

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

Handelsnavn	Verzenios
Generisk navn	Abemaciclib
Firma	Eli Lilly
ATC-kode	L01XE50
Virkningsmekanisme	En selektiv CDK4/6-hæmmer. Abemaciclib forhindrer cellevækst ved at inhibere retinoblastoma proteinet via CDK4/6-hæmning.
Administration/dosis	Peroral tablet, 150 mg, 2 tabletter dagligt
Forventet EMA-indikation	<p>“Verzenios is indicated for the treatment of women with hormone receptor (HR) positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) negative locally advanced or metastatic breast cancer in combination with an aromatase inhibitor or fulvestrant as initial endocrine-based therapy, or in women who have received prior endocrine therapy.</p> <p>In pre- or perimenopausal women, the endocrine therapy should be combined with a luteinising hormone-releasing hormone (LHRH) agonist.”</p>
Godkendelsesdato	5. oktober 2018
Offentliggørelsesdato	25. oktober 2018
Dokumentnummer	21286
Versionsnummer	1.1

Ændringslog

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

Indhold

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

Forkortelser

AI:	Aromatasehæmmer (<i>aromatase inhibitor</i>)
AR:	Bivirkning (<i>adverse reaction</i>)
ARR:	Absolut risikoreduktion
CDK:	<i>Cyclin-dependent kinase</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EORTC-QTQ-C30:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
ER:	Østrogenreceptor (<i>estrogen receptor</i>)
ESMO-MCBS:	<i>European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale</i>
HER2:	Human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (<i>human epidermal growth factor receptor 2</i>)
HR:	Hazard ratio
HR:	Hormon receptor (<i>hormone receptor</i>)
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
LHRH:	<i>Luteinizing Hormone Releasing-Hormone</i>
OR:	Odds Ratio
ORR:	Overordnet responsrate (<i>overall response rate</i>)
OS:	Samlet overlevelse (<i>overall survival</i>)
PFS:	Progressionsfri overlevelse (<i>progression free survival</i>)
PICO:	Fokuserede forskningsspørgsmål baseret på Population, Intervention, Komparator og Outcome (effektmål)
RECIST:	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>
RR:	Relativ risiko
SAE:	Alvorlig uønsket hændelse (<i>serious adverse event</i>)
SAR:	Alvorlig bivirkning (<i>serious adverse reaction</i>)
SMD:	<i>Standardized mean difference</i>

1 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af abemaciclib som mulig standardbehandling af patienter med hormonreceptor positiv, herefter benævnt østrogenreceptor positiv (ER+), human epidermal vækstfaktorreceptor 2 negativ (HER2-) lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft. I protokollen angives en definition af populationer, komparator og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende abemaciclib modtaget den 3. juli 2018.

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

2 Baggrund

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

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

2.1 Nuværende behandling

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

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

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

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

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

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

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

2.2 Abemaciclib

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

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

- I kombination med en AI (typisk letrozol) til nydiagnosticerede patienter, jf. afsnit 2.1, *CDK4/6-hæmmer i kombination med AI*. Letrozol gives som 2,5 mg tablet, 1 tablet dagligt.
- I kombination med fulvestrant til patienter, der udvikler endokrinresistens, jf. afsnit 2.1, *CDK4/6-hæmmer i kombination med fulvestrant*. Fulvestrant gives som 500 mg intramuskulær injektion ved dag 1 og 15 i den første cyklus, efterfulgt af injektion på dag 1 i de efterfølgende behandlinger (28 dages cyklus).

3 Kliniske spørgsmål

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

3.1 Klinisk spørgsmål 1

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

Population

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

Intervention

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

Komparator

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

Effektmål

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

3.2 Klinisk spørgsmål 2

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

Population

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

Intervention

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

Komparator

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

Effektmål

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

3.3 Valg af effektmål

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

Table 1. Oversigt over valgte effektmål. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i de fire kategorier (overlevelse, alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikkealvorlige symptomer og bivirkninger). Alle kritiske og vigtige effektmål skal besvares med en sammenlignende analyse af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder.

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

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

Kritiske effektmål

Progressionsfri overlevelse (PFS)

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

Bivirkninger

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

Behandlingsophør på grund af bivirkninger

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

Bivirkninger grad 3/4

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

Kendte bivirkninger

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

Vigtige effektmål

Samlet overlevelse (OS)

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

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

Livskvalitet

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

Livskvalitet kan for brystkræftpatienter måles med flere forskellige instrumenter (spørgeskemaer).

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

EORTC-QLQ-C30 og EORTC-QLQ-BR23: EORTC-QLQ-C30 består af fem funktionsskalaer, tre symptomskalaer og en ”global” livskvalitetsskala. Der anvendes en scoringsskala fra 0-100. En høj score på de fem funktionsskalaer repræsenterer et højt/positivt funktionsniveau. En høj score for global helbredsstatus repræsenterer høj livskvalitet, mens en høj score på de tre symptomskalaer repræsenterer høj forekomst af symptomer/problemer [10]. Den mindste klinisk relevante forskel baserer sig på en lille ændring defineret som 5-10 point [13]. Fagudvalget læner sig op ad denne definition og betragter en forskel på ≥ 10 point mellem abemaciclib og komparator som værende klinisk relevant.

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

Responstrate

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

Mindre vigtige effektmål

Clinical benefit rate (CBR)

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

4 Litteratursøgning

Databaser for søgningen

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

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

Søgetermer

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

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

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

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

Kriterier for udvælgelse af litteratur

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

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

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

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

5 Databehandling/analyse

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6 Andre overvejelser

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

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

7 Referencer

1. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ CK (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014 [internet]. National Cancer Institute. Bethesda, MD. Tilgængelig fra: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/
2. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Kejs AMT, Hertzum-Larsen R, Johannesen TB, Khan S, Leinonen MK, Ólafsdóttir E, Petersen T, Schmidt LKH, Trykker H SH. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries [internet]. Version 7.3. 2016. Tilgængelig fra: <http://www-dep.iarc.fr/nordcan.htm>
3. Kohler BA, Sherman RL, Howlader N, Jemal A, Ryerson AB, Henry KA, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2015;107(6):djv048-djv048.
4. Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, André F, Barrios CH, et al. 3rd ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Ann Oncol.* 2017; *Annals of Oncology*, Volume 28, Issue 1, 16–33.
5. DBCG. Danish Breast Cancer Cooperative Group [internet]. Kapitel 18. 2016. Tilgængelig fra: <http://www.dbcg.dk/>
6. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende ribociclib som standardbehandling til lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft [internet]. s. 1–2. Tilgængelig fra: [file:///C:/Users/AJF/SharePoint/Ribociclib Brystkræft \(EMS-2 - Dok 1/0.13 Anbefaling/anbefaling-ribociclib-brystkraeft-10.pdf](file:///C:/Users/AJF/SharePoint/Ribociclib%20Brystkræft%20(EMS-2%20-%20Dok%201/0.13%20Anbefaling/anbefaling-ribociclib-brystkraeft-10.pdf)
7. McCartney A, Moretti E, Sanna G, Pestrin M, Risi E, Malorni L, et al. The role of abemaciclib in treatment of advanced breast cancer. *Ther Adv Med Oncol.* 2018;10:1758835918776925.
8. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228–47.
9. National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE). Bd. 2009. 2010.
10. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(5):365–76.
11. Sprangers MA, Groenvold M, Arraras JI, Franklin J, te Velde A, Muller M, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer breast cancer-specific quality-of-life questionnaire module: first results from a three-country field study. *J Clin Oncol.* 1996;14(10):2756–68.
12. EuroQol Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy.* 1990;16(3):199–208.
13. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol.* 1998;16(1):139–44.
14. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes.* 2007;5(1):70.

8 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende brystkræft

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

Medicinrådets sekretariat

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