

# Baggrund for Medicinrådets anbefaling af ribociclib som standardbehandling til lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft

Handelsnavn	KISQALI®
Generisk navn	Ribociclib
Firma	Novartis
ATC-kode	L01XE42
Virkningsmekanisme	En selektiv CDK4/6 hæmmer. Ribociclib forhindrer cellevækst ved at inhibere retinoblastoma proteinet via CDK4/6 hæmning.
Administration/dosis	Per oral tablet, 200 mg, 3 tabletter dagligt i 21 dage, 7 dages pause
EMA-indikation	Kisqali i kombination med en aromatasehæmmer er indiceret til behandling af postmenopausale kvinder med hormonreceptor (HR)-positiv, human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (HER2)-negativ, lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft som indledende endokrin-baseret behandling
Godkendelsesdato	23. april 2018
Offentliggørelsesdato	23. april 2018
Dokumentnummer	17281
Versionsnummer (Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe; se punkt 7)	1.0

**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.

## Indhold

1	Medicinrådets anbefaling.....	4
2	Introduktion.....	4
2.1	Om indikationen.....	4
2.2	Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering.....	4
3	Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi.....	4
4	Høring.....	5
5	Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag.....	5
6	Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed.....	5
7	Sammensætning af fagudvalg.....	6
8	Bilag.....	7

## 1 Medicinrådets anbefaling

Medicinrådet **anbefaler** ribociclib i kombination med aromatasehæmmer som mulig standardbehandling til postmenopausale kvinder med HR+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft.

Anbefalingen er baseret på et rimeligt forhold mellem ribociclibs kliniske merværdi og omkostninger i forhold til palbociclib. Behandling med ribociclib er forbundet med færre omkostninger end behandling med palbociclib, hvis der tages højde for dosisjustering. Uden dosisjustering har ribociclib et sammenligneligt omkostningsniveau med 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.

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

*”Hvilken klinisk merværdi tilbyder ribociclib i kombination med aromatasehæmmer sammenlignet med palbociclib i kombination med aromatasehæmmer til postmenopausale kvinder med HR+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft?”*

## 2 Introduktion

### 2.1 Om indikationen

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. I Danmark diagnosticeres omkring 4.700 nye tilfælde årligt, hvor omkring 70 % af brystkræfttilfældene er HR+/HER2-.

Yderligere baggrundsinformation findes i *”Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af ribociclib til lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft”*, bilag 4.

### 2.2 Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering

Den endelige ansøgning fra Novartis blev modtaget den 6. marts 2018. Ansøgningen blev valideret af Medicinrådets sekretariat. Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. protokol (se bilag 6).

Ribociclib er behandlet i Medicinrådets 7-ugers proces, idet ansøger har tilkendegivet en forventning om, at ribociclib giver ingen klinisk merværdi sammenlignet med palbociclib.

Sagsbehandlingstiden fra endelig ansøgning til anbefaling den 23. april 2018 er 6 uger og 6 dage.

## 3 Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at ribociclib i kombination med aromatasehæmmer til postmenopausale kvinder med HR+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft giver **ingen klinisk merværdi**

sammenlignet med palbociclib i kombination med aromatasehæmmer. Evidensens kvalitet vurderes at være **meget lav**.

## 4 Høring

Medicinrådet modtog høringsvar fra Novartis den 28. marts 2018, som accepterede kategoriseringen af ribociclib og dermed ikke gav anledning til en ændring i vurderingsrapporten. Høringsvaret er vedlagt som bilag 3.

## 5 Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag

I Amgros' sundhedsøkonomiske analyse er behandling med ribociclib forbundet med færre omkostninger end behandling med palbociclib, hvis der tages højde for dosisjustering. Uden dosisjustering har ribociclib et sammenligneligt omkostningsniveau med palbociclib. Dosisjustering foretages i dansk klinisk praksis, hvorfor den førstnævnte konklusion er den mest plausible.

I analysen estimeres de gennemsnitlige meromkostninger pr. patient ved brug af ribociclib i kombination med letrozol sammenlignet med palbociclib i kombination med letrozol. Analysen på AIP-niveau viser, at hvis der tages højde for dosisjusteringer, er ribociclib forbundet med en gennemsnitlig besparelse på ca. 100.000 DKK pr. patient sammenlignet med palbociclib over en tidshorisont på 32 måneder. Analysen omfatter udelukkende lægemiddelomkostninger.

Amgros vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne pr. år ved anbefaling af ribociclib som standardbehandling vil være en besparelse på ca. 10 mio. DKK efter 5 år (AIP-niveau). Budgetkonsekvenserne er meget usikre.

Beslutningsgrundlag og den sundhedsøkonomiske analyse fra Amgros er vedlagt som bilag 1 og 2.

## 6 Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed

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

## 7 Sammensætning af fagudvalg

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende brystkræft

<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Peter Michael Vestlev <i>Overlæge, lægelig leder, speciallægekonsulent</i>	Lægevidenskabelige selskaber (LVS)
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
Jørgen Hansen <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Hanne Melgaard Nielsen <i>Overlæge</i>	Region Midt
Jeanette Dupont Jensen <i>Afdelingslæge, ph.d., klinisk lektor</i>	Region Syddanmark
Vesna Glavicic <i>Overlæge (trådt ud af fagudvalget d. 31. januar 2018)</i>	Region Sjælland
<i>Har ikke udpeget</i>	Region Hovedstaden
Iben Kümler <i>Afdelingslæge, ph.d. (trådt ind i fagudvalget d. 1. februar 2018)</i>	Danish Breast Cancer Cooperative Group
<i>Har ikke udpeget</i>	Dansk Brystkirurgisk Selskab
Eva Balslev <i>Overlæge, områdeleder (trådt ind i fagudvalget d. 1. februar 2018)</i>	Danish Breast Cancer Cooperative Group patologiudvalg
Henrik Horwitz <i>Læge, ph.d.</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Michael Green Lauridsen <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
2 patienter	Danske Patienter

### Medicinrådets sekretariat

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

## 8 Bilag

### Bilagsliste:

- 1) Amgros' beslutningsgrundlag
- 2) Amgros' sundhedsøkonomiske analyse
- 3) Høringssvar fra ansøger
- 4) Vurdering af den kliniske merværdi af ribociclib til lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft
- 5) Ansøgers endelig ansøgning
- 6) Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af ribociclib til lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft

## Beslutningsgrundlag til Medicinrådet

Dette dokument er Amgros' indstilling om anbefaling af Kisqali (ribociclib) som mulig standardbehandling lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft. Indstillingen er baseret på en vurdering af lægemidlets meromkostninger (baseret på Amgros' aftalepriser) sammenholdt med Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi.

Dato for Medicinrådsbeslutning	24-04-2018
Firma	Novartis
Lægemiddel	Kisqali (ribociclib)
Indikation	Kisqali i kombination med en aromatasehæmmer er indiceret til behandling af postmenopausale kvinder med hormonreceptor (HR)-positiv, human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (HER2)-negativ, lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft som indledende endokrin-baseret behandling.

### Amgros' anbefaling af lægemidlet

- Det indstilles, at Kisqali **anbefales** som mulig standardbehandling til postmenopausale kvinder med nydiagnosticeret ER+ HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft uden forudgående systemisk endokrin behandling af deres fremskredne sygdom (førstelinje).

### Overordnet konklusion

Medicinrådet har vurderet, at Kisqali i kombination med en aromatasehæmmer til postmenopausale kvinder med HR-positiv, HER2-negativ lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft giver **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med Ibrance i kombination med en aromatasehæmmer.

Behandling med Kisqali er forbundet færre omkostninger end behandling med Ibrance, hvis der tages højde for dosisjustering. Uden dosisjustering har Kisqali et sammenligneligt omkostningsniveau med Ibrance.

Med den nuværende aftalepris på Kisqali vurderer Amgros, at omkostningerne for Kisqali er rimelige sammenlignet med den kliniske merværdi som lægemidlet tilbyder.



Amgros har indgået en aftale med Novartis om indkøb af KISQALI til en aftalepris, som er lavere end AIP. Konklusionen er baseret på aftaleprisen for KISQALI og Ibrance.

### **Kontraktforhold**

Amgros har indgået aftale med Novartis om indkøb af KISQALI. Aftalen trådte i kraft 10. april 2018 og løber indtil 31. marts 2019 med mulighed for forlængelse i op til to gange 6 måneder.

## Konklusion per population

Tabel 1 Merværdi, meromkostninger og Amgros' anbefaling (baseret på aftalepriser)

Population	Komparator	Merværdi	Usikkerhed for klinisk merværdi	Amgros' konklusion om forholdet mellem mer-omkostninger og merværdi	Anbefaling som mulig standard-behandling
Postmenopausale kvinder med nydiagnosticeret ER+ HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft uden forudgående systemisk endokrin behandling af deres fremskredne sygdom (førstelinje).	Ibrance + letrozol	Ingen klinisk merværdi	Meget lav evidenskvalitet	Acceptabelt	Ja



---

# KISQALI (RIBOCICLIB)

---

TIL LOKALT FREMSKREDEN ELLER METASTATISK BRYSTKRÆFT

---

AMGROS 5. april 2018

# OPSUMMERING

## Baggrund

Kisqali er i kombination med en aromatasehæmmer indiceret til behandling af postmenopausale kvinder med hormonreceptor (HR)-positiv, human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (HER2) -negativ, lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft som indledende endokrinbaseret behandling. Ca. 250-300 nye patienter per år kandiderer til behandling af den ansøgte indikation i Danmark. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentationen indsendt af Novartis.

## Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med Kisqali i kombination med letrozol til postmenopausale kvinder med hormonreceptor (HR)-positiv, human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (HER2) -negativ, lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft som indledende endokrinbaseret behandling. I analysen sammenlignes behandling med Kisqali i kombination med letrozol med Ibrance i kombination med letrozol.

## Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af Kisqali i kombination med letrozol sammenlignet med Ibrance i kombination med letrozol.

I analysen, som Amgros mener er mest sandsynlig, er Kisqali forbundet med en gennemsnitlig besparelse per patient på ca. 100.000 DKK sammenlignet med Ibrance over en tidshorizont på 32 måneder.

Hvis dosisjustering ikke medregnes i analysen, er lægemiddelomkostningerne ens for Kisqali og Ibrance.

Amgros vurderer at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af Kisqali som standardbehandling vil være en besparelse på ca. 10 mio. DKK efter 5 år. Budgetkonsekvenserne er meget usikre.

## Konklusion

Overordnet kan det konkluderes, at behandling med Kisqali er forbundet med de samme behandlingsomkostninger som Ibrance, hvis lægemidlerne ikke dosisjusteres. Hvis der derimod dosisjusteres, er behandling med Kisqali forbundet med en besparelse per patient sammenlignet med Ibrance. Dosisjustering foretages i praksis, hvorfor sidstnævnte konklusion er den mest plausible.

## 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
SPC	Summary of product characteristics

# INDHOLD

---

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

---

<b>1 Baggrund</b>	<b>6</b>
1.1 Problemstilling	6
1.2 Patientpopulation	6
1.3 Behandling af lokal fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft	6
1.3.1 Behandling med Kisqali	6
1.3.2 Komparator	7
1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål	7
1.5 Tidshorisont	7

---

<b>2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse</b>	<b>8</b>
2.1 Model, metode og forudsætninger	8
2.1.1 Modelbeskrivelse	8
2.1.2 Analyseperspektiv	8
2.1.3 Omkostninger	8

---

<b>3 Resultater</b>	<b>11</b>
3.1 Ansøgers hovedanalyse	11
3.2 Amgros' hovedanalyse	11
3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse	11
3.2.2 Amgros' følsomhedsanalyser	12
3.2.3 Usikkerhed af resultaterne	12

---

<b>4 Budgetkonsekvenser</b>	<b>13</b>
4.1 Ansøgers estimater	13
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	13
4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser	14
4.2 Amgros' estimater	14
4.2.1 Estimat af budgetkonsekvenser	14
4.2.2 Følsomhed af budgetkonsekvenserne	14

---

<b>5 Diskussion</b>	<b>16</b>
---------------------	-----------

<b>6 referencer</b>	<b>17</b>
---------------------	-----------

<b>7 Bilag</b>	<b>18</b>
----------------	-----------

# LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	Novartis
Handelsnavn:	Kisqali
Generisk navn:	Ribociclib
Indikation:	Kisqali i kombination med en aromatasehæmmer er indiceret til behandling af postmenopausale kvinder med hormonreceptor (HR)-positiv, human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (HER2) -negativ, lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft som indledende endokrin-baseret behandling.
ATC-kode:	L01XE42

Proces	
Ansøgning modtaget hos Amgros:	06-03-2018
Endelig rapport færdig:	05-04-2018
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	30 dage
Arbejdsgruppe:	<b>Asger Lindvig</b> Andreas Pagh Rasmussen Asbjørn Lydert Hansen

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

Kisqali er i kombination med en aromatasehæmmer indiceret til behandling af postmenopausale kvinder med hormonreceptor (HR)-positiv, human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (HER2) -negativ, lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft som indledende endokrinbaseret behandling. Novartis (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af Kisqali og har den 06.03.2018 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af Kisqali 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 analysen).

## 1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med Kisqali i kombination med letrozol til postmenopausale kvinder med hormonreceptor (HR)-positiv, human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (HER2)-negativ, lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft som indledende endokrinbaseret behandling i form af de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af Kisqali som standardbehandling. I analyserne sammenlignes behandling med Kisqali med behandling med Ibrance (palbociclib) i kombination med letrozol.

## 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 (førstelinje). Baseret på denne indikation vurderes det, at omkring 250-300 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 af lokal fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft

### 1.3.1 Behandling med Kisqali

#### *Indikation*

Postmenopausale kvinder med nydiagnosticeret ER+ HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft uden forudgående systemisk endokrin behandling af deres fremskredne sygdom (førstelinje).

#### *Virkningsmekanisme*

Kisqali er et selektivt, kemisk lægemiddel (small molecule) mod cyclin-dependent kinase (CDK) 4 og 6, som specifikt hæmmer retinoblastoma proteinet (5). CDK4/6 er tit overaktive i brystkræft, hvilket resulterer i en ukontrolleret cellevækst (6) samt medvirker til udviklingen af endokrin resistens (7). Kisqali forhindrer specifikt cellevækst ved at stoppe cellerne i G1-fasen i celleyklus.

#### *Dosering*

Kisqali gives i tabletform sammen med en aromatasehæmmer (typisk letrozol). Der gives 600 mg/dag (200 mg filmovertrukne tabletter, 3 tabletter dagligt) i 21 dage, efterfulgt af 7 dages pause (28 dages cyklus). Letrozol gives som 2,5 mg tablet, 1 tablet dagligt. Individuel dosisjustering kan forekomme. Ifølge EMAs EPAR for ribociclib, anbefales behandling frem til progression eller forekomst af uacceptable bivirkninger.

### 1.3.2 Komparator

Medicinrådet har defineret Ibrance i kombination med letrozol som komparator. Der gives 125 mg (125 mg filmovertrukne tabletter, 1 tablet dagligt) i 21 dage, efterfulgt af 7 dages pause (28 dages cyklus). Letrozol gives som 2,5 mg tablet, 1 tablet dagligt. Individuel dosisjustering kan forekomme.

## 1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af behandling med Kisqali i kombination med letrozol sammenlignet med Ibrance i kombination med letrozol for følgende population:

- Postmenopausale kvinder med nydiagnosticeret ER+ HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft uden forudgående systemisk endokrin behandling af deres fremskredne sygdom (førstelinje).

## 1.5 Tidshorisont

Medicinrådet har defineret, at merværdien som udgangspunkt vurderes over en tidshorisont på 24 måneder.

## 2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af gennemsnitlige behandlingsomkostninger per patient sammenlignes behandling med Kisqali i kombination med letrozol (LET) med behandling med Ibrance i kombination med LET for postmenopausale kvinder med nydiagnosticeret ER+ HER2- lokalt fremskredne eller metastatisk brystkræft uden forudgående systemisk endokrin behandling af deres fremskredne sygdom (førstelinje).

### 2.1 Model, metode og forudsætninger

#### 2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en model for behandling af patienter i den nævnte population.

Modellen er baseret på patientdata fra MONALEESA-2 (8). MONALEESA-2 er et randomiseret fase-3-studie, hvor effekten af Kisqali i kombination med LET sammenlignes med placebo i kombination med LET. I modellen antages det, at effekten af Kisqali og Ibrance ens, og at sygdomsprogression og behandlingseffekt i modellen følger Kaplan-Meier-kurverne for progressionsfri overlevelse (PFS) og overlevelse (OS) rapporteret for Kisqali + LET i MONALEESA-2.

#### *Amgros' vurdering*

Ansøger har udarbejdet en indirekte analyse, der estimerer en ligeværdig merværdi mellem Kisqali + LET og Ibrance + LET. Medicinrådet har ligeledes vurderet, at der ikke er nogen merværdi ved Kisqali + LET sammenlignet med Ibrance + LET. Amgros mener derfor, at ansøgers tilgang er rimelig.

*Amgros vurderer, at modellen er acceptabel.*

#### 2.1.2 Analyseperspektiv

Analysen anvender et begrænset samfundsperspektiv. Modellen har en maksimal tidshorizont på 32 måneder, svarende til opfølgningstiden fra MONALEESA-2. Tidshorizonten i hovedanalysen er 24 måneder. Omkostninger er diskonteret med en faktor på 4 %.

#### *Amgros' vurdering*

Analysens begrænsede samfundsperspektiv og diskonteringsrate er i tråd med Amgros' retningslinjer og godtages derfor.

Tidshorizonten stemmer ligeledes overens med tidshorizonten defineret i Medicinrådets protokol.

*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 [www.medicinpriser.dk](http://www.medicinpriser.dk) og anvendes på AIP-niveau. Ressourceforbrug (doser) er hentet fra de respektive SPC'er for de tre lægemidler (9–11).

Tabel 1 nedenfor illustrerer de lægemiddelomkostninger, som anvendes i analysen.

Tabel 1 Anvendte lægemiddelpriser, AIP

Lægemiddel	Daglig dosis (mg)	Dosis per måned (mg)	Pakningsstørrelse	Styrke (mg)	Pris (DKK)	Omkostninger per måned (DKK)
Kisqali	600	13.697	63	200	27.993	30.430
	400	9.131	42	200	18.662	20.287
	200	4.566	21	200	9.331	10.143
Ibrance	125	2.854	21	125	27.993	30.430
	100	2.283	21	100	27.993	30.430
	75	1.712	21	75	27.993	30.430
Letrozol	2,5	76	100	2,5	150	46

Kilde: (9–11)

Både Kisqali og Ibrance kan dosisjusteres ved utilsigtede hændelser. De anbefalede dosisjusteringer for begge lægemidler fremgår af tabel 2 (9,10).

Tabel 2 Anbefalede dosisjusteringer ved utilsigtede hændelser for Kisqali og Ibrance

Lægemiddel	Niveau	Dosis	Antal tabletter
Kisqali	Startdosis	600 mg/dag	Tre 200 mg tabletter
	1. dosisreduktion	400 mg/dag	To 200 mg tabletter
	2. dosisreduktion	200 mg/dag	Én 200 mg tablet
Ibrance	Startdosis	125 mg/dag	Én 125 mg tablet
	1. dosisreduktion	100 mg/dag	Én 100 mg tablet
	2. dosisreduktion	75 mg/dag	Én 75 mg tablet

Kilde: (9,10)

Ansøger har inkluderet dosisjustering i modellen, og resultatet af modellen er således baseret på den gennemsnitlige dosis per patient af Kisqali i MONALEESA-2. Dette har betydning for resultatet på AIP-niveau eftersom Kisqali har forskellig pris på de tre pakningsstørrelser, mens Ibrance har ens pakningspris for de tre forskellige styrker.

### Monitoreringsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til monitorering af de to behandlinger. Ressourceforbruget er baseret på lægemidlernes respektive SPC'er (9,10). Enhedsomkostninger er hentet fra danske prislister (se bilag).

## Omkostninger ved forskellige sygdomsstadier

Ansøger har inkluderet omkostninger til generel behandling af populationen. Ressourceforbruget er baseret på en spørgeskemaundersøgelse af 13 danske onkologer, og er inddelt efter sygdomsstadie. Der er en omkostning forbundet med stabil sygdom i førstelinjebehandling (PFS) og en omkostning forbundet med progression i førstelinjebehandling (PD). Enhedsomkostningerne er hentet fra AMGROS Værdisætning af enhedsomkostninger og DRG-takster 2017 (se bilag). Ansøger antager, at omkostningerne til PFS og PD er ens for Kisqali og Ibrance.

## Omkostninger til utilsigtede hændelser

Ansøger har inkluderet omkostninger til utilsigtede hændelser af  $\geq$  grad 3 i modellen. Frekvensen af bivirkninger er hentet fra de kliniske studier for Kisqali og Ibrance, hhv. MONALEESA-2, PALOMA-1 og PALOMA-2. Enhedsomkostninger er hentet fra DRG-takster 2017.

## Patientomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til tabt patienttid og transport for de to behandlinger. Frekvensen af besøg på hospitalet er estimeret ud fra frekvensen af monitorering i SPC'erne, under antagelse af at leverfunktion, EKG og blodprøve foretages ved samme besøg på hospitalet. Ansøger har ligeledes inkluderet omkostninger til tabt patienttid og transport ved sygdomsstadierne PFS og PD. Det antages at tabt patienttid er 3 timer per besøg. Enhedsomkostninger er hentet fra AMGROS Værdisætning af enhedsomkostninger (12) (se bilag).

## **Amgros' vurdering**

### Lægemiddelomkostninger

Amgros mener ansøgers tilgang, som inkluderer dosisjustering, er rimelig. Der var behov for dosisjustering af Kisqali for en betydelig andel af patienterne i MONALEESA-2. Amgros har analyseret forbrugsdata for Ibrance i Danmark, og der er ligeledes en betydelig andel af patienterne, som har behov for lavere dosis. Der er dog usikkerhed forbundet med om dosisjustering vil finde sted i samme omfang for begge lægemidler i dansk klinisk praksis.

### Øvrige omkostninger

Fagudvalget anbefaler, at opfølgning, behandlingsjustering og monitoreringsprocesserne for de to behandlinger gøres ensartede, hvorfor Amgros ikke mener, at SPC'erne nødvendigvis ikke vil være retvisende at anvende til dette formål. Under antagelse af at effekten og monitoreringen af lægemidlerne er ens, vil der ikke være forskel i monitoreringsomkostninger, patientomkostninger samt omkostninger ved forskellige sygdomsstadier. Der kan potentielt være forskel i omkostningerne til utilsigtede hændelser, men safety data for de to lægemidler tillader ikke direkte sammenligning på tværs af de to behandlinger.

Amgros vurderer på denne baggrund, at det vil være mest retvisende udelukkende at inkludere lægemiddelomkostninger til de to lægemidler i hovedanalysen. Amgros har været i dialog med ansøger om dette, og ansøger medgiver, at dette vil være den mest hensigtsmæssige tilgang.

*Af gennemsigtighedshensyn præsenterer Amgros øvrige omkostninger i resultatafsnittet for ansøgers analyse. Øvrige omkostninger inkluderes dog ikke i Amgros' hovedanalyse.*

## 3 RESULTATER

### 3.1 Ansøgers hovedanalyse

Ansøgers hovedanalyse resulterer i en gennemsnitlig besparelse på per patient på ca. 90.000 DKK for KISQALI sammenlignet med Ibrance over en tidshorisont på 24 måneder.

Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse præsenteres herunder i tabel 3.

Tabel 3 Resultat af ansøgers hovedanalyse, gns. omkostninger per patient, 24 måneder, DKK, diskonterede tal, AIP

	Kisqali + LET	Ibrance + LET	Inkrementelle omkostninger
Lægemedielomkostninger	370.401	450.478	-80.077
Monitoreringsomkostninger	2.406	1.759	647
Omkostninger ved PFS og PD	174.347	174.347	0
Omkostninger til utilsigtede hændelser	3.018	2.477	541
Patientomkostninger	6.245	16.936	-10.691
<b>Totale omkostninger</b>	<b>556.417</b>	<b>645.997</b>	<b>-89.580</b>

### 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:

- Tidshorisonten er ændret til 32 måneder svarende til opfølgingsdata i MONALEESA-2
- Modellen omfatter udelukkende lægemiddelomkostninger

Amgros' analyse resulterer i en gennemsnitlig besparelse på per patient på ca. 100.000 DKK for KISQALI sammenlignet med Ibrance over en tidshorisont på 32 måneder.

Resultaterne fra Amgros' hovedanalyse præsenteres i tabel 4.

Tabel 4 Resultat af Amgros' hovedanalyse, gns. omkostninger per patient, 32 måneder, DKK, diskonterede tal, AIP

	Kisqali + LET	Ibrance + LET	Inkrementelle omkostninger
Lægemedielomkostninger	428.741	527.431	-98.690
<b>Totale omkostninger</b>	<b>428.741</b>	<b>527.431</b>	<b>-98.690</b>

### 3.2.2 Amgros' følsomhedsanalyser

Eftersom det har betydning for resultatet, hvor stor en andel af patienterne der får dosisjustering, har Amgros undersøgt betydningen af ændringer i denne parameter. Amgros har udarbejdet hhv. en analyse, hvor andelen af patienter der kræver dosisjustering i MONALEESA-2 reduceres med 50 % samt en analyse, hvor ingen patienter får dosisjustering.

Amgros har illustreret resultaterne i tabel 5.

Tabel 5 Resultat af Amgros' følsomhedsanalyser, DKK, diskonterede tal

	Kisqali + LET	Ibrance + LET	Inkrementelle omkostninger
<b>Hovedanalyse</b>	<b>428.741</b>	<b>527.431</b>	<b>-98.690</b>
Dosisjustering reduceret med 50 %	478.086	527.431	-49.345
Ingen dosisjustering	527.431	527.431	0

### 3.2.3 Usikkerhed af resultaterne

Som det fremgår af tabel af tabel 5, 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 Kisqali + LET og Ibrance + LET ens på AIP-niveau. Dette skyldes, at lægemidlerne har samme pakningspris for startdosen på AIP-niveau, samt at effekten antages at være ens for de to lægemidler. Kisqali er på AIP-niveau forbundet med besparelser per patient sammenlignet med Ibrance, hvis patienter får dosisjustering, og besparelsen stiger jo højere andelen af patienter der modtager dosisjusteringer er. Der er usikkerhed forbundet med, hvorvidt dosisjustering vil forekomme i lige høj grad i de to behandlingsregimer, og dette kan få betydning for resultatet. Dette ændrer dog ikke konklusionen på AIP-niveau.

## 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 det estimeres, at ca. 4.700 kvinder diagnosticeres med brystkræft hvert år. Ansøger har estimeret patientantallet, som kan få behandling med Kisqali ud fra følgende antagelser:

- Fremskreden brystkræft, ca. 20 %
- HR-positive, HER2-negative, ca. 70 %
- Kandidater til systemisk behandling, ca. 75 % (antagelse)
- Kandidater til endokrin behandling, ca. 80 %

Dette resulterer i et samlet patientantal på 250-300, der er kandidater til behandling med Kisqali per år. Ansøger antager i modellen, at der vil være 270 nye patienter per år.

Ansøger antager, at markedsandelen for Kisqali ved anbefaling som standardbehandling vil være ca. 10 % i år 1, ca. 15 % i år 2, og ca. 30 % efterfølgende år. Dette begrundes med, at Ibrance allerede anvendes i klinisk praksis i Danmark, og derfor vil blive anvendt til hovedparten af patienterne. Ansøger antager 0 % markedsandel uden anbefaling som standardbehandling.

Tabel 6 Ansøgers estimat af antal nye patienter per år

	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
Kisqali	27	40	81	81	81	0	0	0	0	0
Ibrance	243	230	189	189	189	270	270	270	270	270

#### Amgros' vurdering af estimeret patientantal

Eftersom de to lægemidler antages at have ligeværdig effekt, vurderer Amgros, markedsandelen i høj grad kommer til at afhænge af lægemiddelpriiserne fremadrettet, og således hvilket af de to behandlingsregimer, der er forbundet med færrest omkostninger. Amgros vurderer derfor, at budgetkonsekvenserne, som et resultat af dette, er meget usikre. Amgros anvender ansøgers estimater, men foretager derudover følsomhedsanalyser for andre estimater for markedsandelene.



### 4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Ansøger har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, som der er inkluderet i omkostningsanalysen med undtagelse af patientomkostninger.

Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af tabel 7.

Tabel 7 Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, MIO. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2
Anbefales	99,7	169,7
Anbefales ikke	100,7	172,9
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	<b>-1,0</b>	<b>-3,2</b>

## 4.2 Amgros' estimater

Amgros anvender ansøgers model bortset fra følgende:

- Budgetkonsekvenserne estimeres op til 5 år
- Modellen omfatter udelukkende lægemiddelomkostninger

### 4.2.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Amgros' resultater af budgetkonsekvensanalysen præsenteres herunder i tabel 8.

Tabel 8 Amgros' hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, MIO. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	74,7	120,4	143,4	156,1	166,1
Anbefales ikke	75,7	123,7	152,1	165,8	176,6
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	<b>--1,0</b>	<b>-3,3</b>	<b>-8,7</b>	<b>-9,7</b>	<b>-10,5</b>

Med de indlagte antagelser vil der efter 5 år samlet set være en besparelse på ca. 10 mio. DKK per år. Budgetkonsekvenserne er meget usikre og forenkede.

### 4.2.2 Følsomhed af budgetkonsekvenserne

For at belyse følsomheden af budgetkonsekvenserne ved forskellige ekstreme scenarier har Amgros udarbejdet følgende følsomhedsanalyser:

- 5 % af patienterne vil modtage Kisqali ved en anbefaling, og 0 % af patienterne vil modtage Kisqali uden en anbefaling.
- 95 % af patienterne vil modtage Kisqali ved en anbefaling, og 0 % af patienterne vil modtage Kisqali uden en anbefaling.

Tabel 9 Resultat af Amgros' følsomhedsanalyser for budgetkonsekvenserne, pr. år, mio. DKK

Følsomhedsanalyser	Budgetkonsekvens pr. år, Mio. DKK				
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>Amgros' grundscenario</b>	<b>-1,0</b>	<b>-3,3</b>	<b>-8,7</b>	<b>-9,7</b>	<b>-10,5</b>
5 % markedsandele for KISQALI ved anbefaling og 0 % ved ingen anbefaling	-0,5	-1,1	-1,5	-1,6	-1,7
95 % markedsandele for KISQALI ved anbefaling og 0 % ved ingen anbefaling	-10,2	-21,0	-27,6	-30,7	-33,1

Med de indlagte antagelser vil der efter 5 år, for en population på 270 patienter per år, samlet set være en besparelse på ca. 1,7 til 33,1 mio. DKK per år, afhængig af den relative markedsandel for KISQALI.

## 5 DISKUSSION

Behandling med Kisqali i kombination med LET er på AIP-niveau forbundet med besparelser per patient sammenlignet med Ibrance, hvis behandlingen dosisjusteres. Hvis behandlingen ikke dosisjusteres, er lægemiddelomkostningerne ens for de to lægemidler på AIP-niveau.

En begrænsning ved analysen er, at data ikke tillader direkte sammenligning af bivirkningsprofilen mellem de to behandlinger, 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. Kiszqali H, Firma R, Atc N. Protokoll for vurdering af den kliniske merværdi af ribociclib til lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft. :1–15.
4. DBCG. Danish Breast Cancer Cooperative Group. p. Kapitel 18. 2016.
5. Kim S, Loo A, Chopra R, Caponigro G, Huang A, Vora S, et al. Abstract PR02: LEE011: An orally bioavailable, selective small molecule inhibitor of CDK4/6– Reactivating Rb in cancer. *Mol Cancer Ther* [Internet]. 2013 Nov 1;12(11 Supplement):PR02 LP-PR02. Available from: [http://mct.aacrjournals.org/content/12/11\\_Supplement/PR02.abstract](http://mct.aacrjournals.org/content/12/11_Supplement/PR02.abstract)
6. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* [Internet]. 2012 Oct 4;490(7418):61–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23000897>
7. Zardavas D, Baselga J, Piccart M. Emerging targeted agents in metastatic breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2013 Apr;10(4):191–210. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23459626>
8. 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. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1609709>
9. EMA. Kiszqali SPC.
10. EMA. Ibrance SPC.
11. EMA. Femara SPC.
12. Amgros. Amgros' værdisætning af enhedsomkostninger. 2017.

## 7 BILAG

### Resource use associated with the monitoring of treatment

Item	Ribociclib – 1 <sup>st</sup> year	Ribociclib – subsequent years	Palbociclib – 1 <sup>st</sup> year	Palbociclib – subsequent years
Electrocardiogram	3	0	0	0
Complete blood	8	0	15	13
Liver function test	8	0	0	0
Electrolytes	6	0	0	0

### Monitoring unit costs

Item	Unit cost (DKK)		
Electrocardiogram	171.32	www.okportal.dk (Ydelse 7227)	Speciallaegehjælp
Liver status	140	Labportal.rh.dk/Metodeliste	Klinisk biokemisk afdeling Rigshospitalet 2017
ASAT	28		
ALAT	28		
BASP	28		
BILI	28		
GGT	28		
Electrolytes	118	Labportal.rh.dk/Metodeliste	Klinisk biokemisk afdeling Rigshospitalet 2017
P-Na	17		
P-K	17		
P-Mg	28		
P-Ca	28		
P-Fosfat	28		
Full blood	231	Klinisk biokemisk afdeling Rigshospitalet 2017	Sourced from anbefalningsrapport-10-cladribin [17]

## Travel and lost patient time associated with monitoring

Item	Ribociclib 1 <sup>st</sup> -year	Ribociclib subsequent years	Palbociclib 1 <sup>st</sup> year	Palbociclib subsequent years
Travel <sup>†</sup>	8	0	15	13
Lost patient time (h) <sup>‡</sup>	24	0	45	39

<sup>†</sup>Estimated number of travel is based on frequency of monitoring, it is assumed that items are combined, e.g. liver status/ electrocardiography/Blood status is measured at the same time. <sup>‡</sup>Lost patient time is assumed to be 3 hours per visit, e.g. 8x3=24

## Unit costs associated with travel and lost patient time

Item	Unit cost (DKK)	Source	Comment
Travel	100	Amgros, estimating unit costs [18]	Travel within 14 km of hospital, assumption
Lost patient time	182.77	Amgros, estimating unit costs [18]	SAOO1 provided by Statistics Denmark

## Resource use associated with routine treatment of patients

Item	PFS, per month	PD, per month
GP visit	0.22	0.29
Oncology clinic	0.87	1.20
Nurse specialist	0.33	0.33
Nurse	0.19	0.36
Social worker	0.03	0.04
Radiographer	0.23	0.25
Hospitalization	0.47	0.70
Bone scintigraphy	0.46	0.18
Bone x-ray	0.02	0.04
Chest x-ray	0.11	0.08
CT scan	0.46	0.44
Liver ultrasound	0.10	0.23
MRI	0.07	0.33
PET	0.02	0.18

PFS: Progression free survival, PD: Progressed disease, GP: General practitioner, CT: Computer tomography, MRI: Magnet resonance imaging, PET: Positron Emission Tomography

## Unit costs associated with routine treatment of patients

Item	Unit cost (DKK)	Source	Comment
GP visit	1126	AMGROS, estimating unit costs [18]	Municipality physicians
Oncology clinic	1891	DRG30L (Adiag DC679X, BVAA91)	Sourced from anbefalningsrap- port-10-Nivolumab [20]
Nurse specialist	686	AMGROS, estimating unit costs [18]	Assumed to cost as head nurse
Nurse	522	AMGROS, estimating unit costs [18]	Assumed to cost as not head nurse
Social worker	488	AMGROS, estimating unit costs [18]	Assumed 1 h
Radiographer	490	AMGROS, estimating unit costs [18]	Assumed 1 h
Hospitalization	4195		Sourced from anbefalningsrap- port-10-Nivolumab [20]
Bone scintigraphy	736	See Chest x-ray	Assumption
Bone x-ray	736	See Chest x-ray	Assumption
Chest x-ray	736	DRG Takst PG14R	Takstvejledning 2017, Sundhedsdatastyrelsen, DRG service 2017
CT scan	5063	Ydelsesnummer 5010, CT-scan- ning af abdomen med intra- venøst kontraststof	Sourced from anbefalningsrap- port-10-Nivolumab [20]
Liver ultrasound	521	UL-scanning, PG14K	Takstvejledning 2017, Sundhedsdatastyrelsen, DRG service 2017
MRI	2323	DRG Takst PG14D	Takstvejledning 2017, Sundhedsdatastyrelsen, DRG service 2017
PET	5063		Assumed to be the same cost as for CT

PFS: Progression free survival, PD: Progressed disease, GP: General practitioner, CT: Computer tomography, MRI: Magnet resonance imaging, PET: Positron Emission Tomography, DRG: Diagnose related groups

## Travel and lost patient time associated with healthcare resource use

Item	Progression free	Progression
Travel <sup>†</sup>	1.8	2.3
Lost patient time (h) <sup>‡</sup>	5.3	7.0

<sup>†</sup>Estimated number of travel is based on frequency of resource use, it is assumed that some items are combined and the sum of monthly resource use has been divided in two to estimate the number of travels. <sup>‡</sup>Lost patient time is assumed to be 3 hours per visit, e.g.  $1.8 \times 3 = 5.3$

## Rates of adverse events

Adverse event	Ribociclib	Palbociclib	Source/Comment
Diarrhoea	1.2%	1.7%	[16, 21, 22]
Fatigue	2.4%	2.3%	[16, 21, 22]
Infection	4.2%	4.2%	[16, 21, 22], Rate of infection assumed equal
Nausea	2.4%	0.6%	[16, 21, 22]
Febrile neutropenia	1.2%	0.4%	[16, 21, 22]
Pulmonary embolism	1.2%	0.9%	[16, 21, 22]
Vomiting	3.6%	0.4%	[16, 21, 22]

## Costs associated with adverse events

Adverse event	Unit cost (DKK)	DRG	Source	Comment
Diarrhoea	1891	DG30L	Sundhedsdatastyrelsen 2017, DkDRG-systemet	Ambulant besøg
Fatigue	23231	926	Sundhedsdatastyrelsen 2017, DkDRG-systemet	(DC508) brystkræft overgribende flere lokalisationer, (FB4552) Udtræthed
Infection	34531	1813	Sundhedsdatastyrelsen 2017, DkDRG-systemet	Andre infektioner eller parasitære sygdomme
Nausea	1891	DG30L	Sundhedsdatastyrelsen 2017, DkDRG-systemet	Ambulant besøg
Febrile neutropenia	42916	1608	Sundhedsdatastyrelsen 2017, DkDRG-systemet	Granulo- og trombocytopeni
Pulmonary embolism	31069	414	Sundhedsdatastyrelsen 2017, DkDRG-systemet	Lunge emboli
Vomiting	1891	DG30L	Sundhedsdatastyrelsen 2017, DkDRG-systemet	Ambulant besøg





København, 28. marts 2018

## Til Medicinrådet

### Hørings svar til vurderingsrapporten 1.0 af ribociclib

I forbindelse med modtagelsen af vurderingsrapporten for ribociclib, accepterer Novartis Medicinrådets samlede vurdering på kategori 4 versus palbociclib, svarende til "ingen klinisk merværdi".

Novartis vil gerne benytte lejligheden til at takke for en god og konstruktiv dialog med sekretariatet.

Med venlig hilsen,  
Novartis Healthcare A/S



Lars Oddershede  
Head of Market Access & External Affairs (a.i.)  
Oncology, Denmark

# Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af ribociclib til lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft

Handelsnavn	KISQALI®
Generisk navn	Ribociclib
Firma	Novartis
ATC-kode	L01XE42
Virkningsmekanisme	En selektiv CDK4/6-hæmmer. Ribociclib forhindrer cellevækst ved at inhibere retinoblastoma proteinet via CDK4/6-hæmning
Administration/dosis	Pr. oral tablet, 200 mg, 3 tabletter dagligt i 21 dage, 7 dages pause
EMA-indikation	Kisqali i kombination med en aromatasehæmmer er indiceret til behandling af postmenopausale kvinder med hormonreceptor (HR)-positiv, human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (HER2)-negativ, lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft som indledende endokrinbaseret behandling
Godkendelsesdato Offentliggørelsesdato Dokumentnummer Versionsnummer (Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe, se bilag 1)	23.04 2018 23.04 2018 16359 1.0

## Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at ribociclib i kombination med aromatasehæmmer til postmenopausale kvinder med HR-positiv, HER2-negativ lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft giver **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med palbociclib i kombination med aromatasehæmmer. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

### **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

AR:	Bivirkning ( <i>Adverse reaction</i> )
ARR:	Absolut risiko reduction
CBR:	<i>Clinical benefit rate</i>
CI:	Konfidensinterval ( <i>confidence interval</i> )
CDK:	<i>Cyclin-dependent kinase</i>
DBCG:	<i>Danish Breast Cancer Cooperative Group</i>
EKG:	Elektrokardiogram
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:	Østrogen receptor ( <i>estrogen receptor</i> )
ESMO-MCBS:	<i>European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale</i>
FIR:	<i>First interim analysis</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens ( <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Education</i> )
HER2:	Human epidermal vækstfaktorreceptor 2 ( <i>human epidermal growth factor receptor 2</i> )
HR:	Hazard Ratio
HR:	Hormonreceptor
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
KRIS:	Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin
OR:	Odds Ratio
ORR:	Overordnet responsrate
OS:	Overlevelse ( <i>overall survival</i> )
PFS:	Progressionsfri overlevelse ( <i>Progression free survival</i> )
PICO:	Fokuserede forskningsspørgsmål baseret på Population, Intervention, Komparator og Outcome (effektmål)
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie ( <i>randomized controlled trial</i> )
RECIST:	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>
RR:	Relativ Risiko

RMP	<i>Risk management plan</i>
SAE:	Alvorlig uønsket hændelse ( <i>serious adverse event</i> )
SAR:	Alvorlig bivirkning ( <i>serious adverse reaction</i> )
SMD:	<i>Standardized mean difference</i>

## Indhold

1	Formål.....	6
2	Baggrund.....	6
3	Metode .....	7
4	Litteratursøgning .....	7
5	Databehandling .....	9
6	Klinisk merværdi .....	11
6.1	Hvilken klinisk merværdi tilbyder ribociclib i kombination med aromatase-hæmmer sammenlignet med palbociclib i kombination med aromatasehæmmer til postmenopausale kvinder med HR+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft? .....	11
6.1.1	Gennemgang af studier .....	11
6.1.2	Resultater og vurdering af klinisk merværdi af ribociclib i kombination med aromatasehæmmer sammenlignet med palbociclib i kombination med aromatasehæmmer til postmenopausale kvinder med HR+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft.....	13
6.1.3	Evidensens kvalitet .....	20
6.1.4	Konklusion for klinisk spørgsmål: Hvilken klinisk merværdi tilbyder ribociclib i kombination med aromatasehæmmer sammenlignet med palbociclib i kombination med aromatasehæmmer til postmenopausale kvinder med HR+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft? .....	21
7	Andre overvejelser .....	21
8	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau .....	22
9	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau .....	22
10	Relation til eksisterende behandlingsvejledning.....	22
11	Referencer .....	23
12	Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet .....	25
13	Bilag 2: GRADE-evidensprofiler .....	26
13.1	Cochrane Risk of Bias.....	26
13.2	GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af ribociclib .....	29

## 1 Formål

Vurderingsrapporten har til formål systematisk at vurdere den kliniske merværdi af ribociclib sammenlignet med standardbehandling med henblik på at Medicinrådet skal vurdere, om ribociclib skal anbefales som mulig standardbehandling til postmenopausale kvinder med HR-positiv, HER2-negativ lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft.

Vurderingsrapporten bygger på den endelige ansøgning fra Novartis og vil sammen med omkostningsanalysen, som Amgros udarbejder, danne grundlag for Rådets anbefalingsrapport.

## 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 [2].

Brystkræft kan opdeles i 4 biologiske subtyper afhængig af østrogenreceptor (ER) og HER2-status. Omkring 70 % af brystkræfttilfældene 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 % opnår 5-års overlevelse [4]. Baseret på ovenstående procenter er den estimerede incidens for lokal fremskreden eller metastatisk HR+/HER2- brystkræft i Danmark omkring 650 patienter årligt (4.700 patienter x 0,7 x 0,2) med en prævalens på omkring 1.600 patienter (incidens x median overlevelse).

### *Nuværende behandling*

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 [4,5].

I Danmark tilbydes postmenopausale kvinder med nydiagnosticeret lokalt fremskreden eller metastaserende ER+/HER2- brystkræft (uden visceral crisis) endokrin behandling i form af en aromatasehæmmer eller fulvestrant, evt. i kombination med en CDK4/6-hæmmer. Patienter, der fortsat er præmenopausale, tilbydes tamoxifen eller ovarial suppression, f.eks. med LHRH agonist kombineret med en aromatasehæmmer eller fulvestrant evt. i kombination med en CDK4/6-hæmmer. Patienter, der har effekt af endokrin behandling, bør tilbydes yderligere endokrin behandling, evt. i kombination med en CDK4/6-hæmmer, såfremt en sådan ikke er givet sammen med tidligere endokrin behandling, før et eventuelt skift til kemoterapi.

Fagudvalget vurderer, at omkring 80 % af postmenopausale kvinder i Danmark med nydiagnosticeret ER+/HER2- lokalt fremskreden eller metastaserende brystkræft er kandidater til at få aromatasehæmmeren letrozol i kombination med CDK4/6-hæmmeren palbociclib. Palbociclib er en CDK4/6-hæmmer med samme



virkningsmekanisme som ribociclib. Brugen af palbociclib blev implementeret den 1. februar 2017 efter anbefaling fra Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin (KRIS). Denne anbefaling er baseret på en mini-MTV udarbejdet på vegne af Danish Breast Cancer Cooperative Group's (DBCG) Medicinske Udvalg [6]. Disse patienter er potentielt også kandidater til ribociclib. Populationen bliver fremadrettet defineret som patienter uden forudgående systemisk endokrin behandling af deres fremskredne sygdom (førstelinje). Baseret på denne indikation vurderer fagudvalget, at omkring 250-300 patienter årligt er kandidater til behandling med en CDK4/6-hæmmer. Fagudvalget ønsker desuden at fremhæve, at ribociclib ikke kan tilbydes patienter, der progredierer under deres adjuverende endokrinebehandling. Disse patienter kan tilbydes fulvestrant og palbociclib.

### *Anvendelse af det nye lægemiddel*

Ribociclib er et selektivt, kemisk lægemiddel (small molecule) mod cyclin-dependent kinase (CDK) 4 og 6, som specifikt hæmmer retinoblastomproteinet [7]. CDK4/6 er tit overaktive i brystkræft, hvilket resulterer i en ukontrolleret cellevækst [8] samt medvirker til udviklingen af endokrinresistens [9]. Ribociclib forhindrer specifikt cellevækst ved at stoppe cellerne i G1-fasen i cellecyklus.

Ribociclib gives i tabletform sammen med en aromatasehæmmer (typisk letrozol). Der gives 600 mg/dag (200 mg filmovertrukne tabletter, 3 tabletter dagligt) i 21 dage, efterfulgt af 7 dages pause (28 dages cyklus). Letrozol gives som 2,5 mg tablet, 1 tablet dagligt. Individuel dosisjustering kan forekomme som anbefalet af produktresuméet [10]. Ifølge EMAs EPAR for ribociclib anbefales behandling frem til progression eller forekomst af uacceptable bivirkninger. EMA-godkendelsen af ribociclib i kombination med aromatasehæmmer til behandling af postmenopausale kvinder med HR+/HER2-, lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft som indledende endokrinbaseret behandling er sket på baggrund af positive resultater ved kombinationsbehandlingen sammenlignet med aromatasehæmmer alene.

## 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, som blev godkendt af Medicinrådet den 22. januar 2018. Protokollen er udarbejdet af fagudvalget vedrørende brystkræft efter Medicinrådets gældende metoder.

Ansøgers endelige ansøgning blev modtaget efter ændringer den 6. marts 2018. Ribociclib er behandlet i Medicinrådets 7-ugers proces, idet ansøger har tilkendegivet en forventning om, at ribociclib giver ingen klinisk merværdi sammenlignet med palbociclib.

## 4 Litteratursøgning

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

Søgningen resulterede i identifikationen af tre publikationer fra henholdsvis to randomiserede dobbeltblindede fase III kliniske studier (RCT) og ét randomiseret ublindt fase II klinisk studie (RCT), som opfyldte Medicinrådets præspecificerede kriterier. Studierne kunne således bidrage til besvarelsen af det kliniske spørgsmål i protokollen. Ingen af studierne sammenligner dog ribociclib og palbociclib direkte. De tre studier samt de to European Product Assessment Reports (EPARs) for hhv. ribociclib og palbociclib udgør dermed datagrundlaget for de kvantitative analyser, hvor ribociclib og palbociclib sammenlignes indirekte. Disse er beskrevet nedenfor:

#### **Ribociclib:**

Hortobagyi, G.N., et al., Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2016. **375**(18): p. 1738-1748 [11]. **MONALEESA-2 studiet.**

#### **Palbociclib:**

Finn, R.S., et al., The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncology*, 2015. **16**(1): p. 25-35 [12]. **PALOMA-1 studiet.**

Finn, R.S., et al., Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2016. **375**(20): p. 1925-1936 [13]. **PALOMA-2 studiet.**

**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 per effektmål, hvorefter der foretages en vurdering af den samlede kategori for lægemidlet på tværs af effektmålene. Kategoriseringen per 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 væsentligheds-kriterier. 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 effektstørrelser og den endelige kategori for klinisk merværdi. Evidensens kvalitet inddeles i fire niveauer: høj, moderat, lav og meget lav. GRADE-metoden er et internationalt anerkendt redskab til systematisk vurdering af evidens og udarbejdelse af anbefalinger. I denne vurdering er metoden anvendt til at vurdere evidensens kvalitet.

## 5 Databehandling

### Indirekte sammenligninger

På baggrund af de primære studier for hvert lægemiddel har ansøger udført en indirekte sammenligning mellem ribociclib og palbociclib. Det fremgår af den endelige ansøgning, at alle indirekte sammenligninger blev udført ved at beregne en forskel mellem middelværdierne for de valgte effektmål. Det sker på baggrund af en antagelse om, at den eneste effektforskel mellem studierne stammer fra behandlingen (ribociclib og palbociclib). Desuden antages det, at den naturlige logaritme for hazard ratioerne (HR's) og risk ratioerne (RR's) er normalfordelt. I den indirekte sammenligning er den relative forskel mellem ribociclib og palbociclib estimeret. Den estimerede relative forskel bruges derefter til at estimere den absolutte forskel ved at beregne hændelsesraten i ribociclibgruppen ud fra hændelsesraten i palbociclibgruppen (f.eks. hvis relativ forskel mellem ribociclib og palbociclib = 0,9 og hændelsesraten i palbociclib gruppen er 30 %, så er hændelsesraten i ribociclibgruppen  $30 \times 0,9 = 27$  og den absolutte risikoreduktion (ARR) =  $30 - 27 = 3$  procentpoint).

### Tidshorisont

Tidshorisonten blev defineret som 2 år i protokollen. Studierne har opfølgningstider, der varierer fra 15,3 måneder til 29,6 måneder. Hvor det har været muligt, er palbociclibdata fra PALOMA-1 og PALOMA-2 kombineret i form af metaanalyse (Tabel 1).

### Vurdering af datagrundlag

Medicinrådets sekretariat og fagudvalget vurderer, at vurderingen kan basere sig på de tilgængelige data med følgende bemærkninger:

- Ansøger har indsendt bivirkningsdata for både ribociclib (intervention) og palbociclib (komparator) i form af uønskede hændelser (adverse events), som dækker over både de protokoldefinerede bivirkninger (adverse reactions) og øvrige hændelser opstået under behandlingen.
- For effektmålet "bivirkninger - andel patienter, som oplever en eller flere grad 3-4 bivirkninger, fraset hæmatologisk toksicitet" har ansøger ikke kunnet adskille hæmatologiske hændelser fra øvrige hændelser. Ansøger har derfor opgjøret effektmålet som "uønskede hændelser - andel patienter der oplever grad 3-4 uønsket hændelse".
- Ansøger har ikke indsendt data for effektmålet "response rate – andel af patienter, der responderer efter 8-12 uger", da det ikke var et præspecificeret effektmål i de inkluderede studier. Ansøger fremhæver, at effektmålet kan påvirkes af bias, hvad angår det eksakte tidspunkt for responsevaluering. På baggrund af dette har ansøger valgt at opgøre effektmålet som overordnet response rate (overall response rate (ORR)), som defineres som andel patienter, som viser tumor reduktion af en foruddefineret størrelse iht. RECIST 1.1 (enten partiel eller komplet respons) igennem studiets opfølgningstid.
- Da livskvalitet blev opgjøret via forskellige instrumenter i de tre studier, som ikke tillader en statistisk sammenligning, har ansøger ikke leveret data på dette effektmål. Effektmålet kommenteres narrativt.

Ansøger har indsendt data på *clinical benefit rate (CBR)*, som blev vurderet som et mindre vigtigt effektmål i protokollen. Disse data inddrages derfor ikke i kategoriseringen af den kliniske merværdi.

Medicinerådets sekretariat har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af ansøger eller supplere med yderligere beregninger.

**Table 1. Oversigt over effektmål og databehandling**

	<b>MONALEESA-2</b>	<b>PALOMA-1</b>	<b>PALOMA-2</b>
Dataanalyse	ITT <sup>§</sup>	ITT	ITT <sup>§</sup>
Population (n)	Ribociclib + letrozol, n = 334 Placebo + letrozol, n = 334	Palbociclib + letrozol, n = 84 Letrozol, n = 81	Palbociclib + letrozol, n = 444 Placebo + letrozol, n = 222
Studietype	Dobbeltblindet placebokontrolleret fase III RCT	Ublindet fase II RCT	Dobbeltblindet placebokontrolleret fase III RCT
Sygdomsprogression vurderet ved	RECIST v1.1	RECIST v1.0	RECIST v1.1
Median opfølgningstid	15,3 måneder og 26,4 måneder	29,6 måneder	23 måneder
Kritiske effektmål			
<i>PFS</i>	Median PFS i antal måneder	-*	Median PFS i antal måneder
<i>Bivirkninger</i>	Andel af patienter der ophører behandlingen pga. bivirkninger**  Andel af patienter, som oplever en eller flere grad 3-4 bivirkninger  Andel af patienter, som oplever alvorlige bivirkninger (SAR)  Kvalitativ vurdering af bivirkninger	Andel af patienter der ophører behandlingen pga. bivirkninger**,***  Andel af patienter, som oplever en eller flere grad 3-4 bivirkninger***  -  Kvalitativ vurdering af bivirkninger	Andel af patienter der ophører behandlingen pga. bivirkninger**,***  Andel af patienter, som oplever en eller flere grad 3-4 bivirkninger***  Andel af patienter, som oplever alvorlige bivirkninger (SAR)  Kvalitativ vurdering af bivirkninger
Vigtige effektmål			
<i>Overlevelse (OS)</i>	Median overlevelse i antal måneder  Andel af patienter der overlever i 2 år	Median overlevelse i antal måneder  Andel af patienter der overlever i 2 år	.. <sup>§§</sup>  .. <sup>§§</sup>
<i>Livskvalitet</i>	EORTC QLQ-C30/BR23 og EQ-5D-5L	mBPI-sf	EQ-5D-3L/FACT-B/FACT-G
<i>Responstrate</i>	ORR	-*	ORR

<sup>§</sup> Dataanalysen er foretaget på baggrund af alle randomiserede patienter tilsvarende intention-to-treat (ITT) populationen. Bivirkninger er beregnet ud fra safety analysis set (patienter som har modtaget minimum en dosis studiemedicin).

\* PFS-data og responstrate fra PALOMA-1 blev ikke anvendt, da PALOMA-1-studiet var ublindt og anvendte RECIST v1.0 i stedet for v1.1 til at evaluere progression.

\*\* Der er forskel i definition af ophør pga. bivirkninger mellem MONALEESA-2 og PALOMA-1 og 2-studierne, se afsnit 6.1.2, bivirkninger.

\*\*\* Data fra PALOMA-1 og 2 studierne blev kombineret i en meta-analyse.

<sup>§§</sup> Kun data fra PALOMA-1 sammenlignes med MONALEESA-2 da OS-data fra PALOMA-2 ikke er modne endnu.

## 6 Klinisk merværdi

### 6.1 Hvilken klinisk merværdi tilbyder ribociclib i kombination med aromatasehæmmer sammenlignet med palbociclib i kombination med aromatasehæmmer til postmenopausale kvinder med HR+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft?

Fagudvalget vurderer, at ribociclib i kombination med aromatasehæmmer til postmenopausale kvinder med HR+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft giver **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med palbociclib i kombination med aromatasehæmmer med meget lav evidenskvalitet.

#### 6.1.1 Gennemgang af studier

##### *Karakteristika*

I sammenligningen af ribociclib med palbociclib indgår de tre identificerede studier; MONALEESA-2, PALOMA-1 og PALOMA-2.

##### *MONALEESA-2*

Dette studie er et dobbeltblindet placebokontrolleret fase 3 randomiseret studie. Det var et multicenter studie (223 onkologiske centre) med inklusion fra 29 lande. I alt blev 668 patienter randomiseret i en ratio på 1:1 til at modtage ribociclib + letrozol eller placebo + letrozol. Studiets primære endepunkt er progressionsfri overlevelse (PFS), defineret som progression i henhold til RECIST v1.1 eller død. Sekundære endepunkter er overlevelse (overall survival (OS)), ORR, CBR, 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 (first interim analysis (FIR) med data cut-off januar 2016) [11]. Der er senere opfølgingsdata på sikkerhed (data cut-off juni 2016) samt OS og PFS (data cut-off januar 2017 efter median opfølgningstid på 26,4 måneder). Disse data fremgår i EPARen [14]. 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 (safety set). Der var ikke nogen signifikante forskelle i baselinekarakteristika mellem placebo- og interventionsarmen. Relevante baselinekarakteristika for placeboarmen fremgår i tabel 2.

##### *PALOMA-1*

Dette studie er et ublindat, fase 2 randomiseret studie. Det var et multicenter studie (50 onkologiske centre) med inklusion fra 12 lande. I alt blev 165 patienter randomiseret i en ratio på 1:1 til at modtage palbociclib + letrozol eller letrozol alene. Studiets primære endepunkt er progressionsfri overlevelse (PFS), defineret som progression ifølge RECIST v1.0 eller død. Sekundære endepunkter er OS, ORR, CBR, responsvarighed (duration of respons (DOR)), sikkerhed, biomarkørvurderinger samt livskvalitet målt ved "modified Brief Pain Inventory" (mBPI-sf). Median opfølgningstid i det publicerede studie er på 29,6 måneder (data cut-off februar 2016). Alle effektanalyser blev udført ifølge ITT-populationen [12]. Der var ikke nogen signifikante forskelle i baselinekarakteristika mellem placebo- og interventionsarmen. Relevante baselinekarakteristika for placeboarmen fremgår i tabel 2.

## PALOMA-2

Dette studie er et dobbeltblindet placebokontrolleret fase 3 randomiseret studie. Det var et multicenter studie (187 onkologiske centre) med inklusion fra 17 lande. I alt blev 666 patienter randomiseret i en ratio på 2:1 til at modtage palbociclib + letrozol eller placebo + letrozol. Studiets primære endepunkt er progressionsfri overlevelse (PFS), defineret som progression ifølge RECIST v1.1 eller død. Sekundære endepunkter er OS, ORR, CBR, sikkerhed, farmakokinetiske effekter, biomarkør vurderinger samt livskvalitet (EQ-5D-3L, FACT-B og FACT-G). Median opfølgningstid i det oprindelige publicerede studie er på 23 måneder (data cut-off februar 2016) [13]. Alle effektanalyser blev udført på ITT-populationen. Sikkerhedsanalyser blev udført på alle patienter, der som minimum modtog en dosis studiemedicin (safety set). Der var ikke nogen signifikante forskelle i baselinekarakteristika mellem placebo- og interventionsarmen. Relevante baselinekarakteristika for placeboarmen fremgår i tabel 2.

**Tabel 2.** Baseline karakteristika for placeboarmen i MONALEESA-2-, PALOMA-1- og PALOMA-2-studierne

Baselinekarakteristika	MONALEESA-2 (placebo-letrozol, n = 334)	PALOMA-1 (letrozol, n = 81)	PALOMA-2 (placebo-letrozol, n = 222)
Median alder (år)	63 (29-88)	64 (56-70)	61 (28-88)
ECOG performance status - no. (%)			
0	202 (60,5)	45 (56)	102 (45,9)
1	132 (39,5)	36 (44)	117 (52,7)
2	Ingen	Ingen	3 (1,4)
Sygdomsfri interval - no. (%)			
Nydiagnosticeret	113 (33,8)	37 (46)	81 (36,5)
≤ 12 måneder	10 (3,0)	14 (17)	48 (21,6)
> 12 måneder	210 (62,9)	30 (37)	93 (41,9)
Ukendt	1 (0,3)		
Tidligere behandling - no. (%)			
Ingen systemisk behandling		37 (46)	
Neoadjuverende eller adjuverende kemoterapi	145 (43,4)	37 (46)	109 (49,1)
Neoadjuverende eller adjuverende endokrin terapi	171 (51,2)	28 (35)	126 (56,8)
Anastrozol	42 (12,6)	11 (14)	29 (13,1)
Letrozol	25 (7,5)	1 (1)	16 (7,2)
Exemestan	25 (7,5)	2 (2)	13 (5,9)
Tamoxifen	145 (43,4)	24 (30)	98 (44,1)
Goserelin	3 (0,9)	Ingen	6 (2,7)
Andre	4 (1,2)	Ingen	5 (2,3)
Antal steder med metastaser - no. (%)			
0	1 (0,3)	NA	None
1	117 (35,0)	NA	66 (29,7)
2	103 (30,8)	NA	52 (23,4)
≥3	113 (33,8)	NA	104 (46,9)
Metastase områder			
Bryst	11 (3,3)	NA	NA

Knogle			
Nogle	244 (73,1)	NA	NA
Kun	78 (23,4)	12 (15)	48 (21,6)
Lever og/eller lunge	146 (43,7)	NA	NA
Visceral	196 (58,7)	43 (55)	110 (49,5)
Lymfeknuder	123 (36,8)	NA	NA
Andre	22 (6,6)	NA	NA
Non-visceral		26 (32)	112 (50,5)

### Population

Fagudvalget finder, at patientkarakteristika fra de 3 studier er sammenlignelige (se tabel 2). Data skønnes at kunne overføres på en tilsvarende dansk patientpopulation. Alle studier er udført på postmenopausale kvinder med HR+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft, som ikke tidligere har modtaget behandling for deres fremskredne sygdom. Det svarer til populationen defineret i protokollen for ribociclib. Fagudvalget bemærker, at det ikke er muligt at sammenligne stadiefordelingen af patienter mellem studierne. Desuden er der forskel i det sygdomsfrie interval mellem de tre studier, da der er flere patienter, der har recideret indenfor 12 måneder i PALOMA studierne. Disse afvigelser skønnes ikke at påvirke vurderingen af effektestimaterne fra studierne samt overførbareheden af disse til den danske patientpopulation.

### 6.1.2 Resultater og vurdering af klinisk merværdi af ribociclib i kombination med aromatasehæmmer sammenlignet med palbociclib i kombination med aromatasehæmmer til postmenopausale kvinder med HR+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor. Den samlede kliniske merværdi af ribociclib baseres på en tidshorisont svarende til 2 år eller længst mulig opfølgningstid.

#### Progressionsfri overlevelse (PFS) (kritisk)

PFS defineres som tid fra randomisering til første dokumentation af progression i henhold til RECIST v1.1 eller død. I analysen anvendes der data for ribociclib fra MONALEESA-2 (median opfølgningstid på 26,4 måneder) samt data for palbociclib fra PALOMA-2 (median opfølgningstid på 23 måneder). PFS-data for palbociclib fra PALOMA-1 blev ikke poollet med PALOMA-2, da PALOMA-1 var et ublindt studie, og PFS blev evalueret med en tidligere version af RECIST (v1.0). Effektmålet blev opgjort som median PFS i måneder, og data blev sammenlignet indirekte ved Buchers metode.

**Tabel 3. Vurdering af klinisk merværdi: Progressionsfri overlevelse**

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	5 måneder		0,4 måneder [-6,4; 9,8]
Relative forskelle	Stor merværdi		
	Vigtig merværdi		
	Lille merværdi		
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,0	HR = 0,98 [0,72;1,35]
	Negativ merværdi		
Evidensens kvalitet	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.

Median PFS for ribociclib er 25,2 måneder og 24,8 måneder for palbociclib. Forskellen mellem ribociclib og palbociclib på 0,4 måneder, til fordel for ribociclib, overstiger ikke den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel på 5 måneder. Tilsvarende var den relative forskel ikke statistisk signifikant, da den nedre grænse på konfidensintervallet er under 1,0 og den øvre grænse overstiger 1,0. Samlet vurderer fagudvalget, at ribociclib i kombination med aromatasehæmmer har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med palbociclib i kombination med aromatasehæmmer, hvad angår median PFS, med lav evidens kvalitet.

#### *Bivirkninger (kritisk)*

I protokollen ønskede fagudvalget bivirkninger opgjort på flere måder for at få overblik over bivirkningsprofilen forbundet med ribociclibbehandling. Data opgøres nedenfor og opgøres til sidst samlet.

#### **Andel af patienter der ophører behandlingen pga. bivirkninger**

Dataanalysen blev foretaget på safety populationen, og effektmålet blev opgjort som uønskede hændelser (adverse events (AE)) i stedet for bivirkninger (adverse reaction (AR)). Til analysen blev data fra PALOMA-1 (median opfølgningstid på 29,6 måneder) og PALOMA-2 (median opfølgningstid på 23 måneder) kombineret ved en metaanalyse (random effect model) og sammenlignet indirekte med data for ribociclib fra MONALEESA-2 (median opfølgningstid på 15,3 måneder) ved Buchers metode.



**Tabel 4. Vurdering af klinisk merværdi: Andel af patienter der ophører pga. bivirkninger**

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	5 procentpoint		4,8 % [-5,8 %;44,4 %]
Relative forskelle	Stor merværdi		
	Vigtig merværdi		
	Lille merværdi		
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,0	RR = 1,49 [0,4;5,58]
	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.

Den indirekte sammenligning på effektmålet ”andel af patienter der ophører som følge af bivirkninger” skal ses med forbehold ift. heterogeniteten af definitionen mellem PALOMA- og MONALEESA-studierne. I MONALEESA var det defineret som ophør af både ribociclib/placebo + letrozol, hvor det i PALOMA-studierne var defineret som ophør af enten palbociclib/placebo eller letrozol eller begge. 14,5 % af patienterne, som fik ribociclib, ophørte behandling pga. bivirkninger sammenlignet med 9,7 % af patienterne, som fik palbociclib. Forskellen mellem ribociclib og palbociclib er på 4,8 procentpoint, til fordel for palbociclib, og ligger dermed under den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel på 5 procentpoint. Den relative forskel var tilsvarende ikke statistisk signifikant, da den nedre grænse på konfidensintervallet er under 1,0, og den øvre grænse overstiger 1,0. Samlet vurderer fagudvalget, at ribociclib i kombination med aromatasehæmmer har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med palbociclib i kombination med aromatasehæmmer, hvad angår behandlingsophør pga. bivirkninger, med meget lav evidens kvalitet.

Pga. usikkerhed forbundet med kategoriseringen af merværdien, afspejlet i ovenstående forskelle i definitionen af effektmålet og spredning i konfidensintervallerne, kan man ikke udelukke, 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**

Dataanalysen blev foretaget på safety populationen, og effektmålet blev opgjort som uønskede hændelser (AE's) i stedet for bivirkninger (AR's). Data blev behandlet på samme måde som for andel patienter, der ophører behandlingen pga. bivirkninger.

**Tabel 5. 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 procentpoint	-19 % [-33,8 %;0,4%]	
Relative forskelle	Stor merværdi		
	Vigtig merværdi		
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse er $\leq 1,0$	RR = 0,77 [0,59;1,0]
	Ingen merværdi		
	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.

Sammenligningen er baseret på uønskede hændelser (AE's) og ikke som ønsket bivirkninger (AR's), og ansøger har ikke opgivet data, hvor hæmatologiske bivirkninger er adskilt fra de øvrige uønskede hændelser. Fagudvalget bemærker, at hovedparten af grad 3-4 bivirkninger er hæmatologiske, som i de fleste tilfælde er kliniske uden betydning, da man dosisreducerer, og behandlingen herefter er tolerabel.

63,5 % af patienterne, der fik ribociclib, oplevede grad 3-4 bivirkninger sammenlignet med 82,4 % af patienterne, som fik palbociclib. Forskellen på 19 procentpoint, til fordel for ribociclib, overstiger den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel på 10 procentpoint. Den nedre grænse på konfidensintervallet for den relative forskel ligger under 1,0, og den øvre grænse er  $\leq 1,0$ . Samlet vurderer fagudvalget, at ribociclib i kombination med aromatasehæmmer har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med palbociclib i kombination med aromatasehæmmer, hvad angår grad 3-4 bivirkninger, med meget lav evidens kvalitet. Dette begrundes med den store usikkerhed forbundet med effektmålet, da hæmatologisk toksicitet er inkluderet og dermed afviger fra det efterspurgt i protokollen, og disse for de fleste kan håndteres i klinikken med dosisreduktion. Samlet vurderer fagudvalget, at der ikke er tale om klinisk merværdi på andel patienter, der oplever bivirkninger grad 3-4.

#### **Andel af patienter, som oplever alvorlige bivirkninger (SAR)**

Dataanalysen blev foretaget på safety populationen, og effektmålet blev opgjort som alvorlige uønskede hændelser (serious adverse events (SAE)) i stedet for alvorlige bivirkninger (serious adverse reaction (SAR)). Til analysen var der ikke tilstrækkelig information vedrørende SAE fra PALOMA-1-studiet. Derfor blev data for palbociclib fra PALOMA-2 (median opfølgningstid på 23 måneder) sammenlignet indirekte med data for ribociclib fra MONALEESA-2 (median opfølgningstid på 15,3 måneder) ved Buchers metode.

**Tabel 6. Vurdering af klinisk merværdi: Andel af patienter, som oplever alvorlige bivirkninger (SAR)**

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	10 procentpoint		3,8 % [-5,2 %;23,7 %]
Relative forskelle	Stor merværdi		
	Vigtig merværdi		
	Lille merværdi		
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,0	RR = 1,16 [0,68;1,97]
	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.

28,2 % af patienterne, der fik ribociclib, oplevede en eller flere SAE's sammenlignet med 24,4 % af patienterne, som fik palbociclib. Forskellen på 3,8 procentpoint, til fordel for palbociclib, ligger under den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel på 10 procentpoint. Tilsvarende var den relative forskel ikke statistisk signifikant, da konfidensintervallet krydser 1,0. Samlet vurderer fagudvalget, at ribociclib i kombination med aromatasehæmmer har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med palbociclib i kombination med aromatasehæmmer, hvad angår alvorlige bivirkninger, med meget lav evidens kvalitet.

#### Kvalitativ gennemgang af grad 3-4 bivirkninger

Bivirkningsprofilen for ribociclib blev vurderet kvalitativt som supplement til de ovenstående kvantitative vurderinger af bivirkninger. De oprindelige studier samt produktresuméerne for ribociclib og palbociclib blev brugt som udgangspunkt i den kvalitative vurdering.

En CDK4/6-hæmmer-associeret neutropeni er reversibel inden for en kort tidsramme efter dosisreduktion, hvorfor incidensen for febril neutropeni er lav for både ribociclib (1,5 %) og palbociclib (1,8 %). For ribociclib var gennemsnitlig dosisreduktion på 13 % [11,14] sammenlignet med 7 % for palbociclib [13,15].

Dosisreduktion forekom hos 53,9 % af patienterne i MONALEESA-2 studiet og 36 % af patienterne i PALOMA-2 studiet.

**Tabel 7. Oversigt over de hyppigste grad 3-4 bivirkninger:**

	MONALEESA-2		PALOMA-1		PALOMA-2	
	Grad 3	Grad 4	Grad 3	Grad 4	Grad 3	Grad 4
Neutropeni	51,5 %	9,9 %	48 %	6 %	56,1 %	10,4 %
Leukopeni	19,8 % (12 mdr. follow-up)	1,2 % (12 mdr. follow-up)	19 %	0 %	24,1 %	0,7 %
Kvalme og opkast	< 4 %	< 4 %	< 4 %	< 4 %	< 4 %	< 4 %
Træthed	< 2 %	< 2 %	< 2 %	< 2 %	< 2 %	< 2 %

Der blev fundet påvirkning af lever og galdetal grad 3 (9,9 %) og grad 4 (2,1 %) i MONALEESA-2-studiet, dette blev ikke rapporteret i palbociclibstudierne og er i modsætning til ribociclib ikke nævnt i risk management plan (RMP) i produktresuméet for palbociclib [10,16]. Fagudvalget bemærker imidlertid, at påvirkning af lever og galdetal opleves i dansk klinisk praksis ved behandling med palbociclib. Fagudvalget anbefaler derfor, at man betragter leverpåvirkning som en klasseeffekt, hvorfor opfølgning og behandlingsjustering ensrettes for lægemidlerne.

Ad QTc forlængelse: I MONALEESA-2-studiet blev fundet QTc-forlængelse med en incidens ved 17 måneders follow-up på 2,4 % for grad 3 og på 0,3 % for grad 4. Risikoen blev vurderet til at være højst ved første behandlingscyklus, og ifølge ribociclibs produktresumé skal der tages et elektrokardiogram (EKG) ved start af behandling samt ved 1. cyklus og inden 2. cyklus. Der er ikke påvist QTcforlængelse i PALOMA-1- og PALOMA-2-studierne, men det er ligeledes angivet i palbociclibs produktresumé, at QTc-forlængelse er en vigtig risikofaktor [10,16].

**Tabel 8. Samlet vurdering af effektmålet bivirkninger**

Effektmål	Vigtighed	Merværdi	Evidenskvalitet
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser	Kritisk	Ingen	Meget lav
Uønskede hændelser grad 3-4 (AE's)	Kritisk	Ingen	Meget lav
Alvorlige AE's (SAE's)	Kritisk	Ingen	Meget lav

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

#### *Overlevelse (OS) (vigtig)*

OS defineres som tid fra randomisering til død. I analysen anvendes der data for ribociclib fra MONALEESA-2 (median opfølgningstid på 26,4 måneder) samt data for palbociclib fra PALOMA-1 (median opfølgningstid på 23 måneder). PALOMA-2 studiets OS-data er endnu ikke modne og bruges derfor ikke i sammenligningen. Dette understøtter argumentationen for, at PFS blev vurderet som værende kritisk og OS som vigtig.

Effektmålet blev opgjort som median OS i måneder samt OS-rate ved 2 år, og data blev sammenlignet indirekte ved Buchers metode.

## Median overlevelse i antal måneder

**Tabel 9. Vurdering af klinisk merværdi: Median overlevelse i antal måneder**

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater
Absolutte forskelle	5 måneder	3,4 måneder [-15,6;38,6]
Relative forskelle	Stor merværdi	
	Vigtig merværdi	
	Lille merværdi	
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,0 HR = 0,92 [0,49;1,71]
Negativ merværdi		
Evidensens kvalitet	Meget lav	

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

Median OS for ribociclib er 40,9 måneder og 37,5 måneder for palbociclib. Forskellen mellem ribociclib og palbociclib på 3,4 måneder, til fordel for ribociclib, overstiger ikke den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel på 5 måneder. Tilsvarende var den relative forskel ikke statistisk signifikant, da konfidensintervallet krydser 1,0. Samlet vurderer fagudvalget, at ribociclib i kombination med aromatasehæmmer har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med palbociclib i kombination med aromatasehæmmer, hvad angår median OS, med meget lav evidenskvalitet.

## Andel patienter der overlever i 2 år

Overlevelseshæftningen er tilnærmet ved at bruge den relative risiko ved median OS.

**Tabel 10. Vurdering af klinisk merværdi: Andel patienter der overlever i 2 år**

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater
Absolutte forskelle	5 procentpoint	2,4 % [-33,5 %;13,8 %]
Relative forskelle	Stor merværdi	
	Vigtig merværdi	
	Lille merværdi	
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,0 HR = 0,92 [0,49;1,71]
Negativ merværdi		
Evidensens kvalitet	Meget lav	

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

Forskellen mellem ribociclib og palbociclib på 2,4 procentpoint, til fordel for ribociclib, overstiger ikke den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel på 5 procentpoint. Tilsvarende var den relative forskel ikke statistisk signifikant, da konfidensintervallet krydser 1,0. Samlet vurderer fagudvalget, at ribociclib i kombination med aromatasehæmmer har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med palbociclib i kombination med aromatasehæmmer, hvad angår andel patienter, der overlever i 2 år, med meget lav evidenskvalitet.

Samlet vurderer fagudvalget, at for effektmålet overlevelse har ribociclib i kombination med aromatasehæmmer **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med palbociclib i kombination med aromatasehæmmer, med meget lav evidenskvalitet.

#### *Livskvalitet (vigtig)*

Det er en forudsætning for en statistisk analyse af livskvalitetsdata, at data stammer fra identiske spørgeskemaer. MONALEESA-2- og PALOMA-studierne har anvendt forskellige instrumenter til at evaluere livskvalitet (se detaljer i tabel 1). På baggrund af dette har ansøger ikke foretaget en indirekte sammenligning mellem livskvalitetsdata for ribociclib og palbociclib.

Ansøger har gennemgået livskvalitetsdata narrativt fra MONALEESA-2-studiet målt med EORTC QLQ-C30-instrumentet samt PALOMA-2-studiet med instrumenterne FACT-B og EQ-5D VAS. Data viste, at der hverken ses en forbedring eller forværring ved evaluering af de anvendte skalaer [17].

På grund af en manglende indirekte sammenligning vurderer fagudvalget, at effektmålet livskvalitet ikke kan vurderes. Den kliniske merværdi kategoriseres dermed til **ikke-dokumenterbar**.

#### *Responsrate (vigtig)*

I protokollen ønskede fagudvalget data på responsrate efter 8-12 uger. Ansøger har ikke kunnet imødekomme dette, men har indsendt data på ORR (partiel eller komplet respons) vurderet i henhold til RECIST v1.1 igennem studiets opfølgningstid. I analysen anvendes der data for ribociclib fra MONALEESA-2 (median opfølgningstid for dette effektmål på 15,3 måneder) samt data for palbociclib fra PALOMA-2 (median opfølgningstid for dette effektmål på 23 måneder). Fagudvalget bemærker, at median opfølgningstid varierer imellem studierne for dette effektmål og afviger fra det efterspurgte i protokollen. På den baggrund mener fagudvalget, at effektmålet ikke kan vurderes, og det kategoriseres som havende **ikke-dokumenterbar klinisk merværdi**.

### 6.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for den kliniske merværdi, som ribociclib i kombination med aromatasehæmmer tilbyder sammenlignet med palbociclib i kombination med aromatasehæmmer til postmenopausale kvinder med HR+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft, er samlet set vurderet som værende **meget lav**. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 2.

Der er udarbejdet én GRADE-profil for dette kliniske spørgsmål. Hvor evidensen er nedgraderet, er dette foretaget på baggrund af fire GRADE-domæner: Risk of bias, inconsistency, indirectness, og imprecision.

#### 6.1.4 Konklusion for klinisk spørgsmål: Hvilken klinisk merværdi tilbyder ribociclib i kombination med aromatasehæmmer sammenlignet med palbociclib i kombination med aromatasehæmmer til postmenopausale kvinder med HR+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft?

Fagudvalget vurderer samlet, at ribociclib i kombination med aromatasehæmmer har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med palbociclib i kombination med aromatasehæmmer for postmenopausale kvinder med HR+/HER2- lokal fremskreden eller metastatisk brystkræft (meget lav evidenskvalitet).

Nedenstående tabel viser oversigt med konklusioner vedrørende klinisk merværdi af ribociclib pr. effektmål.

**Tabel 11. Oversigt over merværdi og evidenskvalitet for kritiske og vigtige effektmål**

Effektmål	Vigtighed	Merværdi	Evidenskvalitet
PFS	Kritisk	Ingen	Lav
Bivirkninger: <ul style="list-style-type: none"><li>- Behandlingsophør grundet AE's</li><li>- AE's grad 3-4</li><li>- Alvorlige AE's (SAE's)</li></ul>	Kritisk	Ingen	Meget lav
Overall Survival (OS) <ul style="list-style-type: none"><li>- Median OS</li><li>- 2-års OS</li></ul>	Vigtig	Ingen	Meget lav
Livskvalitet	Vigtig	Ikke-dokumenterbar	Meget lav
Overall responsrate (ORR)	Vigtig	Ikke-dokumenterbar	Meget lav
<b>Samlet vurdering</b>		<b>Ingen merværdi</b>	<b>Meget lav</b>

## 7 Andre overvejelser

Idet fagudvalget finder, at der for de fleste safety data ikke er éntydige data (se afsnit 6.1.2, bivirkninger), der tillader sammenligning på tværs af de to behandlinger, anbefaler fagudvalget, at monitoreringsprocesserne omkring behandlingerne gøres ensartede, og at der opsamles data i en fase IV-lignende opfølgning, hvor der registreres bivirkninger til behandlingen. Desuden anbefaler fagudvalget at behandling med ribociclib registreres og indberettes i DBCG, på samme måde som palbociclib. Det anbefales ligeledes, at der udføres biomarkør undersøgelser, som kan prædikere, hvilke patienter der har gavn af behandlingen.

Fagudvalget vurderer at ved behandlingsophør pga. bivirkninger ved behandling med ribociclib, skal patienter have mulighed for behandling med palbociclib og omvendt. Dette begrundes i usikkerheden forbundet med safety-effektmålet ved den indirekte sammenligning af studierne (se afsnit 6.1.2, bivirkninger).

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

## 8 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at ribociclib i kombination med aromatasehæmmer sammenlignet med palbociclib i kombination med aromatasehæmmer til postmenopausale kvinder med HR+/HER2- lokal fremskreden eller metastatisk brystkræft giver:

- **Ingen klinisk merværdi** (meget lav evidens kvalitet)

## 9 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Medicinerådet vurderer, at ribociclib i kombination med aromatasehæmmer sammenlignet med palbociclib i kombination med aromatasehæmmer til postmenopausale kvinder med HR+/HER2- lokal fremskreden eller metastatisk brystkræft giver en:

- **Ingen klinisk merværdi** (meget lav evidens kvalitet)

## 10 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Der findes ingen RADS-behandlingsvejledning på området.



## 11 Referencer

1. Howlander 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/](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, Howlander N, Jemal A, Ryerson AB, Henry KA, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State. JNCI J Natl Cancer Inst. 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;
5. DBCG. Danish Breast Cancer Cooperative Group [internet]. Kapitel 18. 2016. Tilgængelig fra: <http://www.dbcg.dk/>
6. KRIS. Mini-MTV skema til Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin (KRIS) palbociclib [internet]. 2017. s. 1–23. Tilgængelig fra: <http://www.regioner.dk/media/4520/mini-mtv-palbociclib-final.pdf>
7. Kim S, Loo A, Chopra R, Caponigro G, Huang A, Vora S, et al. Abstract PR02: LEE011: An orally bioavailable, selective small molecule inhibitor of CDK4/6- Reactivating Rb in cancer. Mol Cancer Ther. 2013;12(11\_Supplement):PR02-PR02.
8. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. Nature. 2012;490(7418):61–70.
9. Zardavas D, Baselga J, Piccart M. Emerging targeted agents in metastatic breast cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;10(4):191–210.
10. 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](http://www.ema.europa.eu/docs/da_DK/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004213/WC500233997.pdf)
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. 2016;375(18):1738–48.
12. Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. Lancet Oncol. 2015;16(1):25–35.
13. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im S-A, Gelmon K, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2016;375(20):1925–36.
14. 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004213/WC500233999.pdf)

15. 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003853/WC500217198.pdf)
16. 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](http://www.ema.europa.eu/docs/da_DK/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003853/WC500217196.pdf)
17. Rugo HS, Diéras V, Gelmon KA, Finn RS, Slamon DJ, Martin M, et al. Impact of Palbociclib Plus Letrozole on Patient Reported Health-Related Quality of Life: Results From the PALOMA-2 Trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2018;

## 12 Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende brystkræft

<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Peter Michael Vestlev <i>Overlæge, lægelig leder, speciallægekonsulent</i>	Lægevidenskabelige selskaber (LVS)
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
Jørgen Hansen <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Hanne Melgaard Nielsen <i>Overlæge</i>	Region Midt
Jeanette Dupont Jensen <i>Afdelingslæge, ph.d., klinisk lektor</i>	Region Syddanmark
Vesna Glavicic <i>Overlæge (trådt ud af fagudvalget d. 31. januar 2018)</i>	Region Sjælland
<i>Har ikke udpeget</i>	Region Hovedstaden
Iben Kümler <i>Afdelingslæge, ph.d. (trådt ind i fagudvalget d. 1. februar 2018)</i>	Danish Breast Cancer Cooperative Group
<i>Har ikke udpeget</i>	Dansk Brystkirurgisk Selskab
Eva Balslev <i>Overlæge, områdeleder (trådt ind i fagudvalget d. 1. februar 2018)</i>	Danish Breast Cancer Cooperative Group patologiudvalg
Henrik Horwitz <i>Læge, ph.d.</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Michael Green Lauridsen <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
2 patienter	Danske Patienter

### Medicinrådets sekretariat

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

## 13 Bilag 2: GRADE-evidensprofiler

### 13.1 Cochrane Risk of Bias

<b>Risk of bias – MONALEESA-2</b>	<b>Vurdering</b>	<b>Begrundelse</b>
Random sequence generation (selection bias)	<ul style="list-style-type: none"><li>• <u>Lav risiko for bias</u></li></ul>	Stratificeret blok-randomisering. (stratified according to the presence of liver and/or lung metastases)
Allocation concealment (selection bias)	<ul style="list-style-type: none"><li>• <u>Lav risiko for bias</u></li></ul>	Blok-randomisering, "interactive response system". Ingen cross-over var tilladt
Blinding of participants and personnel (performance bias)	<ul style="list-style-type: none"><li>• <u>lav risiko for bias</u></li></ul>	randomiseret placebokontrolleret dobbeltblindet studie
Blinding of outcome assessment (detection bias)	<ul style="list-style-type: none"><li>• <u>Lav risiko for bias</u></li></ul>	Investigatorer var blindede for behandlingsallokation
Incomplete outcome data (attrition bias)	<ul style="list-style-type: none"><li>• <u>Lav risiko for bias</u></li></ul>	Alle effektmål blev analyseret i "intention-to-treat-population"
Selective reporting (reporting bias)	<ul style="list-style-type: none"><li>• <u>Lav risiko for bias</u></li></ul>	De effektmål, der beskrives i metodeafsnittet, er rapporteret i studiet
Other bias	<ul style="list-style-type: none"><li>• <u>Lav risiko for bias</u></li></ul>	

Risk of bias – PALOMA-1	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Lav risiko for bias</u></li> </ul>	Stratificeret blok-randomisering Stratified according to disease site (visceral, bone only, or other) and disease-free interval)
Allocation concealment (selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Lav risiko for bias</u></li> </ul>	Blok-randomisering, "interactive response system". Ingen cross-over var tilladt
Blinding of participants and personnel (performance bias)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Høj risiko for bias</u></li> <li>• <u>Lav risiko for bias for effektmålet OS</u></li> </ul>	Randomiseret ublindt kontrolleret studie
Blinding of outcome assessment (detection bias)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Høj risiko for bias</u></li> <li>• <u>Lav risiko for bias for effektmålet OS</u></li> </ul>	Investigatorer var ublindede for behandlingsallokation
Incomplete outcome data (attrition bias)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Lav risiko for bias</u></li> </ul>	Alle effektmål blev analyseret i "intention-to-treat-population"
Selective reporting (reporting bias)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Lav risiko for bias</u></li> </ul>	De effektmål, der beskrives i metodeafsnittet, er rapporteret i studiet
Other bias	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Lav risiko for bias</u></li> </ul>	

Risk of bias – PALOMA-2	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Lav risiko for bias</u></li> </ul>	Stratificeret blok-randomisering 2:1 (stratified according to site of disease (visceral or nonvisceral), disease-free interval from the end of adjuvant or neoadjuvant treatment to disease recurrence)
Allocation concealment (selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Lav risiko for bias</u></li> </ul>	Blok-randomisering, randomiseringsproces ikke beskrevet. Ingen cross-over var tilladt
Blinding of participants and personnel (performance bias)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>lav risiko for bias</u></li> </ul>	Randomiseret placebokontrolleret dobbeltblindet studiet
Blinding of outcome assessment (detection bias)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Lav risiko for bias</u></li> </ul>	Investigatorer var blinde for behandlingsallokation
Incomplete outcome data (attrition bias)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Lav risiko for bias</u></li> </ul>	Alle effektmål blev analyseret i "intention-to-treat-population"
Selective reporting (reporting bias)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Lav risiko for bias</u></li> </ul>	De effektmål, der beskrives i metodeafsnittet, er rapporteret i studiet
Other bias	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Lav risiko for bias</u></li> </ul>	

### 13.2 GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af ribociclib

Hvilken klinisk merværdi tilbyder ribociclib i kombination med aromatasehæmmer sammenlignet med palbociclib i kombination med aromatasehæmmer til postmenopausale kvinder med HR+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	ribociclib	palbociclib	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
PFS												
2	randomised trials	not serious <sup>a</sup>	serious <sup>b</sup>	serious <sup>c,d</sup>	not serious	none			HR 0,98 (0,72 to 1,35)	0,4 mdr. (-6,4;9,8)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Bivirkninger - ophør grundet bivirkninger												
3	randomised trials	serious <sup>e</sup>	serious <sup>f,g</sup>	serious <sup>c</sup>	serious <sup>h</sup>	none			RR 1,49 (0,4;5,58)	4,8 % (-5,8;44,4)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
OS												
2	randomised trials	not serious <sup>a</sup>	serious <sup>b</sup>	serious <sup>c</sup>	serious <sup>i</sup>	none			HR 0,92 (0,49 to 1,71)	3,4 mdr. (-15,6;39,6)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Livskvalitet												
3	randomised trials	serious <sup>e</sup>	not serious <sup>j</sup>	serious <sup>k</sup>	serious <sup>h</sup>	none			Narrativ syntese		⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Responstrate												
2	randomised trials	not serious <sup>a</sup>	serious <sup>b</sup>	serious <sup>c,l</sup>	serious <sup>h</sup>	none			Narrativ syntese		⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Bivirkninger - uønskede hændelser grad 3-4												
3	randomised trials	serious <sup>e</sup>	serious <sup>g,m</sup>	serious <sup>c</sup>	not serious	none			RR 0,77 (0,59 to 1,00)	-19 % (-33,8;0,4)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Bivirkninger, alvorlige - SAE												

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	ribociclib	palbociclib	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
3	randomised trials	serious <sup>e</sup>	serious <sup>g</sup>	serious <sup>c</sup>	serious <sup>h</sup>	none			RR 1,16 (0,68 to 1,97)	3,8 % (-5,2;23,7)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
OS - andel patienter der overlever i 2 år												
2	randomised trials	not serious <sup>a</sup>	serious <sup>b</sup>	serious <sup>c</sup>	serious <sup>h</sup>	none			HR 0,92 (0,49 to 1,71)	2,4 % (-33,5;13,8)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT

**Forkortelser:** CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; HR: Hazard Ratio

### Forklaringer

- a. Se risk of bias-tabeller.
- b. Data kommer fra ét studie for hhv. intervention og komparator.
- c. Indirekte analyse.
- d. Anvendelse af surrogatmålet for overlevelse: PFS.
- e. Se risk of bias-tabel, PALOMA-1-data indgår; dette studie er ikke-blindet.
- f. Ophør på grund af bivirkninger er forskelligt imellem alle tre studier og der er stor variabilitet både i størrelse og retning i mellem resultaterne på ophør pga. bivirkninger i PALOMA-1- og PALOMA-2-studierne.
- g. Data kommer fra ét studie for ribociclib.
- h. Brede konfidensintervaller.
- i. Brede konfidensintervaller, særligt på de absolutte forskelle.
- j. Der er foretaget samme narrative syntese for livskvalitet for alle tre studier; der ses ingen tydelig forbedring eller forværring, derfor nedgraderes der ikke for inkonsistens.
- k. Der er ikke anvendt samme skala til mål af livskvalitet i de tre studier, de er derfor ikke sammenlignelige.
- l. Den mediane opfølgningstid for evaluering af respons varierer studierne imellem.
- m. Der ses konsistens i uønskede hændelser grad 3-4 i PALOMA-1 og PALOMA-2 studierne. Dermed nedgraderes ikke for dette.



# Application for the assessment of clinically added value of KISQALI<sup>®</sup>(ribociclib), given in combination with an aromatase inhibitor, for the treatment of postmenopausal women with hormone receptor (HR)-positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative locally advanced or metastatic breast cancer as initial endocrine-based therapy

## Contents

1	Basic information.....	3
2	Abbreviations.....	5
3	Summary.....	7
4	Literature search.....	7
4.1	Relevant studies .....	8
4.2	Main characteristics of included studies .....	9
5	Clinical question .....	20
5.1	Clinical question .....	20
5.1.1	Presentation of relevant studies .....	20
5.1.2	Results per study .....	34
5.1.3	Comparative analyses.....	40
6	Conclusion .....	40
7	References.....	40
8	Appendices .....	41

Population .....	41
Intervention.....	41
Comparator .....	41
Outcomes .....	41

## General information

This is a template of the application form to be submitted to the Danish Medicines Council (*Medicinrådet*) for the assessment of the clinically added value of new medicines and new indications. The purpose of the form is to provide an overview of the basic information, literature search, study, and analysis results that will serve as the basis for the assessment. It indicates the minimum required information needed for the assessment.

The assessment of the pharmaceutical will be based on the outcomes defined in the protocol. Results for all critical and important outcomes (*kritiske og vigtige effektmål*) must be addressed in the application. The results of less important outcomes (*mindre vigtige effektmål*) do not need to be addressed. For all the data provided, a reference is mandatory.

During the completion of this form, elements should not be removed from the document. All sections should be filled in (if a section is not applicable, state “not applicable” and explain why). Table examples are provided in the form. Layout may deviate from the template to accommodate data; however, all requested information must be stated. We accept submission of appendices. Audits of data analyses and literature searches will occur.

In order to minimize any translation errors between the application and the assessment report, submission in the Danish language is preferred.

If confidential data are submitted, highlight the data in yellow and write the expected publication date in a comment. If confidential data are submitted in an appendix, the document must in addition be watermarked as “confidential.”

The application will be published simultaneously with the final assessment and recommendation report on the Danish Medicines Council’s web page ([www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)). Any data that will be considered in the assessment report will be published with the final application.

Checklist before submitting the application form:

- Are all relevant fields in the application form filled in?
- Is the application explicit and self-explanatory?
- Does the application meet the general requirements defined in the *Process and Methods Guide* of the Danish Medicines Council for new medicines and new indications?

- Does the application meet the specific requirements in the protocol?
- Are deviation(s) from the protocol (if any) described?
- Are deviation(s) from the protocol (if any) justified?

## 1 Basic information

**TABLE 1 CONTACT INFORMATION**

Name	Lars Oddershede
Title	Health Economist
Area of responsibility	Head Market Access & External Affairs (a.i.), Oncology
Phone	+45 21267253
E-mail	lars.oddershede@novartis.com
Name	Barbro Holm
Title	Nordic Medical Lead Breast Cancer
Area of responsibility	Medical
Phone	+46 708893308
E-mail	Barbro.Holm@novartis.com

**TABLE 2 OVERVIEW OF THE PHARMACEUTICAL**

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

	<p>cycle).</p> <p><i>In vitro</i>, ribociclib decreased pRb phosphorylation leading to arrest in the G1 phase of the cell cycle and reduced cell proliferation in breast cancer cell lines. <i>In vivo</i>, treatment with single agent ribociclib in a rat xenograft model with human tumor cells led to decreased tumor volumes, which correlated with inhibition of pRb phosphorylation. In studies using patient-derived estrogen receptor positive breast cancer xenograft models, combination of ribociclib and antiestrogen (e.g. letrozole) resulted in superior tumour growth inhibition with sustained tumour regression and delayed tumour regrowth after stopping dosing compared to each substance alone.</p> <p>When tested in a panel of breast cancer cell lines with known ER status, ribociclib demonstrated to be more efficacious in ER+ breast cancer cell lines than in the ER- ones (1) (2).</p> <p>When tested in a panel of breast cancer cell lines with known ER status, ribociclib demonstrated to be more efficacious in ER+ breast cancer cell lines than in the ER- ones.</p>
Dosage regimen	<p>The recommended dose is 600 mg (three 200 mg film-coated tablets) of ribociclib once daily for 21 consecutive days followed by 7 days off treatment, resulting in a complete cycle of 28 days. The treatment should be continued as long as the patient is deriving clinical benefit from therapy or until unacceptable toxicity occurs.</p> <p>Ribociclib should be used together with 2.5 mg letrozole or another aromatase inhibitor. The aromatase inhibitor should be taken orally once daily continuously throughout the 28 day cycle.</p> <p>Management of severe or intolerable adverse drug reactions (ADR) may require temporary dose interruption, reduction or discontinuation of ribociclib. Recommended dose reduction guidelines are listed in the Summary of Product Characteristics (SPC) (1) (2). Dose reduction can be made to 400 mg/day or 200 mg/day according to the guidelines in the SPC, section 4.2.</p>
Therapeutic indication relevant for assessment (as defined by the European Medicines Agency, EMA)	Ribociclib in combination with an aromatase inhibitor is indicated for the treatment of postmenopausal women with hormone receptor (HR) positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) negative locally advanced or metastatic breast cancer as initial endocrine based therapy.
Other approved therapeutic indications	-
Will dispensing be restricted to hospitals?	Yes, BEGR
Combination therapy and/or co-medication	Ribociclib should be used together with 2.5 mg letrozole or another aromatase inhibitor. The aromatase inhibitor should be taken orally once daily continuously throughout the 28 day cycle.
Packaging – types, sizes/number of units, and concentrations	<p>Film-coated tablet, each tablet contains ribociclib succinate, equivalent to 200 mg ribociclib.</p> <p>3 different packages:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 21 film-coated tablets – intended for 200 mg daily doses (1 tablet/day for 21 consecutive days)</li> <li>• 42 film-coated tablets – intended for 400 mg daily doses (2 tablets/day for</li> </ul>

	21 consecutive days) <ul style="list-style-type: none"> <li>63 film-coated tablets – intended for 600 mg daily doses (3 tablets/day for 21 consecutive days)</li> </ul>
Orphan drug designation	No

## 2 Abbreviations

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



### 3 Summary

Novartis kindly requests the Danish Medicines Council to consider Kisqali® (ribociclib) in combination with an aromatase inhibitor as standard treatment for postmenopausal women with hormone receptor (HR)-positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative advanced or metastatic breast cancer as initial endocrine-based therapy. On 22 June 2017 EMA CHMP issued a positive opinion for Kisqali® (ribociclib) and the marketing authorization was granted in August 2017 by the European Commission.

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

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

The indication is based on the results from the pivotal phase III double-blinded trial MONALEESA-2, in which 668 patient were randomized in a 1:1 ratio to either receive ribociclib + letrozole or placebo + letrozole. As no direct evidence is available comparing ribociclib + letrozole to palbociclib + letrozole, an indirect comparison of efficacy was performed based on a systematic literature search. Further, in order to evaluate the economic impact of introducing ribociclib as standard treatment in Denmark, a cost per patient calculation and a budget impact analysis was performed comparing ribociclib + letrozole to palbociclib + letrozole.

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

In conclusion, Kisqali® (ribociclib) in combination with letrozole appears to be as effective as the current standard treatment palbociclib in combination with letrozole for the indicated population.

### 4 Literature search

Please see Appendix 1 for the systematic literature review.

## 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)**
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer, Hortobagyi et al., NEJM, 2016 (3)</li> </ul>	MONALEESA-2/ CLEE011A2301	NCT01958021	<i>Actual Study Start Date : Dec 17, 2013</i> <i>Primary Completion Date: Jan 29, 2016</i> <i>Estimated Study Completion Date: Sep 29, 2020</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study, Finn et al., Lancet Oncol, 2015 (4)</li> </ul>	PALOMA-1/TRIO-18/ Study 1003	NCT00721409	<i>Actual Study Start Date: Sep 15, 2008</i> <i>Primary Completion Date: Nov 29, 2013</i> <i>Estimated Study Completion Date: Jan 5, 2018</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer, Finn et al., NEJM, 2016 (5)</li> <li>Impact of Palbociclib Plus Letrozole on Patient Reported Health-Related Quality of Life: Results From the PALOMA-2 Trial, Rugo et al., Ann Oncol, 2018 (6)</li> </ul>	PALOMA-2/ Study 1008	NCT01740427	<i>Actual Study Start Date: Feb 22, 2013</i> <i>Primary Completion Date: Feb 26, 2016</i> <i>Estimated Study Completion Date: Nov 15, 2018</i>



## 4.2 Main characteristics of included studies

**Table A2a Main study characteristics MONALEESA-2**

Trial name	MONALEESA-2 (CLEE011A2301)
NCT number	NCT01958021
Objective	<p>Primary objective:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>To compare progression-free survival (PFS) between ribociclib in combination with letrozole to placebo plus letrozole among postmenopausal women with HRpositive, HER2-negative, advanced breast cancer who received no prior therapy for advanced disease</li> </ul> <p>Key secondary objective:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>To compare the two treatment arms with respect to overall survival (OS)</li> <li>Other secondary objectives: <ul style="list-style-type: none"> <li>To evaluate the two treatment arms with respect to overall response rate (ORR) and clinical benefit rate (CBR)</li> <li>To evaluate the two treatment arms with respect to time to deterioration of ECPG performance status</li> <li>To evaluate the safety and tolerability of ribociclib in combination with letrozole</li> <li>To evaluate patient reported outcomes (PROs) for health-related quality of life (QoL) in the two treatment arms</li> </ul> </li> </ul>
Publications – title, author, journal, year	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. <i>N Engl J Med.</i> 2016;375(18):1738-48.</li> </ul>
Study type and design	Double-blinded randomized placebo-controlled phase 3 study. Enrolled patients were randomly assigned 1:1 using a stratified permuted block randomization scheme via an interactive response technology (IRT) system. No crossover was allowed. The investigators, patients, and sponsor were masked to treatment assignment. Prior to dosing, all eligible patients were randomized via IRT to one of the two treatment arms. The study enrolled 668 patients from 223 sites in 29 countries.
Follow-up time	<p>First Interim Analysis (FIR) (Data cut-off Jan 29, 2016): Median follow-up 15.3 months.</p> <p>Updated data on safety (Data cut-off Jun 22, 2016) with an additional 5 months of follow-up after FIR.</p> <p>At a pre-planned OS follow-up analysis (Data cut-off Jan 2, 2017), median follow-up was 26.4 months.</p>
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Women with advanced (locoregionally recurrent or metastatic) breast cancer not amenable to curative therapy.</li> <li>Patient is postmenopausal. Postmenopausal status is defined either by: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦Prior bilateral oophorectomy</li> <li>◦Age ≥60</li> </ul> </li> </ol>

	<p>◦Age &lt;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.</p> <p>3. No prior systemic anti-cancer therapy for advanced disease.</p> <p>4. Patient has a histologically and/or cytologically confirmed diagnosis of estrogen-receptor (ER) positive and/or progesterone receptor positive breast cancer by local laboratory.</p> <p>5. 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> <p>6. Patient must have either:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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).</li> </ul> <p>OR</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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).</li> </ul> <p>7. Patient has an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status 0 or 1</p> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <p>1. Patient who received any CDK4/6 inhibitor.</p> <p>2. Patient who received any prior systemic anti-cancer therapy (including hormonal therapy and chemotherapy) for advanced breast cancer</p> <p style="padding-left: 40px;">Note:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• Patients who received ≤ 14 days of letrozole or anastrozole for advanced disease prior to randomization are eligible.</li> <li>• Any prior (neo) adjuvant anti-cancer therapy must be stopped at least 5 half-lives or 7 days, whichever is longer, before randomization</li> </ul> <p>3. Patient is concurrently using other anti-cancer therapy.</p> <p>4. 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.</p>
--	--

	<p>5. Patient has active cardiac disease or a history of cardiac dysfunction including any of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• History of angina pectoris, symptomatic pericarditis, or myocardial infarction within 12 months prior to study entry</li> <li>• History of documented congestive heart failure (New York Heart Association functional classification III-IV)</li> <li>• Documented cardiomyopathy</li> <li>• Patient has a Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF) &lt; 50% as determined by Multiple Gated acquisition (MUGA) scan or echocardiogram (ECHO)</li> <li>• History of any cardiac arrhythmias, e.g., ventricular, supraventricular, nodal arrhythmias, or conduction abnormality in the previous 12 months.</li> <li>• On screening, any of the following cardiac parameters: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ bradycardia (heart rate &lt; 50 at rest), tachycardia (heart rate &gt; 90 at rest), PR interval &gt; 220 msec, QRS interval &gt;109 msec, or QTcF &gt;450 msec.</li> <li>○ Systolic blood pressure &gt;160 or &lt;90 mmHg</li> </ul> </li> </ul> <p>6. Patient is currently receiving any of the following medications and cannot be discontinued 7 days prior start if the treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• That are known strong inducers or inhibitors of CYP3A4.</li> <li>• That have a known risk to prolong the QT interval or induce Torsades de Pointes.</li> <li>• That have a narrow therapeutic window and are predominantly metabolized through CYP3A4.</li> <li>• Herbal preparations/medications</li> </ul>																					
Intervention	<p>Patients were randomly assigned 1:1 into each treatment arm 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.</p> <p>Patients received treatment until disease progression, unacceptable toxicity, death, or discontinuation of ribociclib or letrozole for any other reason. Patients who discontinued on either ribociclib or placebo were permitted to continue receiving letrozole. No treatment crossover was allowed.</p>																					
Baseline characteristics	<p>The baseline characteristics from the pivotal trial MONALEESA-2 is summarized in Table 4 below.</p> <p><b>TABLE 4: PATIENT CHARACTERISTICS IN MONALEESA-2</b></p> <table border="1" data-bbox="472 1711 1445 1980"> <thead> <tr> <th>Characteristic</th> <th>Ribociclib Group (N = 334)</th> <th>Placebo Group (N = 334)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Median age (range) — yr.</td> <td>62 (23–91)</td> <td>63 (29–88)</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>Race — no. (%)†</b></td> </tr> <tr> <td>White</td> <td>269 (80.5)</td> <td>280 (83.8)</td> </tr> <tr> <td>Asian</td> <td>28 (8.4)</td> <td>23 (6.9)</td> </tr> <tr> <td>Black</td> <td>10 (3.0)</td> <td>7 (2.1)</td> </tr> <tr> <td>Other or unknown</td> <td>27 (8.1)</td> <td>24 (7.2)</td> </tr> </tbody> </table>	Characteristic	Ribociclib Group (N = 334)	Placebo Group (N = 334)	Median age (range) — yr.	62 (23–91)	63 (29–88)	<b>Race — no. (%)†</b>			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)
Characteristic	Ribociclib Group (N = 334)	Placebo Group (N = 334)																				
Median age (range) — yr.	62 (23–91)	63 (29–88)																				
<b>Race — no. (%)†</b>																						
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)																				

	<b>ECOG performance status — no. (%)</b>		
	<b>0</b>	205 (61.4)	202 (60.5)
	<b>1</b>	129 (38.6)	132 (39.5)
	<b>Disease stage — no. (%)</b>		
	<b>III</b>	1 (0.3)	3 (0.9)
	<b>IV</b>	333 (99.7)	331 (99.1)
	<b>Hormone-receptor status — no. (%)</b>		
	<b>Estrogen-receptor positive</b>	332 (99.4)	333 (99.7)
	<b>Progesterone-receptor positive</b>	271 (81.1)	278 (83.2)
	<b>Disease-free interval — no. (%)</b>		
	<b>Newly diagnosed disease</b>	114 (34.1)	113 (33.8)
	<b>Existing disease</b>	220 (65.9)	221 (66.2)
	<b>≤12 mo</b>	4 (1.2)	10 (3.0)
	<b>&gt;12 to ≤24 mo</b>	14 (4.2)	15 (4.5)
	<b>&gt;24 mo</b>	202 (60.5)	195 (58.4)
	<b>Unknown</b>	0	1 (0.3)
	<b>Previous treatment — no. (%)<sup>‡</sup></b>		
	<b>Neoadjuvant or adjuvant chemotherapy</b>	146 (43.7)	145 (43.4)
	<b>Neoadjuvant or adjuvant endocrine therapy</b>	175 (52.4)	171 (51.2)
	<b>Anastrozole</b>	47 (14.1)	42 (12.6)
	<b>Letrozole</b>	34 (10.2)	25 (7.5)
	<b>Exemestane</b>	19 (5.7)	25 (7.5)
	<b>Tamoxifen</b>	140 (41.9)	145 (43.4)
	<b>Goserelin</b>	6 (1.8)	3 (0.9)
	<b>Other</b>	2 (0.6)	4 (1.2)
	<b>Metastatic sites — no. (%)</b>		
	<b>0</b>	2 (0.6)	1 (0.3)
	<b>1</b>	100 (29.9)	117 (35.0)
	<b>2</b>	118 (35.3)	103 (30.8)
	<b>≥3</b>	114 (34.1)	113 (33.8)
	<b>Site of metastases — no. (%)</b>		
	<b>Breast</b>	8 (2.4)	11 (3.3)
<b>Bone</b>			
<b>Any</b>	246 (73.7)	244 (73.1)	
<b>Only</b>	69 (20.7)	78 (23.4)	
<b>Liver and/or lung (Yes)</b>	146 (43.7%)	146 (43.7%)	
<b>Visceral<sup>§</sup></b>	197 (59.0)	196 (58.7)	
<b>Lymph nodes</b>	133 (39.8)	123 (36.8)	
<b>Other</b>	35 (10.5)	22 (6.6)	
* There were no significant differences between the groups. ECOG denotes Eastern Cooperative Oncology Group; † Race was self-reported; ‡ Some patients received both chemotherapy and endocrine therapy as neoadjuvant or adjuvant treatment; § Visceral involvement included liver, lung, and other visceral metastases Source: Hortobagyi and colleagues (3).(7)			
Primary and secondary endpoints	The primary endpoint was locally assessed PFS, according to RECIST, version 1.1 (3); (8). The key secondary endpoint was OS. Other secondary endpoints included the ORR, defined as the proportion of patients with best overall response of complete response (CR) or partial response (PR) according to RECIST 1.1, the CBR – defined as CR+PR+stable disease (SD) for 24 weeks or longer, safety and tolerability, and QoL assessments (EORTC QLQ-C30/BR23 and EQ-5D-5L, respectively).		

Method of analysis	For the primary efficacy analysis, Kaplan–Meier Analysis of PFS in the two groups using a log-rank test stratified according to the presence or absence of liver or lung metastases was used. Efficacy analyses were performed in the intention-to-treat (ITT) 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.
Subgroup analyses	A series of pre specified subgroup PFS analyses was performed based on prognostic factors and baseline characteristics to investigate the internal consistency of treatment effect.

**Table A2b Main study characteristics PALOMA-1**

Trial name	PALOMA-1/TRIO-18/ Study 1003
NCT number	NCT00721409
Objective	<p>The primary objective for phase I of the PALOMA-1 study was to confirm the tolerability of combining palbociclib with letrozole. In phase II, the primary objective was to assess the effect of palbociclib plus letrozole compared to letrozole alone on PFS in the first-line treatment of ER+, HER2 negative aBC in postmenopausal women.</p> <p>Secondary Objectives for phase II were:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• To assess secondary measures of efficacy for palbociclib administered in combination with letrozole and for letrozole alone.</li> <li>• To assess the safety and tolerability of palbociclib administered in combination with letrozole and of letrozole alone.</li> <li>• To assess the impact of palbociclib in combination with letrozole and of letrozole alone on PROs of pain severity and pain interference with various activities of daily life.</li> <li>• To explore the relationship between copy number and expression of baseline genes of interest and protein levels including Rb, p16/INK4A, CCND1, CDK4, CDK6, and Ki67 markers with tumor response.</li> <li>• To explore the relationship between germline polymorphism in CYP19A1 and CCND1 genes and tumor response.</li> </ul>
Publications – title, author, journal, year	The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. Finn et al., Lancet Oncol, 2015 (4);
Study type and design	International, multicenter, prospective open-label, randomized phase 2 study. Enrolled patients were randomly assigned 1:1 using an interactive randomization system/Block randomization. No cross-over was allowed. The study enrolled patients from 50 sites in 12 countries.
Follow-up time	Median follow-up of 29.6 months
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p><b>Inclusion criteria</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eligible patients: Females, 18 years and older</li> <li>• Inoperable ER positive and HER2 negative breast cancer</li> <li>• Postmenopausal status</li> <li>• Tumor tissue (archived acceptable) available for biomarker studies. For Phase 2 Part 2 - CCND1 amplification and/or loss of p16 as determined by the central laboratory</li> <li>• Acceptable bone marrow, liver and kidney function</li> </ul> <p><b>Exclusion criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prior or concomitant treatment for advanced breast cancer</li> <li>• Other major cancer in the past 3 years</li> <li>• Important cardiovascular events in the past 6 months</li> </ul>
Intervention	In this study, 165 patients were randomly assigned in two equally sized groups: 84 to receive continuous oral letrozole 2.5 mg daily or continuous oral letrozole 2.5 mg daily plus oral palbociclib 125 mg, given once daily for 3 weeks followed by 1 week off over 28-day

	cycles.																																																																																																																																																																															
Baseline characteristics	<p>In Table 5 below, baselines characteristics of the patients in the ITT population (both cohorts) are described – displaying well-balanced study groups (4).</p> <p><b>TABLE 5: BASELINES CHARACTERISTICS OF THE PATIENTS IN THE ITT POPULATION (PALOMA-1)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">Both cohorts</th> <th colspan="2">Cohort 1</th> <th colspan="2">Cohort 2</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Palbociclib + letrozole (n=84)</th> <th>Letrozole (n=81)</th> <th>Palbociclib + letrozole (n=34)</th> <th>Letrozole (n=32)</th> <th>Palbociclib + letrozole (n=50)</th> <th>Letrozole (n=49)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Median age (years)</b></td> <td>63 (54-71)</td> <td>64 (56-70)</td> <td>66 (56-72)</td> <td>64 (57-70)</td> <td>62 (54-70)</td> <td>63 (56-71)</td> </tr> <tr> <td><b>ECOG PS</b></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>46 (55%)</td> <td>45 (56%)</td> <td>23 (68%)</td> <td>20 (63%)</td> <td>23 (46%)</td> <td>25 (51%)</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>38 (45%)</td> <td>36 (44%)</td> <td>11 (32%)</td> <td>12 (38%)</td> <td>27 (54%)</td> <td>24 (49%)</td> </tr> <tr> <td><b>Disease stage</b></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>2 (2%)</td> <td>1 (1%)</td> <td>2 (6%)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1 (2%)</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>82 (98%)</td> <td>80 (99%)</td> <td>32 (94%)</td> <td>32 (100%)</td> <td>50 (100%)</td> <td>48 (98%)</td> </tr> <tr> <td><b>Disease site*</b></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Visceral</td> <td>37 (44%)</td> <td>43 (53%)</td> <td>10 (29%)</td> <td>11 (34%)</td> <td>27 (54%)</td> <td>32 (65%)</td> </tr> <tr> <td>Bone only</td> <td>17 (20%)</td> <td>12 (15%)</td> <td>7 (21%)</td> <td>6 (19%)</td> <td>10 (20%)</td> <td>6 (12%)</td> </tr> <tr> <td>Other (non-visceral)</td> <td>30 (36%)</td> <td>26 (32%)</td> <td>17 (50%)</td> <td>15 (47%)</td> <td>13 (26%)</td> <td>11 (23%)</td> </tr> <tr> <td><b>Disease-free interval (DFI)*</b></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>&gt;12 months from adjuvant treatment to recurrence</td> <td>25 (30%)</td> <td>30 (37%)</td> <td>10 (29%)</td> <td>10 (31%)</td> <td>15 (30%)</td> <td>20 (41%)</td> </tr> <tr> <td>≤12 months from adjuvant treatment to recurrence</td> <td>59 (70%)</td> <td>51 (63%)</td> <td>24 (71%)</td> <td>22 (69%)</td> <td>35 (70%)</td> <td>29 (59%)</td> </tr> <tr> <td>De novo advanced disease only</td> <td>44 (52%)</td> <td>37 (46%)</td> <td>19 (56%)</td> <td>17 (53%)</td> <td>25 (50%)</td> <td>20 (41%)</td> </tr> <tr> <td><b>Previous systemic treatment</b></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>None</td> <td>44 (52%)</td> <td>37 (46%)</td> <td>19 (56%)</td> <td>17 (53%)</td> <td>25 (50%)</td> <td>20 (41%)</td> </tr> <tr> <td>Chemotherapy</td> <td>34 (40%)</td> <td>37 (46%)</td> <td>11 (32%)</td> <td>14 (44%)</td> <td>23 (46%)</td> <td>23 (47%)</td> </tr> <tr> <td>Hormonal</td> <td>27 (32%)</td> <td>28 (35%)</td> <td>11 (32%)</td> <td>11 (34%)</td> <td>16 (32%)</td> <td>17 (35%)</td> </tr> <tr> <td>- Tamoxifen</td> <td>24 (29%)</td> <td>24 (30%)</td> <td>8 (24%)</td> <td>8 (25%)</td> <td>16 (32%)</td> <td>16 (33%)</td> </tr> <tr> <td>- Anastrozole</td> <td>8 (10%)</td> <td>11 (14%)</td> <td>4 (12%)</td> <td>5 (16%)</td> <td>4 (8%)</td> <td>6 (12%)</td> </tr> <tr> <td>- Letrozole</td> <td>2 (2%)</td> <td>1 (1%)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>2 (4%)</td> <td>1 (2%)</td> </tr> <tr> <td>- Exemestane</td> <td>4 (5%)</td> <td>2 (2%)</td> <td>3 (9%)</td> <td>1 (3%)</td> <td>1 (2%)</td> <td>1 (2%)</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Data are n (%) or median (IQR). ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group. *Based on case report form data.</i></p>		Both cohorts		Cohort 1		Cohort 2			Palbociclib + letrozole (n=84)	Letrozole (n=81)	Palbociclib + letrozole (n=34)	Letrozole (n=32)	Palbociclib + letrozole (n=50)	Letrozole (n=49)	<b>Median age (years)</b>	63 (54-71)	64 (56-70)	66 (56-72)	64 (57-70)	62 (54-70)	63 (56-71)	<b>ECOG PS</b>							0	46 (55%)	45 (56%)	23 (68%)	20 (63%)	23 (46%)	25 (51%)	1	38 (45%)	36 (44%)	11 (32%)	12 (38%)	27 (54%)	24 (49%)	<b>Disease stage</b>							III	2 (2%)	1 (1%)	2 (6%)	0	0	1 (2%)	IV	82 (98%)	80 (99%)	32 (94%)	32 (100%)	50 (100%)	48 (98%)	<b>Disease site*</b>							Visceral	37 (44%)	43 (53%)	10 (29%)	11 (34%)	27 (54%)	32 (65%)	Bone only	17 (20%)	12 (15%)	7 (21%)	6 (19%)	10 (20%)	6 (12%)	Other (non-visceral)	30 (36%)	26 (32%)	17 (50%)	15 (47%)	13 (26%)	11 (23%)	<b>Disease-free interval (DFI)*</b>							>12 months from adjuvant treatment to recurrence	25 (30%)	30 (37%)	10 (29%)	10 (31%)	15 (30%)	20 (41%)	≤12 months from adjuvant treatment to recurrence	59 (70%)	51 (63%)	24 (71%)	22 (69%)	35 (70%)	29 (59%)	De novo advanced disease only	44 (52%)	37 (46%)	19 (56%)	17 (53%)	25 (50%)	20 (41%)	<b>Previous systemic treatment</b>							None	44 (52%)	37 (46%)	19 (56%)	17 (53%)	25 (50%)	20 (41%)	Chemotherapy	34 (40%)	37 (46%)	11 (32%)	14 (44%)	23 (46%)	23 (47%)	Hormonal	27 (32%)	28 (35%)	11 (32%)	11 (34%)	16 (32%)	17 (35%)	- Tamoxifen	24 (29%)	24 (30%)	8 (24%)	8 (25%)	16 (32%)	16 (33%)	- Anastrozole	8 (10%)	11 (14%)	4 (12%)	5 (16%)	4 (8%)	6 (12%)	- Letrozole	2 (2%)	1 (1%)	0	0	2 (4%)	1 (2%)	- Exemestane	4 (5%)	2 (2%)	3 (9%)	1 (3%)	1 (2%)	1 (2%)
	Both cohorts		Cohort 1		Cohort 2																																																																																																																																																																											
	Palbociclib + letrozole (n=84)	Letrozole (n=81)	Palbociclib + letrozole (n=34)	Letrozole (n=32)	Palbociclib + letrozole (n=50)	Letrozole (n=49)																																																																																																																																																																										
<b>Median age (years)</b>	63 (54-71)	64 (56-70)	66 (56-72)	64 (57-70)	62 (54-70)	63 (56-71)																																																																																																																																																																										
<b>ECOG PS</b>																																																																																																																																																																																
0	46 (55%)	45 (56%)	23 (68%)	20 (63%)	23 (46%)	25 (51%)																																																																																																																																																																										
1	38 (45%)	36 (44%)	11 (32%)	12 (38%)	27 (54%)	24 (49%)																																																																																																																																																																										
<b>Disease stage</b>																																																																																																																																																																																
III	2 (2%)	1 (1%)	2 (6%)	0	0	1 (2%)																																																																																																																																																																										
IV	82 (98%)	80 (99%)	32 (94%)	32 (100%)	50 (100%)	48 (98%)																																																																																																																																																																										
<b>Disease site*</b>																																																																																																																																																																																
Visceral	37 (44%)	43 (53%)	10 (29%)	11 (34%)	27 (54%)	32 (65%)																																																																																																																																																																										
Bone only	17 (20%)	12 (15%)	7 (21%)	6 (19%)	10 (20%)	6 (12%)																																																																																																																																																																										
Other (non-visceral)	30 (36%)	26 (32%)	17 (50%)	15 (47%)	13 (26%)	11 (23%)																																																																																																																																																																										
<b>Disease-free interval (DFI)*</b>																																																																																																																																																																																
>12 months from adjuvant treatment to recurrence	25 (30%)	30 (37%)	10 (29%)	10 (31%)	15 (30%)	20 (41%)																																																																																																																																																																										
≤12 months from adjuvant treatment to recurrence	59 (70%)	51 (63%)	24 (71%)	22 (69%)	35 (70%)	29 (59%)																																																																																																																																																																										
De novo advanced disease only	44 (52%)	37 (46%)	19 (56%)	17 (53%)	25 (50%)	20 (41%)																																																																																																																																																																										
<b>Previous systemic treatment</b>																																																																																																																																																																																
None	44 (52%)	37 (46%)	19 (56%)	17 (53%)	25 (50%)	20 (41%)																																																																																																																																																																										
Chemotherapy	34 (40%)	37 (46%)	11 (32%)	14 (44%)	23 (46%)	23 (47%)																																																																																																																																																																										
Hormonal	27 (32%)	28 (35%)	11 (32%)	11 (34%)	16 (32%)	17 (35%)																																																																																																																																																																										
- Tamoxifen	24 (29%)	24 (30%)	8 (24%)	8 (25%)	16 (32%)	16 (33%)																																																																																																																																																																										
- Anastrozole	8 (10%)	11 (14%)	4 (12%)	5 (16%)	4 (8%)	6 (12%)																																																																																																																																																																										
- Letrozole	2 (2%)	1 (1%)	0	0	2 (4%)	1 (2%)																																																																																																																																																																										
- Exemestane	4 (5%)	2 (2%)	3 (9%)	1 (3%)	1 (2%)	1 (2%)																																																																																																																																																																										
Primary and secondary endpoints	<p>Primary endpoint was Investigator-assessed PFS (ITT population); analyzed using the RECIST 1.0 criteria (at screening, then 8 weeks intervals, bone scans every 12 weeks)</p> <p>Secondary endpoints included objective response rate (by RECIST version 1.0), CBR (as defined by the sum of complete plus partial responses and stable disease for 24 weeks or more), duration of response (DOR), and OS. Additional secondary endpoints were safety and tissue and serum biomarker analyses, as well as PROs.</p>																																																																																																																																																																															
Method of analysis	<p>All efficacy analyses were ITT analyses. The Kaplan–Meier method was used to estimate rates of PFS and OS. The study group used a two-part study design (i.e. two sequential cohorts). Cohort 1 was aimed for exploratory analysis of efficacy and safety, and cohort 2 for analysis of the primary objective. Due to efficacy observations in the interventional arm an unplanned interim analysis was done, demonstrating superior efficacy in the interventional arm. As a result, the statistical analysis plan was amended such that the primary endpoint was analyzed in cohorts 1 and 2 combined instead of cohort 2 alone.</p>																																																																																																																																																																															

Subgroup analyses	A series of pre specified subgroup PFS analyses was performed based on prognostic factors and baseline characteristics to investigate the internal consistency of treatment effect.
-------------------	---



**Table A2c Main study characteristics PALOMA-2**

Trial name	PALOMA-2/ Study 1008
NCT number	NCT01740427
Objective	<p>Primary objective in this study was to demonstrate that the combination of PD-033299 with letrozole is superior to placebo plus letrozole in prolonging PFS in postmenopausal women with ER(+)/HER2(-) aBC who have not received any prior systemic anti-cancer therapies for their advanced disease.</p> <p>Secondary Objectives were:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• To compare measures of tumor control duration and OS between the treatment arms;</li> <li>• To compare safety and tolerability between the treatment arms;</li> <li>• To compare health-related QoL between the treatment arms;</li> <li>• To characterize the effects of PD-0332991 at therapeutic doses in combination with letrozole on QT interval in this patient population;</li> <li>• To determine trough PD-0332991 plasma concentration in this patient population and explore the correlations between exposure and response and/or safety findings;</li> <li>• To characterize alterations in genes, proteins, and RNAs relevant to the cell cycle (eg, CCND1 amplification, CDKN2A deletion), drug targets (eg, CDK 4/6), and tumor sensitivity and/or resistance (eg, Ki67, pRb) in tumor tissues.</li> </ul>
Publications – title, author, journal, year	<p>Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer, Finn et al., NEJM, 2016 (5)</p> <p>Impact of Palbociclib Plus Letrozole on Patient Reported Health-Related Quality of Life: Results From the PALOMA-2 Trial, Rugo et al., Ann Oncol, 2018 (6)</p>
Study type and design	International, multicenter, double-blinded randomized placebo-controlled phase 3 study. Enrolled patients were randomly assigned 2:1. No crossover was allowed. The investigators, patients, and sponsor were masked to treatment assignment. Prior to dosing, all eligible patients were randomized to one of the two treatment arms. The study enrolled 666 patients from 186 sites in 17 countries
Follow-up time	Median follow-up of 23 months
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion criteria were:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eligible patients: Females, 18 years and older</li> <li>• Adult women with locoregionally recurrent or metastatic disease not amenable to curative therapy.</li> <li>• Confirmed diagnosis of ER+ BC</li> <li>• No prior systemic anti-cancer therapy for advanced ER+ disease.</li> <li>• Postmenopausal women</li> <li>• Measurable disease as per Response Evaluation Criterion in Solid Tumors [RECIST] or bone-only disease</li> <li>• ECOG 0-2</li> <li>• Adequate organ and marrow function</li> <li>• Patient must agree to provide tumor tissue</li> </ul> <p>Exclusion criteria were:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Confirmed diagnosis of HER2 positive disease</li> <li>Patients with advanced, symptomatic, visceral spread that are at risk of life threatening complication in the short term</li> <li>Known uncontrolled or symptomatic CNS metastases</li> <li>Prior (neo) adjuvant treatment with letrozole or anastrozole with disease free interval (DFI) ≤ 12-months from completion of treatment.</li> <li>Prior treatment with any CDK 4/6 inhibitor.</li> <li>QTc &lt; 480 msec</li> </ul>																																																																																										
Intervention	<p>Patients were randomly assigned to receive 125 mg of palbociclib per day, administered orally in 4-week cycles (3 weeks of treatment followed by 1 week off), or matching placebo; all the patients received 2.5 mg of letrozole per day, administered orally (continuous treatment). Randomization was stratified according to site of disease (visceral or nonvisceral), disease-free interval (DFI) from the end of adjuvant or neoadjuvant treatment to disease recurrence (newly metastatic disease [referred to as “de novo metastatic” in the protocol; the term applies to patients who had not received any prior systemic therapy, for whom a determination of DFI was not possible], ≤12 months, or &gt;12 months), and status with respect to prior adjuvant or neoadjuvant anticancer therapy (prior receipt or no receipt of hormonal therapy).</p>																																																																																										
Baseline characteristics	<p>In Table 6 below, baselines characteristics of the patients in the ITT population are presented – displaying well-balanced study groups.</p> <p><b>TABLE 6: BASELINES CHARACTERISTICS OF THE PATIENTS IN THE ITT POPULATION (PALOMA-2)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Characteristic</th> <th>Palbociclib–Letrozole (N = 444)</th> <th>Placebo–Letrozole (N = 222)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3"><b>Age</b></td> </tr> <tr> <td>Median (range) — yr</td> <td>62 (30–89)</td> <td>61 (28–88)</td> </tr> <tr> <td>&lt;65 yr — no. (%)</td> <td>263 (59.2)</td> <td>141 (63.5)</td> </tr> <tr> <td>≥65 yr — no. (%)</td> <td>181 (40.8)</td> <td>81 (36.5)</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>Race — no. (%)†</b></td> </tr> <tr> <td>White</td> <td>344 (77.5)</td> <td>172 (77.5)</td> </tr> <tr> <td>Asian</td> <td>65 (14.6)</td> <td>30 (13.5)</td> </tr> <tr> <td>Black</td> <td>8 (1.8)</td> <td>3 (1.4)</td> </tr> <tr> <td>Other</td> <td>27 (6.1)</td> <td>17 (7.7)</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>ECOG performance status — no. (%)‡</b></td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>257 (57.9)</td> <td>102 (45.9)</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>178 (40.1)</td> <td>117 (52.7)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>9 (2.0)</td> <td>3 (1.4)</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>Disease stage at initial diagnosis — no. (%)</b></td> </tr> <tr> <td>I</td> <td>51 (11.5)</td> <td>30 (13.5)</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>137 (30.9)</td> <td>68 (30.6)</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>72 (16.2)</td> <td>39 (17.6)</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>138 (31.1)</td> <td>72 (32.4)</td> </tr> <tr> <td>Unknown</td> <td>36 (8.1)</td> <td>12 (5.4)</td> </tr> <tr> <td>Other or data missing§</td> <td>10 (2.3)</td> <td>1 (0.5)</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>Recurrence type — no. (%)</b></td> </tr> <tr> <td>Locoregional</td> <td>2 (0.5)</td> <td>2 (0.9)</td> </tr> <tr> <td>Local</td> <td>6 (1.4)</td> <td>3 (1.4)</td> </tr> <tr> <td>Regional</td> <td>3 (0.7)</td> <td>1 (0.5)</td> </tr> <tr> <td>Distant</td> <td>294 (66.2)</td> <td>145 (65.3)</td> </tr> <tr> <td>Newly diagnosed</td> <td>139 (31.3)</td> <td>71 (32.0)</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>Disease-free interval — no. (%)¶</b></td> </tr> <tr> <td>Newly metastatic disease</td> <td>167 (37.6)</td> <td>81 (36.5)</td> </tr> <tr> <td>≤12 mo</td> <td>99 (22.3)</td> <td>48 (21.6)</td> </tr> </tbody> </table>	Characteristic	Palbociclib–Letrozole (N = 444)	Placebo–Letrozole (N = 222)	<b>Age</b>			Median (range) — yr	62 (30–89)	61 (28–88)	<65 yr — no. (%)	263 (59.2)	141 (63.5)	≥65 yr — no. (%)	181 (40.8)	81 (36.5)	<b>Race — no. (%)†</b>			White	344 (77.5)	172 (77.5)	Asian	65 (14.6)	30 (13.5)	Black	8 (1.8)	3 (1.4)	Other	27 (6.1)	17 (7.7)	<b>ECOG performance status — no. (%)‡</b>			0	257 (57.9)	102 (45.9)	1	178 (40.1)	117 (52.7)	2	9 (2.0)	3 (1.4)	<b>Disease stage at initial diagnosis — no. (%)</b>			I	51 (11.5)	30 (13.5)	II	137 (30.9)	68 (30.6)	III	72 (16.2)	39 (17.6)	IV	138 (31.1)	72 (32.4)	Unknown	36 (8.1)	12 (5.4)	Other or data missing§	10 (2.3)	1 (0.5)	<b>Recurrence type — no. (%)</b>			Locoregional	2 (0.5)	2 (0.9)	Local	6 (1.4)	3 (1.4)	Regional	3 (0.7)	1 (0.5)	Distant	294 (66.2)	145 (65.3)	Newly diagnosed	139 (31.3)	71 (32.0)	<b>Disease-free interval — no. (%)¶</b>			Newly metastatic disease	167 (37.6)	81 (36.5)	≤12 mo	99 (22.3)	48 (21.6)
Characteristic	Palbociclib–Letrozole (N = 444)	Placebo–Letrozole (N = 222)																																																																																									
<b>Age</b>																																																																																											
Median (range) — yr	62 (30–89)	61 (28–88)																																																																																									
<65 yr — no. (%)	263 (59.2)	141 (63.5)																																																																																									
≥65 yr — no. (%)	181 (40.8)	81 (36.5)																																																																																									
<b>Race — no. (%)†</b>																																																																																											
White	344 (77.5)	172 (77.5)																																																																																									
Asian	65 (14.6)	30 (13.5)																																																																																									
Black	8 (1.8)	3 (1.4)																																																																																									
Other	27 (6.1)	17 (7.7)																																																																																									
<b>ECOG performance status — no. (%)‡</b>																																																																																											
0	257 (57.9)	102 (45.9)																																																																																									
1	178 (40.1)	117 (52.7)																																																																																									
2	9 (2.0)	3 (1.4)																																																																																									
<b>Disease stage at initial diagnosis — no. (%)</b>																																																																																											
I	51 (11.5)	30 (13.5)																																																																																									
II	137 (30.9)	68 (30.6)																																																																																									
III	72 (16.2)	39 (17.6)																																																																																									
IV	138 (31.1)	72 (32.4)																																																																																									
Unknown	36 (8.1)	12 (5.4)																																																																																									
Other or data missing§	10 (2.3)	1 (0.5)																																																																																									
<b>Recurrence type — no. (%)</b>																																																																																											
Locoregional	2 (0.5)	2 (0.9)																																																																																									
Local	6 (1.4)	3 (1.4)																																																																																									
Regional	3 (0.7)	1 (0.5)																																																																																									
Distant	294 (66.2)	145 (65.3)																																																																																									
Newly diagnosed	139 (31.3)	71 (32.0)																																																																																									
<b>Disease-free interval — no. (%)¶</b>																																																																																											
Newly metastatic disease	167 (37.6)	81 (36.5)																																																																																									
≤12 mo	99 (22.3)	48 (21.6)																																																																																									

	>12 mo	178 (40.1)	93 (41.9)
	<b>Disease site — no. (%)</b>		
	Visceral	214 (48.2)	110 (49.5)
	Nonvisceral	230 (51.8)	112 (50.5)
	Bone only	103 (23.2)	48 (21.6)
	<b>No. of disease sites — no. (%)</b>		
	1	138 (31.1)	66 (29.7)
	2	117 (26.4)	52 (23.4)
	3	112 (25.2)	61 (27.5)
	≥4	77 (17.3)	43 (19.4)
	<b>Prior adjuvant or neoadjuvant therapies — no. (%)</b>		
	<b>Chemotherapy</b>	213 (48.0)	109 (49.1)
	Neoadjuvant	54 (12.2)	32 (14.4)
	Adjuvant	180 (40.5)	89 (40.1)
	<b>Adjuvant hormonal therapy  </b>	249 (56.1)	126 (56.8)
	Tamoxifen	209 (47.1)	98 (44.1)
	Anastrozole	56 (12.6)	29 (13.1)
	Letrozole	36 (8.1)	16 (7.2)
	Exemestane	30 (6.8)	13 (5.9)
	Goserelin	5 (1.1)	6 (2.7)
	Toremifene	7 (1.6)	1 (0.5)
	Other	3 (0.7)	4 (1.8)
	<p>* There were no significant differences in baseline characteristics between the two treatment groups except for Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (P=0.004). Some percentages do not sum to 100 because of rounding; † Race was self-reported; ‡ ECOG performance status is measured on a 5-point scale, with 0 indicating no symptoms and higher numbers indicating increasing disability; § “Other” was an option for the site to select on the clinical report form if none of the other available options were applicable; ¶ “data missing” means that the site did not complete that field because the information was not available; ¶ Disease-free interval was defined as the time from adjuvant or neoadjuvant therapy to recurrence. Newly metastatic disease (referred to as “de novo metastatic” in the protocol) applies to patients who had not received any prior systemic therapy, for whom a determination of disease-free interval was not possible;    Patients who received anastrozole or letrozole as a component of their adjuvant or neoadjuvant therapy were excluded from the study if they had disease progression while receiving the therapy or within 12 months after completing the therapy. (5)</p>		
Primary and secondary endpoints	<p>The primary end point was PFS, as assessed by the investigators (ITT population), defined as the time from randomization to radiologically confirmed disease progression, according to RECIST, version 1.1, or death during the study.</p> <p>Secondary end points included OS, objective response rate (ORR, defined as a confirmed complete response, CR or partial response, PR), the duration of response (DOR), the clinical benefit response (CBR, defined as a confirmed CR, a PR, or stable disease, SD for ≥24 weeks), PROs, pharmacokinetic effects, safety, and tissue biomarker assessments. PROs were assessed by health-related QoL scores on the EuroQol Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire (EQ-5D-3L) and the Functional Assessment of Cancer Therapy–Breast (FACT-B) and –General (FACT-G).</p>		
Method of analysis	<p>The primary endpoint (PFS) was assessed with the use of a prespecified log-rank test stratified according to the presence or absence of visceral disease. The Kaplan–Meier method was used to obtain estimates of median progression-free survival, with corresponding two-sided 95% confidence intervals. Cox proportional-hazards models were used to calculate Hazard ratios (HRs). A blinded, independent central review of PFS was performed for all patients as a supportive analysis. Fisher’s exact test was used to compare rates of ORR and CBR between the study groups.</p>		
Subgroup analyses	<p>A series of pre specified subgroup PFS analyses was performed based on prognostic factors and baseline characteristics to investigate the internal consistency of treatment</p>		

effect.
---------

## 5 Clinical question

### 5.1 Clinical question

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

#### 5.1.1 Presentation of relevant studies

Of the three identified trials, two were randomized double-blinded, placebo-controlled phase 3 trials (MONALEESA-2 and PALOMA-2) and one was a randomized, open-label phase 2 trial (PALOMA-1). All three trials evaluated the use of the combination of a CDK4/6-inhibitor in combination with letrozole compared to placebo plus letrozole (MONALEESA-2 and PALOMA-2) or letrozole alone (PALOMA-1). The trials were all conducted at several sites and across different countries. The trials all had investigator assessed PFS as the primary end point and similar secondary end points (OS, overall/objective response rates, and CBR). Primary endpoint, PFS, was measured using RECIST 1.0 for PALOMA-1 and RECIST 1.1 for MONALEESA-2 and PALOMA-2.

The study design, details and baseline patient characteristics for the MONALEESA-2 trial are presented above in Table A2a. Corresponding information for PALOMA-1 and PALOMA-2 are presented in Table A2b and Table **Fejl! Henvisningskilde ikke fundet.**A2c, respectively. Results and discussion of all three studies are presented in the following sections. An overview of the endpoints as defined in the protocol from Medicinrådet is presented in Table A3a (MONALEESA-2), Table A3b (PALOMA-1), and Table A3c (PALOMA-2), respectively.

##### 5.1.1.1. Presentation of KISQALI® (ribociclib) Pivotal trial – MONALEESA-2

MONALEESA-2 was the registration trial for Kisqali® (ribociclib) in the first-line treatment of postmenopausal women with HER2-negative and HR-positive breast cancer. Here, we first summarize the results from the initial data-cut off of Jan 29, 2016, which have recently been published (3), and then discuss the updated results from a more recent data-cut off (Jan 2, 2017) (2). In addition, we also discuss updated safety results from a data cut-off from June 22, 2016. This update is included in the ribociclib European Public Assessment Report (EPAR) (1).

##### 5.1.1.1.1 Patients characteristics

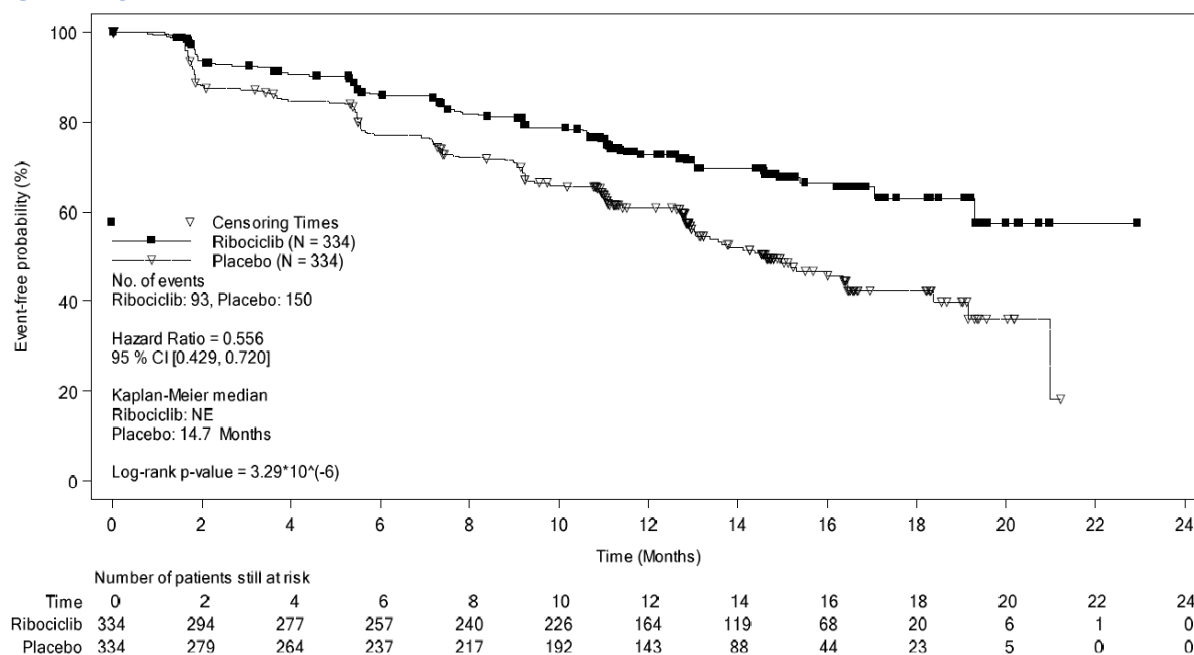
From January 24, 2014, to March 24, 2015, a total of 668 patients underwent randomization, with 334 assigned to receive ribociclib plus letrozole and 334 assigned to receive placebo plus letrozole. The median age was 62 years; all the patients had HR-positive disease, and all but 1 patient in each group had HER2-negative disease. A total of 227 patients (34.0%) had newly diagnosed advanced or metastatic disease (34.1% in the ribociclib group and 33.8% in the placebo group). The disease-free interval at baseline was more than 24 months in 397 patients (59.4%). Visceral disease (including liver, lung, and other visceral metastases) was present in 393 patients (58.8%), and 147 (22.0%) had bone-only disease. A detailed

presentation of patient characteristics can be found in **Fejl! Henvisningskilde ikke fundet.** (included in Table A2a).

### 5.1.1.2 Results - Efficacy at FIR: Progression free survival

The interim analysis was triggered after at least 211 patients had disease progression or died. Because of a delay in reporting from local trial centers, at the time of the data cut-off (Jan 29, 2016), 243 patients had experienced disease progression or died and were included in the interim analysis. At this interim analysis, the trial met its primary end point: the median duration of PFS was not reached in the ribociclib group (95% confidence interval [CI], 19.3 to not reached) versus 14.7 months (95% CI, 13.0 to 16.5) in the placebo group (HR, 0.56; 95% CI, 0.43 to 0.72;  $p = 3.29 \times 10^{-6}$  for superiority) (see Figure 1).

**FIGURE 1: PROGRESSION FREE SURVIVAL AT 15.3 MONTHS OF MEDIAN FOLLOW-UP BASED ON LOCAL ASSESSMENT IN MONALEESA-2**



Source: Ribociclib EPAR (1)

The rate of locally assessed PFS was significantly higher in the ribociclib group than in the placebo group. After 12 months, the PFS rate was 72.8% (95%, 67.3 to 77.6) in the ribociclib group and 60.9% (95% CI, 55.1 to 66.2) in the placebo group; after 18 months, the PFS rate was 63.0% (95% CI, 54.6 to 70.3) and 42.2% (95% CI, 34.8 to 49.5), respectively. The blinded central analysis of PFS by an independent review committee supported the results of the primary efficacy analysis, with a HR of 0.59 (95% CI, 0.41 to 0.85;  $p = 0.002$ ). The PFS benefit in the ribociclib group (as assessed by investigators) was observed across all predefined subgroups (see Table 7).

**TABLE 7: RESULTS FOR PRE-SPECIFIED SUBGROUPS IN MONALEESA-2 – AT FIR (DATA CUT-OFF JAN 29, 2016)**

	No. of Patients	Hazard Ratio (95% CI)
<b>All patients</b>	668	0.56 (0.43–0.72)
<b>Age</b>		
<65 yr	373	0.52 (0.38–0.72)
65 yr	295	0.61 (0.39–0.94)
<b>Race</b>		
Asian	51	0.39 (0.17–0.91)
Non-Asian	568	0.61 (0.46–0.80)

<b>ECOG performance status</b>		
0	407	0.59 (0.42–0.82)
1	261	0.53 (0.35–0.80)
<b>Hormone-receptor status</b>		
ER- and PR-positive	546	0.62 (0.46–0.82)
Other	122	0.36 (0.20–0.65)
<b>Presence of liver or lung metastases</b>		
No	295	0.55 (0.36–0.83)
Yes	373	0.57 (0.41–0.79)
<b>Bone-only disease</b>		
No	521	0.54 (0.41–0.72)
Yes	147	0.69 (0.38–1.25)
<b>Newly diagnosed disease</b>		
No	441	0.60 (0.45–0.81)
Yes	227	0.45 (0.27–0.75)
<b>Previous endocrine therapy</b>		
NSAIs and others	53	0.45 (0.19–1.04)
Tamoxifen or exemestane	293	0.57 (0.39–0.83)
None	322	0.57 (0.38–0.85)
<b>Previous chemotherapy</b>		
No	377	0.55 (0.37–0.81)
Yes	291	0.55 (0.38–0.78)

The PFS benefit in the ribociclib group (as assessed by investigators) was observed across all predefined subgroups (overall HR, 0.56; 95% CI, 0.43 to 0.72;  $P < 3.29 \times 10^{-6}$  for superiority) (dashed line). Among the patients who had received previous endocrine therapy, those taking nonsteroidal aromatase inhibitors (NSAIs) or other therapies not listed here had not received tamoxifen. Previous endocrine therapy and chemotherapy include neoadjuvant and adjuvant treatment. The size of the data points is proportional to the number of patients included in the subgroup analysis. Source: Hortobagyi and colleagues (3)

#### 5.1.1.3 Efficacy at FIR - Response

The ORRs were 40.7% in the ribociclib group and 27.5% in the placebo group in the ITT population and 52.7% and 37.1%, respectively, among patients with measurable disease ( $p < 0.001$  for both comparisons). The clinical benefit rates were 79.6% in the ribociclib group and 72.8% in the placebo group in the ITT population and 80.1% and 71.8%, respectively, among patients with measurable disease ( $p = 0.02$  for both comparisons).

#### 5.1.1.4 OS at FIR

OS results were not mature at the time of the first interim analysis, with 43 deaths (23 in the ribociclib group and 20 in the placebo group) at the time of the January 2016 data cut-off.

#### 5.1.1.5 Safety at FIR

In the safety population (334 patients in the ribociclib group and 330 in the placebo group), adverse events (AEs) of any grade that occurred in at least 35% of the patients in either group were neutropenia (74.3% in the ribociclib group and 5.2% in the placebo group), nausea (51.5% and 28.5%, respectively), infections (50.3% and 42.4%), fatigue (36.5% and 30.0%), and diarrhea (35.0% and 22.1%). For a detailed list of AEs, please see Table 8 below.

**TABLE 8: ADVERSE EVENTS IN MONALEESA-2**

Adverse event*	Ribociclib group (N=334)			Placebo group (N=330)†		
	Any grade	Grade 3	Grade 4	Any grade	Grade 3	Grade 4
Any adverse event	329 (98.5)	221 (66.2)	50 (15.0)	320 (97.0)	105 (31.8)	3 (0.9)
Neutropenia‡	248 (74.3)	166 (49.7)	32 (9.6)	17 (5.2)	3 (0.9)	0
Nausea	172 (51.5)	8 (2.4)	0	94 (28.5)	2 (0.6)	0
Infections	168 (50.3)	12 (3.6)	2 (0.6)	140 (42.4)	7 (2.1)	1 (0.3)
Fatigue	122 (36.5)	7 (2.1)	1 (0.3)	99 (30.0)	3 (0.9)	0

Diarrhea	117 (35.0)	4 (1.2)	0	73 (22.1)	3 (0.9)	0
Alopecia	111 (33.2)	NA	NA	51 (15.5)	NA	NA
Leukopenia	110 (32.9)	66 (19.8)	4 (1.2)	13 (3.9)	2 (0.6)	0
Vomiting	98 (29.3)	12 (3.6)	0	51 (15.5)	3 (0.9)	0
Arthralgia	91 (27.2)	2 (0.6)	1 (0.3)	95 (28.8)	3 (0.9)	0
Constipation	83 (24.9)	4 (1.2)	0	63 (19.1)	0	0
Headache	74 (22.2)	1 (0.3)	0	63 (19.1)	1 (0.3)	0
Hot flush	70 (21.0)	1 (0.3)	0	78 (23.6)	0	0
Back pain	66 (19.8)	7 (2.1)	0	58 (17.6)	1(0.3)	0
Cough	65 (19.5)	0	NA	59 (17.9)	0	NA
Anemia <sup>‡</sup>	62 (18.6)	3 (0.9)	1 (0.3)	15 (4.5)	4 (1.2)	0
Decrease appetite	62 (18.6)	5 (1.5)	0	50 (15.2)	1 (0.3)	0
Rash	57 (17.1)	2 (0.6)	0	26 (7.9)	0	0
Increased alanine amino-transferase	52 (15.6)	25 (7.5)	6 (1.8)	13 (3.9)	4 (1.2)	0
Increased aspartate amino-transferase	50 (15.0)	16 (4.8)	3 (0.9)	12 (3.6)	4 (1.2)	0

\*Listed are events that were reported in at least 15% of the patients in any group. One event of interest (hypertension) fell below the reporting threshold listed here. NA denotes not applicable, since grade 4 cough and grade 3 and 4 alopecia are not included in the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.03. † Four patients who were randomly assigned to the placebo group did not receive either placebo or letrozole. ‡ Neutropenia includes a decreased neutrophil count and granulocytopenia.

‡ This category includes both anemia and a decreased hemoglobin level. Source: Hortobagyi and colleagues (3)

The most common grade 3 or 4 AEs ( $\geq 5\%$  of the patients in either group) were neutropenia (59.3% in the ribociclib group and 0.9% in the placebo group) and leukopenia (21.0% and 0.6%, respectively). Febrile neutropenia occurred in 5 patients (1.5%) in the ribociclib group and in none in the placebo group. Four patients (1.2%) in the ribociclib group were confirmed as having met the biochemical definition of Hy's law (concomitant increases in aminotransferase and bilirubin levels in the absence of cholestasis). Three of the four cases in the ribociclib group were suspected by the investigator to be related to the study treatment. None of these cases resulted in death, and aminotransferase and bilirubin levels returned to normal in all four patients after the discontinuation of ribociclib. An increase of more than 60 msec from baseline in the QTcF interval occurred in 9 patients (2.7%) in the ribociclib group and in no patients in the placebo group. In the ribociclib group, 11 patients (3.3%) had at least one average QTcF interval of more than 480 msec after baseline, including 1 patient who presented with cardiac abnormalities at baseline and who had an increase of more than 60 msec from baseline. Of these patients, most were able to continue treatment at the 600-mg dose of ribociclib without interruption. One patient (0.3%) in the placebo group had an average post-baseline QTcF interval of more than 480 msec.

Serious adverse events (SAEs) occurred in 71 patients (21.3%) in the ribociclib group and in 39 (11.8%) in the placebo group. Of these events, 25 (7.5%) in the ribociclib group and 5 (1.5%) in the placebo group were deemed to be related to the study regimen.

#### 5.1.1.6 Updated efficacy results from MONALEESA-2 (Data cut-off Jan 2, 2017) (1, 2)

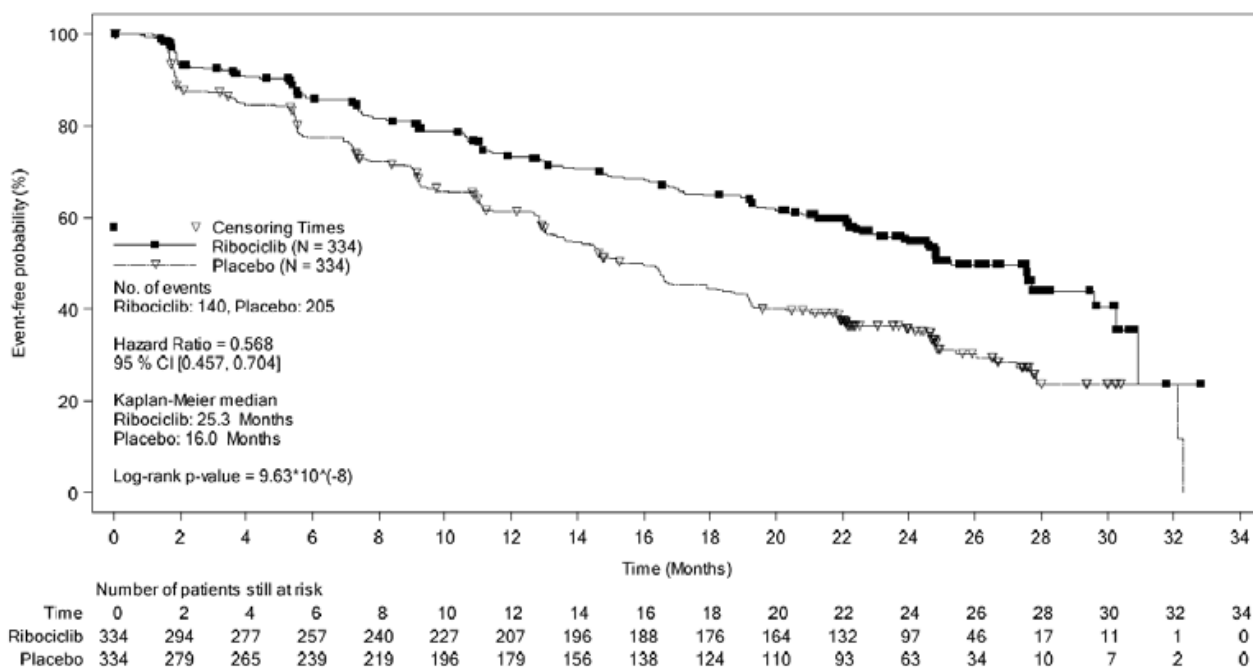
The following results from the data-cut of January 2017 are included in the Summary of Product Characteristics (SPC) and EPAR of Kisqali® (ribociclib) (2); (1). The second interim analysis for OS was planned after approximately 100 deaths had been documented. The cut-off date for this analysis was 02-Jan-2017. As part of this OS interim analysis, an updated analysis of locally assessed PFS was also performed. The OS analysis is based on 116 deaths (approximately 29% of the total 400 events), as compared to 43 deaths at the first interim analysis. The PFS analysis is based on 345 local PFS events as compared to 243 local PFS events at the first interim analysis. The median duration of follow-up for this cut-off (difference between median randomization date and the cut-off date 02-Jan-2017) was 26.4 months. This constitutes of approximately 11 months of additional follow-up from the first interim analysis

presented above. There were 219 (32.8%) patients continuing study treatment at the time of data cut-off: 131 (39.2%) patients in the ribociclib arm and 88 (26.3%) patients in the placebo arm. Treatment discontinuations were reported for 60.8% of the patients in the ribociclib arm and 73.7% in the placebo arm. The most frequently reported reason for discontinuation was disease progression (39.8% in ribociclib arm and 60.8% in placebo arm).

#### 5.1.1.6.1 Second PFS analysis (Data cut-off Jan 2, 2017)

The effect size on PFS based on investigator assessment was a HR of 0.568 with 95% CI (0.457, 0.704). One-sided stratified log-rank test p-value was  $9.63 \times 10^{-8}$ . The median PFS duration (95% CI) was 25.3 months (23.0, 30.3) in the ribociclib arm and 16.0 months (13.4, 18.2) in the placebo arm. As a reference the p-value and HR (95% CI) are similar to those observed at the first interim analysis. At the time of the first interim analysis, the median PFS (95% CI) was 14.7 months (13.0, 16.5) in the placebo arm and was not estimable in the ribociclib (95% CI 19.3 – NE). The updated PFS is presented in Figure 22.

**FIGURE 2: PLOT OF KAPLAN-MEIER ESTIMATE OF PFS AT 26.4 MONTHS OF MEDIAN FOLLOW-UP BASED ON LOCAL ASSESSMENT IN MONALEESA-2**



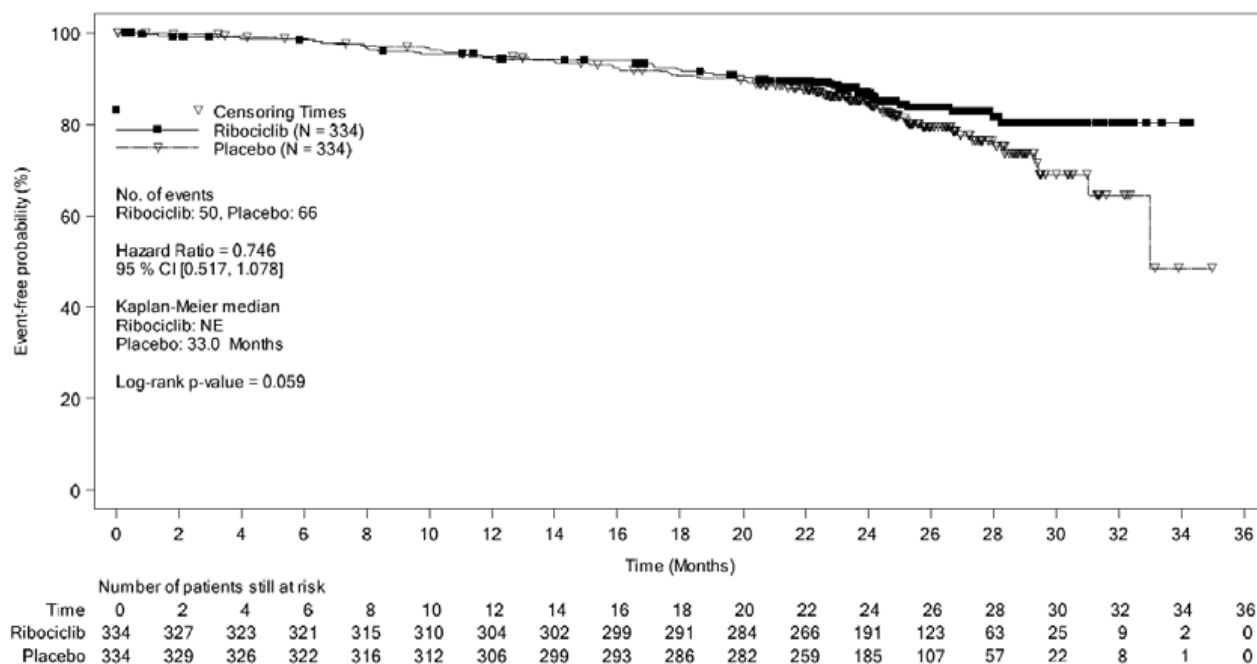
Source: KISQALI SPC and EPAR (2); (1)

#### 5.1.1.6.2 Second overall survival interim analysis (Data cut-off Jan 2, 2017)

The second OS interim analysis is based on 116 deaths (29% of the total 400 events). The estimated HR (and the associated 95% CI) was 0.746 (0.517, 1.078), i.e., an estimated 25.4% risk reduction in the ribociclib arm compared to the placebo arm. The median OS duration (95% CI) was not reached for the ribociclib arm and the median OS duration (95% CI) was 33.0 months (33.0, NE) for the placebo arm. Note that OS data remain immature and the median OS for the placebo arm should be interpreted with caution, as it was primarily driven by a single death. The Kaplan-Meier estimate for OS at the second data-cut is presented in Figure .



**FIGURE 3: PLOT OF KAPLAN-MEIER ESTIMATE OF OS AT 26.4 MONTHS OF MEDIAN FOLLOW-UP OF MONALEESA-2**



Source: EPAR (1)

The OS curves for ribociclib and placebo appear to separate at approximately 16 months, the median PFS for placebo, i.e. when 50% of patients have progressed on treatment with letrozole and placebo. This is an indication that the effect ribociclib has on PFS may transfer to a gain in OS.

*5.1.1..6.3 Additional clinical efficacy and QoL analyses*

A series of pre specified subgroup PFS analyses was performed based on prognostic factors and baseline characteristics to investigate the internal consistency of treatment effect. A reduction in the risk of disease progression or death in favour of the ribociclib plus letrozole arm was observed in all individual patient subgroups of age, race, prior adjuvant or neo adjuvant chemotherapy or hormonal therapies, liver and/or lung involvement and bone only metastatic disease. This was evident for patients with liver and/or lung metastases (HR of 0.561 [95% CI: 0.424, 0.743], median progression free survival [mPFS] 24.8 months for ribociclib plus letrozole versus 13.4 months for letrozole alone), or without liver and/or lung metastases (HR of 0.597 [95% CI: 0.426, 0.837], mPFS 27.6 months versus 18.2 months) (1, 2)).

In the updated analysis, the differential rate (ORR and CBR) between arms was consistent with a PFS gain.

**Patient reported outcomes**

Mean (standard deviation (SD)) Baseline global health status/QoL scores from the EORTC QLQ-C30 were well balanced between treatment arms (64.5 [20.25] and 64 [21.07]) in the ribociclib plus letrozole arm and in the placebo plus letrozole arm, respectively). Global health status/QoL scores were generally similar between the two treatment arms throughout the study; there was a slight improvement (i.e. increased) in scores for patients in both the treatment arms and the improvement was sustained over the study treatment period.

The results from EORTC QLQ-C30 assessments revealed no significant effect of treatment, time or treatment by time interactions. The estimated mean difference in the changes in global health status/QoL scale score between the two treatment arms was -1.50 with 95% CI: (-4.0, 1.0).

Time to definitive 10% deterioration of the global health status/QoL scale (EORTC QLQ - C30) score was similar between the two treatment arms, with an HR of 0.890 (95% CI: 0.670, 1.182) slightly favouring the ribociclib plus letrozole arm.

There was no difference in the analysis of time to definitive deterioration by ECOG performance status. Results of the SAP-specified QoL analyses of change from baseline and time to definitive 10% deterioration in the global health status score indicated a slight benefit for letrozole control arm during treatment, whereas deterioration was somewhat faster in this arm, likely reflecting disease progression. Overall, the global health status/QoL data showed no relevant difference between the ribociclib plus letrozole arm and the placebo plus letrozole arm (see SPC section 5.1) (1, 2).

#### 5.1.1..6.4 Safety – updated data from safety data cut-off (22 Jun, 2016) (1)

As of this new data cut-off date for safety data (data cut-off 22 Jun, 2016) with an additional 5 months of follow up, the median duration of exposure in the ribociclib plus letrozole arm exceeded ~ 17 months, with 137 patients (41 %) exposed to combination therapy with ribociclib for ≥ 18 months. The median duration of exposure to ribociclib and letrozole increased from 12 and 13 months, respectively, in the first interim analysis to 16 and ~ 17 months in this updated analysis. Disease progression remains the primary reason for treatment discontinuation from both treatment arms (33 % in the the ribociclib plus letrozole arm as compared to 53 % in the control arm).

An overview of AEs of special interest and the respective frequencies indicate a similar safety profile with no new safety concerns in the updated analysis, as presented in Table 9 (1). Aside from neutropenia, most AEs were Grade 1 or 2 in severity.

**TABLE 9. ADVERSE EVENTS OF SPECIAL INTEREST (SAFETY SET), USING JAN 2016 AND JUN 2016 SAFETY DATA (1)**

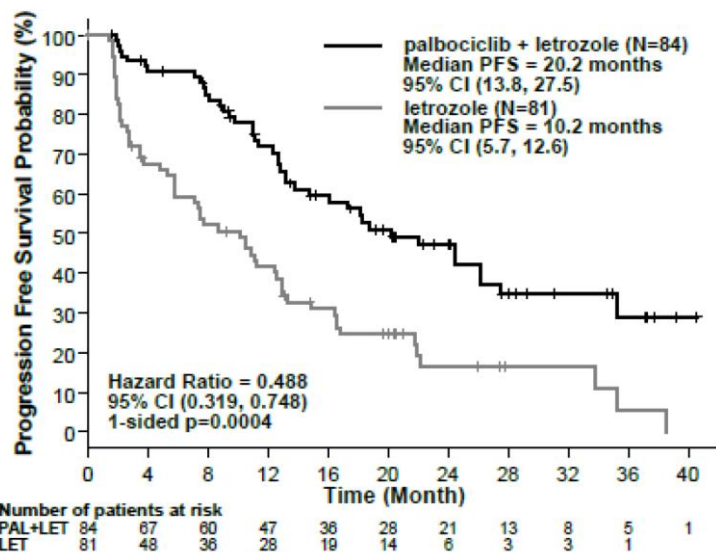
AESI category	Original submission: 29-Jan-2016 data cut-off						Updated analysis: 22-Jun-2016 data cut-off					
	Ribociclib plus letrozole N=334			Placebo plus letrozole N=330			Ribociclib plus letrozole N=334			Placebo plus letrozole N=330		
	All grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	All grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	All grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	All grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
<b>Hematologic-related AESIs</b>												
Neutropenia	249 (74.6)	166 (49.7)	33 (9.9)	17 (5.2)	3 (0.9)	0	254 (76.0)	172 (51.5)	33 (9.9)	18 (5.5)	3 (0.9)	0
Anemia	63 (18.9)	3 (0.9)	1 (0.3)	15 (4.5)	4 (1.2)	0	64 (19.2)	4 (1.2)	1 (0.3)	18 (5.5)	4 (1.2)	0
Leukopenia	55 (16.5)	27 (8.1)	5 (1.5)	12 (3.6)	2 (0.6)	0	55 (16.5)	27 (8.1)	5 (1.5)	13 (3.9)	2 (0.6)	0
Thrombocytopenia	30 (9.0)	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0	0	30 (9.0)	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0	0
<b>Non-hematologic-related AESIs</b>												
Nausea, emesis	188 (56.3)	16 (4.8)	0	108 (32.7)	3 (0.9)	0	197 (59.0)	16 (4.8)	0	112 (33.9)	3 (0.9)	0
Infections	168 (50.3)	12 (3.6)	2 (0.6)	140 (42.4)	7 (2.1)	1 (0.3)	180 (53.9)	17 (5.1)	3 (0.9)	150 (45.5)	8 (2.4)	1 (0.3)
Diarrhea	117 (35.0)	4 (1.2)	0	74 (22.4)	3 (0.9)	0	122 (36.5)	6 (1.8)	0	80 (24.2)	3 (0.9)	0
Hepatobiliary toxicity	80 (24.0)	31 (9.3)	7 (2.1)	45 (13.6)	12 (3.6)	0	84 (25.1)	33 (9.9)	7 (2.1)	48 (14.5)	13 (3.9)	0
Renal impairment	28 (8.4)	3 (0.9)	0	7 (2.1)	3 (0.9)	0	31 (9.3)	3 (0.9)	0	8 (2.4)	3 (0.9)	0
QTc interval prolongation	25 (7.5)	7 (2.1)	1 (0.3)	8 (2.4)	2 (0.6)	0	25 (7.5)	8 (2.4)	1 (0.3)	11 (3.3)	6 (1.8)	0
Pulmonary embolism	9 (2.7)	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.9)	1 (0.3)	0	10 (3.0)	2 (0.6)	2 (0.6)	3 (0.9)	1 (0.3)	0
Reproductive toxicity	2 (0.6)	0	0	4 (1.2)	0	0	2 (0.6)	0	0	5 (1.5)	0	0

Source: EPAR (9)

#### 5.1.1.2. Presentation of PALOMA-1 trial

In the open-label phase 2-trial PALOMA-1 a total of 165 women were randomized to palbociclib plus letrozole or letrozole alone (4). An analysis of two cohorts were planned, in cohort 1, patients were enrolled on the basis of their ER-positive and HER2-negative biomarker status alone, whereas in cohort 2 they were also required to have cancers with amplification of cyclin D1 (CCND1), loss of p16 (also known as INK4A or CDKN2A), or both. The protocol was later amended and cohort 1 and cohort 2 were jointly compared to letrozole alone. The primary endpoint in PALOMA-1 was investigator assessed PFS using RECIST 1.0. The PFS Kaplan-Meier estimate for PALOMA-1 is presented in Figure .

FIGURE 4: KAPLAN-MEIER ESTIMATE OF THE PRIMARY ENDPOINT, PFS IN PALOMA-1



Source: EPAR (9)

In Table 10 below, prespecified subgroup analyses of PFS are summarized – demonstrating a PFS benefit among all subgroups treated with palbociclib (4).

TABLE 10: PRESPECIFIED SUBGROUP ANALYSIS (PALOMA-1)

	Palbociclib plus Letrozole		Letrozole		Hazard ratio (95% CI)	Interaction p-value*
	Patients	Events	Patients	Events		
<b>All patients (intention-to-treat population)</b>	84	41	81	59	0.488 (0.319–0.748)	
<b>Cohort</b>						
1	34	15	32	25	0.299 (0.156–0.572)	0.14
2	50	26	49	34	0.508 (0.303–0.853)	
<b>Age group (years)</b>						
<65 years	47	24	42	35	0.315 (0.184–0.539)	0.34
≥65 years	37	17	39	24	0.505 (0.269–0.948)	
<b>Baseline ECOG performance status</b>						
0	46	21	45	31	0.434 (0.246–0.766)	0.78
1	38	20	36	28	0.398 (0.220–0.721)	
<b>Disease site</b>						
Visceral	37	21	43	34	0.547 (0.317–0.944)	0.44
Bone Only	17	5	12	7	0.294 (0.092–0.945)	
Other	30	15	26	18	0.402 (0.200–0.808)	
<b>Previous chemotherapy</b>						
Yes	34	17	37	24	0.479 (0.255–0.898)	0.75
No	50	24	44	35	0.397 (0.234–0.671)	
<b>Previous antihormonal therapy</b>						
Yes	27	12	28	19	0.460 (0.222–0.956)	0.88
No	57	29	53	40	0.397 (0.244–0.646)	
<b>Previous systemic therapy</b>						
Yes	40	20	44	28	0.539 (0.302–0.962)	0.36
No	44	21	37	31	0.341 (0.194–0.599)	
<b>Time from end of adjuvant treatment to disease recurrence</b>						
≤12 months (including de-novo	59	31	51	39	0.418 (0.259–0.674)	0.95 (vs <12

presentation)						months)
>12 months	25	10	30	20	0.399 (0.185–0.858)	
≤12 months (excluding de-novo presentation)	15	7	14	5	0.765 (0.232–2.523)	0.34 (vs <12 months)

ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group. \*Two-sided p value. HR and 95 % CI are derived from a Cox proportional hazards regression model.

OS data was not mature at the time for cut-off with few events (30 events in the palbociclib group and 31 events in the letrozole group). Here, median OS was 37.5 months (95% CI 28.4–NE; 30 events) in the palbociclib plus letrozole group and 33.3 months (26.4–NE; 31 events) in the letrozole alone group (HR 0.813, 95% CI 0.492–1.345; two-sided p=0.42). At 24 months of treatment, 47 and 37 patients were still alive in the palbociclib group and letrozole group, respectively.

The most common AEs for palbociclib and letrozole in PALOMA-1 were neutropenia, leukopenia, and fatigue. No cases of neutropenic fever were reported. Other AEs that were increased in the palbociclib plus letrozole group included anaemia, nausea, arthralgia, and alopecia. A detailed summary of AEs in PALOMA-1 is presented in Table 11.

**TABLE 11: ADVERSE EVENTS PALOMA-1†**

Adverse event	Palbociclib plus letrozole (n=83)			Letrozole (n=77)		
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4
Any	19 (23%)	49 (59%)	14 (17%)	49 (64%)	16 (21%)	0
Neutropenia	17 (20%)	40 (48%)	5 (6%)	3 (4%)	1 (1%)	0
Leukopenia	20 (24%)	16 (19%)	0	2 (3%)	0	0
Fatigue	30 (36%)	2 (2%)	2 (2%)	17 (22%)	1 (1%)	0
Anemia	24 (29%)	4 (5%)	1 (1%)	4 (5%)	1 (1%)	0
Nausea	19 (23%)	2 (2%)	0	9 (12%)	1 (1%)	0
Arthralgia	18 (22%)	1 (1%)	0	10 (13%)	2 (3%)	0
Alopecia	18 (22%)	NA	NA	2 (3%)	NA	NA
Diarrhea	14 (17%)	3 (4%)	0	8 (10%)	0	0
Hot flush	17 (21%)	0	NA	9 (12%)	0	NA
Thrombocytopenia	12 (14%)	2 (2%)	0	1 (1%)	0	0
Decreased appetite	12 (14%)	1 (1%)	0	5 (6%)	0	0
Dyspnea	11 (13%)	2 (2%)	0	5 (6%)	1 (1%)	0
Nasopharyngitis	13 (16%)	0	0	8 (10%)	0	0
Back pain	11 (13%)	0	1 (1%)	11 (14%)	1 (1%)	0
Headache	12 (14%)	0	0	8 (10%)	0	0
Vomiting	12 (14%)	0	0	2 (3%)	1 (1%)	0
Asthenia	9 (11%)	2 (2%)	0	3 (4%)	0	0
Bone pain	8 (10%)	1 (1%)	1 (1%)	3 (4%)	0	0
Constipation	10 (12%)	0	0	7 (9%)	0	0
Cough	10 (12%)	0	0	8 (10%)	0	0
Stomatitis	10 (12%)	0	0	2 (3%)	0	0
Epistaxis	9 (11%)	0	0	1 (1%)	0	0
Influenza	8 (10%)	1 (1%)	0	1 (1%)	0	0
Musculoskeletal pain	8 (10%)	1 (1%)	0	5 (6%)	0	0
Upper respiratory tract infection	8 (10%)	1 (1%)	0	2 (3%)	0	0
Dizziness	8 (10%)	0	0	3 (4%)	0	0
Peripheral neuropathy	8 (10%)	0	0	4 (5%)	0	0
Oropharyngeal pain	8 (10%)	0	0	1 (1%)	0	0
Pain in extremity	8 (10%)	0	0	6 (8%)	0	0

†Most common all-cause adverse events that occurred in at least 10% of patients (safety population).

Source and details: Finn and colleagues (4)

A total of 27 patients (33%) in the palbociclib plus letrozole had dose interruptions due to adverse events, compared to only 3 (4%) in the letrozole only group. Thirty-seven (45%) patients required a delay on the

start of a subsequent treatment cycle because of an AE and 33 (40%) patients had a dose reduction. The mean relative dose intensity (RDI) for palbociclib in the combination group was 94%.

Discontinuation due to AEs were higher in the palbociclib plus letrozole compared to letrozole alone, 11 (13%) and two (2%), respectively. The most common cause of treatment discontinuation was disease progression in both groups.

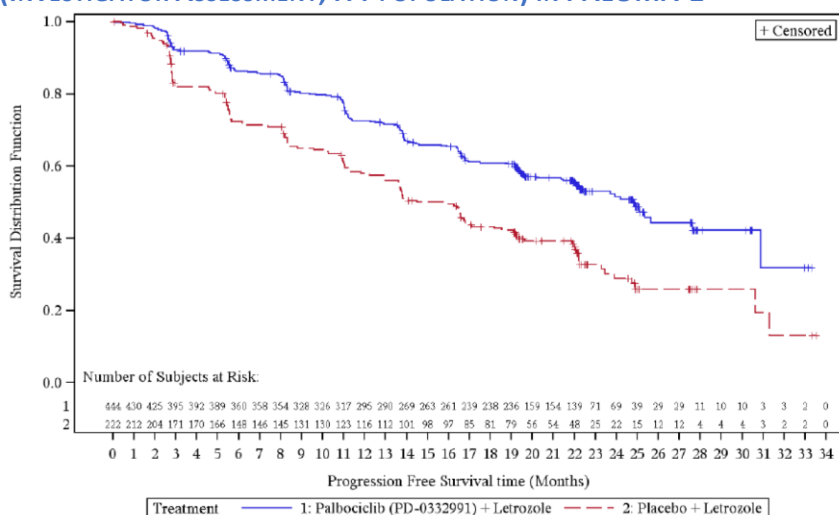
Please note though, that in the EPAR for palbociclib, PALOMA-1 is regarded as a supportive study. (9)

### 5.1.1.3. Presentation of PALOMA-2 trial

PALOMA-2 is a double-blinded randomized clinical trial in which 666 postmenopausal women with ER-positive, HER2-negative breast cancer, with no prior treatment for advanced disease, were randomized in 2:1 ratio to receive either palbociclib and letrozole or placebo plus letrozole.

The Kaplan-Meier estimate of the primary endpoint, investigator reported PFS is presented in Figure and results regarding primary end point and key secondary end points are presented in **Fejl! Henvisningskilde ikke fundet.12**.

**FIGURE 5: KAPLAN-MEIER ESTIMATE OF THE PRIMARY ENDPOINT, PFS (INVESTIGATOR ASSESSMENT, ITT POPULATION) IN PALOMA-2**



Source: Palbociclib EPAR (9)

In Table 12 below, the pre-specified subgroup analysis showed overall consistent results in all pre-specified subgroups, indicating robustness of the PFS results. (9)

**TABLE 12: PRESPECIFIED SUBGROUP ANALYSIS (PALOMA-2; INVESTIGATOR ASSESSMENT, ITT POPULATION) (9)**

	No. of Patients (%)	Hazard Ratio (95% CI)
<b>All randomized patients</b>	666 (100)	0.576 (0.463, 0.718)
<b>Age</b>		
<65 yr	404 (60.7)	0.567 (0.434, 0.740)
≥65 yr	262 (39.3)	0.571 (0.386, 0.843)
<b>Race</b>		
White	516 (77.5)	0.576 (0.450, 0.739)
Asian	95 (14.3)	0.484 (0.269, 0.871)
<b>Site of metastatic disease</b>		

Visceral	328 (49.2)	0.665 (0.496, 0.891)
Non-visceral	338 (50.8)	0.476 (0.341, 0.665)
<b>Prior hormonal therapy</b>		
Yes	380 (57.1)	0.532 (0.403, 0.702)
No	286 (42.9)	0.621 (0.434, 0.888)
<b>Disease free interval</b>		
De Novo Metastases	222 (33.3)	0.729 (0.486, 1.093)
≤ 12 months	133 (20.0)	0.503 (0.322, 0.788)
>12 months	<b>311 (46.7)</b>	0.500 (0.362, 0.691)
<b>Region</b>		
North America	267 (40.1)	0.605 (0.431, 0.849)
Europe	307 (46.1)	0.571 (0.410, 0.796)
Asia/Pacific	92 (13.8)	0.486 (0.270, 0.872)
Japan	46 (6.9)	0.594 (0.263, 1.342)
<b>ECOG performance status</b>		
0	359 (53.9)	0.646 (0.466, 0.896)
1/2	307 (46.1)	0.531 (0.393, 0.718)
<b>Bone-only disease at baseline</b>		
Yes	151 (22.7)	0.363 (0.221, 0.594)
No	515 (77.3)	0.654 (0.512, 0.837)
<b>Measurable disease</b>		
Yes	509 (76.4)	0.663 (0.517, 0.849)
No	157 (23.6)	0.350 (0.215, 0.568)
<b>Prior chemotherapy</b>		
Yes	322 (48.3)	0.533 (0.395, 0.720)
No	344 (51.7)	0.611 (0.443, 0.842)
<b>Most recent therapy</b>		
Aromatase inhibitor	135 (20.3)	0.549 (0.341, 0.883)
Anti-estrogen	229 (34.4)	0.558 (0.390, 0.799)
<b>Number of disease sites</b>		
1	204 (30.6)	0.511 (0.339, 0.770)
2	169 (25.4)	0.679 (0.421, 1.096)
≥3	293 (44.0)	0.587 (0.430, 0.803)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

Data on OS (including 2-year OS) were immature at the time of the analysis presented by Finn and colleagues, and as final OS analysis will be performed at a later date, the study remains blinded.

Recent published analysis of PROs assessments from PALOMA-2, using FACT-B showed maintenance of QoL in both arms, without detriment from the addition of palbociclib (6). Similar to the FACT-B total scores, the general health status scores assessed using the EQ-5D VAS suggest that the addition of palbociclib to letrozole does not have a significant adverse impact on a patient's health status compared with letrozole alone (6).

Similar to PALOMA-1, the most common AEs in the palbociclib and letrozole group in PALOMA-2 were neutropenia, leukopenia, anemia, and fatigue. Febrile neutropenia was rare and only reported in 1.8% of patients in the palbociclib group (0% in the placebo plus letrozole group) (5). A detailed table of AEs in PALOMA-2 is presented in Table 13.

**TABLE 13: ADVERSE EVENTS PALOMA-2 (>10% OF PATIENTS IN EITHER STUDY GROUP; AS-TREATED POPULATION)**

Adverse event	Palbociclib plus letrozole (n=444)			Placebo plus letrozole (n=222)*		
	Any grade	Grade 3	Grade 4†	Any grade	Grade 3	Grade 4
Any	439 (98.8)	276 (62.2)	60 (13.5)	212 (95.5)	49 (22.1)	5 (2.3)
Neutropenia‡	353 (79.5)	249 (56.1)	46 (10.4)	14 (6.3)	2 (0.9)	1 (0.5)
Leukopenia	173 (39.0)	107 (24.1)	3 (0.7)	5 (2.3)	0	0
Fatigue	166 (37.4)	8 (1.8)	0	61 (27.5)	1 (0.5)	0
Nausea	156 (35.1)	1 (0.2)	0	58 (26.1)	4 (1.8)	0
Arthralgia	148 (33.3)	3 (0.7)	0	75 (33.8)	1 (0.5)	0
Alopecia¶	146 (32.9)	0	0	35 (15.8)	0	0
Diarrhea	116 (26.1)	6 (1.4)	0	43 (19.4)	3 (1.4)	0
Cough	111 (25.0)	0	0	42 (18.4)	0	0
Anemia	107 (24.1)	23 (5.2)	1 (0.2)	20 (9.0)	4 (1.8)	0
Back pain	96 (21.6)	6 (1.4)	0	48 (21.6)	0	0
Headache	95 (21.4)	1 (0.2)	0	58 (26.1)	4 (1.8)	0
Hot flush	93 (20.9)	0	0	68 (30.6)	0	0
Constipation	86 (19.4)	2 (0.5)	0	34 (15.3)	1 (0.5)	0
Rash	79 (17.8)	4 (0.9)	0	26 (11.7)	1 (0.5)	0
Asthenia	75 (16.9)	10 (2.3)	0	26 (11.7)	0	0
Thrombocytopenia††	69 (15.5)	6 (1.4)	1 (0.2)	3 (1.4)	0	0
Vomiting	69 (15.5)	2 (0.5)	0	37 (16.7)	3 (1.4)	0
Pain in extremity	68 (15.3)	1 (0.2)	0	39 (17.6)	3 (1.4)	0
Stomatitis	68 (15.3)	1 (0.2)	0	13 (5.9)	0	0
Decreased appetite	66 (14.9)	3 (0.7)	0	20 (9.0)	0	0
Dyspnea	66 (14.9)	5 (1.1)	0	30 (13.5)	3 (1.4)	0
Insomnia	66 (14.9)	0	0	26 (11.7)	0	0
Dizziness	63 (14.2)	2 (0.5)	0	33 (14.9)	0	0
Nasopharyngitis	62 (14.0)	0	0	22 (9.9)	0	0
Upper respiratory tract infection	59 (13.3)	0	0	25 (11.3)	0	0
Dry skin	55 (12.4)	0	0	13 (5.9)	0	0
Pyrexia	55 (12.4)	0	0	19 (8.6)	0	0
Myalgia	53 (11.9)	0	0	20 (9.0)	0	0
Urinary tract infection	53 (11.9)	5 (1.1)	0	17 (7.7)	0	0
Abdominal pain	50 (11.3)	4 (0.9)	0	12 (5.4)	0	0
Peripheral edema	50 (11.3)	0	0	14 (6.3)	0	0
Dysgeusia	45 (10.1)	0	0	11 (5.0)	0	0
Dyspepsia	41 (9.2)	0	0	27 (12.2)	1 (0.5)	0
Anxiety	36 (8.1)	0	0	25 (11.3)	0	0

\*One death secondary to lower respiratory tract infection and pulmonary embolism occurred in the placebo–letrozole group and was believed to be treatment related. †Grade 4 events that were reported in the palbociclib–letrozole group but not shown in the table were increased alanine aminotransferase level, increased blood creatinine level, febrile neutropenia, pulmonary embolism, acute kidney injury, hyperuricemia, acute pancreatitis, pathologic fracture, pericardial effusion, sepsis, increased amylase level, aortic valvostenosis, pulmonary edema, staphylococcal bacteremia, thrombotic cerebral infarction, urosepsis, and increased lipase level; these grade 4 events were reported in one patient each, except for increased lipase level, which was reported in two patients. ‡ Neutropenia was categorized according to the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) preferred terms neutropenia and neutrophil count decreased. Febrile neutropenia was reported in 1.8% of patients in the palbociclib–letrozole group and in no patients in the placebo–letrozole group. ¶ Leukopenia was categorized according to the MedDRA preferred terms leukopenia and white blood cell count decreased. ¶ In the palbociclib–letrozole group, 30.2% of the patients had grade 1 alopecia and 2.7% had grade 2. In the placebo–letrozole group, 14.9% of patients had grade-1 alopecia and 0.9% had grade 2. || Anemia was categorized according to the MedDRA preferred terms anemia, hematocrit decreased, and hemoglobin decreased. \*\*Rash was categorized according to the MedDRA preferred terms dermatitis, dermatitis acneiform, rash, rash erythematous, rash maculopapular, rash papular, rash pruritic, and toxic skin eruption. ††Thrombocytopenia was categorized according to the MedDRA preferred terms platelet count decreased and thrombocytopenia. Source: Finn and colleagues (5)

Discontinuation of any study treatment as a result of AEs occurred in 43 patients (9.7%) in the palbociclib-letrozole group and in 13 patients (5.9%) in the placebo-letrozole group. The most common cause of treatment discontinuation was disease progression in both groups.

### *Comparison of safety profiles for ribociclib vs palbociclib (both in combination with letrozole)*

In MONALEESA-2, the most common AEs (all causality (>30% any grade)) were: neutropenia (74%), nausea (52%), infections (50%), fatigue (37%), diarrhoea (35%), alopecia (33%), and leukopenia (33%). Here, most common severe side effects ( $\geq 20\%$  Grade 3/4) were neutropenia (59%) and leukopenia (21%).

PALOMA-2 displays a similar pattern of the most common AEs (all causality (>30% any grade)): neutropenia (80%), leukopenia (39%), fatigue (37%), nausea (35%), arthralgia (33%), and alopecia (33%). Here, most common severe side effects ( $\geq 20\%$  Grade 3/4) were neutropenia (66%) and leukopenia (25%).

Safety results in PALOMA-1 are consistent with those reported in PALOMA-2.

The combination of ribociclib to letrozole is associated with an increase in toxicity relative to letrozole alone, with the most common ADR being (asymptomatic) myelosuppression (neutropenia). This is however not regarded as a major concern since it is manageable with the measures proposed in the SPC (1, 2). The safety risks observed in the pivotal trial are similar to those that are expected from the class of CDK4/6 inhibitors – where palbociclib also display (asymptomatic) myelosuppression (neutropenia) as the most commonly reported ADR.

Unlike chemotherapy-associated neutropenia, due to mechanistic differences between cytotoxic agents and CDK4/6 inhibitors, CDK4/6 inhibitor-associated neutropenia is rapidly reversible following dose modifications and reductions with a low incidence of neutropenic fever (10). Febrile neutropenia is only reported in 1.8% and 2.1% in MONALEESA-2 (ribociclib group) and PALOMA-2 (palbociclib group), respectively. No significant increase in severe infections have been reported in either study.

Complete Blood Count (CBC) monitoring is recommended for both ribociclib (first 6 cycles) and palbociclib (throughout the whole treatment) – please see Table 14 below for overview of all monitoring recommendations or refer to the SPC for each product (1, 2) (9, 11).

Liver toxicities are reported for both compounds, but only included as a monitoring requirement for ribociclib.

The risk of QTc interval prolongation in ribociclib-treated patients appeared to be highest primarily within the first cycle(s) of ribociclib treatment to thereafter slowly subsiding. There is no evidence for cumulative toxicity. QT interval is an important identified risk in the Risk Management plan (RMP) for ribociclib, and a monitoring requirement of ECG assessment at three timepoints (baseline, Cycle 1 and prior to starting Cycle 2) is included in the SPC (see Table 14).

No indication of a QT-prolongation effect of palbociclib was found in a QT substudy in PALOMA-2, intended as the definitive QT prolongation evaluation for the palbociclib programme (12). QT prolongation is included in the RMP as an important potential risk for palbociclib, though (9).

Monitoring of electrolytes is recommended for ribociclib treatment but not for palbociclib.

In general, there is no evidence of any cumulative toxicity. Therefore, the safety profiles of ribociclib and palbociclib appears acceptable and manageable with the proposed risk minimization as laid out in the SPC and RMP (1, 2) (9, 11).



**TABLE 14. COMPARISON OF MONITORING RECOMMENDATIONS PRIOR TO AND DURING TREATMENT WITH RIBOCICLIB AND PALBOCICLIB**

	Prior to start of treatment	Cycle 1 Day 14	Cycle 2 Day 1	Cycle 2 Day 14	Cycle 3-6 (Day 1)	Cycle 7 and onwards
<b>Ribociclib</b>						
CBC/LFT*	✓	✓	✓	✓	✓	-
Electrolytes	✓	-	✓	-	✓	-
ECG*	✓	✓	✓	-	-	-
<b>Palbociclib</b>						
CBC	✓	✓	✓	✓	✓	✓

*\*) CBC, Complete Blood Count; LFT, Liver Function Test; ECG, electrocardiogram. Additional monitoring could also be needed, if clinically indicated.*

## 5.1.2 Results per study

**Table A3a Results of study MONALEESA-2 (1, 2)**

Trial name:		MONALEESA-2								
NCT number:		NCT01958021								
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	
<b>Efficacy:</b> PFS (Full Analysis Set (FAS) population) – investigator-assessed (data cut-off Jan 2, 2017)	Ribociclib + letrozole	334	25.3 months (23.0, 30.3)	-	-	-	HR: 0.568	0.457-0.704	9.63×10 <sup>-8</sup>	Exploratory endpoint; primary endpoint was set at FIR. The HR is based on a Cox proportional hazards model with adjustment for stratification, and study arm.
	Placebo + letrozole	334	16.0 months (13.4, 18.2)							
<b>Efficacy:</b> PFS (FAS population) – investigator-assessed (first interim analysis, data cut-off Jan 29, 2016)	Ribociclib + letrozole	334	Not Reached (19.3 months – NE )	-	-	-	HR: 0.56; 95%	0.43-0.72	3.29×10 <sup>-6</sup>	Same method as above
	Placebo + letrozole	334	14.7 months (13.0, 16.5)							
<b>Efficacy:</b> Overall survival, OS (FAS population); Data cut-off Jan 2, 2017	Ribociclib + letrozole	334	Not Reached	-	-	-	HR: 0.746	0.52-1.08	0.059	The survival rates are based on the Kaplan–Meier estimator. The HR is based on a Cox proportional hazards model with adjustment for stratification, and study arm.
	Placebo + letrozole	334	33.0 months (33.0 – NE)							

<b>Efficacy:</b> Overall response rate, ORR (FAS population) Data cut-off Jan 2, 2017	Ribociclib + letrozole	334	42.5% (37.2-47.8)	-	-	-	Objective response was reported as overall response in MONALEESA-2 but has the same definition as in PALOMA-1 and PALOMA-2. FIR data used for indirect comparisons
	Placebo + letrozole	334	28.7% (23.9-33.6)	-	-	-	
<b>Efficacy:</b> Clinical benefit rate, CBR (FAS population); Data cut-off Jan 2, 2017	Ribociclib + letrozole	334	79.9 (75.6-84.2)	-	-	-	FIR data used for indirect comparisons
	Placebo + letrozole	334	73.1 (68.3-77.8)	NA	NA	NA	
<b>Safety:</b> Discontinuation of study treatments due to adverse events (AEs)	Ribociclib + letrozole	334	25 patients (7.5%)				
	Placebo + letrozole	330	7 patients (2.1%)				
<b>Safety:</b> Number of patients with grade 3/4 AEs	Ribociclib + letrozole	334	271 patients (81.1%)	<i>Grade 3/4 AEs are not separately reported into hematological vs non-hematological toxicities in neither the publications or in EPAR. Therefore, all grade 3/4 AEs are reported here. Please see table 47 in EPAR on AEs of special interest (AESI) (1)</i>			
	Placebo + letrozole	330	108 patients (32.7%)				
<b>Safety:</b> Number of patients with Serious Adverse Events (SAE)	Ribociclib + letrozole	334	71 patients (21.3%)				
	Placebo + letrozole	330	39 patients (11.8%)				
<b>Health-related QoL,</b> assessed using European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30/BR23 (mean[SD])	Ribociclib + letrozole			HR for Time to definitive deterioration: 0.89 (0.67-1.18)			
	Placebo + letrozole						

**Table A3b Results of study PALOMA-1**

Trial name:		PALOMA-1/TRIO-18/ Study 1003								
NCT number:		NCT00721409								
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	
<b>Efficacy:</b> Progression-free survival (PFS) both cohorts – investigator-assessed	Palbociclib + letrozole	84	20.2 months (13.8-27.5)	-	-	-	HR: 0.488	0.319-0.748	0.0004	The HR is based on a Cox proportional hazards model with adjustment for stratification, and study arm.
	Letrozole	81	10.2 months (5.7-12.6)							
<b>Efficacy:</b> Overall survival, OS	Palbociclib + letrozole	84	37.5 months (28.4, NE)	-	-	-	HR: 0.813	0.492-1.345	0.42	The survival rates are based on the Kaplan–Meier estimator. The HR is based on a Cox proportional hazards model with adjustment for stratification, and study arm.
	Letrozole	81	33.3 months (26.4-NE)							
<b>Efficacy:</b> Overall response rate, ORR (ITT population)	Palbociclib + letrozole	84	43% (32-54)	-	-	-	-	-	-	
	Letrozole	81	33% (23-45)							
<b>Efficacy:</b> Clinical benefit rate, CBR (ITT population)	Palbociclib + letrozole	84	81% (71–89)							
	Letrozole	81	58% (47–69)							

<b>Safety:</b> Discontinuation of study treatments due to adverse events (AEs)	Palbociclib + letrozole	83	11 patients (13.3%)	-	-	EPAR states 12 patients (Table 55) – pivotal publication reports 11 patients
	Letrozole	77	2 patients (2.6%)			
<b>Safety:</b> Number of patients with grade 3/4 AEs	Palbociclib + letrozole	83	63 patients (75.9%)	<i>Grade 3/4 AEs are not separately reported into hematological vs non-hematological toxicities in neither the publications or in EPAR. Therefore, all grade 3/4 AEs are reported here.</i>		
	Letrozole	77	16 patients (20.8%)			
<b>Safety:</b> Number of patients with Serious Adverse Events (SAE)	Palbociclib + letrozole	83		Not reported in sufficient detail (only SAE that occur in more than one patient reported)		
	Letrozole	77				

**Table A3c Results of study PALOMA-2**

Trial name:		PALOMA-2/ Study 1008								
NCT number:		NCT01740427								
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	
<b>Efficacy:</b> Progression-free survival (PFS) – investigator-assessed (ITT population)	Palbociclib + letrozole	444	24.8 months (22.1-NE)	-	-	-	HR: 0.58	0.46-0.72	p<0.000001	The HR is based on a Cox proportional hazards model with adjustment for stratification, and study arm.
	Placebo + letrozole	222	14.5 months (12.9-17.1)							
<b>Efficacy:</b> Overall survival	Palbociclib + letrozole			A planned OS interim analysis was performed at the time of the final PFS analysis based on 133 deaths (34% of 390 events for final analysis) from 666 patients. Since the pre-specified level of significance was not met, the OS data will be continuously followed for the final analysis when 390 deaths have been observed. At this time point, no OS conclusions can therefore be made due to the immaturity of the data. The patients will continue to be followed for the final OS analysis. (9)						
<b>Efficacy:</b> Overall response rate, ORR (ITT population)	Palbociclib + letrozole	444	42.1% (37.5-46.9)	-	-	-	OR: 1.40	0.98-2.01	P=0.06	
	Placebo + letrozole	222	34.7% (28.4-41.3)							
<b>Efficacy:</b> Clinical benefit rate, CBR (ITT population)	Palbociclib + letrozole	444	84.9% (81.2-88.1)	14.6%	-	-	OR: 2.39	1.58-3.59	p<0.0001 (one-sided)	
	Placebo + letrozole	222	70.3% (63.8-76.2)							
<b>Safety:</b> Discontinuation of study treatments due to adverse events (AEs)	Palbociclib + letrozole	444	43 patients (9.7%)	-	-	-				
	Placebo + letrozole	222	13 patients (5.9%)							

<b>Safety:</b> Number of patients with grade 3/4 AEs –	Palbociclib + letrozole	444	336 (75.7%)	<i>Grade 3/4 AEs are not separately reported into hematological vs non-hematological toxicities in neither the publications or in EPAR. Therefore, all grade 3/4 AEs are reported here. Please see table 51 from EPAR on Summary of All-Causality Treatment-Emergent CTCAE Grade 3, 4, and 5 AEs by PT Reported by ≥1% of Patients in Either Treatment Group in Descending Frequency Order (As- treated Population) (9)</i>		
	Placebo + letrozole	222	54 (24.4%)			
<b>Safety:</b> Number of patients with Serious Adverse Events (SAE)	Palbociclib + letrozole	444	87 patients (19.6%)			
	Placebo + letrozole	222	28 patients (12.6%)			
<b>Health-related QoL,</b> assessed using the overall change from baseline in Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT)–Breast/General	Palbociclib + letrozole	444	–0.11 (–1.42-1.21)			
	Placebo + letrozole	222	0.22 (–1.68-2.12)			
<b>Patient-reported outcomes (PROs):</b> Overall Euro-QOL- 5 Dimension (EQ-5D) index score on treatment between the palbociclib plus letrozole and placebo plus letrozole arms	Palbociclib + letrozole	444	0.74 (0.72-0.75)			
	Placebo + letrozole	222	0.71 (0.69-0.73)			

### 5.1.3 Comparative analyses

Please see Appendix 1.

## 6 Conclusion

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

## 7 References

1. European Public Assessment Report, EPAR for Kisqali (ribociclib) EMA/CHMP/506968/2017. In: European Medicines Agency E, editor. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004213/human\\_med\\_002149.jsp&mid=WC0b01ac058001d1242017](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004213/human_med_002149.jsp&mid=WC0b01ac058001d1242017).
2. Kisqali Summary of Product Characteristics (SPC). In: European Medicines Agency E, editor. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004213/human\\_med\\_002149.jsp&mid=WC0b01ac058001d1242017](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004213/human_med_002149.jsp&mid=WC0b01ac058001d1242017).
3. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(18):1738-48.
4. Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015;16(1):25-35.
5. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1925-36.
6. Rugo HS, Dieras V, Gelmon KA, Finn RS, Slamon DJ, Martin M, et al. Impact of Palbociclib Plus Letrozole on Patient Reported Health-Related Quality of Life: Results From the PALOMA-2 Trial. *Ann Oncol*. 2018.
7. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al., editors. First-line ribociclib + letrozole for postmenopausal women with hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2-), advanced breast cancer (ABC). 41st European Society for Medical Oncology Congress, ESMO 2016; 2016 07/10/2016; Denmark.
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. Ibrance (palbociclib) European Public Assessment Report; EMA/652627/2016. In: European Medicines Agency E, editor. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003853/human\\_med\\_002034.jsp&mid=WC0b01ac058001d1242016](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003853/human_med_002034.jsp&mid=WC0b01ac058001d1242016).
10. Sammons SL, Topping DL, Blackwell KL. HR+, HER2- Advanced Breast Cancer and CDK4/6 Inhibitors: Mode of Action, Clinical Activity, and Safety Profiles. *Curr Cancer Drug Targets*. 2017;17(7):637-49.



11. Ibrance Summary of Product Characteristics. In: European Medicines Agency E, editor. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003853/human\\_med\\_002034.jsp&mid=WC0b01ac058001d1242016](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003853/human_med_002034.jsp&mid=WC0b01ac058001d1242016).
12. Durairaj C, Ruiz-Garcia A, Gauthier ER, Huang X, Lu DR, Hoffman JT, et al. Palbociclib has no clinically relevant effect on the QTc interval in patients with advanced breast cancer. *Anticancer Drugs*. 2018.

## 8 Appendices

### APPENDIX 1 (separate document)

- *Systematic Literature Review*
- *Indirect comparison*

### Results per PICO (clinical question)

#### Population

Postmenopausal women with HR-positive, HER2-negative advanced breast cancer as initial endocrine-based therapy.

#### Intervention

KISQALI® (ribociclib) 600 mg daily (three weeks on treatment, one week off treatment) in combination with an aromatase inhibitor.

#### Comparator

Ibrance® (palbociclib) 125 mg daily (three weeks on treatment, one week off treatment) in combination with an aromatase inhibitor.

#### Outcomes

PFS, OS, ORR, CBR, safety and QoL

For results referring to “Hvilken klinisk merværdi tilbyder ribociclib i kombination med aromatasehæmmer sammenlignet med palbociclib i kombination med aromatasehæmmer til postmenopausale kvinder med HR+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft?”, please see Appendix 1 (Indirect comparison).

# APPENDIX 1 Kisqali® (ribociclib) application

## Systematic Literature Review

A search following the recommendations outlined in the protocol provided by the Medicine Council was performed [1]. The search was performed 2018-02-09 in Medline via Ovid and CENTRAL via the Cochrane Library. The search terms used are presented in Table 1 and Table 2, respectively. Citations were included or excluded based on the criteria given in Table 3. A PRISMA diagram for the selection of studies is presented in Figure 1. A total of 13 citations were included for the final full-text review and used for extraction of efficacy data for ribociclib and palbociclib [2-14]. No direct comparisons of ribociclib vs. palbociclib were identified. The 13 citations report on two studies, PALOMA-1 and PALOMA-2, a phase 2 and phase 3 study, respectively, reporting on the efficacy of palbociclib in combination with letrozole vs. letrozole alone or placebo in combination with letrozole. Several conference abstracts reported the same results [11-13] as the full text pivotal publications [9, 10]. The pivotal publications were used for the indirect comparisons with ribociclib. One phase 3 study (MONALEESA-2) was identified [3, 5-8, 14] comparing ribociclib in combination with letrozole to placebo in combination with letrozole for the relevant patient population. The pivotal publication reports on the interim results after approximately 15 months of follow-up while conference abstracts report on a follow-up that includes overall survival (OS) with an approximate 26 months of follow-up [3, 7]. In addition to the identified randomized controlled trials the EMA public assessment reports (EPARs) were accessed and used in the indirect comparison between ribociclib and palbociclib.

**Table 1: Results for systematic search for ribociclib and palbociclib, MEDLINE**

	Search terms	Number of records
1	ribociclib*.mp	116
2	kisqali*.mp	3
3	(LEE011* or LEE-011*).mp	37
4	palbociclib*.mp	423
5	ibrance*.mp	13
6	(PD0332991* or PD-0332991*).mp	136
7	or/1-6	504
8	exp Breast Neoplasms/ (breast* adj5 (cancer* or neoplasm* or tumor* or tumour* or carcinoma*)).mp	259383
9	(breast* adj5 (cancer* or neoplasm* or tumor* or tumour* or carcinoma*)).mp	346000
10	(mammary* adj5 (cancer* or neoplasm* or tumor* or tumour* or carcinoma*)).mp	37997
11	or/8-10	366592
12	7 and 11	281
13	exp animals not humans/ 12 not 13	4423383
14	(randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt or randomi?ed.ab or placebo.ab or clinical trials as topic.sh or randomly.ab or trial.ti	278
15	14 and 13	1161473
16	14 and 15	63

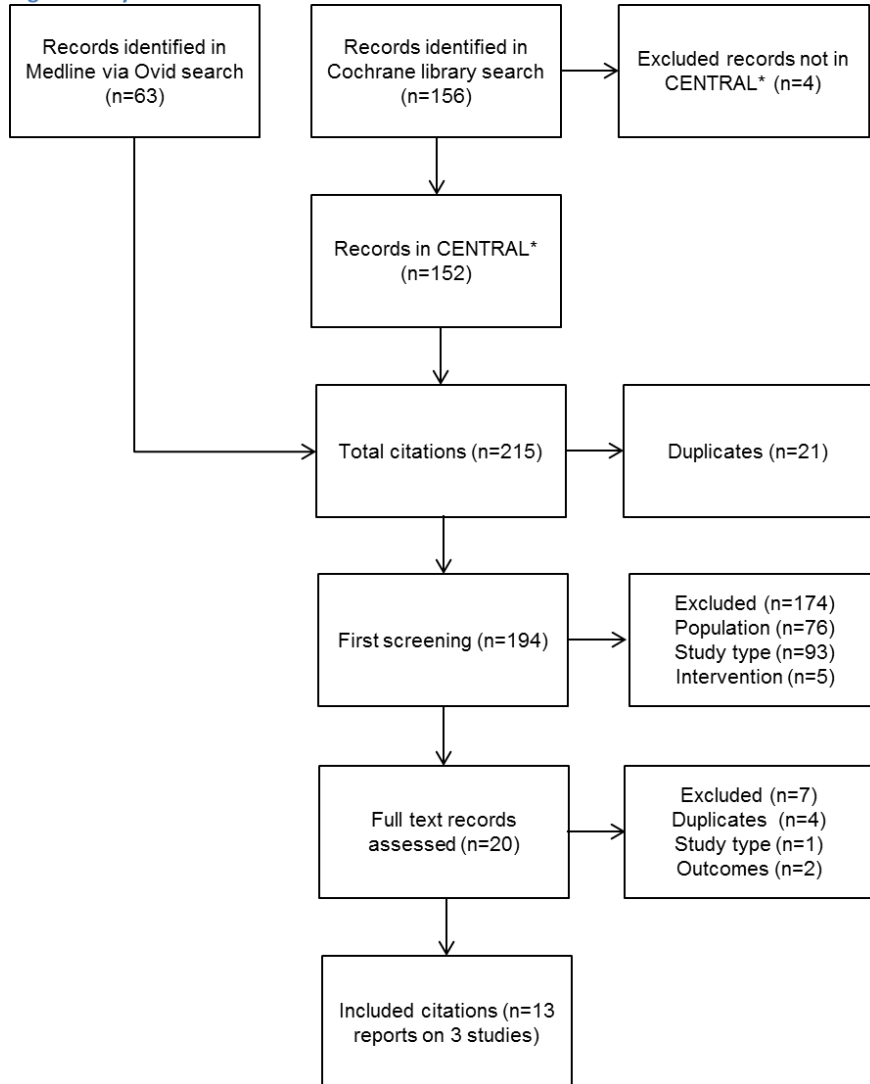
**Table 2: Results for systematic search for ribociclib and palbociclib, CENTRAL**

	Search terms	Number of records
1	ribociclib*:ti,ab,kw	64
2	kisqali*:ti,ab,kw	0
3	(LEE011* or LEE-011*):ti,ab,kw	17
4	palbociclib*:ti,ab,kw	132
5	lbrance*:ti,ab,kw	3
6	(PD0332991* or PD-0332991* or PD332991* or PD-332991*):ti,ab,kw	18
7	(PD991* or PD-991*):ti,ab,kw	0
8	(PF332991* or PF-332991*):ti,ab,kw	0
9	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8	181
10	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees	10607
11	(breast* near/3 (cancer* or neoplasm* or tumor* or tumour* or carcinoma*)):ti,ab,kw	26352
12	(mammary* near/3 (cancer* or neoplasm* or tumor* or tumour* or carcinoma*)):ti,ab,kw	193
13	#10 or #11 or #12	26412
14	#9 and #13	<b>156</b>

**Table 3: Inclusion exclusion criteria for systematic search**

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

Figure 1: PRISMA diagram of systematic literature search



\*CENTRAL – Cochrane Central Register of Controlled Trials

**Table 4: Full text records assessed for eligibility from systematic search**

No.	Citation	Title	Study	Included/excluded	Comment
1	Verma 2017 [2]	Health-related quality of life of postmenopausal women with hormone receptor-positive, her2-advanced breast cancer treated with ribociclib + letrozole: results from monaleesa-2	MONALEESA-2	Included	Reports on health-related quality of life from MONALEESA-2 trial (Ribo+LET vs. LET alone)
2	Spazzapan 2017 [3]	Updated results from MONALEESA-2, a phase 3 trial of first-line ribociclib + letrozole in hormone receptor-positive (HR1), HER2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC)	MONALEESA-2	Included	Reports updated results from MONALEESA-2 trial (Ribo+LET vs. LET alone)
3	Rugo 2018 [4]	Impact of Palbociclib Plus Letrozole on Patient Reported Health-Related Quality of Life: Results From the PALOMA-2 Trial	PALOMA-2	Included	Reports on health-related quality of life from PALOMA-2 trial (Palbo+LET vs. LET alone)
4	Janni 2017 [5]	First-line ribociclib + letrozole in postmenopausal women with hormone receptor-positive (HR+), HER2-advanced breast cancer (ABC): monaleesa-2 safety results	MONALEESA-2	Included	Reports on safety results from MONALEESA-2
5	Janni 2017 [5]	First-line ribociclib plus letrozole for postmenopausal women with hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): mONALEESA-2 safety results	MONALEESA-2	Excluded	Duplicate of citation #4
6	Janni 2018 [15]	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	MONALEESA-2	Excluded	Does not report on any relevant outcomes per protocol
7	Janni 2017 [16]	Duration of response and tumor shrinkage with first-line ribociclib 1 letrozole in postmenopausal women with HR1, HER2- ABC	MONALEESA-2	Excluded	Does not report on any relevant outcomes per protocol
8	Hortobagyi 2016 [6]	Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer	MONALEESA-2	Included	Pivotal publication of MONALEESA-2
9	Hortobagyi 2017 [7]	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)	MONALEESA-2	Included	Reports updated results from MONALEESA-2 trial (Ribo+LET vs. LET alone)
10	Hortobagyi 2016 [8]	PR First-line ribociclib + letrozole for postmenopausal women with hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2-), advanced breast cancer (ABC)	MONALEESA-2	Included	Reports results from MONALEESA-2
11	Hortobagyi 2016 [6]	Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer	MONALEESA-2	Excluded	Duplicate of #8
12	Finn 2016 [9]	Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer	PALOMA-2	Included	Pivotal publication of palbociclib
13	Finn 2015 [10]	The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study	PALOMA-1	Included	Pivotal publication of palbociclib
14	Finn 2016 [9]	Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer	PALOMA-2	Excluded	Duplicate of #12
15	Finn 2013 [11]	Phase II study of palbociclib (PD-0332991) + letrozole vs letrozole alone in first-line ER + /HER2-advanced breast cancer	PALOMA-1	Included	Early report on PALOMA-1
16	Finn 2015 [10]	The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study	PALOMA-1	Excluded	Duplicate of #13
17	Finn 2011 [12]	Preliminary Results of a Randomized Phase 2 Study of PD 0332991, a Cyclin-Dependent Kinase (CDK) 4/6 Inhibitor, in Combination with Letrozole for First-Line Treatment of Patients	PALOMA-1	Included	Reports on Part I of PALOMA-1

(pts) with Post-Menopausal, ER+, HER2-Negative (HER2-) Advanced Breast Cancer 41					
18	Finn 2012 [13]	Results of a randomized phase 2 study of PD 0332991, a cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitor, in combination with letrozole vs letrozole alone for first-line treatment of ER+/HER2-advanced breast cancer (BC)	PALOMA-1	Included	Reports on Part I and interim results of Part II, PALOMA-1
19	Andre 2016 [14]	Ribociclib + letrozole for first-line treatment of HR+, HER2-ABC: efficacy, safety, and pharmacokinetics	MONALEESA-2	Included	Results from MONALEESA-2
20	Abraham 2015 [17]	Palbociclib and letrozole for ER-positive, HER2-negative advanced breast cancer	PALOMA-1/2	Excluded	Editorial/review

## Indirect comparisons of key endpoints

Indirect comparisons were performed to compare ribociclib and palbociclib using data from the randomized controlled trials PALOMA-1, PALOMA-2, and MONALEESA-2. Each endpoint is reported separately below. For the primary endpoint progression free survival (PFS), only PALOMA-2 and MONALEESA-2 was used as the phase 2 trial PALOMA-1 was not blinded and used another protocol for the evaluation of progression (RECIST v1.0 vs RECIST v1.1). For OS, PALOMA-1 was compared to MONALEESA-2 as data for OS was not available for PALOMA-2. For safety outcomes, such as discontinuations due to adverse events (AEs), PALOMA-1 and PALOMA-2 were pooled together. All indirect comparisons were performed by calculating a difference between means – i.e. it is assumed that the only effect modifier different between studies is the treatment (ribociclib and palbociclib). Further, it is assumed that the natural logarithm of hazard ratios (HRs) and risk ratios (RRs) have a normal distribution.

### Median progression free survival

The difference in median PFS was calculated by indirectly comparing the HRs reported in PALOMA-2 and MONALEESA-2 and assuming an exponential distribution, i.e. a constant hazard (see Table 5 and Table 6).

**Table 5: Hazard ratios progression free survival**

PALOMA-2 Hazard ratio (HR <sub>PL</sub> ), Palbociclib+Letrozole vs. Placebo+Letrozole	MONALEESA-2 Hazard ratio (HR <sub>RL</sub> ), Ribociclib+Letrozole vs. Placebo+Letrozole	Indirect comparison $\ln HR = \ln HR_{RL} - \ln HR_{PL}$ ; $\ln VAR = \ln VAR_{RL} + \ln VAR_{PL}$ , Ribociclib+Letrozole vs. Palbociclib+Letrozole
0.58	0.57	0.98
95% CI 0.46-0.72	95% CI 0.46-0.70	95% CI 0.72-1.35

**Table 6: Median months progression free survival**

Median PFS (PALOMA-2) Palbociclib+Letrozole (months)	24.8 months
Hazard PFS (PALOMA-2) Palbociclib+Letrozole (exponential distribution) ( $\ln(2)/\text{median}$ )	0.028
Indirect evidence, hazard Ribociclib+Letrozole (HR*Hazard PFS Palbociclib+Letrozole)	$0.028 * 0.98 = 0.027$ 95% CI (0.020, 0.038)
Median PFS months Ribociclib+Letrozole, indirect comparison	25.2 95% CI (18.4, 34.6)
Difference in median PFS	0.4 months 95% CI (-6.4, 9.8)

### Discontinuations due to adverse events

In order to compare discontinuations due to AEs a RR for discontinuations was calculated for palbociclib and letrozole and for ribociclib and letrozole based on the two phase 3 trials PALOMA-2 and MONALEESA-2 and the phase 2 trial PALOMA-1. By the request of the Medicines Council, PALOMA-1 was combined with PALOMA-2 using meta-analysis for comparisons on safety when possible. It is important to note that the definition of discontinuations differ between the two trials. In PALOMA-2 discontinuations are counted as discontinuation of either palbociclib/placebo or letrozole or both while in MONALEESA-2 the definition is discontinuation of both ribociclib/placebo and letrozole. Further, the indirect comparison is done over the safety set and not the intention to treat (ITT) population, which complicates the comparison as randomization is not intact, and four patients in the placebo + letrozole group in MONALEESA-2 did not

receive any treatment. The results should be interpreted with caution as they may be spurious. For the meta-analysis a random effects model was assumed, although with a high within trial variability (PALOMA-1: RR 5.1 95% CI (1.2-22.3), PALOMA-2: RR 1.7 95% CI (0.9-3.0)) and only two studies there is no clear between trial variation.

**Table 7: Discontinuation due to adverse events**

Palbociclib Risk ratio (RR) and 95% CI, treatment discontinuation due to AE, palbociclib vs. placebo	Ribociclib Risk ratio (RR), treatment discontinuation due to AE, ribociclib vs. placebo	Ribociclib vs. palbociclib, treatment discontinuation due to AE
2.36 (0.84, 6.56)	3.53 (1.55, 8.05)	1.49 (0.40, 5.58)
Absolute value for ribociclib (using the palbociclib rate in PALOMA-2)		1.49*9.7%=14.5%, 95% CI (3.9%, 54.0%)
Difference ribociclib/palbociclib		4.8% (units) 95% CI (-5.8%, 44.4%)

### Grade 3 and 4 adverse events

According to the protocol provided by the Medicines Council, grade 3 and grade 4 AEs excluding hematological AEs should be compared. However, there is not sufficient information from PALOMA-1/2 and MONALEESA-2 to reliably remove hematological AEs. The comparison of grade 3 and grade 4 for ribociclib and palbociclib was done using the risk (risk ratio) to experience an AE of grade 3 or 4. PALOMA-1 and PALOMA-2 were again summarized using meta-analysis, between trial variance was below 1, i.e. the fixed and random models give the same result. Results are presented in Table 8. It is important to note that this comparison is not sufficiently powered and randomization is broken. The results should be interpreted with caution as they may be spurious.

**Table 8: Risk to develop an adverse event of grade 3 or 4**

Palbociclib Risk ratio (RR) and standard error (se), treatment discontinuation due to AE, palbociclib vs. placebo	Ribociclib Risk ratio (RR), treatment discontinuation due to AE, ribociclib vs. placebo	Ribociclib vs. palbociclib, treatment discontinuation due to AE
3.22 (2.61, 3.98)	2.48 (2.11, 2.92)	0.77 (0.0.59-1.00)
Absolute value for ribociclib (using the palbociclib rate in PALOMA-2)		0.77*82.4%=63.5%, 95% CI (48.6%, 82.8%)
Difference ribociclib/palbociclib		-19.0% (units) 95% CI (-33.8%, 0.4%)

### Serious adverse events

The protocol from the Medicines council identifies serious adverse reactions (SAR) as an important safety endpoint. We are unable to identify the rate of SARs for palbociclib, we have instead chosen to compare the rate of SAEs. The risk (risk ratio) of developing a SAE was a pre-specified safety endpoint in the protocol provided by the Medicines Council. There was not sufficient information regarding SAEs in PALOMA-1 to include in the comparison, thus results in PALOMA-2 was compared to MONEALEESA-2. As for other safety endpoints the results of the comparison should be interpreted with care. SAEs may vary in definition and are at the discretion of the investigator. Results for the indirect comparison are presented below in Table 9.



**Table 9: Risk to experience a serious adverse event**

Palbociclib Risk ratio (RR) and 95% CI, treatment discontinuation due to AE, palbociclib vs. placebo	Ribociclib Risk ratio (RR), treatment discontinuation due to AE, ribociclib vs. placebo	Ribociclib vs. palbociclib, treatment discontinuation due to AE
1.55 (1.05, 2.30)	1.80 (1.26, 2.58)	1.16 (0.68-1.97)
Absolute value for ribociclib (using the palbociclib rate in PALOMA-1/2)		1.16*24.4%=28.2%, 95% CI (48.1%, 19.2%)
Difference ribociclib/palbociclib		3.8% (units) (-5.2%, 23.7%)

## Overall survival

### Median survival

The difference in median OS was calculated by indirectly comparing the HRs reported in PALOMA-1 and MONALEESA-2 and assuming an exponential distribution, i.e. a constant hazard (see Table 10 and Table 11). PALOMA-2 does not report OS for the comparison of palbociclib in combination with letrozole compared to placebo and letrozole and is thus not used in the comparison.

**Table 10: Overall survival hazard ratio**

PALOMA-1 Hazard ratio (HR <sub>PL</sub> ), Palbociclib+Letrozole vs. Placebo+Letrozole	MONALEESA-2 Hazard ratio (HR <sub>RL</sub> ), Ribociclib+Letrozole vs. Placebo+Letrozole	Indirect comparison $\ln HR = \ln HR_{RL} - \ln HR_{PL}$ ; $\ln VAR = \ln VAR_{RL} + \ln VAR_{PL}$ , Ribociclib+Letrozole vs. Palbociclib+Letrozole
0.813	0.746	0.92
95% CI 0.492-1.345	95% CI 0.517-1.08	95% CI 0.49-1.71

**Table 11: Median overall survival**

Median OS (PALOMA-2) Palbociclib+Letrozole (months)	37.5 months
Hazard OS (PALOMA-2) Palbociclib+Letrozole (exponential distribution) ( $\ln(2)/\text{median}$ )	0.018
Indirect evidence, hazard Ribociclib+Letrozole (HR*Hazard OS Palbociclib+Letrozole)	0.018*0.92=0.017 95% CI (0.009, 0.032)
Median OS months Ribociclib+Letrozole, indirect comparison	40.9 95% CI (21.9, 76.1)
Difference in median OS	3.4 months 95% CI (-15.6, 38.6)

### Overall survival at 2 years

The survival at two years is approximated using the result above, i.e. using the relative hazard of death and assuming an exponential distribution for ribociclib and palbociclib, respectively. The results are presented in Table 12.

**Table 12: Overall survival at two years**

PALOMA-1 Hazard Palbociclib+Letrozole	MONALEESA-2 Hazard Ribociclib+Letrozole	Overall survival at two years (constant hazard)
0.018	0.017 95% CI (0.009, 0.032)	66.6% 95% CI (46.9%, 80.4%)
Difference in two year OS – Ribociclib vs. palbociclib		2.4% (units) 95% CI (-33.5%, 13.8%)

## Quality of life

There is no overlap between instruments for the measurement of health related quality of life (HRQoL). For PALOMA-2, quality of life has been measured using EQ5D-3L and FACT-G/B [4]. In MONALEESA-2, the

instruments used were EQ5D-5L (not reported yet) and EORTC QLQ-C30/QLQ-BR23 [2]. There is thus not sufficient data to indirectly compare palbociclib and ribociclib for the HRQoL endpoint.

### Response rate (overall response rate)

There is no information regarding response rates at 8 to 12 weeks for ribociclib or palbociclib in the identified studies as this was not a pre-specified endpoint in any of the identified studies. It is also unclear as to what level of response would be required. It should also be noted that such an endpoint may suffer from bias as to which exact time point is chosen for the evaluation or response. Below we instead report overall response rate (ORR), which represents best level of response (either partial or complete response) during the follow-up of the trial.

The response rate is based on an indirect comparison between PALOMA-2 and MONALEESA-2 and the results may be found in Table 13. PALOMA-1 was excluded as it was not a blinded study and used a different protocol to establish response compared to PALOMA-2 and MONALEESA-2 (RECIST v1.0 vs. RECIST v1.1).

**Table 13: Response rate (overall response rate)**

Palbociclib Risk ratio (RR) and 95% CI, to achieve response palbociclib vs. placebo	Ribociclib Risk ratio (RR), to achieve response, ribociclib vs. placebo	Ribociclib vs. palbociclib, RR to achieve response
1.21 (0.98, 1.50)	1.48 (1.19, 1.84)	1.22 (0.90-1.65)
Absolute value for ribociclib (using the palbociclib rate in PALOMA-2)		1.22*42.1%=51.3%, 95% CI (37.9%, 69.4%)
Difference ribociclib/palbociclib		9.2% (units) (-4.2%, 18.1%)

### Clinical benefit rate

The clinical benefit rate (CBR) is based on an indirect comparison between PALOMA-2 and MONALEESA-2 and the results may be found in Table 14. PALOMA-1 was excluded as it was not a blinded study and used a different protocol to establish response compared to PALOMA-2 and MONALEESA-2 (RECIST v1.0 vs. RECIST v1.1). A further limitation with the comparison is that the follow-up times for PALOMA-2 and MONALEESA-2 pivotal publications [6, 9] are different. The CBR is potentially influenced by the follow-up time.

**Table 14: Clinical benefit rate**

Palbociclib Risk ratio (RR) and 95% CI, to achieve CBR vs. placebo	Ribociclib Risk ratio (RR), to achieve CBR, ribociclib vs. placebo	Ribociclib vs. palbociclib, RR to achieve CBR
1.21 (1.10, 1.33)	1.09 (1.01, 1.19)	0.91 (0.80-1.03)
Absolute value for ribociclib (using the palbociclib rate in PALOMA-2)		0.91*84.9%=76.9%, 95% CI (67.8%, 87.3%)
Difference ribociclib/palbociclib		-8.0% (units) (-17.2%, 2.4%)

## References

1. Medicinrådet. *Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af ribociclib til lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft*. 2018 [cited 2018 23/02/2018]; Available from: <http://www.medicinraadet.dk/media/6660/protokol-10-ribociclib-erplusher2-fremskreden-eller-metastatisk-brystkraeft.pdf>.
2. Verma, S., et al. *Health-related quality of life of postmenopausal women with hormone receptor-positive, her2-advanced breast cancer treated with ribociclib + letrozole: results from monaleesa-2*. Supportive care in cancer. Conference: 2017 international MASCC/ISOO symposium: supportive care in cancer. United states, 2017. **25**, S218-s219 DOI: 10.1007/s00520-017-3704-x.
3. Spazzapan, S., et al. *Updated results from MONALEESA-2, a phase 3 trial of first-line ribociclib + letrozole in hormone receptor-positive (HR1), HER2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC)*. Annals of oncology. Conference: 19th national congress of medical oncology. Italy, 2017. **28**, vi28 DOI: 10.1093/annonc/mdx424.
4. Rugo, H.S., et al., *Impact of Palbociclib Plus Letrozole on Patient Reported Health-Related Quality of Life: Results From the PALOMA-2 Trial*. Annals of Oncology, 2018. **19**: p. 19.
5. Janni, W., et al. *First-line ribociclib + letrozole in postmenopausal women with hormone receptor-positive (HR+), HER2-advanced breast cancer (ABC): monaleesa-2 safety results*. Supportive care in cancer. Conference: 2017 international MASCC/ISOO symposium: supportive care in cancer. United states, 2017. **25**, S266 DOI: 10.1007/s00520-017-3704-x.
6. Hortobagyi, G.N., et al., *Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer*. New England Journal of Medicine, 2016. **375**(18): p. 1738-1748.
7. Hortobagyi, G., et al. *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)*. Journal of clinical oncology. Conference: 2017 annual meeting of the american society of clinical oncology, ASCO. United states, 2017. **35**.
8. Hortobagyi, G., et al. *PR First-line ribociclib + letrozole for postmenopausal women with hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2-), advanced breast cancer (ABC)*. Annals of oncology. Conference: 41st european society for medical oncology congress, ESMO 2016. Denmark. Conference start: 20161007. Conference end: 20161011, 2016. **27**, DOI: 10.1093/annonc/mdw435.3.
9. Finn, R.S., et al., *Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer*. New England Journal of Medicine, 2016. **375**(20): p. 1925-1936.
10. Finn, R.S., et al., *The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study*. Lancet Oncology, 2015. **16**(1): p. 25-35.
11. Finn, R., et al. *Phase II study of palbociclib (PD-0332991) + letrozole vs letrozole alone in first-line ER + /HER2-advanced breast cancer*. Annals of oncology., 2013. **24**, ix33 DOI: 10.1093/annonc/mdt459.9.
12. Finn, R., et al. *Preliminary Results of a Randomized Phase 2 Study of PD 0332991, a Cyclin-Dependent Kinase (CDK) 4/6 Inhibitor, in Combination with Letrozole for First-Line Treatment of Patients (pts) with Post-Menopausal, ER+, HER2-Negative (HER2-) Advanced Breast Cancer 41*. Cancer research, 2011. **71**, Abstract no: P1-17-05.
13. Finn, R., et al. *Results of a randomized phase 2 study of PD 0332991, a cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitor, in combination with letrozole vs letrozole alone for first-line treatment of*

- ER+/HER2-advanced breast cancer (BC)*. Annals of oncology., 2012. **23**, ii43 DOI: 10.1093/annonc/mds045.
14. Andre, F., et al. *Ribociclib + letrozole for first-line treatment of HR+, HER2-ABC: efficacy, safety, and pharmacokinetics*. European journal of cancer. Conference: 28th EORTC-NCI-AACR symposium on molecular targets and cancer therapeutics. Germany, 2016. **69**, S7.
  15. 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 Research & Treatment, 2018. **05**: p. 05.
  16. Janni, W., et al. *Duration of response and tumor shrinkage with first-line ribociclib 1 letrozole in postmenopausal women with HR1, HER2- ABC*. Annals of oncology. Conference: 42nd ESMO congress, ESMO 2017. Spain, 2017. **28**, v78.
  17. Abraham, J. *Palbociclib and letrozole for ER-positive, HER2-negative advanced breast cancer*. Journal of community and supportive oncology, 2015. **13**, 83-86 DOI: 10.12788/jcso.0113.

# Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af ribociclib til lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft

Handelsnavn	KISQALI®
Generisk navn	Ribociclib
Firma	Novartis
ATC kode	L01XE42
Virkningsmekanisme	En selektiv CDK4/6 hæmmer. Ribociclib forhindrer cellevækst ved at inhibere retinoblastoma proteinet via CDK4/6 hæmning.
Administration/dosis	Per oral tablet, 200 mg, 3 tabletter dagligt i 21 dage, 7 dages pause
EMA Indikation	Kisqali i kombination med en aromatasehæmmer er indiceret til behandling af postmenopausale kvinder med hormonreceptor (HR)-positiv, human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (HER2)-negativ, lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft som indledende endokrin-baseret behandling
Godkendelsesdato	22.01.2018
Offentliggørelsesdato	22.01.2018
Dokumentnummer	13847
Versionsnummer	1.0
(Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe se bilag 1)	

## Indhold

1	Formål.....	4
2	Baggrund.....	4
2.1	Nuværende behandling.....	4
2.2	Ribociclib.....	5
3	Kliniske spørgsmål .....	5
3.1	Hvilken klinisk merværdi tilbyder ribociclib i kombination med aromatasehæmmer sammenlignet med palbociclib i kombination med aromatasehæmmer til postmenopausale kvinder med HR+/HER2-lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft?.....	5
	Population .....	5
	Intervention.....	5
	Komparator.....	6
	Effektmål.....	6
	Tidshorisont.....	7
3.2	Valg af effektmål.....	7
	Kritiske effektmål.....	7
	Vigtige effektmål .....	8
	Mindre vigtige effektmål .....	9
4	Litteratursøgning .....	9
5	Databehandling/analyse.....	11
6	Andre overvejelser .....	12
7	Referencer .....	13
	Fagudvalgets sammensætning.....	15

## Forkortelser

AR:	Bivirkning ( <i>Adverse reaction</i> )
ARR:	<i>Absolut risiko reduktion</i>
CI:	Konfidensinterval ( <i>confidence interval</i> )
CDK:	<i>Cyclin-dependent kinase</i>
CDKi:	<i>Cyclin-dependent kinase inhibitor</i>
DBCg:	<i>Danish Breast Cancer Cooperative Group</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:	Østrogen receptor ( <i>estrogen receptor</i> )
ESMO-MCBS:	<i>European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens ( <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Education</i> )
HER2:	human epidermal vækstfaktorreceptor 2 ( <i>human epidermal growth factor receptor 2</i> )
HR:	Hazard Ratio
HR:	Hormon receptor
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
KRIS:	Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin
OR:	Odds Ratio
ORR:	Overordnet responsrate
OS:	Overlevelse ( <i>overall survival</i> )
PFS:	Progressionsfri overlevelse ( <i>Progression free survival</i> )
PICO:	Fokuserede forskningsspørgsmål baseret på Population, Intervention, Komparator og Outcome (effekt mål)
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 hvilke kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af ribociclib som mulig standardbehandling til postmenopausale kvinder med hormonreceptor HR-positiv, HER2-negativ lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af en foreløbig ansøgning vedrørende ribociclib modtaget 07.07.17.

Protokollen danner grundlaget for den endelige ansøgning for vurderingen af den kliniske merværdi af ribociclib sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol skal besvares med en sammenlignende analyse mellem ribociclib og komparator af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 1). Litteratursøgning og databehandling udføres som det er beskrevet i protokollen. Eventuelle afvigelser fra protokollen skal tydeligt rapporteres og begrundes.

## 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 sjælden mulig og median overlevelsen er omkring 2-3 år og 25 % 5-års overlevelse [4]. Baseret på ovenstående procenter, er den estimerede incidens for lokal fremskreden eller metastatisk HR+ HER2- brystkræft i Danmark, omkring 650 patienter årligt (4.700 patienter x 0,7 x 0,2) med en prævalens på omkring 1.600 patienter (incidens x median overlevelse).

### 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 i nogle tilfælde at forlænge livet [4,5].

I Danmark tilbydes postmenopausale kvinder med nydiagnosticeret lokalt fremskreden eller metastaserende ER+/HER2- brystkræft (uden visceral crisis) endokrin behandling i form af en aromatasehæmmer eller fulvestrant, evt. i kombination med en CDK4/6 hæmmer. Patienter, der fortsat er præ-menopausale, tilbydes tamoxifen eller ovarial suppression f.eks. med LHRH agonist kombineret med en aromatasasehæmmer eller fulvestrant evt. i kombination med en CDK4/6 hæmmer. Patienter, der har effekt af endokrin behandling, bør tilbydes yderligere endokrin behandling, evt. i kombination med en CDK4/6-hæmmer, såfremt en sådan ikke er givet sammen med tidligere endokrin behandling, før et eventuelt skift til kemoterapi.



Fagudvalget vurderer, at omkring 80 % af postmenopausale kvinder i Danmark med nydiagnosticeret ER+/HER2- lokalt fremskreden eller metastaserende brystkræft er kandidater til at få aromatasehæmmeren letrozol i kombination med CDK4/6 hæmmeren palbociclib. Palbociclib er en CDK4/6 hæmmer med samme virkningsmekanisme som ribociclib. Brugen af palbociclib blev implementeret den 1. februar 2017 efter anbefaling fra Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin (KRIS). Denne anbefaling er baseret på en mini-MTV udarbejdet på vegne af Danish Breast Cancer Cooperative Group's (DBCG) Medicinske Udvalg [6]. Disse patienter er potentielt også kandidater for ribociclib og inkluderer patienter med nydiagnosticeret fremskreden sygdom, patienter der progredierer senere end et år efter afsluttet endokrin behandling samt patienter som modtager 1-2 cykler kemoterapi før opstart af endokrin behandling. Populationen bliver fremadrettet defineret som patienter uden forudgående systemisk endokrin behandling af deres fremskredne sygdom (førstelinje). Baseret på denne indikation, vurderer fagudvalget at omkring 250-300 patienter årligt er kandidater til behandling med en CDK4/6 hæmmer. Fagudvalget ønsker desuden at fremhæve, at ribociclib ikke kan tilbydes patienter der progredierer under deres adjuverende endokrine-behandling. Disse patienter kan tilbydes fulvestrant og palbociclib.

## 2.2 Ribociclib

Ribociclib er et selektivt, kemisk lægemiddel (small molecule) mod cyclin-dependent kinase (CDK) 4 og 6, som specifikt hæmmer retinoblastoma proteinet [7]. CDK4/6 er tit overaktive i brystkræft, hvilket resulterer i en ukontrolleret cellevækst [8] samt medvirker til udviklingen af endokrin resistens [9]. Ribociclib forhindrer specifikt cellevækst ved at stoppe cellerne i G1-fasen i cellecyklus.

Ribociclib gives i tabletform sammen med en aromatasehæmmer (typisk letrozol). Der gives 600 mg/dag (200 mg filmovertrukne tabletter, 3 tabletter dagligt) i 21 dage, efterfulgt af 7 dages pause (28 dages cyklus). Letrozol gives som 2,5 mg tablet, 1 tablet dagligt. Individuel dosisjustering kan forekomme. Ifølge EMAs EPAR for ribociclib, anbefales behandling frem til progression eller forekomst af uacceptable bivirkninger.

## 3 Kliniske spørgsmål

De kliniske spørgsmål skal indeholde specifikation af patientgruppen, interventionen, alternativet/-erne til interventionen og effektmål. Denne protokol indeholder kun ét klinisk spørgsmål, da patientpopulation defineret i EMA indikation, ikke opdeles i yderligere subpopulationer i dansk klinisk praksis.

### 3.1 Hvilken klinisk merværdi tilbyder ribociclib i kombination med aromatasehæmmer sammenlignet med palbociclib i kombination med aromatasehæmmer til postmenopausale kvinder med HR+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft?

#### *Population*

Postmenopausale kvinder med nydiagnosticeret ER+ HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft uden forudgående systemisk endokrin behandling af deres fremskredne sygdom (førstelinje).

#### *Intervention*

Per oral tablet ribociclib, 200 mg, 3 tabletter dagligt i 3 uger, 1 uges pause, i kombination med per oral tablet letrozol, 2,5 mg, 1 tablet dagligt.

## Komparator

Per oral tablet palbociclib, 125 mg 1 tablet dagligt i 3 uger, 1 uges pause, i kombination med per oral tablet letrozol, 2,5 mg, 1 tablet dagligt.

## 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 ansøgningskabelonen. For de relative værdier vurderes den klinisk relevans (merværdi) jævnfør væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler [10]. 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.

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 $\geq 5$ måneder
Bivirkninger	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter der ophører behandlingen pga. bivirkninger	En forskel på $\geq 5$ %-point
			Andel af patienter, som oplever en eller flere grad 3-4 bivirkninger, fraset hæmatologisk toksicitet	En forskel på $\geq 10$ %-point
			Andel af patienter, som oplever alvorlige bivirkninger (SAR)	En forskel på $\geq 10$ %-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 $\geq 5$ måneder
			Andel af patienter der overlever i 2 år	En forskel på $\geq 5$ %-point
Livskvalitet	Vigtig	Helbredsrelateret livskvalitet	Ændring over tid i identiske livskvalitetsspørgeskemaer	Forskel i ændring svarende til de validerede mindste klinisk relevante forskelle for de involverede livskvalitets spørgeskemaer (se nedenfor)
Responstrate	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter, der responderer efter 8-12 uger	En forskel på $\geq 10$ %-point

Clinical benefit rate	Mindre vigtig	-	-	-
-----------------------	---------------	---	---	---

**Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål.** For hver effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste kliniske relevante forskel samt indplacering i de fire kategorier (overlevelse, alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikke-alvorlige symptomer og bivirkninger).

### Tidshorisont

For alle effektmål, både for intervention og komparator, ønskes data med længst mulig opfølgningstid. Den samlede kliniske merværdi af ribociclib ønskes baseres på en tidshorisont på 2 år. Såfremt der ikke eksisterer data med denne tidshorisont, ønskes en så lang opfølgningstid som muligt.

## 3.2 Valg af effektmål

### 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 i Solid Tumors (RECIST) v1.1 [11] eller dødsfald. PFS er standard primært effektmål for metastaserende kræft i de fleste randomiserede kliniske studier og er godkendt af EMA som et surrogatendepunkt for OS, hvis der ikke foreligger valide OS-data. I vurdering af førstelinjebehandling, finder fagudvalget PFS mere kritisk end overlevelse (OS), da det bedre afspejler effekten af den enkelte behandling og ikke indeholder en evt. effekt af andenlinjebehandling. Fagudvalget finder at en forskel på  $\geq 5$  måneder på median PFS mellem ribociclib og komparator er klinisk relevant. Ved beslutningen har fagudvalget lænet sig op ad European Society for Medical Oncology – Magnitude-of-Clinical-Benefit-Scale ESMO-MCBS v 1.1, form 2b til evaluering af non-kurativ intervention for studier med median PFS  $> 6$  måneder ved standardbehandling som primært effektmål [12].

#### Bivirkninger

Da behandling med ribociclib er palliativ hos patienter med lang progressionsfri overlevelse, er det relevant også at vurdere bivirkninger (adverse reactions (AR)). Fagudvalget ønsker data på så mange måleenheder som muligt, for at få et overblik over bivirkningsprofilen forbundet med ribociclib-behandling.

#### Behandlingsophør på grund af bivirkninger

Dette effektmål reflekterer hvorvidt ribociclib tolereres sammenlignet med komparator. Fagudvalget lægger vægt på at behandlingsophør pga. bivirkninger ved ribociclibbehandling ikke er større en 5 % i forhold til komparator.

#### Bivirkninger grad 3/4

Det er fagudvalgets betragtning, at andelen af patienter, som oplever en eller flere bivirkninger af grad 3 og 4, i henhold til National Cancer Institute CTCAE version 4.03 [13], er relevant for vurderingen, da dette effektmål belyser eventuelle forskelle i sværhedsgraden af bivirkninger mellem ribociclib og komparator. Mindste klinisk relevante forskel sættes til 10 %-point. Fagudvalget lægger vægt på at udelukke grad 3-4

bivirkningerne med hæmatologisk toksicitet, da de ofte er asymptomatiske for patienten og at disse håndteres ved en dosisreduktion. Fagudvalget fremhæver, at data på febril neutropeni ønskes dog.

#### *Alvorlige bivirkninger (SAR)*

Fagudvalget ønsker også forskel i andelen af patienter, som oplever alvorlige bivirkninger, oplyst. En alvorlig bivirkning defineres ved, at den, uanset dosis resulterer i død, er livstruende, medfører hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hospitalsophold, resulterer i betydelig eller vedvarende invaliditet eller uarbejdsdygtighed eller fører til en medfødt anomali eller misdannelse. Mindste klinisk relevante forskel sættes til 10 %-point.

#### *Kendte bivirkninger*

Fagudvalget ønsker derudover en kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne forbundet med ribociclib samt komparator med henblik på at vurdere alvorlighed, håndterbarhed samt tyngde af bivirkningerne. Ansøger bedes derfor bidrage med bivirkningsdata fra både de kliniske studier samt produktresumeeet for lægemidlerne.

#### *Vigtige effektmål*

##### **Overlevelse**

Overlevelse betragtes som guldstandard blandt effektmål i onkologiske studier. Det defineres som tiden fra behandlingsstart til død, uafhængigt af årsag og på den måde belyser det patienternes levetid efter en fast opfølgningstid. Da 5-års overlevelsen for patienter med metastaserende brystkræft kun er omkring 25 % [4], betragtes det relevant at inddrage mortalitet som et kritisk effektmål. Fagudvalget fremhæver dog, at OS er en vanskelig effektparameter at vurdere i førstelinjestudier pga. muligheden for effekt af behandling i efterfølgende linjer (cross-over), hvorfor den er vurderet som et vigtigt og ikke kritisk effektmål.

Fagudvalget vurderer, at en forbedring på  $\geq 5$  måneder på median overlevelse eller  $\geq 5$  %-pointforskel på 2 års overlevelse mellem ribociclib og komparator er klinisk relevant.

##### **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. 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) [14], EORTC-QLQ-BR23 [15] og EQ-5D [16]. Fagudvalget lægger desuden vægt på, at der i dansk klinisk praksis anvendes EORTC-QLQ-C30 [14] og det brystkræft-specifikke spørgeskema EORTC-QLQ-BR23 [15]. For at kunne vurdere livskvalitet fremhæver fagudvalget, at livskvalitetsdata for ribociclib og komparator stammer fra identiske spørgeskemaer. Hvis der foreligger data fra flere spørgeskemaer for både ribociclib og komparator, vil vurderingen baseres på det instrument med højest prioritet (EORTC-QLQ-C30). Nedenstående defineres de ovennævnte spørgeskemaer samt deres mindste klinisk relevante forskelle:

*EORTG-QLQ-C30 og EORTC-QLQ-BR23:* EORTC-QLQ-C30 består af fem funktionsskalaer, tre symptomskalaer og en "global" livskvalitetsskala. Der anvendes en scoringskala fra 0-100. En høj score på de fem funktionskalaer 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 [14]. Den mindste klinisk relevante forskel baserer sig på en lille ændring defineret som 5-10 pointe [17]. Fagudvalget læner sig op ad denne definition og betragter en forskel på 5-10 point mellem ribociclib og komparator som værende klinisk relevant.

*EQ-5D:* EQ-5D spørgeskemaet er et velvalideret generisk spørgeskema, som anvendes til vurdering af helbredsrelateret livskvalitet (EuroQol Group) [16]. 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 kliniske relevante forskel er baseret på de britiske værdier fra Pickard et al. [18]. Fagudvalget læner sig op ad denne definition og betragter en forskel på  $\geq 0,08$  i EQ-5D index score og  $\geq 7$  point i EQ-5D visuel analog skala mellem ribociclib 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, bla. 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 responsraten i den tidlige fase efter 8 - 12 uger og 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 del af patienterne der ikke har nogen progression 6 måneder fra behandlingsstart (komplet respons + delvis respons + stabil (ingen ændring) i sygdom i  $\geq 24$  uger) [11]. Fagudvalget fremhæver at de finder CBR mindre vigtigt da denne information er belyst ved det kritiske effektmål PFS og 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><b>[Ribociclib, KISQALI]</b></p> <p><i>Termer for det generiske navn, handelsnavn og alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med <b>OR</b>. 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 <b>AND</b></i></p>	<p><b>[Brystkræft]</b></p> <p><i>Termer for indikationen, alternative stavemåder og eventuelle MeSH kombineres med <b>OR</b>. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive indikationen korrekt.</i></p>
<p><i>Ovenstående og nedenstående blokke kombineres med <b>OR</b></i></p>		
<p><b>[Palbociclib, IBRANCE]</b></p> <p><i>Termer for de(t) generiske navn(e), handelsnavn(e), alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med <b>OR</b>. 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 fuldtekst artikler. Artikler der ekskluderes ved fuldtekstlæsning skal fremgå med forfatter, årstal og titel i en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Som udgangspunkt skal alle prospektive interventionsstudier, der opfylder de kliniske spørgsmål som er specificeret i protokollen, inkluderes. Såfremt der ikke findes randomiserede direkte sammenlignende studier, som kan belyse det kliniske spørgsmål, skal der søges efter randomiserede eller kontrollerede studier, som muliggør indirekte sammenligninger. Såfremt det ikke findes, søges efter ukontrollerede studier.

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 abstract-niveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal der anvendes et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekst-artiklen vurderes.

Vurderingen af klinisk merværdi baseres på data fra publicerede fuldtekstartikler og data fra EMA's EPAR – Public assessment report. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Upublicerede data, og data fra fx abstracts kan fremsendes og vil indgå i vurderingen, såfremt Medicinrådet finder, at de er nødvendige for at sikre en fair sammenligning. Data skal i så fald stamme fra de forsøg, hovedpublikationerne rapporterer fra, og ansøger skal acceptere, at Medicinrådet offentliggør dem i ansøgningsskemaet og i rapporten vedr. klinisk merværdi.

## 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.

Alt 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, skal der ikke gøres 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 (f.eks. ORR, behandlingsrelateret SAR, behandlingsstop på grund af bivirkninger og ikke alvorlige bivirkninger), hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (hvis relativ risiko (RR) = 0,5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risikoreduktion (ARR) =  $30 - 30 \cdot 0,5 = 15$  %-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 (eventuelt i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. For effektmål, hvor det ikke er muligt at lave indirekte sammenligning ønskes en narrativ sammenstilling. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studierne 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 per 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 har ikke yderlige overvejelser.



## 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. Available from: [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2014/](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. Available from: <http://www-dep.iarc.fr/nordcan.htm>
3. Kohler BA, Sherman RL, Howlader N, Jemal A, Ryerson AB, Henry KA, Boscoe FP, Cronin KA, Lake A, Noone A-M, Henley SJ, Ehemann CR, Anderson RN, Penberthy L. 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 Mar 30;107(6):dju048-dju048.
4. Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, André F, Barrios CH, Bergh J, Bhattacharyya G, Biganzoli L, Cardoso MJ, Carey L, Corneliussen-James D, Curigliano G, Dieras V, El Saghir N, Eniu A, Fallowfield L, Fenech D, Francis P, Gelmon K, Gennari A, Harbeck N, Hudis C, Kaufman B, Krop I, Mayer M, Meijer H, Mertz S, Ohno S, Pagani O, Papadopoulos E, Peccatori F, Penault-Llorca F, Piccart MJ, Pierga JY, Rugo H, Shockney L, Sledge G, Swain S, Thomssen C, Tutt A, Vorobiof D, Xu B, Norton L, Winer E. 3rd ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). Ann Oncol. 2017 Feb 19;
5. DBCG. Danish Breast Cancer Cooperative Group [Internet]. Kapitel 18. 2016. Available from: <http://www.dbcg.dk/>
6. KRIS. Mini-MTV skema til Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin (KRIS) palbociclib [Internet]. 2017. p. 1–23. Available from: <http://www.regioner.dk/media/4520/mini-mtv-palbociclib-final.pdf>
7. Kim S, Loo A, Chopra R, Caponigro G, Huang A, Vora S, Parasuraman S, Howard S, Keen N, Sellers W, Brain C. Abstract PR02: LEE011: An orally bioavailable, selective small molecule inhibitor of CDK4/6-Reactivating Rb in cancer. Mol Cancer Ther. 2013 Nov 1;12(11\_Supplement):PR02-PR02.
8. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. Nature. 2012 Oct 4;490(7418):61–70.
9. Zardavas D, Baselga J, Piccart M. Emerging targeted agents in metastatic breast cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013 Apr 5;10(4):191–210.
10. Medicinrådet. Metodehåndbog for Medicinrådets arbejde med at udarbejde fælles regionale vurderinger af nye lægemidlers og nye indikationers kliniske merværdi. 2016.
11. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009 Jan;45(2):228–47.
12. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard J-Y, Tabernero J, Zielinski C, Piccart MJ, de Vries EGE. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. Ann Oncol. 2017;(October):2340–66.
13. National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for

Adverse Events v4.0 (CTCAE). Vol. 2009. 2010.

14. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JC. 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 Mar 3;85(5):365–76.
15. Sprangers MA, Groenvold M, Arraras JI, Franklin J, te Velde A, Muller M, Franzini L, Williams A, de Haes HC, Hopwood P, Cull A, Aaronson NK. 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 Oct;14(10):2756–68.
16. EuroQol Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy.* 1990 Dec;16(3):199–208.
17. 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 Jan;16(1):139–44.
18. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes.* 2007;5(1):70.

## Bilag 1

### Fagudvalgets sammensætning

#### Medicinrådets fagudvalg vedrørende brystkræft

<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Peter Michael Vestlev, formand. Overlæge, lægelig leder, speciallægekonsulent	Lægevidenskabelige selskaber (LVS)
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
Hanne Melgaard Nielsen Overlæge	Region Midt
Jeanette Dupont Jensen Afdelingslæge, ph.d., klinisk lektor	Region Syddanmark
Vesna Glavicic Overlæge	Region Sjælland
Jørgen Hansen Overlæge	Region Nordjylland
<i>Har ikke udpeget</i>	Region Hovedstaden
<i>Har ikke udpeget</i>	Danish Breast Cancer Cooperative Group
<i>Har ikke udpeget</i>	Dansk Brystkirurgisk Selskab
Henrik Horwitz Læge, ph.d	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Michael Green Lauridsen Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Patient	Danske Patienter
Patient	Danske Patienter

#### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø  + 45 70 10 36 00  <a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Agla Fridriksdottir (projekt- og metodeansvarlig)  Charlotte Wulff Johansen (koordinator)  Jette Østergaard Rathe  Tenna Bekker