali)+LET har en tidshorisont på 25 år svarende til den tid hvor alle behandlingsarme har nået overlevelse <0.1% i ekstrapoleringen af data. I modellen er det også muligt at vælge en tidshorisont, der tilsvare opfølgingsperioden i MONARCH 3 (37 måneder).

Omkostningsmodellen, der sammenligner abemaciclib (Verzenios)+FUL med palbociclib (Ibrance)+FUL har en tidshorisont på 20 år svarende til den tid hvor alle behandlingsarme har nået overlevelse <0.1% i ekstrapoleringen af data. I modellen er det også muligt at vælge en tidshorisont, der tilsvare opfølgingsperioden i MONARCH 2 (28 måneder).

Amgros' vurdering

Analysens begrænsede samfundsperspektiv og diskonteringsrate er i tråd med Amgros' retningslinjer og godtages derfor. Tidshorizonten vurderes at opfange alle relevante omkostninger.

Amgros godtager analysens perspektiv og tidshorizonten.

2.1.3 Omkostninger

Indsendt dokumentation

Det følgende afsnit om omkostninger redegør for hvordan og hvilke omkostninger ansøger har inkluderet i analysen.

Lægemiddelomkostninger

Alle lægemiddelpriser er hentet fra medicinpriser.dk og anvendes på AIP-niveau. Ressourceforbrug (dosering) er hentet fra de respektive SPC'er for de tre lægemidler.

Tabel 1 og tabel 2 illustrerer de lægemiddelomkostninger, som anvendes i analysen.

Tabel 1 Anvendte lægemiddelpriser i 1. linje, DKK, AIP

Lægemiddel	Pakningsstørrelse	Styrke (mg)	Pris	Omkostninger pr. cyklus	Omkostninger pr. måned
Abemaciclib (Verzenios)	56	150	27.293	27.293	29.649
Ribociclib (Kisqali)	63	200	27.293	27.293	29.649
	42	200	18.195	27.293	29.649
	21	200	9.097	27.293	29.649
Letrozol (LET)	100	2,5	3.388	949	1.031

Tabel 2 Anvendte lægemiddelpriser i 2. linje, DKK, AIP

Lægemiddel	Pakningsstørrelse	Styrke (mg)	Pris	Omkostninger pr. cyklus	Omkostninger per uge
Abemaciclib (Verzenios)	56	150	27.993	27.293	6.823
Palbociclib (Ibrance)	21	75	27.993	27.293	6.823
	21	100	27.993	27.293	6.823
	21	125	27.993	27.293	6.823
Fulvestrant (FUL)	2	250	4.450	4.450	1.112

Administrationsomkostninger

Det eneste lægemiddel i analysen, der ikke doseres oralt, er fulvestrant. Omkostningerne hertil er estimeret ud fra Kommunernes og regionernes løndatakontor.

Omkostninger til best supportive care

Ansøger har inkluderet omkostninger til BSC ved de to behandlinger. BSC er af ansøger defineret som omkostninger forbundet med behandling af patienterne i PFS- og PPS-stadiet. Dette omfatter omkostninger til opioider, antiemetika, medicin til depression eller angst og kræft-associeret venøs tromboembolisk sygdom. Ansøger er opmærksom på at nogle af omkostningerne også kan indgå under omkostninger til bivirkninger, men mener, at dette har lille betydning på de inkrementelle omkostninger. Ressourceforbruget er baseret på MONARCH 2 og

MONARCH 3 studiet. Enhedsomkostninger er hentet fra medicinpriser.dk. Ansøger ser ikke forskel i ressource-trækket mellem behandlingerne. De samlede omkostninger til behandling med palbociclib (Ibrance)+FUL bliver dog højere end ved abemaciclib (Verzenios)+FUL grundet en estimeret behandlingstid, der er længere.

Monitoreringsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til monitorering. Ressourceforbruget for abemaciclib (Verzenios)+LET og ribociclib (Kisqali)+LET er baseret på MONARCH 3, DBCG guidelines og kliniske eksperter. Abemaciclib (Verzenios)+FUL og palbociclib (Ibrance)+FUL er baseret på MONARCH 2 for PFS-stadiet og MONARCH 1 for PPT-stadiet. Ressourceforbruget inkluderer scanninger, elektrokardiogram, fuldstændig blodtælling, serumkemi, konsultation med kliniker, biokemiske konsultationer og sygeplejerske specialistbesøg. Enhedsomkostningerne er baseret på DAGS-takster 2017, Rigshospitalets labportal og KRL. Ansøger ser ikke forskel i ressource-trækket mellem behandlingerne. De samlede omkostninger til behandling med palbociclib (Ibrance)+FUL bliver dog højere end behandling med abemaciclib (Verzenios)+FUL grundet længere behandlingstid.

Omkostninger til terminal behandling

Terminale plejeomkostninger er tildelt alle patienter, der dør i modellen. Patienter kan modtage pleje på et hospital, hospice eller i hjemmet. Andelen af patienter, der modtager hver type af pleje er baseret på antagelser fra kliniske eksperter. Enhedsomkostninger er hentet fra DRG-takster 2017 og SST.dk. Ansøger ser dog ingen forskel i hverken ressource-træk eller omkostninger til terminal behandling mellem lægemidlerne.

Omkostninger til bivirkninger

Omkostninger forbundet med bivirkninger for abemaciclib (Verzenios) er baseret på MONARCH 2 studiet. For palbociclib (Ibrance) er bivirkninger taget fra PALOMA 3 studiet. For ribociclib (Kisqali) er bivirkninger taget fra MONALEESA 2 studiet. Bivirkninger af grad 3-4 er valgt, hvis de optræder hos mere end 5 % af patienterne.

Tabel 3 omkostninger til bivirkninger ved ABE+LET og RIB+LET

	ABE+LET	RIB+LET	Omkostning (DKK)	Kilde
Alaninaminotransferase, stigning	6 %	9 %	675	DRG-takst 2017
Anæmi	6 %	2 %	675	DRG-takst 2017
Aspartataminotransferase, stigning	3 %	6 %	675	DRG-takst 2017
Diarré	9 %	2 %	675	DRG-takst 2017
Hypertension	0 %	10 %	675	DRG-takst 2017
Leukopeni	8 %	21 %	675	DRG-takst 2017
Lymfopeni	3 %	7 %	675	DRG-takst 2017
Neutropeni	22 %	59 %	675	DRG-takst 2017

Tabel 4 omkostninger til bivirkninger ved ABE+FUL og PAL+FUL

	ABE+FUL	PAL+FUL	Omkostning (DKK)	Kilde
Anæmi	7,26 %	2,61 %	675	DAGS-takst 2017
Asteni/træthed	2,72 %	2,03 %	0	DAGS-takst 2017
Diarré	13,38 %	0,00 %	675	DAGS-takst 2017
Dyspnø	2,72 %	0,29 %	675	DAGS-takst 2017
Leukopeni	8,84 %	25,22 %	675	DAGS-takst 2017
Neutropeni	26,53 %	62,03 %	675	DAGS-takst 2017
Stomatitis	0,45 %	0,58 %	2.304	DAGS-takst 2017

Samlet set finder ansøger en meget lille forskel i omkostningerne til relateret til bivirkninger.

Omkostninger til indlæggelse

Omkostninger til indlæggelse på hospitalet er estimeret for både PFS-stadiet og PPS-stadiet. Ansøger har fundet sandsynligheden for indlæggelse, længden på indlæggelse og de tilhørende enhedsomkostninger. Sandsynlighed for indlæggelse og længden af indlæggelsen er fundet fra MONARCH 2 og MONARCH 3 studiet. Ansøger har antaget at der ikke er forskelle i sandsynligheden for indlæggelse og i længden af indlæggelsen.

Amgros' vurdering

Lægemiddelomkostninger

Doseringen af lægemidlerne er i tråd med lægemidlernes SPC'er og de korrekte priser er anvendt. Ansøger har ikke medtaget alle pakningsstørrelser og styrker for palbociclib (Ibrance) i deres analyse. Amgros har tilføjet disse og konstateret at AIP-prisen er den samme for palbociclib (Ibrance) uanset pakningsstørrelse og styrke.

Ansøger har ikke inkluderet dosisjustering i nogen af modellerne. Data fra studierne (MONALEESA-2, PALOMA 3 MONARCH 2 og MONARCH 3) viser dog at der var behov for dosisjustering for en betydelig andel af patienterne. Dette har betydning for resultatet på AIP-niveau eftersom ribociclib (Kisqali) har forskellig pris på deres pakningsstørrelser, mens palbociclib (Ibrance) og abemaciclib (Verzenios) har ens pakningspriser.

Amgros accepterer ansøgers tilgang, men ændringer i analyserne som følge af dosisjustering undersøges i Amgros' følsomhedsanalyse.

Øvrige omkostninger

Amgros vurderer, at ansøgers antagelser om øvrige omkostninger virker rimelige.

2.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet en-vejs følsomhedsanalyser for diverse parametre. Ændringerne er bl.a.

- Diskonteringsrenten ændres til hhv. 0 og 8 %
- Ekstrapolering af behandlingens længde udføres på baggrund af andre fordelinger
- Sandsynlighed for indlæggelse

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at følsomhedsanalyserne er relevante, men baseret på usikre estimater.

3 RESULTATER

3.1 Ansøgers hovedanalyse

Ansøgers hovedanalyse 1 resulterer i en gennemsnitlig meromkostning på ca. 11.000 DKK per patient for abemaciclib (Verzenios)+LET sammenlignet med ribociclib (Kisqali)+LET. I analyse 2 finder ansøger en gennemsnitlig besparelse på ca. 212.000 DKK per patient for abemaciclib (Verzenios)+FUL sammenlignet med palbociclib (Ibrance)+FUL.

Resultaterne fra ansøgers hovedanalyser præsenteres herunder i tabel 5 og tabel 6.

Tabel 5 Resultat af ansøgers hovedanalyse for ABE+LET (1. linje), gns. omkostninger per patient, DKK, diskonterede tal, AIP

	ABE + LET	RIB + LET	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	882.577	873.210	9.367
Monitoreringsomkostninger	75.372	74.897	475
BSC	2.828	2.810	18
Bivirkninger	393	788	-396
Hospitalsomkostninger	55.163	54.816	348
Omkostninger, palliativ behandling	3.562	2.505	1.057
Totale omkostninger	1.019.895	1.009.026	10.869

Tabel 6 Resultat af ansøgers hovedanalyse for ABE+FU (2. linje), gns. omkostninger per patient, DKK, diskonterede tal, AIP

	ABE + FUL	PAL + FUL	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	669.524	846.214	-176.690
Administrationsomkostninger	6.434	8.115	-1.648
Monitoreringsomkostninger	94.112	113.803	-19.692
BSC	16.366	19.598	-3.232
Bivirkninger	407	622	-215
Hospitalsomkostninger	52.615 DKK	63.623 DKK	-11.009
Omkostninger, palliativ behandling	66.283	66.296	-13
Totale omkostninger	905.740	1.118.272	-212.532

3.1.1 Ansøgers følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet følsomhedsanalyser, der belyser betydningen af ændring i antagelser omkring diskonteringsrente, ekstrapolering af behandlingens længde og sandsynlighed for indlæggelse. Resultat af ansøgers følsomhedsanalyser viser, at resultatet er følsomt over for ændringer i behandlingens længde.

3.2 Amgros' hovedanalyse

3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse

Baseret på Amgros' kritiske vurdering af den tilsendte model, har Amgros udarbejdet sin egen hovedanalyse. Forudsætningerne er som i ansøgers analyse bortset fra følgende:

- Den gennemsnitlige behandlingens længde fastsættes til at være ens for abemaciclib (Verzenios) i kombination med letrozol og ribociclib (Kisqali) i kombination med letrozol.
- Den gennemsnitlige behandlingens længde fastsættes til at være ens for abemaciclib (Verzenios) i kombination med fulvestrant og palbociclib (Ibrance) i kombination med fulvestrant.

Når behandlingens længderne sættes lige lange er omkostningerne mellem lægemidlerne stort set identisk.

Amgros noterer sig at ribociclib (Kisqali) på AIP-niveau har forskellig pris på pakningsstørrelser. Derfor vil ribociclib have en prismæssig fordel i de tilfælde hvor der dosisjusteres.

Resultaterne fra Amgros' hovedanalyse præsenteres i tabel 7.

Tabel 7 Resultat af Amgros' hovedanalyse for ABE+LET (1.linje), gns. omkostninger per patient, DKK, diskonterede tal, AIP

	ABE + LET	RIB + LET	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	873.210	873.210	0
Monitoreringsomkostninger	74.897	74.897	0
BSC	2.810	2.810	0
Bivirkninger	393	788	-396
Hospitalsomkostninger	54.816	54.816	0
Omkostninger, palliativ behandling	2.505	2.505	0
Totale omkostninger	1.008.631	1.009.026	-396

Tabel 8 Resultat af Amgros' hovedanalyse for ABE+FUL (2.linje), gns. omkostninger per patient, DKK, diskonterede tal, AIP

	ABE + FUL	PAL + FUL	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	669.524	669.524	0
Administrationsomkostninger	6.434	6.434	0
Monitoreringsomkostninger	94.112	94.112	0
BSC	16.366	16.366	0
Bivirkninger	407	622	-215
Hospitalsomkostninger	52.615	52.615	0
Omkostninger, palliativ behandling	66.283	66.283	0
Totale omkostninger	905.740	905.955	-215

3.2.2 Amgros' følsomhedsanalyser

Amgros har udarbejdet en følsomhedsanalyse, der belyser betydningen af dosisjustering på AIP.

Eftersom det har betydning for resultatet, hvor stor en andel af patienterne der får dosisjustering, har Amgros undersøgt betydningen af denne parameter. Amgros har udarbejdet en følsomhedsanalyse, hvor andelen af patienter der kræver dosisreduktion antages at være hhv. 30 % og 50 %.

Følsomhedsanalysen viser at dosisreduktion kun har betydning for omkostningerne på ribociclib (Kisqali), da lægemidlet på AIP-niveau har forskellig pris på pakningsstørrelser. Dette er ikke tilfældet for abemaciclib (Verzenio) eller palbociclib (Ibrance) på AIP-niveau. Amgros har illustreret resultaterne i tabel 9.

Tabel 9 Resultat af Amgros' følsomhedsanalyser, DKK, diskonterede tal

	ABE + LET	RIB + LET	Meromkostninger ved behandling med ABE+LET
Hovedanalyse	1.008.631	1.009.026	-396
Dosisreduktion 50 %	1.008.631	868.381	140.000
Dosisreduktion 30 %	1.008.631	924.639	84.000

Som det fremgår af tabel af tabel 9, så har det stor betydning for resultatet, hvorvidt patienter får dosisjustering, samt hvor stor en andel af patienterne der får dosisjustering. Hvis ingen patienter modtager dosisjustering, er lægemiddelomkostningerne for ribociclib (Kisqali), palbociclib (Ibrance) og abemaciclib (Verzenio) ens på AIP-niveau. Dette skyldes, at lægemidlerne har samme pakningspris for startdosen på AIP-niveau. Ribociclib (Kisqali) er på AIP-niveau forbundet med besparelser per patient sammenlignet med abemaciclib (Verzenio), hvis patienter får dosisjustering, og besparelsen stiger jo højere andelen af patienter der modtager dosisjustering er.

4 BUDGETKONSEKVENSER

Budgetkonsekvenserne per år er baseret på antagelsen om, at lægemidlet vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

- A. Lægemidlet bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- B. Lægemidlet bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

4.1 Ansøgers estimater

4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Ansøger har taget udgangspunkt i estimatet fra protokollen, hvor der estimeres, at 250-300 patienter årligt er kandidater til behandling i 1. linje og hvor 75-100 patienter årligt er kandidater til behandling i 2. linje.

Ansøger antager, at markedsandelen for abemaciclib (Verzenios) ved anbefaling som standardbehandling vil være ca. 15 % i år 1 og ca. 50 % i efterfølgende år. Ansøger antager 0 % markedsandel uden anbefaling som standardbehandling. Ansøger har desuden inkluderet markedsandele for behandling med hhv. letrozol og fulvestrant alene.

Tabel 10 Ansøgers estimat af antal nye patienter per år i 1. linje behandling

	Anbefales som standardbehandling					Anbefales IKKE som standardbehandling				
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Abemaciclib + Letrozol	45	150	150	150	150	0	0	0	0	0
Letrozol	6	3	3	3	3	6	3	3	3	3
Ribociclib + letrozol	249	147	147	147	147	294	297	297	297	297

Tabel 11 Ansøgers estimat af antal nye patienter per år i 2. linje behandling

	Anbefales som standardbehandling					Anbefales IKKE som standardbehandling				
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Abemaciclib + fulvestrant	15	50	50	50	50	0	0	0	0	0
Fulvestrant	26	15	15	15	15	30	30	30	30	30
Palbociclib + fulvestrant	60	35	35	35	35	70	70	70	70	70

Amgros' vurdering af estimeret patientantal

Ansøger har anvendt medicinrådets estimat over forventede antal af patienter i deres analyse. Ansøger har dog ikke argumenteret fyldestgørende for antagelsen bag de forventede markedsandele for henholdsvis 1. og 2. linjebehandling.

Amgros vurderer, at markedsandelen i høj grad kommer til at afhænge af lægemiddelpriserne fremadrettet. Amgros vurderer derfor, at budgetkonsekvenserne, som et resultat af dette, er meget usikre.

Amgros accepterer ansøgers estimat af patientantal, men finder markedsandelene usikre.

4.1.2 Ansøgers estimat af budgetkonsekvenser

Med ansøgers antagelser estimeres, at anvendelse af abemaciclib (Verzenios)+LET i 1. linjebehandling vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. 6 mio. DKK per år. Behandling med abemaciclib (Verzenios)+FUL i 2. linjebehandling forventes at resultere i budgetkonsekvenser på ca. 2 mio. DKK per år.

Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af tabel 12 og tabel 13.

Tabel 12 Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser i 1. linje, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	330	334	334	334	334
Anbefales ikke	328	328	328	328	328
Totale budgetkonsekvenser	2	6	6	6	6

Tabel 13 Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser i 2. linje, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	93	94	94	94	94
Anbefales ikke	92	92	92	92	92
Totale budgetkonsekvenser	1	2	2	2	2

4.2 Amgros' estimat af budgetkonsekvenser

Amgros har korrigeret følgende estimater i forhold til ansøgers analyse:

- Omkostningerne fra Amgros' hovedanalyse anvendes
- Markedsandelene korrigeres så det ikke antages, at der behandles med letrozol og fulvestrant alene.

Med Amgros' antagelser estimeres, at abemaciclib (Verzenios)+LET til 1. linjebehandling vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. 0 DKK per år. For abemaciclib (Verzenios)+FUL til 2. linjebehandling vurderes budgetkonsekvenserne at ligge på ca. 0 DKK per år. Budgetkonsekvenserne er meget usikre.

Amgros' estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af tabel 14 og tabel 15.

Tabel 14 Amgros' hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser for 1. linje behandling, MIO. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	336	336	336	336	336
Anbefales ikke	336	336	336	336	336
Totale budgetkonsekvenser	0	0	0	0	0

Tabel 15 Amgros' hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser for 2. linje behandling, MIO. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	97	97	97	97	97
Anbefales ikke	97	97	97	97	97
Totale budgetkonsekvenser	0	0	0	0	0

5 DISKUSSION

Amgros kan konkludere, at behandling med abemaciclib (Verzenios) sammenlignet med komparator i de to behandlingslinjer er forbundet med ingen meromkostninger.

Hvis behandlingen dosisjusteres, er behandling med abemaciclib (Verzenios)+LET forbundet med meromkostninger per patient sammenlignet med ribociclib (Kisqali)+LET.

En begrænsning ved analyserne er, at data ikke tillader direkte sammenligning af bivirkningsprofilerne mellem behandlingerne, og således ikke af omkostningerne til bivirkninger. Omkostningerne til bivirkninger udgør dog en meget lille andel af de samlede omkostninger.

6 REFERENCER

1. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Hansen HL, Hertzum-Larsen R, Johannesen TB, Kejs AMT, Khan S, Ólafsdóttir E, Petersen T, Schmidt LKH VA and SH. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries, Version 7.3. 2016 Association of the Nordic Cancer Registries. Danish Cancer Society.
2. 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 Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. 2017;28(1):16–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28177437>
3. Medicinrådet. Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af abemaciclib til lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft. :1–15.
4. DBCG. Danish Breast Cancer Cooperative Group. p. Kapitel 18. 2016.
5. EMA. Abemaciclib (Verzenios) SPC.
6. George W, Sledge J, Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2– Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *Journal of Clinical Oncology*
7. Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2017;35(32):3638-46
8. Updated results from MONALEESA-2, a phase 3 trial of first-line ribociclib + letrozole in hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2-), advanced breast cancer (ABC). ASCO; 2017.
9. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* 2016;17(4):425-39

Eli Lilly Danmark A/S
Lyskær 3E, 2. tv
DK-2730 Herlev
Tlf. (+45) 4526 6000
Fax (+45) 4526 6001
CVR-nr. 51 61 98 11

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

Herlev, 7. februar 2019

Vedr. vurdering af Verzenios (abemaciclib)

Nedenstående er ligeledes sendt pr. mail 30. januar 2019.

Vi har læst udkastet til Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for abemaciclib til behandling af lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft.

Fagudvalget har ved vurderingen bemærket at bivirkningsprofilerne for abemaciclib, ribociclib og palbociclib adskiller sig væsentligt fra hinanden.

Fagudvalget anfører at dette understøtter, at man skal kunne skifte eller vælge mellem behandlinger afhængigt af bivirkningsprofiler og følgesygdomme, hvilket vi er enige i.

Vi mener at det på samme vis understøtter, at der vælges behandling og ved behov skiftes mellem behandlingerne ud fra sygdomsforløb, aktuelt symptoms billede og oplevede bivirkninger, og forslår at dette inkluderes i teksten.

Derudover har vi ingen kommentarer.

Med venlig hilsen



Birgitte Strøyer
Senior Market Access Manager
+45 2080 5868
stroeyer_birgitte@lilly.com

Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for abemaciclib til behandling af lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft

Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at abemaciclib i kombination med aromatasehæmmer til førstelinjebehandling af lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft giver **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med ribociclib i kombination med aromatasehæmmer. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

Medicinrådet vurderer, at abemaciclib i kombination med fulvestrant til andenlinjebehandling af lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft giver **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med palbociclib i kombination med fulvestrant. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

Handelsnavn	Verzenios
Generisk navn	Abemaciclib
Firma	Eli Lilly
ATC-kode	L01XE50
Virkningsmekanisme	En selektiv CDK4/6-hæmmer. Abemaciclib forhindrer fosforylering af retinoblastomproteinet, hvilket blokerer cellecyklusprogression fra celledelingens G1- til S-fase og dermed hæmmer tumorvæksten.
Administration/dosis	Peroral tablet, 150 mg, 2 tabletter dagligt.
EMA-indikation	Verzenios er indiceret til behandling af kvinder med lokalt fremskreden eller metastatisk hormonreceptor (HR)-positiv, human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (HER2)-negativ brystcancer i kombination med en aromatasehæmmer eller fulvestrant som indledende endokrinbaseret behandling, eller hos kvinder der har fået forudgående endokrin behandling. Hos præ- eller perimenopausale kvinder bør den endokrine behandling kombineres med en luteiniserende hormonfrigivende hormonagonist (LHRH-agonist).
Godkendelsesdato	30. januar 2019
Offentliggørelsesdato	30. januar 2019
Dokumentnummer	39549
Versionsnummer	1.0

Definition af klinisk merværdi:

Medicinrådet kategoriserer lægemidlets kliniske merværdi i en af følgende kategorier:

Kategori 1. Stor merværdi: Vedvarende og stor forbedring i effektforhold der ikke tidligere er opnået med et relevant behandlingsalternativ. Eksempler herpå er sygdomsremission, markant stigning i overlevelsestid, langvarigt fravær af alvorlige sygdomssymptomer eller udtalt fravær af alvorlige bivirkninger.

Kategori 2. Vigtig merværdi: Markant forbedring, eksempelvis lindring af sygdomstilstand, moderat stigning i overlevelsestid, lindring af alvorlige symptomer, fravær af alvorlige bivirkninger og væsentligt fravær af andre bivirkninger.

Kategori 3. Lille merværdi: Moderat forbedring, f.eks. reduktion i ikkealvorlige sygdomssymptomer eller fravær af bivirkninger.

Kategori 4. Ingen merværdi: Ingen merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 5. Negativ merværdi: Negativ merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 6. Ikkedokumenterbar merværdi: Ikkedokumenterbar merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger. Effektforskellen kan ikke kvantificeres ud fra det videnskabelige datagrundlag.

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 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.

Forkortelser

AE:	Uønsket hændelse (<i>adverse event</i>)
AI:	Aromatasehæmmer (<i>aromatase inhibitor</i>)
AR:	Bivirkning (<i>adverse reaction</i>)
ARR:	Absolut risikoreduktion
CDK:	<i>Cyclin-dependent kinase</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EORTC-	
QTQ-C30:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
ER:	Østrogenreceptor (<i>estrogen receptor</i>)
HER2:	Human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (<i>human epidermal growth factor receptor 2</i>)
HR:	Hazard ratio
HR:	Hormonreceptor (<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>)
RECIST:	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>
RR:	Relativ risiko
SMD:	<i>Standardized mean difference</i>
VTE:	Venøs tromboemboli

Indhold

1	Formål.....	5
2	Baggrund	5
3	Metode.....	6
4	Litteratursøgning	7
5	Databehandling.....	8
6	Klinisk merværdi	10
6.1	Konklusion klinisk spørgsmål 1	10
6.1.1	Gennemgang af studier.....	10
6.1.2	Resultater og vurdering	12
6.1.3	Evidensens kvalitet.....	19
6.1.4	Konklusion for klinisk spørgsmål 1.....	20
6.2	Konklusion klinisk spørgsmål 2	20
6.2.1	Gennemgang af studier.....	20
6.2.2	Resultater og vurdering	23
6.2.3	Evidensens kvalitet.....	28
6.2.4	Konklusion for klinisk spørgsmål 2.....	29
7	Andre overvejelser.....	29
8	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	30
9	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau.....	30
10	Relation til eksisterende behandlingsvejledning	30
11	Referencer.....	31
12	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	34
13	Bilag 1: GRADE-evidensprofiler	35
13.1	Cochrane Risk of Bias	35
13.2	GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af abemaciclib ..	38

1 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af abemaciclib til lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft er at vurdere den kliniske merværdi i forhold til et eller flere lægemidler til samme patientgruppe (komparatorer).

Med udgangspunkt i den kliniske merværdi og en omkostningsanalyse udarbejdet af Amgros vurderer Medicinrådet, om abemaciclib anbefales som mulig standardbehandling.

2 Baggrund

Brystkræft

Brystkræft er den hyppigste kræftform hos kvinder verden over med en årlig incidens på omkring 100 pr. 100.000 med den største forekomst hos kvinder over 50 år [1]. I Danmark diagnosticeres omkring 4.700 nye tilfælde årligt og 5-års overlevelsen er omkring 86 % [2]. I dag lever omkring 64.000 kvinder i Danmark med diagnosen brystkræft [3].

Brystkræft kan opdeles i 4 biologiske subtyper afhængig af østrogenreceptor (ER) og HER2-status. Omkring 70 % af brystkræfttilfælde er ER+/HER2-, karakteriseret ved ER-positivitet og HER2-negativitet [4]. Omkring 20 % af patienterne, som initialt diagnosticeres med tidlig brystkræft, vil senere få tilbagefald, enten lokalt eller til andre organer (fjernmetastaser). Hvis der er fjernmetastaser, er helbredelse meget sjældent mulig. Medianoverlevelsen er omkring 2-3 år, og 25 % opnår 5-årsoverlevelse [5]. Baseret på ovenstående procenter er den estimerede incidens for lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft i Danmark omkring 650 patienter årligt med en prævalens på omkring 1.600 patienter.

Nuværende behandling

Formålet med behandlingen af fremskreden brystkræft er primært at lindre symptomer associeret med sygdommen, forsinke progression, bevare og forbedre patientens livskvalitet og muligvis forlænge livet [5,6].

Behandlingsalgoritmen for patienter med lokalt fremskreden eller metastaserende ER+/HER2- brystkræft er følgende:

Førstelingebehandling: CDK4/6-hæmmer i kombination med aromatasehæmmer:

I Danmark tilbydes postmenopausale patienter med metastatisk ER+/HER2- brystkræft (uden visceral crisis) endokrin behandling i form af en aromatasehæmmer (AI) i kombination med en CDK4/6-hæmmer, både i tilfælde af primær dissemineret sygdom og til patienter der recidiverer > 12 måneder fra tidligere endt adjuverende endokrin behandling. Herudover behandles patienter med lokalt fremskreden ER+/HER2- brystkræft i visse tilfælde med AI i kombination med en CDK4/6-hæmmer. Nydiagnosticerede patienter med metastatisk/lokalt fremskreden ER+/HER2- brystkræft opstartes med AI i kombination med CDK4/6-hæmmeren ribociclib, som blev godkendt som mulig standardbehandling af Medicinrådet i april 2018 [7]. Patienter, der fortsat er præmenopausale, tilbydes ovariel suppression, f.eks. med luteinizing hormone releasing-hormone (LHRH)-agonist kombineret med en AI og en CDK4/6-hæmmer. Ifølge fagudvalget er omkring 250-300 patienter årligt kandidater til behandling med en CDK4/6-hæmmer i kombination med AI.

Andenlinjebehandling: CDK4/6-hæmmer i kombination med fulvestrant:

Patienter med metastatisk eller lokalt fremskreden ER+/HER2- brystkræft, der progredierer under endokrin behandling med en AI, eller patienter der recidiverer ≤ 12 måneder fra endt adjuverende endokrin behandling med en AI, tilbydes fulvestrant i kombination med CDK4/6-hæmmeren palbociclib, hvis patienten ikke tidligere er behandlet med en CDK4/6-hæmmer. Ifølge fagudvalget er omkring 75-100 patienter årligt kandidater til andenlinjebehandling med en CDK4/6-hæmmer.

Anvendelse af det nye lægemiddel

Abemaciclib hæmmer cyclin-dependent kinase (CDK) 4 og 6 og dermed fosforylering af retinoblastoma-proteinet, hvilket blokerer cellevækst og forhindrer celledelingen. CDK4/6 er tit overaktive i brystkræft, hvilket resulterer i en ukontrolleret cellevækst samt medvirker til udviklingen af endokrinresistens. Abemaciclib forhindrer specifikt cellevækst ved at stoppe cellerne i G1-fasen i cellevækstcyklus. Abemaciclib adskiller sig strukturelt fra de to andre CDK4/6-hæmmere, palbociclib og ribociclib, idet abemaciclib har højere selektivitet for CDK4 end CDK6 [8].

Abemaciclib gives i tablettform, 300 mg dagligt kontinuerligt (150 mg tabletter, 2 tabletter dagligt), og har følgende indikation:

- I kombination med en AI (typisk letrozol) til nydiagnosticerede patienter, jf. afsnit 2.1, *CDK4/6-hæmmer i kombination med AI*. Letrozol gives som 2,5 mg tablet, 1 tablet dagligt.
- I kombination med fulvestrant til patienter, der udvikler endokrinresistens, jf. afsnit 2.1, *CDK4/6-hæmmer i kombination med fulvestrant*. 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).

3 Metode

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

Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. protokol version 1.1, som blev godkendt i Medicinrådet den 5. oktober 2018.

Ansøger har i overensstemmelse med protokollen indsendt en endelig ansøgning den 22. november 2018, herunder også en omkostningsanalyse. Ansøgningen indeholder data fra en indirekte sammenligning af:

- *Klinisk spørgsmål 1:* abemaciclib i kombination med aromatasehæmmer (letrozol/anastrozol) sammenlignet med ribociclib i kombination med aromatasehæmmer (letrozol) som førstelinjebehandling af lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft.
- *Klinisk spørgsmål 2:* abemaciclib i kombination med fulvestrant sammenlignet med palbociclib i kombination med fulvestrant som andenlinjebehandling af lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft.

4 Litteratursøgning

Ansøger har i overensstemmelse med protokollen foretaget en systematisk litteratursøgning efter kliniske studier på abemaciclib i kombination med letrozol eller fulvestrant og relevante komparatorer. Ansøgers PRISMA-diagram og litteraturgennemgang fremgår af ansøgningen. Søgningen resulterede i identifikation af tretten publikationer fra fire randomiserede dobbeltblindede kliniske studier (RCT), som opfyldte Medicinrådets præspecificerede kriterier. Disse er oplistet nedenfor:

Abemaciclib i kombination med letrozol/anastrozol:

- **MONARCH 3-studiet:** Goetz MP et al. MONARCH 3: Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2017. 35: 3638–3646 [9].

Abemaciclib i kombination med fulvestrant:

- **MONARCH 2-studiet:** Sledge GW et al. MONARCH 2: Abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2– advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2017. 35: 2875–2884 [10].

Ribociclib i kombination med letrozol:

- **MONALEESA-2-studiet:** Hortobagyi, G.N. et al., Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016. 375(18):1738-1748 [11].
- **Opdaterede data fra MONALEESA-2-studiet:** 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* 2018. 29(7):1541-1547 [12].
- **Subgruppedata på nydiagnosticerede patienter fra MONALEESA-2-studiet:** O’Shaughnessy J. et al. Ribociclib plus letrozole versus letrozole alone in patients with de novo HR+, HER2-advanced breast cancer in the randomized MONALEESA 2 trial. *Breast Cancer Res Treat* 2018. 168:127-134 [13].
- **Livskvalitetsdata fra MONALEESA-2-studiet:** Verma S et al. Health related quality of life of postmenopausal women with hormone receptor positive, human epidermal growth factor receptor 2 negative advanced breast cancer treated with ribociclib+letrozole: results from MONALEESA 2. *Breast Cancer Res Treat* 2018. 170(3):535-545 [14].
- **Tumorrespons data fra MONALEESA-2-studiet:** Janni W et al. First-line ribociclib plus letrozole in postmenopausal women with HR+, HER2- advanced breast cancer: Tumor response and pain reduction in the phase 3 MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res Treat* 2018. 169(3):469-479 [15].

Palbociclib i kombination med fulvestrant:

- **PALOMA-3-studiet:** Cristofanilli M, Turner NC et al., Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016. 17:425-39 [16].
- **PALOMA-3-studiet:** Turner NC et al. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015. 373(3):209-219 [17].
- **Subgruppedata på præmenopausale kvinder fra PALOMA-3-studiet:** Loibl S et al. Palbociclib Combined with Fulvestrant in Premenopausal Women with Advanced Breast Cancer and Prior Progression on Endocrine Therapy: PALOMA-3 Results. *Oncologist* 2017. 22(9):1028-1038 [18].

- **Livskvalitetsdata fra PALOMA-3-studiet:** 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.* 2016. 27(6):1047-1054 [19].
- **Opdateret sikkerhedsanalyse fra PALOMA-3-studiet:** 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* 2016. 21(10):1165-1175 [20].
- **Opdaterede overlevelsedata fra PALOMA-3-studiet:** Turner NC et al., Overall survival with palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 379(20):1926-1936 [21].

De ovennævnte primærstudier samt European Product Assessment Report (EPAR) og produktresumé for abemaciclib [22,23], ribociclib [24,25] og palbociclib [26,27] udgør dermed datagrundlaget for de kvantitative analyser, der benyttes til besvarelsen af de to kliniske spørgsmål.

Fra evidens til kategori. Medicinrådet vurderer den kliniske merværdi 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 af klinisk merværdi vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest og de mindre vigtige indgår ikke.

Den kliniske merværdi kategoriseres først enkeltvis pr. effektmål, hvorefter der foretages en vurdering af den samlede kategori for lægemidlet på tværs af effektmålene. Kategoriseringen pr. effektmål foretages på baggrund af absolutte og relative værdier for det enkelte effektmål. Den relative effekt beskrives med et estimat og et konfidensinterval, der sammenholdes med generiske væsentlighedskriterier. Den absolutte effekt sammenholdes med den i protokollen beskrevne ”mindste klinisk relevante forskel”. Den endelige kategorisering af lægemidlets kliniske merværdi er en delvis kvalitativ proces, hvor der foretages en vurdering af det samlede datagrundlag på tværs af effektmålene.

Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og udtrykker tiltroen til evidensgrundlaget for de enkelte effekttørrelser 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.

5 Databehandling

Klinisk spørgsmål 1

Til besvarelse af klinisk spørgsmål 1 har ansøger udført en indirekte sammenligning af abemaciclib og ribociclib. Data stammer fra MONARCH 3-studiet (abemaciclib) og MONALEESA-2-studiet (ribociclib). I den indirekte sammenligning er den relative og absolutte forskel mellem abemaciclib og ribociclib estimeret ved brug af Buchers metode.

Klinisk spørgsmål 2

Ligesom ved klinisk spørgsmål 1 har ansøger udført en indirekte sammenligning af abemaciclib og palbociclib ved brug af Buchers metode til besvarelse af klinisk spørgsmål 2. Data stammer fra MONARCH 2-studiet (abemaciclib) og PALOMA-3-studiet (palbociclib).

Bemærkninger til de indsendte analyser

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af ansøger, hverken ved klinisk spørgsmål 1 eller 2. Medicinrådets sekretariat har dog suppleret med yderligere beregninger på den absolutte effektforskel for median PFS, da disse ikke blev lavet af ansøger.

Ansøger har gennemført separate indirekte analyser for henholdsvis den relative og absolutte forskel. Analyserne er baseret på antagelsen om henholdsvis en multiplikativ og en additiv effekt. De forskellige antagelser i de to analyser er med til at forklare, hvorfor de absolutte og relative forskelle for effektmålet *bivirkninger* peger i hver sin retning.

Fagudvalget og Medicinrådets sekretariat vurderer, at vurderingen kan basere sig på de indsendte analyser med følgende bemærkninger:

- Den formelle OS interim analyse har endnu ikke fundet sted for de relevante studier (MONARCH 2, MONARCH 3 og MONALEESA-2), og der foreligger ingen publicerede data vedrørende median OS. De umodne OS-data afspejles i fagudvalgets vurdering af effektmålet i de to kliniske spørgsmål.
- Ansøger har ikke indsendt data på *median samlet overlevelse (OS)* eller *OS-rate ved 2 år* for sammenligningen mellem abemaciclib og ribociclib (klinisk spørgsmål 1).
- Ansøger har heller ikke indsendt data på *median samlet overlevelse (OS)* eller *OS-rate ved 2 år* for abemaciclib eller for *OS-rate ved 2 år* for palbociclib (klinisk spørgsmål 2). Der foreligger data på *median OS* for palbociclib fra PALOMA-3-studiet.
- Ansøger har ikke indsendt absolutte forskelle for *median PFS* ved begge kliniske spørgsmål. Disse er blevet beregnet af Medicinrådets sekretariatet således:
 - Klinisk spørgsmål 1: den absolutte effektforskel mellem ribociclib og placebo fra MONALEESA-2-studiet er blevet trukket fra den absolutte effektforskel mellem abemaciclib og placebo fra MONARCH 3-studiet. Effektforskellen baserer sig på studierne nyeste opgjorte data på median PFS. Det er ikke muligt at udregne et konfidensinterval.
 - Klinisk spørgsmål 2: den absolutte effektforskel mellem palbociclib og placebo fra PALOMA-3-studiet er blevet trukket fra den absolutte effektforskel mellem abemaciclib og placebo fra MONARCH 2-studiet. Effektforskellen baserer sig på studierne nyeste opgjorte data på median PFS. Det er ikke muligt at udregne et konfidensinterval.

Den absolutte forskel på øvrige effektmål er blevet beregnet af ansøger efter samme metode. I disse tilfælde er konfidensintervallet på den absolutte forskel beregnet efter Buchers metode.

- For effektmålet *andel af patienter, som oplever en eller flere grad 3-4-bivirkninger*, har ansøger til besvarelsen af klinisk spørgsmål 2 indsendt data for abemaciclib fra MONARCH 2 og for palbociclib fra PALOMA-3 i form af uønskede hændelser (adverse events (AE)), som dækker over både de protokoldefinerede bivirkninger (adverse reactions (AR)) og øvrige hændelser opstået under behandlingen. Fagudvalget vurderer, at dette ikke vil påvirke vurderingen af effekttestimatet, da fagudvalget forventer, at de øvrige hændelser, der ikke er relateret til behandlingen, vil fordele sig ligeligt i studiearmene.
- Ansøger har ikke indsendt data for effektmålet *responsrate – andel af patienter, der responderer efter 8-12 uger*, da det ikke var et præspecificeret effektmål i de inkluderede studier. Ansøger har valgt at opgøre effektmålet som overordnet responsrate (overall responsrate (ORR)), som defineres som andel patienter, som viser tumorreduktion af en foruddefineret størrelse iht. RECIST 1.1 (enten partiel eller komplet respons) igennem studiets opfølgningsperiode. Da ansøger har indsendt data, som afviger betydeligt fra det efterspurgt i protokollen, finder fagudvalget, at effektmålet ikke skal indgå i den samlede vurdering af abemaciclib.

- Ansøger har ikke indsendt kvantitative data for effektmålet ”livskvalitet” men gennemgået de tilgængelige data fra studierne narrativt.

6 Klinisk merværdi

6.1 Konklusion klinisk spørgsmål 1

Hvilken klinisk merværdi tilbyder abemaciclib i kombination med aromatasehæmmer sammenlignet med ribociclib i kombination med aromatasehæmmer som førstelinjebehandling til kvinder med ER+/HER2-lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft?

Fagudvalget vurderer, at abemaciclib i kombination med aromatasehæmmer som førstelinjebehandling til patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft giver **ingen klinisk merværdi** (meget lav evidens kvalitet) sammenlignet med ribociclib i kombination med aromatasehæmmer.

6.1.1 Gennemgang af studier

Karakteristika

I sammenligningen af abemaciclib med ribociclib indgår de to identificerede studier MONARCH 3 [9] og MONALEESA-2 [11–15].

MONARCH 3-studiet [9,22]

Dette studie er et randomiseret, dobbeltblindet placebokontrolleret fase 3-studie. Det var et multicenterstudie (158 onkologiske centre) med inklusion fra 22 lande. I alt blev 493 patienter randomiseret i en ratio på 2:1 til at modtage abemaciclib (300 mg dagligt) + letrozol (2,5 mg dagligt)/anastrozol (1 mg dagligt) eller placebo + letrozol/anastrozol. Patienterne fortsatte behandlingen indtil sygdomsprogression, forekomst af uacceptabel toksicitet, dødsfald eller tilbagekaldelse af patientsamtykke. Randomiserede patienter var postmenopausale med ER+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft, der ikke havde modtaget systemisk behandling af deres fremskredne sygdom. Patienterne blev stratificeret efter lokalisering af metastase (visceral, kun knogle eller andet) og tidligere neoadjuverende eller adjuverende behandling (AI, ingen endokrin behandling eller andet). Studiets primære endepunkt var progressionsfri overlevelse (PFS), defineret som progression i henhold til RECIST v1.1 eller død, vurderet af investigator. Sekundære endepunkter af relevans var overordnet responsrate (overall response rate (ORR)), samlet overlevelse (overall survival (OS)), sikkerhed og tolerabilitet samt livskvalitet (EORTC QLQ-C30/BR23 og EQ-5D-5L). Median opfølgningstid i det oprindelige publicerede studie er på 17,8 måneder [9]. I abemaciclibs EPAR [22] er der desuden opgjort data på PFS, OS og sikkerhed efter yderligere 9 måneders opfølgning med median opfølgningstid på 26 måneder. Alle effektanalyser blev udført på ITT-populationen. Sikkerhedsanalyser blev udført på alle patienter, der som minimum modtog én dosis studiemedicin.

MONALEESA-2-studiet [11,24]

Dette studie er et randomiseret, dobbeltblindet placebokontrolleret fase 3-studie. Det var et multicenterstudie (223 onkologiske centre) med inklusion fra 29 lande. I alt blev 668 patienter randomiseret i en ratio på 1:1 til at modtage ribociclib (600 mg dagligt i 21 dage efterfulgt af 7 dages pause) + letrozol (2,5 mg dagligt) eller placebo + letrozol. Patienterne fortsatte behandlingen indtil sygdomsprogression, forekomst af uacceptabel toksicitet, dødsfald eller tilbagekaldelse af patientsamtykke. Randomiserede patienter var postmenopausale

med ER+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft, der ikke havde modtaget systemisk behandling af deres fremskredne sygdom. Patienterne blev stratificeret efter tilstedeværelse af lever- eller lungemetastaser. Studiets primære endepunkt var PFS, defineret som progression i henhold til RECIST v1.1 eller død, vurderet af investigator. Sekundære endepunkter af relevans var ORR, OS, sikkerhed og tolerabilitet samt livskvalitet (EORTC QLQ-C30/BR23 og EQ-5D-5L). Median opfølgningstid i det oprindelige publicerede studie er på 15,3 måneder [11]. Der er senere opfølgingsdata på sikkerhed (median opfølgningstid på 20,1 måneder) samt OS og PFS (median opfølgningstid på 26,4 måneder). Disse data fremgår i EPARen [24]. Alle effektanalyser blev udført på ITT-populationen. Sikkerhedsanalyser blev udført på alle patienter, der som minimum modtog en dosis studiemedicin, og som minimum havde en sikkerhedsevaluering efter baseline.

Population

Der var ikke nogen relevante forskelle i baselinekarakteristika mellem placebo- og interventionsarmen i de to studier. I tabel 1 fremgår de relevante baselinekarakteristika for interventionsarmen i de to studier.

Tabel 1. Baselinekarakteristika for interventionsarmen i MONARCH 3- og MONALEESA-2-studierne

Baseline karakteristika	MONARCH 3 (abemaciclib + letrozol/anastrozole, n = 328)	MONALEESA-2 (ribociclib + letrozol, n = 334)
Median alder (år)	63 (38-87)	62 (23-91)
Race – antal (%)		
Kaukasiske	186 (56,7)	269 (80,5)
Asiatiske	103 (31,4)	28 (8,4)
Afrikanske	NA	10 (3,0)
Andet	11 (3,4)	27 (8,1)
ECOG performance status – antal (%)		
0	192 (58,5)	205 (61,4)
1	136 (41,5)	129 (38,6)
Sygdomsstadie – antal (%)		
I	NA	Ingen
II	NA	Ingen
III	NA	1 (0,3)
IV	NA	333 (99,7)
Sygdomsfrit interval – antal (%)		
Nydiagnosticeret	135 (41,2)	114 (34,1)
≤ 12 måneder	NA	4 (1,2)
> 12 måneder til ≤ 24 måneder	NA	14 (4,2)
> 24 måneder	NA	202 (60,5)
Behandlingsfrit interval – antal (%)*		
< 36 måneder	42/150 (28)	NA
≥ 36 måneder	94/150 (62,7)	NA
Ukendt	14/150 (9,3)	NA
Tidligere behandling – antal (%)		
Neoadjuverende eller adjuverende kemoterapi	125 (38,1)	146 (43,7)
Endokrin behandling	150 (45,7)	175 (52,4)
AI	85 (25,9)	100 (29,9)§
Andre	65 (19,8)	148 (44,3)‡

Antal steder med metastaser – antal (%)		
0	NA	2 (0,6)
1	96 (29,3)	100 (29,9)
2	76 (23,2)	118 (35,3)
≥3	154 (47)	114 (34,1)
Metastase steder		
Bryst	NA	8 (2,4)
Kun knogle	70 (21,3)	69 (20,7)
Visceral	172 (52,4)	197 (59)
Lymfeknuder	NA	133 (39,8)
Andre	86 (26,2)	35 (10,5)
Målbar sygdom – antal (%)**		
Ja	267 (81,4)	256 (76,6)
Nej	61 (18,6)	78 (23,4)

*Kun opgjort for patienter, der tidligere har modtaget endokrin behandling

**Ifølge RECIST v1.1

§Anastrozol 14,1 %, letrozol 10,2 %, exemestan 5,7 %

‡Tamoxifen 41,9 %, goserelin 1,8 %, andre 0,6 %

Fagudvalget finder, at patientkarakteristika fra de to studier er sammenlignelige. Data skønnes at kunne overføres på en tilsvarende dansk patientpopulation. Fagudvalget bemærker:

- At andelen af patienter med asiatisk baggrund er højere i MONARCH 3-studiet sammenlignet med MONALEESA-2-studiet. Der er ikke statistisk signifikant forskel på behandlingsrespons mellem asiater og kaukasere i de enkelte studier, og fagudvalget vurderer derfor, at den etniske fordeling ikke får betydning for effektestimaterne i sammenligningen af abemaciclib og ribociclib. Forskellen i etnisk fordeling introducerer dog en usikkerhed i forhold til sammenligneligheden, hvilket påvirker vurderingen af evidensens kvalitet.
- At det ikke er muligt at sammenligne stadiefordelingen af patienter mellem studierne men understreger, at kun patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft, som ikke tidligere har modtaget behandling af deres fremskredne sygdom, blev randomiseret. Det svarer til populationen defineret i det kliniske spørgsmål. Fagudvalget vurderer, at denne manglende sammenligning ikke påvirker vurderingen eller tiltroen til effektestimaterne.
- I MONARCH 3 er der opgjort behandlingsfrit interval, men i MONALEESA-2 er der opgjort sygdomsfrit interval. Denne forskel gør, at studierne ikke kan sammenlignes, hvad angår denne parameter. Fagudvalget vurderer, at det mindsker tiltroen til evidensen.
- Der var små forskelle mellem inklusions- og eksklusionskriterierne i de to studier, som mindsker tiltroen til evidensen ved sammenligningen af studierne.

6.1.2 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor. Sammenligningen af abemaciclib med ribociclib foretages ved en formel indirekte sammenligning efter Buchers metode. Den samlede kliniske merværdi af abemaciclib baseres på længst mulige opfølgningstid.

Progressionsfri overlevelse (PFS)(kritisk)

PFS ønskes opgjort som median PFS i måneder. I analysen anvendes der data for abemaciclib fra MONARCH 3 (median opfølgningstid på 26 måneder), fra abemaciclibs EPAR [22] samt opdaterede data for ribociclib fra MONALEESA-2 (median opfølgningstid på 26,4 måneder) [12].

Tabel 2. Vurdering af klinisk merværdi: median PFS

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	5 måneder		3,7 måneder
Relative forskelle	Stor merværdi		
	Vigtig merværdi		
	Lille merværdi		
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,0 og nedre grænse < 1,0	HR = 0,95 [0,68;1,33]
	Negativ merværdi		
Evidensens kvalitet	Meget lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

MONARCH 3 viste en absolut effektforskel på 13 måneder mellem abemaciclib (median PFS på 28 måneder) og placebo (median PFS på 15 måneder) til fordel for abemaciclib. MONALEESA-2 viste en absolut effektforskel på 9,3 måneder mellem ribociclib (median PFS på 25,3 måneder) og placebo (median PFS på 16 måneder) til fordel for ribociclib. Forskellen mellem de to studier på 3,7 måneder (13-9,3 måneder) til fordel for abemaciclib overstiger ikke den mindste klinisk relevante forskel på 5 måneder. Baseret på den absolutte effektforskel vurderer fagudvalget, at abemaciclib har **ingen klinisk merværdi** vedr. median PFS.

Tilsvarende vurderer fagudvalget, at abemaciclib har **ingen klinisk merværdi** vedr. median PFS baseret på den relative forskel (HR = 0,95), idet den nedre grænse på konfidensintervallet er under 1,0, og den øvre grænse overstiger 1,0.

Samlet vurderer fagudvalget, at abemaciclib i kombination med aromatasehæmmer har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med ribociclib i kombination med aromatasehæmmer, hvad angår median PFS (lav evidens kvalitet).

Bivirkninger (kritisk)

Udover en kvalitativ vurdering af bivirkninger ønskes bivirkninger opgjort som: andel af patienter, der ophører behandling pga. bivirkninger samt andel patienter, som oplever en eller flere grad 3-4 bivirkninger. Data opgøres først separat for de to måleenheder, og til sidst udføres en samlet merværdikategorisering baseret på de opgjorte data samt den kvalitative vurdering af bivirkningsprofilen.

Andel af patienter der ophører behandlingen pga. bivirkninger

Sammenligningen blev foretaget på safety populationen, og effektmålet blev opgjort som bivirkninger (adverse reactions (AR)). I sammenligningen anvendes der data for abemaciclib fra MONARCH 3 (median opfølgningstid på 26 måneder), opgjort i EPARen [22], samt data for ribociclib fra MONALEESA-2 (median opfølgningstid på 20,1 måneder), opgjort i EPARen [24].

Tabel 3. Vurdering af klinisk merværdi: Andel af patienter, der ophører behandlingen pga. bivirkninger

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	5 %-point		-0,3 %-point [-5,6 %;5,0 %]
Relative forskelle	Stor merværdi		
	Vigtig merværdi		
	Lille merværdi		
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,0 og nedre grænse < 1,0	RR = 4,48 [0,24;83,80]
	Negativ merværdi		
Evidensens kvalitet	Meget lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data fra ansøgning, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Den indirekte sammenligning på effektmålet *andel af patienter, der ophører som følge af bivirkninger*, skal ses med forbehold, idet definitionen af ophør kan variere mellem kliniske studier. Det understreges desuden, at den absolutte og relative effektforskel er blevet beregnet ved brug af forskellige metoder (jf. afsnit 5), hvilket er med til at forklare, hvorfor estimaterne for de absolutte og relative effektforskelle peger i hver sin retning.

MONARCH 3 viste en absolut effektforskel på 11,9 %-point mellem abemaciclib og placebo til fordel for placebo, hvad angår andel af patienter, der ophører behandlingen pga. bivirkninger. Tilsvarende lå den absolutte effektforskel på 11,7 %-point mellem ribociclib og placebo til fordel for placebo fra MONALEESA-2. Forskellen mellem de to studier på 0,3 %-point til fordel for ribociclib overstiger ikke den mindste klinisk relevante forskel på 5 %-point. Imidlertid er den relative forskel mellem abemaciclib og ribociclib RR = 4,48 og ikke signifikant, idet den nedre grænse på konfidensintervallet er under 1,0, og den øvre grænse overstiger 1,0.

Baseret på ovenstående vurderer fagudvalget, at abemaciclib i kombination med aromatasehæmmer har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med ribociclib i kombination med aromatasehæmmer, hvad angår andel patienter, der ophører behandlingen pga. bivirkninger (meget lav evidenskvalitet).

Fagudvalget understreger, at sammenligningen af effektmålet mellem studierne er behæftet med usikkerhed pga. mulige forskelle i, hvordan ophør i studierne er opgjort. Det resulterer blandt andet i, at konfidensintervallet på den relative forskel er meget bredt. Derudover medfører det, at fagudvalget ikke kan udelukke, at patienter med fordel kan skifte mellem præparaterne i tilfælde af ophør med behandling pga. bivirkninger.

Andel af patienter, som oplever en eller flere grad 3-4 bivirkninger

Data blev opgjort som bivirkninger grad 3-4 og behandlet på samme måde som effektmålet *andel patienter, der ophører behandlingen pga. bivirkninger*. Data stammer ligeledes fra lægemidlernes EPAR [22,24].

Tabel 4. Vurdering af klinisk merværdi: Andel af patienter, som oplever en eller flere grad 3-4 bivirkninger

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	10 %-point		19 %-point [11 %;28 %]
Relative forskelle	Stor merværdi		
	Vigtig merværdi		
	Lille merværdi		
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,0 og nedre grænse < 1,0	RR = 0,88 [0,44;1,74]
	Negativ merværdi		
Evidensens kvalitet	Meget lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data fra ansøgning, som indgår i Medicinrådets vurdering. ARR = absolut risikoreduktion.

MONARCH 3 viste en absolut effektforskel på 44,6 %-point mellem abemaciclib og placebo til fordel for placebo, hvad angår andelen af patienter, som oplever grad 3-4 bivirkninger. Tilsvarende lå den absolutte effektforskel på 64 %-point mellem ribociclib og placebo til fordel for placebo i MONALEESA-2-studiet. Forskellen mellem de to studier på 19 %-point til fordel for abemaciclib overstiger dermed den mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point. Imidlertid er den relative forskel mellem abemaciclib og ribociclib RR = 0,88 og ikke signifikant, idet den nedre grænse på konfidensintervallet er under 1,0, og den øvre grænse overstiger 1,0.

Baseret på ovenstående vurderer fagudvalget, at abemaciclib i kombination med aromatasehæmmer har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med ribociclib i kombination med aromatasehæmmer, hvad angår andel af patienter, som oplever grad 3-4 bivirkninger (meget lav evidenskvalitet). I vurderingen har fagudvalget lagt vægt på den relative forskel, som indikerer, at der ikke er tale om en merværdi af klinisk signifikans.

Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Bivirkningsprofilen for abemaciclib blev vurderet kvalitativt sammenlignet med ribociclib og 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 [22–27].

Table 5. Oversigt og frekvens over de hyppigste bivirkninger rapporteret i de fire studier

	MONARCH 2 (abemaciclib)	MONARCH 3 (abemaciclib)	MONALEESA-2 (ribociclib)	PALOMA-3 (palbociclib)
Frekvens dosisreduktion (%)	43	44	53	34
Gennemsnitlig dosis i mg/dosisreduktion (%)	273,1 mg/9	258 mg/14	525 mg/13	115 mg/8
Neutropeni grad 3-4 (%)	26,5	21,1	59,6	65,4
Febril neutropeni (%)	1,4 (6 patienter)	0,3 (1 patient)	1,5 (5 patienter)	0,9 (3 patienter)
Diarré alle grader/grad 3 (%)	81,3/9,5	86,4/13,4	35/1,2	21/0
Infektioner alle grader/grad 3-4 (%)	42,6/5,7	45/7	53,9/6	42/< 1
Venøs tromboemboli (VTE) (%)	6,1*	4,8	2,7**	2
Forhøjet ALAT alle grader/grad 3-4 (%)	13,4/4,1	15,6/6,1	15,6/9,3	5,5/1,7
Forhøjet ASAT alle grader/grad 3-4 (%)	12,2/2,3	NA	15,0/5,7	7/2,6
QTc-forlængelse [†] (%)	0	0	3,3	0

*0,9 % var fatale

**Kun pga. lungeemboli

†QTc-forlængelse > 480 ms

ALAT: alanin aminotransferase; ASAT: aspartat aminotransferase

Behandling med CDK4/6-hæmmere er karakteriseret af hæmatologisk toksicitet (inklusive neutropeni), gastrointestinal toksicitet (inklusive diarré), forhøjede levertal og øget risiko for VTE og QTc-forlængelse. Frekvensen af bivirkninger er forskellig for de tre omtalte lægemidler, hvor ribociclib og palbociclib giver en relativ sammenlignelig bivirkningsprofil (med undtagelse i risikoen for QTc-forlængelse), mens abemaciclib adskiller sig fra de to andre. Ved den kvalitative gennemgang af bivirkninger forbundet med de tre lægemidler fremhæver fagudvalget, at:

- Alle tre lægemidler er forbundet med øget hæmatologisk toksicitet, især neutropeni. Abemaciclib adskiller sig fra de to andre, da der rapporteres væsentlig færre tilfælde af grad 3 neutropeni sammenlignet med ribociclib og palbociclib. Ligeledes er neutropeni forbundet med flere dosisreduktioner ved behandling med ribociclib/palbociclib sammenlignet med abemaciclib. Det understreges dog, at i hverken MONALEESA-2 eller PALOMA-3 resulterede neutropeni i ophør af behandlingen, og i de fleste tilfælde var neutropeni klinisk håndterbar. Derudover blev der rapporteret få tilfælde af febril neutropeni. Den højere frekvens af hæmatologisk toksicitet forbundet med ribociclib/palbociclib reflekteres i lægemidlernes risk management plan i EPARen [24,26]. Fagudvalget er enige med ansøger i, at neutropeni i sig selv ikke giver anledning til bekymring i

klinikken, da den i de fleste tilfælde er asymptomatisk og ikke giver komplikationer for patienten, udover risiko for infektioner. Neutropeni betyder dog flere kontrolbesøg, udsættelse af behandling og eventuelt gentagne dosisjusteringer.

- Behandling med abemaciclib er forbundet med hyppigere forekomst af diarré sammenlignet med ribociclib og palbociclib, inklusive svære tilfælde af diarré (grad 3). Diarré opstod typisk i løbet af de to første behandlingsserier i MONARCH-studierne. Diarré var håndterbar med symptomatisk behandling, f.eks. med loperamid i de to MONARCH-studier, men gav ofte anledning til dosisreduktioner. Behandlingsophør pga. diarré blev rapporteret sjældent. Det fremhæves i abemaciclibs EPAR, at en høj andel af patienterne fortsatte med at rapportere diarrétilfælde igennem efterfølgende behandlingsserier. Derudover opfordrer EMA ansøger til at indsende resultater (omkring år 2021) af et igangværende studie, som undersøger incidensen af dosisjusteringer pga. diarré, når abemaciclib indtages med eller uden mad. Ligesom ved neutropeni kan det ikke udelukkes, at forekomsten af diarré vil give anledning til flere kontrolbesøg, pausering af behandling og eventuelt gentagne dosisjusteringer.
- Behandling med abemaciclib er forbundet med højere risiko for at udvikle VTE sammenlignet med ribociclib og palbociclib. Dette reflekteres i abemaciclibs risk management plan i EPAREN [22]. Fagudvalget fremhæver, at de er opmærksomme på denne risiko, hvor der bør være indskærpet opmærksomhed på patienternes følgesygdomme (komorbiditet). Derudover bemærker fagudvalget, at de er bekendt med, at der foreligger en behandlingsvejledning til behandling af VTE under det igangværende MONARCH E-studie (adjuverende behandling med abemaciclib).
- For alle lægemidler blev der rapporteret forhøjede leverenzymmer. Fagudvalget anbefaler, at man betragter leverpåvirkning som en klasseeffekt, hvorfor opfølgning og behandlingsjustering ensrettes for de tre lægemidler.
- QTc-forlængelse bliver nævnt som en vigtig risikofaktor i ribociclibs produktresumé og EPAREN [24,25]. Der er ikke påvist QTc-forlængelse i de relevante kliniske studier af abemaciclib og palbociclib. QTc-forlængelse er ikke nævnt som en risikofaktor i abemaciclibs og palbociclibs produktresuméer [23,27].

Tabel 6. Samlet vurdering af effektmålet bivirkninger

Effektmål	Vigtighed	Merværdi	Evidenskvalitet
Ophør pga. bivirkninger	Kritisk	Ingen	Meget lav
AR grad 3-4	Kritisk	Ingen	Meget lav
Samlet vurdering		Ingen	Meget lav

I vurderingen har fagudvalget bemærket, at bivirkningsprofilerne mellem lægemidlerne adskiller sig væsentligt fra hinanden. På baggrund af bivirkningsprofilerne kan fagudvalget dog ikke sige, om det ene lægemiddel er at foretrække frem for det andet. Fagudvalget anerkender, at abemaciclib adskiller sig fra ribociclib og palbociclib, hvad angår hæmatologisk toksicitet (færre tilfælde), diarré og VTE (flere tilfælde), hvilket understøtter, at man kan skifte eller vælge mellem behandlinger afhængigt af bivirkningsprofilerne og følgesygdomme.

Samlet vurderer fagudvalget, at for effektmålet bivirkninger har abemaciclib i kombination med aromatasehæmmer **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med ribociclib i kombination med aromatasehæmmer (meget lav evidenskvalitet).

Samlet overlevelse (OS) (vigtig)

OS ønskes opgjort som median OS og OS-rate ved 2 år. Median OS er ikke opnået i MONARCH 3- eller MONALEESA-2-studierne efter median opfølgningstid på henholdsvis 26 og 26,4 måneder. Derudover har ansøger ikke indsendt data på OS-rate ved 2 år. Derfor baserer vurderingen af OS sig på de nyeste opgjorte OS-data, som stammer fra abemaciclibs EPAR [20] samt opdaterede data for ribociclib fra MONALEESA-2

[12].

Tabel 7. Vurdering af klinisk merværdi: OS

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	5 måneder		Ikke tilgængelig
Relative forskelle	Stor merværdi		
	Vigtig merværdi		
	Lille merværdi		
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,0 og nedre grænse < 1,0	HR = 1,42 [0,80; 2,51]
	Negativ merværdi		
Evidensens kvalitet	Vurderes ikke		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data fra ansøgning, som indgår i Medicinrådets vurdering.

De nyeste OS-data for abemaciclib fra MONARCH 3 giver en HR = 1,057 [0,683;1,633], hvor median OS ikke er opnået endnu [22]. De nyeste OS-data for ribociclib fra MONALEESA-2 giver en HR = 0,746 [0,517;1,078], hvor ligeledes median OS ikke er opnået endnu [12]. Absolut forskel kan dermed ikke udregnes.

De opgjorte HR ligger til grund for den estimerede HR udregnet efter Buchers metode. Den viser, at den relative forskel mellem abemaciclib og ribociclib ligger på HR = 1,42.

Fagudvalget understreger, at der er usikkerhed forbundet med de opgjorte HR, idet median OS endnu ikke er opnået. Ligeledes er data stadigvæk umodne, da få events ligger til grund for de opgjorte HR. Fagudvalget fremhæver desuden, at mange af patienterne i placeboarmen vil modtage anden anti-neoplastisk behandling ved progression, inklusive CDK4/6-hæmmere, som vil påvirke overlevelsedata.

Baseret på ovenstående vurderer fagudvalget, at abemaciclib i kombination med aromatasehæmmer har **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med ribociclib i kombination med aromatasehæmmer, hvad angår median OS.

Livskvalitet (vigtig)

Livskvalitetsdata fra EORTC-QLQ-C30 (livskvalitetsspørgeskema rettet mod kræftpatienter) og EORTC-QLQ-B23 (brystkræft-specifikt livskvalitetsspørgeskema) fra MONARCH 3- og MONALEESA-2-studierne vil blive gennemgået narrativt.

MONARCH 3

EORTC-QLQ-C30 globale health status blev ikke påvirket af behandling med abemaciclib sammenlignet med placebo, da post-baseline scoren var sammenlignelig i begge arme. Der blev observeret små forskelle mellem armene med hensyn til symptomer (træthed, kvalme/opkastning og manglende appetit). Disse lå dog under den kliniske tærskel på 10 point. Til gengæld viste diarré-symptomscoren en betydelig forskel mellem armene, da den lå over 10 point (18,7 point til fordel for placebo).

MONALEESA-2

På samme måde som for abemaciclib blev EORTC-QLQ-C30 globale health status ikke påvirket af behandling med ribociclib sammenlignet med placebo. Interventionsarmen viste en forbedring i træthed og kvalme, men forskellen var ikke klinisk signifikant (under 10 point). Til gengæld sås en klinisk betydelig forbedring i smerteintensitet i ribociclibarmen sammenlignet med placebo.

Samlet vurderer fagudvalget, at abemaciclib i kombination med aromatasehæmmer har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med ribociclib i kombination med aromatasehæmmer, hvad angår livskvalitet med meget lav evidens kvalitet. Ved vurderingen har fagudvalget lagt vægt på, at begge studier viser, at der ikke ses en statistisk signifikant forværring i livskvalitet.

Responstrate (vigtig)

Responstrate ønskes opgjort efter 8-12 uger. Ansøger har i stedet indsendt data på overordnet responstrate (ORR) (se definition i afsnit 5). I deres analyse anvendes der data for abemaciclib fra MONARCH 3 samt data for ribociclib fra MONALEESA-2.

Fagudvalget definerede effektmålet ”responstrate ved 8-12 uger” med henblik på at kunne vurdere, om der er forskel mellem lægemidlerne, hvad angår deres effekt hos patienter, der har akut behov for reduktion i tumorstørrelsen. Fagudvalget betragtede ORR opgjort igennem studiets opfølgningstid som ikke værende relevant, da denne information er belyst ved det kritiske effektmål PFS. Ansøger fremhæver dog, at studierne ikke er dimensioneret til at kunne vurdere responstrate ved 8-12 uger, da det ikke var et foruddefineret effektmål i studierne. Desuden var de randomiserede patienter ikke tungt plaget af metastaser, som krævede en hurtig indtrædende effekt.

På baggrund af ovenstående kategoriseres effektmålet som havende **ikkedokumenterbar klinisk merværdi**.

6.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for den kliniske merværdi, som abemaciclib i kombination med aromatasehæmmer tilbyder sammenlignet med ribociclib i kombination med aromatasehæmmer til førstelinjebehandling af lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft, er samlet set vurderet som værende **meget lav**. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 1.

Der er udarbejdet én GRADE-profil for det kliniske spørgsmål. Hvor evidensen er nedgraderet, er dette foretaget på baggrund af indirekte evidens (studierne er blevet sammenlignet ved en indirekte sammenligning, og der er studieforskelle, som gør sammenligneligheden af studierne usikker) og unøjagtighed (der kan ikke regnes konfidensinterval på median PFS, konfidensintervallet på HR eller RR krydser beslutningstærsklen for positiv og negativ merværdi (PFS og bivirkninger) og manglende datagrundlag (livskvalitet)).

6.1.4 Konklusion for klinisk spørgsmål 1

Fagudvalget vurderer, at abemaciclib i kombination med aromatasehæmmer som førstelinjebehandling til patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft giver **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med ribociclib i kombination med aromatasehæmmer (meget lav evidenskvalitet).

Tabel 8. Oversigt over merværdi og evidenskvalitet for kritiske og vigtige effektmål

Effektmål	Vigtighed	Merværdi	Evidenskvalitet
PFS	Kritisk	Ingen	Meget lav
Bivirkninger: - Behandlingsophør grundet AR - AR grad 3-4	Kritisk	Ingen	Meget lav
Overall Survival (OS)	Vigtig	Ikke dokumenterbar	Vurderes ikke
Livskvalitet	Vigtig	Ingen	Meget lav
Overall responsrate (ORR)	Vigtig	Ikke dokumenterbar	Vurderes ikke
Samlet vurdering		Ingen	Meget lav

I den samlede vurdering har fagudvalget lagt vægt på:

- At der ikke er påvist merværdi for PFS, bivirkninger og livskvalitet, samt at øvrige effektmål ikke kunne bidrage til den samlede vurdering.
- At der er forskellige bivirkningsprofiler mellem lægemidlerne, men at fagudvalget på baggrund heraf ikke kan udtale sig om, at det ene lægemiddel er at foretrække frem for et andet.
- Selvom de indirekte sammenligninger er behæftet med usikkerhed pga. forskelle mellem studiepopulationernes baselinekarakteristika, foreligger der ikke evidens for, at der er forskel på effekten af abemaciclib og ribociclib.

6.2 Konklusion klinisk spørgsmål 2

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

Fagudvalget vurderer, at abemaciclib i kombination med fulvestrant som andenlinjebehandling til patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft giver en **ingen klinisk merværdi** (meget lav evidenskvalitet) sammenlignet med palbociclib i kombination med fulvestrant.

6.2.1 Gennemgang af studier

Karakteristika

I sammenligningen af abemaciclib med palbociclib indgår de to identificerede studier; MONARCH 2 [10] og PALOMA-3 [16,18–21].

MONARCH 2-studiet [10,22]

Dette studie er et randomiseret, dobbeltblindet placebokontrolleret fase 3-studie. Det var et multicenter studie (142 onkologiske centre) med inklusion fra 19 lande. I alt blev 669 patienter randomiseret i en ratio på 2:1 til at modtage abemaciclib (300 mg dagligt) + fulvestrant (500 mg ved dag 1 og 15 i første cyklus, efterfulgt af 500 mg ved dag 1 i de efterfølgende behandlinger (28 dages cyklus)) eller placebo + fulvestrant. Patienterne fortsatte behandlingen indtil sygdomsprogression, forekomst af uacceptabel toksicitet, dødsfald eller tilbagekaldelse af patientsamtykke. Patienterne (både præ- og postmenopausale) havde ER+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft og havde recideret under/efter endokrin behandling (under neoadjuverende eller adjuverende behandling, ≤ 12 måneder fra endt adjuverende behandling eller under endokrin behandling af deres fremskredne sygdom). Patienterne måtte ikke have modtaget kemoterapi mod deres fremskredne sygdom. Patienterne blev stratificeret efter lokalisering af metastase (visceral, kun knogle eller andet) og endokrinresistans (primær eller sekundær). Studiets primære endepunkt var PFS, defineret som progression i henhold til RECIST v1.1 eller død, vurderet af investigator. Sekundære endepunkter af relevans var ORR, OS, sikkerhed og tolerabilitet samt livskvalitet (EORTC QLQ-C30/BR23 og EQ-5D-5L). Median opfølgningstid i det oprindelige publicerede studie var på 19,5 måneder [10]. Alle effektanalyser blev udført på ITT-populationen. Sikkerhedsanalyser blev udført på alle patienter, der som minimum modtog en dosis studiemedicin.

PALOMA-3-studiet [16,26]

Dette studie er et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase 3-studie. Det var et multicenter studie (144 onkologiske centre) med inklusion fra 17 lande. I alt blev 521 patienter randomiseret i en ratio på 2:1 til at modtage palbociclib (125 mg dagligt i 21 dage efterfulgt af 7 dages pause) + fulvestrant (500 mg ved dag 1 og 15 i første cyklus, efterfulgt af 500 mg ved dag 1 i de efterfølgende behandlinger (28 dages cyklus)) eller placebo + fulvestrant. Patienterne fortsatte behandlingen indtil sygdomsprogression, forekomst af uacceptabel toksicitet, dødsfald eller tilbagekaldelse af patientsamtykke. Patienterne (både præ- og postmenopausale) havde ER+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft og havde recideret under/efter tidligere endokrin behandling (under adjuverende behandling, ≤ 12 måneder fra endt adjuverende behandling, under endokrin behandling af deres fremskredne sygdom eller ≤ 1 måned fra endt endokrin behandling af deres fremskredne sygdom). Patienterne måtte modtage én tidligere kemoterapeutisk behandling af deres fremskredne sygdom. Patienterne blev stratificeret efter sensitivitet til tidligere endokrin behandling, menopausal status (post- vs. præmenopausal) og tilstedeværelse af viscerale metastaser. Studiets primære endepunkt var progressionsfri overlevelse (PFS), defineret som progression i henhold til RECIST v1.1 eller død, vurderet af investigator. Studiets primære endepunkt var PFS, defineret som progression i henhold til RECIST v1.1 eller død, vurderet af investigator. Sekundære endepunkter af relevans var ORR, OS, sikkerhed og tolerabilitet samt livskvalitet (EORTC QLQ-C30/BR23 og EQ-5D-5L). Median opfølgningstid i det oprindelige publicerede studie var på 8,9 måneder [16]. I palbociclibs EPAR [26] er der desuden opgjort data på PFS og ORR ved et senere data cut-off med median opfølgningstid på 15 måneder. Derudover er der for nyligt blevet publiceret opdateret OS-data med median opfølgningstid på 44,8 måneder [21]. Alle effektanalyser blev udført på ITT-populationen. Sikkerhedsanalyser blev udført på alle patienter, der som minimum modtog en dosis studiemedicin.

Population

Der var ikke nogen relevante forskelle i baselinekarakteristika mellem placebo- og interventionsarmen i de to studier. I tabel 10 fremgår de relevante baselinekarakteristika for interventionsarmen i de to studier.

Tabel 9. Baselinekarakteristika for interventionsarmen i MONARCH 2- og PALOMA-3-studierne

Baseline karakteristika	MONARCH 2 (abemaciclib- fulvestrant, n = 446)	PALOMA-3 (palbociclib- fulvestrant, n = 347)
Median alder (range)	59 (32-91)	57 (30-88)
Race – antal (%)		
Kaukasiske	237 (53,1)	253 (73)
Asiatiske	149 (33,4)	74 (21)
Andet	29 (6,5)	21 (6)
ECOG performance status – antal (%)		
0	264 (59,2)	206 (59)
1	176 (39,5)	141 (41)
Menopausal status – antal (%)		
Præ- eller perimenopausale	72 (16,1)	72 (21)
Postmenopausale	371 (83,2)	275 (79)
Målbar sygdom – antal (%)*		
Ja	318 (71,3)	268 (77,2)
Nej	128 (28,7)	79 (22,7)
Knogle	123 (27,6)	75 (21,6)
Andre		4 (1)
Metastase steder – antal (%)		
Visceral	245 (54,9)	206 (59,4)
Andre	75 (16,8)	62 (17,9)
Sygdomsfrit interval – antal (%)**		
Tilgængelige data	NA	233 (67,1)
> 24 måneder	NA	192 (82,4)
12-24 måneder	NA	30 (12,9)
< 12 måneder	NA	11 (4,7)
Sidste endokrin behandling – antal (%) [†]		
Neoadjuverende eller adjuverende	263 (59)	NA
Fremskreden sygdom	171 (38,3)	NA
Sidste behandling – antal (%)		
Adjuverende	NA	74 (21,3)
Fremskreden sygdom	NA	273 (78,7)
Antal tidligere endokrine behandlinger – antal (%)		
1	434 (97,3)	160 (46,1)
2	0 (0)	140 (40,3)
≥ 3	0 (0)	47 (13,5)
Endokrinresistans – antal (%)		
Primær	111 (24,9)	NA
Sekundær	326 (73,1)	NA
Sensitivitet til tidligere endokrin behandling – antal (%)		
Ja	NA	274 (79)
	NA	73 (21)

Nej		
Tidligere behandling med AI – antal (%)		
Ja	316 (70,9)	296 (85,3)
Nej	130 (29,1)	51 (14,7)
Tidligere kemoterapi – antal (%)		
Kun neoadjuverende/adjuverende	267 (59,9)	139 (40,1)
Fremskreden sygdom	0 (0)	113 (32,6)

*Ifølge RECIST v1.1

**Sygdomsfrit interval blev defineret som tiden fra diagnose af primær brystkræft til første tilbagefald hos patienter, som modtog adjuverende behandling. Frekvensen er beregnet på baggrund af tilgængelige data.

†Tidligere endokrin behandling af 12 patienter i interventionsarmen i MONARCH 2 kendes ikke.

Begge studier er udført på kvinder med ER+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft, som har recideret under/efter endokrin behandling. Dette svarer til populationen defineret i protokollen. Langt de fleste patienter reciderede under behandling med en aromatasehæmmer.

Fagudvalget bemærker, at der er visse forskelle på patientkarakteristikaene i populationerne i de to studier:

- I PALOMA-3-studiet var der flere patienter hvis seneste behandling var for fremskredet sygdom, sammenlignet med patienterne i MONARCH 2-studiet. Dette indikerer, at patienterne i PALOMA-3 havde mere fremskreden sygdom end patienterne i MONARCH 2.
- I MONARCH 2 måtte patienterne ikke have modtaget kemoterapi mod deres fremskredne sygdom og maksimalt én endokrin behandling. I PALOMA-3, havde 32,6 % af patienterne derimod modtaget kemoterapi mod deres fremskredne sygdom, og 54 % af patienterne havde modtaget mere end én endokrin behandling.

På trods af forskellen i antal tidligere behandlinger, så er HR for PFS sammenlignelig imellem de to studier:

PALOMA-3,	1 tidligere behandling:	HR = 0,42 (95% CI 0,29 – 0,60)
	2 tidligere behandling:	HR = 0,46 (95% CI 0,31 – 0,69)
	3 tidligere behandling:	HR = 0,61 (95% CI 0,30 – 1,24)
MONARCH 2,	1 tidligere behandling:	HR = 0,46 (95% CI 0,36 – 0,58)

På baggrund af ovenstående vurderer fagudvalget, at studierne godt kan ligge til grund for den indirekte sammenligning. Den er dog forbundet med usikkerhed, som afspejles i den lave tiltro til evidensens kvalitet (se figur 2 og 3 i [16] samt figur 2 i [10]).

6.2.2 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor. Sammenligningen af abemaciclib med palbociclib foretages ved en formel indirekte sammenligning efter Buchers metode. Den samlede kliniske merværdi af abemaciclib baseres på længst mulige opfølgningstid.

Progressionsfri overlevelse (PFS)(kritisk)

PFS ønskes opgjort som median PFS i måneder. I analysen anvendes der data for abemaciclib fra MONARCH 2 (median opfølgningstid på 19,5 måneder) [10] samt data for palbociclib fra PALOMA-3 (median opfølgningstid på 15 måneder) fra palbociclibs EPAR [26].

Tabel 10. Vurdering af klinisk merværdi: median PFS

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	5 måneder		0,5 måneder
Relative forskelle	Stor merværdi		
	Vigtig merværdi		
	Lille merværdi		
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,0 og nedre grænse < 1,0	HR = 1,11 [0,82;1,51]
	Negativ merværdi		
Evidensens kvalitet	Meget lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultat afsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

MONARCH 2 viste en absolut effektforskel på 7,1 måneder mellem abemaciclib (median PFS på 16,4 måneder) og placebo (median PFS på 9,3 måneder) til fordel for abemaciclib. PALOMA-3 viste en absolut effektforskel på 6,6 måneder mellem palbociclib (median PFS på 11,2 måneder) og placebo (median PFS på 4,6 måneder) til fordel for palbociclib. Forskellen mellem de to studier på 0,5 måneder (7,1-6,6 måneder) til fordel for abemaciclib overstiger ikke den mindste klinisk relevante forskel på 5 måneder. Baseret på den absolutte effektforskel vurderer fagudvalget, at abemaciclib har **ingen klinisk merværdi** vedr. median PFS.

Tilsvarende vurderer fagudvalget, at abemaciclib har **ingen klinisk merværdi** vedr. median PFS, baseret på den relative forskel (HR = 1,11), idet den nedre grænse på konfidensintervallet er under 1,0, og den øvre grænse overstiger 1,0.

Samlet vurderer fagudvalget, at abemaciclib i kombination med fulvestrant har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med palbociclib i kombination med fulvestrant, hvad angår median PFS (meget lav evidenskvalitet).

Bivirkninger (kritisk)

Udover en kvalitativ vurdering af bivirkninger ønskes bivirkninger opgjort som: andel af patienter, der ophører behandling pga. bivirkninger samt andel patienter, som oplever en eller flere grad 3-4 bivirkninger. Data opgøres først separat for de to måleenheder og til sidst udføres en samlet merværdikategorisering baseret på de opgjorte data samt den kvalitative vurdering af bivirkningsprofilen.

Andel af patienter, der ophører behandlingen pga. bivirkninger

Sammenligningen blev foretaget på safety populationen, og effektmålet blev opgjort som bivirkninger. I sammenligningen anvendes der data for abemaciclib fra MONARCH 2 (median opfølgningstid på 19,5

måneder), opgjort i EPAR'en [22], samt data for palbociclib fra PALOMA-3 (median opfølgningstid på 8,9 måneder), opgjort i EPAR'en [26].

Tabel 11. Vurdering af klinisk merværdi: Andel af patienter der ophører behandlingen pga. bivirkninger

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	5 %-point		-6,3 %-point [-11 %;-1,0 %]
Relative forskelle	Stor merværdi		
	Vigtig merværdi		
	Lille merværdi		
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,0 og nedre grænse < 1,0	RR = 3,12 [0,94;10,32]
	Negativ merværdi		
Evidensens kvalitet	Meget lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data fra ansøgning, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Ligesom ved klinisk spørgsmål 1 skal den indirekte sammenligning på effektmålet ”andel af patienter, der ophører som følge af bivirkninger”, ses med forbehold, idet definitionen af ophør kan variere mellem kliniske studier. Det understreges desuden, at den absolutte og relative effektforskel er blevet beregnet ved brug af forskellige metoder (jf. afsnit 5), hvilket er med til at forklare, hvorfor de absolutte og relative forskelle peger i hver sin retning.

MONARCH 2 viste en absolut effektforskel på 6,0 %-point mellem abemaciclib og placebo til fordel for placebo, hvad angår andel af patienter, der ophører behandlingen pga. bivirkninger. Tilsvarende lå den absolutte effektforskel på 0,3 %-point mellem palbociclib og placebo til fordel for palbociclib fra PALOMA-3. Forskellen mellem de to studier på 6,3 %-point til fordel for palbociclib overstiger dermed den mindste klinisk relevante forskel på 5 %-point. Imidlertid er den relative forskel mellem abemaciclib og palbociclib RR = 3,12 og ikke signifikant, idet den nedre grænse på konfidensintervallet er under 1,0, og den øvre grænse overstiger 1,0.

Baseret på ovenstående vurderer fagudvalget, at abemaciclib i kombination med fulvestrant har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med palbociclib i kombination med fulvestrant, hvad angår andel patienter, der ophører behandlingen pga. bivirkninger (meget lav evidenskvalitet).

Fagudvalget understreger, at de ved vurderingen har lagt vægt på de relative forskelle, idet der er usikkerhed forbundet med de absolutte forskelle pga. af ovennævnte studieforskelle i baselinekarakteristika samt mulige forskelle i opgørelsen af ophør i studierne. Det reflekteres blandt andet i det brede konfidensinterval på den relative forskel. På samme måde som ved klinisk spørgsmål 1 kan det derfor ikke udelukkes, at man med fordel kan skifte mellem præparaterne i tilfælde af ophør med behandling pga. bivirkninger.

Andel af patienter, som oplever en eller flere grad 3-4-bivirkninger

Data blev opgjort som uønskede hændelser, grad 3-4, og behandlet på samme måde som for andel patienter, der ophører behandlingen pga. bivirkninger. Data stammer ligeledes fra lægemidlernes EPAR [22,26].

Tabel 12. Vurdering af klinisk merværdi: Andel af patienter, som oplever en eller flere grad 3-4-bivirkninger

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	10 %-point		13 %-point [2,0 %;24 %]
Relative forskelle	Stor merværdi		
	Vigtig merværdi		
	Lille merværdi		
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,0 og nedre grænse < 1,0	RR = 0,80 [0,55;1,18]
	Negativ merværdi		
Evidensens kvalitet	Meget lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data fra ansøgning, som indgår i Medicinrådets vurdering.

MONARCH 2 viste en absolut effektforskel på 37,7 %-point mellem abemaciclib og placebo til fordel for placebo, hvad angår andel af patienter, som oplever grad 3-4 bivirkninger. Tilsvarende lå den absolutte effektforskel på 51 %-point mellem palbociclib og placebo til fordel for placebo fra PALOMA-3. Forskellen mellem de to studier på 13 %-point til fordel for abemaciclib overstiger dermed den mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point. Imidlertid er den relative forskel mellem abemaciclib og palbociclib RR = 0,80 og ikke signifikant, idet den nedre grænse på konfidensintervallet er under 1,0, og den øvre grænse overstiger 1,0.

Baseret på ovenstående, vurderer fagudvalget, at abemaciclib i kombination med fulvestrant har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med palbociclib i kombination med fulvestrant, hvad angår andel af patienter, som oplever grad 3-4 bivirkninger (meget lav evidens kvalitet). I vurderingen har fagudvalget lagt vægt på den relative forskel, som indikerer, at der ikke er tale om en merværdi af klinisk signifikans.

Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Der henvises til afsnit 6.1.2, side 16-17.

Tabel 13. Samlet vurdering af effektmålet bivirkninger

Effektmål	Vigtighed	Merværdi	Evidens kvalitet
Ophør pga. bivirkninger	Kritisk	Ingen	Meget lav
AR grad 3-4	Kritisk	Ingen	Meget lav
Samlet vurdering		Ingen	Meget lav

Samlet vurderer fagudvalget, at for effektmålet bivirkninger har abemaciclib i kombination med fulvestrant **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med palbociclib i kombination med fulvestrant (meget lav evidens kvalitet). Som ved klinisk spørgsmål 1 vurderer fagudvalget, at studierne ikke kan belyse, om den dokumenterede forskel i bivirkningsprofilerne er af klinisk betydning.

Samlet overlevelse (OS) (vigtig)

OS ønskes opgjort som median OS og OS-rate ved 2 år. Median OS er ikke opnået i MONARCH 2-studiet efter median opfølgningstid på 19,5 måneder. Der er for nyligt publiceret OS-data fra PALOMA-3-studiet, inklusive median OS efter median opfølgningstid op 44,8 måneder [21]. Ansøger har ikke indsendt data på OS-rate ved 2 år. Vurderingen af OS baseres derfor på de nyeste opgjorte OS-data, som stammer fra abemaciclibs EPAR [20] samt opdaterede OS-data for palbociclib fra PALOMA-3 [21].

Tabel 14. Vurdering af klinisk merværdi: OS

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	5 måneder		Ikke tilgængelig
Relative forskelle	Stor merværdi		
	Vigtig merværdi		
	Lille merværdi		
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,0 og nedre grænse < 1,0	HR = 1,05 [0,69; 1,62]
	Negativ merværdi		
Evidensens kvalitet	Lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data fra ansøgning, som indgår i Medicinrådets vurdering.

De nyeste OS-data for abemaciclib fra MONARCH 2 giver en HR = 0,854 [0,598;1,221], hvor median OS ikke er opnået endnu [22]. De nyeste OS-data for palbociclib fra PALOMA-3 giver en HR = 0,81 [0,64;1,03] [21]. Median OS for palbociclibarmen lå på 34,9 måneder sammenlignet med 28 måneder i placeboarmen, som giver en absolut effektforskel på 6,9 måneder til fordel for palbociclib [21].

De opgjorte HR ligger til grund for den estimerede HR regnet ud efter Buchers metode. Den viser, at den relative forskel mellem abemaciclib og palbociclib ligger på HR = 1,05.

Ligesom ved klinisk spørgsmål 1 er der usikkerhed forbundet med den opgjorte HR fra MONARCH 2-studiet, idet median OS endnu ikke er opnået, og data stadigvæk er umodne (få events). Derudover ønsker fagudvalget at understrege, at den opdaterede OS-analyse fra PALOMA-3 afspejler de forbehold, der skal tages hensyn til ved studier med lange median OS og opfølgningstider, pga. af effekten af efterfølgende behandlinger. Det gælder især for placeboarmen:

- Placeboarmen har sandsynligvis modtaget anden anti-neoplastisk behandling ved progression, inklusive CDK4/6-hæmmere, som kan være med til at forklare, hvorfor median OS i placeboarmen er højere end antaget ved studiedesign (28 måneder versus 24 måneder). Det betyder, at studiets oprindelige styrkeberegning er underdimensioneret til at kunne detektere en OS-forskel af klinisk betydning.

Baseret på overstående forbehold vurderer fagudvalget, at abemaciclib har **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med palbociclib i kombination med fulvestrant, hvad angår median OS.

Livskvalitet (vigtig)

Livskvalitetsdata fra EORTC-QLQ-C30 og EORTC-QLQ-B23 fra MONARCH 2- og PALOMA-3-studierne vil blive gennemgået narrativt.

MONARCH 2

EORTC-QLQ-C30 globale health status var stabil igennem studiets opfølgningstid, og der sås hverken en forbedring eller forværring i baselinescore i begge behandlingsarme. Der sås en forværring i diarré-symptomscore, som lå over den kliniske tærskel på 10 point (25 point til fordel for placebo). Derudover sås der en forværring i kvalme/opkastninger samt manglende appetit, men forskellen var ikke klinisk signifikant (under 10 point). EORTC-QLQ-BR23 viste en forværring i variabelen ”behandlingsbivirkninger” i abemaciclibarmen, men forskellen var ikke klinisk signifikant (under 10 point).

PALOMA-3

Der sås en statistisk signifikant forbedring på EORTC-QLQ-C30 globale health status, men forskellen mellem palbociclib- og placeboarmen lå under den kliniske tærskel på 10 point (3,1 point til fordel for palbociclib (p = 0,031)). Der sås en signifikant forbedring i smertescore samt mindre forværring af kvalme og opkastning til fordel for palbociclibarmen. Forskellene var dog ikke klinisk signifikante (under 10 point). Der blev ikke dokumenteret nogle forskelle mellem behandlingsarmene for EORTC-QLQ-BR23.

Samlet vurderer fagudvalget, at abemaciclib i kombination med fulvestrant har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med palbociclib i kombination med fulvestrant, hvad angår livskvalitet med meget lav evidenskvalitet. Ved vurderingen har fagudvalget lagt vægt på, at begge studier viser, at der ikke ses en statistisk signifikant forværring i livskvalitet.

Responstrate (vigtig)

Responstrate ønskes opgjort efter 8-12 uger. Ansøger har i stedet indsendt data på overordnet responstrate (ORR) (se definition i afsnit 5). I analysen anvendes der data for abemaciclib fra MONARCH 2-studiet samt data for palbociclib fra PALOMA-3-studiet.

Med samme argumentation som ved klinisk spørgsmål 1 (se side 19) kategoriseres effektmålet som havende **ikkedokumenterbar klinisk merværdi**.

6.2.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for den kliniske merværdi, som abemaciclib i kombination med fulvestrant tilbyder sammenlignet med palbociclib i kombination med fulvestrant til andenlinjebehandling af lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft, er samlet set vurderet som værende **meget lav**. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 1.

Der er udarbejdet én GRADE-profil for det kliniske spørgsmål. Hvor evidensen er nedgraderet, er dette foretaget på baggrund af indirekte evidens (studierne er blevet sammenlignet ved en indirekte sammenligning, og der er betydelige studieforskelle, som gør sammenligneligheden af studierne usikker) og unøjagtighed (der kan ikke regnes konfidensinterval på median PFS, konfidensintervallet på HR eller RR krydser beslutningstærsklen for positiv og negativ merværdi (PFS og bivirkninger) og manglende datagrundlag (livskvalitet)).

6.2.4 Konklusion for klinisk spørgsmål 2

Fagudvalget vurderer, at abemaciclib i kombination med fulvestrant som andenlinjebehandling til lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft giver **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med palbociclib i kombination med fulvestrant (meget lav evidenskvalitet).

Tabel 17. Oversigt over merværdi og evidenskvalitet for kritiske og vigtige effektmål

Effektmål	Vigtighed	Merværdi	Evidenskvalitet
PFS	Kritisk	Ingen	Meget lav
Bivirkninger: - Behandlingsophør grundet AR - AE grad 3-4	Kritisk	Ingen	Meget lav
Overall Survival (OS)	Vigtig	Ikke dokumenterbar	Vurderes ikke
Livskvalitet	Vigtig	Ingen	Meget lav
Overall responsrate (ORR)	Vigtig	Ikke dokumenterbar	Vurderes ikke
Samlet vurdering		Ingen	Meget lav

I den samlede vurdering har fagudvalget lagt vægt på følgende:

- At der ikke er påvist merværdi for PFS, bivirkninger og livskvalitet, samt at øvrige effektmål ikke kunne bidrage til den samlede vurdering.
- At der er forskellige bivirkningsprofiler mellem lægemidlerne, men at fagudvalget på baggrund heraf ikke kan udtale sig om, at det ene lægemiddel er at foretrække frem for et andet. Dette understreger, at det i klinisk praksis burde være muligt at vælge eller skifte mellem de forskellige CDK4/6-hæmmere.
- Selvom den indirekte sammenligning er behæftet med usikkerhed pga. af forskelle mellem studierne baselinekarakteristika, foreligger der ikke nogen evidens for, der er forskel på effekten af abemaciclib og palbociclib.

7 Andre overvejelser

På baggrund af usikkerheden forbundet med sammenligning af bivirkninger på tværs af studier anbefaler fagudvalget, at monitoreringsprocesserne omkring behandlingerne gøres ensartede, og at der opsamles data i en fase 4-lignende opfølgning, hvor der registreres bivirkninger til behandlingen. Desuden anbefaler fagudvalget - såfremt abemaciclib anbefales som mulig standardbehandling – at behandling med abemaciclib registreres og indberettes i DBCG på samme måde som palbociclib og ribociclib.

Fagudvalget vurderer, at ved behandlingsophør pga. bivirkninger ved behandling med abemaciclib, skal patienter have mulighed for behandling med ribociclib eller palbociclib og omvendt. Dette begrundes ligeledes i usikkerheden forbundet med safety-effektmålet ved den indirekte sammenligning af studierne.

Fagudvalget har ikke kendskab til, at der foreligger studier af behandling med en CDK4/6-hæmmer efter progression på en anden CDK4/6-hæmmer. Fagudvalget finder derfor ikke sekventiel behandling muligt.

Fagudvalget bemærker, at de anvendte værktøjer til måling af livskvalitet ikke belyser vigtige elementer, som er af relevant betydning for kræftpatienters livskvalitet.

8 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at abemaciclib i kombination med aromatasehæmmer til førstelinjebehandling af lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft giver:

- **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med ribociclib i kombination med aromatasehæmmer. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

Fagudvalget vurderer, at abemaciclib i kombination med fulvestrant til andenlinjebehandling af lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft giver:

- **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med palbociclib i kombination med fulvestrant. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

9 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Medicinrådet vurderer, at abemaciclib i kombination med aromatasehæmmer til førstelinjebehandling af lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft giver:

- **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med ribociclib i kombination med aromatasehæmmer. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

Medicinrådet vurderer, at abemaciclib i kombination med fulvestrant til andenlinjebehandling af lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft giver:

- **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med palbociclib i kombination med fulvestrant. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

10 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Der findes ingen RADS-behandlingsvejledning på området. Der forventes en ny behandlingsvejledning på området i slutning af 2019.

11 Referencer

1. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ CK (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014 [internet]. National Cancer Institute. Bethesda, MD. Tilgængelig fra: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/
2. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Kejs AMT, Hertzum-Larsen R, Johannesen TB, Khan S, Leinonen MK, Ólafsdóttir E, Petersen T, Schmidt LKH, Trykker H SH. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries. Version 7.3. 2016.
3. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Kejs AMT, Hertzum-Larsen R, Johannesen TB, Khan S, Leinonen MK, Ólafsdóttir E, Petersen T, Schmidt LKH, Trykker H SH. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries [internet]. Version 7.3. 2016. Tilgængelig fra: <http://www-dep.iarc.fr/nordcan.htm>
4. 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.* 2015;107(6):djv048-djv048.
5. Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, André F, Barrios CH, et al. 3rd ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Ann Oncol.* 2017;
6. DBCG. Danish Breast Cancer Cooperative Group. Kapitel 18. 2016.
7. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende ribociclib som standardbehandling til lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft [internet]. s. 1–2. Tilgængelig fra: [file:///C:/Users/AJF/SharePoint/Ribociclib Brystkræft \(EMS-2 - Dok 1/0.13 Anbefaling/anbefaling-ribociclib-brystkraeft-10.pdf](file:///C:/Users/AJF/SharePoint/Ribociclib%20Brystkræft%20(EMS-2%20-%20Dok%201/0.13%20Anbefaling/anbefaling-ribociclib-brystkraeft-10.pdf)
8. McCartney A, Moretti E, Sanna G, Pestrin M, Risi E, Malorni L, et al. The role of abemaciclib in treatment of advanced breast cancer. *Ther Adv Med Oncol* [internet]. 2018 [citeret 25. juni 2018];10:1758835918776925. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29899762>
9. Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol* [internet]. 2017;35(32):JCO.2017.75.615. Tilgængelig fra: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2017.75.6155>
10. Sledge GW, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2-advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *J Clin Oncol.* 2017;35(25):2875–84.
11. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap Y-S, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* [internet]. 2016;375(18):1738–48. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1609709>
12. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, 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.* 2018;29(7):1541–7.
13. O’Shaughnessy J, Petrakova K, Sonke GS, Conte P, Arteaga CL, Cameron DA, et al. Ribociclib plus letrozole versus letrozole alone in patients with de novo HR+, HER2– advanced breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;168(1):127–34.
14. Verma S, O’Shaughnessy J, Burris HA, Campone M, Alba E, Chandiwana D, et al. Health-related

- quality of life of postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer treated with ribociclib + letrozole: results from MONALEESA-2. *Breast Cancer Res Treat* [internet]. 2018;170(3):535–45. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4769-z>
15. Janni W, Alba E, Bachelot T, Diab S, Gil-Gil M, Beck TJ, et al. First-line ribociclib plus letrozole in postmenopausal women with HR+ , HER2– advanced breast cancer: Tumor response and pain reduction in the phase 3 MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res Treat* [internet]. 2018;169(3):469–79. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4658-x>
 16. 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)
 17. 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>
 18. Loibl S, Turner NC, Ro J, Cristofanilli M, Iwata H, Im S, et al. Palbociclib Combined with Fulvestrant in Premenopausal Women with Advanced Breast Cancer and Prior Progression on Endocrine Therapy: PALOMA-3 Results. *Oncologist* [internet]. 2017;theoncologist.2017-0072. Tilgængelig fra: <http://theoncologist.alphamedpress.org/lookup/doi/10.1634/theoncologist.2017-0072>
 19. 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.
 20. 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>
 21. 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>
 22. European Medicines Agency. Assessment report Verzenios [internet]. Assessment Report. 2018. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/verzenios-epar-public-assessment-report_en.pdf
 23. European Medicines Agency. Produktresumé Verzenios [internet]. 2018. s. 1–81. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/verzenios-epar-product-information_da.pdf
 24. European Medicines Agency. Assessment Report Kisqali [internet]. Assessment Report. 2017. Tilgængelig fra: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004213/WC500233999.pdf
 25. European Medicines Agency. Produktresumé Kisqali [internet]. 2017. s. 1–39. Tilgængelig fra: http://www.ema.europa.eu/docs/da_DK/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004213/WC500233997.pdf
 26. European Medicines Agency. Assessment Report Ibrance [internet]. Bd. 44, Assessment Report. 2015. Tilgængelig fra: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-

[_Public_assessment_report/human/003853/WC500217198.pdf](#)

27. European Medicines Agency. Produktresumé Ibrance [internet]. 2017. s. 1–39. Tilgængelig fra:
http://www.ema.europa.eu/docs/da_DK/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003853/WC500217196.pdf

12 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende brystkræft

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

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe Agla Fridriksdottir (projekt- og metodeansvarlig) Nicoline Kerzel Duel (projekt- og metodeansvarlig) Jette Østergaard Rathe (sundhedsvidenskabelig konsulent) Signe Goul Svendsen (sundhedsvidenskabelig konsulent) Charlotte Wulff Johansen (fagudvalgskordinator) Anette Pultera Nielsen (fagudvalgskordinator) Tenna Bekker (teamleder)

13 Bilag 1: GRADE-evidensprofiler

13.1 Cochrane Risk of Bias

Risk of bias – MONARCH 3-studiet	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (selection bias)	• <u>Lav risiko for bias</u>	Randomisering var udført via et interaktivt web-baseret randomiseringskema. Patienter blev stratificeret efter: <ul style="list-style-type: none"> • lokalisering af metastase (visceral, kun knogle eller andet) • tidligere neoadjuverende eller adjuverende behandling (AI, ingen endokrin behandling eller andet). Patienter blev randomiseret 2:1 til abemaciclib + letrozol/anastrozole eller placebo + letrozol/anastrozole. Ingen crossover var tilladt.
Allocation concealment (selection bias)	• <u>Lav risiko for bias</u>	
Blinding of participants and personnel (performance bias)	• <u>Lav risiko for bias</u>	Dobbeltblindet studie
Blinding of outcome assessment (detection bias)	• <u>Lav risiko for bias</u>	
Incomplete outcome data (attrition bias)	• <u>Lav risiko for bias</u>	Alle effektmål blev analyseret i “intention-to-treat-population”.
Selective reporting (reporting bias)	• <u>Lav risiko for bias</u>	De effektmål, der beskrives i metodeafsnittet, er rapporteret i studiet.
Other bias	• <u>Høj risiko for bias</u>	Studiet er betalt af Eli Lilly, og mange af forfatterne er affilerede med Eli Lilly.

Risk of bias – MONALEESA-2-studiet	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (selection bias)	• <u>Lav risiko for bias</u>	Randomisering var udført via et interaktivt web-baseret randomiseringskema. Patienterne blev stratificeret efter tilstedeværelse af lever- eller lungemetastaser. Patienter blev randomiseret 1:1 til ribociclib + letrozol eller placebo + letrozol. Ingen crossover var tilladt.
Allocation concealment (selection bias)	• <u>Lav risiko for bias</u>	
Blinding of participants and personnel (performance bias)	• <u>Lav risiko for bias</u>	Dobbeltblindet studie
Blinding of outcome assessment (detection bias)	• <u>Lav risiko for bias</u>	
Incomplete outcome data (attrition bias)	• <u>Lav risiko for bias</u>	Alle effektmål blev analyseret i “intention-to-treat-population”.
Selective reporting (reporting bias)	• <u>Lav risiko for bias</u>	De effektmål, der beskrives i metodeafsnittet, er rapporteret i studiet.
Other bias	• <u>Høj risiko for bias</u>	Studiet er betalt af Novartis og mange af forfatterne er affilerede med Novartis.

Risk of bias – MONARCH 2-studiet	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (selection bias)	• <u>Lav risiko for bias</u>	Randomisering var udført via et interaktivt web-baseret randomiseringsskema. Patienter blev stratificeret efter: <ul style="list-style-type: none"> • lokalisering af metastase (visceral, kun knogle eller andet) • endokrinresistans (primær eller sekundær). Patienter blev randomiseret 2:1 til abemaciclib + fulvestrant eller placebo + fulvestrant. Ingen crossover var tilladt.
Allocation concealment (selection bias)	• <u>Lav risiko for bias</u>	
Blinding of participants and personnel (performance bias)	• <u>Lav risiko for bias</u>	Dobbeltblindet studie
Blinding of outcome assessment (detection bias)	• <u>Lav risiko for bias</u>	
Incomplete outcome data (attrition bias)	• <u>Lav risiko for bias</u>	Alle effektmål blev analyseret i “intention-to-treat-population”.
Selective reporting (reporting bias)	• <u>Lav risiko for bias</u>	De effektmål, der beskrives i metodeafsnittet, er rapporteret i studiet.
Other bias	• <u>Høj risiko for bias</u>	Studiet er betalt af Eli Lilly, og mange af forfatterne er affilierte med Eli Lilly.

Risk of bias – PALOMA-3-studiet	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (selection bias)	• <u>Lav risiko for bias</u>	Randomisering var udført via et interaktivt web-baseret randomiseringsskema. Patienterne blev stratificeret efter: <ul style="list-style-type: none"> • sensitivitet til tidligere endokrin behandling (defineret som dokumenteret respons af minimum én tidligere endokrin behandling af patientens fremskredne sygdom eller adjuverende endokrin behandling i minimum 2 år før tilbagefald) • menopausal status (post- vs. præmenopausal) • tilstedeværelse af viscerale metastaser. Patienter blev randomiseret 1:1 til palbociclib + fulvestrant eller placebo + fulvestrant. Ingen crossover var tilladt.
Allocation concealment (selection bias)	• <u>Lav risiko for bias</u>	
Blinding of participants and personnel (performance bias)	• <u>Lav risiko for bias</u>	Dobbeltblindet studie
Blinding of outcome assessment (detection bias)	• <u>Lav risiko for bias</u>	

Incomplete outcome data (attrition bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Alle effektmål blev analyseret i “intention-to-treat-population”.
Selective reporting (reporting bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	De effektmål, der beskrives i metodeafsnittet, er rapporteret i studiet.
Other bias	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Høj risiko for bias</u> 	Studiet er betalt af Pfizer, og mange af forfatterne er affilierede med Pfizer.

13.2 GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af abemaciclib

Hvilken klinisk merværdi tilbyder abemaciclib i kombination med aromatasehæmmer sammenlignet med ribociclib i kombination med aromatasehæmmer som førstelinjebehandling til kvinder med ER+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft?

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	abemaciclib	ribociclib	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Median progressionsfri overlevelse (PFS)												
2	randomised trials	not serious	not serious	very serious ^a	serious ^b	none	13,0 måneder	9,3 måneder	HR 0,95 [0,68;1,33]	3,7 måneder	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Ophør pga. bivirkninger												
2	randomised trials	not serious	not serious	very serious ^a	serious ^c	none	11,9 %-point	11,7 %-point	RR 4,48 [0,24;83,80]	0,3 %-point	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Bivirkninger grad 3-4												
2	randomised trials	not serious	not serious	very serious ^a	serious ^c	none	44,6 %-point	64,0 %-point	RR 0,88 [0,44;1,74]	19 %-point	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Median samlet overlevelse (OS) – not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	abemaciclib	ribociclib	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Livskvalitet												
2	randomised trials	not serious	not serious	very serious ^a	serious ^d	none	Narrativ syntese				⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Responstrate ved 8-12 uger – not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT

CI: Konfidensinterval; **HR:** Hazard ratio; **RR:** Risk ratio

Forklaringer

- Der nedgraderes to niveauer pga. indirekte evidens samt studiepopulationernes baselinekarakteristika, som gør sammenligneligheden af studierne usikker.
- Der nedgraderes et niveau, da der ikke kan udregnes konfidensinterval på median PFS, og konfidensintervallet på HR krydser beslutningstærsklen for positiv og negativ merværdi.
- Der nedgraderes et niveau, da konfidensintervallet på RR eller HR krydser beslutningstærsklen for positiv og negativ merværdi.
- Der nedgraderes et niveau pga. manglende datagrundlag.

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

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	abemaciclib	palbociclib	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Median progressionsfri overlevelse (PFS)												
2	randomised trials	not serious	not serious	very serious ^a	serious ^b	none	7,1 måneder	6,6 måneder	HR 1,05 [0,69;1,62]	0,5 måneder	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Ophør pga. bivirkninger												
2	randomised trials	not serious	not serious	very serious ^a	serious ^c	none	6,0 %-point	-0.3 %-point	RR 3,12 [0,94;10,32]	6 %-point	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Bivirkninger grad 3-4												
2	randomised trials	not serious	not serious	very serious ^a	serious ^c	none	37,7 %-point	51,0 %-point	RR 0,80 [0,55;1,18]	13 %-point	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Median samlet overlevelse (OS) – not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
Livskvalitet												

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	abemaciclib	palbociclib	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
2	randomised trials	not serious	not serious	very serious ^a	serious ^d	none	Narrativ syntese				⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Responstrate ved 8-12 uger – not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT

CI: Konfidensinterval; **HR:** Hazard ratio; **RR:** Risk ratio

Forklaringer

- a. Der nedgraderes to niveauer pga. indirekte evidens samt betydelige forskelle i studiepopulationernes baselinekarakteristika, som gør sammenligneligheden af studierne usikker.
- b. Der nedgraderes et niveau, da der ikke kan udregnes konfidensinterval på median PFS, og konfidensintervallet på HR krydser beslutningstærsklen for positiv og negativ merværdi.
- c. Der nedgraderes et niveau, da konfidensintervallet på RR eller HR krydser beslutningstærsklen for positiv og negativ merværdi.
- d. Der nedgraderes et niveau pga. manglende datagrundlag.

Application for the assessment of clinically added value of abemaciclib in combination with non-steroidal aromatase inhibitors or fulvestrant for locally advanced or metastatic breast cancer

Contents

1	Basic information.....	2
2	Abbreviations.....	4
3	Summary.....	5
4	Literature search.....	6
4.1	Relevant studies	6
4.2	Main characteristics of included studies	11
5	Clinical questions	11
5.1	Hvilken klinisk merværdi tilbyder abemaciclib i kombination med aromatasehæmmer sammenlignet med ribociclib i kombination med aromatasehæmmer som førstelinjebehandling til kvinder med ER+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft?	11
5.1.1	Presentation of relevant studies	12
5.1.2	Results per study	12
5.1.3	Comparative analyses.....	18
5.2	Hvilken klinisk merværdi tilbyder abemaciclib i kombination med fulvestrant sammenlignet med palbociclib i kombination med fulvestrant som andenlinjebehandling til kvinder med ER+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft?.....	19
5.2.1	Presentation of relevant studies	19
5.2.2	Results per study	19
5.2.3	Comparative analyses.....	26
6	References.....	33
7	Appendices	36

1 Basic information

Table 1 Contact information

Name	Birgitte Strøyer
Title	Senior Market Access Manager
Area of responsibility	Economic and negotiation
Phone	+45 20805868
E-mail	stroeyer_birgitte@lilly.com
Name	Tine Gaziel
Title	Medical Advisor, MD PhD
Area of responsibility	Medical
Phone	+45 53745022
E-mail	gaziel_tine@lilly.com

Table 2 Overview of the pharmaceutical

Proprietary name	Verzenios
Generic name	Abemaciclib
Marketing authorization holder in Denmark	Eli Lilly A/S
ATC code	L01XE50
Pharmacotherapeutic group	Antineoplastiske stoffer, proteinkinasehæmmere
Active substance(s)	Abemaciclib 50mg, 100mg, 150mg
Pharmaceutical form(s)	Filmoverttrukne tabletter
Mechanism of action	<p>Abemaciclib er en potent og selektiv hæmmer af cyklinafhængig kinase 4 og 6 (CDK4 og CDK6) og mest aktiv over for cyklin D1/CDK4 i enzymanalyser. Abemaciclib forhindrer fosforylering af retinoblastom-protein (Rb), hvilket blokerer celleyklusprogression fra celledelingens G1- til S-fase, hvilket resulterer i hæmning af tumorvæksten.</p> <p>I østrogenreceptor-positive brystcancerlinjer forhindrede vedvarende targeteret hæmning med abemaciclib tilbagevenden af Rb-fosforylering, hvilket resulterede i celsesenesens og apoptose.</p> <p>In vitro er Rb-negative og Rb-depleterede cancerlinjer generelt mindre følsomme over for abemaciclib. I xenotransplantationsmodeller af brystcancer resulterede daglig dosering af abemaciclib uden afbrydelser i klinisk relevante koncentrationer alene eller i kombination med anti-østrogener, i reduceret tumorstørrelse.</p>
Dosage regimen	Den anbefalede dosis er 150 mg abemaciclib to gange dagligt, når lægemidlet anvendes i kombination med endokrin behandling. (Se den anbefalede dosering af den endokrine behandling i produktresuméet for det pågældende lægemiddel.)

	<p>Verzenios bør indtages kontinuerligt, så længe patienten opnår en klinisk fordel ved behandlingen, eller indtil der opstår uacceptabel toksicitet.</p> <p>Hvis patienten kaster op eller glemmer en dosis Verzenios, bør patienten instrueres i at tage den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Patienten skal ikke tage en ekstra dosis.</p> <p>Dosisjusteringer: Det kan være nødvendigt at afbryde og/eller reducere doseringen, som angivet under kliniske oplysninger sek. 4.2 tabel 1-5, for at håndtere visse bivirkninger.</p>
Therapeutic indication relevant for assessment (as defined by the European Medicines Agency, EMA)	<p>Verzenios er indiceret til behandling af kvinder med lokalt fremskreden eller metastatisk hormonreceptor (HR)-positiv, human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (HER2)-negativ brystcancer i kombination med en aromatasehæmmer eller fulvestrant som indledende endokrinbaseret behandling, eller hos kvinder, der har fået forudgående endokrin behandling</p> <p>Hos præ- eller perimenopausale kvinder bør den endokrine behandling kombineres med en luteiniserende hormonfrigivende hormonagonist (LHRH-agonist).</p>
Other approved therapeutic indications	No
Will dispensing be restricted to hospitals?	YES, BEGR
Combination therapy and/or co-medication	Verzenios gives i kombination med en aromatasehæmmer eller fulvestrant. Præ- eller perimenopausale kvinder kombineres med en LHRH-agonist
Packaging – types, sizes/number of units, and concentrations	<p>Verzenios vil blive tilgængelige i 3 styrker og følgende pakninger:</p> <p>50 mg x 14 stk x 2 blister, i alt 28 filmovertrukne tabletter</p> <p>100 mg x 14 stk x 2 blister, i alt 28 filmovertrukne tabletter</p> <p>100 mg x 14 stk x 4 blister, i alt 56 filmovertrukne tabletter</p> <p>150 mg x 14 stk x 2 blister, i alt 28 filmovertrukne tabletter</p> <p>150 mg x 14 stk x 4 blister, i alt 56 filmovertrukne tabletter</p>
Orphan drug designation	No

2 Abbreviations

AE:	Adverse event
AI:	Aromatase-inhibitor
ALAT:	Alanine aminotransferase
AR:	Adverse reaction
ASAT:	Aspartate aminotransferase
CBR:	Clinical benefit rate
CDK4/6:	Cyclin-dependent kinase
CTCAE:	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DVT:	Dyb venetrombose
EMA:	European Medicines agency
EORTC QLQ-C30: Questionnaire-Core 30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire-Core 30
EORTC QLQ-BR23: Questionnaire-Breast Cancer 23	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire-Breast Cancer 23
EQ-5D-5L:	Descriptive system and the Visual Analogue scale
EPAR:	European Public Assessment Report
ER+:	Estrogen receptor positive
HER2:	Human epidermal growth factor receptor 2
HR:	Hazard ratio
LE:	Lungeemboli
MR:	Medicinrådet
NA:	Not applicable
NE:	Not estimable
NR:	Not reported
NSAI:	Non-steroidal aromatase inhibitors
ORR:	Overall response rate
OS:	Overall survival
PFS:	Progression free survival
PICO:	Population, Intervention, Comparator, Outcome

QoL:	Quality of Life
RECIST:	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RR:	Relative risk
SLR:	Systematic Literature Review
SmPC:	Summary of Product Characteristics
TEAE:	Treatment-emergent adverse event
VTE:	Venous Thromboembolic Events

3 Summary

Formålet med ansøgningen er at søge godkendelse i Danmark for anvendelse af abemaciclib, og ved gennemgang af litteraturen inklusiv nyeste data på abemaciclib, ribociclib og palbociclib, at vise berettigelsen for abemaciclib til at være som minimum ligestillet til behandling af patienter med ER+HER2-avanceret eller metastatisk brystkræft i kombination med enten NSAI eller fulvestrant som alternativ til henholdsvis ribociclib (første linje) eller palbociclib (anden linje).

Medicinerådet (MR) har ønsket gennemgang af definerede effektmål i 4 kategorier: overlevelse, alvorlige bivirkninger, QoL, responsrater, og effektmål er ranglistet inden for disse kategorier som enten kritiske, vigtige eller mindre vigtige. Der er foretaget analyse og gennemgang af data fra 4 primære studier, MONARCH-3 og MONALEESA-2 (klinisk spørgsmål 1) og MONARCH-2 og PALOMA-3 (klinisk spørgsmål 2). I den komparative del under hvert klinisk spørgsmål, følger en diskussion af dels de fundne forskelle på både effekt og safety-parametre, dels en diskussion af håndterbarhed af bivirkninger, som ønsket af MR. I ansøgningen er denne diskussion samlet i et enkelt afsnit på grund af lighederne af effektparametre og bivirkningsprofil alle 4 studier i mellem. Desuden indeholder det komparative afsnit statistiske beregninger på forskellene mellem data fra publiceret litteratur med abemaciclib og komparator. Til disse indirekte komparative analyser er der anvendt Buchers metode.

Med hensyn til databaser og anvendelse af tilgængelige kilder er der i overensstemmelse med MRs udmelding anvendt data fra SLR og EPAR i A3, A4 og i tekst.

Metodemæssigt har det været en udfordring at tilfredsstille MR i ønsket om at anføre hyppighed af ARs i de forskellige populationer. I publicerede studier rapporteres som oftest bivirkninger defineret som AEs, TEAEs eller CTCAEs, sjældent som ARs. Derfor angives hyppighed af grad 3-4 bivirkninger forskelligt for klinisk spørgsmål 1 og 2 i tabel A3, da de tilgængelige data tillod sammenlignelighed for ARs for MONARCH-3 og MONALEESA-2 og AEs for MONARCH-2 og PALOMA-3.

Disse valg er foretaget for at opnå størst mulig sammenlignelighed, og kilderne er derfor (for tabellerne A3 og A4 og ansøgningens tekst) hovedpublikationerne [3,4,21].

Foretagne komparative analyser viser ingen signifikant forskel i effektparametrene PFS, OS, ORR og CBR ved anvendelse af abemaciclib i stedet for ribociclib eller palbociclib i kombination med enten NSAI eller fulvestrant. Derimod signifikant absolut risikoreduktion på > 10 %, nemlig hhv. 19 og 11 %-point flere

tilfælde af ARs/AEs ved brug af ribociclib eller palbociclib i kombination med hhv. NSAI eller fulvestrant i forhold til abemaciclib i kombination med NSAI eller fulvestrant. Desuden viser analyserne, at anvendelse af palbociclib i kombination med fulvestrant giver anledning til 6 % færre behandlingsophør (discontinuations) i forhold til abemaciclib i kombination med fulvestrant. Betydning af hyppighed og håndtering af ARs/AEs er diskuteret i ansøgningen, herunder konsekvens af bivirkninger som diarré, neutropeni og infektioner for patient og behandlende afdeling i form af dosisophold og dosisreduktioner, påvirket compliance og ressourceforbrug.

Med hensyn til QoL har det ikke været muligt at foretage komparativ sammenligning pga. mangel på fælles anvendelige risikoestimer i publiceret litteratur på tværs af studierne. Der er dog foretaget kvalitativ gennemgang i ansøgningen.

På denne baggrund kan abemaciclib i kombination med enten NSAI eller fulvestrant ligestilles med og bør foretrækkes fremfor ribociclib (første linje) eller palbociclib (anden linje) i kombination med enten NSAI eller fulvestrant til behandling af patienter med ER+HER2- avanceret eller metastatisk brystkræft.

4 Literature search

Litteratursøgning er foretaget i overensstemmelse med protokollen fra Medicinrådet. Der blev foretaget søgning efter relevante studier i MEDLINE (via PubMed) og i CENTRAL (via Cochrane). European Public Assessment Reports (EPARs) for abemaciclib, ribociclib og palbociclib blev gennemset og data herfra inddraget, hvor det er relevant.

Litteratursøgningen i Pubmed og Cochrane Central blev udført 15. og 16. november 2018. Søgningen inkluderede termer repræsentative for det terapeutiske område. Den fuldstændige søgestrategi, inklusionskriterier og PRISMA flow diagrammer er inkluderet i appendix til ansøgningen.

Litteratursøgningen resulterede i 168 hits. To investigatører screenede uafhængigt af hinanden de fremsøgte studier ud fra titel/abstrakt og fuldtekst baseret på inklusionskriterierne, der fremgår af appendix.

14 publikationer blev udvalgt til fuldtekstlæsning. En artikel er ikke anvendt i denne ansøgning, da populationen i dette studie (MONALEESA-7) ikke er sammenlignelig med populationen i det relevante studie med den definerede komparator. Den fulde litteratursøgning og selektion af artiklerne er illustreret i PRISMA-flow diagrammet i appendix.

Baseret på fuldtekstlæsning og EPAR blev i alt 13 publikationer fundet at være relevante for besvarelse af protokollens to kliniske spørgsmål, 6 publikationer i relation til klinisk spørgsmål 1 og 7 publikationer i relation til klinisk spørgsmål 2.

4.1 Relevant studies

Table 3 Relevant studies included in the assessment

Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study (start and expected completion date)	Relevant for clinical question
MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer Matthew P. Goetz, Masakazu Toi, Mario Campone, Joohyuk Sohn, Shani Paluch-Shimon, Jens Huober, In Hae Park, Olivier Trédan, Shin-Cheh Chen, Luis Manso, Orit C. Freedman, Georgina Garnica Jaliffe, Tammy Forrester, Martin Frenzel, Susana Barriga, Ian C. Smith, Nawel Bourayou, and Angelo Di Leo Journal of Clinical Oncology 2017;35:3638-3646.	MONARCH 3	NCT02246621	Nov 2014 – Jul 2021	1
First-line ribociclib plus letrozole in postmenopausal women with HR+, HER2- advanced breast cancer: Tumor response and pain reduction in the phase 3 MONALEESA-2 trial. Janni W, Alba E, Bachelot T, Diab S, Gil-Gil M, Beck TJ, Ryvo L, Lopez R, Tsai M, Esteva FJ, Auñón PZ, Kral Z, Ward P, Richards P, Pluard TJ, Sutradhar S, Miller M, Campone M. Breast Cancer Res Treat. 2018;169(3):469-479.	MONALEESA-2	NCT01958021	Dec 2013 – Jul 2019	1
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 G. N. Hortobagyi, S. M. Stemmer, H. A. Burris, Y. S. Yap, G. S. Sonke, S. Paluch-Shimon, M. Campone, K. Petrakova, K. L. Blackwell, E. P. Winer, W. Janni, S. Verma, P. Conte, C. L. Arteaga, D. A. Cameron, S. Mondal, F. Su, M. Miller, M. Elmeligy, C. Germa & J. O'Shaughnessy Ann Oncol. 2018;29(7):1541-1547.	MONALEESA-2	NCT01958021	Dec 2013 – Jul 2019	1
Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, Campone M, Blackwell KL, André F, Winer EP, Janni W, Verma S, Conte P, Arteaga CL, Cameron DA,	MONALEESA-2	NCT01958021	Dec 2013 – Jul 2019	1

Petrakova K, Hart LL, Villanueva C, Chan A, Jakobsen E, Nusch A, Burdaeva O, Grischke EM, Alba E, Wist E, Marschner N, Favret AM, Yardley D, Bachelot T, Tseng LM, Blau S, Xuan F, Souami F, Miller M, Germa C, Hirawat S, O'Shaughnessy J. N Engl J Med. 2016;3;375(18):1738-1748.				
Ribociclib plus letrozole versus letrozole alone in patients with de novo HR+, HER2- advanced breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial Joyce O'Shaughnessy, Katarina Petrakova, Gabe S. Sonke, Pierfranco Conte, Carlos L. Arteaga, David A. Cameron, Lowell L. Hart, Cristian Villanueva, Erik Jakobsen, Joseph T. Beck, Deborah Lindquist, Farida Souami, Shoubhik Mondal, Caroline Germa, Gabriel N. Hortobagyi Breast Cancer Research and Treatment. 2018; 168:127-134	MONALEESA-2	NCT01958021	Dec 2013 – Jul 2019	1
Health-related quality of life of postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer treated with ribociclib+letrozole: results from MONALEESA-2 Sunil Verma, Joyce O'Shaughnessy, Howard A. Burris, Mario Campone, Emilio Alba5, David Chandiwana, Anand A. Dalal, Santosh Sutradhar, Mauricio Monaco, Wolfgang Janni Breast Cancer Res Treat. 2018;170(3):535-545.	MONALEESA - 2	NCT01958021	Dec 2013 – Jul 2019	1
Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Harbeck N, Hurvitz SA, Chow L, Sohn J, Lee KS, Campos-Gomez S, Villanueva Vazquez R, Jung KH, Babu KG, Wheatley-Price P, De Laurentiis M, Im YH, Kuemmel S, El-	MONALEESA-7	NCT02278120	Nov 2014 – Sep 2019	1*

Saghir N, Liu MC, Carlson G, Hughes G, Diaz-Padilla I, Germa C, Hirawat S, Lu YS. Lancet Oncol. 2018 Jul;19(7):904-915.				
MONARCH 2: Abemaciclib in Combination with Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. George W. Sledge, Jr., Masakazu Toi; Patrick Neven; Joohyuk Sohn, Kenichi Inoue; Xavier Pivot; Olga Burdaeva; Meena Okera; Norikazu Masuda; Peter A. Kaufman; Han Koh, Eva-Maria Grischke; Martin Frenzel, Yong Lin; Susana Barriga; Ian C. Smith; Nawel Bourayou; and Antonio Llombart-Cussac. J Clin Oncol. 2017;35(25):2875-2884	MONARCH 2	NCT02107703	Feb 2014 - Feb 2020	2
Palbociclib Combined with Fulvestrant in Premenopausal Women with Advanced Breast Cancer and Prior Progression on Endocrine Therapy: PALOMA-3 Results Sibyelle Loibl; Nicholas C. Turner; Jungsil Ro; Massimo Cristofanilli; Hiroji Iwata; Seock-AH Im; Norikazu Masuda; Sherene Loi; Fabrice André; Nadia Harbeck; Sunil Verma; Elizabeth Folkerd; Kathy Puyana Theall; Justin Hoffman; Ke Zhang; Cynthia Huang Bartelett; Mitchell Dowsett. Oncologist. 2017;22(9):1028-1038	PALOMA-3	NCT01942135	Sep 2013 – Jan 2020	2
Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. Turner NC, Ro J, André F, Loi S, Verma S, Iwata H, Harbeck N, Loibl S, Huang Bartlett C, Zhang K, Giorgetti C, Randolph S, Koehler M, Cristofanilli M; PALOMA3 Study Group. N Engl J Med. 2015 Jul 16;373(3):209-19.	PALOMA-3	NCT01942135	Sep 2013 – Jan 2020	2
Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on	PALOMA - 3	NCT01942135	Sep 2013 – Jan 2020	2

<p>previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial Cristofanilli, M; Turner, NC; Bondarenko, I; Ro, J; Im, SA; Masuda, N; Colleoni, M; DeMichele, A; Loi, S; Verma, S; Iwata, H; Harbeck, N; Zhang, K; Theall, KP; Jiang, Y; Bartlett, CH; Koehler, M; Slamon, D. Lancet Oncol. 2016;17(4):425-439</p>				
<p>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 N. Harbeck, S. Iyer, N. Turner, M. Cristofanilli, J. Ro, F. André, S. Loi, S. Verma, H. Iwata, H. Bhattacharyya, K. Puyana Theall, C. H. Bartlett & S. Loibl. Ann Oncol. 2016;27(6):1047-54</p>	PALOMA - 3	NCT01942135	Sep 2013 – Jan 2020	2
<p>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) Sunil Verma, Cynthia Huang Bartlett, Patrick Schnell, Angela M. Demichele, Sherene Loi, Jungsil Ro, Marco Colleoni, Hiroji Iwata, Nadia Harbeck, Massimo Cristofanilli, Ke Zhang, Alexandra Thiele, Nicholas C. Turner, Hope S. Rugo Oncologist. 2016;21(10):1165-1175</p>	PALOMA – 3	NCT01942135	Sep 2013 – Jan 2020	2
<p>Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, Bondarenko I, Im SA, Masuda N, Colleoni M, DeMichele A, Loi S, Verma S, Iwata H, Harbeck N, Loibl S, André F, Puyana Theall K, Huang X, Giorgetti C, Huang Bartlett C, Cristofanilli M. N Engl J Med. 2018;15;379(20):1926-1936</p>	PALOMA - 3	NCT01942135	Sep 2013 – Jan 2020	2

* Denne publikation blev ikke anvendt i ansøgningen:

Tripathy D et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Jul;19(7):904-915.

Årsagen til at MONALEESA-7 ikke er anvendt er, at dette studie inkluderede udelukkende pre- and perimenopausale patienter til behandling med enten ribociclib eller placebo + tamoxifen eller NSA (letrozole eller anastrozole). Disse data kan ikke sammenlignes med PFS data fra MONARCH 3, da MONARCH 3 inkluderede postmenopausale patienter.

4.2 Main characteristics of included studies

Her præsenteres de kliniske studier inkluderet i ansøgningen: MONARCH-3, MONALEESA-2, MONARCH-2, PALOMA-3 [1-4]. Detaljeret information om studierne findes i tabellerne A2a, b, c, d.

MONARCH-3 og MONALEESA-2 indgår i besvarelse af klinisk spørgsmål 1 og MONARCH-2 og PALOMA-3 i besvarelse af klinisk spørgsmål 2.

Fælles for alle 4 studier er, at der er tale om fase III registreringsstudier, alle er multi-center studier, randomiserede, placebo-kontrollerede og dobbelt-blindede, patienterne er allokerede enten 1:1 eller 2:1 til en placebo-arm, der indeholder SOC, henholdsvis non-steroidal aromatase (letrozol eller anastrozol) eller fulvestrant, eller til en interventions-arm, hvor der er tillagt CDK4/6-inhibitor, hhv. palbociclib, ribociclib eller abemaciclib.

Studierne har endvidere samme primære og sekundære endpoints, henholdsvis investigator assessed PFS og OS, respons rate, biomarkører og bivirkninger.

Studiepopulationerne udgøres for alle studierne vedkommende af kvinder med avanceret eller metastatisk HR-positiv, HER2-negativ brystkræft.

Ud over måling af effekt og safety som ovenfor nævnt, er der i alle fire studier anvendt måling af helbredsrelateret livskvalitet, QoL. Der haves data fra EORTC QLQ-C30 og EORTC QLQ-BR23 fra alle 4 studier, og resultater fra disse værktøjer diskuteres i senere afsnit. EQ-5D og EQ-5D-5L (index score/visual analog er ligeledes anvendt, men der er der ikke tilgængelige data fra alle studierne for dette instrument, og det er derfor udeladt her.

5 Clinical questions

5.1 Hvilken klinisk merværdi tilbyder abemaciclib i kombination med aromatasehæmmer sammenlignet med ribociclib i kombination med aromatasehæmmer som førstelinjebehandling til kvinder med ER+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft?

5.1.1 Presentation of relevant studies

Beskrivelse af MONARCH-3 og MONALEESA-2

I studierne der ligger til grund for besvarelse af klinisk spørgsmål 1, MONARCH-3 og MONALEESA-2, er populationerne sammenlignelige, idet der i begge studier er tale om 1. linje behandling hos patienter, der har fået konstateret metastatisk sygdom enten de novo eller ved relaps af tidligere diagnosticeret brystkræft [1,2]. I begge studiepopulationer har patienterne ikke tidligere fået behandling for metastatisk sygdom. I begge studier havde ca 40 % (MONARCH-3: 38.1 % og MONALEESA-2 43.7%) fået kemoterapi som tidligere adjuvant behandling.

Der er små forskelle mellem studierne, som ikke skønnes at have betydning for effektmål. I MONARCH-3's interventionsarm var fx 56 % af kaukasisk race og 31.4% af asiatisk race, de novo metastatisk sygdom sås hos 41% i interventionsarmen, og 52.4 % havde viscerale metastaser. I MONALEESA-2 var 80.5 % af kaukasisk race, 8.4 % var asiater, og i interventionsarm havde 34.1 % de novo metastatisk sygdom og 59 % viscerale metastaser ved inklusion.

I MONARCH-3 studiet indgik i alt 450 patienter. Alle patienter modtog aromataseinhibitor, enten i form af letrozol (79%) eller anastrozol. 300 patienter blev randomiseret til interventionsarm med abemaciclib i kombination med aromataseinhibitor, 150 patienter blev randomiseret til kontrolarmen.

I MONALEESA-2 studiet modtog alle patienter letrozol, i interventionsarm i kombination med ribociclib. Der indgik 334 patienter i hver af de to arme.

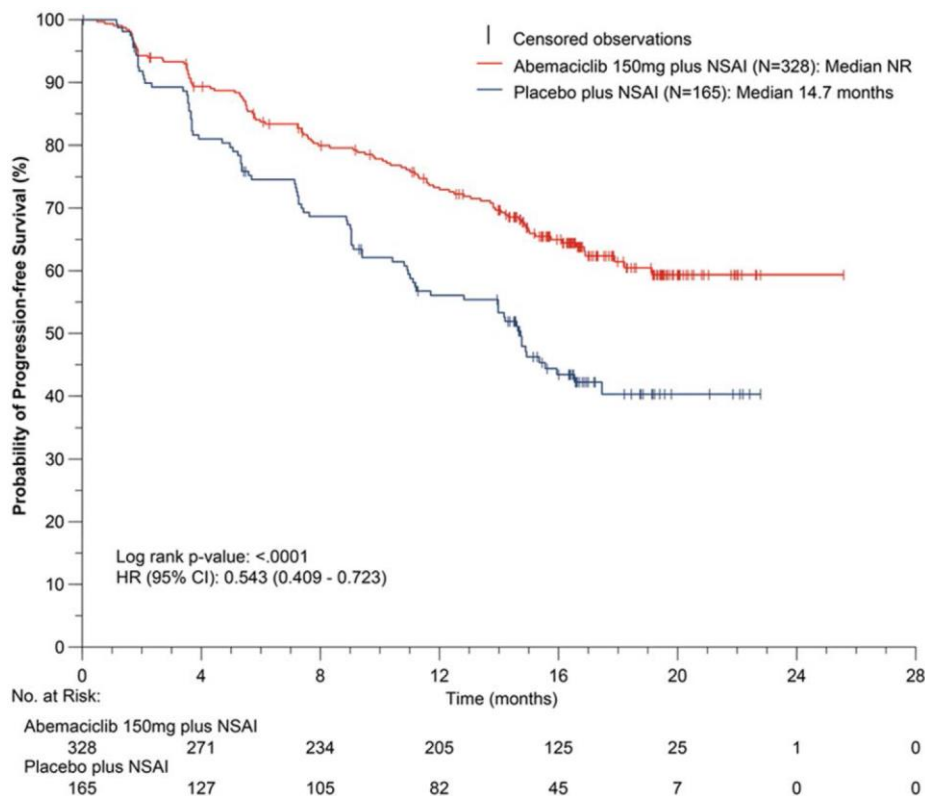
5.1.2 Results per study

MONARCH-3

Effekt-data: PFS, OS, ORR, OR 8 weeks, CBR

Den publicerede interim analyse af PFS for MONARCH-3 viste PFS (kritisk effektmål) for kontrolarm på 14.7 måneder, hvor PFS endnu ikke var nået i interventionsarmen, der modtog abemaciclib. Hazard ratio på 0.54 (0.41-0.72), $p = 0.000021$. Median follow-up tid 26.7 måneder i begge arme [1].

Herunder ses Kaplan-Meier plot for Investigator-Assessed PFS for abemaciclib + NSAI (interim analysis) [5].



Updated and final PFS analysis, 3. november 2017

Efter endnu 9 måneders follow-up, totalt 26.7 mdr, opgjordes data som final investigator PFS analysis efter 246 events (50 %), 138 (42%) i den eksperimentelle arm vs. 108 (66%) i kontrolarmen. Median PFS var 28 vs. 15 måneder, HR 0.54, $p = 0.000002$. Resultaterne var i overensstemmelse med det uafhængige review (not reached vs. 19 måneder, HR 0.46) og interimanalysen [5].

Overall survival data er endnu immature, pga manglende events (dødsfald) i begge studiearme i MONARCH3. Der findes derfor ikke pt. relevante data på OS, men jf. oplysninger i EPAR om event rate (dødsfald) på hhvs 19 % og 18 % for interventions- og kontrolarm, er HR foreløbig på 1.057 (0.683-1.633), $p = 0.80$. Final analysis ventes i 2020.

ORR, Overall Respons Rate, angives i tabellerne A3 og dette både for ITT- population og for patienter med målbar sygdom. I MONARCH-3 demonstreredes en ORR for ITT populationen på 49.7 % (44.3-55.1) i interventionsarmen, 37.0 % (29.6-44.3) for kontrolarmen. ORR for patienter med målbar sygdom i den eksperimentelle arm med abemaciclib var 59.2 % i forhold til 43.8 % i kontrolarmen [1,5].

Medicinerådet har efterspurgt data på tidlig respons i studiet, særligt respons rate ved 8 eller 12 uger (vigtigt effektmål). Respons rate ved 8 uger er for MONARCH-3's vedkommende ikke opgjort og er derfor ikke angivet i tabel A3.

Clinical Benefit Rate CBR (mindre vigtigt effektmål) for patienter med målbar sygdom er i MONARCH-3 79% for interventionsarmen, 69.7 % i kontrolarmen [5].

Patient Reported Outcomes: livskvalitet, QoL

EORTC-QLQ-C30 og EORTC-QLQ-B23

Outcomes skemaer blev besvaret på dag 1 i hver anden serie fra serie 1 indtil behandlingsophør pga bivirkninger eller progression. I EORTC QLQ-C30 skala er der 15 items. De 15 parametre er: Global health status, 5 funktions scores (fysisk, rolle, emotionel, kognitive, social) såvel som de 9 symptom scores (fatigue, kvalme/opkastning, smerter, dyspnø, søvnløshed, appetitløshed, obstipation, diarré, økonomiske problemer). De fleste af forskellene mellem behandlingsarmene (13 ud af 15) nåede ikke tærsklen for at blive anset for henholdsvis lille forbedring eller lille forværring, ved brug af kriterierne defineret af Cocks et. al. [6].

Den største forskel i Global Health Status vurderinger blev set omkring serie 2 i kontrolarmens favør, formentlig pga. tidlig toksicitet i form af diarré-episoder. Herefter overlapper kurverne. Global Health Status vurderet ud fra EORTC QLQ-C30 spørgeskemaet var således ens i de to arme ved baseline og forblev stabil i behandlingsforløbet.

	Baseline score		Change from baseline		Difference	p-value
	Abemacicl ib + NSAİ	Placebo + NSAI	Abemacicl b + NSAİ	Placebo + NSAI		
Global health status	65	59	-0.03	4.3	-4.4	.003
Fatigue	32	38	2.4	-2.6	5.0	.004
Nausea and vomiting	7.2	8.1	2.4	-0.36	2.8	.013
Appetite loss	18	22	0.15	-3.9	4.0	.034
Diarrhea	8.3	7.3	18.2	-0.5	18.7	<.001

Data fra hhv baseline og "across post-baseline visits"

I interventionsarmen viste diarré en medium forskel fra kontrolarmen. Global Health Status i kontrolarmen viste en lille forbedring. Grupperne imellem var der signifikant forskel til fordel for kontrolarmen mhp fatigue, kvalme/opkastning og manglende appetit; disse nåede dog ikke den definerede tærskel på > 10 point [6].

EORTC QLQ-BR23:

	Baseline score		Change from baseline		Difference	p-value
	Abemacicl ib + NSAİ	Placebo + NSAI	Abemacicl b + NSAİ	Placebo + NSAI		
Body image	82	80	-4.5	0.6	-5.1	.009
Systemic therapy side effects	16	18	8.2	3.7	4.5	<.001

I analysen af alle post-baseline besøg var der ingen klinisk relevant forskel (>10 points) [7] mellem grupperne for QLQ-BR23 functional scales og symptom scales. Grupperne imellem var der statistisk signifikant forskel mht body image og systemic therapy side effects (bivirkningseffekt), dog mindre end tærsklen defineret af Sprangers [7].

Bivirkninger: ARs grad 3-4, behandlingsophør, dosisreduktioner

ARs grad 3-4: I MONARCH-3 sås grad 3-4 toksicitet, alle ARs (kritisk effektmål), dvs dosis-limiterende adverse events, hos 55 %. Ser man på hvilke typer AEs, der gav anledning til dosisreduktion, var dette typisk neutropeni og diarré for den eksperimentelle arm med abemaciclib. Neutropeni grad 3-4 hos 21.1 % af patienterne, og diarré grad 3-4 hos 9.5 % af patienterne [1].

Ophør med behandling (discontinuations): I alt 11.9 % af patienterne ophørte med abemaciclib pga bivirkninger, heraf 3 % pga neutropeni, 2.9 % pga diarré, 1.8 % pga infektion, 1.8 % pga leverenzymforhøjelse [5].

Dosisreduktioner: Dosisreduktion skete overordnet hos 43.9 % af patienterne pga ARs i den eksperimentelle arm. 13 % blev dosisreduceret pga neutropeni, 14 % pga diarré [5].

Kvantitativ gennemgang af bivirkningstyper

De mest almindelige bivirkninger for både abemaciclib og kombinationen med aromataseinhibitorer er neutropeni, kvalme, alopeci, asteni/fatigue, diarré, infektioner og leverenzymstigning [8]. Disse typer bivirkninger kan med rette kaldes klasseeffekter. Se oversigt over alle 3 CDK4/6-inhibitorer i afsnittet under Komparative analyser samt tabellerne A2 og A3.

VTE – Venous Thromboembolic Events

Betegnelsen omfatter dyb og overfladisk venetrombose, lungeemboli, flebitis (årebetændelse), cerebralt infarkt og venøs sinustrombose.

For i alt 20 patient (6.1%) i den eksperimentelle arm blev der registreret én thromboembolisk hændelse, (1.5 % grad 3, 0.6 % grad 4). Af de 20 hændelser havde 3 (0.9 %) fatalt udkomme. I kontrolarmen var der 1 tilfælde af lungeemboli (0.6 %) [1].

Neutropeni

Neutropeni som AE, alle grader, observeredes hos 41.3 % i den eksperimentelle arm med abemaciclib. Grad 3-4 neutropeni opstod hos 21.1 % af patienterne [1].

Infektioner

Infektioner, alle grader, registreredes hos 39.1 % af patienterne i den eksperimentelle arm med abemaciclib, heraf 4.9 % grad 3-4. Dette i forhold til 28.6 % i kontrolarmen (alle grader), og 3.1 % grad 3-4 [1].

GI-toksicitet

I MONARCH-3 var diarré (som AE) den mest almindelige bivirkning og opstod i én eller anden grad hos 81.3 % af patienterne [1].

Grad 3 diarré observeredes hos 9.5 %, og der var ingen grad 4 rapporteringer.

Størstedelen (70.1%) af patienterne med diarré i abemaciclib-armen behøvede ingen ændring i behandlingen (fx ophold, reduktion eller ophør med abemaciclib); 2.9 % af patienterne ophørte behandling med abemaciclib pga. diarré [5].

Mavesmerter og kvalme rapporteredes hos hhv 29.1 % og 38.5 % (alle grader) i den eksperimentelle arm. Samme symptomer sås hos hhv. 11.8 % og 19.9 % i kontrolgruppen [5].

Hepatotoksicitet

Stigning i ALAT og ASAT er også en klasseeffekt for CDK4/6-hæmmere. I MONARCH-3 angives ALAT stigning som bivirkning til abemaciclib hos 15.6 % (alle grader), grad 3 sås hos 5.8 % og grad 4 hos 0.3 % (1 patient). Forøget ALAT i kontrolgruppen, der fik NSAID alene, sås hos hhv. 6.8 % (alle grader) og 1.9 % (grad3) [1].

Øget kreatinin-niveau i blodet.

En karakteristisk renal effekt af abemaciclib giver anledning til forøget kreatinin-niveau i blodet hos stort set alle patienter, 98.1 %. Størstedelen af disse øgninger er grad 1-2, 95,1 %. Den sete kreatinin-stigning er ufarlig og skyldes en selektiv, reversibel blokade af kreatinin-transporteren MATE-2 i nyrens distale tubuli. Kreatinin udskilles fortsat normalt via nyrens glomerulus. Indenfor 2 uger efter start på behandling med abemaciclib indfinder sig et nyt stabilt kreatinin-niveau, typisk 25-40 % højere end baseline. Ved behandlingsophør normaliseres kreatinin indenfor 1-2 uger, og det understreges, at nyrens filtrationsevne GFR, ikke påvirkes. Nyrefunktionstests som fx Cr-EDTA clearance er derfor uændrede [5].

MONALEESA-2

I MONALEESA-2 studiet modtog alle patienter letrozol, i interventionsarm i kombination med ribociclib [2].

Effekt-data: PFS, OS, ORR, OR 8 Weeks, CBR

PFS: I MONALEESA-2 observeredes en PFS for interventionsarmen på 25.3 mdr mod 16.0 mdr for komparatorarmen. Median follow-up tid var 26.3 måneder og HR = 0.568 (0.457—0.704), $p=9.63 \times 10^{-8}$ [9].

Overall Survival, OS: Data på Overall Survival, OS, er endnu immature pga. manglende events i både kontrol og interventionsarm. Seneste opdaterede analyse fra 2. januar 2017 viser forløb HR = 0.746 (0.517 – 1.078), efter 15 % og 19.8 5 events (dødsfald) i henholdsvis interventions- og kontrolarm [12].

Overall Response Rate, ORR: For ITT-populationens interventionsarm sås ORR på 42.5 % og 28.7 % i kontrolarmen. For patienter i kombinationsarm med målbar sygdom var ORR 54.5% imod 38.8 % for patienter i kontrolarm [9]. Medicinrådet har ønsket data på tidligt respons ved 8-12 uger for både abemaciclib og ribociclib i kombination med NSAID. Data for ribociclib på tidligt respons fra MONALEESA-2 studiet viser, at "tumor shrinkage", dvs tumorrespons af alle grader (ikke opgjort iht RECIST 1.1) ved 8 uger er 76 % for interventionsarm versus 67 % in kontrolarmen, hvorimod respons iht. RECIST 1.1, aflæses til at være ~ 18 % ved 8 uger for interventionsarm [10].

Clinical Benefit Rate, CBR: (i protokollen kategoriseret som mindre vigtigt effektmål) er i MONALEESA-2 79.9 % for interventionsarmen og 73.1 % for kontrolarmen [12].

Patient Reported Outcomes: livskvalitet, QoL

EORTC-QLQ-C30 og EORTC-QLQ-B23

Spørgeskemaer blev besvaret af patienterne ved baseline og herefter i forbindelse med hver anden serie behandling.

Global Health Status scores (EORTC-QLQ-C30) var overordnet enslydende gennem studiet i begge arme; der sås (ikke-signifikant) let øget QoL i både interventionsarm og kontrolarm i forløbet.

”Time to definitive 10 % deterioration” var ens de to arme, med en HR = 0.89 (0.67 – 1.182) [11].

I løbet af behandlingsforløbet var Health-Related QoL stabil hos patienter mht fatigue, kvalme, opkastninger og diarré. På trods af at symptom-scores gennemgående var højere i interventionsarmen og ved end-of-treatment, var de gennemsnitlige ændringer mindre end MID (Minimally Important Differences) iflg. Cocks 2011 [6,11].

Lignende resultater sås for de supplerende domæner indenfor EORTC-QLQ-C30, inkl fysisk, emotionel, kognitiv og social funktion, samt for de brystkræftspecifikke EORTC-QLQ-B23 domæner, inkl. behandlingsbivirkninger [11]. Dvs at der også her sås signifikante forskelle imellem armene, men disse forskelle nåede ikke tærsklen for Minimally Important Difference.

En klinisk betydende (>5 points) reduktion fra baseline in EORTC-QLQ-C30 smerte score blev observeret omkring 2. behandlingsserie og denne varede ved indtil serie 15 i interventionsarmen med ribociclib og NSA. Dette i forhold til kontrolarmen, hvor der registreredes ikke-betydende klinisk forbedring (<5 points).

Bivirkninger: AEs/ARs grad 3-4, behandlingsophør, dosisreduktioner

AEs/ARs grad 3-4: I MONALEESA-2 sås grad 3-4 toksicitet (kritisk effektmål), dvs dosis-limiterende adverse events, AEs, hos 81.2 % (grad 3: 66.2 %, grad 4: 15 %) vs. 32.7 % hos kontrolarm [12]. Ser man på hvilke typer bivirkninger, der gav anledning til dosis-reduktion, var dette typisk neutropeni for den eksperimentelle arm med ribociclib, grad 3-4 neutropeni observeret hos 59.3 % af patienterne i interventionsarm. [2,12].

Ophør med behandling (discontinuations): Ophør af behandlingen pga. bivirkninger (kritisk effektmål) skete for 7.5 % af patienterne i interventionsarmen i MONALEESA-2, dette tal afspejler patienter, der både ophørte med ribociclib og NSA [2]. I Kisqalis' EPAR s. 88, tabel 36 opgives imidlertid frekvens af ARs, som ledte til ophør af behandling til 15%, heraf 13.2 % formodet relateret til den eksperimentelle behandling [12]. Samme tal er hhv. 13.9 % og 12.3 % for kontrolgruppen.

Dosisreduktioner: Dosisreduktion skete overordnet hos 53.4 % af patienterne pga ARs i den eksperimentelle arm (EPAR s.107, tabel 53). Hyppigste årsag til dosisreduktion var neutropeni, 47.4 % [12].

Kvantitativ gennemgang af bivirkningstyper

De mest almindelige bivirkninger for ribociclib og kombinationen med aromataseinhibitorer er - som for abemaciclib - neutropeni, kvalme, alopeci, asteni/fatigue, diarré, infektioner og leverenzymstigning [13]. Som nævnt er alle klasseeffekter. Se oversigt over alle 3 CDK4/6-inhibitorer i afsnittet under Komparative Analyser samt tabellerne A3.

VTE – Venous Thromboembolic Events

I MONALEESA-2 var der 9 tilfælde (2.7 %) af lungeemboli, ingen tilfælde af øvrige VTEs. I kontrolarmen sås lungeemboli hos 1 %. Ingen af tilfældene var fatale eller ledte til ophør med behandlingen (EPAR, s. 92 tabel 39) [12].

Neutropeni

Neutropeni, alle grader, observeredes hos 74.3 % i den eksperimentelle arm mod 5.2 % i kontrolarmen. Dosislimiterende grad 3-4 neutropeni opstod hos 59.6 % af patienterne (EPAR), og neutropeni gav anledning til (varig) dosisreduktion i 37.5 % af tilfældene [12].

Infektioner

Infektioner som AE (alle grader) registreredes hos 50 % af patienterne i den eksperimentelle arm med ribociclib, heraf 4 % grad 3-4. I kontrolarmen var disse tal 42 % og 2.4 % [2].

GI-toksicitet

I MONALEESA-2 rapporteredes diarré som AE alle grader hos 35 %, og 1.3 % havde diarré grad 3. I kontrolarmen var de tilsvarende hyppigheder hhv. 22.1 % og 0.9 % [2].

Kvalme som AE rapporteredes hos 51.5 % og opkastninger hos 28.5 % (alle grader) i den eksperimentelle arm [2]. Dette gav anledning til ophør med behandlingen for 1.7 % af patienterne med kvalme, og i 8 % af tilfældene med opkastninger [12]. Samme symptomer (alle grader) sås hos hhv. 28.5 % og 15.5 % i kontrolgruppen [2].

Hepatotoksicitet

Stigning i ALAT og ASAT er også en klasseeffekt for CDK4/6-hæmmere. I MONALEESA-2 angives stigning i ALAT/ASAT/bilirubin som bivirkning til ribociclib (AR) til 18.0 % (alle grader), og 9.6 % grad 3-4 % [12]. Samme i kontrolgruppen, der fik NSAID alene, sås hos hhv. 5.5 % (alle grader) og 2.4 % (grad 3-4) [12].

Øget kreatinin-niveau i blodet

Forhøjet kreatinin blev rapporteret hos 7 %, heraf 1 % grad 3-4 i den eksperimentelle arm, og 2 % hhv. 0 % i kontrolarmen [12].

5.1.3 Comparative analyses

Klinisk spørgsmål 1 og 2 behandles samlet i afsnit 5.2.3.

5.2 Hvilken klinisk merværdi tilbyder abemaciclib i kombination med fulvestrant sammenlignet med palbociclib i kombination med fulvestrant som andenlinjebehandling til kvinder med ER+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft?

5.2.1 Presentation of relevant studies

MONARCH-2 og PALOMA-3 er begge kombinationsstudier med fulvestrant - i forhold til placebo + fulvestrant [3,4].

Der er betydelig forskelle på studiepopulationerne i de to trials. Mht demografi er studierne balancerede, i MONARCH-2, 53 % kaukasiske og 33 % asiatiske patienter, i PALOMA-3, 73 % kaukasiske og 21 % asiatiske, i MONARCH-2 83 % post-menopausale, i PALOMA-3 79 % postmenopausale, i MONARCH-2 55 % med viscerale metastaser, i PALOMA-3 59 % med viscerale metastaser.

Forskellen ligger primært med hensyn til endokrin følsomhed og antallet af tidligere behandlinger før inklusion, idet patienterne inkluderet i MONARCH-2 alle har fået maksimalt 1 linje endokrin terapi (ikke fulvestrant) for metastatisk sygdom, og ingen har modtaget kemoterapi for metastatisk sygdom. I PALOMA-3 havde 54 % modtaget mere end en enkelt linje endokrin behandling mod metastatisk sygdom og 33 % (i interventionsarm, 37% i kontrolarm) havde tidligere fået kemoterapi mod metastatisk sygdom. Udtrykt som endokrin resistens, er 73 % sekundært resistente i MONARCH-2 populationen, og i PALOMA-3 har 79 % tidligere være "følsomme for endokrin behandling", således en tilsyneladende ens fordeling. Populationen i PALOMA-3 er dog overordnet i et mere fremskredent stadie af deres sygdom, med en del af patienterne defineret som endokrint resistente eller endokrint refraktære. Disse aspekter har betydning for respons og dermed prognose, og kan påvirke studierne resultater.

MONARCH-2 studiet inkluderede totalt 664 patienter 2:1, med 441 patienter i den eksperimentelle arm, og 223 i placebo-armen.

Vigtigt er det at nævne, at protokollen efter kort tid blev ændret (amended) med hensyn til start-dosis, fra 200 mg 2 gange dagligt, til 150 mg to gange dagligt. Dette for at øge tolerabiliteten, da der i det blinde safety-review var rapporter om en del GI toksicitet, særligt i løbet af den første serie behandling (28 dage). Alle patienter skiftede til 150 mg dosis uanset hidtidigt forløb i studiet. Patienter, som modtog 200 mg abemaciclib før amendment, fik median 34 dages behandling før den obligatoriske dosisreduktion [3].

5.2.2 Results per study

MONARCH-2

Effekt: PFS, OS, ORR, OR at 8 weeks, CBR

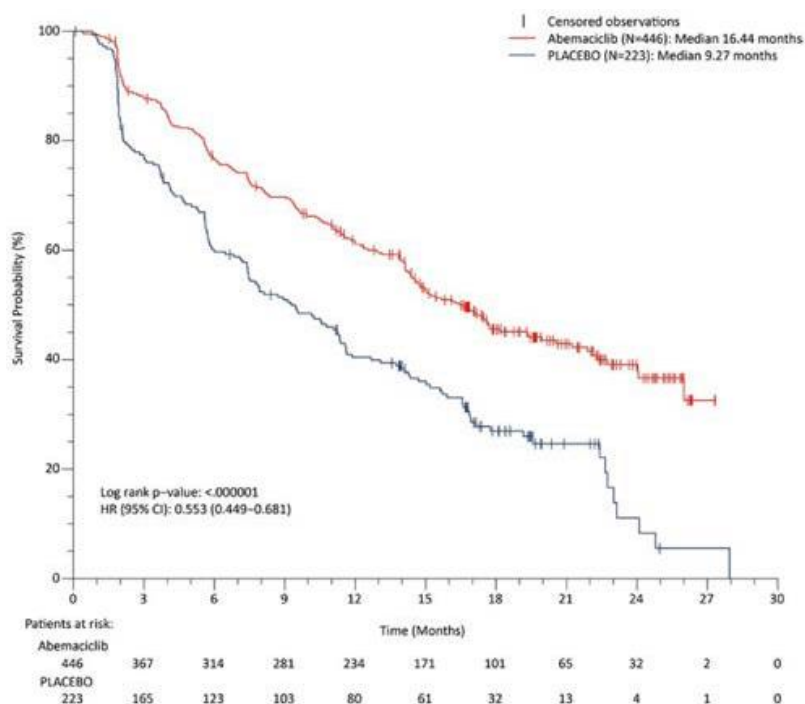
Den publicerede endelige analyse af PFS for MONARCH-2 viste PFS (kritisk effektmål) for den eksperimentelle arm på 16.4 måneder, og 9.3 måneder for kontrolarmen.

Hazard ratio = 0.553 (0.449 -0.681) $p < 0.001$. Median follow-up tid var 19.5 måneder [3].

Herunder ses Kaplan-Meier plot for Investigator-Assessed PFS for abemaciclib + fulvestrant

(a. final analysis, [5]).

MONARCH-2



Overall survival data er endnu immature, på grund af utilstrækkeligt antal af events (dødsfald) i begge studiearme i MONARCH-2. På baggrund af hhvs. 19 % og 22 % events (dødsfald) i interventions og kontrolarm, er HR = 0.854, $p = 0.39$ [5].

ORR, Overall Response Rate, angives i tabellerne A3 og dette for patienter med målbar sygdom, af hensyn til sammenlignelighed studierne i mellem. I MONARCH-2 demonstreredes en ORR for ITT-populationen på 35.2 % vs. 16.1 % og for patienter med målbar sygdom i den eksperimentelle arm med abemaciclib på 48.1 % i forhold til 21.3 % i kontrolarmen [5].

MR har efterspurgt data på tidlig respons i studiet, særligt respons rate ved 8 eller 12 uger (vigtigt effektmål). Respons rate ved 8-12 uger for MONARCH-2 er hverken publiceret eller findes i EPAR, og kan derfor ikke anføres.

Clinical Benefit Rate CBR (mindre vigtigt effektmål) for patienter med målbar sygdom er i MONARCH-2 73.3 % for interventionsarmen, 51.3 % for kontrolarmen [5].

Patient Reported Outcomes: Livskvalitet, QoL

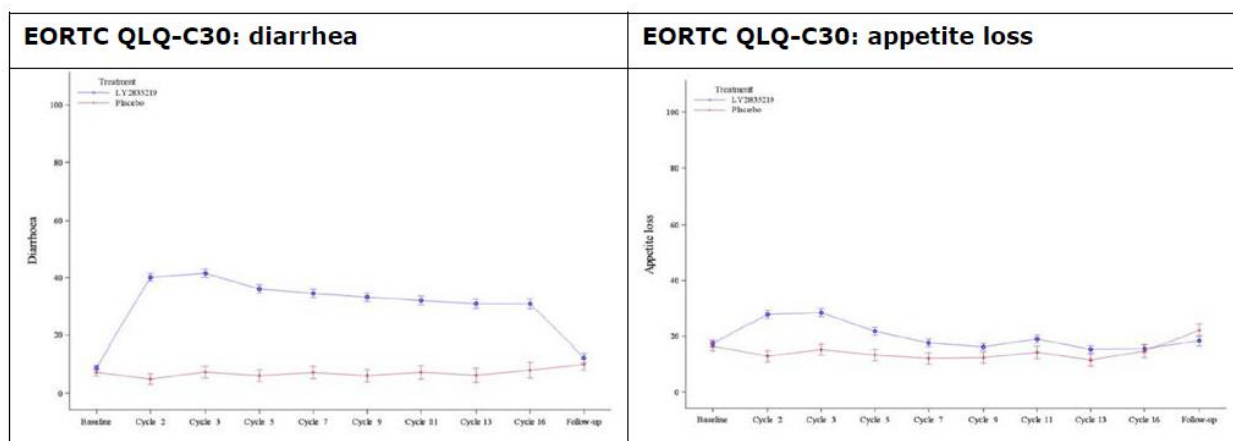
EORTC-QLQ-C30 og EORTC-QLQ-B23

EORTC QLQ-C30:

	Baseline score		Change from baseline		Difference	p-value
	Abemaciclib + fulvestrant	Placebo + fulvestrant	Abemaciclib + fulvestrant	Placebo + fulvestrant		
Global health status	64	64	-1.4	0.06	-1.5	.23
Nausea and vomiting	7.0	4.7	4.1	0.65	3.4	<.001
Appetite loss	17	16	3.6	-1.7	5.3	<.001
Diarrhea	8.7	7.4	24	-0.51	25	<.001

Data fra hhv baseline og "across post-baseline visits"

Global Health Status i de to bivirkningsarme havde ved baseline ens score, og der udviklede sig ingen signifikant forskel mellem grupperne. I løbet af studiet var der forskel mellem behandlingsarmene på >20 point for diarré pga. ændring fra baseline for patienterne i interventionsarmen, hvor der ikke var ændring for patienterne i kontrolarmen [5].



EORTC QLQ-BR23:

Som i MONARCH-3, var variabelen "behandlingsbivirkninger" (*systemic therapy side effect*) forværret hos patienter behandlet i interventionsarmen, og i modsætning til MONARCH-3, var variabelen "body image" ikke signifikant forværret i MONARCH-2. Tærsklen for klinisk signifikans var sat til > 10 point [5].

	Baseline score		Change from baseline		Difference	p-value
	Abemaciclib + NSAI	Placebo + NSAI	Abemaciclib + NSAI	Placebo + NSAI		
Body image	77	77	-0.97	0.64	-1.6	.25
Systemic therapy side effects	16	16	7.7	2.4	5.2	<.001

Data fra hhv baseline og "across post-baseline visits"

Bivirkninger: AEs grad 3-4, behandlingsophør, dosisreduktioner

AEs grad 3-4: I MONARCH-2 sås grad 3-4 toksicitet, alle AEs (kritisk effektmål), dvs dosis-limiterende adverse events, hos 60.5 % (grad 3 = 54.6 %, grad 4 = 5.9 %). Grad 4 AEs var for 25/26 patienters vedkommende hæmatologisk toksicitet, samt en enkelt patient med grad 4 ALAT forhøjelse.

Ophør med behandling (discontinuations): I alt 15.9 % af patienterne ophørte med abemaciclib pga bivirkninger i interventionsarmen, i kontrolarmen ophørte 3.1 % [3]. I EPAR opgives flg tal: 9 % af patienterne ophørte i interventionsarmen og 3 % i kontrolarmen. Denne diskrepans skyldes, at raten opgivet i publikationen omfatter alle patienter som ophørte, og som også havde rapporteret en AR (fx udslæt), hvor de 9 % i EPAR omfatter de patienter, der ophørte behandling på grund af AR. Hyppigste årsag til discontinuation var diarre, 2.9 % [3].

Dosisreduktioner: Dosisreduktion skete overordnet hos 42.9 % af patienterne pga ARs i den eksperimentelle arm. Hyppigste årsager til dosisreduktion var diarre (18.8 %) og neutropeni (10 %) [5].

Kvantitativ gennemgang af vigtigste bivirkningstyper

Bivirkningsmønster for MONARCH-2 er meget lig dét, der er observeret i MONARCH-3. De hyppigste ARs (alle grader) var diarre (86 %), neutropeni (46 %), kvalme (45 %), fatigue (40 %), mavesmerter (35 %), anæmi (29 %) og alopeci (16 %).

Desuden observeredes, som i MONARCH-3, let øgning af serum-kreatinin hos næsten alle patienter (98.4 %), men som beskrevet er dette fænomen dels asymptomatisk og overvejende et laboratoriefund, dels uden påvirkning af nyrens funktion.

Disse typer bivirkninger kan med rette kaldes klasseeffekter. Se oversigt over alle 3 CDK4/6-inhibitorer i afsnittet under Komparative analyser (4.1.3) samt tabellerne A2 og A3.

VTE – Venous Thromboembolic Events

Betegnelsen omfatter, dyb og overfladisk venetrombose, lungeemboli, flebitis (årebetændelse), cerebralt infarkt og venøs sinustrombose.

Tidligere tromboemboli var ikke eksklusionskriterium i MONARCH-2 and MONARCH-3 studierne.

I alt 21 patients (4.8%) havde en VTE i abemaciclib + fulvestrant armen. To patienter i kontrolarmen udviklede DVT (0.9 %) [5].

Neutropeni

Neutropeni, alle grader som AE, observeredes hos 41.3 % i den eksperimentelle arm med abemaciclib. Grad 3-4 neutropeni opstod hos 21.1 % af patienterne [3].

Infektioner

Infektioner, alle grader som AE, registreredes hos 42.6 % af patienterne i den eksperimentelle arm med abemaciclib, heraf 4.9 % grad 3-4. Dette i forhold til 28.6 % i kontrolarmen (alle grader), og 3.1 % grad 3-4 [5].

GI-toksicitet

I MONARCH-2 var diarré den mest almindelige bivirkning (AE) og opstod hos 86.4 % (alle grader).

Grad 3 diarré observeredes hos 13.4 %, og der var ingen grad 4 rapporteringer.

Størstedelen (70.1%) af patienterne med diarré i abemaciclib-armen behøvede ingen ændring i behandlingen (fx ophold, reduktion eller ophør med abemaciclib), men 2.9 % af patienterne ophørte behandling med abemaciclib pga. diarré.

Mavesmerter og kvalme (AE) rapporteredes hos hhv 35.4 % og 45.1 % (alle grader) i den eksperimentelle arm. Samme symptomer sås hos hhv. 15.7 % og 22.9 % i kontrolgruppen [5].

Hepatotoksicitet

Stigning i ALAT og ASAT er også en klasseeffekt for CDK4/6-hæmmere. I MONARCH-2 angives ALAT stigning (AE) til 13.4 % (alle grader), grad 3-4 sås hos 4.1 %. Forøget ALAT i kontrolgruppen, der fik fulvestrant alene, sås hos hhv. 3.4 % (alle grader) og 1.8 % grad3 [3].

PALOMA-3

I dette randomiserede, dobbelt-blindede, fase 3, multicenter studie, blev 347 patienter allokeret til interventionsarmen, der fik palbociclib i kombination med fulvestrant, 174 patienter blev tildelt kontrolarmen, som fik fulvestrant. En subgruppe på tværs af armene på i alt 99 patienter var premenopausale, og disse modtog desuden goserelin som ovariel suppression [4,23].

Effekt: PFS, OS, ORR, OR at 8 weeks, CBR

PFS

Investigator-assessed PFS ved interim-analysen var 9.2 måneder for interventionsarmen, 3.8 måneder for kontrolarmen, HR = 0.422 (0.318 -0.560, p <0.000001).

Ved en senere update med data cut-off 23. okt. 2015, beregnedes HR = 0.497 (0.398-0.620, p < 0.000001). PFS for interventionsarmen var ved data update 11.2 måneder vs. 4.6 måneder for kontrolarmen [16].

Overall Survival, OS

Final OS er publiceret for PALOMA-3 i oktober 2018, og viser en median overall survival på 34.9 måneder (28.8 - 40.0) i palbociclib- fulvestrant gruppen og 28.0 måneder (23.6 - 34.6) i placebo-fulvestrant gruppen. HR = 0.81 (0.64 to 1.03), p=0.09 [27].

ORR – Response at 8 weeks

Objective Response, OR, er også opdateret med "final analysis" siden publikationen på PALOMA-3 [4]. Således er OR for ITT populationen 21 % vs 8.6 % (kontrolarm) og i patienter med målbar sygdom er OR 27.3 % for interventionsarmen, 10.9 % for kontrolarmen. OR = 3.03 ($p < 0.0001$) [15].

Medicinrådet har efterspurgt data på tidlig respons i studiet, særligt respons rate ved 8 eller 12 uger (vigtigt effektmål). Respons rate ved 8-12 uger for PALOMA-3 er ikke hverken publiceret eller findes i EPAR, og kan derfor ikke anføres.

Clinical Benefit Rate (CBR) var 66.3 % i interventionsarm og 39.7 % i kontrolarm ([15] s. 68 tabel 22)

Patient Reported Outcomes (PRO): QoL – EORTC-QLQ-C30/B23

I PALOMA-3 blev PRO opgjort på dag 1 af serie 1-4 fra og fra serie 6 på dag 1 hver anden serie. Der blev anvendt EORTC QLQ-C30 og brystkræftmodulet QLQ-BR23.

Høje scores (skala 0-100) kan indikere bedre funktionalitet/livskvalitet (QoL) eller forværrede symptomer. "Repeated-measures mixed-effect" analyser blev udført med henblik på at sammenligne ændringer fra baseline mellem interventions- og kontrolgruppe. Sammenligninger af "tid til forværring" (time to deterioration) i den globale QoL samt smerte-score, blev udført ved hjælp af ustratificeret log-rank test og Cox proportional hazards model [24].

EORTC QLQ-C30 – Global QoL

Baseline gennemsnitlige scores var ens for interventions- og kontrolarm (65.9 vs 65.3). "Mixed-effect-repeated-measures" – metoden estimerede en forskel mellem behandlingsarmene for Global QoL i forhold til baseline, og denne forskel var statistisk signifikant til fordel for interventionsarm med palbociclib og fulvestrant, 66.1 vs. 63.0 (64.5-67.7) $p = 0.031$. Desuden observeredes en længere udskydelse af forværring af QoL i interventionsarmen ifh. kontrol, HR = 0.641, $p = 0.0065$ [24].

EORTC QLQ-C30 – symptom skala:

Der sås en signifikant forbedring (fald) i smertescore og i Global Health score sammenlignet med baseline til fordel for interventionarm med palbociclib + fulvestrant i forhold til kontrolarm -3.3 (95% CI -5.1 to -1.5) versus 2.0 (95% CI -0.6 to 4.6); $p = 0.0011$.

Desuden sås signifikant mindre forværring af kvalme og opkastning i forhold til baseline for interventionsarmen, 1.7 (95% CI 0.4 – 3.0) versus 4.2 (95% CI 2.3 – 6.1); $p = 0.0369$ [24].

EORTC QLQ-C30 – funktions skala:

Baseline scores for alle 5 parametre var lige mellem behandlingsgrupperne (interventionsarm og kontrolarm) med høje funktionsniveauer i begge grupper. Estimerede ændringer fra baseline viste kun signifikant ændring mellem grupperne i forhold til emotionel funktion, 2.7 (95% CI 1.1 – 4.3) versus -1.9 (95% CI -4.2 to 0.5) $p = 0.0016$) i interventionsarmens favør.

Derudover, var der en signifikant forværring i kontrolarmen i variabelen rolle-funktion, en signifikant forværring i begge behandlingsgrupper (i forhold til baseline) for kognitiv funktion. Derudover ingen øvrige signifikante fund sv.t de øvrige funktionskalaer [24].

EORTC QLQ-B23

Gennemsnitlige baseline-scores var gennemgående enslydende i de to behandlingsgrupper, uden fund af signifikante forskelle behandlingsarmene i mellem [24].

Bivirkninger - AEs grad 3-4, behandlingsophør, dosisreduktioner

De hyppigste AEs (alle grader) i PALOMA-3 var i interventionsarm sammenlignet med kontrolarm: neutropeni, leukopeni, anemi, thrombocytopeni, stomatitis, alopeci, og udslæt såvel som infektion og fatigue.

AEs grad 3-4: I PALOMA-3 sås grad 3-4 toksicitet, alle AEs (kritisk effektmål), dvs dosis-limiterende adverse events, hos 73 % i interventionsarmen vs. 22.0 % i kontrolarm [21]. Den dominerende årsag til grad 3-4 AEs var neutropeni (grad 3 55 %, grad 4 10 %) [4,21].

Ophør med behandling (discontinuations): I alt 4 % af patienterne ophørte med palbociclib pga bivirkninger i interventionsarmen, i kontrolarmen ophørte 2 % [4]. I EPAR opgives at 64.6 % af patienterne i interventionsarm "midlertidigt" (temporary discontinuation) ophørte med palbociclib, det er ikke beskrevet, hvordan dette er defineret.

Dosisreduktioner: Dosisreduktion skete hos 34.0 % vs. 2 % af patienterne pga ARs i den eksperimentelle arm [4]. En safety update af Verma et. al (2016) viste desuden, at blandt patienter i interventionsarmen i PALOMA-3 studiet, var mediantiden til dosisreduktion 57.0 dage for de patienter, der kun blev dosisreduceret én gang, og mediantiden til første dosisreduktion var 36.0 dage, og til anden dosisreduktion var den 119.5 dage for de patienter, der endte med at blive dosisreduceret 2 gange. Af de 34 % patienter i interventionsarmen der blev dosisreduceret, blev 9% dosisreduceret 2 gange [21].

Kvantitativ gennemgang af vigtigste bivirkninger

VTE – Venous Thromboembolic Events

Betegnelsen omfatter dyb og overfladisk venetrombose, lungeemboli, flebitis (årebetændelse), cerebralt infarkts og venøs sinustrombose.

Thromboemboli med var eksklusionskriterium i PALOMA-3, hvis event opstod indenfor 6 måneder efter randomisering (EPAR).

I alt 2 % i interventionsarmen udviklede en VTE, mod 0 % i kontrolarmen [21].

Neutropeni

I alt 81 % udviklede neutropeni (som AE) i interventionsarmen (alle grader), heraf 65 % grad 3-4, dvs dosis-limiterende. Median tid fra første dosis palbociclib + fulvestrant til første episode neutropeni (alle grader) var 15 (13-140 dage) dage, og tid til start på første grad 3 episode af neutropeni var 16 dage (13-293 dage). Median tid fra første dosis palbociclib til lavest målte niveau af neutrofile, var 29 dage (13-334 dage) [15].

Infektioner

I PALOMA-3 sås en øget risiko for udvikling af infektioner i interventionsarmen. Infektioner (som AE) af alle grader, registreredes hos 42 % af patienterne i den eksperimentelle arm med palbociclib, heraf 40 % grad 2. Dette i forhold til 30 % i kontrolarmen (alle grader), og 27 % grad 2 [21].

Hepatotoksicitet

Stigning i ALAT og ASAT (som AE) er også en klasseeffekt for CDK4/6-hæmmere. For PALOMA-3 angives 8.6 % (alle grader) og 2.5% (grad 3-4) i interventionsarmen [15].

5.2.3 Comparative analyses

Metode:

Indirekte sammenligninger blev udført for at sammenholde data fra studierne MONARCH-2 og MONALEESA-2 og MONARCH-3 og PALOMA-3. Hvert enkelt endepunkt er rapporteret nedenfor.

Foretages simple indirekte sammenligninger, mistes styrken ved randomisering og data påvirkes af samme bias som den associeret med observationelle studier. Bucher's metode er en tilpasset tilgang, som sigter efter at overkomme disse potentielle problemer med bias.

Risiko i interventionsgruppen er beregnet som $a/(a+b)$ og risiko i komparatorgruppen som $c/(c+d)$.

Derfor beregnes ARR som:

$$ARR=c/(c+d) - a/(a+b). \quad (1)$$

I protokollen foreslås ARR estimeret som:

$$ARR=(c/(c+d)) - RR*(c/(c+d)), \quad (2)$$

hvor RR kan beregnes som $\frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$.

Dette resulterer i

$$ARR= (c/(c+d)) - \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)} * (c/(c+d)), \quad (3)$$

som kan reduceres til (1).

Protokollen fra MR foreslår at estimere den absolutte effekt via den relative effekt (ARR beregnet ud fra RR). Hvis ARR kalkuleres ved hjælp af formel 1), vil dette resultere i nøjagtig det samme "point estimate" for ARR. Værdier beregnet med den simplificerede formel 1) kan være forskellige fra værdier beregnet ved hjælp af tilgangen i formel 2), dette er en konsekvens af at data er på forskellige skalaer. Disse forskelle er imidlertid forventet at være meget små, og de dragne konklusioner med hensyn til statistisk signifikans er forventet at være identiske.

Analysen er foretaget i det statistiske software R med anvendelse af meta-package, iflg. Bucher et. al [14].

Resultater:

Det var ikke muligt at beregne absolutte værdier for risiko reduktion for PFS og OS, se kommentar i tabel A4.

Herunder anføres resultater for ARR for klinisk spørgsmål 1, RR og ARR beregnet som forklaret ovenfor:

ABE-NSAI vs. RIBO-NSAI (MONARCH-3 vs. MONALEESA-2), tabel A4a:

EFFEKTPARAMETRE:

PFS: NS

OS: NS

ORR, Overall Response Rate: NS

CBR: NS

SAFETY:

Incidens af grad 3 og 4 ARs:

Absolut Risiko Reduktion, ARR = 0.19, dvs RIBO-NSAI resulterer i 19 % flere tilfælde af ARs gr. 3-4 ifht ABE-NSAI. Resultatet er signifikant, $p < 0.0001$

Discontinuations: NS

Herunder anføres resultater for klinisk spørgsmål 2, RR og ARR beregnet som forklaret ovenfor:

ABE-FUL vs. PAL-FUL (MONARCH-2 vs. PALOMA-3), tabel A4b:

EFFEKTPARAMETRE:

OS: NS

PFS: NS

ORR, Overall Response Rate: NS

CBR: RR = 0.77, $p = 0.028$, indikerer en signifikant forskel mellem behandlingerne til fordel for PAL-FUL. Imidlertid er ARR = 0.11, $p = 0.07$, dvs udtrykt som absolut risikoreduktion er fundet ikke signifikant.

SAFETY:

Incidens af grad 3 og 4 AEs:

Absolut Risiko Reduktion, ARR = 0.13, dvs PAL-FUL resulterer i 13 % flere tilfælde af AEs gr. 3-4 ifht ABE-FUL. Resultatet er signifikant, $p = 0.0160$

Discontinuations pga ARs:

Absolut Risiko Reduktion, ARR = -0.06, dvs PAL-FUL resulterer i 6 % flere tilfælde af behandlingsophør pga ARs. Resultatet er signifikant, $p = 0.0149$.

Konklusion:

Der er ved indirekte sammenlignende analyse med anvendelse af Buchers metode fundet signifikant forskel på følgende parametre udtrykt som absolut risikoreduktion (ARR):

Klinisk spørgsmål 1, MONARCH-3 vs. MONALEESA-2:

- Anvendelse af RIBO-NSAI i stedet for ABE-NSAI vil give anledning til 19 % flere tilfælde af ARs gr. 3-4.

Klinisk spørgsmål 2, MONARCH-2 vs. PALOMA-3:

- Anvendelse af PAL-FUL i stedet for ABE-FUL vil give anledning til 11 % flere tilfælde af AEs gr. 3-4.
- Anvendelse af PAL-FUL i stedet for ABE-FUL vil give anledning til 6 % færre tilfælde af discontinuations/behandlingsophør

Discontinuation rates

Der er udført analyse på discontinuation rates for begge kliniske spørgsmål, men der ikke er konsistente data på tværs af studierne, da discontinuation rates er defineret forskelligt. Derfor må resultaterne af de komparative analyser tages med et vist forbehold. Det kan ikke med sikkerhed antages som betingelse, hvorvidt "ophør med behandling" dækker over ophør med studiemedicin (CDK4/6 alene) eller med kombinationen. Det er desuden usikkert hvad "temporary discontinuation" i EPAR for palbociclib dækker over tidsmæssigt, og hvor mange af patienterne der permanent ophørte, og hvor mange der genoptog behandlingen [15]. Genoptagelse af behandling efter "temporary" discontinuation var som udgangspunkt ikke en mulighed i MONARCH-3.

Fortolkning af resultatet af de komparative analyser ovenfor, hvor der sås 6%-point flere discontinuations med abemaciclib i kombination med fulvestrant skal derfor foretages med varsomhed.

Effektmål respons ved 8 uger

Dette afsnit er en kommentar til relevansen af effektmål respons ved 8 uger i forhold til ORR i en metastatic breast cancer population. MONALEESA-2 har publiceret data på respons ved 8 uger, for abemaciclib og palbociclib, som ikke lignende opgørelser.

Den måde responsdata er opgivet på i Janni et. al. kan diskuteres [10]. Der anføres en sandsynlighed for "event" dvs. "tumour shrinkage" på 76 % ved 8 uger, i mod 67 % for kontrolarmen. De 76 % repræsenterer således hele arealet under linjen for respons, men størstedelen af arealet ligger uden for tærsklen for defineret respons iht. RECIST (fig. 3) Derfor er det "sande" respons (iflg. RECIST 1.1) ved 8 uger i størrelsesordenen 18 % (aflæst), jf. figur 2 [10].

Få brystkræftpatienter har så alvorlig symptomatologi fra en tumorbyrde, at umiddelbart/hurtigt respons er afgørende. Dette i modsætning til andre tilstande af metastatisk cancer i fx gastrointestinkanalen, med fx synkestop eller ileus som symptom på tumorbyrde. Andre eksempler på cancerpatienter for hvilke et hurtigt respons er vigtigt, er patienter med lungekræft (dyspnø), og blødende tumorer (fx i mavesæk eller

blære) eller tumorer, der trykker på vitale organer. I randomiserede kliniske studier med metastatiske brystkræftpatienter, er netop de grupper, der har betydende symptomatologi fra en tumorbyrde, som oftest ekskluderet. Hurtigt repons er ønskværdigt af hensyn til patientcompliance og behandler. Klinisk relevant bliver det ved omtalte tumorbyrde, og når tidligt respons er prediktor for endeligt eller overall respons, og evt. kan vejlede en behandlingsstrategi. Dette haves der dog ikke data på for CDK4/6-inhibitorers vedkommende. Tidligt respons er også en vigtig parameter, når CDK4/6-inhibitorer som klasse udfordrer valget af behandling med kemoterapi til patienter med påvirket og aftagende organfunktion (visceral krise), hvilket i guidelines fortsat er anbefalingen (ESMO guideline 2018, Ann Oncology 29 issue 8, side 1640).

Patient Reported Outcomes – QoL

I de fire studier MONARCH-3, MONALEESA-2, MONARCH-2 og PALOMA-3 anvendtes EORTC-QLQ-C30 og det tilhørende brystcancermodul EORTC-QLQ-B23 til estimering af QoL. Herunder følger en kort opsummering af de primære konklusioner i hvert studie og overordnet for vores analyse.

MONARCH-3: Global HRQoL var ens i de to arme ved baseline uden forskel mellem armene post-baseline. Små forskelle blev observeret mellem behandlingsarmene med hensyn til symptomer, dog uden at nå tærsklen for klinisk betydning. For diarré var der tydelig forskel mellem behandlingsarmene i det tidlige forløb.

MONALEESA-2: Global HRQoL var bevaret i forhold til baseline i begge arme, uden signifikant forbedring. Mht symptom scores (fatigue, kvalme) lå interventionsarmen højere end kontrolarmen, men forskellene var mindre end den definerede tærskel for klinisk relevans. Endelig var der i interventionsarm en klinisk betydende forbedring mht. smerteintensitet sammenlignet med kontrolgruppen.

MONARCH-2: Global HRQoL stabil var og ikke forværret ift. kontrolarm ved post-baseline besøg. Forværring af diarré på symptom score. Body image ikke forværret i forhold til kontrolarm over tid og signifikant dårligere score ift. kontrolarm på "behandlingsbivirkninger", men uden at nå tærsklen for klinisk signifikans.

PALOMA-3: Global HRQoL forbedret i fht baseline (begge arme) og signifikant udsættelse af smerte, samt mindre forværring af kvalme og opkastning over tid for interventionsarm. Desuden bedret emotionel funktion for interventionsarm.

Konkluderende er Global Health Status for interventionsarm ikke ændret ift. kontrolarm i alle 4 studier over tid, og for PALOMA-3 alene bemærkes at QoL overordnet (begge arme) ikke forværredes under behandlingen, men forbedredes signifikant, i modsætning til de øvrige studier. Vanligvis vil man forvente en forværring af Global QoL i takt med progression og risiko for progression.

MONALEESA-2 og PALOMA-3 kan som de eneste af studierne vise en signifikant forbedring af smertescorer i behandlingsarmen. Dette er klare resultater, men den kliniske impact måske diskutabel, da størstedelen af gruppen af patienter med metastatic breast cancer performance status 0-1 sjældent har en betydende smerteproblematik.

Kvalitativ diskussion af bivirkninger, herunder håndtérbarhed og reversibilitet

Ud over den kvantitative sammenlignende analyse af safety ovenfor (tabel A4), er der også kvalitative aspekter, der bør tages i betragtning.

Udgangspunktet for denne diskussion tages i (kvantitativt) sammenholdte data på mest almindelige og vigtigste bivirkninger udfra SmPC på abemaciclib, ribociclib og palbociclib, se nedenstående tabel [8,13,16].

Medicinerådet har bedt om en sammenligning af bivirkningsprofiler på de 3 CDK4/6-inhibitorer iflg. oplysninger fra SmPC'er. De herunder anførte tal er fra SmPC fra hvert præparat, med undtagelse af ribociclib, der har opgjort bivirkninger kvalitativt og ikke kvantitativt i SmPC'et. Værdier for ribociclib er derfor opgivet med EPAR (som AEs, tabel 36 & 37) for Kisqali som reference [12] på nær tal for frekvens af levertoksicitet [2]. Alle data for VTE i de kliniske studier, er ekstraheret fra respektive EPARs [5,12,15].

Hvor der findes betydende (> 10 %) forskel mellem de forskellige CDK4/6-inhibitorer, er værdier fremhævet i farver. For hver type bivirkning diskuteres efterfølgende.

Den skematiske præsentation af typiske og relevante bivirkninger til palbociclib, abemaciclib og ribociclib viser, at alle 3 stoffer forårsager hæmatologisk og gastrointestinal toksicitet, såvel som hepatobiliær toksicitet, men med forskellig hyppighed og sværhedsgrad.

	VTE	INFEKTIONER ALLE GR	NEUTROPENI GR. 3	NEUTROPENI GR. 4	DIARRÉ ALLE GR/GR.3	KVALME ALLE GR.	HEPATOBILIÆR TOX/ ASAT/ALAT ELEVATION ALL/GR3-4
PALBOCICLIB (SMPC)	2 %	54.7%	55.3 %	10.1 %	24.5%/1%	34.2%	8.6%/2.5%
P1	4.9 %						
P2	1.4 %						
P3	1.7 %	42%/28 %					
ABEMACICLIB (SMPC)	5.3%	43.6%/28.6	22.9%	2.5%	84.6%/11.7%	43.5%	15.1/4.8%
M2	4.8%	42.6%/24.7%				45.1 %	
M3	6.1%	39.1%/28.6%				41.3 %	
RIBOCICLIB (ML-2)	2.7 % (EPAR)	50%/42.4%	50.0%	9.6%	35%/1.2%	52 %	15.6%/9.3 %

P1: PALOMA-1 P2: PALOMA-2 P3: PALOMA-3 M2: MONARCH-2 M3: MONARCH-3 ML-2: MONALEESA-2

Venøse Thromboemboliske Events

VTE omfatter lungeemboli (LE), dyb venetrombose (DVT), vena cava thrombose, flebitis (overfladisk årebetændelse) og thrombose af vena subclavia.

Patienter med metastatisk cancer er overordnet i øget risiko for udvikling af VTEs, dels pga potentielt cirkulerende tumormikroembolier, dels pga hyperkoagubilitet af blodet mm [17,18].

Den øgede risiko for VTEs hos brystkræftpatienter i forhold til baggrundsbefolkningen er bl.a beskrevet af Brand et. al. [19] og hos brystkræftpatienter behandlet med hormonterapi i talrige rapporter [20].

Risikoprofilen for CDK4/6-inhibitorer er fælles for klassen, inkl. neutropeni, diarré, øgning af leverenzymmer og øget VTE, specielt LE [25,26]. Abemaciclib ligger relativt højt mht. rapportering af tilfælde af VTE, i MONARCH-3 var der 6.1 % tilfælde i interventionsarmen, og advarsel om den øgede VTE risiko fremgår af SmPC for abemaciclib, som den eneste CDK4/6-inhibitor.

Af interesse kan nævnes, at der i PALOMA-1 (fase 2 studiet før PALOMA-2, palbociclib + letrozol vs. letrozol) sås safety signal med hensyn til VTEs, nemlig med VTE hos 4.9 % af patienterne [15]. I de efterfølgende studier, PALOMA-2 og PALOMA-3, sås dette signal ikke i samme grad, og derfor er advarslen om VTEs ikke

en del af SmPC for palbociclib. I PALOMA-3 var (symptomatisk) lungeemboli indenfor 6 mdr efter randomisering et eksklusionskriterium [15 s.51].

For MONALEESA-2 rapporteres i EPAR for Kisqali 9 tilfælde af lungeemboli (2.7 %) i den eksperimentelle arm. Tidlig (som i PALOMA-2/3) thromboemboli var ikke eksklusionskriterium i MONARCH-2 and MONARCH-3 studierne.

Anbefalinger ifh. håndtering og behandling af VTEs opstået under behandling med CDK4/6-inhibitorer, følger de gængse guidelines for behandling af VTEs, det vil sige for cancerpatienter blodfortyndende behandling uden nødvendighed af at seponere behandling med CDK4/6-inhibitorer. En LE er naturligvis en alvorlig komplikation til anti-neoplastisk behandling, så det er i sidste ende behandlende læge og patienten selv, der vurderer, om behandling med CDK4/6-inhibitor skal fortsætte, dette tillige patientens almentilstand taget i betragtning

GI-toksicitet

I MONARCH-3 var diarré en hyppig bivirkning (TEAE) med 9.5 % grad 3 tilfælde, i MONALEESA-2 studiet gjaldt dette 1.2 % af patienterne. Grad 1-2 symptomer sås i hhv. 71.8 % hhv. 35.9 % [1,9], og "low-grade" diarré er en del af de typiske bivirkninger for både abemaciclib og ribociclib, i mindre grad for palbociclib, 24.5 % [21]. Diarré var håndtérbar med symptomatisk behandling, fx med loperamid, og gav ofte anledning til dosisreduktioner, sjældent til behandlingsophør, i MONARCH-studierne <3 %. Diarré opstod i MONARCH-3 og MONARCH-2 typisk i løbet af de 2 første serier behandling, og på tværs af de kliniske studier var mediantiden til indtræden af den første diarréhændelse 6 til 8 dage, og medianvarigheden af diarré grad 2 var 9 -12 dage og medianvarigheden af diarré grad 3 var 6 - 8 dage [5].

Således var det særdeles sjældent at se episoder af diarré > grad 1 efter den første serie behandling (28 dage) [5], symptomer er hyppigt, men tidligt, og oftest som low-grade, dvs. grad 1-2.

I de kliniske studie tog det cirka en uge før symptomerne var reduceret, og den hyppigste årsag til dosisreduktion i MONARCH-studierne er følgelig diarré-symptomer, 14 %, dog tæt fulgt af neutropeni, 13 % [5].

Som nævnt er diarré, sammen med kvalme og mavesmerter en del af den GI-toksicitet der typisk ses ved CDK4/6-inhibitorer. Abemaciclib har en højere hyppighed og større potentiel sværhedsgrad af diarré, dette afspejles også i QoL analyserne. Derimod er hyppighed af fx kvalme er den samme i forhold til fx palbociclib og ribociclib. I MONARCH-2 og -3 antydes en læringskurve ifht at forberede patienten på GI-toksicitet og håndtering, i det grad 3 diarré i MONARCH-2 var 13.4 % og i MONARCH-3 9.5 % [1,3].

GI-toksicitet håndteres relativt let, med dosisreduktion og/eller symptomatisk behandling med anti-diarré midler, som patienterne bør medgives, hvis behandling med CDK4/6-inhibitor påbegyndes. Vigtigt i den forbindelse er det, at håndtering som oftest ikke kræver patientens fremmøde i klinikken, da vejledning kan gives telefonisk. Mht forberedelse på diarré som toksicitet, overrasker den relativt høje rapportering af low-grade diarré, dvs. grad 1-2 i kontrolgrupperne i MONARCH-2 og -3. Frekvensen er 24.7 % og 28.6%, hvilket er højt for en antihormonbehandling. Fx er hyppigheden af diarré (alle grader) for letrozol alene tidligere rapporteret langt lavere, fx 6 % [22]. Dette må give anledning til en tolkning af data i MONARCH-studierne, der antager en vis forventning om at få diarré, også i kontrolarmen.

Adverse Reactions/Events grad 3-4, herunder neutropeni

Sammenholdes toksicitetsdata fra MONARCH-3 og MONALEESA-2, ses grad 3-4 toksicitet, dvs dosis-limiterende adverse events hos 55 % i MONARCH-3 mod 81.2 % af patienterne i MONALEESA-2. Ligeledes sås grad 3-4 AEs i PALOMA-3 i 73 % af patienterne og i MONARCH-2 hos 60,5 %. Neutropeni var den mest rapporterede AE for palbociclib og ribociclib, hhv. 81 % (65% gr-3-4) og 74 % (60 % grad 3-4), medens neutropeni er rapporteret i meget mindre grad for abemaciclib, 45.1 % (25,5 % grad 3-4) (SmPC).

For abemaciclib var diarré er den hyppigst AE på tværs af de kliniske studier, 82 % (11,7% grad 3-4, SmPC), i MONALEESA-2 studiet sås diarré grad 3-4 hos 1.2 % af patienterne og i PALOMA-3 studiet hos dette hos 0 % af patienterne. Både neutropeni og diarré opstår med størst alvorlighed i løbet af de 2 første serier behandling, dette gælder for alle 3 CDK4/6-inhibitorer. Begge typer AEs håndteres relativt let i onkologisk praksis, da det er typiske bivirkninger til eksisterende cytostatiska og targeteret behandling.

Neutropeni var den primære årsag til ARs grad 3-4 i PALOMA-2 og MONALEESA-2 og således primære årsag til dosisreduktioner, dosispausering etc. Frekvensen af neutropeni grad 3-4 angives i SMPC for palbociclib til 55.3 % og for ribociclib til 50 %. For MONARCH-2 og -3 var neutropeni ligeledes en hyppig bivirkning, men dosisbegrænsende niveau, dvs. grad 3-4 opstod kun hos 20-25 % af patienterne.

Der er ingen tvivl om, at neutropenien i sig selv ikke giver anledning til bekymring i klinikken, da febril neutropeni og alvorlige infektioner er sjældne i alle studierne. Desuden er neutropenien i sig selv asymptomatisk, og giver ikke anledning til gener for patienten, på nær øget risiko for infektioner, se næste afsnit. Den største betydning er afgjort påvirkning af logistikken omkring behandlingen, nødvendighed af gentagne blodprøvekontroller, udsættelse af behandling og evt gentagne dosisjusteringer. Hvad dosisreduktioner og –udsættelser kunne betyde for effekt af behandlingen, haves kun lidt data på [21], og specielt betydningen for den mindre gruppe med tidlig grad 4 neutropeni, som dosisreduceres >1 gang, er der ikke evidens for.

Specielt i kombinationen med fulvestrant, der gives intramuskulært hver 4. uge, kan en behandling med CDK4/6-inhibitor, også med serielængde på 28 dage, blive ressourcekrævende og upraktisk at gennemføre, hvis man skal vente gentagne gange på restitueret hæmatologi for at kunne fortsætte efter en pausering pga neutropeni grad 3-4. En serie med ribociclib eller palbociclib er ofte forlænget, fx opgives hyppighed af udskydelse af næste serie behandling på >2 dage til 41 % i interventionsarmen i PALOMA-3. I den forbindelse er gennemgang af hyppighed af dosisreduktioner relevant for den kliniske praksis, da der forud for alle dosisreduktioner går et dosis –"delay" og således på virkning af logistik i et behandlingsforløb.

I overensstemmelse med hyppighed af dosislimiterende grad 3-4 toksicitet, angives frekvensen af dosisreduktioner i MONARCH-3 til 43.9 % og i MONALEESA-2 til 53.4 % (EPAR). Ligeledes angives for MONARCH-2 dosisreduktioner for 42.9 % og for PALOMA-3 34 % [21], i EPAR 37 %. Det er uklart, hvordan der i PALOMA-3 kan være tale om 73 % grad 3-4 AEs [21], men blot 34-37% dosisreduktioner, men forklaringen kan muligvis findes i de mange "temporary discontinuations" opgivet for PALOMA-3 på 64.6 % (EPAR). Under alle omstændigheder vil ofte afbrudt behandling sætte spørgsmålstegn ved effekt, specielt i mangel af data, der understøtter praksis, og CDK4/6-inhibitorers virkningsmekanisme taget i betragtning.

Infektioner

Af interesse fremhæves frekvensen af infektioner (alle grader) i MONALEESA-2 på 50.3 % mod 39.1 % i MONARCH-3. I begge studier er frekvensen af febril neutropeni dog meget lav, hhv. 1.5 % og 1.8%. For MONARCH-2 og PALOMA-3 var frekvensen af infektioner (alle grader) hhv. 42.6 % [3] og 42 % [4]. I SMPC for abemaciclib og palbociclib angives hhv. 43.6 % og 54.7 %.

6 References

1. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer Matthew P. Goetz, Masakazu Toi, Mario Campone, Joohyuk Sohn, Shani Paluch-Shimon, Jens Huober, In Hae Park, Olivier Trédan, Shin-Cheh Chen, Luis Manso, Orit C. Freedman, Georgina Garnica Jaliffe, Tammy Forrester, Martin Frenzel, Susana Barriga, Ian C. Smith, Nawel Bourayou, and Angelo Di Leo
Journal of Clinical Oncology 2017;35:3638
2. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer G.N. Hortobagyi, S.M. Stemmer, H.A. Burris, Y.-S. Yap, G.S. Sonke, S. Paluch-Shimon, M. Campone, K.L. Blackwell, F. André, E.P. Winer, W. Janni, S. Verma, P. Conte, C.L. Arteaga, D.A. Cameron, K. Petrakova, L.L. Hart, C. Villanueva, A. Chan, E. Jakobsen, A. Nusch, O. Burdaeva, E.-M. Grischke, E. Alba, E. Wist, N. Marschner, A.M. Favret, D. Yardley, T. Bachelot, L.-M. Tseng, S. Blau, F. Xuan, F. Souami, M. Miller, C. Germa, S. Hirawat, and J.O'Shaughnessy.
N Engl J Med 2016;375:1738-48.
3. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2– Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. George W. Sledge; Jr., Masakazu Toi; Patrick Neven; Joohyuk Sohn, Kenichi Inoue; Xavier Pivot; Olga Burdaeva; Meena Okera; Norikazu Masuda; Peter A. Kaufman; Han Koh, Eva-Maria Grischke; Martin Frenzel, Yong Lin; Susana Barriga; Ian C. Smith; Nawel Bourayou; and Antonio Llombart-Cussac.
J Clin Oncol. 2017;35(25):2875-2884
4. 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; Turner, N C; Bondarenko, I; Ro, J; Im, S A; Masuda, N; Colleoni, M; DeMichele, A; Loi, S; Verma, S; Iwata, H; Harbeck, N; Zhang, K; Theall, K P; Jiang, Y; Bartlett, C H; Koehler, M; Slamon, D. Lancet Oncol. 2016;17(4):425-439
5. Verzenios(Abemaciclib) European Public Assessment Report; EMA/521639/2018
<https://www.ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/verzenios>
6. Evidence-based guidelines for determination of sample size and interpretation of the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. Cocks K, King MT, Velikova G, Martyn St-James M, Fayers PM, Brown JM.
J Clin Oncol. 2011 Jan 1;29(1):89-96.
7. The European Organisation for Research and Treatment of Cancer breast cancer-specific quality-of-life questionnaire module: first results from a three-country field study. Sprangers MA, Groenvold M, Arraras JI et al.
J. Clin. Oncol. 14(10), 2756–2768 (1996).
8. Abemaciclib (Verzenios):
http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180927142205/anx_142205_da.pdf
9. 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

G. N. Hortobagyi, S. M. Stemmer, H. A. Burris, Y. S. Yap, G. S. Sonke, S. Paluch-Shimon, M. Campone, K. Petrakova, K. L. Blackwell, E. P. Winer, W. Janni, S. Verma, P. Conte, C. L. Arteaga, D. A. Cameron, S. Mondal, F. Su, M. Miller, M. Elmeliegy, C. Germa & J. O'Shaughnessy
Ann Oncol. 2018;29(7):1541-1547

10. First-line ribociclib plus letrozole in postmenopausal women with HR+, HER2- advanced breast cancer: Tumor response and pain reduction in the phase 3 MONALEESA-2 trial. Wolfgang Janni, Emilio Alba, Thomas Bachelot, Sami Diab, Miguel Gil-Gil, Thaddeus J. Beck, Larisa Ryvo, Rafael Lopez, Michaela Tsai, Francisco J. Esteva, Pilar Zamora Auñón, Zdenek Kral, Patrick Ward, Paul Richards, Timothy J. Luard, Santosh Sutradhar, Michelle Miller, Mario Campone.
Breast Cancer Research and Treatment (2018) 169:469–479

11. Health related quality of life of postmenopausal women with hormone receptor positive, human epidermal growth factor receptor 2 negative advanced breast cancer treated with ribociclib+letrozole: results from MONALEESA 2
Sunil Verma, Joyce O'Shaughnessy, Howard A. Burris, Mario Campone, Emilio Alba, David Chandiwana, Anand A. Dalal, Santosh Sutradhar, Mauricio Monaco, Wolfgang Janni
Breast Cancer Res Treat. 2018;170(3):535-545.

12. Kisqali (Ribociclib) European Public Assessment Report; EMA/CHMP/506968/2017
<https://www.ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/kisqali>

13. Ribociclib (Kisqali):
http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180412140794/anx_140794_da.pdf

14. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE et al.
J Clin Epidemiol 1997; 50:683-91

15. (Ibrance) Palbociclib: European Public Assessment Report; EMA/652627/2016
<https://www.ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/ibrance>

16. Palbociclib (Ibrance):
http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180730142026/anx_142026_da.pdf

17. Venous thromboembolism in malignancy and malignancy in venous thromboembolism.
Rickles FR, Levine MN
Haemostasis. 1998;28 Suppl 3:43-49

18. Hypercoagulability in cancer.
Green KB, Silverstein RL.
Hematol Oncol Clin North Am. 1996 Apr;10(2):499-530.

19. Time-dependent risk and predictors of venous thromboembolism in breast cancer patients: A population-based cohort study. Brand JS, Hedayati E, Bhoo-Pathy N, Bergh J, Hall P, Humphreys K, Ludvigsson JF, Czene K.
Cancer. 2017 Feb 1;123(3):468-475.

20. Endocrine therapy for breast cancer in the primary care setting. Awan, MD and K. Esfahani, MD

Curr Oncol. 2018 Aug; 25(4): 285–291.

21. 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). Sunil Verma et al. *The Oncologist* 2016;21:1165–1175
22. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer: double-blind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate. Dombernowsky P, Smith I, Falkson G, et al. *Journal of Clinical Oncology* 1998;16(2):453-61.
23. Palbociclib Combined with Fulvestrant in Premenopausal Women with Advanced Breast Cancer and Prior Progression on Endocrine Therapy: PALOMA-3 Results
Sibyelle Loibl; Nicholas C. Turner; Jungsil Ro; Massimo Cristofanilli; Hiroji Iwata; Seock-AH Im; Norikazu Masuda; Sherene Loi; Fabrice André; Nadia Harbeck; Sunil Verma; Elizabeth Folkerd; Kathy Puyana Theall; Justin Hoffman; Ke Zhang; Cynthia Huang Bartelett; Mitchell Dowsett. *Oncologist*. 2017;22(9):1028-1038
24. 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
N. Harbeck, S. Iyer, N. Turner, M. Cristofanilli, J. Ro, F. André, S. Loi, S. Verma, H. Iwata, H. Bhattacharyya, K. Puyana Theall, C. H. Bartlett & S. Loibl.
Ann Oncol. 2016;27(6):1047-54
25. HR+, HER2- Advanced Breast Cancer and CDK4/6 Inhibitors: Mode of Action, Clinical Activity, and Safety Profiles. Sammons SL, Topping DL, Blackwell KL. *Curr Cancer Drug Targets*. 2017;17(7):637-649
26. Updated meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) to determine the CDK 4/6 inhibitors associated venous thromboembolism (VTE) risk in hormone receptor-positive breast cancer (BC) patients. K Z Thein, S Ball, M H Zaw, A M Tun, M Quirch, F Hardwicke, N D'Cunha, L Tijani, C Jones, T H Oo
Annals of Oncology, Volume 29, Issue suppl_8, 1691P, 1 October 2018
27. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, Bondarenko I, Im SA, Masuda N, Colleoni M, DeMichele A, Loi S, Verma S, Iwata H, Harbeck N, Loibl S, André F, Puyana Theall K, Huang X, Giorgetti C, Huang Bartlett C, Cristofanilli M. *N Engl J Med*. 2018;15;379(20):1926-1936.

7 Appendices

Literature search

Se venligst appendix 1.

Main characteristics of included studies

Study characteristics

Table A2a Main study characteristics MONARCH 3:

Trial name	MONARCH 3
NCT number	NCT 02246621
Objective	The main purpose of this study is to evaluate how effective nonsteroidal aromatase inhibitors (NSAI) plus abemaciclib are in postmenopausal women with breast cancer.
Publications – title, author, journal, year	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Nonsteroidal Aromatase Inhibitors (Anastrozole or Letrozole) Plus LY2835219, a CDK4/6 Inhibitor, or Placebo in Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Locoregionally Recurrent or Metastatic Breast Cancer With No Prior Systemic Therapy in This Disease Setting. Matthew P. Goetz, Masakazu Toi, Mario Campone, Joohyuk Sohn, Shani Paluch-Shimon, Jens Huober, In Hae Park, Olivier Tredan, Shin-Cheh Chen, Luis Manso, Orit C. Freedman, Georgina Garnica Jaliffe, Tammy Forrester, Martin Frenzel, Susana Barriga, Ian C. Smith, Nawel Bourayou, and Angelo Di Leo, J Clin Oncol 35:3638-3646.
Study type and design	Randomized, double-blind trial of abemaciclib or placebo plus a nonsteroidal AI (anastrozole or letrozole per physician's choice) in women with HR-positive, HER2-negative advanced breast cancer. Participants will be randomized to abemaciclib or placebo in a 2:1 ratio.
Follow-up time	The median follow-up was 17.8 months. Patients were followed up to 26 months for PFS and up to 82 months for OS.
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p><u>Inclusion Criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Have a diagnosis of hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) breast cancer - Have locoregionally recurrent disease not amenable to resection or radiation therapy with curative intent or metastatic disease - Have postmenopausal status - Have either measurable disease or nonmeasurable bone-only disease - Have a performance status ≤ 1 on the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) scale - Have adequate organ function - Have discontinued previous localized radiotherapy for palliative purposes or for lytic lesions at risk of fracture prior to randomization and recovered from the acute effects of therapy - Are able to swallow capsules <p><u>Exclusion Criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Have visceral crisis, lymphangitic spread, or leptomeningeal carcinomatosis - Have inflammatory breast cancer - Have clinical evidence or a history of central nervous system (CNS) metastasis - Are currently receiving or have previously received endocrine therapy for locoregionally recurrent or metastatic breast cancer - Have received prior (neo)adjuvant endocrine therapy with a disease-free interval ≤ 12 months from completion of treatment - Are currently receiving or have previously received chemotherapy for locoregionally recurrent or metastatic breast cancer

	<ul style="list-style-type: none"> - Have received prior treatment with everolimus - Have received prior treatment with any cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitor (or participated in any CDK4/6 inhibitor clinical trial for which treatment assignment is still blinded) - Have initiated bisphosphonates or approved receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANK-L) targeted agents <7 days prior to randomization - Are currently receiving an investigational drug in a clinical trial or participating in any other type of medical research judged not to be scientifically or medically compatible with this study Placebo orally every 12 hours plus either 1 mg anastrozole or 2.5 mg letrozole orally once daily for 28 days (28 day cycles). - Have received treatment with a drug that has not received regulatory approval for any indication within 14 or 21 days of randomization for a nonmyelosuppressive or myelosuppressive agent, respectively - Have had major surgery within 14 days prior to randomization
Intervention	493 patients were randomly assigned 2:1 to receive abemaciclib plus a nonsteroidal AI (n = 328) or placebo plus a nonsteroidal AI. 150 mg Abemaciclib orally every 12 hours plus either 1 mg anastrozole or 2.5 mg letrozole orally once daily for 28 days. Compared with Placebo orally every 12 hours plus either 1 mg anastrozole or 2.5 mg letrozole orally once daily for 28 days (28-day cycles).
Baseline characteristics	The baseline characteristics from the MONARCH 3 is summarized in Table 1.

Table 1. Patient and Disease Baseline Characteristics		
Variable	Abemaciclib Plus Nonsteroidal AI	Placebo Plus Nonsteroidal AI
No. of patients	328	165
Median age, years (range)	63 (38-87)	63 (32-88)
Race, No. (%) ^{*†}		
White	186 (56.7)	102 (61.8)
Asian	103 (31.4)	45 (27.3)
Other	11 (3.4)	7 (4.2)
ECOG performance status, No. (%)		
0	192 (58.5)	104 (63.0)
1	136 (41.5)	61 (37.0)
Disease setting, No. (%) [‡]		
De novo metastatic	135 (41.2)	61 (37.0)
Metastatic recurrent	182 (55.5)	99 (60.0)
Locoregionally recurrent	11 (3.4)	5 (3.0)
Progesterone receptor status, No. (%) [§]		
Positive	255 (77.7)	127 (77.0)
Negative	70 (21.3)	36 (21.8)
Metastatic site, No. (%) [‡]		
Visceral	172 (52.4)	89 (53.9)
Bone only	70 (21.3)	39 (23.6)
Other	86 (26.2)	37 (22.4)
Prior neoadjuvant or adjuvant chemotherapy, No. (%)		
Yes	125 (38.1)	66 (40.0)
No	203 (61.9)	99 (60.0)
Prior endocrine therapy, No. (%)		
None	178 (54.3)	85 (51.5)
AI	85 (25.9)	50 (30.3)
Other endocrine therapy	65 (19.8)	30 (18.2)
Treatment-free interval, No. (%)		
>36 months	42/150 (28.0)	32/80 (40.0)
≥ 36 months	94/150 (62.7)	40/80 (50.0)
Unknown	14/150 (9.3)	8/80 (10.0)
Measurable disease, No. (%)		
Yes	267 (81.4)	130 (78.8)
No	61 (18.6)	35 (21.2)
No. of organ sites, No. (%) [†]		
1	96 (29.3)	47 (28.5)
2	76 (23.2)	42 (25.5)
≥3	154 (47.0)	75 (45.5)

	<p>Abbreviations: AI, aromatase inhibitor; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group.</p> <p>*Race was self-reported.</p> <p>†Data missing for remaining patients.</p> <p>‡Percentage does not equal 100% as the result of rounding.</p> <p>§Progesterone receptor status was unknown in remaining patients.</p> <p>kTreatment-free interval calculated only for patients with prior endocrine therapy.</p>
Primary and secondary endpoints	<p>The primary end point, investigator-assessed progression-free survival, was evaluated from random assignment until the time of objective disease progression or death. Secondary end points reported here include Percentage of Participants With Complete Response (CR) or Partial Response (PR), Objective Response Rate (ORR), Duration of Response (DoR), Percentage of Participants With CR, PR or Stable Disease (SD), (Disease Control Rate (DCR), Percentage of Participants With Tumor Response of SD for at Least 6 Months, PR, or CR, Change From Baseline to End of Study in Symptom Burden on the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) Functional Scale Scores, Change From Baseline to End of Study in Symptom Burden on the EORTC QLQ-C30 Symptom Scale Scores, Change From Baseline to End of Study in Symptom Burden on the EORTC QLQ-Breast23 Questionnaire, Change From Baseline to End of Study in Health Status on the EuroQol 5-Dimension 5 Level (EuroQol-5D 5L), Change From Baseline to End of Study in Health Status on the EuroQol-5D 5L Visual Analog Scale (VAS) Scores Scale, Pharmacokinetics (PK) and biomarker analyses</p>
Method of analysis	<p>Tumors were assessed by computed tomography or magnetic resonance imaging according to RECIST version 1.1 at baseline, every second cycle during cycles two to 18, every third cycle thereafter, and within 14 days of clinical progression.</p> <p>Progression-free survival was analyzed using a log-rank test stratified by metastatic site and prior neoadjuvant or adjuvant endocrine therapy. The study was powered to 80% at one-sided $\alpha = 0.025$ assuming a hazard ratio of 0.67 in favor of the abemaciclib arm, with a final analysis at 240 progression-free survival events. A prespecified interim analysis was planned after 189 events. A positive study at the interim required a hazard ratio, 0.56 and a two-sided P, .0005.</p> <p>Exploratory subgroup analyses were performed on subgroups prespecified in the protocol and on subgroups identified in the literature as associated with prognosis and/or sensitivity to endocrine therapy. Analysis of adverse events was performed in the safety population (defined as all patients who received at least one dose of study drug). Statistical analyses were performed using SAS (version 9.2 or later).</p>
Subgroup analyses	<p>For Progression Free Survival:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Age <65 years and \geq 65years • Race: White, Asian • Metastatic site: Visceral, Bone only, and Other • Endocrine therapy: Prior aromatase inhibitor, other prior endocrine therapy, and no prior endocrine therapy • ECOG performance status: 0 and 1 • Progesterone receptor status: Negative and Positive • Measurable disease: Yes and No • Liver metastasis: Yes and No (Not a prespecified subgroup) • Treatment-free interval: De novo metastatic, recurrent with treatment-free interval <36 months, recurrent with treatment-free interval \geq 36 months, recurrent with no adjuvant endocrine therapy

Table A2b Main study characteristics MONALEESA 2

Trial name	MONALEESA 2
NCT number	NCT01958021
Objective	The primary purpose of this study was to assess the efficacy of LEE011, as measured by progression free survival (PFS), in postmenopausal women with HR positive, HER2 negative advanced breast cancer who received no prior treatment for advanced disease.
Publications – title, author, journal, year	<p>A Randomized Double-blind, Placebo-controlled Study of LEE011 in Combination With Letrozole for the Treatment of Postmenopausal Women With Hormone Receptor Positive, HER2 Negative, Advanced Breast Cancer Who Received no Prior Therapy for Advanced Disease, G.N. Hortobagyi, S.M. Stemmer, H.A. Burris, Y.-S. Yap, G.S. Sonke, S. Paluch-Shimon, M. Campone, K.L. Blackwell, F. André, E.P. Winer, W. Janni, S. Verma, P. Conte, C.L. Arteaga, D.A. Cameron, K. Petrakova, L.L. Hart, C. Villanueva, A. Chan, E. Jakobsen, A. Nusch, O. Burdaeva, E.-M. Grischke, E. Alba, E. Wist, N. Marschner, A.M. Favret, D. Yardley, T. Bachelot, L.-M. Tseng, S. Blau, F. Xuan, F. Souami, M. Miller, C. Germa, S. Hirawat, and J. O’Shaughnessy N Engl J Med 2016;375:1738-48.</p> <p>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 G. N. Hortobagyi, S. M. Stemmer, H. A. Burris, Y. S. Yap, G. S. Sonke, S. Paluch-Shimon, M. Campone, K. Petrakova, K. L. Blackwell, E. P. Winer, W. Janni, S. Verma, P. Conte, C. L. Arteaga, D. A. Cameron, S. Mondal, F. Su, M. Miller, M. Elmeliegy, C. Germa & J. O’Shaughnessy Ann Oncol. 2018;29(7):1541-1547</p> <p>Ribociclib plus letrozole versus letrozole alone in patients with de novo HR+, HER2-advanced breast cancer in the randomized MONALEESA 2 trial Joyce O’Shaughnessy, Katarina Petrakova, Gabe S. Sonke, Pierfranco Conte, Carlos L. Arteaga, David A. Cameron, Lowell L. Hart, Cristian Villanueva, Erik Jakobsen, Joseph T. Beck, Deborah Lindquist, Farida Souami, Shoubhik Mondal, Caroline Germa, Gabriel N. Hortobagyi Breast Cancer Research and Treatment. 2018; 168:127–134</p> <p>First-line ribociclib plus letrozole in post-menopausal women with H+, HER2-advanced breast cancer: Tumour response and pain reduction in phase 3 MONALEESA-2 trial. Janni W. et al. Breast Cancer Res Treat 2018;169(3):469-479</p> <p>Health related quality of life of postmenopausal women with hormone receptor positive, human epidermal growth factor receptor 2 negative advanced breast cancer treated with ribociclib+letrozole: results from MONALEESA 2 Sunil Verma, Joyce O’Shaughnessy, Howard A. Burris, Mario Campone, Emilio Alba5, David Chandiwana, Anand A. Dalal, Santosh Sutradhar, Mauricio Monaco, Wolfgang Janni Breast Cancer Res Treat. 2018;170(3):535-545.</p>
Study type and design	This is a multi-center, randomized, double-blinded, placebo controlled trial. Patients were randomly assigned to receive either oral ribociclib (600 mg per day on a 3-weeks-on, 1-week-off schedule in 28-day treatment cycles) plus letrozole (2.5 mg per day on a continuous schedule) or placebo plus letrozole. Patients. Dose reductions for ribociclib (from 600 mg to 400 mg to 200 mg per day) were permitted to manage treatment-related adverse events; no dose reductions were allowed for letrozole.
Follow-up time	The median duration of follow-up from randomization to data cutoff was 15.3 months. Patients were followed-up for approximately 20 months and 65 months to assess PFS and OS, respectively.

<p>Population (inclusion and exclusion criteria)</p>	<p><u>Inclusion Criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Women with advanced (locoregionally recurrent or metastatic) breast cancer not amenable to curative therapy. - Patient is postmenopausal. Postmenopausal status is defined either by: <ul style="list-style-type: none"> ◦Prior bilateral oophorectomy ◦Age ≥60 ◦Age <60 and amenorrhea for 12 or more months (in the absence of chemotherapy, tamoxifen, toremifen, or ovarian suppression) and FSH and estradiol in the postmenopausal range per local normal range Note: For women with therapy-induced amenorrhea, serial measurements of FSH and/or estradiol are needed to ensure postmenopausal status. Ovarian radiation or treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist (LH-RHa) (goserelin acetate or leuprolide acetate) is not permitted for induction of ovarian suppression in this trial - No prior systemic anti-cancer therapy for advanced disease. - Patient has a histologically and/or cytologically confirmed diagnosis of estrogen-receptor positive and/or progesterone receptor positive breast cancer by local laboratory. - Patient has HER2-negative breast cancer defined as a negative in situ hybridization test or an IHC status of 0, 1+ or 2+. If IHC is 2+, a negative in situ hybridization (FISH, CISH, or SISH) test is required by local laboratory testing. <p>Patient must have either:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Measurable disease, i.e., at least one measurable lesion as per RECIST 1.1 criteria (Tumor lesions previously irradiated or subjected to other locoregional therapy will only be considered measurable if disease progression at the treated site after completion of therapy is clearly documented). <p>OR</p> <ul style="list-style-type: none"> - If no measurable disease is present, then at least one predominantly lytic bone lesion must be present (Patients with no measurable disease and only one predominantly lytic bone lesion that has been previously irradiated are eligible if there is documented evidence of disease progression of the bone lesion after irradiation). - Patient has an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status 0 or 1 <p><u>Exclusion Criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Patient who received any CDK4/6 inhibitor. - Patient who received any prior systemic anti-cancer therapy (including hormonal therapy and chemotherapy) for advanced breast cancer <p>Note:</p> <ul style="list-style-type: none"> ◦Patients who received (neo) adjuvant therapy for breast cancer are eligible. If the prior neo (adjuvant) therapy included letrozole or anastrozole the disease free interval must be greater than 12 months from the completion of treatment until randomization. ◦Patients who received ≤ 14 days of letrozole or anastrozole for advanced disease prior to randomization are eligible. ◦Any prior (neo) adjuvant anti-cancer therapy must be stopped at least 5 half-lives or 7 days, whichever is longer, before randomization <ul style="list-style-type: none"> - Patient is concurrently using other anti-cancer therapy. - Patient has a concurrent malignancy or malignancy within 3 years of randomization, with the exception of adequately treated, basal or squamous cell carcinoma, non-melanomatous skin cancer or curatively resected cervical cancer. - Patient has active cardiac disease or a history of cardiac dysfunction including any of the following:
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> ◦History of angina pectoris, symptomatic pericarditis, or myocardial infarction within 12 months prior to study entry ◦History of documented congestive heart failure (New York Heart Association functional classification III-IV) ◦Documented cardiomyopathy ◦Patient has a Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF) < 50% as determined by Multiple Gated acquisition (MUGA) scan or echocardiogram (ECHO) ◦History of any cardiac arrhythmias, e.g., ventricular, supraventricular, nodal arrhythmias, or conduction abnormality in the previous 12 months. ◦On screening, any of the following cardiac parameters: bradycardia (heart rate < 50 at rest), tachycardia (heart rate > 90 at rest), PR interval > 220 msec, QRS interval >109 msec, or QTcF >450 msec. - Systolic blood pressure >160 or <90 mmHg - Patient is currently receiving any of the following medications and cannot be discontinued 7 days prior start if the treatment: That are known strong inducers or inhibitors of CYP3A4. That have a known risk to prolong the QT interval or induce Torsades de Pointes. That have a narrow therapeutic window and are predominantly metabolized through CYP3A4. Herbal preparations/medications 																																																												
Intervention	668 postmenopausal women underwent randomization, with 334 assigned to receive ribociclib plus letrozole and 334 assigned to receive placebo plus letrozole Ribociclib was administered orally at a dose of 600 mg once daily (three 200 mg capsules). Letrozole 2.5 mg tablets taken orally.																																																												
Baseline characteristics	<p>Tabel 1. Characteristics of the Patients at Baseline*</p> <table border="1" data-bbox="486 1064 1492 1960"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Characteristic</th> <th style="text-align: center;">Ribociclib Group (N = 334)</th> <th style="text-align: center;">Placebo Group (N = 334)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Median age (range) — yr</td> <td style="text-align: center;">62 (23–91)</td> <td style="text-align: center;">63 (29–88)</td> </tr> <tr> <td>Race — no. (%)†</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 40px;">White</td> <td style="text-align: center;">269(80.5)</td> <td style="text-align: center;">280(83.8)</td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 40px;">Asian</td> <td style="text-align: center;">28 (8.4)</td> <td style="text-align: center;">23(6.9)</td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 40px;">Black</td> <td style="text-align: center;">10 (3.0)</td> <td style="text-align: center;">7 (2.1)</td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 40px;">Other or unknown</td> <td style="text-align: center;">27(8.1)</td> <td style="text-align: center;">24(7.2)</td> </tr> <tr> <td>ECOG performance status — no. (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 40px;">0</td> <td style="text-align: center;">205(61.4)</td> <td style="text-align: center;">202(60.5)</td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 40px;">1</td> <td style="text-align: center;">129 (38.6)</td> <td style="text-align: center;">132(39.5)</td> </tr> <tr> <td>Disease stage — no. (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 40px;">III</td> <td style="text-align: center;">1 (0.3)</td> <td style="text-align: center;">3(0.9)</td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 40px;">IV</td> <td style="text-align: center;">333(99.7)</td> <td style="text-align: center;">331(99.9)</td> </tr> <tr> <td>Hormone-receptor status — no. (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 40px;">Estrogen-receptor positive</td> <td style="text-align: center;">332(99.4)</td> <td style="text-align: center;">333(99.7)</td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 40px;">Progesterone-receptor positive</td> <td style="text-align: center;">271(81.1)</td> <td style="text-align: center;">278(83.2)</td> </tr> <tr> <td>Disease-free interval — no. (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 40px;">Newly diagnosed disease</td> <td style="text-align: center;">114(34.1)</td> <td style="text-align: center;">113(33.8)</td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 40px;">Existing disease</td> <td style="text-align: center;">220(65.9)</td> <td style="text-align: center;">221(66.2)</td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 80px;">≤12 mo</td> <td style="text-align: center;">4(1.2)</td> <td style="text-align: center;">10(3.0)</td> </tr> </tbody> </table>	Characteristic	Ribociclib Group (N = 334)	Placebo Group (N = 334)	Median age (range) — yr	62 (23–91)	63 (29–88)	Race — no. (%)†			White	269(80.5)	280(83.8)	Asian	28 (8.4)	23(6.9)	Black	10 (3.0)	7 (2.1)	Other or unknown	27(8.1)	24(7.2)	ECOG performance status — no. (%)			0	205(61.4)	202(60.5)	1	129 (38.6)	132(39.5)	Disease stage — no. (%)			III	1 (0.3)	3(0.9)	IV	333(99.7)	331(99.9)	Hormone-receptor status — no. (%)			Estrogen-receptor positive	332(99.4)	333(99.7)	Progesterone-receptor positive	271(81.1)	278(83.2)	Disease-free interval — no. (%)			Newly diagnosed disease	114(34.1)	113(33.8)	Existing disease	220(65.9)	221(66.2)	≤12 mo	4(1.2)	10(3.0)
Characteristic	Ribociclib Group (N = 334)	Placebo Group (N = 334)																																																											
Median age (range) — yr	62 (23–91)	63 (29–88)																																																											
Race — no. (%)†																																																													
White	269(80.5)	280(83.8)																																																											
Asian	28 (8.4)	23(6.9)																																																											
Black	10 (3.0)	7 (2.1)																																																											
Other or unknown	27(8.1)	24(7.2)																																																											
ECOG performance status — no. (%)																																																													
0	205(61.4)	202(60.5)																																																											
1	129 (38.6)	132(39.5)																																																											
Disease stage — no. (%)																																																													
III	1 (0.3)	3(0.9)																																																											
IV	333(99.7)	331(99.9)																																																											
Hormone-receptor status — no. (%)																																																													
Estrogen-receptor positive	332(99.4)	333(99.7)																																																											
Progesterone-receptor positive	271(81.1)	278(83.2)																																																											
Disease-free interval — no. (%)																																																													
Newly diagnosed disease	114(34.1)	113(33.8)																																																											
Existing disease	220(65.9)	221(66.2)																																																											
≤12 mo	4(1.2)	10(3.0)																																																											

	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>>12 to ≤24 mo</td> <td>14(4.2)</td> <td>15(4.5)</td> </tr> <tr> <td>>24 mo</td> <td>202(60.5)</td> <td>195(58.4)</td> </tr> <tr> <td>Unknown</td> <td>0</td> <td>1(0.3)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Previous treatment — no. (%)‡</td> </tr> <tr> <td>Neoadjuvant or adjuvant chemotherapy</td> <td>146(43.7)</td> <td>145(43.4)</td> </tr> <tr> <td>Neoadjuvant or adjuvant endocrine therapy</td> <td>175(52.4)</td> <td>171(51.2)</td> </tr> <tr> <td> Anastrozole</td> <td>47 (14.1)</td> <td>42(12.6)</td> </tr> <tr> <td> Exemestane</td> <td>19 (5.7)</td> <td>25(7.5)</td> </tr> <tr> <td> Goserelin</td> <td>6 (1.8)</td> <td>3(0.9)</td> </tr> <tr> <td> Letrozole</td> <td>34 (10.2)</td> <td>24(7.5)</td> </tr> <tr> <td> Tamoxifen</td> <td>140 (41.9)</td> <td>145(43.4)</td> </tr> <tr> <td> Other</td> <td>2 (0.6)</td> <td>4(1.2)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Metastatic sites — no. (%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>0</td> <td>2 (0.6)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>1</td> <td>100(29.9)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>2</td> <td>118(35.3)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>≥3</td> <td>114(34.1)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Site of metastases — no. (%)</td> </tr> <tr> <td>Breast</td> <td>8 (2.4)</td> <td>11(3.3)</td> </tr> <tr> <td>Bone</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Any</td> <td>246 (73.7)</td> <td>244(73.1)</td> </tr> <tr> <td> Only</td> <td>69 (20.7)</td> <td>78(23.4)</td> </tr> <tr> <td> Visceral§</td> <td>197 (59.0)</td> <td>196(58.7)</td> </tr> <tr> <td> Lymph nodes</td> <td>133 (39.8)</td> <td>123(36.8)</td> </tr> <tr> <td> Other</td> <td>35 (10.5)</td> <td>22(6.6)</td> </tr> </tbody> </table>	>12 to ≤24 mo	14(4.2)	15(4.5)	>24 mo	202(60.5)	195(58.4)	Unknown	0	1(0.3)	Previous treatment — no. (%)‡			Neoadjuvant or adjuvant chemotherapy	146(43.7)	145(43.4)	Neoadjuvant or adjuvant endocrine therapy	175(52.4)	171(51.2)	Anastrozole	47 (14.1)	42(12.6)	Exemestane	19 (5.7)	25(7.5)	Goserelin	6 (1.8)	3(0.9)	Letrozole	34 (10.2)	24(7.5)	Tamoxifen	140 (41.9)	145(43.4)	Other	2 (0.6)	4(1.2)	Metastatic sites — no. (%)				0	2 (0.6)		1	100(29.9)		2	118(35.3)		≥3	114(34.1)	Site of metastases — no. (%)			Breast	8 (2.4)	11(3.3)	Bone			Any	246 (73.7)	244(73.1)	Only	69 (20.7)	78(23.4)	Visceral§	197 (59.0)	196(58.7)	Lymph nodes	133 (39.8)	123(36.8)	Other	35 (10.5)	22(6.6)
>12 to ≤24 mo	14(4.2)	15(4.5)																																																																										
>24 mo	202(60.5)	195(58.4)																																																																										
Unknown	0	1(0.3)																																																																										
Previous treatment — no. (%)‡																																																																												
Neoadjuvant or adjuvant chemotherapy	146(43.7)	145(43.4)																																																																										
Neoadjuvant or adjuvant endocrine therapy	175(52.4)	171(51.2)																																																																										
Anastrozole	47 (14.1)	42(12.6)																																																																										
Exemestane	19 (5.7)	25(7.5)																																																																										
Goserelin	6 (1.8)	3(0.9)																																																																										
Letrozole	34 (10.2)	24(7.5)																																																																										
Tamoxifen	140 (41.9)	145(43.4)																																																																										
Other	2 (0.6)	4(1.2)																																																																										
Metastatic sites — no. (%)																																																																												
	0	2 (0.6)																																																																										
	1	100(29.9)																																																																										
	2	118(35.3)																																																																										
	≥3	114(34.1)																																																																										
Site of metastases — no. (%)																																																																												
Breast	8 (2.4)	11(3.3)																																																																										
Bone																																																																												
Any	246 (73.7)	244(73.1)																																																																										
Only	69 (20.7)	78(23.4)																																																																										
Visceral§	197 (59.0)	196(58.7)																																																																										
Lymph nodes	133 (39.8)	123(36.8)																																																																										
Other	35 (10.5)	22(6.6)																																																																										
	<p>* There were no significant differences between the groups. ECOG denotes Eastern Cooperative Oncology Group.</p> <p>† Race was self-reported.</p> <p>‡ Some patients received both chemotherapy and endocrine therapy as neoadjuvant or adjuvant treatment.</p> <p>§ Visceral involvement included liver, lung, and other visceral metastases.</p>																																																																											
Primary and secondary endpoints	The primary endpoints was Progression Free Survival (PFS) according to RECIST, version 1.1.and secondary were Overall Response Rate (ORR), Overall Survival (OS), Clinical Benefit Rate (CBR), Time to Definitive Deterioration of ECOG Performance Status in One Category of the Score, Safety and Tolerability of LEE011, Time to Definitive 10% Deterioration in the Global Health Status/Quality of Life (QOL) Scale Score of the EORTC QLQ-C30, QTc Interval																																																																											
Method of analysis	For the primary efficacy analysis, we compared progression-free survival in the two groups using a log-rank test stratified according to the presence or absence of liver or lung metastases. A prespecified interim analysis was planned after disease progression or death was reported in 211 of 302 patients (70%). Efficacy analyses were performed in the intention-to-treat population. Safety analyses were performed in patients who received at least one dose of a study regimen and had at least one safety assessment after baseline.																																																																											

	<p>Tumor assessments (computed tomography or magnetic resonance imaging) were performed at screening, every 8 weeks during the first 18 months, every 12 weeks thereafter until disease progression (including in patients who discontinued treatment for reasons other than progressive disease), and at the end of treatment.</p> <p>Adverse events were characterized and graded throughout the study according to National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.03.</p>
Subgroup analyses	<p>For progression-free survival:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Age <65 years and ≥ 65years • Race: Asian and Non-Asian • ECOG performance status: 0 and 1 • Hormone-receptor status: ER- and PR- positive and other • Presence of liver or lung metastases: No and Yes • None-only disease: No and Yes • Newly diagnosed disease: No and Yes • Previous endocrine therapy: NSAI and others, Tamoxifen or Exemestane, or None • Previous chemotherapy: No and Yes <p>Further analyses of these subgroups are ongoing.</p>

Table A2c Main study characteristics MONARCH 2

Trial name	MONARCH 2
NCT number	NCT02107703
Objective	The main purpose of this study is to compare progression-free survival for women with hormone receptor positive (HR+), human epidermal growth factor receptor (HER2) negative advanced breast cancer receiving either abemaciclib+fulvestrant or fulvestrant alone.
Publications – title, author, journal, year	MONARCH 2: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Fulvestrant With or Without Abemaciclib, a CDK4/6 Inhibitor, for Women With Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. George W. Sledge, Jr., Masakazu Toi, Patrick Neven, Joohyuk Sohn, Kenichi Inoue, Xavier Pivot, Olga Burdaeva, Meena Okera, Norikazu Masuda, Peter A. Kaufman, Han Koh, Eva-Maria Grischke, Martin Frenzel, Yong Lin, Susana Barriga, Ian C. Smith, Nawel Bourayou, and Antonio Llombart-Cussac. J Clin Oncol 2017;35:2875-2884.
Study type and design	MONARCH 2 was a phase III, randomized, double-blind, placebocontrolled study of fulvestrant with or without abemaciclib in women with HR+/HER2– ABC whose disease had progressed while receiving prior ET. The study was conducted in 142 centers in 19 countries. 669 patients were randomly assigned to receive abemaciclib plus fulvestrant (n = 446) or placebo plus fulvestrant (n = 223).Using an interactive, web-based randomization scheme, patients were assigned to receive abemaciclib plus fulvestrant or placebo plus fulvestrant in a 2:1 ratio.
Follow-up time	Up to 31 months. The median length of follow-up was 19.5 months. The abemaciclib plus fulvestrant arm achieved a median PFS of 16.4 months compared with 9.3 months in the control arm.
Population (inclusion and exclusion criteria)	<u>Inclusion Criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Have a diagnosis of HR+, HER2- breast cancer - Have locally advanced disease not amenable to curative treatment by surgery or metastatic disease. In addition, participants must fulfill 1 of the following criteria: <ul style="list-style-type: none"> ◦ relapsed with radiologic evidence of progression while receiving neoadjuvant or adjuvant endocrine therapy, with no subsequent endocrine therapy received following progression ◦ relapsed with radiologic evidence of progression within 1 year from completion of adjuvant endocrine therapy, with no subsequent endocrine therapy received following progression ◦ relapsed with radiologic evidence of progression more than 1 year from completion of adjuvant endocrine therapy and then subsequently relapsed with radiologic evidence of progression after receiving treatment with either an antiestrogen or an aromatase inhibitor as first-line endocrine therapy for metastatic disease. Participants may not have received more than 1 line of endocrine therapy or any prior chemotherapy for metastatic disease ◦presented de novo with metastatic disease and then relapsed with radiologic evidence of progression after receiving treatment with either an antiestrogen or an

	<p>aromatase inhibitor as first line endocrine therapy for metastatic disease. Participants may not have received more than 1 line of endocrine therapy or any prior chemotherapy for metastatic disease</p> <ul style="list-style-type: none"> - Have postmenopausal status due to either surgical/natural menopause or ovarian suppression (initiated at least 28 days prior to Day 1 of Cycle 1) with a gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist such as goserelin - Have a negative serum pregnancy test at baseline (within 14 days prior to randomization) and agree to use medically approved precautions to prevent pregnancy during the study and for 12 weeks following the last dose of abemaciclib if postmenopausal status is due to ovarian suppression with a GnRH agonist - Have either measurable disease or nonmeasurable bone only disease - Have a performance status ≤ 1 on the ECOG scale - Have discontinued previous therapies for cancer (including specifically, aromatase inhibitors, anti-estrogens, chemotherapy, radiotherapy, and immunotherapy) for at least 21 days for myelosuppressive agents or 14 days for nonmyelosuppressive agents prior to receiving study drug, and recovered from the acute effects of therapy (until the toxicity resolves to either baseline or at least Grade 1) except for residual alopecia or peripheral neuropathy <p><u>Exclusion Criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Are currently receiving an investigational drug in a clinical trial or participating in any other type of medical research judged not to be scientifically or medically compatible with this study - Have visceral crisis, lymphangitic spread, or leptomeningeal carcinomatosis visceral crisis is not the mere presence of visceral metastases but implies severe organ dysfunction as assessed by symptoms and signs, laboratory studies, and rapid progression of the disease - Have clinical evidence or history of central nervous system metastasis - Have received prior treatment with chemotherapy (except for neoadjuvant/ adjuvant chemotherapy), fulvestrant, everolimus, or any CDK4/6 inhibitor - Have received treatment with a drug that has not received regulatory approval for any indication within 14 or 21 days prior to randomization of study drug for a nonmyelosuppressive or myelosuppressive agent, respectively - Have received recent (within 28 days prior to randomization) yellow fever vaccination - Have had major surgery within 14 days prior to randomization of study drug to allow for post-operative healing of the surgical wound and site(s) - Have a personal history within the last 12 months of any of the following conditions: syncope of cardiovascular etiology, ventricular tachycardia, ventricular fibrillation, or sudden cardiac arrest - Have inflammatory breast cancer or a history of any other cancer (except nonmelanoma skin cancer or carcinoma in-situ of the cervix), unless in complete remission with no therapy for a minimum of 3 years - Have received an autologous or allogeneic stem-cell transplant - Have active bacterial or fungal infection, or detectable viral infection - Have initiated bisphosphonates or approved Receptor activator of nuclear factor kappa-B (RANK) ligand targeted agents <7 days prior to randomization
Intervention	Using an interactive, web-based randomization scheme, patients were assigned to receive abemaciclib plus fulvestrant or placebo plus fulvestrant in a 2:1 ratio. Patients received 500 mg fulvestrant by intramuscular injection on days 1 and 15 of the first

cycle, and on day 1 of subsequent cycles (every 28 days). Patients received Abemaciclib 150mg or placebo twice daily during each 28-day cycle.

Baseline characteristics

The baseline characteristics from the MONARCH 2 is summarized in table 1

Characteristic	Abemaciclib + Fulvestrant (n = 446)	Placebo + Fulvestrant (n = 223)
Age, years, median (range)	59 (32-91)	62 (32-87)
ET resistance*		
Primary	111 (24.9)	58 (26.0)
Secondary	326 (73.1)	163 (73.1)
Most recent ET †		
Neoadjuvant or adjuvant	263 (59.0)	133 (59.6)
Metastatic	171 (38.3)	85 (38.1)
Prior AI		
Yes	316 (70.9)	149 (66.8)
No	130 (29.1)	74 (33.2)
PgR status ‡		
Positive	339 (76.0)	171 (76.7)
Negative	96 (21.5)	44 (19.7)
Metastatic site§		
Visceral	245 (54.9)	128 (57.4)
Bone only	123 (27.6)	57 (25.6)
Other	75 (16.8)	38 (17.0)
Measurable disease		
Yes	318 (71.3)	164 (73.5)
No	128 (28.7)	59 (26.5)
Race¶		
Asian	149 (33.4)	65 (29.1)
Caucasian	237 (53.1)	136 (61.0)
Other	29 (6.5)	13 (5.8)
ECOG performance status 		
0	264 (59.2)	136 (61.0)
1	176 (39.5)	87 (39.0)
Prior chemotherapy for neoadjuvant or adjuvant treatment		
Yes	267 (59.9)	134 (60.1)
No	179 (40.1)	89 (39.9)
Menopausal status#		
Pre- or perimenopause	72 (16.1)	42 (18.8)
Postmenopause	371 (83.2)	180 (80.7)

Note. Data given as No. (%) unless otherwise indicated.

	<p>Abbreviations: AI, aromatase inhibitor; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; ET, endocrine therapy; PgR, progesterone receptor.</p> <p>*Six patients in the abemaciclib arm and two patients in the placebo arm had not received prior ETs.</p> <p>†ET history was not available for 12 patients in the abemaciclib arm and five patients in the placebo arm.</p> <p>‡Eight patients in each arm had unknown PgR status.</p> <p>§Metastatic site was not available for three patients in the abemaciclib arm.</p> <p>¶A total of 31 patients in the abemaciclib arm and nine in the placebo arm had missing race information.</p> <p>¶¶One patient had ECOG performance status of 2 in the abemaciclib arm.</p> <p>#Menopausal status was not available for three patients in the abemaciclib arm and one in the placebo arm.</p>
Primary and secondary endpoints	<p><u>Primary endpoints:</u> Progression-Free Survival (PFS)</p> <p><u>Secondary endpoint:</u> Overall Survival (OS), Objective Response Rate, Duration of Response (DOR), Disease Control Rate (DCR), Clinical Benefit Rate (CBR), Change from Baseline in Pain and Symptom Burden Assessment Using the Brief Pain Inventory (BPI), Pharmacokinetics (PK): Area Under the Concentration Curve (AUC) of LY2835219, Its Metabolites, and Fulvestrant, Time to Worsening of Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status, Time to First Skeletal-Related Event (SRE), Change From Baseline in Health Status Using the EuroQol 5-Dimension 5 Level (EQ-5D 5L), Change from Baseline in Quality of Life Using the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30), Change from Baseline in Quality of Life Using the EORTC QLQ-BR23 (breast) Questionnaire</p>
Method of analysis	<p>Tumors were measured by computed tomography or magnetic resonance imaging. Hematologic and blood chemistry laboratory tests were performed.</p> <p>All AEs were characterized by severity and whether they were related to the study drug.</p> <p>The primary statistical analyses for investigator-assessed PFS were performed on the ITT (Intention to Treat) population, which included all patients regardless of starting dose.</p> <p>The primary end point, investigator-assessed PFS, was evaluated using a log-rank test stratified by metastatic site and ET resistance.</p> <p>The odds ratio estimator and the stratified Cochran-Mantel-Haenszel test were used to compare the rates of binary end points.</p> <p>An exploratory mixed-model analysis was used to compare change in tumor size over time.</p>
Subgroup analyses	<p>. For Progression Free Survival:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ET resistance: Primary and secondary • PgR status: Negative and Positive • Metastatic site: Visceral, Bone only, and Other • Measurable disease: Yes and No • Age <65 years and ≥ 65years • Geographic region: North America, Europe, and Asia • Race: Caucasian, Asian, and Other • Metastatic site: Visceral, Bone only, and Other • ECOG performance status: 0 and 1 • Menopausal status: Pre- or perimenopause and postmenopause • Organs involved, No.: ≥ 3, 2 and 1

Table A2d Main study characteristics PALOMA 3

Trial name	PALOMA 3
NCT number	NCT01942135
Objective	The objective of the study was to demonstrate the superiority of palbociclib in combination with fulvestrant over fulvestrant alone in prolonging PFS in women with HR+, HER2 negative metastatic breast cancer whose disease has progressed after prior endocrine therapy. The safety between the two treatment arms will also be compared.
Publications – title, author, journal, year	<p>Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Trial Of Fulvestrant (Faslodex (Registered)). 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. Massimo Cristofanilli*, Nicholas C Turner*, Igor Bondarenko, Jungsil Ro, Seock-Ah Im, Norikazu Masuda, Marco Colleoni, Angela DeMichele, Sherene Loi, Sunil Verma, Hiroji Iwata, Nadia Harbeck, Ke Zhang, Kathy Puyana Theall, Yuqiu Jiang, Cynthia Huang Bartlett, Maria Koehler, Dennis Slamon. Lancet Oncol 2016; 17: 425–39</p> <p>Palbociclib Combined with Fulvestrant in Premenopausal Women with Advanced Breast Cancer and Prior Progression on Endocrine Therapy: PALOMA-3 Results Sibylle Loibl; Nicholas C. Turner; Jungsil Ro; Massimo Cristofanilli; Hiroji Iwata; Seock-AH Im; Norikazu Masuda; Sherene Loi; Fabrice André; Nadia Harbeck; Sunil Verma; Elizabeth Folkert; Kathy Puyana Theall; Justin Hoffman; Ke Zhang; Cynthia Huang Bartlett; Mitchell Dowsett. Oncologist. 2017;22(9):1028-1038</p> <p>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 N. Harbeck, S. Iyer, N. Turner, M. Cristofanilli, J. Ro, F. André, S. Loi, S. Verma, H. Iwata, H. Bhattacharyya, K. Puyana Theall, C. H. Bartlett & S. Loibl. Ann Oncol. 2016;27(6):1047-54</p> <p>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) Sunil Verma, Cynthia Huang Bartlett, Patrick Schnell, Angela M. Demichele, Sherene Loi, Jungsil Ro, Marco Colleoni, Hiroji Iwata, Nadia Harbeck, Massimo Cristofanilli, Ke Zhang, Alexandra Thiele, Nicholas C. Turner, Hope S. Rugo. Oncologist. 2016;21(10):1165-1175</p>
Study type and design	<p>The study is a randomized, double blind, placebo controlled, Phase 3 clinical trial. The study was conducted at 144 sites in 17 countries that randomized 521 participants. Eligible participants were to have histologically or cytologically proven diagnosis of adenocarcinoma of the breast with evidence of recurrent (local or metastatic) disease.</p> <p>Palbociclib + Fulvestrant: Participants were administered an initial dose of 125 mg per day orally continuously for 3 weeks followed by 1 week off that can be reduced to 100 mg or 75 mg in case of toxicity; repeated at each subsequent cycle and fulvestrant 500 mg intramuscularly on days 1 and 15 of cycle 1 and then every 28 days. Pre- and perimenopausal women received goserelin at least 4 weeks before study treatment start and continued receiving concurrent ovarian function suppression with goserelin administered subcutaneously every 28 days during the active treatment phase.</p> <p>Placebo + Fulvestrant: Participants were administered placebo orally continuously dosed for 3 weeks followed by 1 week off; repeated at each subsequent cycle and Fulvestrant 500 mg intramuscularly on Days 1 and 15 of</p>

	cycle 1 and then every 28 days. Pre- and perimenopausal women received goserelin at least 4 weeks before study treatment start and continued receiving concurrent ovarian function suppression with goserelin administered subcutaneously every 28 days during the active treatment phase.
Follow-up time	PFS: Assessed up to 12 months. OS: up to approximately 36 months.
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p><u>Inclusion Criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Women 18 years or older with metastatic or locally advanced disease, not amenable to curative therapy - Confirmed diagnosis of HR+/HER2- breast cancer - Any menopausal status - Progressed within 12 months from prior adjuvant or progressed within 1 month from prior advanced/metastatic endocrine breast cancer therapy - On an LHRH agonist for at least 28 days, if pre-/peri-menopausal, and willing to switch to goserelin (Zoladex[®]) at time of randomization. - Measurable disease defined by RECIST version 1.1, or bone-only disease - Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) PS 0-1 - Adequate organ and marrow function, resolution of all toxic effects of prior therapy or surgical procedures - Patient must agree to provide tumor tissue from metastatic tissue at baseline <p><u>Exclusion Criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Prior treatment with any CDK inhibitor, fulvestrant, everolimus, or agent that inhibits the PI3K-mTOR pathway - Patients with extensive advanced/metastatic, symptomatic visceral disease, or known uncontrolled or symptomatic CNS metastases - Major surgery or any anti-cancer therapy within 2 weeks of randomization - Prior stem cell or bone marrow transplantation - Use of potent CYP3A4 inhibitors or inducers
Intervention	521 patients were randomly assigned, 347 to fulvestrant plus palbociclib and 174 to fulvestrant plus placebo. Patients received 500 mg fulvestrant by intramuscular injection on days 1 and 15 of cycle one and then on day one of each subsequent cycle (28 days). Patients were also given 125 mg oral palbociclib or an identical placebo once daily for 3 weeks, followed by a week off in a 28-day cycle.
Baseline characteristics	The baseline characteristics from the PALOMA 3 is summarized in table 1

	Intention-to-treat population		PIK3CA mutation analysis set			
	Fulvestrant plus palbociclib (n=347)	Fulvestrant plus placebo (n=174)	Fulvestrant plus palbociclib		Fulvestrant plus placebo	
			PIK3CA positive (n=85)	PIK3CA negative (n=180)	PIK3CA positive (n=44)	PIK3CA negative (n=86)
Median age, years(range)	57(30-88)	56(29-80)	58(33-88)	57(31-87)	56(39-77)	55(29-80)
Self-reported race						
White	252 (73%)	133 (76%)	56 (66%)	128 (71%)	32 (73%)	61 (71%)
Asian	74(21%)	31(18%)	24(28%)	38(21%)	10(23%)	18(21%)
Black and others	21(6%)	10(6%)	5(6%)	14(8%)	2(5%)	7(8%)
ECOG performance status						
0	206(59%)	116(67%)	46(54%)	103(58%)	31(70%)	51(59%)
1	142(41%)	58(33%)	39(46%)	76(42%)	13(30%)	35(41%)
Menopausal status						
Premenopausal or perimenopausal	72(21%)	36(21%)	22(26%)	31(17%)	9(20%)	17(20%)
Postmenopausal	275(79%)	138(79%)	63(74%)	149(83%)	35(80%)	69(80%)
Non-measurable disease						
Bone	75(22%)	36(21%)	27(32%)	29(16%)	8(18%)	11(13%)
Others	4(1%)	0	1(1%)	2(1%)	0	0
Measurable disease						
Any measurable disease	268(77%)	138(79%)	57(67%)	49(83%)	36(82%)	75(87%)
Visceral disease*	206(59%)	105(60%)	41(48%)	116(64%)	33(75%)	49(57%)
Lung involvement	100(29%)	45(26%)	19(22%)	59(33%)	12(27%)	22(26%)
Liver involvement	127(37%)	81(47%)	27(32%)	71(39%)	25(57%)	37(43%)
Peritoneal involvement	2(1%)	1(1%)	0	0	0	0
Brain and pleural involvement, or both	4(1%)	2(1%)	1(1%)	3(2%)	1(2%)	1(1%)
Number of previous lines of endocrine treatment						
1	160(46%)	91(52%)	33(39%)	73(41%)	24(55%)	46(53%)
2	140(40%)	61(35%)	19(22%)	42(23%)	4(9%)	13(15%)
≥3	47(14%)	22(13%)	13(15%)	14(8%)	6(14%)	5(6%)
Purpose of most recent treatment						
Adjuvant therapy	74(21%)	40(23%)	18(21%)	41(23%)	9(20%)	18(21%)
Treatment of advanced or metastatic breast cancer	273(79%)	133(76%)	67(79%)	139(77%)	35(80%)	68(79%)
Disease-free interval‡						
Data available	233(67%)	123(71%)	56(66%)	129(72%)	32(73%)	58(67%)
>24 months	192(82%)	101(82%)	46(82%)	106(82%)	28(88%)	46(79%)
12-24 months	30(13%)	19(15%)	4(7%)	19(15%)	3(9%)	12(21%)
<12 months	11(5%)	3(2%)	6(11%)	4(3%)	1(3%)	0
Previous endocrine therapy						
Aromatase inhibitors	137(39%)	70(40%)	30(35%)	73(41%)	15(34%)	35(41%)
Tamoxifen	51(15%)	23(13%)	9(11%)	26(14%)	5(11%)	12(14%)
Aromatase inhibitors and Tamoxifen	159(46%)	81(46%)	46(54%)	81(45%)	24(55%)	39(45%)
Previous chemotherapy						
Neoadjuvant or adjuvant therapy only§	139(40%)	74(43%)	34(40%)	82(46%)	19(43%)	32(37%)
Treatment of metastatic disease (with or without adjuvant or neoadjuvant)	113(33%)	64(37%)	23(27%)	54(30%)	15(34%)	30(35%)
Previous sensitivity to endocrine therapy¶						
Yes	274(79%)	136(78%)	69(81%)	146(81%)	38(86%)	67(78%)
No	73(21%)	38(22%)	16(19%)	34(19%)	6(14%)	19(22%)
Oestrogen-receptor or progesterone-receptor status confirmed by central laboratory testing						
Oestrogen-receptor and progesterone-receptor positive						
≥Median of distribution	81(23%)	40(23%)	17(20%)	44(24%)	13(30%)	19(22%)
<Median of distribution	71(20%)	29(17%)	16(19%)	38(21%)	4(9%)	18(21%)
Oestrogen-receptor or progesterone-receptor positive						
≥Median of distribution	179(52%)	100(57%)	48(56%)	88(49%)	29(66%)	48(56%)
<Median of distribution	165(48%)	90(52%)	46(54%)	80(44%)	20(45%)	48(56%)
Central laboratory tested, median H-score (IQR); mean						
Oestrogen receptor	110(40-169); 107(74)	114(23-150); 99(72)	95(30-145) 96(68)	118(43-170) 111(77)	130(60-160) 112(74)	100(10-14) 94(74)
Progesterone receptor	10(0-100); 53(68)	20(0-100); 51(62)	21(0-110); 58(68)	10(0-110); 56(72)	50(2-80); 53(51)	10(0-100) 52(67)

Data are number (%), unless otherwise specified. Because of rounding, some percentages do not total 100% when summed. The PIK3CA mutation analysis set comprised 395 patients with baseline circulating free DNA who were evaluable for PIK3CA mutation analysis by the central laboratory. ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group. *Per protocol, visceral refers to lung, liver, brain,

	<p>pleural, and peritoneal involvement, and was a study stratification factor. †Data were unavailable for one patient in the intention-to-treat fulvestrant plus placebo group. ‡Disease-free interval was defined as time from diagnosis of primary breast cancer to first relapse in patients who received adjuvant therapy. Data for disease-free interval were available only for patients who were initially diagnosed with early breast cancer and then experienced disease relapse; percentages are calculated on the basis of available data. §Patients did not receive chemotherapy in the context of metastatic disease. ¶Previous sensitivity to endocrine therapy was based on randomisation. For classification of receptor status (≥median of distribution, <median of distribution) the H-Score was used. The median was calculated on the basis of the number of patients who were tested by the central laboratory (250 patients in the fulvestrant plus palbociclib group and 130 patients in the fulvestrant plus placebo group).</p>
Primary and secondary endpoints	<p><u>Primary endpoint:</u> Progression-Free Survival (PFS)</p> <p><u>Secondary endpoints:</u> Overall Survival (OS), Objective Response (OR), Duration of Response (DR), Clinical Benefit Response (CBR), Survival Probabilities at Months 12, 24 and 36, Observed Plasma Trough Concentration (C_{trough}) for Palbociclib, C_{trough} for Fulvestrant , C_{trough} for Goserelin, Change From Baseline Between Treatment Comparison in European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) Functional Scale Scores, Change From Baseline Between Treatment Comparison in EORTC QLQ-C30 Symptom Scale Scores, Change From Baseline Between Treatment Comparison in European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Module (EORTC QLQ BR23) Functional Scale Scores, Change From Baseline Between Treatment Comparison in EORTC QLQ BR23 Symptom Scale Scores, Change From Baseline Between Treatment Comparison in EuroQoL 5D (EQ-5D)- Health Index Scores, Change From Baseline Between Treatment Comparison in EQ-5D Visual Analog Scale (VAS) Scores Scale, Time to Deterioration (TTD), Percentage of Participants With Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs; All Causalities),</p>
Method of analysis	<p>One hundred eight premenopausal endocrine-refractory women >18 years. The Kaplan-Meier method [24] was applied to estimate median progression-free survival (mPFS) and generate survival curves.</p> <p>A two-sided unstratified log-rank test was used to compare treatment arms by menopausal status and a one-sided unstratified log-rank test was used to compare treatment arms in subsets of premenopausal and postmenopausal patients <50 years as part of an exploratory analysis. The HR was estimated from the Cox proportional hazards regression model.</p> <p>Biochemistry data were summarized and Student's t tests.</p>
Subgroup analyses	<p>Plasma pharmacokinetic (PK) samples were drawn predose on days 1 and 15 of cycles 1 and 2 and on day 1 of cycle 3 for the assessment of trough concentrations (C_{trough}) of palbociclib, fulvestrant, and goserelin (when applicable) in a subgroup of approx. 40 patients included in an initial interim safety assessment.</p>

Results per study

Se venligst appendix 2.

Results per PICO (clinical question)

Table A4a Results referring to clinical question 1

Results per outcome	Studies included in the analysis	Absolute difference in effect			Relative difference in effect			Methods used for quantitative synthesis
		Difference (Risk Difference)*	CI	P value	Hazard/Risk Ratio	CI	P value	
PFS	MONARCH-3 MONALEESA-2	NR	NR	NR	HR = 0.95	[0.68-1.33]	0.7671	<i>Absolute difference in risk is not calculated in absence of a desired fixed time point for the estimate.</i>
OS	MONARCH-3 MONALEESA-2	NR	NR	NR	HR = 1.42	(0.80-2.51)	0.2307	<i>Absolute difference in risk is not calculated in absence of a desired fixed time point for the estimate.</i>
ORR	MONARCH-3 MONALEESA-2	0.01	[-0.11; 0.13]	0.8599	RR = 0.91	[0.67; 1.24]	0.5442	Buchers metode
CBR	MONARCH-3 MONALEESA-2	0.004	[-0.101; 0.108]	0.9471	RR = 1.00	[0.87; 1.15]	0.9704	Buchers metode
ARs grad 3-4	MONARCH-3 MONALEESA-2	0.19	[0.11; 0.28]	<0.0001	RR = 0.88	[0.44; 1.74]	0.7151	Buchers metode
Discontinuation Rate due to ARs	MONARCH-3 MONALEESA-2	-0.003	[-0.056; 0.050]	0.9209	RR = 4.48	[0.24; 83.80]	0.3155	Buchers metode
QoL	MONARCH-3 MONALEESA-2	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Buchers metode

*Udtrykt som ARR, Absolut Risikoreduktion

Table A4b Results referring to clinical question 2

Results per outcome	Studies included in the analysis	Absolute difference in effect			Relative difference in effect			Methods used for quantitative synthesis
		Difference (Risk Difference)*	CI	P value	Hazard/Risk Ratio	CI	P value	
PFS	MONARCH-2 PALOMA-3	NS	NS	NS	HR = 1.11	[0.82;1.51]	0.4908	<i>Absolute difference in risk is not calculated in absence of a desired fixed time point for the estimate.</i>
OS	MONARCH-2 PALOMA-3	NR	NR	NR	HR = 1.05	[0.69; 1.62]	0.8098	<i>Absolute difference in risk is not calculated in absence of a desired fixed time point for the estimate.</i>
ORR	MONARCH-2 PALOMA-3	-0.07	[-0.001; 0.175]	0.1424	RR = 0.89	[0.48; 1.66]	0.7208	Buchers metode
CBR	MONARCH-2 PALOMA-3	0.11	[-0.01; 0.22]	0.0715	RR = 0.77	[0.61; 0.97]	0.0282	Buchers metode
AEs grad 3-4	MONARCH-2 PALOMA-3	0.13	[0.02; 0.24]	0.0160	RR = 0.80	[0.55; 1.18]	0.2640	Buchers metode
Discontinuation due to ARs	MONARCH-2 PALOMA-3	-0.06	[-0.11; -0.01]	0.0149	RR = 3.12	[0.94; 10.32]	0.0621	Buchers metode
QoL	MONARCH-2 PALOMA-3	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Buchers metode

*Udtrykt som ARR, Absolut Risikoreduktion

Appendix

Literature search

Dette appendix indeholder den anvendte søgestrategi og søgekriterier, PRISMA flow-diagram samt begrundelse for eksklusion af studie.

1. Search strategy for databases

Søgekriterier for MEDLINE (via PubMed)

Database: MEDLINE (via PubMed) Date searched: 16-11-2018		
1	Breast Neoplasms[Mesh][tiab]	269,204
2	((neoplas*[tiab] AND mamma*[tiab]) OR (neoplas*[tiab] AND breast*[tiab]) OR (carcinoma*[tiab] AND mamma*[tiab]) OR (carcinoma*[tiab] AND breast*[tiab]) OR (cancer*[tiab] AND mamma*[tiab]) OR (cancer*[tiab] AND breast*[tiab]) OR (tumor[tiab] AND mamma*[tiab]) OR (tumor[tiab] AND breast*[tiab]) OR (tumors[tiab] AND mamma*[tiab]) OR (tumors[tiab] AND breast*[tiab]) OR (tumour*[tiab] AND mamma*[tiab]) OR (tumour*[tiab] AND breast*[tiab]) OR (tumuor*[tiab] AND mamma*[tiab]) OR (tumuor*[tiab] AND breast*[tiab]))	416,453
3	1 OR 2	372,394
4	5-(4-ethylpiperazin-1-ylmethyl)pyridin-2-yl)-(5-fluoro-4-(7-fluoro-3-isopropyl-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amine [Supplementary Concept]	0
5	Verzenio* OR abemaciclib OR ly2835219 OR "ly 2835219"	137
6	palbociclib [Supplementary Concept]	284
7	Ibrance OR palbociclib OR "pd 0332991" OR pd0332991 OR "pd 332991" OR pd332991 OR pd-0332991 OR pd-332991	548
8	Ribociclib [Supplementary concept]	63
9	Kisqali OR ribociclib OR "lee 011" OR lee011	178
10	4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9	676
11	3 AND 10	431
12	randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic [mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]	1,190,217
13	animals[Mesh] NOT humans [Mesh]	4,515,955
14	12 NOT 13	1,095,329
15	11 AND 14	103

Søgekriterier for CENTRAL (via Cochrane)

Database: CENTRAL (via Cochrane Library)		
Date searched: 15-11-2018		
1	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees	11147
2	neoplas* near mamma*:ti,ab,kw	20
3	neoplas* near breast*:ti,ab,kw	11632
4	carcinoma* near mamma*:ti,ab,kw	115
5	carcinoma* near breast*:ti,ab,kw	1981
6	tumor* near mamma*: ti;ab;kw	73
7	tumor* near breast*: ti;ab;kw	1728
8	tumour* near mamma*: ti;ab;kw	12
9	tumour* near breast*: ti;ab;kw	382
10	tumuor* near mamma*: ti;ab;kw	0
11	tumuor* near breast*: ti;ab;kw	0
12	cancer* near mamma*: ti;ab;kw	114
13	cancer* near breast*: ti;ab;kw	25620
14	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13	27446
15	Verzenio* OR abemaciclib OR ly2835219 OR "ly 2835219" OR ly2835210 OR "ly 2835210"	63
16	lbrance OR palbociclib OR "pd 0332991" OR pd0332991 OR "pd 332991" OR pd332991 OR pd-0332991 OR pd-332991	198
17	Kisqali OR ribociclib OR "lee 011" OR lee011	94
18	15 OR 16 OR 17	325
19	14 AND 18	267
20	"conference abstract":pt	121374
21	NCT*:au	125073
22	19 NOT 20 NOT 21	65

2. Inclusion criteria

Inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria	<p>Population: Patients with metastatic or locally advanced ER + / HER2 breast cancer, whose disease progress during endocrine treatment with an AI or patients who have recurrent disease within 12 months from the latest endocrine treatment with and AI</p> <p>Intervention(s): 1. line treatment: Abemaciclib in combination with Letrozole 2. line treatment: Abemaciclib in combination with Fulvestrant</p> <p>Comparator(s): 1. line treatment: Ribociclib in combination with Letrozole 2. line treatment: Palbociclib in combination with Fulvestrant</p> <p>Outcomes: Progression free survival, discontinuations due to adverse effects, number of patients experiencing a grade 3 – 4 adverse effect, qualitative description of adverse effect, overall survival, life quality and response rate (ORR)</p> <p>Study design: Phase III Randomized Controlled Trials</p> <p>Language restrictions: English, Danish, Norwegian, Swedish</p> <p>Other search limits or restrictions applied: N/A</p>
--------------------	--

3. References excluded after full-text screening

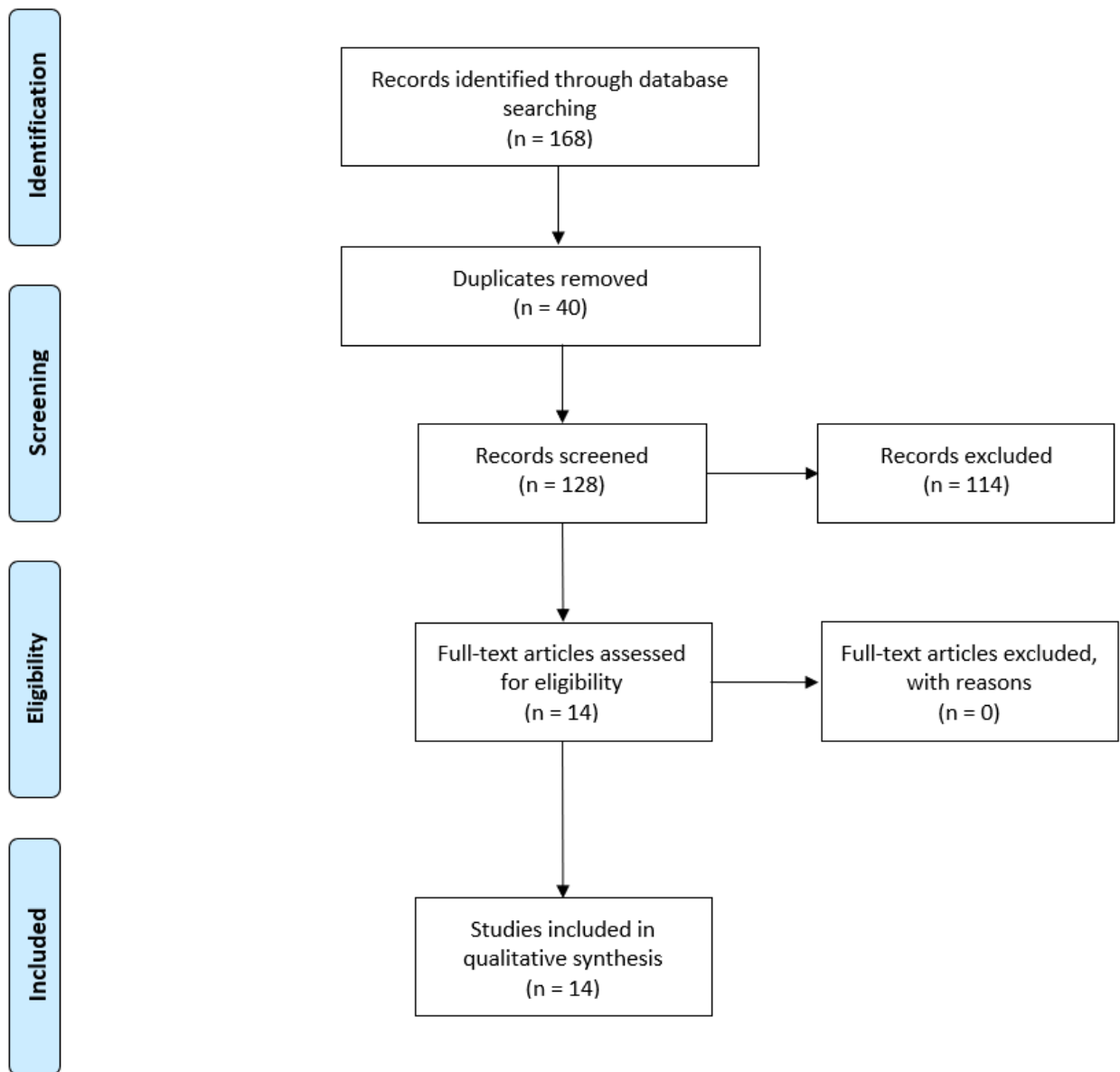
Ingen referencer blev ekskluderet efter fuldtekstlæsning med baggrund i protokollens kriterier.

Følgende publikation blev ikke anvendt i ansøgningen:

Tripathy D et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Jul;19(7):904-915.

Årsagen til at MONALEESA-7 ikke er anvendt er, at dette studie inkluderede udelukkende pre- and perimenopausale patienter til behandling med enten ribociclib eller placebo + tamoxifen eller NSAI (letrozole eller anastrozole). Disse data kan ikke sammenlignes med PFS data fra MONARCH 3, da MONARCH 3 inkluderede postmenopausale patienter.

4. PRISMA flow diagram



Overall Survival (OS) Proportion of pttts surviving for 2 years	Abemaciclib + AI	328	Data immature	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
	placebo + AI	165	Data immature							
QoL - EORTC-QLQ- C30/EORTC-QLQ-BR23	Abemaciclib + AI	328	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Please see section 5.1.3 for assessment and discussion of manageability, weight and impact of AEs
	placebo + AI	165	NR							
Overall Response Rate (ORR) ITT	Abemaciclib + AI	328	49.7 %				OR = 1.7		0.005	Stratification of CMH. P-value of unstratified OR was calculated by Exact Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by the randomization strata IWRS Endocrine Therapy, IWRS Nature of Disease
	placebo + AI	165	37.0 %							
Overall Response Rate (ORR) measurable disease	Abemaciclib + AI	267	61%	NR	NR	NR	NR	NR	0.004	Calculated as a proportion of the number of events and the stratified Cochran-Mantel-Haenszel test were used to compare the rates
	placebo + AI	130	45.5 %							
Response rate at 8 weeks	Abemaciclib + AI	328	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	see text
	placebo + AI	165	NR							
Clinical Benefit Rate (CBR) (Response ≥ 6 months)	Abemaciclib + AI	328	78.0 %	NR	NR	NR	OR = 1.4	NR	p = 0.101	Calculated as a proportion of the number of events and the stratified Cochran-Mantel-Haenszel, using the package meta.
	placebo + AI	165	71.5 %							

Overall Survival (OS) at 2 years	Ribociclib + letrozole	334	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
	placebo + letrozole	165	NR						
QoL - EORTC-QLQ-C30/EORTC-QLQ-BR23	Ribociclib + letrozole	334	27.7 months	NR	NR	NR	see txt	see txt	Please see text for discussion of results and impact of QoL measurements
	placebo + letrozole	165	26.7 months						
Overall Response Rate (ORR) - ITT	Ribociclib + letrozole	328	42.5 %	NR	NR	NR	NR		Relative numbers (RR) NA in EPAR
	placebo + letrozole	165	28.7 %						
Overall Response Rate (ORR) (measurable disease)	Ribociclib + letrozole	328	54.5 %	NR	NR	NR	NR	NR	Relative numbers (RR) NA in EPAR
	placebo + letrozole	165	38.8 %						
Response rate at 8 weeks	Ribociclib + letrozole	334	76%	NR	NR	NR	NR	NR	Relative numbers (RR) NA in EPAR
	placebo + letrozole	165	67%						
Clinical Benefit Rate (CBR) (Response ≥ 6 months)	Ribociclib + letrozole	334	79.9 %	NR	NR	NR	NR	NR	Relative numbers (RR) NA in EPAR
	placebo + letrozole	165	73.1 %						

Table A3 Results of
MONARCH 2

Trial Name:		MONARCH 2								
NCT number:		NCT 02107703								
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	
Progression Free survival (PFS)	Abemaciclib + fulvestrant	446	16.4 months	NR	NR	NR	HR: 0.55	(0.45 – 0.68)	<0.001	The HR was estimated through a log rank approach stratified by metastatic site and ET resistance as stated on page 4 of the Sledge 2017 publication
	placebo + fulvestrant	223	9.3 months							
Adverse Reactions (AR) Proportion of ppts discontinuing treatment	Abemaciclib + fulvestrant	441	9%	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Relative numbers (RR) NA in EPAR
	placebo + fulvestrant	223	3%							
Adverse Reactions/ (Events) AR/(AE) Proportion of ppts with grade 3-4 toxicities (ALL)	Abemaciclib + fulvestrant	441	52.6 % /60.5 %	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Relative numbers (RR) NA in EPAR
	placebo + fulvestrant	223	5.8 %/ 22.8 %							
Qualitative review of adverse event types in order to evaluate the severity, manageability and weight of AR	Abemaciclib + fulvestrant	441	NR							Please see section 5.2.3 for assessment and discussion of manageability, weight and impact of ARs
	placebo + fulvestrant	223								
Overall survival (OS) Median no months	Abemaciclib + fulvestrant	446	Data Immature	NR	NR	NR	HR = 0.854	(0.598- 1.221)	0.389	Survival rates are based on Kaplan-Meier estimator. The HR is based on a Cox proportional hazards model, adjusted for stratification and study arm
	placebo + fulvestrant	223	Data Immature							

Overall Survival (OS) at 2 years	Abemaciclib + fulvestrant	446	NR	NR	NR	NR	see txt	NR	NR	
	placebo + fulvestrant	223	NR							
QoL - EORTC-QLQ-C30/EORTC-QLQ-BR23	Abemaciclib + fulvestrant	446	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
	placebo + fulvestrant	223	NR							
Overall Response Rate (ORR) - ITT	Abemaciclib + fulvestrant	446	35.2 %							Stratification of CMH. P-value of unstratified OR was calculated by Exact Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by the randomization strata IWRS Endocrine Therapy, IWRS Nature of Disease
	placebo + fulvestrant	223	16.1 %				OR = 2.82	NR	0.001	
Overall Response Rate (ORR) Measurable disease	Abemaciclib + fulvestrant	318	48.1 %	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Relative numbers (RR) NA in EPAR
	placebo + fulvestrant	164	21.3 %							
Response rate at 8 weeks	Abemaciclib + fulvestrant	446	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Relative numbers (RR) NA in EPAR
	placebo + fulvestrant	223	NR							
Clinical Benefit Rate (CBR) (Response ≥ 6 months)	Abemaciclib + fulvestrant	446	72.2 %	NR	NR	NR	2.04	NR	<0.001	Relative numbers (RR) NA in EPAR
	placebo + fulvestrant	223	56.1 %							

Response rate at 8 weeks	palbociclib + fulvestrant	347	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	* see text
	placebo + fulvestrant	174								
Clinical Benefit Rate (CBR) (Response ≥ 6 months)	palbociclib + fulvestrant	347	66.3 %	NR	NR	NR	OR = 3.02	(2.05–4.57)	0.0001	
	placebo + fulvestrant	174	39.7 %							

Medicinrådets protokol for vurdering af klinisk merværdi for abemaciclib til behandling af lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft

Handelsnavn	Verzenios
Generisk navn	Abemaciclib
Firma	Eli Lilly
ATC-kode	L01XE50
Virkningsmekanisme	En selektiv CDK4/6-hæmmer. Abemaciclib forhindrer cellevækst ved at inhibere retinoblastoma proteinet via CDK4/6-hæmning.
Administration/dosis	Peroral tablet, 150 mg, 2 tabletter dagligt
Forventet EMA-indikation	<p>“Verzenios 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.</p> <p>In pre- or perimenopausal women, the endocrine therapy should be combined with a luteinising hormone-releasing hormone (LHRH) agonist.”</p>
Godkendelsesdato	5. oktober 2018
Offentliggørelsesdato	25. oktober 2018
Dokumentnummer	21286
Versionsnummer	1.1

Ændringslog

Version	Dato	Ændring
1.1	25. oktober 2018	Tabel 1, side 8: ”Andel af patienter, som oplever en eller flere grad 3-4 bivirkninger, fraset hæmatologisk toksicitet” er blevet ændret til ”Andel af patienter, som oplever en eller flere grad 3-4 bivirkninger” så tabellen stemmer overens med definitionen på effektmålet på side 9.
1.0	5. oktober 2018	–

Indhold

1	Formål.....	5
2	Baggrund	5
2.1	Nuværende behandling	5
2.2	Abemaciclib.....	6
3	Kliniske spørgsmål	6
3.1	Klinisk spørgsmål 1	6
3.2	Klinisk spørgsmål 2.....	7
3.3	Valg af effektmål	7
	Kritiske effektmål.....	8
	Vigtige effektmål.....	9
	Mindre vigtige effektmål	10
4	Litteratursøgning	10
5	Databehandling/analyse.....	12
6	Andre overvejelser.....	13
7	Referencer.....	14
8	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	15

Forkortelser

AI:	Aromatasehæmmer (<i>aromatase inhibitor</i>)
AR:	Bivirkning (<i>adverse reaction</i>)
ARR:	Absolut risikoreduktion
CDK:	<i>Cyclin-dependent kinase</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EORTC-QTQ-C30:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
ER:	Østrogenreceptor (<i>estrogen receptor</i>)
ESMO-MCBS:	<i>European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale</i>
HER2:	Human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (<i>human epidermal growth factor receptor 2</i>)
HR:	Hazard ratio
HR:	Hormon receptor (<i>hormone receptor</i>)
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
LHRH:	<i>Luteinizing Hormone Releasing-Hormone</i>
OR:	Odds Ratio
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>)
SAR:	Alvorlig bivirkning (<i>serious adverse reaction</i>)
SMD:	<i>Standardized mean difference</i>

1 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af abemaciclib som mulig standardbehandling af patienter med hormonreceptor positiv, herefter benævnt østrogenreceptor positiv (ER+), human epidermal vækstfaktorreceptor 2 negativ (HER2-) lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft. I protokollen angives en definition af populationer, komparator 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 abemaciclib modtaget den 3. juli 2018.

Protokollen danner grundlaget for den endelige ansøgning for vurderingen af den kliniske merværdi af abemaciclib sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol skal besvares med en sammenlignende analyse mellem abemaciclib 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.

2 Baggrund

Brystkræft er den hyppigste kræftform hos kvinder verden over med en årlig incidens på omkring 100 pr. 100.000 med den største forekomst hos kvinder over 50 år [1]. I Danmark diagnosticeres omkring 4.700 nye tilfælde årligt og 5-års overlevelsen er omkring 86 % [2]. I dag lever omkring 64.000 kvinder i Danmark med diagnosen brystkræft [2].

Brystkræft kan opdeles i 4 biologiske subtyper afhængig af østrogen receptor (ER) og HER2-status. Omkring 70 % af brystkræfttilfælde er ER+/HER2-, karakteriseret ved ER positivitet og HER2-negativitet [3]. Omkring 20 % af patienterne, som initialt diagnosticeres med tidlig brystkræft, vil senere få tilbagefald lokoregionalt eller til andre organer (fjernmetastaser). Hvis der er fjernmetastaser, er helbredelse meget sjældent mulig. Medianoverlevelsen er omkring 2-3 år, og 25 % opnår 5-årsoverlevelse [4]. Baseret på ovenstående procenter er den estimerede incidens for lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2-brystkræft i Danmark omkring 650 patienter årligt med en prævalens på omkring 1.600 patienter.

2.1 Nuværende behandling

Formålet med behandlingen af fremskreden brystkræft er primært at lindre symptomer associeret med sygdommen, forsinke progression, bevare og forbedre patientens livskvalitet og muligvis forlænge livet [4,5].

Behandlingsalgoritmen for patienter med lokalt fremskreden eller metastaserende ER+/HER2- brystkræft er følgende:

Førstelinjebehandling: CDK4/6-hæmmer i kombination med aromatasehæmmer:

I Danmark tilbydes postmenopausale patienter med metastatisk ER+/HER2- brystkræft (uden visceral crisis) endokrin behandling i form af en aromatasehæmmer (AI) i kombination med en CDK4/6-hæmmer, både i tilfælde af primær dissemineret sygdom og til patienter der recidiverer > 12 måneder fra tidligere endt adjuverende endokrin behandling. Herudover behandles patienter med lokalt fremskreden ER+/HER2-brystkræft i visse tilfælde med AI i kombination med en CDK4/6-hæmmer. Nydiagnosticerede patienter med metastatisk/lokalavanceret ER+/HER2- brystkræft opstartes med AI i kombination med CDK4/6-hæmmeren

ribociclib, som blev godkendt som mulig standardbehandling af Medicinrådet i april 2018 [6]. Patienter, der fortsat er præmenopausale, tilbydes ovariel suppression, f.eks. med luteinizing hormone releasing-hormone (LHRH)-agonist kombineret med en AI og en CDK4/6-hæmmer. Ifølge fagudvalget er omkring 250-300 patienter årligt kandidater til behandling med en CDK4/6-hæmmer i kombination med AI.

Andenlinjebehandling: CDK4/6-hæmmer i kombination med fulvestrant:

Patienter med metastatisk eller lokalt fremskreden ER+/HER2- brystkræft, der progredierer under endokrin behandling med en AI, eller patienter, der recidiverer ≤ 12 måneder fra endt adjuverende endokrin behandling med en AI, tilbydes fulvestrant i kombination med CDK4/6-hæmmeren palbociclib, hvis patienten ikke tidligere er behandlet med en CDK4/6-hæmmer. Ifølge fagudvalget er omkring 75-100 patienter årligt kandidater til andenlinjebehandling med en CDK4/6-hæmmer.

2.2 Abemaciclib

Abemaciclib hæmmer cyclin-dependent kinase (CDK) 4 og 6 og dermed, retinoblastomproteinet. CDK4/6 er tit overaktive i brystkræft, hvilket resulterer i en ukontrolleret cellevækst samt medvirker til udviklingen af endokrinresistens. Abemaciclib forhindrer specifikt cellevækst ved at stoppe cellerne i G1-fasen i cellecyklus. Abemaciclib adskiller sig strukturelt fra de to andre CDK4/6-hæmmere, palbociclib og ribociclib, idet abemaciclib har højere selektivitet for CDK4 end CDK6 [7].

Abemaciclib gives i tableform, 300 mg dagligt kontinuerligt (150 mg tabletter, 2 tabletter dagligt), og har følgende indikation:

- I kombination med en AI (typisk letrozol) til nydiagnosticerede patienter, jf. afsnit 2.1, *CDK4/6-hæmmer i kombination med AI*. Letrozol gives som 2,5 mg tablet, 1 tablet dagligt.
- I kombination med fulvestrant til patienter, der udvikler endokrinresistens, jf. afsnit 2.1, *CDK4/6-hæmmer i kombination med fulvestrant*. 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).

3 Kliniske spørgsmål

De kliniske spørgsmål skal indeholde specifikation af patientgruppen, interventionen, alternativet/-erne til interventionen og effektmål. De kliniske spørgsmål afspejler de forskellige behandlinger, som abemaciclib er indiceret til. De valgte komparatorer er valgt ud fra dansk klinisk standardbehandling.

3.1 Klinisk spørgsmål 1

1. *Hvilken klinisk merværdi tilbyder abemaciclib i kombination med aromatasehæmmer sammenlignet med ribociclib i kombination med aromatasehæmmer som førstelinjebehandling til kvinder med ER+/HER2-lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft?*

Population

Patienter med nydiagnosticeret ER+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft uden forudgående systemisk endokrin behandling af deres fremskredne sygdom. Se yderligere definition under afsnit 2.1, *CDK4/6-hæmmer i kombination med aromatasehæmmer*.

Intervention

Abemaciclib, 150 mg, 2 tabletter dagligt, i kombination med letrozol.

Komparator

Ribociclib, 200 mg, 3 tabletter dagligt i 3 uger, dernæst 1 uges pause, i kombination med letrozol.

Effektmål

Tabel 1 i afsnit 3.4 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste kliniske relevante forskel og kategori.

3.2 Klinisk spørgsmål 2

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

Population

Patienter med metastatisk eller lokalt fremskreden ER+/HER2- brystkræft, der progredierer under endokrin behandling med en AI eller patienter der recidiverer ≤ 12 måneder fra endt adjuverende endokrin behandling med en AI. Se yderligere definition under afsnit 2.1, *CDK4/6-hæmmer i kombination med fulvestrant*.

Intervention

Abemaciclib, 150 mg, 2 tabletter dagligt, i kombination med fulvestrant.

Komparator

Palbociclib, 125 mg 1 tablet dagligt i 3 uger, dernæst 1 uges pause, i kombination med fulvestrant.

Effektmål

Tabel 1 i afsnit 3.4 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste kliniske relevante forskel og kategori.

3.3 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste klinisk relevante forskel og kategori. For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jævnfør ansøgningsskemaet. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (merværdi), jævnfør væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler. De relative effektestimater kan angives i relativ risiko (RR), odds ratio (OR) eller hazard ratio (HR). Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

Table 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 samt indplacering i de fire kategorier (overlevelse, alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikkealvorlige symptomer og bivirkninger). Alle kritiske og vigtige effektmål skal besvares med en sammenlignende analyse af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder.

Effektmål	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel (absolutte tal)
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Median PFS i antal måneder	En forskel på ≥ 5 måneder
Bivirkninger	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter der ophører behandlingen pga. bivirkninger	En forskel på ≥ 5 %-point
			Andel af patienter, som oplever en eller flere grad 3-4 bivirkninger	En forskel på ≥ 10 %-point
			Kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne med henblik på at vurdere alvorlighed, håndterbarhed og tyngde af bivirkningerne	Narrativ vurdering
Overlevelse Overall survival (OS)	Vigtig	Dødelighed	Median overlevelse i antal måneder	En forskel på ≥ 5 måneder
			Andel af patienter der overlever i 2 år	En forskel på ≥ 5 %-point
Livskvalitet	Vigtig	Helbredsrelateret livskvalitet	Gennemsnitlig ændring over tid	Forskel i ændring svarende til de validerede mindste klinisk relevante forskelle for de involverede livskvalitetsspørgeskemaer (se nedenfor)
Responstrate	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter, der responderer efter 8-12 uger	En forskel på ≥ 10 %-point

Den samlede kliniske merværdi af abemaciclib baseres på en tidshorisont med længst mulig opfølgningstid.

Kritiske effektmål

Progressionsfri overlevelse (PFS)

PFS anvendes til vurdering af sygdomsprogression og defineres som tiden fra studie randomisering til første dokumentation af progression i henhold til Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1 [8] eller dødsfald. PFS er standard primært effektmål for metastaserende kræft i de fleste randomiserede kliniske studier. I vurdering af første- og andenlinjebehandling finder fagudvalget PFS mere kritisk end overlevelse (OS), da PFS bedre afspejler effekten af den enkelte behandling og ikke indeholder en evt. effekt af efterfølgende behandlinger (cross-over). Fagudvalget finder, at en forskel på ≥ 5 måneder på median PFS mellem abemaciclib og komparator er klinisk relevant. Da prognosen for patienter der er kandidater til første- og andenlinjebehandling er sammenlignelig, har fagudvalget ikke fundet anledning til at definere forskellige mindste klinisk relevante forskelle for hhv. første- og andenlinjebehandling.

Bivirkninger

Fagudvalget betragter det som værende relevant at definere bivirkninger (adverse reactions (AR)) som et effektmål, da det belyser, hvor godt abemaciclib tolereres, sammenlignet med komparator. På den baggrund vurderer fagudvalget bivirkninger som værende et kritisk effektmål og ønsker data på nedenstående måleenheder.

Behandlingsophør på grund af bivirkninger

Fagudvalget ønsker en opgørelse over forskellen i andel af patienter, som i løbet af opfølgningstiden ophører med behandling grundet bivirkninger. Mindste klinisk relevante forskel sættes til 5 %-point.

Bivirkninger grad 3/4

Det er fagudvalgets betragtning, at forskellen i andel af patienter, som i løbet af opfølgningstiden oplever en eller flere bivirkninger af grad 3 eller 4, i henhold til National Cancer Institute CTCAE version 4.03 [9], er relevant for vurderingen. Mindste klinisk relevante forskel sættes til 10 %-point.

Kendte bivirkninger

Fagudvalget ønsker derudover en kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne forbundet med abemaciclib samt komparator med henblik på at vurdere type, håndterbarhed samt reversibilitet af bivirkningerne. Ansøger bedes derfor bidrage med bivirkningsdata fra både de kliniske studier samt produktresuméet for lægemidlerne. Fagudvalget fremhæver, at de specifikt ønsker at få oplyst venøse tromboemboli (VTE)-tilfælde.

Vigtige effektmål

Samlet overlevelse (OS)

Forbedret samlet overlevelse med mindst mulig toksicitet er det optimale mål for kræftbehandling. OS defineres som tiden fra behandlingsstart til død, uafhængigt af årsag. Fagudvalget fremhæver, at OS er en vanskelig effektparameter at vurdere i første- og andenlinjestudier pga. muligheden for effekt af behandling i efterfølgende linjer (cross-over), hvorfor den er vurderet som et vigtigt og ikkekritisk effektmål.

Fagudvalget vurderer, at en forbedring på ≥ 5 måneder på median overlevelse mellem abemaciclib og komparator er klinisk relevant. Da prognosen for patienter der er kandidater til første- og andenlinjebehandling er sammenlignelig, har fagudvalget ikke fundet anledning til at definere forskellige mindste klinisk relevante forskelle for hhv. første- og andenlinjebehandling.

Livskvalitet

Livskvalitet er et patientrelevant effektmål, som udover at give indblik i sygdomsbyrden kan give indikation af, 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 følgende validerede spørgeskemaer er relevante, i prioriteret rækkefølge: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30 (EORTC-QLQ-C30) [10], EORTC-QLQ-BR23 [11] og EQ-5D [12]. Fagudvalget lægger desuden vægt på, at der i dansk klinisk praksis anvendes EORTC-QLQ-C30 [10] og det brystkræftspecifikke spørgeskema EORTC-QLQ-BR23 [11]. Under beskrivelsen af de enkelte måleinstrumenter er de mindste klinisk relevante forskelle beskrevet.

EORTC-QLQ-C30 og EORTC-QLQ-BR23: EORTC-QLQ-C30 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 [10]. Den mindste klinisk relevante forskel baserer sig på en lille ændring defineret som 5-10 point [13]. Fagudvalget læner sig op ad denne definition og betragter en forskel på ≥ 10 point mellem abemaciclib og komparator som værende klinisk relevant.

EQ-5D: EQ-5D er et velvalideret generisk spørgeskema, som anvendes til vurdering af helbredsrelateret livskvalitet (EuroQol Group) [12]. Spørgeskemaet består af fem dimensioner (bevægelighed, personlig pleje, sædvanlige aktiviteter, smerte/ubehag og angst/depression). Spørgeskemaet indeholder desuden en visuel analog skala (VAS), der får fra 0 (værest tænkelige helbred) til 100 (bedst tænkelige helbred). Den mindste klinisk relevante forskel er baseret på de britiske værdier fra Pickard et al. [14]. Fagudvalget læner sig op ad denne definition og betragter en forskel på $\geq 0,08$ i EQ-5D index score og ≥ 7 point i EQ-5D visuel analog skala mellem abemaciclib og komparator som værende klinisk relevant.

Responstrate

Fagudvalget fremhæver, at dette effektmål, der reflekterer en eventuel reduktion i tumorstørrelsen, kan have en klinisk betydning blandt patienter, der har et akut behov for reduktion af tumorstørrelse, bl.a. ved tumorer i mediastinum. I dansk klinisk praksis bliver brystkræftpatienter under aktiv behandling for metastatisk sygdom evalueret med billeddiagnostik hver 8.-12. uge. Fagudvalget finder det derfor relevant at vurdere responstraten i den tidlige fase efter 8 - 12 uger, for at vurdere om behandlingen potentielt har en effekt på patienter, der har akut behov for reduktion af tumorstørrelsen. Den mindste klinisk relevante forskel sættes til en forskel på 10 %-point.

Mindre vigtige effektmål

Clinical benefit rate (CBR)

CBR er en variant af overordnet responstrate (ORR) og defineres ifølge RECIST 1.1 som den andel af patienterne, der ikke har nogen progression 6 måneder fra behandlingsstart (komplet respons + delvis respons + stabil (ingen ændring) i sygdom i ≥ 24 uger) [8]. Fagudvalget fremhæver at de finder CBR mindre vigtig, da denne information er belyst ved det kritiske effektmål PFS og det vigtige effektmål responstrate.

4 Litteratursøgning

Databaser for søgningen

Relevant litteratur søges i databaserne MEDLINE (via PubMed eller Ovid) og CENTRAL (via Cochrane Library).

Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Søgetermer

Søgningen skal inkludere det generiske navn og handelsnavnet for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er), som kombineres med termer for indikationen.

Søgningen skal som minimum indeholde termer, som er beskrivende for de områder, der angivet i tabellen herunder. Både indekseret (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH) og fritekstsøgning skal anvendes.

<p>[Abemaciclib, VERZENIO]</p> <p><i>Termer for det generiske navn, handelsnavn og alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, f.eks. ved coformuleringer.</i></p>	<p><i>Blokkene til venstre og højre kombineres med AND</i></p>	<p>[Brystkræft]</p> <p><i>Termer for indikationen, alternative stavemåder og eventuelle MeSH kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive indikationen korrekt.</i></p>
<p><i>Ovenstående og nedenstående blokke kombineres med OR</i></p>		
<p>[Ribociclib, KISQALI]</p> <p>[Palbociclib, IBRANCE]</p> <p><i>Termer for de(t) generiske navn(e), handelsnavn(e), alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, f.eks. ved coformuleringer.</i></p>		

De anvendte søgetermer, og hvordan de er blevet kombineret, dokumenteres separat for hver af de to databaser.

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Der ekskluderes først 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 studiedesign end randomiserede kontrollerede studier ekskluderes, og fase I og fase IIa studier ekskluderes. Derudover ekskluderes studier med andre populationer end de valgte og studier, som ikke rapporterer mindst et af de kritiske eller vigtige effektmål.

Vurderingen af klinisk merværdi baseres på data fra publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPAR – Public assessment report. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser.

5 Databehandling/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 risiko reduktion (ARR) = $30 - 30 \times 0,5 = 15$ %-point).

Hvis der er mere end et 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. Specifikt ønsker fagudvalget at ansøger redegør for sammenligneligheden af populationerne mellem studierne. 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.

6 Andre overvejelser

Fagudvalget vil i forbindelse med vurderingen af abemaciclib tage stilling til, om det er muligt at ligestille de to CDK4/6-hæmmere (abemaciclib og ribociclib) i kombination med AI til patienter med nydiagnosticeret ER+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft (både i tilfælde af primær dissemineret sygdom og til patienter der recidiverer > 12 måneder) uden forudgående systemisk endokrin behandling af deres fremskredne sygdom.

Fagudvalget vil også taget stilling til, om de to CDK4/6-hæmmere (abemaciclib og palbociclib) i kombination med fulvestrant kan ligestilles til patienter med metastatisk eller lokalt fremskreden ER+/HER2- brystkræft, der progredierer under endokrin behandling med en AI eller patienter der recidiverer ≤ 12 måneder fra endt adjuverende endokrin behandling med en AI.

7 Referencer

1. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ CK (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014 [internet]. National Cancer Institute. Bethesda, MD. Tilgængelig fra: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/
2. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Kejs AMT, Hertzum-Larsen R, Johannesen TB, Khan S, Leinonen MK, Ólafsdóttir E, Petersen T, Schmidt LKH, Trykker H SH. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries [internet]. Version 7.3. 2016. Tilgængelig fra: <http://www-dep.iarc.fr/nordcan.htm>
3. 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.* 2015;107(6):djv048-djv048.
4. 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; *Annals of Oncology*, Volume 28, Issue 1, 16–33.
5. DBCG. Danish Breast Cancer Cooperative Group [internet]. Kapitel 18. 2016. Tilgængelig fra: <http://www.dbcg.dk/>
6. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende ribociclib som standardbehandling til lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft [internet]. s. 1–2. Tilgængelig fra: [file:///C:/Users/AJF/SharePoint/Ribociclib Brystkræft \(EMS-2 - Dok 1/0.13 Anbefaling/anbefaling-ribociclib-brystkraeft-10.pdf](file:///C:/Users/AJF/SharePoint/Ribociclib%20Brystkræft%20(EMS-2%20-%20Dok%201/0.13%20Anbefaling/anbefaling-ribociclib-brystkraeft-10.pdf)
7. McCartney A, Moretti E, Sanna G, Pestrin M, Risi E, Malorni L, et al. The role of abemaciclib in treatment of advanced breast cancer. *Ther Adv Med Oncol.* 2018;10:1758835918776925.
8. 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.
9. National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE). Bd. 2009. 2010.
10. 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.* 1993;85(5):365–76.
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.* 1996;14(10):2756–68.
12. EuroQol Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy.* 1990;16(3):199–208.
13. 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.
14. 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.

8 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende brystkræft

<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Peter Michael Vestlev <i>Speciallægekonsulent</i>	Lægevidenskabelige selskaber (LVS)
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
Tamás Lörincz <i>Overlæge, ph.d.</i>	Region Nordjylland
Hanne Meldgaard Nielsen <i>Teamledende Overlæge, ph.d.</i>	Region Midtjylland
Jeanette Dupont Jensen <i>Afdelingslæge, ph.d.</i>	Region Syddanmark
<i>Har ikke udpeget</i>	Region Sjælland
<i>Har ikke udpeget</i>	Region Hovedstaden
Iben Kümler <i>Afdelingslæge, ph.d.</i>	Danish Breast Cancer Cooperative Group
<i>Har ikke udpeget</i>	Dansk Brystkirurgisk Selskab
Eva Balslev <i>Overlæge</i>	Danish Breast Cancer Cooperative Group, Patologiudvalget
Henrik Horwitz <i>Afdelingslæge, ph.d.</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Susanne Geneser <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Karen Sundbøll <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

<p>Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø</p> <p>+ 45 70 10 36 00</p> <p>medicinraadet@medicinraadet.dk</p>
<p><i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i></p> <p>Agla Fridriksdottir (projekt- og metodeansvarlig)</p> <p>Charlotte Wulff Johansen (koordinator)</p> <p>Anette Pultera Nielsen (koordinator)</p> <p>Jette Østergaard Rathe (sundhedsvidenskabelig konsulent)</p> <p>Tenna Bekker (teamleder)</p>