

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

## Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi

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

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

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

### Definition af klinisk merværdi:

**Medicinrådet kategoriserer lægemidlets kliniske merværdi i en af følgende kategorier:**

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

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

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

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

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

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

### Om Medicinrådet:

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

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

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

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

## Forkortelser

AE:	Uønsket hændelse ( <i>adverse event</i> )
AI:	Aromatasehæmmer ( <i>aromatase inhibitor</i> )
AR:	Bivirkning ( <i>adverse reaction</i> )
ARR:	Absolut risikoreduktion
CDK:	<i>Cyclin-dependent kinase</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
EORTC-	
QTQ-C30:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
ER:	Østrogenreceptor ( <i>estrogen receptor</i> )
HER2:	Human epidermal vækstfaktorreceptor 2 ( <i>human epidermal growth factor receptor 2</i> )
HR:	Hazard ratio
HR:	Hormonreceptor ( <i>hormone receptor</i> )
ITT:	<i>Intention to treat</i>
LHRH:	<i>Luteinizing Hormone Releasing-Hormone</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
ORR:	Overordnet responsrate ( <i>overall response rate</i> )
OS:	Samlet overlevelse ( <i>overall survival</i> )
PFS:	Progressionsfri overlevelse ( <i>progression free survival</i> )
RECIST:	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>
RR:	Relativ risiko
SMD:	<i>Standardized mean difference</i>
VTE:	Venøs tromboemboli

## Indhold

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

## 1 Formål

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

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

## 2 Baggrund

### *Brystkræft*

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

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

### *Nuværende behandling*

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

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

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

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

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

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

*Anvendelse af det nye lægemiddel*

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

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

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

### 3 Metode

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

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

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

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

## 4 Litteratursøgning

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

### *Abemaciclib i kombination med letrozol/anastrozol:*

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

### *Abemaciclib i kombination med fulvestrant:*

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

### *Ribociclib i kombination med letrozol:*

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

### *Palbociclib i kombination med fulvestrant:*

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

- **Livskvalitetsdata fra PALOMA-3-studiet:** Harbeck N et al. Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. *Ann Oncol.* 2016. 27(6):1047-1054 [19].
- **Opdateret sikkerhedsanalyse fra PALOMA-3-studiet:** Verma S et al. Palbociclib in Combination With Fulvestrant in Women With Hormone Receptor-Positive/HER2-Negative Advanced Metastatic Breast Cancer: Detailed Safety Analysis From a Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Phase III Study (PALOMA-3). *Oncologist* 2016. 21(10):1165-1175 [20].
- **Opdaterede overlevelsedata fra PALOMA-3-studiet:** Turner NC et al., Overall survival with palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 379(20):1926-1936 [21].

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

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

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

Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og udtrykker tiltroen til evidensgrundlaget for de enkelte effekttørrelser og den endelige kategori for klinisk merværdi. Evidensens kvalitet inddeles i fire niveauer: høj, moderat, lav og meget lav. GRADE-metoden er et internationalt anerkendt redskab til systematisk vurdering af evidens og udarbejdelse af anbefalinger. I denne vurdering er metoden anvendt til at vurdere evidensens kvalitet.

## 5 Databehandling

### *Klinisk spørgsmål 1*

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

### *Klinisk spørgsmål 2*

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



### Bemærkninger til de indsendte analyser

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

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

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

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

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

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

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

## 6 Klinisk merværdi

### 6.1 Konklusion klinisk spørgsmål 1

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

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

#### 6.1.1 Gennemgang af studier

##### *Karakteristika*

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

##### *MONARCH 3-studiet [9,22]*

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

##### *MONALEESA-2-studiet [11,24]*

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

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

### Population

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

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

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

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

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

\*\*Ifølge RECIST v1.1

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

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

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

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

### 6.1.2 Resultater og vurdering

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

*Progressionsfri overlevelse (PFS)(kritisk)*

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

**Tabel 2. Vurdering af klinisk merværdi: median PFS**

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

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

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

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

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

*Bivirkninger (kritisk)*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Bivirkningsprofilen for abemaciclib blev vurderet kvalitativt sammenlignet med ribociclib og palbociclib som supplement til de kvantitative vurderinger af bivirkninger. Den kvalitative gennemgang stammer fra studierne safety population og baseres primært på oplysninger fra ansøgers endelige ansøgning samt lægemidlernes EPAR og produktresuméer [22–27].

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

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

\*0,9 % var fatale

\*\*Kun pga. lungeemboli

†QTc-forlængelse > 480 ms

ALAT: alanin aminotransferase; ASAT: aspartat aminotransferase

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

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



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

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

**Tabel 6. Samlet vurdering af effektmålet bivirkninger**

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

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

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

#### *Samlet overlevelse (OS) (vigtig)*

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

[12].

**Tabel 7. Vurdering af klinisk merværdi: OS**

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

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

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

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

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

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

#### *Livskvalitet (vigtig)*

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

#### MONARCH 3

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

## MONALEESA-2

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

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

### *Responstrate (vigtig)*

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

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

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

### 6.1.3 Evidensens kvalitet

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

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

### 6.1.4 Konklusion for klinisk spørgsmål 1

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

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

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

I den samlede vurdering har fagudvalget lagt vægt på:

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

## 6.2 Konklusion klinisk spørgsmål 2

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

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

### 6.2.1 Gennemgang af studier

#### *Karakteristika*

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

### *MONARCH 2-studiet [10,22]*

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

### *PALOMA-3-studiet [16,26]*

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

### Population

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

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

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

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

\*Ifølge RECIST v1.1

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

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

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

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

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

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

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

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

## 6.2.2 Resultater og vurdering

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

### Progressionsfri overlevelse (PFS)(kritisk)

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

**Tabel 10. Vurdering af klinisk merværdi: median PFS**

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

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

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

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

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

### Bivirkninger (kritisk)

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Der henvises til afsnit 6.1.2, side 16-17.

**Tabel 13. Samlet vurdering af effektmålet bivirkninger**

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

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

*Samlet overlevelse (OS) (vigtig)*

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

**Tabel 14. Vurdering af klinisk merværdi: OS**

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

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

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

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

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

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

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

### *Livskvalitet (vigtig)*

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

#### MONARCH 2

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

#### PALOMA-3

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

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

### *Responstrate (vigtig)*

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

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

### 6.2.3 Evidensens kvalitet

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

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

## 6.2.4 Konklusion for klinisk spørgsmål 2

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

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

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

I den samlede vurdering har fagudvalget lagt vægt på følgende:

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

## 7 Andre overvejelser

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 10 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

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

## 11 Referencer

1. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ CK (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014 [internet]. National Cancer Institute. Bethesda, MD. Tilgængelig fra: [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2014/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/)
2. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Kejs AMT, Hertzum-Larsen R, Johannesen TB, Khan S, Leinonen MK, Ólafsdóttir E, Petersen T, Schmidt LKH, Trykker H SH. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries. Version 7.3. 2016.
3. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Kejs AMT, Hertzum-Larsen R, Johannesen TB, Khan S, Leinonen MK, Ólafsdóttir E, Petersen T, Schmidt LKH, Trykker H SH. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries [internet]. Version 7.3. 2016. Tilgængelig fra: <http://www-dep.iarc.fr/nordcan.htm>
4. Kohler BA, Sherman RL, Howlader N, Jemal A, Ryerson AB, Henry KA, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2015;107(6):djv048-djv048.
5. Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, André F, Barrios CH, et al. 3rd ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Ann Oncol.* 2017;
6. DBCG. Danish Breast Cancer Cooperative Group. Kapitel 18. 2016.
7. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende ribociclib som standardbehandling til lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft [internet]. s. 1–2. Tilgængelig fra: [file:///C:/Users/AJF/SharePoint/Ribociclib Brystkræft \(EMS-2 - Dok 1/0.13 Anbefaling/anbefaling-ribociclib-brystkraeft-10.pdf](file:///C:/Users/AJF/SharePoint/Ribociclib%20Brystkræft%20(EMS-2%20-%20Dok%201/0.13%20Anbefaling/anbefaling-ribociclib-brystkraeft-10.pdf)
8. McCartney A, Moretti E, Sanna G, Pestrin M, Risi E, Malorni L, et al. The role of abemaciclib in treatment of advanced breast cancer. *Ther Adv Med Oncol* [internet]. 2018 [citeret 25. juni 2018];10:1758835918776925. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29899762>
9. Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol* [internet]. 2017;35(32):JCO.2017.75.615. Tilgængelig fra: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2017.75.6155>
10. Sledge GW, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2-advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *J Clin Oncol.* 2017;35(25):2875–84.
11. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap Y-S, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* [internet]. 2016;375(18):1738–48. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1609709>
12. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol.* 2018;29(7):1541–7.
13. O’Shaughnessy J, Petrakova K, Sonke GS, Conte P, Arteaga CL, Cameron DA, et al. Ribociclib plus letrozole versus letrozole alone in patients with de novo HR+, HER2– advanced breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;168(1):127–34.
14. Verma S, O’Shaughnessy J, Burris HA, Campone M, Alba E, Chandiwana D, et al. Health-related

quality of life of postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer treated with ribociclib + letrozole: results from MONALEESA-2. *Breast Cancer Res Treat* [internet]. 2018;170(3):535–45. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4769-z>

15. Janni W, Alba E, Bachelot T, Diab S, Gil-Gil M, Beck TJ, et al. First-line ribociclib plus letrozole in postmenopausal women with HR+ , HER2– advanced breast cancer: Tumor response and pain reduction in the phase 3 MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res Treat* [internet]. 2018;169(3):469–79. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4658-x>
16. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im SA, Masuda N, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phas. *Lancet Oncol* [internet]. 2016;17(4):425–39. Tilgængelig fra: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00613-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00613-0)
17. Turner NC, Ro J, André F, Loi S, Verma S, Iwata H, et al. Palbociclib in Hormone-Receptor–Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* [internet]. 2015;373(3):209–19. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1505270>
18. Loibl S, Turner NC, Ro J, Cristofanilli M, Iwata H, Im S, et al. Palbociclib Combined with Fulvestrant in Premenopausal Women with Advanced Breast Cancer and Prior Progression on Endocrine Therapy: PALOMA-3 Results. *Oncologist* [internet]. 2017;theoncologist.2017-0072. Tilgængelig fra: <http://theoncologist.alphamedpress.org/lookup/doi/10.1634/theoncologist.2017-0072>
19. Harbeck N, Iyer S, Turner N, Cristofanilli M, Ro J, André F, et al. Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: Patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. *Ann Oncol*. 2016;27(6):1047–54.
20. Verma S, Bartlett CH, Schnell P, DeMichele AM, Loi S, Ro J, et al. Palbociclib in Combination With Fulvestrant in Women With Hormone Receptor-Positive/HER2-Negative Advanced Metastatic Breast Cancer: Detailed Safety Analysis From a Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Phase III Study (PALOMA-3). *Oncologist* [internet]. 2016;21(10):1165–75. Tilgængelig fra: <http://theoncologist.alphamedpress.org/lookup/doi/10.1634/theoncologist.2016-0097>
21. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, Bondarenko I, Im S-A, Masuda N, et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* [internet]. 2018;NEJMoa1810527. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1810527>
22. European Medicines Agency. Assessment report Verzenio [internet]. Assessment Report. 2018. Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/verzenio-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/verzenio-epar-public-assessment-report_en.pdf)
23. European Medicines Agency. Produktresumé Verzenio [internet]. 2018. s. 1–81. Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/verzenio-epar-product-information\\_da.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/verzenio-epar-product-information_da.pdf)
24. European Medicines Agency. Assessment Report Kisqali [internet]. Assessment Report. 2017. Tilgængelig fra: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004213/WC500233999.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004213/WC500233999.pdf)
25. European Medicines Agency. Produktresumé Kisqali [internet]. 2017. s. 1–39. Tilgængelig fra: [http://www.ema.europa.eu/docs/da\\_DK/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004213/WC500233997.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/da_DK/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004213/WC500233997.pdf)
26. European Medicines Agency. Assessment Report Ibrance [internet]. Bd. 44, Assessment Report. 2015. Tilgængelig fra: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-)



[\\_Public\\_assessment\\_report/human/003853/WC500217198.pdf](#)

27. European Medicines Agency. Produktresumé Ibrance [internet]. 2017. s. 1–39. Tilgængelig fra:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/da\\_DK/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003853/WC500217196.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/da_DK/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003853/WC500217196.pdf)

## 12 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende brystkræft

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

### Medicinrådets sekretariat

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

## 13 Bilag 1: GRADE-evidensprofiler

### 13.1 Cochrane Risk of Bias

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

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

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

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

Incomplete outcome data (attrition bias)	<ul style="list-style-type: none"><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>Høj risiko for bias</u></li></ul>	Studiet er betalt af Pfizer, og mange af forfatterne er affilierede med Pfizer.

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

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

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

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

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

*Forklaringer*

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

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

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



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

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

*Forklaringer*

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