

Medicinrådets
behandlingsvejledning
vedrørende CDK4/6-
hæmmere til ER+/HER2-
lokalt fremskreden eller
metastatisk brystkræft

Beh



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger. Behandlingsvejledningerne indeholder vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige at behandle patienter med inden for et terapiområde. De danner dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for behandling af patienter på tværs af sygehuse og regioner. Medicinrådet angiver kliniske rækkefølger af de inkluderede lægemidler på baggrund af en redegørelse for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed.

Om Medicinrådets behandlingsvejledning

I *Medicinrådets behandlingsvejledning* er datagrundlaget og analyserne, der danner baggrund for Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler, beskrevet. Medicinrådet tager i analyserne udgangspunkt i den tidligere udarbejdede protokol. I behandlingsvejledningen tager Medicinrådet stilling til, om der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne, eller om to eller flere af disse kan ligestilles.

Medicinrådets behandlingsvejledning danner baggrund for Medicinrådets lægemiddelrekommandation til regionerne.

Se *Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde* for yderligere information. Du finder denne på Medicinrådets hjemmeside.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato 24. maj 2023

Dokumentnummer 171099

Versionsnummer 2.0

© Medicinrådet, 2023
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 25. maj 2023



Medicinrådets behandlingsvejledning

Vedrørende CDK4/6-hæmmere til ER+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft

Medicinrådet vurderer, at der for lægemidler angivet under "anvend" ikke er klinisk betydende forskelle. Medicinrådet betragter derfor de angivne lægemidler som klinisk ligestillede, og de er dermed mulige førstevalgspræparater til behandling af østrogenreceptor (ER)-positiv human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (HER2)-negativ (ER+/HER2-) lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft.

Procentsatsen beskriver den andel af populationen, der som minimum bør starte behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekommandationen.

Medicinrådet vurderer, at lægemidler angivet under "overvej" ikke er at betragte som klinisk ligestillede med de lægemidler, som er angivet under "anvend". Dette er på baggrund af en samlet vurdering af lægemidternes effekt på samlet overlevelse i de inkluderede studier. Medicinrådet anbefaler derfor kun at anvende lægemidler angivet under "overvej", hvis det ikke er muligt at anvende mindst ét af de ligestillede førstevalgspræparater.

Væsentlige ændringer fra seneste behandlingsvejledning

Medicinrådet udgav senest en behandlingsvejledning vedrørende CDK4/6-hæmmere til ER+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft i 2020. De væsentligste ændringer i den opdaterede version er:

- I version 1.1. kunne der på baggrund af analyser af de inkluderede studier ikke påvises en forskel mellem palbociclib, ribociclib og abemaciclib på hverken de kritiske eller vigtige effektmål for begge kliniske spørgsmål. Fagudvalget vurderede derfor, at de tre lægemidler var at betragte som ligestillede og dermed mulige førstevalgpræparater til behandling af ER+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft.
- Der er efterfølgende kommet data med længere opfølgningstid primært vedrørende effektmålet samlet overlevelse fra de inkluderede studier, som indgår i behandlingsvejledningen. Samlet overlevelse er derfor også ændret fra at være et vigtigt til kritisk effektmål i denne opdatering.
- De nye data har medført ændringer i den samlede kliniske rækkefølge af lægemidterne for begge kliniske spørgsmål, hvor abemaciclib og ribociclib fortsat betragtes som ligestillede og dermed mulige førstevalgpræparater, mens palbociclib ikke længere betragtes som klinisk ligestillet med de to øvrige lægemidler.
- Der er enkelte afvigelser ift. protokollen, da det nu er muligt at inkludere data fra abstract jf. Medicinrådets principper vedr. upubliceret data ([Medicinrådets nye](#)



[principper for anvendelse af upublicerede data \(medicinraadet.dk\)](https://www.medicinraadet.dk)). Desuden er der foretaget en ændring i metoden, så der nu også tages højde for de absolutte forskelle i vurderingen af effektmålene i de indirekte sammenligninger, hvis punktestimatet overstiger den mindste klinisk relevante forskel.

Anbefalingstabeller

Tabel 1.1. Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler til CDK4/6-hæmmer i kombination med aromatasehæmmer (AI). Tabellen gælder nye patienter, der skal opstartes i behandling.

	Lægemiddel	Behandlingsvarighed
Anvend til 85 % af populationen*	<u>Abemaciclib</u> 300 mg pr. dag, én tablet af 150 mg to gange dagligt, kontinuerlig behandling. <u>Ribociclib</u> 600 mg pr. dag, 3 tabletter af 200 mg én gang dagligt i 21 dage, 7 dages pause. Der er for begge lægemidler mulighed for dosisjusteringer.	Til progression eller uacceptabel toksicitet
Overvej	<u>Palbociclib</u> 125 mg pr. dag, én tablet af 125 mg én gang dagligt i 21 dage, 7 dages pause. Der er for lægemidlet mulighed for dosisjusteringer.	Til progression eller uacceptabel toksicitet
Anvend ikke rutinemæssigt		
Anvend ikke		

* Procentsatsen beskriver den andel af populationen, der som minimum bør begynde behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekkommandationen.



Tabel 1.2. Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler til CDK4/6-hæmmer i kombination med fulvestrant. Tabellen gælder nye patienter, der skal opstartes i behandling.

	Lægemiddel	Behandlingsvarighed
Anvend til 85 % af populationen*	<u>Abemaciclib</u> 300 mg pr. dag, én tablet af 150 mg to gange dagligt, kontinuerlig behandling. <u>Ribociclib</u> 600 mg pr. dag, 3 tabletter af 200 mg én gang dagligt i 21 dage, 7 dages pause. Der er for begge lægemidler mulighed for dosisjusteringer.	Til progression eller uacceptabel toksicitet
Overvej	<u>Palbociclib</u> 125 mg pr. dag, én tablet af 125 mg én gang dagligt i 21 dage, 7 dages pause. Der er for lægemidlet mulighed for dosisjusteringer.	Til progression eller uacceptabel toksicitet
Anvend ikke rutinemæssigt		
Anvend ikke		

* Procentsatsen beskriver den andel af populationen, der som minimum bør begynde behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekommandationen.

Grundet forskelle i bivirkningsprofilen for de vurderede CDK4/6-hæmmere samt overvejelser vedrørende patienternes komorbiditet vurderer fagudvalget, at 85 % af populationen vil kunne opstartes i behandling med dét af de ligestillede lægemidler, der samlet er forbundet med de laveste omkostninger.

Baggrunden for Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler

Herunder opsummerer Medicinrådet de faktorer, der har været afgørende for den kliniske rækkefølge af CDK4/6-hæmmere til ER+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft.

Baggrund for Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler vedrørende klinisk spørgsmål 1

Er der klinisk betydende forskelle mellem abemaciclib, palbociclib og ribociclib i kombination med AI til behandling af lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2-brystkræft?



Vægtning af effekt og sikkerhed mellem lægemidlerne

For effektmålet *samlet overlevelse* vurderer fagudvalget, at overlevelsen er dårligere for palbociclib sammenlignet med både ribociclib og abemaciclib, mens der ikke er nogen klinisk relevant forskel mellem ribociclib og abemaciclib. Det understøttes også af de enkelte studier, hvor der ikke længere ses en signifikant overlevelsesevinst ved palbociclib + aromatasehæmmer (AI) sammenlignet med placebo + AI ved længere opfølgningstid.

For effektmålet *PFS* vurderer fagudvalget, at der ikke kan påvises en forskel mellem de tre lægemidler.

For *andel patienter, der oplever behandlingsophør pga. uønskede hændelser*, vurderer fagudvalget, at der muligvis er kliniske relevante forskelle mellem lægemidlerne. Det vil sige, at flere ophører behandlingen grundet uønskede hændelser ved abemaciclib end de øvrige to lægemidler, hvilket er i overensstemmelse med klinisk erfaring.

For effektmålet *andel patienter, der oplever en eller flere grad 3-4 uønskede hændelser*, vurderer fagudvalget, at de relative og absolutte forskelle der på baggrund af analyserne viser, at der kan forventes flere grad 3-4 uønskede hændelser ved palbociclib sammenlignet med abemaciclib og ribociclib, ikke kan genkendes fra klinisk praksis, hvor palbociclib vurderes at være det lægemiddel med færrest uønskede hændelser.

Gennemgangen af bivirkningsprofilen viser, at der er forskelle i, hvilken type af bivirkninger patienterne får ved behandling med de tre lægemidler, men fagudvalget mener ikke, at den overordnede belastning for patienterne er forskellig mellem de tre lægemidler.

Det er ikke muligt at vurdere effektmålet *Livskvalitet* kvantitativt, da der ikke er tilgængeligt data til analyser på tværs af lægemidlerne.

På baggrund af ovenstående vurderes det, at abemaciclib og ribociclib betragtes som ligeværdige og kan ligestilles, mens palbociclib vurderes at være en dårligere behandling med hensyn til effektmålet samlet overlevelse. Med hensyn til sikkerhed vurderes alle tre lægemidler at være ligestillede.

Evidensens kvalitet

Kvaliteten af den samlede evidens er vurderet som ”meget lav” jf. GRADE. Det skyldes blandt andet, at datagrundlaget udelukkende består af indirekte sammenligninger, som medfører meget brede konfidensintervaller.

Baggrund for Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler vedrørende klinisk spørgsmål 2

Er der klinisk betydende forskelle mellem abemaciclib, palbociclib og ribociclib i kombination med fulvestrant til behandling af lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft?



Vægtning af effekt og sikkerhed mellem lægemidlerne

For effektmålet *samlet overlevelse* vurderer fagudvalget, at der ud fra effektestimaterne for de relative og absolutte forskelle ikke er dokumenteret nogen forskel mellem de tre lægemidler i analyserne. Dog tyder resultaterne af de enkelte studier på, at der er en dårligere effekt af palbociclib sammenlignet med både ribociclib og abemaciclib, da der i studiet ikke kan påvises en signifikant OS-gevinst af palbociclib + fulvestrant sammenlignet med placebo + fulvestrant. Dette er også i overensstemmelse med resultaterne på OS, jf. klinisk spørgsmål 1, hvor studierne med palbociclib + AI heller ikke viser en signifikant effekt på OS.

For effektmålene *PFS og andel patienter, der ophører behandlingen pga. uønskede hændelser*, vurderer fagudvalget baseret på de relative og absolutte forskelle, at der ikke kan påvises en forskel mellem de tre lægemidler i analyserne, men palbociclib ser ud til at medføre færre behandlingsophør vurderet ud fra de enkelte studier. For *andel, der oplever en eller flere grad 3-4 uønskede hændelser*, er det ikke muligt at sammenligne de tre lægemidler pga. forskellige opgørelsesmetoder, men for alle tre lægemidler er der flere patienter, som oplever grad 3-4 uønskede hændelser ved kombinationsbehandling end i placeboarmene.

Gennemgangen af bivirkningsprofilen viser, at der er forskelle i, hvilken type af bivirkninger patienterne får ved behandling med de tre lægemidler, men fagudvalget mener ikke, at den overordnede belastning for patienterne er forskellig mellem de tre lægemidler.

Det er ikke muligt at vurdere effektmålet *Livskvalitet* kvantitativt, da der ikke er tilgængeligt data til analyser på tværs af lægemidlerne.

Fagudvalget vurderer samlet set, at abemaciclib og ribociclib betragtes som ligeværdige og kan ligestilles, mens palbociclib vurderes at være en dårligere behandling med hensyn til effektmålet *samlet overlevelse*. De inkluderede studier viser dog samlet set, at kombinationsbehandling med palbociclib ikke medfører en signifikant OS-gevinst sammenlignet med placeboarmene, og på den baggrund ændres ligestillingen også for klinisk spørgsmål 2. Med hensyn til sikkerhed vurderes alle tre lægemidler at være ligestillede.

Evidensens kvalitet

Kvaliteten af den samlede evidens er vurderet som "meget lav" jf. GRADE. Det skyldes blandt andet, at datagrundlaget udelukkende består af indirekte sammenligninger, som medfører meget brede konfidensintervaller.

Andre overvejelser

Dosisreduktion

Fagudvalget har taget stilling til dosisreduktion af CDK4/6-hæmmerne, da dosis ofte reduceres på grund af bivirkninger. Fagudvalget bemærker, at der altid dosisjusteres i forsøg på at få bivirkninger under kontrol. Kun hvis dette ikke kan lade sig gøre, overvejes et skift til en anden CDK4/6-hæmmer.



Fagudvalget vurderer baseret på klinisk erfaring, at dosisreduktion opleves lidt hyppigere i dansk klinisk praksis, end det forekommer i de kliniske studier. Det skyldes, at patienterne i de kliniske studier er en mere homogen gruppe af patienter, som er yngre og i bedre performancestatus end patienterne i dansk klinisk praksis. Fagudvalget vurderer derfor, at antallet af dosisreduktioner i dansk klinisk praksis vil være den samme for de tre lægemidler, og at dosisreduktion er nødvendigt for ca. 50 % af de danske patienter. For ca. 15 % af patienterne må dosis reduceres to gange. De fleste patienter dosisreduceres inden for de første 5 måneder.

Komorbiditet

Hjertekomorbiditet

Fagudvalget finder, at der kan være en risiko ved at behandle patienter med langt QT-syndrom, ukontrolleret eller alvorlig hjertesygdom, herunder nyligt myokardieinfarkt, kongestivt hjertesvigt, ustabil angina pectoris og bradyarytmier eller elektrolytanomalier med ribociclib. Fagudvalget konkluderer, at dette gør sig gældende for ribociclib behandling i kombination med både AI og fulvestrant.

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

Venøs tromboembolisme

Hvis patienterne tidligere har haft en VTE eller kendte koagulationsforstyrrelser eller tidligere tilfælde af tromboembolier, bør abemaciclib og ribociclib ikke anvendes.

Der er rapporteret om venøse tromboemboliske hændelser hos patienter, der har fået behandling med abemaciclib plus endokrin behandling, samt tromboemboliske hændelser hos patienter, der har fået ribociclib plus letrozol. Patienter, der viser symptomer herpå, skal skiftes til anden CDK 4/6-hæmmer-behandling.

Hvis tamoxifen, grundet særlige omstændigheder, anvendes som *backbone* i stedet, bør ribociclib vælges som CDK 4/6-hæmmer, da det er den eneste kombination, der findes data på.

Levertoksicitet

Fagudvalget bemærker, at levertoksicitet er en almindelig bivirkning til både ribociclib og abemaciclib. For palbociclib er rapporteret enkelte tilfælde med levertoksicitet, herunder tilfælde med fatal levertoksicitet (pseudocirrose og leversvigt). Da data er begrænset og stammer fra patienter med levermetastaser, er der på nuværende tidspunkt ikke vurderet klar sammenhæng mellem palbociclib-behandling og lever-pseudocirrose (en tilstand, der radiologisk og klinisk minder om levercirrose, men adskiller sig patofysiologisk derfra).

På baggrund af sikkerhedsdata anbefales kontrol af levertal før opstart af behandling med CDK4/6-hæmmere og monitorering under behandling.



Overvejelser vedr. lægemiddelinteraktioner imellem CDK4/6-hæmmere og andre lægemidler

Fagudvalget bemærker, at ribociclib har interaktioner med andre lægemidler, der kan forlænge QTc-intervallet, samt lægemidler, der er kraftige hæmmere af CYP3A4 og dermed indirekte er med til at forlænge QTc-intervallet [2]. Ligeledes er behandling med abemaciclib eller palbociclib frarådet i kombination med lægemidler, som hæmmer CYP3A [1,3].

CDK4/6-hæmmers effekt på nedbrydningen af andre lægemidler

Ribociclib skiller sig ud ved at være en potent til moderat hæmmer af CYP3A4 og vil således påvirke nedbrydning og udskillelse af andre lægemidler, der nedbrydes via dette system.

Generelt er de angivne farmakokinetiske interaktioner håndterbare og vil oftest kunne klares ved ændring af terapivalg eller evt. dosisreduktion af CDK4/6-hæmmer.

Øvrige forhold

Skift mellem præparater

Det vil være en stor psykologisk belastning for patienten at skifte lægemiddel. Fagudvalget vurderer således, at det er hensigtsmæssigt at bibeholde eksisterende patienter på deres nuværende behandling. Fagudvalget finder derfor, at anbefalingen skal gælde for nyopstartende patienter, og at igangværende patienter som udgangspunkt ikke skal skifte behandling, hvis behandlingen tåles.



Medicinrådets evidensgennemgang



Indholdsfortegnelse

1.	Begreber og forkortelser.....	12
2.	Baggrund	13
3.	Introduktion	13
3.1	ER+/HER2- brystkræft	13
3.2	Behandling af ER+/HER2- brystkræft	13
3.3	Lægemedlerne	16
4.	Metoder	17
4.1	Kliniske spørgsmål.....	18
4.1.1	Klinisk spørgsmål 1.....	18
4.1.2	Klinisk spørgsmål 2.....	19
4.2	Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler.....	21
4.3	Klinisk sammenligningsgrundlag	21
4.4	Litteratursøgning og udvælgelse af litteratur	21
4.4.1	Litteratursøgning.....	21
4.4.2	Udvælgelse af litteratur	22
4.5	Dataekstraktion.....	23
4.6	Kvalitetsvurdering af evidensen.....	24
4.7	Databehandling og analyse	24
4.8	Protokolafvigelse	26
5.	Resultater	27
5.1	Klinisk spørgsmål 1.....	27
5.1.1	Identificeret litteratur	27
5.1.2	Studie- og populationskarakteristika	27
5.1.3	Evidensens kvalitet	28
5.1.4	Resultater pr. effektmål	29
5.1.5	Samlet klinisk rækkefølge af lægemidler	37
5.2	Klinisk spørgsmål 2.....	39
5.2.1	Identificeret litteratur	39
5.2.2	Studie- og populationskarakteristika	39
5.2.3	Evidensens kvalitet	40
5.2.4	Resultater pr. effektmål	41
5.2.5	Samlet klinisk rækkefølge af lægemidler	46
5.2.6	Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler.....	48
6.	Øvrige forhold	52
6.1	Skift mellem præparater	52



7. Referencer	53
8. Sammensætning af fagudvalg	59
9. Versionslog	61
10. Bilag.....	62
Bilag 1: Søgestrengene	62
Bilag 2: Prismadiagrammer	69
Bilag 3: Liste over inkluderede artikler.....	70
Bilag 4: Liste over ekskluderede artikler efter fuldtekstscrening.....	72
Bilag 5: Studiekarakteristika	75
Bilag 6: Baselinekarakteristika.....	81
Bilag 7: Bivirkningsdata	88
Bilag 8: Analyseresultater.....	94
Bilag 9: Klinisk sammenligningsgrundlag.....	98
Bilag 10: Risiko for bias.....	103
Bilag 11: GRADE.....	108
Bilag 12: Vurdering af effektmålet livskvalitet	120



1. Begreber og forkortelser

AE	Uønskede hændelser (<i>adverse events</i>)
AI	Aromatasehæmmer (<i>aromatase inhibitor</i>)
CDK	<i>Cyclin-dependent kinase</i>
CI	Konfidensinterval (<i>Confidence interval</i>)
DBCG	<i>Danish Breast Cancer Cooperative Group</i>
EMA	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EORTC-QLQ-BR23	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Breast 23 module</i>
EORTC-QLQ-C30	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EQ-5D	<i>EuroQol-5D</i>
ER	Østrogenreceptor (<i>estrogen receptor</i>)
GRADE	System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>)
HER2	Human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (<i>human epidermal growth factor receptor 2</i>)
HR	<i>Hazard ratio</i>
ITT	<i>Intention-to-treat</i>
LHRH	<i>Luteinizing Hormone Releasing-Hormone</i>
OS	Samlet overlevelse (<i>overall survival</i>)
PFS	Progressionsfri overlevelse (<i>progression free survival</i>)
PICO	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>
RCT	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR	Relativ risiko



2. Baggrund

Denne systematiske litteraturgennemgang er grundlaget for Medicinrådets behandlingsvejledning for CDK4/6-hæmmere til ER+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft. Evidensen for de væsentligste kliniske effekter er gennemgået systematisk og sammenholdt med en klinisk vurdering fra fagudvalget. Der er på baggrund heraf redegjort for, om der er klinisk betydende forskelle på lægemidlerne, eller om to eller flere af disse lægemidler kan ligestilles.

3. Introduktion

3.1 ER+/HER2- brystkræft

Brystkræft er den hyppigste kræftform hos kvinder i Danmark og forekommer oftest hos kvinder over 50 år. Sygdommen kan opdeles i fire undertyper afhængig af, om kræftcellerne er hormonfølsomme, dvs. om de udtrykker østrogenreceptor (ER) og/eller human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (HER2) eller ej. I Danmark bliver omkring 3.300 patienter årligt diagnosticeret med ER+/HER2- brystkræft, dvs. at kræftcellerne udtrykker østrogenreceptorer, men ikke vækstfaktorreceptorer [4,5].

På diagnosetidspunktet kan patienterne opdeles i tre forskellige grupper:

- Ca. 90 % af patienterne har brystkræft i et tidligt stadie, hvilket betyder, at sygdommen ikke har spredt sig uden for bryst og/eller regionale lymfeknuder
- Ca. 20 % af disse patienter vil senere få lokalt fremskredent eller metastatisk tilbagefald
- Ca. 5 % af patienterne har lokalt fremskreden sygdom
- Ca. 5 % af patienterne har metastatisk sygdom.

Lokalt fremskreden sygdom er her defineret ved, at patienterne har inoperabel brystkræft, dvs. en stor tumor i brystet fikseret til hud eller brystvæg og/eller spredning til samsidige, fikserede lymfeknuder i armhulen eller spredning til samsidige lymfeknuder langs kravebenet (periklavikulære lymfeknuder).

Metastatisk sygdom er her defineret ved, at patienterne har spredning af brystkræft til andre organer (fjernmetastaser) eller til lymfeknuder i modsidige armhule eller på modsatte side af halsen.

3.2 Behandling af ER+/HER2- brystkræft

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



Behandling/efterbehandling af brystkræft i et tidligt stadie

Hovedparten af de patienter, der bliver diagnosticeret med brystkræft i et tidligt stadie, tilhører højrisikogruppen i henhold til Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG)'s retningslinjer. Patienterne modtager kemoterapi før eller efter operation, antihormon-efterbehandling og strålebehandling som beskrevet i retningslinjerne [6]. Antihormon-efterbehandling består overordnet af tamoxifen i 10 år for de kvinder, der er præmenopausale. Tamoxifen er en selektiv østrogen receptor modulator. For kvinder, der er postmenopausale, består behandlingen af en aromatasehæmmer (AI) i fem år. AI hæmmer dannelsen af binyredannet østrogen, hvorved østrogenniveauet i kroppen falder. Der findes forskellige aromatasehæmmere, der er vurderet at være ligestillede [7]. I Danmark anvendes oftest letrozol.

Livsforlængende behandling med CDK4/6-hæmmer

Patienter, der får inoperabelt tilbagefald enten lokalt (bryst/brystvæg og regionære lymfeknuder) eller som metastatisk sygdom, samt patienter, som har lokalt fremskreden eller metastatisk sygdom på diagnosetidspunktet, er mulige kandidater til behandling med en cyclin-dependent kinase 4 og 6 (CDK4/6)-hæmmer. Det er sjældent muligt at helbrede disse patienter, men patienterne lever oftest et relativt normalt liv med få, acceptable symptomer og håndterbare bivirkninger. Formålet med behandlingen med en CDK4/6-hæmmer er derfor at forlænge tiden til sygdomsprogression uden at påføre markant flere bivirkninger, at forlænge patientens liv og om muligt at forbedre patientens livskvalitet [8,9].

CDK4/6 er tit overaktive i brystkræft, hvilket resulterer i en ukontrolleret celledeling og medvirker til udviklingen af antihormon-resistens. CDK4/6-hæmmere forhindrer celledeling ved at stoppe celledeling [10]. En CDK4/6-hæmmer bliver givet i tillæg til antihormonbehandling med enten AI eller fulvestrant.

Fulvestrant nedregulerer østrogenreceptorerne og hæmmer binding af østrogen, så brystkræftcellerne ikke stimuleres til deling. Kvinder, der er præ- eller perimenopausale, og som skal have AI eller fulvestrant og CDK4/6-hæmmer, får blokeret æggestokkenes funktion ved enten kirurgi eller med medicinsk behandling (sjældent strålebehandling). I dansk klinisk praksis består den medicinske behandling af en luteiniserende hormonfrigivende hormon (LHRH)-agonist.

CDK4/6-hæmmer i kombination med AI

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

- Patienter med tilbagefald, enten i form af lokalt fremskreden inoperabel sygdom, eller metastatisk sygdom > 12 måneder efter endt antihormon-efterbehandling, *eller*
- Patienter, der på diagnosetidspunktet har metastatisk sygdom, *eller*
- Patienter, der på diagnosetidspunktet har lokalt fremskreden sygdom, som ikke er egnede til kurativ behandling med kemoterapi, eller ikke tåler eller ønsker kemoterapi.
- Patienterne må ikke have livstruende symptomer.



Ifølge fagudvalget er omkring 400 patienter årligt kandidater til behandling med en CDK4/6-hæmmer i kombination med en AI (se Figur 1).

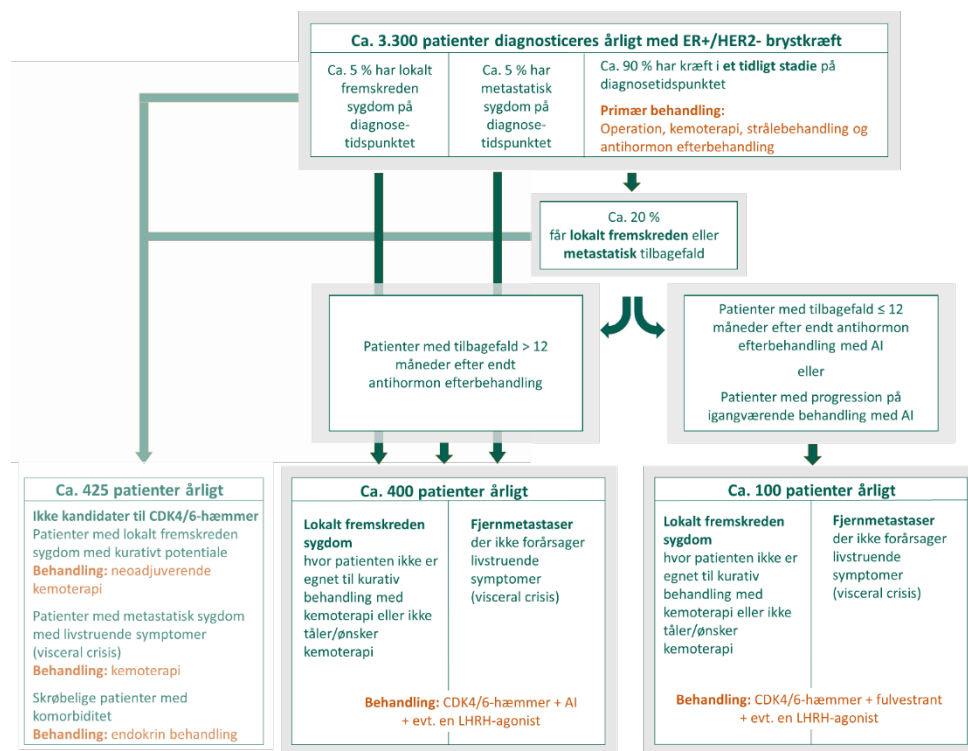
CDK4/6-hæmmer i kombination med fulvestrant

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

- Patienter med tilbagefald, enten i form af lokalt fremskreden inoperabel sygdom, eller metastatisk sygdom ≤ 12 måneder efter endt antihormon-efterbehandling med AI, *eller*
- Patienter med metastatisk eller lokalt fremskreden sygdom, der progredierer, mens de er i behandling med en AI, og ikke i mellemtiden har udviklet livstruende symptomer.

Ifølge fagudvalget er ca. 100 patienter årligt kandidater til behandling med en CDK4/6-hæmmer i kombination med fulvestrant (se Figur 1).

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



Figur 1. Oversigt over de patientgrupper, der er mulige kandidater til behandling med en CDK4/6-hæmmer

Som Figur 1 viser, omhandler denne behandlingsvejledning ca. 500 patienter årligt, der har lokalt fremskreden eller metastatisk sygdom enten på diagnosetidspunktet eller efter tilbagefald af tidligere brystkræft og kan få tilbudt behandling med CDK4/6-hæmmer. Derudover er der ca. 425 patienter årligt med lokalt fremskreden eller metastatisk



sygdom, som ikke er kandidater til CDK4/6-hæmmer, og som derfor ikke er med i behandlingsvejledningen.

3.3 Lægemidlerne

Tabel 3.1. Oversigt over lægemidler, der indgår i de kliniske spørgsmål

Navn	ATC-kode	Dosering*	Indikation
Abemaciclib	L01EF03	<u>Anbefalet dosis:</u> 150 mg to gange dagligt <u>1. dosisnedsættelse:</u> 100 mg to gange dagligt <u>2. dosisnedsættelse:</u> 50 mg to gange dagligt	De tre CDK4/6-hæmmere er indiceret til behandling af ER+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft: <ul style="list-style-type: none">• i kombination med en aromatasehæmmer• i kombination med fulvestrant hos kvinder, som forudgående har fået endokrinterapi med en AI. Endokrinterapi skal kombineres med en LHRH-agonist hos præ- og perimenopausale kvinder.
Palbociclib	L01XE33	<u>Anbefalet dosis:</u> 125 mg pr. dag <u>1. dosisnedsættelse:</u> 100 mg pr. dag <u>2. dosisnedsættelse:</u> 75 mg pr. dag	
Ribociclib	L01XE	<u>Anbefalet dosis:</u> 600 mg pr. dag <u>1. dosisnedsættelse:</u> 400 mg pr. dag <u>2. dosisnedsættelse:</u> 200 mg pr. dag	

* Se yderligere beskrivelse af behandlingen under tabellen.

Ved samtidig administration af aromatasehæmmer skal denne gives i henhold til dosisplanen angivet i produktresuméet for det pågældende lægemiddel. Ved samtidig administration af fulvestrant er den anbefalede dosis 500 mg intramuskulært hver 28. dag med en ekstra støddosis (bolus) efter 14 dage i 1. serie [11].



Abemaciclib

Abemaciclib gives i tabletform. Den anbefalede dosis er 150 mg to gange dagligt, kontinuerligt. Behandlingen med abemaciclib bør fortsætte, så længe patienten har klinisk gavn af behandlingen eller indtil uacceptabel toksicitet [12].

Palbociclib

Palbociclib gives i tabletform. Den anbefalede dosis er 125 mg én gang dagligt i 21 dage efterfulgt af 7 dage uden behandling, så et komplet cyklusforløb består af 28 dage. Behandlingen med palbociclib bør fortsætte, så længe patienten har klinisk gavn af behandlingen eller indtil uacceptabel toksicitet [13].

Ribociclib

Ribociclib gives i tabletform. Den anbefalede dosis er 600 mg (tre 200 mg tabletter) én gang dagligt i 21 dage efterfulgt af 7 dage uden behandling, så et komplet cyklusforløb består af 28 dage. Behandlingen med ribociclib bør fortsætte, så længe patienten har klinisk gavn af behandlingen eller indtil uacceptabel toksicitet [2].

Som angivet i Tabel 3.1 kan dosis reduceres for alle tre lægemidler, hvilket ses relativt hyppigt i forbindelse med bivirkninger. Hvis de aktuelle bivirkninger ikke kan bringes under kontrol ved dosisreduktion, kan der skiftes til en af de andre CDK4/6-hæmmere. Fagudvalget forholder sig hertil i afsnit 5.2.6 Andre overvejelser.

4. Metoder

Denne systematiske litteraturgennemgang er udarbejdet med udgangspunkt i metoder beskrevet i Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde, version 1.1, og er baseret på protokollen, som blev godkendt af Medicinrådet den 15. maj 2019. Medicinrådet besluttede at opdatere behandlingsvejledningen ud fra samme protokol den 30. juni 2022. Baggrunden for opdateringen er, at der er præsenteret overlevelsedata med længere opfølgningstid i nogle af de studier, som indgår i Medicinrådets behandlingsvejledning, og som forventes at kunne påvirke den kliniske rækkefølge af lægemidlerne for et eller begge kliniske spørgsmål, jf. nedenstående.

Medicinrådet bruger kliniske spørgsmål til at sammenligne effekt og sikkerhed af lægemidler til den samme patientgruppe. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen (population), af de lægemidler, Medicinrådet undersøger (interventioner og komparatorer), og af effektmålene.

Den systematiske litteraturgennemgang tager afsæt i de kliniske spørgsmål, der blev fastsat i protokollen og fremgår af afsnit 4.1. Med udgangspunkt i disse har Medicinrådet foretaget en systematisk søgning efter og screening af litteratur, hvilket er beskrevet i afsnit 4.4 Ekstraktion af data for de valgte effektmål af de undersøgte lægemidler er beskrevet i afsnit 4.5, og de anvendte analyser er beskrevet i afsnit 4.7. Resultaterne for hvert klinisk spørgsmål danner grundlag for den endelige kliniske rækkefølge af



lægemidler. Medicinrådet har desuden for hvert klinisk spørgsmål vurderet evidensens kvalitet (afsnit 4.6).

4.1 Kliniske spørgsmål

Problemstillingen er formuleret i fokuserede kliniske spørgsmål, der er detaljerede i forhold til relevante populationer, interventioner, komparatorer og effektmål. For yderligere detaljering om udvælgelse af effektmål henvises til [protokollen](#).

Den systematiske litteraturgennemgang belyser følgende kliniske spørgsmål:

4.1.1 Klinisk spørgsmål 1

Er der klinisk betydelige forskelle mellem abemaciclib, palbociclib og ribociclib i kombination med AI til behandling af lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2-brystkræft?

Det kliniske spørgsmål omfatter nedenstående population, intervention(er), komparator(er) og effektmål, som blev defineret i protokollen:

Population

Patienter med tilbagefald i form af metastatisk eller lokalt fremskreden inoperabel sygdom > 12 måneder efter endt antihormon-efterbehandling med AI eller patienter, der på diagnostidspunktet har lokalt fremskreden eller metastatisk sygdom, som ikke er kandidater til kemoterapi (se yderligere definition under afsnit 3.2, CDK4/6-hæmmer i kombination med AI).

Intervention

Abemaciclib i kombination med AI.

Palbociclib i kombination med AI.

Ribociclib i kombination med AI.

Komparator

Interventionerne bliver sammenlignet indbyrdes.

Effektmål

Medicinrådet mener, at sammenligningen af lægemidlerne bedst bliver belyst af disse effektmål. I protokollen er effektmålene beskrevet nærmere, jf. Tabel 4.1.



Tabel 4.1. Oversigt over effektmål til klinisk spørgsmål 1. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i de fire kategorier (overlevelse, alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikke-alvorlige symptomer samt bivirkninger).

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Samlet overlevelse (OS)	Kritisk	Dødelighed/ overlevelse	Median overlevelse i antal måneder	En forskel på ≥ 5 måneder
			Andel patienter, der overlever i 2 år**	En forskel på ≥ 5 %-point
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Median PFS i antal måneder	En forskel på ≥ 5 måneder
Bivirkninger	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter, der ophører behandlingen pga. bivirkninger	En forskel på ≥ 5 %-point
			Andel patienter, der oplever en eller flere grad 3-4 bivirkninger	En forskel på ≥ 10 %-point
			Gennemgang af bivirkningsprofil	Narrativ vurdering
Livskvalitet	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Gennemsnitlig ændring over tid	Forskel i ændring svarende til de validerede mindste klinisk relevante forskelle for de involverede livskvalitets-spørgeskemaer

* Medmindre andet er angivet, ønskes data med længst mulig opfølgningstid for alle effektmål.

** Hvis der ikke foreligger median OS-data, bliver effektmålet opgjort som andel patienter i live efter 2 år.

4.1.2 Klinisk spørgsmål 2

Er der klinisk betydningsfulde forskelle mellem abemaciclib, palbociclib og ribociclib i kombination med fulvestrant til behandling af lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft?

Det kliniske spørgsmål omfatter nedenstående population, intervention(er), komparator(er) og effektmål, som blev defineret i protokollen:

Population

Patienter med tilbagefald ≤ 12 måneder efter endt antihormon-efterbehandling med AI, eller patienter med metastatisk eller lokalt fremskreden inoperabel sygdom, der



progredierer, mens de er i behandling med AI (se yderligere definition under afsnit 3.2 CDK4/6-hæmmer i kombination med fulvestrant).

Intervention

Abemaciclib i kombination med fulvestrant.

Palbociclib i kombination med fulvestrant.

Ribociclib i kombination med fulvestrant.

Komparator

Interventionerne bliver sammenlignet indbyrdes.

Effektmål

Medicinerådet mener, at sammenligningen af lægemidlerne bedst bliver belyst af disse effektmål (se Tabel 4.2). I protokollen er effektmålene beskrevet nærmere.

Tabel 4.2. Oversigt over effektmål til klinisk spørgsmål 2. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i de fire kategorier (overlevelse, alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikke-alvorlige symptomer samt bivirkninger).

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



Effekt mål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Livskvalitet	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Gennemsnitlig ændring over tid	Forskel i ændring svarende til de validerede mindste klinisk relevante forskelle for de involverede livskvalitets-spørgeskemaer

* Medmindre andet er angivet, ønskes data med længst mulig opfølgningstid for alle effektmål.

** Hvis der ikke foreligger median OS-data, bliver effektmålet opgjort som andel patienter i live efter 2 år.

4.2 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler

Medicinrådet har i protokollen beskrevet øvrige forhold vedrørende CDK4/6-hæmmere til behandling af lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft, som skal indgå i behandlingsvejledningen.

Medicinrådet har ikke foretaget en systematisk søgning separat for disse øvrige forhold. Fagudvalget inddrager i stedet klinisk viden og erfaringer i beskrivelsen af de øvrige forhold. Disse forhold har ikke påvirket den kliniske rækkefølge af lægemidler, men fagudvalgets vurdering af hensigtsmæssig klinisk praksis vedrørende kriterier for skift af lægemidler indgår i behandlingsvejledningen.

4.3 Klinisk sammenligningsgrundlag

For lægemidler, der er klinisk ligestillede, har Medicinrådet vurderet, hvilke doser og behandlingsvarigheder det er relevant at sammenligne. Vurderingen er sammenfattet i det kliniske sammenligningsgrundlag, som fremgår af Bilag 9: Klinisk sammenligningsgrundlag.

4.4 Litteratursøgning og udvælgelse af litteratur

4.4.1 Litteratursøgning

Søgeprofil

Opdateringen er gennemført i september 2022 med henblik på at identificere referencer, der er blevet publiceret efter den oprindelige søgning gennemført den 18. juni 2019. Der er anvendt samme søgeprofil som i den oprindelige søgning, og litteraturen er udvalgt efter, om den indeholder nye studier og/eller opdaterede data i forhold til den oprindelige søgning. Lægemiddelvirksomheder har også haft mulighed for at bidrage med litteratur til opdateringen. Der er ikke systematisk søgt efter retningslinjer, idet det ikke forventes, at der findes versioner, hvor de relevante lægemidler indgår.



Der er anvendt søgetermer, som beskriver populationerne, interventionerne og komparatorerne. For primærlitteraturen er der søgt på generiske navne og handelsnavne. For systematiske oversigtsartikler er der også søgt på klassenavne. Brystkræft er også beskrevet med synonymer. Der er ikke kombineret med yderligere termer ud over metodologiske søgefiltre, og referencerne i søgeresultatet indgår derfor i den videre screeningsproces vedrørende de kliniske spørgsmål, som forsøges besvaret på baggrund af denne litteratursøgning.

Søgestrategi

Søgningerne er gennemført i de bibliografiske databaser MEDLINE, Embase, CENTRAL og Cochrane Database of Systematic Reviews/CDSR. Alle MEDLINE-databasefiler er søgt, dvs. Epub Ahead of Print, In-Process, Other Non-Indexed Citations og Daily Update. MEDLINE og Embase er søgt via OVID-plattformen og CENTRAL via Cochrane Library. For søgningen i MEDLINE og Embase er Cochranes databasespecifikke filtre [sensitivity- and precision-maximizing version] til identifikation af randomiserede, kontrollerede studier anvendt [14]. For søgningen efter systematiske oversigtsartikler er der anvendt en tilpasset version af Pubmeds søgefilter til identifikation af systematiske oversigtsartikler¹. Doubletter mellem MEDLINE og Embase er fjernet vha. Ovids 'deduplication'-algoritme, der er tilgængelig ved multi-file søgning. Øvrige og resterende doubletter er fjernet i forbindelse med litteraturgennemgangen i et referencehåndteringsværktøj.

Afgrænsninger

Søgningerne er afgrænset i forhold til sprog; resultaterne i MEDLINE og Embase er afgrænsede til referencer på dansk, engelsk, norsk og svensk. Søgningerne er desuden afgrænset i forhold til studier i dyr samt publikationstype, hvor noter, bøger, case-rapporter m.m. er søgt frasorteret i resultaterne fra alle tre databaser. Der er for opdateringen endvidere søgt efter conferenceabstracts i hhv. Embase og CENTRAL fra og med år 2020 og frem. Søgestrengene for de enkelte databaser findes i Bilag 1: Søgestrengene.

Der er ikke foretaget en systematisk søgning efter patientværdier og præferencer, ej heller til at beskrive øvrige forhold.

Litteraturudvælgelse

Screeningskriterier og beskrivelse af processen kan ses i afsnit 4.4.2. Udvalgelse af litteratur.

4.4.2 Udvalgelse af litteratur

Der blev i den opdaterede søgning identificeret 866 referencer i søgning for både primær og sekundær litteratur for begge kliniske spørgsmål. Der blev identificeret 137 referencer via virksomhedsbidrag. Efter frasortering af doubletter var der 645 unikke referencer, som blev screenet på titel og abstract i henhold til PICO i de to kliniske spørgsmål ved følgende kriterier:

¹ Tilgængelig fra: https://www.nlm.nih.gov/bsd/pubmed_subsets/sysreviews_strategy.html



Inklusionskriterier:

- RCT's med mindst en relevant intervention (hvor mindst et af de ønskede effektmål indgik)
- Systematiske metaanalyser med alle relevante interventioner (hvor alle de ønskede effektmål indgik)
- Interimanalyser (kun i tilfælde, hvor den fulde analyse ikke var publiceret)
- Publikationer, som ikke opfyldte inklusionskriterier, men indeholdt information om:
 - Dosisreduktion
 - Komorbiditet.

Eksklusionskriterier:

- Sundhedsøkonomiske analyser
- Ikke-systematiske reviews
- Editorials, letters, guidelines, errata mv.
- Subgruppeanalyser for ikke-specificerede populationer
- Retrospektive studier (journalstudier), biomarkør-, farmakokinetiske- eller singlearm-studier.

På denne baggrund screenede to personer fra Medicinrådets sekretariat den fundne litteratur uafhængigt af hinanden. Uenigheder om inklusion blev afklaret ved konsensus. Hvis der var data fra samme studie for et givent effektmål i flere publikationer, blev kun den nyeste publikation medtaget.

500 referencer blev frasorteret i screening på titel og abstract, og de resterende 142 referencer blev screenet ud fra læsning af fuldtekst med samme inklusions- og eksklusionskriterier. Her blev yderligere 95 referencer frasorteret, og der var derfor 47 potentielt relevante referencer til behandlingsvejledningen. Af disse blev 17 artikler (publiceret på baggrund af otte kliniske studier) brugt i de parvise sammenligninger, fordi de rapporterede data for de relevante behandlingskombinationer og effektmål.

Da de systematiske litteraturgennemgange hverken hver for sig eller sammen kunne dække hele det kliniske spørgsmål, blev det besluttet at anvende primærartikler til besvarelse af de kliniske spørgsmål.

PRISMA-flowdiagram for litteraturudvælgelsen kan ses i Bilag 2: Prismadiagrammer.

4.5 Dataekstraktion

Data fra primærartikler blev ekstraheret uafhængigt af to personer fra Medicinrådets sekretariat. Data omfatter effektestimater, estimater for usikkerhed for hvert effektmål samt studie- og baselinekarakteristika. Data for den længste opfølgningstid fra præspecificerede analyser blev ekstraheret. I de tilfælde, hvor data for et effektmål ikke var rapporteret i artiklerne eller supplerende materiale, blev data ekstraheret fra Det



Europæiske Lægemiddelagentur (EMA)'s European Public Assessment Report (EPAR)'er. For bivirkninger er der indhentet de seneste data fra studierne i ClinicalTrials.gov.

Derudover er der ikke indhentet yderligere data fra andre kilder såsom kliniske retningslinjer eller systematiske oversigtsartikler til at besvare det kliniske spørgsmål samt til at vurdere "andre overvejelser". Hvor der ikke er fundet data fra den udvalgte litteratur, er fagudvalgets vurdering derfor baseret på klinisk ekspertise.

4.6 Kvalitetsvurdering af evidensen

Medicinrådet har anvendt GRADE til at vurdere den samlede evidens, dvs. i hvor høj grad vi kan have tiltro til de konklusioner, som kan drages baseret på resultaterne rapporteret i de inkluderede randomiserede studier. I opdateringen er der foretaget en revurdering af GRADE for de kritiske og vigtige effektmål på tværs af studierne, hvor de nye data også kan have en betydning for kvaliteten af evidensen. Vurdering af evidensens kvalitet følger fremgangsmåden som beskrevet af GRADE working group (<http://www.gradeworkinggroup.org>).

To personer har uafhængigt af hinanden udarbejdet en vurdering af risk of bias for alle inkluderede studier ved hjælp af Cochrane Risk of bias tool 2.0. Herefter har de sammen lavet en endelig vurdering ved konsensus.

4.7 Databehandling og analyse

Evidensgennemgang

Evidensen er gennemgået for de kliniske spørgsmål, og resultater er præsenteret pr. effektmål i afsnit 5.1.3 og 5.2.3.

Det stærkeste evidensgrundlag for sammenligninger af lægemidler er direkte sammenligninger i randomiserede kliniske studier. Hvis sådanne ikke er tilgængelige, kan man udføre indirekte sammenligninger, såfremt der eksisterer en fælles komparator, f.eks. med Buchers metode. Hvis ingen af disse analyser er mulige, kan man foretage naive sammenstillinger af resultaterne vedr. lægemidlerne. Endelig kan en narrativ, dvs. en mere kvalitativ, tilgang benyttes for enkelte effektmål, hvor en kvantitativ tilgang ikke er mulig.

Analysehierarki

I denne behandlingsvejledning er der anvendt følgende metoder til sammenligning af lægemidler:

1. Indirekte sammenligning af lægemidler med fælles komparator vha. Buchers metode
2. Narrativ sammenligning.

I forhold til effektmålet uønskede hændelser er de kvantitative analyser suppleret med en narrativ vurdering af de rapporterede hændelser, jf. behandlingsvejledningens



protokol. Dette er nødvendigt for at belyse eventuelle forskelle i hændelsernes sværhedsgrad og reversibilitet, som ikke fremgår af de kvantitative analyser.

Metoderne er anvendt i prioriteret rækkefølge, så Buchers metode er benyttet, hvor datagrundlaget tillader det, og narrative sammenligninger af enkelte effektmål kun er benyttet, når analyse med Buchers metode ikke var mulig eller meningsfyldt. Hvis Buchers metode ikke kunne benyttes, er det forklaret under det enkelte effektmål, jf. Tabel 4.3.

Tabel 4.3. Oversigt over analysemetoder

Kliniske spørgsmål	Analysemetode	Argumentation	Effektmål
Klinisk spørgsmål 1	Narrativ sammenligning	Der er ikke direkte sammenlignende data, som vedrører den relevante patientgruppe og indikation. Det er derfor ikke muligt at ekstrahere data, og der er i stedet lavet en narrativ sammenligning.	Bivirkningsprofil Livskvalitet
	Indirekte sammenligning	Der foreligger data, hvor nogle interventioner har fælles komparator. Der er derfor foretaget en indirekte sammenlignende analyse med Buchers metode.	Progressionsfri overlevelse (PFS) Uønskede hændelser (behandlingsophør og grad 3-4) Samlet overlevelse (OS)
Klinisk spørgsmål 2	Narrativ sammenligning	Der er ikke direkte sammenlignende data, som vedrører den relevante patientgruppe og indikation. Det er derfor ikke muligt at ekstrahere data, og der er i stedet lavet en narrativ sammenligning.	Bivirkningsprofil Livskvalitet Uønskede hændelser (grad 3-4)
	Indirekte sammenligning	Der foreligger data, hvor nogle interventioner har fælles komparator. Der er derfor foretaget en indirekte sammenlignende analyse med Buchers metode.	Progressionsfri overlevelse (PFS) Uønskede hændelser (behandlingsophør) Samlet overlevelse (OS)

Buchers metode

Data fra Buchers-analyserne er for de enkelte effektmål vurderet hierarkisk:



- De relative forskelle mellem to eller flere lægemidler vurderet på hazard ratio (HR) eller relativ risiko (RR) fra Buchers-analysen er vægtet tungest. Hvis der er flere studier med samme intervention og komparator, er der udregnet en samlet HR eller RR i en metaanalyse, som derefter indgår i Buchers-analysen.
- Er der statistisk signifikante relative forskelle mellem to eller flere lægemidler, er de absolutte forskelle, baseret på hændelsesrater og den relative forskel, vurderet. De absolutte effektforskelle er også inddraget i vurderingen, hvis punkttestimatet for de absolutte effektforskelle overstiger den mindste klinisk relevante forskel.

Ud fra dette er fagudvalget kommet frem til sin konklusion for det enkelte effektmål. Dernæst har fagudvalget perspektiveret denne konklusion i den samlede vurdering på tværs af alle effektmål.

I narrative vurderinger er biologisk plausibilitet, klinisk erfaring og overvejelser om populationernes forskellighed også inddraget.

Samlet vurdering på tværs af effektmål

I afsnittene "Samlet klinisk rækkefølge af lægemidler" har fagudvalget foretaget en samlet vurdering på tværs af effektmål. Her placerer fagudvalget lægemidlerne i rækkefølge og ligestiller evt. to eller flere lægemidler.

Først opsummeres fagudvalgets konklusioner, hvor de klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne på enkelte effektmål tælles op.

Dernæst indgår perspektivering af de enkelte effektmål. Kvalitative forhold angående f.eks. bivirkninger og fagudvalgets kliniske vurdering for et enkelt effektmål kan indgå i den opsummerende vurdering af lægemidler på tværs af effektmål, selvom der ikke var klinisk betydende forskelle mellem to lægemidler på det enkelte effektmål.

I den opsummerende vurdering kan klinisk betydende forskelle på enkelte effektmål også udligne hinanden, så to lægemidler kan ligestilles, selvom der er forskelle mellem dem på enkelte effektmål.

Fagudvalget kan også inddrage yderligere perspektiver såsom muligheden for efterfølgende behandling.

4.8 Protokolafvigelse

Der er foretaget følgende ændringer ift. den oprindelige protokol:

- I opdateringen er der inkluderet data fra abstracts jf. Medicinrådets principper vedr. upubliceret data.
- Effektmålet OS er ændret fra at være et vigtigt til et kritisk effektmål på baggrund af de opdaterede data vedrørende overlevelse.
- Desuden er der foretaget en ændring i metoden, så der nu også tages højde for de absolutte forskelle i vurdering af de indirekte sammenligninger, hvis punkttestimatet overstiger den mindste klinisk relevante forskel.



5. Resultater

I de følgende afsnit er den fundne litteratur, studiekarakteristika, resultater og den samlede kliniske rækkefølge af lægemidler for hvert klinisk spørgsmål beskrevet. Den kliniske rækkefølge af lægemidler bygger på en samlet vægtning af fordele og ulemper for effektmålene samt fagudvalgets andre overvejelser.

5.1 Klinisk spørgsmål 1

Er der klinisk betydende forskelle mellem abemaciclib, palbociclib og ribociclib i kombination med AI til behandling af lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft?

5.1.1 Identificeret litteratur

Til at besvare klinisk spørgsmål 1 er der i analyserne anvendt data fra studierne, jf. bilag 3. Median opfølgningstid er angivet for de enkelte effektmål:

- PALOMA-1: Palbociclib + AI vs. placebo + AI (median opfølgningstid: OS og behandlingsophør: 64,7 mdr. PFS og grad 3/4 bivirkninger: 29,6 mdr.)
- PALOMA-2: Palbociclib + AI vs. placebo + AI (median opfølgningstid: OS: 90 mdr. PFS, behandlingsophør og grad 3/4 bivirkninger: 37,6 mdr.)
- MONARCH-3: Abemaciclib + AI vs. placebo + AI. (median opfølgningstid: OS: 69,6 mdr. PFS, behandlingsophør og grad 3/4 uønskede hændelser: 26,7 mdr.)
- MONALEESA-2: Ribociclib + AI vs. placebo + AI (median opfølgningstid: OS, behandlingsophør og grad 3/4 bivirkninger: 80 mdr. PFS: 26,4 mdr.)
- MONALEESA-7: Ribociclib + AI vs. placebo + AI (median opfølgningstid: OS og behandlingsophør: 53,5 mdr. PFS og grad 3/4 bivirkninger: 23,8 mdr.).

5.1.2 Studie- og populationskarakteristika

Studie- og baselinekarakteristika for de inkluderede studier fremgår af tabellerne i Bilag 5: Studiekarakteristika og Bilag 6: Baselinekarakteristika.

Fagudvalget har vurderet, om studiepopulationerne er tilstrækkeligt ens til, at analyser ved Buchers metode kan udføres.

I dansk klinisk praksis behandles patientpopulationerne, som indgår i denne behandlingsvejledning, ikke med tamoxifen. I MONALEESA-7 indgår imidlertid patienter, som modtog ribociclib i kombination med tamoxifen, hvilket ikke er relevant for de kliniske spørgsmål i denne behandlingsvejledning. Derfor er der i nedenstående afsnit så vidt muligt kun medtaget data for den subpopulation i MONALEESA-7, som modtog ribociclib i kombination med AI. Dette er metodisk forsvarligt, da randomiseringen er stratificeret herfor [2]. Det er dog kun for effektmålene PFS og OS, at resultaterne er



angivet for subpopulationen. For uønskede hændelser grad 3-4 og behandlingsophør er der kun oplysninger for hele populationen.

Der var små forskelle mellem inklusions- og eksklusionskriterierne i de inkluderede studier. Blandt andet er patienterne i MONALEESA-7 væsentligt yngre (median 43 år) end i de øvrige studier, se Bilag 6: Baselinekarakteristika. Patienterne i MONALEESA-7 var således, modsat de øvrige studier, præmenopausale. Desuden havde 14 % af patienterne i MONALEESA-7 modtaget kemoterapi for metastatisk sygdom, hvilket ikke var tilfældet i de øvrige studier.

Andelen af patienter med asiatisk baggrund er højere i MONARCH 3 (31,4 %) og MONALEESA-7 (29,6 %) end i de øvrige studier, se Bilag 6: Baselinekarakteristika. Der er statistisk signifikant forskel på behandlingsrespons mellem asiater og kaukasere i MONARCH-3. Dette er ikke tilfældet i de øvrige studier, hvorfor fagudvalget vurderer, at den etniske fordeling ikke er af betydning for effektestimaterne.

Fagudvalget vurderer, at studierne er tilstrækkelig ens til, at analyser ved Buchers metode er meningsfulde, men at studieforskellene gør, at de indirekte sammenligninger skal tolkes med forsigtighed.

5.1.3 Evidensens kvalitet

Primær litteratur

Medicinerådet har anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Nedenfor følger en beskrivelse af vurderingen af de væsentligste domæner for hvert klinisk spørgsmål. Vurderingen er foretaget for hvert effektmål baseret på de indirekte sammenligninger, f.eks. palbociclib vs. abemaciclib. Den fuldstændige GRADE-vurdering og begrundelserne er samlet i en GRADE-profil (se Bilag 11: GRADE).

Risikoen for bias er vurderet pr. klinisk studie, se Bilag 10: Risiko for bias. Den overordnede risiko for bias er vurderet som værende "lav" for samtlige studier undtagen PALOMA-1/TRIO-18, da der er tale om et ublindt studie.

Der er nedgraderet for "inkonsistens" for de indirekte sammenligninger, som vedrører abemaciclib, da der her kun foreligger ét studie (MONARCH-3).

For alle sammenligninger er der for de to bivirkningseffektmål nedgraderet for "indirekthed", da data med længst opfølgningstid er opgjort som uønskede hændelser fremfor bivirkninger. For de indirekte sammenligninger med ribociclib er der yderligere nedgraderet for "indirekthed", da bivirkningsdata kun er opgjort for hele populationen i MONALEESA-7-studiet.

For "unøjagtighed" er der nedgraderet med et eller to niveauer for alle sammenligninger, enten fordi konfidensintervallet er meget bredt og indeholder både positive og negative konklusioner, eller fordi konfidensintervallet for den absolutte forskel indeholder én beslutningsgrænse, altså at den mindste klinisk relevante forskel ikke er opfyldt. Det



skyldes også, at de indirekte sammenligninger medfører bredere konfidensintervaller, end hvis der forelå studier med direkte sammenligninger af lægemidlerne.

For effektmålet *Livskvalitet* var det ikke muligt at foretage en kvantitativ analyse af lægemidlernes effekt på det tilgængelige datagrundlag. Derfor er der ikke foretaget en vurdering af evidensens kvalitet.

Kvaliteten af den samlede evidens er på baggrund af ovenstående vurderet som ”meget lav” for alle tre indirekte sammenligninger af lægemidlerne.

5.1.4 Resultater pr. effektmål

Nedenfor er resultaterne af de kritiske og vigtige effektmål gennemgået samt Medicinrådets vurdering heraf.

For samtlige resultater har fagudvalget foretaget en klinisk vurdering af resultaterne fra de statistiske analyser og/eller narrative sammenligninger. De forskellige komparative analyser er beskrevet nedenfor.

Samlet overlevelse (OS) (kritisk)

Samlet overlevelse (OS) er defineret som tiden fra randomisering til død uafhængigt af årsag. Fagudvalget fremhæver, at effekt på den samlede overlevelse er afgørende for patienten, men at OS er et vanskeligt effektparameter at vurdere, da patienterne i studierne placeboarme blev tilbudt behandling med CDK4/6-hæmmer, efter de udgik af studiet. Derudover er der en række behandlingsmuligheder efter endt behandling med en CKD4/6-hæmmer. Det må dog antages, at de behandlinger, patienterne tilbydes efter progression på CDK4/6-hæmmere, er ens, uanset om man har fået palbociclib, ribociclib eller abemaciclib, og at OS på den baggrund kan antages at være entydig.

Fagudvalget vurderer derfor, at OS er et kritisk effektmål, og baggrunden for opdateringen af behandlingsvejledningen er netop, at der er kommet OS-data med længere opfølgningstid.

Vurdering af effektmål OS

Data for hvert af de kliniske studier, som de statistiske analyser er baseret på, kan findes i Bilag 8: Analyseresultater.

Resultaterne for palbociclib baseres på studierne PALOMA-1 og PALOMA-2, hvor der i begge studier observeres en ikke signifikant gevinst for OS i de endelige analyser sammenlignet med placebo. Resultatet for abemaciclib baseres på studiet MONARCH-3, mens resultatet for ribociclib baseres på studierne MONALEESA-2 og MONALEESA-7. Her er det kun i MONALEESA-2, at der ses en signifikant gevinst for OS sammenlignet med placebo.

I Tabel 5.1 ses resultaterne af metaanalyserne (hvis der er flere studier med samme intervention og komparator) eller de enkelte studier (hvis der kun er ét studie med samme intervention og komparator) på OS sammenlignet med placebo.



Tabel 5.1. Relative forskelle for OS (direkte sammenligninger)

	HR [95 % CI]
Palbociclib vs. placebo ¹	0,94 [0,79-1,13]
Abemaciclib vs. placebo ²	0,75 [0,58-0,97]
Ribociclib vs. placebo ¹	0,77 [0,66-0,90]

¹ Resultat fra metaanalyse.

² Resultat fra enkelt studie.

Resultatet viser, at der er en signifikant effekt på OS for hhv. abemaciclib vs. placebo og ribociclib vs. placebo. Modsat er der for palbociclib ikke nogen signifikant effekt på OS sammenlignet med placebo.

Yderligere er der foretaget indirekte sammenligninger af lægemidlerne vha. Buchers metode.

Tabel 5.2. Relative og absolutte forskelle for OS (indirekte sammenligninger)

	HR [95 % CI]	Absolut forskel i median (mdr.)
Palbociclib vs. abemaciclib	1,25 [0,92-1,71]	-13,56 [-27,96-6,13]
Palbociclib vs. ribociclib	1,22 [0,96-1,55]	-11,09 [-21,67-2,33]
Abemaciclib vs. ribociclib	0,97 [0,72-1,32]	1,63 [-14,69-22,68]

Af Tabel 5.2 ses det, at der ikke er påvist en signifikant forskel på HR for de tre sammenligninger, da konfidensintervallerne alle overlapper tallet 1. De absolutte effektforskelle viser dog, at punktestimatet for palbociclib vs. de to øvrige lægemidler overstiger den mindste relevante kliniske forskel for OS på mindst 5 måneder, jf. Tabel 4.1, men med brede konfidensintervaller, der overlapper 0 mdr. For abemaciclib vs. ribociclib overstiger punktestimatet ikke den mindste relevante kliniske forskel.

Som forklaring på de dårligere resultater på OS ved palbociclib har det blandt andet været diskuteret, om patienterne har været mere syge i PALOMA-2 sammenlignet med MONALEESA-2 og MONARCH-3. Dog ses det, at kontrolgrupperne i studierne har sammenlignelige resultater mht. OS, hvilket indikerer sammenlignelige populationer. En MAIC-analyse (*Matching-Adjusted Indirect Comparison* benyttes til indirekte sammenligning af behandlinger i studier efter justering for forskelle i patientpopulationerne) af MONALEESA-2 og PALOMA-2, viser også, at ribociclib stadig er associeret med signifikant større overlevelsesgevinst end palbociclib [14].

Manglende data kan også have medført, at der ikke har været tilstrækkelig styrke til at detektere en overlevelsesgevinst i PALOMA-2 (hhv. 21 % i palbociclib og 13 % i placeboarmen havde enten tilbagetrukket samtykke eller var ikke tilgængelig ved follow-up).



Et nyt dansk retrospektivt studie baseret på alle ER+/HER2 negative patienter fra DBCG's kliniske database, som modtog behandling med palbociclib fra den 1. januar 2017 indtil 31. december 2020, viser en median OS på 51,7 mdr. (95 % CI: 44,9-54,6 mdr.) i 1. linjebehandling og 32,5 mdr. (95 % CI: 29,9-35,9 mdr.) i 2. linjebehandling [15]. Medianoverlevelsen er på samme niveau som i PALOMA-2 og PALOMA-3, hvilket indikerer, at populationerne i studierne er sammenlignelige med de danske patienter.

Medicinrådet har ikke undersøgt, om der findes tilsvarende opgørelser for ribociclib og abemaciclib, da der her ikke er samme usikkerhed ved patientpopulationerne.

Fagudvalgets konklusion for effektmålet OS

På baggrund af de indirekte sammenligninger kan det ikke konkluderes, om der er forskel mellem lægemidlerne, da der ikke findes studier med direkte sammenligninger af de tre lægemidler.

Dog indikerer resultaterne, at OS er dårligere for palbociclib sammenlignet med både ribociclib og abemaciclib, da punkttestimatet for den absolutte forskel overstiger den mindste klinisk relevante forskel, mens der ikke er nogen klinisk relevant forskel mellem abemaciclib og ribociclib. Der er dog tale om indirekte sammenligninger med brede konfidensintervaller, så resultaterne skal tolkes med forsigtighed.

Selvom de indirekte sammenligninger rummer muligheden for, at der ikke er forskel i OS mellem de tre præparater, vurderer fagudvalget samlet set, at studierne er ens nok til at kunne sammenligne data på tværs af studierne, og at ribociclib og abemaciclib ser ud til at have en bedre effekt på OS end palbociclib vurderet ud fra de absolutte forskelle i de indirekte sammenligninger og resultaterne fra de enkelte studier.

Progressionsfri overlevelse (kritisk)

PFS er defineret som tiden fra studierandomisering til første dokumentation af progression i henhold til Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1 [16] eller dødsfald. Fagudvalget fremhæver, at det har særlig betydning for patienterne at forblive i behandling med en CDK4/6-hæmmer, da det udskyder tiden til, at patienter får brug for kemoterapi. Dette er relevant, da behandlingen med en CDK4/6-hæmmer er mere skånsom og forbundet med færre bivirkninger end kemoterapi. Fagudvalget vurderer derfor, at PFS er et kritisk effektmål.

Vurdering af effektmålet PFS

Data for hvert af de kliniske studier, som de statistiske analyser er baseret på, kan findes i Bilag 8: Analyseresultater. Her ses en signifikant forbedret PFS i samtlige studier for alle tre lægemidler sammenlignet med placeboarmene, jf. Tabel 5.3.

Tabel 5.3. Relative forskelle for PFS (direkte sammenligninger)

	HR [95 % CI]
Palbociclib vs. placebo ¹	0,55 [0,46-0,66]
Abemaciclib vs. placebo ²	0,54 [0,42-0,70]



	HR [95 % CI]
Ribociclib vs. placebo ¹	0,57 [0,48-0,57]

¹ Resultat fra metaanalyse.

² Resultat fra enkelt studie.

Der er også foretaget en indirekte sammenligning af lægemidlerne vha. Buchers metode:

Tabel 5.4. Relative og absolutte forskelle for PFS

	HR [95 % CI]	Absolut forskel på median (mdr.)
Palbociclib vs. abemaciclib	1,02 [0,74-1,39]	-0,51 [-7,95-9,65]
Palbociclib vs. ribociclib	0,96 [0,75-1,23]	0,96 [-5,00-8,58]
Abemaciclib vs. ribociclib	0,95 [0,70-1,29]	1,47 [-5,86-11,41]

Af Tabel 5.4 ses det, at HR for de tre sammenligninger alle ligger tæt på 1, og at konfidensintervallerne for alle tre sammenligninger overlapper tallet 1. Der kan derfor ikke påvises forskelle mellem de tre lægemidler. Punkttestimaterne for de absolutte forskelle overstiger heller ikke den mindste klinisk relevante forskel for PFS, som er sat til mindst 5 måneder, jf. Tabel 4.1, og de absolutte forskelle inddrages derfor ikke i vurderingen.

Fagudvalgets konklusion for effektmålet PFS

Fagudvalget vurderer baseret på de relative forskelle, at der ikke kan påvises en forskel mellem de tre lægemidler.

Bivirkninger (kritisk)

Behandlingsmålet er primært at forlænge tiden til progression uden at påføre patienterne markant flere bivirkninger. På den baggrund finder fagudvalget, at bivirkninger er et kritisk effektmål, der belyser, hvor godt patienterne tolererer CDK4/6-hæmmere.

For dette effektmål er der i protokollen udbedt, at data opgøres som bivirkninger. For de inkluderede studier, som benyttes til at besvare det kliniske spørgsmål for dette effektmål, er det tilgængelige data med den længste opfølgningstid dog opgjort som uønskede hændelser. Uønskede hændelser er defineret som enhver hændelse, som opstår hos en patient eller forsøgsperson, uden at der nødvendigvis er sammenhæng mellem behandling med lægemidlet og hændelsen. Bivirkninger adskiller sig ved kun at omfatte uønskede hændelser, som i studiet vurderes at være forårsaget af behandlingen med lægemidlet [17]. Nedenstående resultater baserer sig på uønskede hændelser i stedet for bivirkninger.

Andel patienter, der ophører behandlingen pga. uønskede hændelser

Data for hvert af de kliniske studier, som de statistiske analyser er baseret på, kan findes i Bilag 8: Analyseresultater. Resultaterne viser, at der er en højere andel patienter, som



ophører behandlingen pga. uønskede hændelser ved de tre lægemidler sammenlignet med placeboarmene i alle studierne, jf. Tabel 5.5.

Tabel 5.5. Relative forskelle for behandlingsophør (direkte sammenligninger)

	RR [95 % CI]
Palbociclib vs. placebo ¹	2,42 [1,41-4,16]
Abemaciclib vs. placebo ²	4,71 [2,00-11,3]
Ribociclib vs. placebo ¹	2,39 [1,43-3,98]

¹ Resultat fra metaanalyse.

² Resultat fra enkelt studie.

Der er også foretaget en indirekte sammenligning af lægemidlerne vha. Buchers metode:

Tabel 5.6. Relative og absolutte forskelle for uønskede hændelser

	RR [95 % CI]	Absolut forskel i hændelsesrate (%)
Palbociclib vs. abemaciclib	0,51 [0,19-1,43]	-8,03 [-13,46-7,04]
Palbociclib vs. ribociclib	1,01 [0,48-2,13]	0,10 [-4,12-8,98]
Abemaciclib vs. ribociclib	1,97 [0,72-5,39]	7,69 [-2,21-34,78]

Af Tabel 5.6 ses det, at der ikke kan påvises en forskel i andel patienter, som ophører behandlingen pga. uønskede hændelser mellem de tre lægemidler, da konfidensintervallerne for HR alle er brede og overlapper tallet 1. Punktestimerne for de absolutte forskelle overstiger dog den mindste klinisk relevante forskel for behandlingsophør, som er sat til en forskel på mindst 5 %-point, jf. Tabel 4.1, for sammenligningerne af hhv. palbociclib vs. abemaciclib og abemaciclib vs. ribociclib. For sammenligningen af palbociclib vs. ribociclib er punktestimatet for den absolutte forskel ikke klinisk relevant. De absolutte effektforskelle bliver derfor inddraget i vurderingen af palbociclib vs. abemaciclib og abemaciclib vs. ribociclib, jf. afsnit 4.8.

Fagudvalgets konklusion for effektmålet behandlingsophør grundet uønskede hændelser

Baseret på de relative og absolutte forskelle for andel patienter, som ophører behandling pga. uønskede hændelser, vurderer fagudvalget, at der muligvis er klinisk relevante forskelle mellem lægemidlerne, dvs. at flere ophører behandlingen grundet uønskede hændelser ved abemaciclib end de øvrige to lægemidler. Det stemmer også overens med den kliniske erfaring, at abemaciclib er associeret med mest toksicitet og derfor oftere fører til behandlingsophør end de to øvrige lægemidler. Hvis det er tilfældet, skiftes der som oftest til et af de to øvrige lægemidler hvis muligt.

Andel patienter, der oplever en eller flere grad 3-4 uønskede hændelser

Data for hvert af de kliniske studier, som de statistiske analyser er baseret på, kan findes i Bilag 8: Analyseresultater. Her ses, at der er flere grad 3-4 uønskede hændelser ved brug af de tre lægemidler sammenlignet med placebo i alle studier, jf. Tabel 5.7.



Tabel 5.7. Relative forskelle for grad 3-4 uønskede hændelser (direkte sammenligninger)

	RR [95 % CI]
Palbociclib vs. placebo ¹	2,87 [2,39-3,44]
Abemaciclib vs. placebo ²	1,66 [1,13-2,45]
Ribociclib vs. placebo ¹	1,67 [1,29-2,17]

¹ Resultat fra metaanalyse.

² Resultat fra et enkelt studie.

Der er også foretaget en indirekte sammenligning af lægemidlerne vha. Buchers metode:

Tabel 5.8. Relative og absolutte forskelle for grad 3-4 uønskede hændelser (indirekte sammenligninger)

	RR [95 % CI]	Absolut forskel i hændelsesrate (%)
Palbociclib vs. abemaciclib	1,73 [1,13-2,65]	22,74 [3,97-51,52]
Palbociclib vs. ribociclib	1,72 [1,25-2,36]	14,07 [4,92-26,65]
Abemaciclib vs. ribociclib	0,99 [0,62-1,58]	-0,12 [-7,37-11,44]

Af Tabel 5.8 ses det, at andelen af patienter, der oplever en eller flere grad 3-4 uønskede hændelser, er signifikant højere for palbociclib sammenlignet med hhv. abemaciclib og ribociclib. For abemaciclib vs. ribociclib er der ikke påvist en statistisk signifikant forskel på, hvor mange patienter der oplever grad 3-4 uønskede hændelser.

Punktestimatet for de absolutte forskelle er for både palbociclib vs. abemaciclib og palbociclib vs. ribociclib over den mindste klinisk relevante forskel på mindst 10 %-point, jf. Tabel 4.1. Dog er konfidensintervallerne brede for begge indirekte sammenligninger og overlappende med den mindste klinisk relevante forskel.

Fagudvalgets konklusion vedrørende grad 3-4 uønskede hændelser

Fagudvalget vurderer, at de grad 3-4 uønskede hændelser, man ser ved palbociclib, generelt er justerbare, og at palbociclib i den henseende er det nemmeste lægemiddel at håndtere. Det er derfor i modstrid med studierne og resultaterne af de indirekte sammenligninger, som indikerer, at der kan forventes flere grad 3-4 uønskede hændelser ved palbociclib sammenlignet med abemaciclib og ribociclib.

Den kliniske erfaring er også, at palbociclib er det mindst toksiske af lægemidlerne, og der er tale om ikke-symptomgivende bivirkninger. Der er heller ikke observeret flere behandlingsophør ved palbociclib i studierne, jf. resultaterne for behandlingsophør, hvor abemaciclib er associeret med flere behandlingsophør grundet uønskede hændelser.



Gennemgang af uønskede hændelsesprofiler

Fagudvalget vurderer, at de uønskede hændelsesprofiler for de to kliniske spørgsmål er overvejende ens, og de vil derfor blive gennemgået sammen i nedenstående.

Gennemgangen baserer sig på seneste opgørelser af uønskede hændelser (*adverse events*) for de enkelte studier fra ClinicalTrials.gov (se Bilag 7: Bivirkningsdata) samt øvrige studier fra litteratursøgningen, der har undersøgt uønskede hændelser ved brugen af CDK4/6-hæmmere.

Der er en del uønskede hændelser relateret til behandling med alle tre CDK4/6-hæmmere, og næsten alle patienter rapporterer uønskede hændelser for både abemaciclib, ribociclib og palbociclib. Nedenfor beskrives derfor de forskelle, der er i antallet af patienter, som oplever specifikke uønskede hændelser.

Der er flere patienter, der oplever diarré ved behandling med abemaciclib (83,2 % og 87,8 % ved hhv. klinisk spørgsmål 1 og 2) sammenlignet med både palbociclib (22,9 % og 30,6 % for klinisk spørgsmål 1 og 19,1 % for klinisk spørgsmål 2) og ribociclib (35,6 % og 20,3 % ved klinisk spørgsmål 1 og 29,2 % for klinisk spørgsmål 2). De fleste tilfælde af diarré er af grad 1 og 2, og forskellen mellem de tre lægemidler er derfor mindre for det antal patienter, der oplever diarré som grad 3-4, jf. Bilag 7: Bivirkningsdata. Med hensyn til diarré mener fagudvalget ikke, at der er betydelig forskel mellem behandling med palbociclib og ribociclib.

Der er flere patienter, der oplever mavesmerter ved behandling med abemaciclib (31,5 % og 35,6 % ved hhv. klinisk spørgsmål 1 og 2) i forhold til behandling med ribociclib (hhv. 9,6 % og 9,2 % ved klinisk spørgsmål 1 og 6,4 % ved klinisk spørgsmål 2) og palbociclib (hhv. 10,5 % og 11,0 % ved klinisk spørgsmål 1 og 8,1 % ved klinisk spørgsmål 2), jf. Bilag 7: Bivirkningsdata. Det samme gør sig gældende for opkast, hvor andelen for abemaciclib er på 30,6 % og 26,3 % for hhv. klinisk spørgsmål 1 og 2. For ribociclib er andelen i de tre studier på hhv. 18,1 %, 18,5 % og 14,8 %, og for ribociclib varierer andelen mellem hhv. 29,9 %, 18,1 % og 27,1 %. Endelig er der også flere patienter med nedsat appetit ved behandling med abemaciclib (26,6 % og 26,5 %) end ved palbociclib (20,5 %, 19,8 % og 16,4 %) og ribociclib (18,6 %, 9,3 % og 16,4 %).

Behandling med palbociclib (hhv. 74,7 % og 69,6 % for klinisk spørgsmål 1 og 61,7 % for klinisk spørgsmål 2) og ribociclib (hhv. 61,4 % og 54,6 % for klinisk spørgsmål 1 og 56,7 % for klinisk spørgsmål 2) medfører flere tilfælde af neutropeni i forhold til abemaciclib (44,3 % og 46,2 % ved hhv. klinisk spørgsmål 1 og 2). Denne forskel ses både ved alle grader og ved grad 3-4. Derudover medfører behandling med palbociclib og abemaciclib flere tilfælde af leukopeni (alle grader samt grad 3-4) end ribociclib.

For ledsmerter og ondt i ryggen (alle grader) ser der ikke ud til at være betydelige forskelle mellem lægemidlerne. Det samme gælder for kvalme og forstoppelse.

Behandling med abemaciclib er forbundet med højere risiko for at udvikle venøs tromboembolisme sammenlignet med ribociclib og palbociclib. I MONARCH-2 var venøs tromboembolisme den hyppigst rapporterede alvorlige uønskede hændelse og forekom hos 2,0 % af de patienter, der blev behandlet med abemaciclib, sammenlignet med 0,4 %



i placeboarmene [18]. I MONARCH-3 var forekomsten endnu højere med andele på hhv. 6,0 % og 0,6 % [19].

Ved behandling med ribociclib er der desuden risiko for QTc-forlængelser, hvilket ses i både MONALEESA-3 og -7-studierne, hvor hhv. 6,4 % og 11,0 % af patienterne i behandling med ribociclib oplevede QTc-forlængelser mod 1,2 % og 4,7 % i placeboarmen. Fagudvalget bemærker, at det for patienter, der oplever QTc-forlængelser, kan være nødvendigt at dosisjustere, og at man i nogle tilfælde vil skifte til en anden CDK4/6-hæmmer, jf. ribociclibs SPC [20].

Fagudvalgets samlede konklusion for effektmålet bivirkninger

For dette effektmål er der i protokollen udbedt, at data opgøres som bivirkninger. For de inkluderede studier, som benyttes til at besvare det kliniske spørgsmål for dette effektmål, er det tilgængelige data med den længste opfølgningstid dog opgjort som uønskede hændelser. Konklusionen for effektmålet bivirkninger er derfor baseret på data for uønskede hændelser.

Resultaterne for *andel patienter, der ophører behandlingen pga. uønskede hændelser* indikerer, at abemaciclib muligvis kan medføre flere behandlingsophører pga. uønskede hændelser end de øvrige to lægemidler. Fagudvalget vurderer, at dette er i overensstemmelse med klinisk erfaring.

Resultaterne for *andel patienter, der oplever en eller flere grad 3-4 uønskede hændelser*, viser, at der er en signifikant højere andel for palbociclib sammenlignet med hhv. ribociclib og abemaciclib. Fagudvalget kan dog ikke genkende dette fra dansk klinisk praksis, hvor palbociclib vurderes at være det lægemiddel med færrest uønskede hændelser, og hvor de uønskede hændelser er mest håndterbare.

Den narrative gennemgang af de uønskede hændelsesprofiler viser, at antallet af bivirkninger overordnet er ens for de tre lægemidler, men at det derimod er forskelligt, hvilken type af bivirkninger der forekommer hyppigst. For abemaciclib er det primært antallet af patienter med diarré, der adskiller sig fra de andre lægemidler. Denne bivirkning kan dog i de fleste tilfælde behandles eller modvirkes med dosisreduktion.

Fagudvalget bemærker, at der er øget risiko for venøs tromboembolisme ved behandling med abemaciclib, og patienter, der får denne bivirkning, skiftes til en anden CDK4/6-hæmmer.

Ved behandling med palbociclib og ribociclib forekommer flere tilfælde af neutropeni end med behandling med abemaciclib. Neutropeni (påvist ved rutineblodprøver) medfører ingen symptomer, men kan i sjældne tilfælde føre til indlæggelse grundet feber og behov for antibiotika. Patienter med neutropeni pauseres og/eller dosisreduceres som beskrevet i SPC'et.

Behandling med ribociclib giver desuden en øget risiko for QTc-forlængelse, og patienter, der opstarter denne behandling, skal derfor monitoreres de første to måneder.

Der er således nogle enkelte forskelle i, hvilken type af bivirkninger patienterne får ved behandling med de tre lægemidler, men fagudvalget mener ikke, at den overordnede



belastning for patienterne er forskellig mellem de tre lægemidler. Patienternes komorbiditet skal dog tages i betragtning ved valg af lægemiddel.

Fagudvalget vurderer på baggrund af ovenstående, at der ikke er evidens for, at de tre lægemidler er forskellige, og anser dem derfor for værende ligeværdige på dette effektmål under hensyntagen til komorbiditet og patientpræferencer.

Livskvalitet (vigtig)

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

Vurdering af effektmål livskvalitet

Det var ikke muligt at vurdere dette effektmål kvantitativt, da der ikke er tilgængeligt data til analyser på tværs af lægemidlerne.

Den kvalitative gennemgang af data tyder på, at den samlede livskvalitet sammenholdt med patienter, der modtager placebo, er bedre for patienter i behandling med ribociclib. Patienter i behandling med abemaciclib oplever statistisk signifikant og klinisk betydende moderat forværring i diarré-scoren sammenholdt med placebo. Dette er konsistent med tidligere rapporterede sikkerhedsdata. Derudover findes ingen betydende forskelle ift. placebo mellem palbociclib og abemaciclib.

Se OBilag 12: Vurdering af effektmålet livskvalitet for beskrivelse af data for de tre lægemidler.

Fagudvalgets konklusion for effektmålet livskvalitet

Fagudvalgets kliniske erfaring med palbociclib og ribociclib er, at livskvaliteten overordnet set er ens for patienter, der modtager et af de to lægemidler. Baseret på beskrivelserne er det fagudvalgets forventning, at abemaciclib ikke har markant anderledes effekt end palbociclib og ribociclib på patientens *samlede* livskvalitet, omend forekomsten af diarré (ved opstart af behandling) vil kunne have indvirkning på patientens livskvalitet. De fleste tilfælde af diarré kan dog behandles eller forsvinder ved dosisjustering.

5.1.5 Samlet klinisk rækkefølge af lægemidler

I nedenstående afsnit er det beskrevet, hvordan resultaterne vedr. effekt og sikkerhed, kvaliteten af evidensen samt andre overvejelser er omsat til en samlet klinisk rækkefølge af lægemidler for klinisk spørgsmål 1 som angivet i Tabel 1.1.

Kritiske effektmål

Resultaterne for OS er baseret både på interim- (MONARCH-3) og endelige (PALOMA-1, PALOMA-2, MONALEESA-2 og MONALEESA-7) analyser. Bedømt ud fra de relative forskelle i de indirekte sammenligninger kan der ikke dokumenteres nogen forskel mellem de tre lægemidler med hensyn til effektmålet OS.



De absolutte forskelle indikerer dog, at overlevelsen er dårligere for palbociclib sammenlignet med både ribociclib og abemaciclib, da punkttestimatet overstiger den mindste klinisk relevante forskel, mens der ikke er nogen klinisk relevant forskel mellem abemaciclib og ribociclib. Det understøttes også af de to PALOMA-studier, hvor der ikke længere ses en signifikant OS-gevinst ved palbociclib sammenlignet med placebo ved længere opfølgningstid.

For effektmålet *PFS* kan der ikke påvises en forskel mellem de tre lægemidler baseret på de relative og absolutte forskelle.

For *andel patienter, der oplever behandlingsophør pga. uønskede hændelser*, vurderer fagudvalget, at der muligvis er klinisk relevante forskelle mellem lægemidlerne, dvs. at flere ophører behandlingen grundet uønskede hændelser ved abemaciclib end de øvrige to lægemidler.

For effektmålet *andel patienter, der oplever en eller flere grad 3-4 uønskede hændelser*, vurderer fagudvalget, at resultaterne af de indirekte sammenligninger, der viser, at der kan forventes flere grad 3-4 uønskede hændelser ved palbociclib sammenlignet med abemaciclib og ribociclib, ikke kan genkendes fra klinisk praksis.

Gennemgangen af bivirkningsprofilen viser, at der forskelle i, hvilken type af bivirkninger patienterne får ved behandling med de tre lægemidler, men fagudvalget mener ikke, at den overordnede belastning for patienterne er forskellig mellem de tre lægemidler.

Fagudvalget konkluderer, at der ikke er evidens for, at de tre lægemidler er forskellige, og anser dem derfor for værende ligeværdige på effektmålet *bivirkninger*. Patienternes komorbiditet og præferencer skal dog tages i betragtning ved valg af lægemiddel.

Vigtige effektmål

Det er ikke muligt at vurdere effektmålet *Livskvalitet* kvantitativt, da der ikke er tilgængeligt data til analyser på tværs af lægemidlerne. Den kvalitative gennemgang viser, at den samlede livskvalitet sammenholdt med patienter, der modtager placebo, er bedre for patienter i behandling med ribociclib. For palbociclib og abemaciclib findes ingen betydende forskelle ift. placebo fraset på diarré-scoren for abemaciclib.

Dosisreduktion

Dosisreduktion er hyppigt påkrævet ved behandling med alle tre CDK4/6-hæmmere. Fagudvalget vurderer, at dosisreduktion er nødvendigt for ca. 50 % af danske patienter. For ca. 15 % af patienterne må dosis reduceres to gange.

Fagudvalget vurderer, at antallet af dosisreduktioner er ens for alle tre CDK4/6-hæmmere. Fagudvalget understreger, at typen af bivirkninger, der leder til dosisreduktion, er forskellig for de tre præparater, se afsnit 5.1.4 for gennemgang af bivirkninger.

Komorbiditet

Det er nødvendigt at tage højde for patienternes komorbiditet ved valg af CDK4/6-hæmmere. Ribociclib bør undgås hos patienter, der allerede har udviklet eller har signifikant risiko for at udvikle QTc-forlængelse.



Behandling med abemaciclib er forbundet med højere risiko for at udvikle venøs tromboemboli sammenlignet med ribociclib og palbociclib, hvorfor abemaciclib-behandling af patienter i risiko for VTE bør undgås.

Kvalitet af evidensen

Kvaliteten af den samlede evidens er vurderet som ”meget lav” jf. GRADE. Det skyldes blandt andet, at datagrundlaget udelukkende består af indirekte sammenligninger, som medfører meget brede konfidensintervaller.

Fagudvalget vurderer samlet set, at abemaciclib og ribociclib betragtes som ligeværdige og kan ligestilles, mens palbociclib vurderes at være en dårligere behandling med hensyn til effektmålet samlet overlevelse. Med hensyn til sikkerhed vurderes alle tre lægemidler at være ligestillede. Det medfører, at abemaciclib og ribociclib kategoriseres under ”anvend” i anbefalingstabellen, mens palbociclib kategoriseres under ”overvej”, jf. Tabel 1.1.

5.2 Klinisk spørgsmål 2

Er der klinisk betydende forskelle mellem abemaciclib, palbociclib og ribociclib i kombination med fulvestrant til behandling af lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft?

5.2.1 Identificeret litteratur

Til at besvare klinisk spørgsmål 2 er der i analyserne anvendt data fra studierne, jf. Bilag 3: Liste over inkluderede artikler. Median opfølgningstid er angivet for de enkelte effektmål:

- MONARCH-2: Abemaciclib + fulvestrant vs. placebo + fulvestrant (median opfølgningstid: OS og bivirkninger grad 3/4: 47,7 mdr. PFS og behandlingsophør: 19,5 mdr.)
- PALOMA-3: Palbociclib + fulvestrant vs. placebo + fulvestrant (median opfølgningstid: OS, PFS, behandlingsophør og bivirkninger grad 3/4: 44,8 mdr.)
- MONALEESA-3: Ribociclib + fulvestrant vs. placebo + fulvestrant (median opfølgningstid: OS: 70,8 mdr. Behandlingsophør og bivirkninger grad 3/4: 56,3 mdr. PFS: 20,4 mdr.)

5.2.2 Studie- og populationskarakteristika

Studie- og baselinekarakteristika for de inkluderede studier fremgår af tabellerne i Bilag 5: Studiekarakteristika og Bilag 6: Baselinekarakteristika.

Fagudvalget har i den efterfølgende tekst vurderet, om studiepopulationerne er tilstrækkeligt ens til, at analyser ved Buchers metode kan udføres.

Der er forskel i antallet af præ- og perimenopausale patienter i studierne, da der i MONALEESA-3 kun er rekrutteret postmenopausale patienter, hvilket ikke er tilfældet i



MONARCH-2 og PALOMA-3. Fagudvalget vurderer, at dette ikke er af betydning, da de unge patienter i MONARCH-2 og PALOMA-3 har fået blokeret æggestokkens funktion og dermed er blevet gjort postmenopausale.

Derudover viser baselinekarakteristikaene, at en større andel af patienterne i PALOMA-3 og MONARCH-2 tidligere har modtaget behandling med AI for metastatisk sygdom end i MONALEESA-3. I resultaterne er der observeret en bedre overlevelse i MONALEESA-3 sammenlignet med PALOMA-3 og MONARCH-2, jf. Bilag 8: Analyseresultater.

Tilsvarende viser baselinekarakteristikaene, at 31 % af patienterne i PALOMA-3 tidligere har modtaget kemoterapi for fremskreden sygdom. Fagudvalget vurderer, at det betyder, at patienterne i længere tid har haft metastatisk sygdom. Dette kan medføre mindre sandsynlighed for, at patienterne responderer på behandlingen med palbociclib i kombination med fulvestrant, eller at de får en korterevarende respons.

På trods af de nævnte forskelle vurderer fagudvalget, at studiepopulationerne er tilstrækkeligt ens til, at analyser ved Buchers metode er meningsfulde, men at studieforskellene gør, at de indirekte sammenligninger skal tolkes med forsigtighed.

5.2.3 Evidensens kvalitet

Primær litteratur

Medicinrådet har anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Nedenfor følger en beskrivelse af vurderingen af de væsentligste domæner for hvert klinisk spørgsmål. Vurderingen er foretaget for hvert effektmål baseret på de indirekte sammenligninger, f.eks. palbociclib vs. abemaciclib. Den fuldstændige GRADE-vurdering og begrundelserne er samlet i en GRADE-profil (se Bilag 11: GRADE).

Risikoen for bias er vurderet pr. klinisk studie, se Bilag 10: Risiko for bias. Den overordnede risiko for bias er vurderet som "lav" i de tre studier.

Der er for alle sammenligninger nedgraderet for "inkonsistens", da der kun foreligger ét studie pr. sammenligning.

For effektmålet andel, der ophører behandling pga. bivirkninger, er der for sammenligninger nedgraderet for "indirekthed", da data med længst opfølgningstid var opgjort som uønskede hændelser fremfor bivirkninger. Da det ikke har været muligt at opgøre andelen af bivirkninger grad 3-4 samlet i hverken MONARCH-2 eller MONALEESA-3 – og derfor heller ikke i nogle af de indirekte sammenligninger – er der ikke foretaget en vurdering af evidensens kvalitet for dette effektmål.

For "unøjagtighed" er der nedgraderet med niveauer for alle sammenligninger, da konfidensintervallet er meget bredt og indeholder både positive og negative konklusioner. Det skyldes også, at de indirekte sammenligninger medfører bredere konfidensintervaller, end hvis der forelå studier med direkte sammenligninger af lægemidlerne.



For effektmålet *livskvalitet* var det ikke muligt at foretage en kvantitativ analyse af lægemidlernes effekt på det tilgængelige datagrundlag. Derfor er der ikke foretaget en vurdering af evidensens kvalitet.

Kvaliteten af den samlede evidens er på baggrund af ovenstående vurderet som ”meget lav” for alle tre indirekte sammenligninger af lægemidlerne.

5.2.4 Resultater pr. effektmål

Resultater og vurdering af de kritiske og vigtige effektmål følger nedenfor.

For samtlige resultater har fagudvalget foretaget en klinisk vurdering af resultaterne fra de statistiske analyser og/eller narrative sammenligninger. De forskellige komparative analyser er beskrevet nedenfor.

Samlet overlevelse (kritisk)

Samlet overlevelse (OS) er defineret som tiden fra randomisering til død uafhængigt af årsag. Fagudvalget fremhæver, at effekt på den samlede overlevelse er afgørende for patienten, men at OS er et vanskeligt effektparameter at vurdere, da patienterne i studierne placeboarme blev tilbudt behandling med CDK4/6-hæmmer, efter de udgik af studiet. Derudover er der en række behandlingsmuligheder efter endt behandling med en CKD4/6-hæmmer.

Fagudvalget vurderer derfor, at OS er et kritisk effektmål, og baggrunden for opdateringen af behandlingsvejledningen er netop, at der er kommet OS-data med længere opfølgningstid.

Vurdering af effektmål OS

Data for hvert af de kliniske studier, som de statistiske analyser er baseret på, kan findes i Bilag 8: Analyseresultater.

I Tabel 5.9 ses resultaterne fra de enkelte studier på OS sammenlignet med placebo:

Tabel 5.9. Relative forskelle for OS (direkte sammenligninger)

	HR [95 % CI]
Palbociclib vs. placebo	0,81 [0,64-1,03]
Abemaciclib vs. placebo	0,76 [0,61-0,95]
Ribociclib vs. placebo	0,67 [0,50-0,90]

Resultatet for palbociclib baseres på studiet PALOMA-3, hvor der ikke ses en signifikant effekt på OS efter 44,8 mdr. sammenlignet med placebo. I en opfølgende analyse med længere opfølgningstid (73,3 mdr.) observeres dog en signifikant effekt på OS pga. flere events, men med samme punktestimat: HR = 0,81. 95 % [CI 0,65; 0,99] [22]. Der er dog tale om en ikke-planlagt opfølgende analyse, så OS vurderes her primært ud fra den præspecificerede endelige analyse på linje med de øvrige studier.



Resultatet for abemaciclib baseres på studiet MONARCH-2 med opfølgning efter 47,7 mdr., mens resultatet for ribociclib baseres på studiet MONALEESA-3 efter 70,8 mdr. For begge lægemidler ses en signifikant gevinst for OS sammenlignet med placebo.

Der er yderligere foretaget en indirekte sammenligning af lægemidlerne vha. Buchers metode.

Table 5.10. Relative og absolutte forskelle for OS (indirekte sammenligninger)

	HR [95 % CI]	Absolut forskel i median (mdr.)
Palbociclib vs. abemaciclib	1,07 [0,77-1,48]	-2,88 [-15,04-13,95]
Palbociclib vs. ribociclib	1,21 [0,83-1,76]	-11,68 [-29,29-14,01]
Abemaciclib vs. ribociclib	1,13 [0,77-1,64]	-8,01 [-26,35-18,51]

Af Tabel 5.10 ses det, at der ikke er statistisk signifikant forskel på HR for de tre sammenligninger, da konfidensintervallerne alle overlapper 1. Den mindste klinisk relevante forskel for effektmålet OS er sat til mindst 3 måneder, og den grænse opnås for sammenligningerne af palbociclib vs. ribociclib og abemaciclib vs. ribociclib, og de absolutte forskelle inddrages derfor i vurderingen. For begge sammenligninger er der dog tale om usikre estimater med brede konfidensintervaller.

Fagudvalgets konklusion for OS

På baggrund af de indirekte sammenligninger kan det ikke konkluderes, om der er forskel mellem lægemidlerne, da der ikke findes studier med direkte sammenligninger af de tre lægemidler.

Bedømt ud fra de absolutte forskelle og den mindste klinisk relevante forskel kan der være en indikation af, at ribociclib medfører en længere OS sammenlignet med både palbociclib og abemaciclib. Der er dog store usikkerheder forbundet med resultaterne, da der er tale om indirekte sammenligninger af lægemidernes effekt med brede konfidensintervaller. Desuden er der som tidligere nævnt nogle forskelle i studiepopulationerne, som gør de indirekte sammenligninger mere usikre her end ved klinisk spørgsmål 1, hvor populationerne er mere homogene.

Resultaterne fra de enkelte studier indikerer en dårligere effekt på OS ved palbociclib vs. placebo (PALOMA-3) i forhold til hhv. abemaciclib vs. placebo (MONARCH-2) og ribociclib vs. placebo (MONALEESA-3). Dette er på linje med resultaterne for klinisk spørgsmål 1, hvor PALOMA-studierne også viser en ikke-signifikant effekt på OS af palbociclib vs. placebo.

Selvom de indirekte sammenligninger rummer muligheden for, at der ikke er forskel i OS mellem de tre præparater, vurderer fagudvalget, at der er indikation af, at palbociclib har en dårligere effekt på OS end de to øvrige lægemidler vurderet ud fra resultaterne fra PALOMA-studierne samlet set.



Progressionsfri overlevelse (PFS) (kritisk)

PFS er defineret som tiden fra studierandomisering til første dokumentation af progression i henhold til RECIST v1.1 [16] eller dødsfald. Fagudvalget fremhæver, at det har særlig betydning for patienterne at forblive i behandling med en CDK4/6-hæmmer, da det udskyder tiden til, at patienter får brug for kemoterapi. Dette er relevant, da behandlingen med en CDK4/6-hæmmer er mere skånsom og forbundet med færre bivirkninger end kemoterapi. Fagudvalget vurderer derfor, at PFS er et kritisk effektmål.

Vurdering af effektmål PFS

Data for hvert af de kliniske studier, som de statistiske analyser er baseret på, kan findes i Bilag 8: Analyseresultater. Her ses en signifikant forbedret PFS i samtlige studier for alle tre lægemidler sammenlignet med placeboarmene, jf. Tabel 5.11.

Tabel 5.11. Relative forskelle for PFS (direkte sammenligninger)

	HR [95 % CI]
Palbociclib vs. placebo	0,50 [0,40-0,62]
Abemaciclib vs. placebo	0,55 [0,45-0,68]
Ribociclib vs. placebo	0,59 [0,48-0,73]

Der er også foretaget en indirekte sammenligning af lægemidlerne vha. Buchers metode.

Tabel 5.12. Relative og absolutte forskelle for PFS (indirekte sammenligninger)

	HR [95 % CI]	Absolut forskel i median (mdr.)
Palbociclib vs. abemaciclib	0,91 [0,67-1,23]	1,64 [-3,05-7,98]
Palbociclib vs. ribociclib	0,85 [0,63-1,15]	3,69 [-2,64-12,26]
Abemaciclib vs. ribociclib	0,93 [0,69-1,25]	1,49 [-4,11-9,01]

Af Tabel 5.12 ses det, at der ikke er statistisk signifikant forskel i HR mellem de tre sammenligninger, da konfidensintervallerne alle overlapper tallet 1. Der kan derfor ikke påvises forskelle mellem de tre lægemidler. Den mindste relevante kliniske forskel for PFS er vurderet til mindst 3 måneder, jf. Tabel 4.2. Punktestimatet for den absolutte forskel for palbociclib vs. ribociclib overstiger lige akkurat de 3 måneder, men med brede konfidensintervaller, der inkluderer både positive og negative værdier. For de to øvrige indirekte sammenligninger er punktestimaterne under den mindste klinisk relevante forskel.

Fagudvalgets konklusion for PFS

Baseret på de relative og absolutte effektforskelle vurderer fagudvalget, at der ikke kan påvises en forskel mellem de tre lægemidler for effektmålet PFS.



Bivirkninger (kritisk)

Behandlingsmålet er primært at forlænge tiden til progression uden at påføre patienterne markant flere bivirkninger. På den baggrund finder fagudvalget, at bivirkninger er et kritisk effektmål, der belyser, hvor godt patienterne tolererer CDK4/6-hæmmere.

Ligesom ved klinisk spørgsmål 1 er bivirkninger opgjort som uønskede hændelser, jf. afsnit 5.1.4.

Andel patienter, der ophører behandlingen pga. uønskede hændelser

Data for hvert af de kliniske studier, som de statistiske analyser er baseret på, kan findes i Bilag 8: Analyseresultater.

Tabel 5.13. Relative forskelle for behandlingsophør (direkte sammenligninger)

	RR [95 % CI]
Palbociclib vs. placebo	1,47 [0,65-3,33]
Abemaciclib vs. placebo	2,61 [1,21-5,66]
Ribociclib vs. placebo ¹	2,56 [1,31-5,10]

Tabel 5.13 viser, at der er en signifikant højere andel patienter, der ophører behandlingen pga. uønskede hændelser, ved abemaciclib og ribociclib sammenlignet med placebo. Ved palbociclib er risikoen for behandlingsophør også forhøjet, men ikke signifikant sammenlignet med placebo.

Der er også foretaget en indirekte sammenligning af lægemidlerne vha. Buchers metode.

Tabel 5.14. Relative forskelle for behandlingsophør (indirekte sammenligninger)

	RR [95 % CI]	Absolut forskel i hændelsesrate (%)
Palbociclib vs. abemaciclib	0,56 [0,18-1,73]	-3,76 [-7,04-6,31]
Palbociclib vs. ribociclib	0,57 [0,20-1,66]	-4,31 [-8,12-6,70]
Abemaciclib vs. ribociclib	1,02 [0,36-2,85]	0,20 [-6,43-18,73]

Af Tabel 5.14 ses det, at der ikke kan påvises en forskel i andel patienter, som ophører behandlingen pga. uønskede hændelser, mellem de tre lægemidler, da konfidensintervallerne for RR overlapper 1. Vurderet ud fra de absolutte forskelle er der heller ingen af de indirekte sammenligninger, som overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 5 %-point, jf. Tabel 4.2.



Fagudvalgets konklusion for effektmålet behandlingsophør grundet uønskede hændelser

Baseret på de relative og absolutte forskelle for andel patienter, som ophører behandling pga. uønskede hændelser, vurderer fagudvalget, at der ikke er påvist en forskel mellem de tre lægemidler, men for palbociclib er risikoen for behandlingsophør ikke signifikant forøget sammenlignet med placebo.

Andel patienter, der oplever en eller flere grad 3-4 uønskede hændelser

Det er desværre ikke muligt at foretage en indirekte sammenligning af lægemidlerne vha. Buchers metode for klinisk spørgsmål 2. Det skyldes, at det kun er i PALOMA-3-studiet, hvor grad 3-4 uønskede hændelser er opgjort samlet, jf. nedenstående:

- Palbociclib: 70,1 % oplevede grad 3-4 uønskede hændelser sammenlignet med 18,0 % i placebo (PALOMA-3)
- Abemaciclib: 58,7 % og 7,3 % oplevede hhv. grad 3 og/eller grad 4 uønskede hændelser sammenlignet med hhv. 22,9 % og 4,0 % i placebo (MONARCH-2)
- Ribociclib: Udvalgte grad 3-4 bivirkninger inkluderer neuropati (58,2 % vs. 0,8 % i placebo), levertoksicitet (13,9 % vs. 6,2 % i placebo) og forlænget QT (3,1 % vs. 1,2 % i placebo) (MONALEESA-3)

Fagudvalgets konklusion vedrørende grad 3-4 uønskede hændelser

Baseret på de enkelte studier vurderer fagudvalget, at der for alle tre lægemidler er flere patienter, som oplever grad 3-4 uønskede hændelser end i placeboarmene. Det er dog ikke muligt at sammenligne andelen på tværs af lægemidlerne pga. forskelle i opgørelsesmetoderne.

Gennemgang af uønskede hændelsesprofiler

Fagudvalget vurderer, at de uønskede hændelsesprofiler for de to kliniske spørgsmål er overvejende ens, og de er derfor gennemgået sammen i afsnit 5.1.4.

Fagudvalgets konklusion for effektmål bivirkninger

For dette effektmål er der i protokollen udbedt, at data opgøres som bivirkninger. For de inkluderede studier, som benyttes til at besvare det kliniske spørgsmål for dette effektmål, er det tilgængelige data med den længste opfølgningstid dog opgjort som uønskede hændelser. Konklusionen for effektmålet bivirkninger er derfor baseret på data for uønskede hændelser.

Der kan ikke påvises forskel på de tre lægemidler, hvad angår resultatet for effektmålet *andel patienter, der ophører behandlingen pga. uønskede hændelser*. Analysen er dog forbundet med usikkerhed, og konfidensintervaller indeholder værdier, som tilsiger både positive og negative værdier. Bedømt ud fra de enkelte studier er andelen med behandlingsophør dog lavere for palbociclib end de to øvrige lægemidler. For effektmålet grad 3-4 uønskede hændelser har det ikke været muligt at gennemføre indirekte sammenligninger af lægemidlerne, men i alle studierne var andelen med grad 3-4 uønskede hændelser højere ved kombinationsbehandlingen end i placeboarmene.



De uønskede hændelsesprofiler er ens for klinisk spørgsmål 1 og 2, og fagudvalget konkluderer derfor, at der ikke er forskel på den overordnede belastning, som patienterne oplever ved behandling med de tre lægemidler. Patienternes komorbiditet og præferencer skal dog tages i betragtning ved valg af lægemiddel.

Livskvalitet (vigtig)

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

Vurdering af effektmålet livskvalitet

Det var ikke muligt at vurdere dette effektmål kvantitativt, da der ikke er tilgængeligt data til analyser på tværs af lægemidlerne.

Se Bilag 12: Vurdering af effektmålet livskvalitet for beskrivelse af data for de tre lægemidler.

Fagudvalgets konklusion for effektmålet livskvalitet

Fagudvalgets kliniske erfaring med palbociclib og ribociclib er, at livskvaliteten overordnet set er ens for patienter, der modtager et af de to lægemidler. Baseret på beskrivelsen af livskvalitet er det fagudvalgets forventning, at abemaciclib ikke har markant anderledes effekt end palbociclib og ribociclib på patientens *samlede* livskvalitet, omend forekomsten af diarré (ved opstart af behandling) vil kunne have indvirkning på patientens livskvalitet. De fleste tilfælde af diarré kan dog behandles eller forsvinder ved dosisjustering.

Da der ikke er tilgængeligt data til analyser på tværs af lægemidlerne, kan fagudvalget ikke lave en samlet konklusion på baggrund af en kvantitativ vurdering.

Den kvalitative gennemgang af data viser sammenholdt med placebo, at patienter i behandling med abemaciclib oplever statistisk signifikant og klinisk betydende moderat forværring i diarré-scoren. Dette er konsistent med tidligere rapporterede sikkerhedsdata. Overordnet tyder data for livskvalitet på større fordel ved ribociclib end ved abemaciclib sammenlignet med placebo. For alle tre lægemidler viser data signifikant forlænget tid til forværring af smerte. Data på øvrige parametre ud over smerte mangler for palbociclib.

Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler er beskrevet samlet for begge kliniske spørgsmål, jf. afsnit 5.1.5.

5.2.5 Samlet klinisk rækkefølge af lægemidler

I nedenstående afsnit er det beskrevet, hvordan resultaterne vedr. effekt og sikkerhed, kvaliteten af evidensen samt andre overvejelser er omsat til en samlet klinisk rækkefølge af lægemidler for klinisk spørgsmål 2 som angivet i Tabel 1.2.



Kritiske effektmål

Resultaterne for OS er baseret både på interim- (MONARCH-2) og endelige (PALOMA-3 og MONALEESA-3) analyser. Fagudvalget vurderer ud fra effektestimaterne for de relative og absolutte forskelle, at der ikke er nogen dokumenteret forskel mellem de tre lægemidler med hensyn til effektmålet OS.

Dog tyder resultaterne af de enkelte studier på, at der er en dårligere effekt af palbociclib sammenlignet med både ribociclib og abemaciclib på OS, da der i PALOMA-3-studiet ikke observeres en signifikant OS-gevinst sammenlignet med placebo i den endelige analyse. Dette er også i overensstemmelse med resultaterne på OS, jf. kliniske spørgsmål 1, hvor PALOMA-studierne også her viser en ikke-signifikant effekt på OS.

For effektmålene PFS og andel patienter, der ophører behandlingen pga. bivirkninger, vurderer fagudvalget baseret på de relative og absolutte forskelle, at der ikke kan påvises en forskel mellem de tre lægemidler, men at palbociclib ser ud til at medføre færre behandlingsophør vurderet ud fra de enkelte studier. For grad 3-4 bivirkninger er det ikke muligt at sammenligne de tre lægemidler pga. forskellige opgørelsesmetoder, men for alle tre lægemidler er der flere patienter, der oplever grad 3-4 uønskede hændelser ved kombinationsbehandling end i placeboarmene.

Gennemgangen af bivirkningsprofil viser, at der er forskelle i, hvilken type af bivirkninger patienterne får ved behandling med de tre lægemidler, men fagudvalget mener ikke, at den overordnede belastning for patienterne er forskellig mellem de tre lægemidler.

Fagudvalget konkluderer, at der ikke er evidens for, at de tre lægemidler er forskellige, og anser dem derfor for værende ligeværdige på effektmålet bivirkninger under hensyntagen til komorbiditet og patienternes præferencer.

Vigtige effektmål

Det er ikke muligt at vurdere effektmålet *Livskvalitet* kvantitativt, da der ikke er tilgængeligt data til analyser på tværs af lægemidlerne. I den kvalitative gennemgang af data finder fagudvalget – sammenholdt med patienter, der modtager placebo – overordnet set ens livskvalitet for ribociclib og abemaciclib fraset moderat forværring i diarré-scoren for sidstnævnte. For alle tre lægemidler viser data signifikant forlænget tid til forværring af smerte. Data på øvrige parametre ud over smerte mangler for palbociclib.

Dosisreduktion

Dosisreduktion er hyppigt påkrævet ved behandling med alle tre CDK4/6-hæmmere. Fagudvalget vurderer, at dosisreduktion er nødvendigt for ca. 50 % af de danske patienter. For ca. 15 % af patienterne må dosis reduceres to gange.

Fagudvalget vurderer, at antallet af dosisreduktioner er ens for alle 3 CDK4/6-hæmmere. Fagudvalget understreger, at typen af bivirkninger, der leder til dosisreduktion, er forskellig for de tre præparater, se afsnit 5.1.4 for gennemgang af bivirkninger.



Komorbiditet

Det er nødvendigt at tage højde for patienternes komorbiditet ved valg af CDK4/6-hæmmere. Ribociclib bør undgås hos patienter, der allerede har udviklet eller har signifikant risiko for at udvikle QTc-forlængelse.

Behandling med abemaciclib er forbundet med højere risiko for at udvikle venøs tromboemboli sammenlignet med ribociclib og palbociclib, hvorfor abemaciclib-behandling af patienter i risiko for VTE bør undgås.

Kvalitet af evidensen

Kvaliteten af den samlede evidens er vurderet som ”meget lav” jf. GRADE. Det skyldes blandt andet, at datagrundlaget udelukkende består af indirekte sammenligninger, som medfører meget brede konfidensintervaller.

Fagudvalget vurderer samlet set, at abemaciclib og ribociclib betragtes som ligeværdige og kan ligestilles, mens palbociclib vurderes at være en dårligere behandling med hensyn til effektmålet samlet overlevelse, også selvom resultaterne er mere usikre for klinisk spørgsmål 2 end klinisk spørgsmål 1. PALOMA-studierne viser dog samlet set, at palbociclib ikke har en signifikant OS-gevinst sammenlignet med placebo, og på den baggrund ændres ligestillingen også for klinisk spørgsmål 2. Det medfører, at abemaciclib og ribociclib kategoriseres under ”anvend” i anbefalingstabellen, mens palbociclib kategoriseres under ”overvej”, jf. Tabel 1.2. Med hensyn til sikkerhed vurderes alle tre lægemidler at være ligestillede.

5.2.6 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler

Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler er beskrevet samlet for begge kliniske spørgsmål, jf. nedenstående.

Dosisreduktion

Fagudvalget har taget stilling til dosisreduktion af CDK4/6-hæmmerne, da dosis ofte reduceres på grund af bivirkninger. Fagudvalget bemærker, at der altid dosisjusteres i forsøg på at få bivirkninger under kontrol. Kun hvis dette ikke kan lade sig gøre, overvejes et skift til en anden CDK4/6-hæmmer.

I MONARCH-2 [23] og MONARCH-3 [19] blev hhv. 39,4 % og 46,5 % af patienterne reduceret i dosis med abemaciclib mindst én gang. For palbociclib og ribociclib var andelen på hhv. 38,4 % og 39,5 % på baggrund af det samlede data fra de inkluderede kliniske studier [3,24].

Fagudvalget forventer ikke, at der skulle være forskel på, hvor mange patienter der dosisreduceres på baggrund af virkning og bivirkningsprofil.

Fagudvalget vurderer baseret på klinisk erfaring, at dosisreduktion opleves lidt hyppigere i dansk klinisk praksis, end det forekommer i de kliniske studier. Det skyldes, at patienterne i de kliniske studier er en mere homogen gruppe af patienter, som er yngre og i bedre performancestatus end patienterne i dansk klinisk praksis. Fagudvalget vurderer derfor, at antallet af dosisreduktioner i dansk klinisk praksis vil være den samme for de tre lægemidler, og at dosisreduktion er nødvendigt for ca. 50 % af danske



patienter. For ca. 15 % af patienterne må dosis reduceres to gange. De fleste patienter dosisreduceres inden for de første 5 måneder.

I forhold til hvordan reduktioner i dosis påvirker effekten af behandling er der fundet enkelte studier, der belyser dette:

Ribociclib

- Et dansk studie [25] af 128 patienter finder, at 48,4 % var blevet reduceret i dosis mindst én gang. Resultaterne viser, at patienter, som var blevet dosisreduceret, havde samme median PFS som øvrige patienter (19,2 måneder). Frekvensen af uønskede hændelser var på niveau med MONALEESA-studierne [26–28] med grad 3-4 neutropeni hos hhv. 43,1 %, 50,7 % og 53,1 % af patienterne.
- En pooled analyse [29] af 818 patienter fra MONALEESA-studierne viser, at 41,8 % var blevet dosisreduceret mindst én gang på grund af uønskede hændelser. Neutropeni var den hyppigste uønskede hændelse blandt patienter, som var blevet dosisreduceret, og frekvensen var højere end blandt patienter, som ikke var blevet dosisreduceret.

Palbociclib

- En pooled analyse [30] af 875 patienter fra PALOMA-studierne finder, at 35,5 % blev dosisreduceret fra 125 til 100 mg, hvor det i 93,6 % af tilfældene skyldtes uønskede hændelser. Medianvarigheden til dosisreduktion var 70 dage. Der blev observeret en lavere incidens af hæmatologiske uønskede hændelser (i alt og grad 3-4) som følge af dosisreduktionen.
- En post hoc-analyse [31] af PALOMA-2-studiet undersøgte dosisreduktion på tværs af subgrupper med komorbiditet og fandt, at dosisreduktion var ens på tværs af grupperne (40 % til 45 %).

For abemaciclib er der ikke fundet nogen studier, som belyser sammenhængen mellem dosisreduktion og behandlingseffekt.

Fagudvalget bemærker dog, at patienterne blev dosisreduceret i de kliniske studier, og at sammenligning af de tre lægemidler derfor er lavet på baggrund af en patientpopulation, hvor en stor andel var dosisjusterede. Ligestillingen kan derfor betragtes som gældende på alle tre dosisniveauer, jf. Tabel 3.1.

Komorbiditet

Fagudvalget er opmærksomt på, at behandlingsvalg mellem de tre CDK4/6-hæmmere bør afhænge af patienternes komorbiditeter. Fagudvalget vil derfor her belyse, hvilke hensyn til patienters komorbiditeter der kræves ved behandling med CDK4/6-hæmmere. Som beskrevet i protokollen er der søgt på litteratur vedr. komorbiditet, men da sådanne data ikke indgik i de fundne studier, vil fagudvalget diskutere problemstillingen ud fra klinisk erfaring og data fra lægemidlernes EPAR.

Hjertekomorbiditet

I ribociclibs produktresumé [24] står der følgende:



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

Behandling med abemaciclib eller palbociclib forårsager ingen klinisk relevant forlængelse af QTcF-intervallet [12,13].

På baggrund af ovenstående finder fagudvalget, at der kan være en risiko ved at behandle patienter med ovenstående hjertekomorbiditeter med ribociclib. Fagudvalget konkluderer, at dette gør sig gældende for ribociclib-behandling i kombination med både AI og fulvestrant.

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

Venøs tromboembolisme

Hvis patienterne tidligere har haft en VTE eller kendte koagulationsforstyrrelser eller tidligere tilfælde af tromboembolier, bør abemaciclib og ribociclib ikke anvendes.

Der er rapporteret om venøse tromboemboliske hændelser hos patienter, som har fået behandling med abemaciclib plus endokrin behandling samt tromboemboliske hændelser hos patienter, som har fået ribociclib plus letrozol [1,2] Patienter, der viser symptomer herpå, skiftes til anden CDK 4/6-hæmmer-behandling.

Hvis tamoxifen, grundet særlige omstændigheder, anvendes som backbone, bør ribociclib anvendes som CDK 4/6-hæmmer, da det er den eneste kombination, der findes data på (MONALEESA-7).

Levertoksicitet

Fagudvalget bemærker, at levertoksicitet er en almindelig bivirkning ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) til ribociclib. På baggrund af poolede data fra MONALEESA-studierne findes en højere andel af patienter i ribociclib-behandling i enhver kombination med lever- og galdevejstoksicitet (27,3 %) sammenholdt med placebo (19,6 %). Der er beskrevet grad 3 eller 4 stigning i transaminaser med påvirkning af ALAT hos 11,2 % vs. 1,7 % og ASAT 7,8 % vs. 2,1 %. Hovedparten af grad 3/4 stigning i transaminaser forekommer i studierne inden for de første 6 måneder af behandlingen, og afbrydelse af behandling/dosisjustering grundet lever- og galdevejstoksicitet er rapporteret hos 12,3 % af patienterne i ribociclib-behandling i enhver kombination. Behandlingsophør grundet påvirkede levertal eller levertoksicitet er beskrevet hos hhv. 2,4 og 0,3 % af patienterne [24].



Stigning i transaminaser forekommer også som almindelig bivirkning ved behandling med abemaciclib. Jf. EPAR er der i MONARCH-3 og MONARCH-2 rapporteret om stigning i ALAT hos hhv. 53,4 % (7,3 % grad 3 og 0,6 % grad 4) og 41 % (5,1 % grad 3 og ingen grad 4) samt tilsvarende for ASAT. I MONARCH-3 rapporteres desuden om 2 patienter med lægemiddelinduceret leverskade (0,5 %), mens der i MONARCH-2 beskrives 2 dødsfald forårsaget af leversvigt og abnorm leverfunktion[32].

For palbociclib er der rapporteret to tilfælde af fatal levertoksicitet (pseudocirrose og leversvigt) ved behandling med palbociclib i kombination med letrozol samt enkelte tilfælde med levertoksicitet (3/179) ved behandling med palbociclib [33]. Da data er begrænsede og stammer fra patienter med levermetastaser, er der på nuværende tidspunkt ikke vurderet en klar sammenhæng mellem palbociclib-behandling og leverpseudocirrose, dog anbefales tæt monitorering for levertoksicitet. Poolede værdier af levertal fra deltagere i PALOMA-1- og PALOMA-3 studierne er vist generelt at være sammenlignelige mellem palbociclib og komparatorarmen [33].

På baggrund af ovenstående sikkerhedsdata anbefales kontrol af levertal før opstart af behandling med CDK4/6-hæmmere og monitorering under behandling.

Overvejelser vedr. lægemiddelinteraktioner imellem CDK4/6-hæmmere og andre lægemidler

Abemaciclib, palbociclib og ribociclib biotransformeres i vid udstrækning via cytokrom P450-systemet CYP3A4, inden det elimineres via fæces eller urin. Det betyder, at andre lægemidler eller fødevarer, der enten hæmmer CYP3A4 eller inducerer CYP3A4, kan have klinisk betydende interaktioner med de ovennævnte CDK4/6-hæmmere. Det må således forventes, at andre lægemidler, der enten hæmmer eller inducerer CYP3A4, kan give klinisk problematiske interaktioner med de tre CDK4/6-hæmmere. Dette gælder f.eks. nogle typer af antibiotika, antimykotika, statiner og benzodiazepiner.

Fagudvalget bemærker, at ribociclib har interaktioner med andre lægemidler, der kan forlænge QTc-intervallet, og lægemidler, der er kraftige hæmmere af CYP3A4 og dermed indirekte er med til at forlænge QTc-intervallet [2]. Ligeledes er behandling med abemaciclib eller palbociclib frarådet i kombination med lægemidler, som hæmmer CYP3A [1,3].

CDK4/6-hæmmers effekt på nedbrydningen af andre lægemidler

Ribociclib skiller sig ud ved at være en potent til moderat hæmmer af CYP3A4 og vil således påvirke nedbrydning og udskillelse af andre lægemidler, der nedbrydes via dette system.

Generelt er de angivne farmakokinetiske interaktioner håndterbare og vil oftest kunne klares ved ændring af terapivalg eller evt. dosisreduktion af CDK4/6-hæmmer. Ribociclib er dog interaktionsmæssigt lidt mere problematisk, da den i højere grad kan påvirke omsætningen af andre lægemidler, og ribociclibs potentiale for QTc-forlængelse kan gøre bl.a. farmakokinetiske og dynamiske interaktioner mere problematiske at håndtere.



6. Øvrige forhold

6.1 Skift mellem præparater

Det vil være en stor psykologisk belastning for patienten at skifte lægemiddel. Fagudvalget vurderer således, at det er hensigtsmæssigt at bibeholde eksisterende patienter på deres nuværende behandling. Et skift af en nuværende behandling kræver også ekstra konsultationer og monitorering grundet CDK4/6-hæmmernes forskellige bivirkningsprofiler, hvilket vil være ressourcekrævende for de pågældende hospitalsafdelinger. Fagudvalget finder derfor, at anbefalingen skal gælde for nyopstartende patienter, og at igangværende patienter ikke skal skifte behandling.



7. Referencer

1. CHMP. Verzenios - INN-abemaciclib.
2. EMA. Assessment Report Ribociclib. 2012;44(June).
3. CHMP. Ibrance: EPAR - Produktresumé.
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 Journal of the National Cancer Institute. 2015;107(6):d1v048–d1v048.
5. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer Registries. NORDCAN. kræftstatistik - nøgletal og figurer - Danmark.
6. Danish Breast Cancer Cooperative Group. Medicinsk behandling. Dbcg. 2017;35.
7. Ejlersen B, Ewertz M, Bjarnason N, Mouridsen H. Baggrundsnotat for adjuverende endokrin terapi af postmenopausale patienter med brystkræft. :1–3.
8. DBCG. Danish Breast Cancer Cooperative Group [internet]. Kapitel 18. 2016. Tilgængelig fra: <http://www.dbcg.dk/>
9. 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). Annals of Oncology. 2017;
10. Knudsen ES, Witkiewicz AK. The Strange Case of CDK4/6 Inhibitors: Mechanisms, Resistance, and Combination Strategies. Trends Cancer. 2017;3(1):39–55.
11. Fulvestrant produktresumé. 2017;(February):2017.
12. European Medicines Agency. Assessment report Verzenios [internet]. Assessment Report. 2018. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/verzenios-epar-public-assessment-report_en.pdf
13. European Medicines Agency. Assessment Report Ibrance [internet]. Assessment Report. 2016. Tilgængelig fra: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003853/WC500217198.pdf
14. Fasching PA, Delea TE, Lu Y-S, De Boer R, Hurvitz SA, Moynahan A, et al. Matching-Adjusted Indirect Comparison of Ribociclib Plus Fulvestrant versus Palbociclib Plus Letrozole as First-Line Treatment of HR+/HER2- Advanced Breast Cancer. Cancer Manag Res. 2021;13:8179–89.



15. Garly R, Berg T, Jensen M-B, Knoop A, Volmer L, Glavicic V, et al. A retrospective, non-interventional study of breast cancer patients diagnosed with ER+/HER2 negative, locally advanced or metastatic breast cancer treated with palbociclib in Denmark. *Acta Oncol (Madr)*. 2023;62(3):290–7.
16. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228–47.
17. Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser Version 2.8.
18. 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.
19. Johnston S, Martin M, Di Leo A, Im SA, Awada A, Forrester T, et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2019;5(1).
20. EMA. SPC - ribociclib. 2003;
21. Maculaitis MC, Liu X, Will O, Hanson M, McRoy L, Berk A, et al. Oncologist and Patient Preferences for Attributes of CDK4/6 Inhibitor Regimens for the Treatment of Advanced/Metastatic HR Positive/HER2 Negative Breast Cancer: Discrete Choice Experiment and Best-Worst Scaling. *Patient Prefer Adherence*. 2020;14:2201–14.
22. Cristofanilli M, Rugo HS, Im SA, Slamon DJ, Harbeck N, Bondarenko I, et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Women with HR β /HER2 $^{-}$ ABC: Updated Exploratory Analyses of PALOMA-3, a Double-blind, Phase III Randomized Study. *Clinical Cancer Research*. 2022;28(16):3433–42.
23. Neven P, Johnston SRD, Toi M, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. MONARCH 2: Subgroup analysis of patients receiving abemaciclib plus fulvestrant as first-line and second-line therapy for HR β , HER2--advanced breast cancer. *Clinical Cancer Research*. 2021;27(21):5801–9.
24. CHMP. Kisqali: EPAR - Produktresumé.
25. Kristensen KB, Thomsen IMN, Berg T, Kodahl AR, Jensen AB. Dose modifications of ribociclib and endocrine therapy for treatment of ER+ HER2- metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2021;188(3):799–809.
26. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap Y-S, Sonke GS, Hart L, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(10):942–50.



27. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Jerusalem G, De Laurentiis M, Im S, et al. Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in the phase III randomized MONALEESA-3 trial: updated overall survival. *Annals of Oncology*. 2021;32(8):1015–24.
28. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im S-A, et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(24):2465–72.
29. Burris HA, Chan A, Bardia A, Thaddeus Beck J, Sohn J, Neven P, et al. Safety and impact of dose reductions on efficacy in the randomised MONALEESA-2, -3 and -7 trials in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Br J Cancer*. 2021;125(5):679–86.
30. Ettl J, Im S-A, Ro J, Masuda N, Colleoni M, Schnell P, et al. Hematologic adverse events following palbociclib dose reduction in patients with hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: pooled analysis from randomized phase 2 and 3 studies. *Breast Cancer Res*. 2020;22(1):27.
31. Gelmon K, Walshe JM, Mahtani R, Joy AA, Karuturi M, Neven P, et al. Efficacy and safety of palbociclib in patients with estrogen receptor–positive/human epidermal growth factor receptor 2–negative advanced breast cancer with preexisting conditions: A post hoc analysis of PALOMA-2. *Breast*. 2021;59:321–6.
32. Verzenios - EMA Assessment Report.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/verzenios-epar-public-assessment-report_en.pdf.
33. Ibrance - EMA Assessment Report.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ibrance-epar-public-assessment-report_en.pdf.
34. Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015;16(1):25–35.
35. Finn RS; Rugo HS; Dieras VC; Harbeck N; Im S-A ; Gelmon KA; Walshe JM; Martin M; Chavez MacGregor M; Bananis E; Gauthier ER; Lu DRay; Kim S; Slamon DJ. Overall Survival (OS) With First-Line Palbociclib Plus Letrozole Versus Placebo Plus Letrozole in Women With Estrogen Receptor–Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Advanced Breast Cancer (ER+/HER2– ABC): Analyses From PALOMA-2 (presentation). Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO 2020. 2020;



36. Rugo HS, Finn RS, Diéras V, Ettl J, Lipatov O, Joy AA, et al. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;174(3):719–29.
37. Finn RS; Rugo HS; Dieras VC; Harbeck N; Im S-A ; Gelmon KA; Walshe JM; Martin M; Chavez MacGregor M; Bananis E; Gauthier ER; Lu DRay; Kim S; Slamon DJ. Overall survival (OS) with first-line palbociclib plus letrozole (PAL+LET) versus placebo plus letrozole (PBO+LET) in women with estrogen receptor–positive/human epidermal growth factor receptor 2–negative advanced breast cancer (ER+/HER2– ABC): Analyses from PALOMA-2 (1003). Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO 2022 *Journal of Clinical Oncology* [internet]. 2022;40(17 suppl). Tilgængelig fra: 10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA1003
38. Goetz M, Toi M, Huober J, et al. MONARCH 3: Interim overall survival results of abemaciclib plus a nonsteroidal aromatase inhibitor as initial therapy in patients with HR+, HER2- advanced breast cancer (LBA15). ESMO Congress 2022 *Annals of Oncology* [internet]. 2022;33(Suppl 7):S1384. Tilgængelig fra: <https://dx.doi.org/10.1016/annonc/annonc1089>
39. 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.* 2019;30(11):1842.
40. Tripathy D, Im S-A, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Harbeck N, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(7):904–15.
41. Lu YS, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Cardoso F, et al. Updated Overall Survival of Ribociclib plus Endocrine Therapy versus Endocrine Therapy Alone in Pre- and Perimenopausal Patients with HR+/HER2- Advanced Breast Cancer in MONALEESA-7: A Phase III Randomized Clinical Trial. *Clinical Cancer Research.* 2022;28(5):851–9.
42. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im S-A, 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, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(4):425–39.
43. 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. *New England Journal of Medicine.* 2018;379(20):1926–36.



44. Sledge GW, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(1):116–24.
45. Neven P, Fasching P, Chia S, et al. Updated overall survival (OS) results from the first-line (1L) population in the phase III MONALEESA-3 trial of postmenopausal patients (PTS) with HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC) treated with ribociclib (RIB) + fulvestrant (FUL) (LBA4). *ESMO Breast Cancer 2022 Berlin Germany Annals of Oncology* [internet]. 2022;33(Suppl 3):S194. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.03.280>
46. Tripathy D, Im S-A, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Harbeck N, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(7):904–15.
47. Rugo HS, Diéras V, Gelmon KA, Finn RS, Slamon DJ, Martin M, et al. Impact of Palbociclib Plus Letrozole on Patient Reported Health-Related Quality of Life: Results From the PALOMA-2 Trial. *Ann Oncol* [internet]. 2018 [citeret 6. marts 2018]; Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29360932>
48. Cocks K, King MT, Velikova G, Martyn St-James M, Fayers PM, Brown JM. Evidence-based guidelines for determination of sample size and interpretation of the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. *J Clin Oncol.* 2011;29(1):89–96.
49. Goetz MP, Martin M, Tokunaga E, Park IH, Huober J, Toi M, et al. Health-Related Quality of Life in MONARCH 3: Abemaciclib plus an Aromatase Inhibitor as Initial Therapy in HR+, HER2- Advanced Breast Cancer. *Oncologist.* 2020;25(9):e1346–54.
50. Harbeck N, Franke F, Villanueva-Vazquez R, Lu YS, Tripathy D, Chow L, et al. Health-related quality of life in premenopausal women with hormone-receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer treated with ribociclib plus endocrine therapy: results from a phase III randomized clinical trial (MONALEESA-7). *Ther Adv Med Oncol.* 2020;12.
51. Fasching PA; Bardia A; Nusch A; Jerusalem G; Chan A; El Saghir N; Alba E; Im SA; Janni W; Chandiwana D; Lanoue B; Thuerigen A; Gaur A; Harbeck N. Pooled analysis of patient (pt)-reported quality of life (QOL) in the MONALEESA (ML)-2, -3, and -7 trials of ribociclib (RIB) plus endocrine therapy (ET) to treat hormone receptor-positive, HER2-negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer (ABC) (276O). *ESMO Virtual Congress 2020 Annals of Oncology* [internet]. 2020;31(Suppl 4):S350–1. Tilgængelig fra: <https://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.378>
52. Kaufman PA, Toi M, Neven P, Sohn J, Grischke E-M, Andre V, et al. Health-Related Quality of Life in MONARCH 2: Abemaciclib plus Fulvestrant in Hormone



Receptor-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer After Endocrine Therapy. *Oncologist*. 2020;25(2):e243–51.

53. Fasching PA, Beck JT, Chan A, De Laurentiis M, Esteva FJ, Jerusalem G, et al. Ribociclib plus fulvestrant for advanced breast cancer: Health-related quality-of-life analyses from the MONALEESA-3 study. *Breast*. 2020;54:148–54.
54. Jerusalem G, Delea TE, Martin M, De Laurentiis M, Nusch A, Beck JT, et al. Quality-Adjusted Survival with Ribociclib Plus Fulvestrant Versus Placebo Plus Fulvestrant in Postmenopausal Women with HR±HER2- Advanced Breast Cancer in the MONALEESA-3 Trial. *Clin Breast Cancer*. 2022;22(4):326–35.



8. Sammensætning af fagudvalg

Forvaltningslovens § 3, stk. 2, har været anvendt i forbindelse med udpegning af medlemmer til dette fagudvalg.

Medicinrådets fagudvalg vedrørende brystkræft	
Formand	Indstillet af
Hanne Melgaard Nielsen <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Klinisk Onkologi
Medlemmer	Udpeget af
Tamas Lörincz <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Martin Kreutzfeldt <i>Afdelingslæge</i>	Region Midtjylland
Jeanette Dupont Jensen <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Alexey Lodin <i>Afdelingslæge</i>	Region Sjælland
Maria Lendorf <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
Philip Hojrizi <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Marie Lund (på orlov) <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Henrik Horwitz <i>Overlæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (vikar for Marie Lund)
Iben Kümler <i>Overlæge</i>	Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG)
Eva Balslev <i>Overlæge</i>	Inviteret af formanden
Trine Tramm <i>Overlæge, klinisk lektor</i>	Inviteret af formanden
Guri Spiegelhauer <i>Sygeplejerske</i>	Dansk Sygepleje Selskab



Medicinrådets fagudvalg vedrørende brystkræft

Birgit Arentoft <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Helle Stadsgaard <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter



9. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
2.0	24. maj 2023	Behandlingsvejledningen er opdateret pba. data med længere opfølgningstid primært vedr. effektmålet samlet overlevelse. Dette har medført ændringer i den samlede kliniske rækkefølge af lægemidlerne for begge kliniske spørgsmål.
1.1	23. marts 2020	På side 38 (i Baggrund for behandlingsvejledningen, version 1.1) er %-satserne rettet fra hhv. 50, 40 og 10 til 50, 35 og 15.
1.0	22. januar 2020	Godkendt af Medicinrådet.



10. Bilag

Bilag 1: Søgestreng

Systematiske oversigtsartikler og primærlitteratur

Dato: 10. september 2022

Multifile search: Ovid platform

MEDLINE(R) ALL <1946 to September 08, 2022> Embase <1974 to 2022 September 08>

#	Query	Hits
1	exp Breast Neoplasms/	938765
2	exp breast cancer/	862511
3	((breast* or mamma* or ductal or duct? or lobular or lobe? or medullary) adj5 (neoplasm* or cancer* or carcinoma* or adenocarcinoma* or malignan*)).ti,ab.	1037372
4	or/1-3	1244503
5	Cyclin-Dependent Kinase 4/ai [Antagonists & Inhibitors]	882
6	Cyclin-Dependent Kinase 6/ai [Antagonists & Inhibitors]	714
7	cyclin dependent kinase 4 inhibitor/	213
8	cyclin dependent kinase 6 inhibitor/	160
9	cyclin dependent kinase inhibitor/	7718
10	(cyclin dependent adj4 inhibitor?).ti,ab.	21075
11	(CDK4 or CDK-4).ti,ab.	23957
12	(CDK6 or CDK-6).ti,ab.	7143
13	or/5-12	49128
14	abemaciclib/	2083
15	abemaciclib.nm.	249
16	(abemaciclib or verzenio*).ti,ab.	1648
17	palbociclib/	5365



#	Query	Hits
18	palbociclib.nm.	843
19	(palbociclib or ibrance*).ti,ab.	4423
20	ribociclib/	2127
21	ribociclib.nm.	274
22	(ribociclib or kisqali*).ti,ab.	1689
23	or/14-22	9358
24	exp Animals/ not Humans/	16515293
25	(exp animal/ or exp invertebrate/ or animal experiment/ or animal model/ or animal tissue/ or animal cell/ or nonhuman/) not (human/ or normal human/ or human cell/)	12018081
26	(mouse or mice or rat or rats or animal or experimental model).ti.	3143261
27	(Comment or Editorial or Letter or Guideline or Practice Guideline or News).pt.	4309112
28	(conference abstract or note or conference paper or conference review or books or editorial or chapter or short survey).pt. or conference abstract.st.	7991488
29	case report.ti. or Case Reports.pt. or case report/ or case study/	5205843
30	or/24-29	30461270
31	(4 and 13) not 30	5199
32	(4 and 23) not 30	2925
33	(systematic review or systematic overview or (cochrane adj3 review) or systematic literature review or drug class review or meta-synthes* or metasynthes* or meta-analys* or metaanaly*).ti.	611666
34	(systematic adj (review\$1 or overview\$1)).ab. and review.pt.	189105
35	(Systematic Review or Meta-Analysis).pt.	284431



#	Query	Hits
36	systematic review/ or meta-analysis/ or network meta-analysis/	772341
37	(search* adj3 (pubmed or medline) adj5 (embase or cochrane library or central or "web of science" or scopus or psychinfo or psycinfo)).ti,ab.	118050
38	(data adj2 extract*).ab.	192521
39	(hand-search* or ((manual* or systematic*) adj2 search*)).ab.	149956
40	("cochrane database of systematic reviews" or "jbi database of systematic reviews and implementation reports").jn.	34795
41	or/33-40	1051652
42	(31 or 32) and 41	270
43	(randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or randomi?ed.ab. or placebo.ab. or clinical trials as topic.sh. or randomly.ab. or trial.ti.	3185408
44	crossover procedure/ or double blind procedure/ or randomized controlled trial/ or single blind procedure/ or (random\$ or factorial\$ or crossover\$ or cross-over\$ or placebo\$ or (doubl\$ adj blind\$) or (singl\$ adj blind\$) or assign\$ or allocat\$ or volunteer\$).ti,ab,kw.	4790640
45	43 or 44	5134680
46	32 and 45	651
47	46 not 42	546
48	(201906* or 201907* or 201908* or 201909* or 201910* or 201911* or 201912* or 2020* or 2021* or 2022*).dt,dc.	11397617
49	remove duplicates from 42	180
50	remove duplicates from 47	362
51	48 and 49	117
52	48 and 50	226



#	Query	Hits
53	limit 51 to (english or danish or norwegian or swedish)	115
54	limit 52 to (english or danish or norwegian or swedish)	221

Cochrane Database of Systematic Reviews, Wiley platform

ID	Search	Hits
#1	[mh "Breast Neoplasms"] in Cochrane Reviews	101
#2	((breast* or mamma* or ductal or duct? or lobular or lobe? or medullary) near/4 (neoplasm* or cancer* or carcinoma* or adenocarcinoma* or malignan*)):ti,ab,kw	44020
#3	#1 or #2	44020
#4	MeSH descriptor: [Cyclin-Dependent Kinase 4] 4 tree(s) exploded and with qualifier(s): [antagonists & inhibitors - AI]	17
#5	MeSH descriptor: [Cyclin-Dependent Kinase 6] 4 tree(s) exploded and with qualifier(s): [antagonists & inhibitors - AI]	17
#6	cyclin dependent kinase inhibitor:kw	118
#7	(cyclin dependent adj4 inhibitor?):ti,ab OR (CDK4 or CDK-4):ti,ab OR (CDK6 or CDK-6):ti,ab	592
#8	(abemaciclib or verzenio*):ti,ab,kw	248
#9	(palbociclib or ibrance*):ti,ab,kw	519
#10	(ribociclib or kisqali*):ti,ab,kw	260
#11	{or #4-#10}	1257
#12	#3 and #11 in Cochrane Reviews	0



Embase <1974 to 2022 September 08> (konferenceabstracts)

#	Query	Hits
1	exp breast cancer/	531728
2	((breast* or mamma* or ductal or duct? or lobular or lobe? or medullary) adj5 (neoplasm* or cancer* or carcinoma* or adenocarcinoma* or malignan*)).ti,ab.	609286
3	1 or 2	720616
4	abemaciclib/	2083
5	(abemaciclib or verzenio*).ti,ab.	1144
6	palbociclib/	5365
7	(palbociclib or ibrance*).ti,ab.	3125
8	ribociclib/	2127
9	(ribociclib or kisqali*).ti,ab.	1180
10	or/4-9	7335
11	3 and 10	4637
12	(exp animal/ or exp invertebrate/ or animal experiment/ or animal model/ or animal tissue/ or animal cell/ or nonhuman/) not (human/ or normal human/ or human cell/)	6974295
13	(mouse or mice or rat or rats or animal or experimental model).ti.	1648856
14	12 or 13	7161847
15	11 not 14	4450
16	crossover procedure/ or double blind procedure/ or randomized controlled trial/ or single blind procedure/ or (random\$ or factorial\$ or crossover\$ or cross-over\$ or placebo\$ or (doubl\$ adj blind\$) or (singl\$ adj blind\$) or assign\$ or allocat\$ or volunteer\$).ti,ab,kw.	2733566
17	15 and 16	937
18	limit 17 to yr=2020-current	418
19	conference abstract.pt,st.	4544277
20	18 and 19	223
21	limit 20 to (english or danish or norwegian or swedish)	223



Dato: 12. september 2022

CENTRAL (Trials), Cochrane Library, Wiley platform

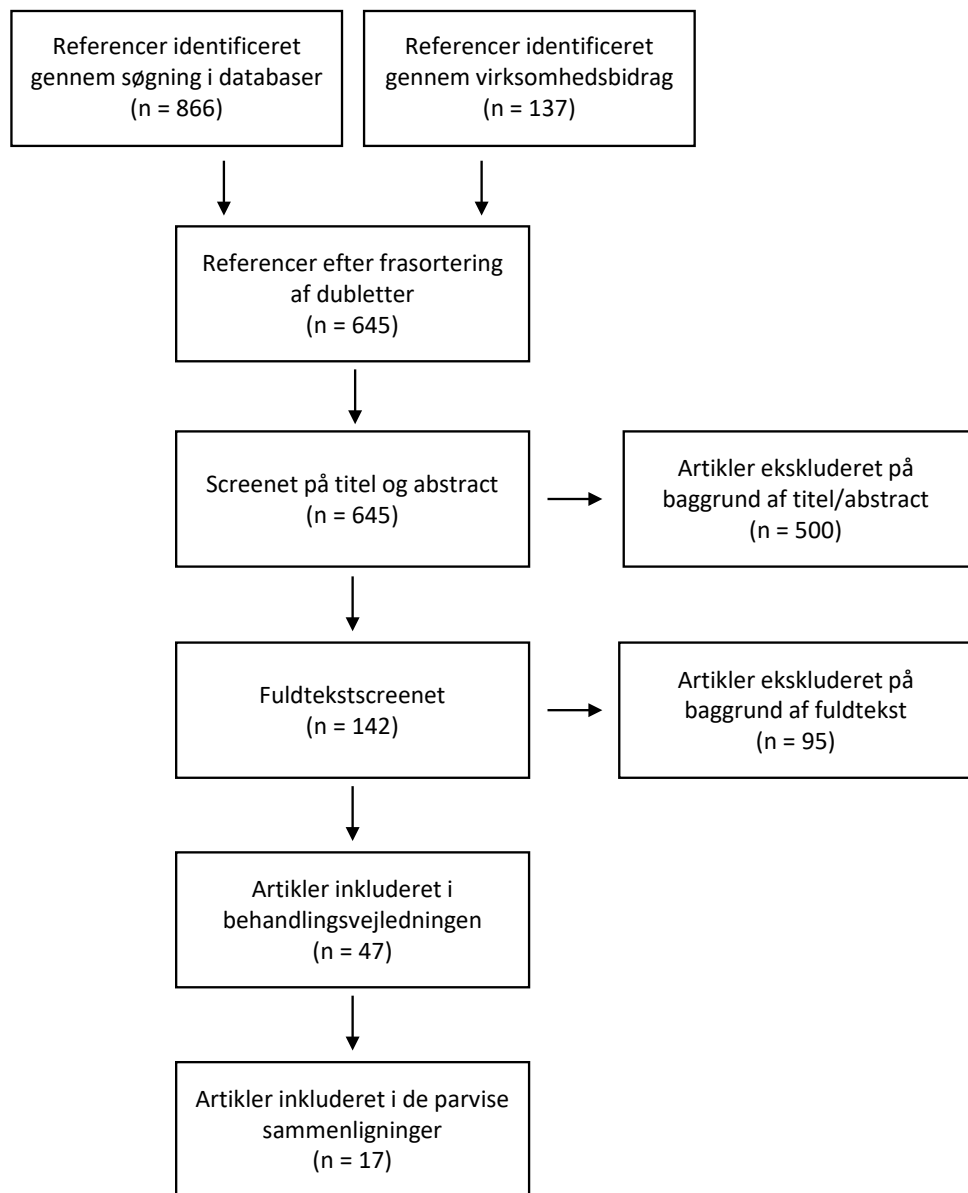
ID	Search	Hits
#1	[mh "Breast Neoplasms"]	
#2	((breast* or mamma* or ductal or duct? or lobular or lobe? or medullary) near/4 (neoplasm* or cancer* or carcinoma* or adenocarcinoma* or malignan*)):ti,ab,kw	
#3	#1 or #2	
#4	(abemaciclib or verzenio*):ti,ab,kw	
#5	(palbociclib or ibrance*):ti,ab,kw	
#6	(ribociclib or ksqali*):ti,ab,kw	
#7	#4 or #5 or #6	
#8	#3 and #7	
#9	(meta-analysis or "systematic review" or review or "conference abstract"):pt,ti	
#10	abstract:ti	
#11	(abstract or conference or meeting or proceeding*):so	
#12	annual meeting:ab	
#13	NCT*:au	
#14	"clinicaltrials gov":so	
#15	trialssearch:so	
#16	{or #9-#15}	
#17	#8 not #16 with Publication Year from 2019 to 2022, with Cochrane Library publication date Between Jun 2019 and Aug 2022, in Trials	145

**CENTRAL (Trials), Cochrane Library, Wiley platform (konferenceabstracts)**

ID	Search	Hits
#1	[mh "Breast Neoplasms"]	14754
#2	((breast* or mamma* or ductal or duct? or lobular or lobe? or medullary) near/4 (neoplasm* or cancer* or carcinoma* or adenocarcinoma* or malignan*)):ti,ab,kw	44020
#3	#1 or #2	44020
#4	(abemaciclib or verzenio*):ti,ab,kw	248
#5	(palbociclib or ibrance*):ti,ab,kw	519
#6	(ribociclib or kisqali*):ti,ab,kw	260
#7	#4 or #5 or #6	947
#8	#3 and #7	837
#9	("conference abstract"):pt,ti	194755
#10	abstract:ti	7927
#11	(abstract or conference or meeting or proceeding*):so	46829
#12	annual meeting:ab	13705
#13	#9 or #10 or #11 or #12	239301
#14	NCT*:au	231950
#15	clinicaltrials gov:so	233889
#16	trialssearch:so	196224
#17	#14 or #15 or #16	430498
#18	(#8 and #13) not #17 with Publication Year from 2020 to 2022, in Trials	162



Bilag 2: Prismadiagrammer





Bilag 3: Liste over inkluderede artikler

Klinisk spørgsmål 1 – indirekte sammenligninger:

- Finn et al. [34]: The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2015 Jan;16(1):25-35.
- Finn et al. [35]: Overall survival results from the randomized phase 2 study of palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone for first-line treatment of ER+/HER2- advanced breast cancer (PALOMA-1, TRIO-18). *Breast Cancer Res Treat.* 2020 Sep; 183 (2):419-428
- Rugo et al. [36]: Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. *Breast Cancer Res Treat.* 2019 Apr;174(3):717-729.
- Finn et al. [37]: Overall Survival (OS) with first-line palbociclib plus letrozole (PAL+LET) versus placebo plus letrozole (PBO+LET) in women with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer (ER+/HER2-ABC): Analyses from PALOMA 2 - Abstract ASCO 2022
- Johnston et al. [19]: MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ Breast Cancer.* 2019 Jan 17;5:5.
- Goetz al. [38]: MONARCH 3: Interim overall survival results of abemaciclib plus nonsteroidal aromatase inhibitor as initial therapy in patients with HR+, HER2- advanced breast cancer – ESMO 2022.
- Hortobagyi et al. [39]: 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.* 2019 Nov 1;30(11):1842.
- Hortobagyi et al. [26]: Overall Survival with ribociclib plus letrozol in Advanced Breast Cancer. *N Engl J ME.* 2022 Mar 10;386(10):942-950.
- Tripathy et al.[40] : Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Jul;19(7):904-915.
- Lu et al. [41]: Updated Overall Survival of Ribociclib plus Endocrine Therapy versus Endocrine Therapy Alone in Pre- and Perimenopausal Patients with HR+/HER2- Advanced Breast Cancer in MONALEESA-7: A Phase III Randomized Clinical Trial. *Clin Cancer Res.* 2022 Mar 1;28(5):851-859.

Klinisk spørgsmål 2 – indirekte sammenligninger:

- Cristofanilli et al. [42]: 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 Apr;17(4):425-439.



- Turner et al.[43]: Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2018; 379:1926-1936.
- Sledge et al. [18]: 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 Sep 1;35(25):2875-2884.
- Sledge et al. [44]: The effect of abemaciclib plus fulvestrant on overall survival in hormone receptor-positive, ERBB2-negative breast cancer that progressed on endocrine therapy-MONARCH 2: a randomized clinical trial. JAMA Oncol 2020;6:116–24.
- Slamon et al.[28]: Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. J Clin Oncol. 2018 Aug 20;36(24):2465-2472.
- Slamon et al. [27]: Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in the phase III randomized MONALEESA-3 trial: updated overall survival. Ann Oncol. 2021 Aug;32(8):1015-1024.
- Neven et al. [45]: Updated overall survival (OS) results from the first-line (1L) population in the phase III MONALEESA-3 trial of postmenopausal patients (PTS) with HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC) treated with ribociclib (RIB) + fulvestrant (FUL). ESMO Breast Cancer 2022, abstract



Bilag 4: Liste over ekskluderede artikler efter fuldtekstscrening

Tabel 10.1

Artikler	Eksklusionsårsag
Abdel-Razeq (2022)	Irrelevant PICO
Albanell (2022)	Irrelevant PICO
Anonymous (2017)	Anden årsag: Interimanalyse
Anonymous (2021)	Irrelevant PICO
Badaoui (2021)	Irrelevant PICO
Beachler (2021)	Irrelevant PICO
Borstnar (2022)	Irrelevant PICO
Brufsky (2021)	Irrelevant PICO
Burris (2021)	Øvrige forhold: Dosisreduktion
Cottu (2022)	Irrelevant PICO
Cristofanilli (2020)	Irrelevant PICO
Darden (2019)	Øvrige forhold: Patientpræferencer
De Laurentiis (2021)	Irrelevant PICO
Dieras (2019)	Anden årsag: Ikke seneste data
Ettl (2020)	Øvrige forhold: Dosisreduktion
Fasching (2021)	Anden årsag: Indirekte sammenligning
Franzoi (2021)	Anden årsag: Indirekte sammenligning
Gao (2020)	Irrelevant PICO
Gao (2021)	Irrelevant PICO
Gelmon (2020)	Irrelevant PICO
Gervaso (2020)	Irrelevant PICO
Goetz (2021)	Anden årsag: Subgruppeanalyse
Heinzl (2019)	Anden årsag: Ikke seneste data



Artikler	Ekklusionsårsag
Hortobagyi (2019)	Anden årsag: Rettelse til disclosure
Im (2019)	Anden årsag: Interimanalyse
Im (2019)	Anden årsag: Interimanalyse
Inoue (2021)	Anden årsag: Subgruppeanalyse
Iorfida (2020)	Anden årsag: Ikke systematisk review
Iwata (2017)	Anden årsag: Subgruppeanalyse
Jerusalem (2022)	Anden årsag: Baggrund
Johnston (2019)	Anden årsag: Ikke seneste data
Johnston (2020)	Anden årsag: Interimanalyse
Johnston (2021)	Anden årsag: Subgruppeanalyse
Kim (2021)	Anden årsag: Subgruppeanalyse
Kristensen (2021)	Øvrige forhold: Dosisreduktion
Law (2022)	Anden årsag: Indirekte sammenligning
Llombart-Cussac (2021)	Anden årsag: Ikke relevant ændring
Loi (2021)	Øvrige forhold: Baggrund
Maculaitis (2020)	Øvrige forhold: Baggrund
Martin (2022)	Irrelevant PICO
Masuda (2019)	Øvrige forhold: Subgruppeanalyse
Masuda (2019)	Anden årsag: Subgruppeanalyse
Masuda (2021)	Anden årsag: Subgruppeanalyse
Masuda (2022)	Anden årsag: Subgruppeanalyse
Modi (2021)	Anden årsag: Pooled data
Mukai (2019)	Anden årsag: Subgruppeanalyse
Nguyen (2019)	Anden årsag: Ikke systematisk review
Printz (2021)	Irrelevant PICO



Artikler	Ekklusionsårsag
Rossi (2019)	Irrelevant PICO
Royce (2022)	Irrelevant PICO
Rugo (2019)	Anden årsag: Ikke seneste data
Rugo (2020)	Anden årsag: Ikke seneste data
Samant (2020)	Øvrige forhold: Interaktioner
Sano (2022)	Anden årsag: Forkert studiedesign
Slamon (2020)	Anden årsag: Ikke seneste data
Takahashi (2020)	Anden årsag: Forkert studiedesign
Takahashi (2022)	Anden årsag: Subgruppeanalyse
Toi (2021)	Anden årsag: Subgruppeanalyse
Tripathy (2022)	Øvrige forhold: Baggrund
Yap (2020)	Anden årsag: Forkert studiedesign
Yardley (2019)	Anden årsag: Subgruppeanalyse
Zhang (2020)	Anden årsag: Ikke seneste data



Bilag 5: Studiekarakteristika

Tabel 10.2

Oversigt over studiekarakteristika for inkluderede studier							
Studie	Intervention	Komparator	Studiedesign	Studiepopulation	Effekt mål		Opfølgningstid
					Primære	Sekundære	
MONARCH-3 02246621 Goetz et al., 2022 [38] Johnston et al., 2019 [19]	Abemaciclib + AI	Placebo + AI	Randomiseret, dobbeltblindet placebokontrolleret fase III-studie 493 patienter blev randomiseret i en ratio 2:1. 158 centre deltog.	Patienterne måtte ikke have modtaget systemisk behandling for fremskreden sygdom. Patienter, som tidligere havde modtaget neoadjuverende eller adjuverende AI, kunne inkluderes, hvis patienten havde haft et sygdomsfrit interval på > 12 måneder. Randomiserede patienter var postmenopausale.	Studiets primære endepunkt var investigator-bedømt PFS.	Sekundære endepunkter inkluderede OS, bivirkninger samt livskvalitet.	OS: 69,6 mdr. PFS, behandlingsophør og grad 3/4 bivirkninger: 26,7 mdr.
PALOMA-1/TRIO-18 00721409 Finn et al.,	Palbociclib + AI	Placebo + AI	Randomiseret, ublindt (<i>open-label</i>), placebokontrolleret fase II-studie	Patienterne måtte ikke have modtaget systemisk behandling for fremskreden	Studiets primære endepunkt var	Sekundære endepunkter inkluderede OS, bivirkninger	OS og behandlingsophør: 64,7 mdr. PFS og grad 3/4 bivirkninger: 29,6 mdr.



<p>2020 [35] Finn et al., 2015 [34]</p>			<p>165 patienter blev randomiseret i en ratio 1:1. 104 centre deltog.</p>	<p>sygdom. Patienter blev ekskluderet, hvis de havde modtaget neoadjuverende eller adjuverende AI < 12 måneder før opstart af studiet. Randomiserede patienter var postmenopausale.</p>	<p>investigator-bedømt PFS.</p>	<p>samt livskvalitet.</p>	
<p>PALOMA-2 01740427 Finn et al., 2022 [37] Rugo et al., 2019 [36]</p>	<p>Palbociclib + AI</p>	<p>Placebo + AI</p>	<p>Randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase III-studie 666 patienter blev randomiseret i en ratio 2:1. 305 centre deltog.</p>	<p>Patienterne måtte ikke have modtaget systemisk behandling for fremskreden sygdom. Patienter blev ekskluderet, hvis de havde modtaget neoadjuverende eller adjuverende AI < 12 måneder før opstart af studiet eller progredieret under AI-behandling. Patienterne skulle være postmenopausale.</p>	<p>Studiets primære endepunkt var investigator-bedømt PFS.</p>	<p>Sekundære endepunkter inkluderede OS, bivirkninger samt livskvalitet.</p>	<p>OS: 90 mdr. PFS, behandlingsophør og grad 3/4 bivirkninger: 37,6 mdr.</p>



<p>MONALEESA-2 01958021 Hortobagyi et al., 2022 [26] Hortobagyi et al., 2019 [39]</p>	<p>Ribociclib + AI</p>	<p>Placebo + AI</p>	<p>Randomiseret, dobbeltblindet placebokontrolleret fase III-studie 668 patienter blev randomiseret i en ratio på 1:1. 223 centre deltog.</p>	<p>Patienterne måtte ikke have modtaget systemisk endokrin behandling for fremskreden sygdom. Patienterne måtte have modtaget en linje kemoterapi for fremskreden sygdom. Patienter, som tidligere havde modtaget neoadjuverende eller adjuverende AI, kunne inkluderes. Randomiserede patienter var postmenopausale.</p>	<p>Studiets primære endepunkt var investigator-bedømt PFS.</p>	<p>Sekundære endepunkter inkluderede OS, bivirkninger samt livskvalitet.</p>	<p>OS, behandlingsophør og grad 3/4 bivirkninger: 80 mdr. PFS: 26,4 mdr.</p>
<p>MONALEESA-7 02278120 Lu et al., 2022 [41] Tripathy et al., 2018 [46]</p>	<p>Ribociclib + AI</p>	<p>Placebo + AI</p>	<p>Randomiseret, dobbeltblindet placebokontrolleret fase III-studie 672 patienter blev randomiseret i en ratio på 1:1. 181 centre deltog.</p>	<p>Patienterne måtte ikke have modtaget systemisk endokrin behandling for fremskreden sygdom. Patienterne måtte have modtaget en linje kemoterapi for fremskreden sygdom. Patienter, som tidligere havde modtaget neoadjuverende</p>	<p>Studiets primære endepunkt var investigator-bedømt PFS.</p>	<p>Sekundære endepunkter inkluderede OS, bivirkninger samt livskvalitet.</p>	<p>OS og behandlingsophør: 53,5 mdr. PFS og grad 3/4 bivirkninger: 23,8 mdr.</p>



				<p>eller adjuverende AI, kunne inkluderes.</p> <p>Patienterne inkluderet i studiet var præmenopausale.</p>			
<p>MONARCH-2 02107703</p> <p>Sledge et al., 2020 [44] Sledge et al., 2017 [18]</p>	Abemaciclib + fulvestrant	Fulvestrant + placebo	<p>Randomiseret, dobbeltblindet placebokontrolleret fase III-studie</p> <p>669 patienter blev randomiseret i en ratio på 2:1.</p> <p>142 centre deltog.</p>	<p>Patienterne måtte ikke have modtaget kemoterapi for fremskreden sygdom. Patienter kunne indgå, hvis de havde progredieret under adjuverende endokrin behandling, eller progredieret < 12 måneder efter adjuverende endokrin behandling. Patienterne måtte kun have modtaget en AI.</p> <p>Patienterne var både præ- og postmenopausale.</p>	<p>Studiets primære endepunkt var investigator-bedømt PFS.</p>	<p>Sekundære endepunkter inkluderede OS, bivirkninger samt livskvalitet.</p>	<p>OS og bivirkninger grad 3/4: 47,7 mdr.</p> <p>PFS og behandlingsophør: 19,5 mdr.</p>
<p>PALOMA-3 01942135</p>	Palbociclib + fulvestrant	Fulvestrant + placebo	<p>Randomiseret, dobbeltblindet placebokontrolleret fase III-studie</p>	<p>Patienter kunne indgå, hvis de havde progredieret under behandling, eller ≤ 1</p>	<p>Studiets primære endepunkt var PFS</p>	<p>Sekundære endepunkter inkluderede OS,</p>	<p>OS, PFS, bivirkninger grad 3/4 og behandlingsophør: 44,8 mdr.</p>



Turner et al., 2018 [43]			521 patienter blev randomiseret i en ratio på 2:1. 246 centre deltog.	måned efter endokrin behandling for metastatisk sygdom, eller under adjuverende eller < 12 måneder efter adjuverende endokrin behandling. Patienterne måtte kun have modtaget en linje kemoterapi for fremskreden sygdom. Patienterne var inkluderet i studiet uafhængigt af menopausal status, dog modtog præmenopausale patienter goserelin (LHRH-agonist).	vurderet lokalt.	bivirkninger samt livskvalitet.	
MONALEESA-3 02422615 Neven et. al, 2022 [45] Slamon et al., 2021 [27] Slamon et al., 2018[28]	Ribociclib + fulvestrant	Fulvestrant + placebo	Randomiseret, dobbeltblindet placebokontrolleret fase III-studie 726 patienter blev randomiseret i en ratio på 2:1. 174 centre deltog.	Patienter kunne indgå, hvis de havde progredieret > 12 måneder efter neoadjuverende eller adjuverende endokrin behandling og ikke havde modtaget behandling for fremskreden	Studiets primære endepunkt var PFS vurderet lokalt.	Sekundære endepunkter inkluderede OS og bivirkninger.	OS: 70,8 mdr. PFS: 20,4 mdr. Behandlingsophør og bivirkninger grad 3/4: 56,3 mdr.



				<p>sygdom eller kun havde modtaget en linje AI for fremskreden sygdom. Patienter kunne indgå, hvis de havde progredieret under 12 måneder efter neoadjuverende eller adjuverende endokrin behandling og ikke havde modtaget behandling for fremskreden sygdom. Patienter med fremskreden sygdom på diagnosetidspunktet måtte have modtaget en linje behandling for deres fremskredne sygdom.</p> <p>Patienterne skulle være postmenopausale.</p>			
--	--	--	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	--



Bilag 6: Baselinekarakteristika

Tabel 10.3

Oversigt over baselinekarakteristik for inkluderede studier										
Studie	Alder	Etnicitet	ECOG-performancestatus	Sygdomsstadie	Menopausal stadie	Målbar sygdom	Antal steder med metastaser	Metastasessteder	Sygdomsfrit interval	Tidligere behandling
	År Median (interval)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
MONARCH-3 02246621 Goetz et al., 2022 [38]	63 (38-87)	Kaukasisk: 56,7 Asiatisk: 31,4 Andet: 3,4 Ikke tilgængeligt: 8,5	Grad 0: 58,5 Grad 1: 41,5	I: II: III: IV: 96,7 Ukendt: 3,3	Præ/peri: Post: 100	Ja: 81,4 Nej: 18,6	0: 1: 29,3 2: 23,2 ≥ 3: 47	Bryst: Kun knogle: 21,3 Visceralt: 52,4 Lymfeknuder: Andre: 26,2	Tilgængeligt data: Nydiagnosticeret: < 12 mdr.: 12 til 24 mdr.: > 24 mdr.:	Neoadj./adj. kemoterapi: 38,1 Kemoterapi, metastatisk: Endokrin beh. AI, neoadj./adj.: 25,9 Endokrin beh. AI, metastatisk sygdom: Endokrin beh. Andre: 19,8



Oversigt over baselinekarakteristik for inkluderede studier										
PALOMA-1/TRIO-18 00721409 Finn et al., 2020 [35]	63 (54-71)	Kaukasisk: Asiatisk: Andet: Ikke tilgængeligt:	Grad 0: 55 Grad 1: 45	I: II: III: 2 IV: 98 Ukendt:	Præ/peri: Post: 100	Ja: 77,4 Nej: 22,6	0: 1: 2: ≥ 3:	Bryst: Kun knogle: 20 Visceralt: 44 Lymfeknuder: Andre: 36	Tilgængeligt data: 100 Nydiagnosticeret: 52 < 12 mdr.: 18 12 til 24 mdr.: 30 > 24 mdr.:	Neoadj./adj. kemoterapi: 40 Kemoterapi, metastatisk: Endokrin beh. AI, neoadj./adj.: 17 Endokrin beh. AI, metastatisk sygdom: Endokrin beh. Andre: 29
PALOMA-2 01740427 Finn et al., 2022 [37]	62 (30-89)	Kaukasisk: 77,5 Asiatisk: 14,6 Andet: 7,9 Ikke tilgængeligt:	Grad 0: 57,9 Grad 1: 40,1	I: II: III: IV: 97 Ukendt: 3	Præ/peri: Post: 100	Ja: 77,4 Nej: 22,6	0: 1: 31,1 2: 26,4 ≥ 3: 42,5	Bryst: Kun knogle: 23,2 Visceralt: 48,2 Lymfeknuder: Andre: 28,6	Tilgængeligt data: 100 Nydiagnosticeret: 37,6 < 12 mdr.: 22,1 12 til 24 mdr.: 40,3 > 24 mdr.:	Neoadj./adj. kemoterapi: 48 Kemoterapi, metastatisk: Endokrin beh. AI, neoadj./adj.: 27,5 Endokrin beh. AI, metastatisk sygdom: Endokrin beh. Andre:



Oversigt over baselinekarakteristik for inkluderede studier

MONALEESA-2 01958021 Hortobagyi et al., 2022 [26]	62 (23-91)	Kaukasisk: 80,5 Asiatisk: 8,4 Andet: 11,1 Ikke tilgængeligt:	Grad 0: 61,4 Grad 1: 38,6	I: II: III: 0,3 IV: 99,7 Ukendt:	Præ/peri: Post: 100	Ja: 76,6 Nej: 23,4	0: 0,6 1: 29,9 2: 35,3 ≥ 3: 34,1	Bryst: 2,4 Kun knogle: 20,7 Visceralt: 59 Lymfeknuder: 39,8 Andre: 10,5	Tilgængeligt data: 34,1 Nydiagnosticeret: 34,1 < 12 mdr.: 1,2 12 til 24 mdr.: 4,2 > 24 mdr.: 60,5	Neoadj./adj. kemoterapi: 43,7 Kemoterapi, metastatisk: Endokrin beh. AI, neoadj./adj.: 30 Endokrin beh. AI, metastatisk sygdom: Endokrin beh. Andre:
----------------------------------------------------------------	------------	-----------------------------------------------------------------------	------------------------------	----------------------------------------------	------------------------	-----------------------	-------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



Overzicht over baselinekarakteristik for inkluderede studier

MONALEESA-7 02278120 Lu et al., 2022 [41]	43 (25-58)	Kaukasisk: 55,8 Asiatisk: 29,6 Andet: 8,7 Ikke tilgængeligt: 6	Grad 0: 73 Grad 1: 26	I: II: III: IV: 100 Ukendt:	Præ/peri: 100 Post:	Ja: 80,3 Nej: 19,7	0: 1 1: 33 2: 32 ≥ 3: 35	Bryst: Kun knogle: 24 Visceralt: 58 Lymfeknuder: 42 Andre:	Tilgængeligt data: 41 Nydiagnosticeret: 41 < 12 mdr.: 7 12 til 24 mdr.: 53 > 24 mdr.:	Neoadj./adj. kemoterapi: 41 Kemoterapi, metastatisk: 14 Endokrin beh. AI, neoadj./adj.: 39,9 Endokrin beh. AI, metastatisk sygdom: Endokrin beh. Andre:
-----------------------------------------------------------	------------	-------------------------------------------------------------------------	--------------------------	-----------------------------------------	------------------------	-----------------------	-----------------------------------	------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



Oversigt over baselinekarakteristik for inkluderede studier										
MONARCH-2 02107703 Sledge et al., 2020 [44]	59 (32-91)	Kaukasisk: 53,1 Asiatisk: 33,4 Andet: 6,5 Ikke tilgængeligt: 7	Grad 0: 59,2 Grad 1: 39,5	I: II: III: IV: Ukendt:	Præ/peri: 16,1 Post: 83,2	Ja: 71,3 Nej: 28,7	0: 1 1: 33 2: 32 ≥ 3: 35	Bryst: Kun knogle: 27,6 Visceralt: 54,9 Lymfeknuder: Andre: 16,8	Tilgængeligt data: Nydiagnosticeret: < 12 mdr.: 12 til 24 mdr.: > 24 mdr.:	Neoadj./adj. kemoterapi: 59,9 Kemoterapi, metastatisk: Endokrin beh. AI, neoadj./adj.: 59 Endokrin beh. AI, metastatisk sygdom: 38,3 Endokrin beh. Andre:



Oversigt over baselinekarakteristik for inkluderede studier										
PALOMA-3 01942135 Turner et al., 2018 [43]	57 (30-88)	Kaukasisk: 72,6 Asiatisk: 21,3 Andet: 5,8 Ikke tilgængeligt: 0,3	Grad 0: 59,7 Grad 1: 40,3	I: II: III: 14,1 IV: 85,3 Ukendt: 0,6	Præ/peri: 20,7 Post: 79,3	Ja: 77,2 Nej: 22,8	0: 1: 32 2: 28,5 ≥ 3: 38,9	Bryst: 17,6 Kun knogle: Visceralt: 59,4 Lymfeknuder: 39,8 Andre: 31,4	Tilgængeligt data: 67,7 Nydiagnosticeret: < 12 mdr.: 17,9 12 til 24 mdr.: > 24 mdr.: 79,1	Neoadj./adj. kemoterapi: 41,5 Kemoterapi, metastatisk: 30,8 Endokrin beh. AI, neoadj./adj.: 48,6 Endokrin beh. AI, metastatisk sygdom: 36,6 Endokrin beh. Andre: 60,8



Oversigt over baselinekarakteristik for inkluderede studier										
MONALEESA-3 02422615 Neven et. al, 2022 [45]	63 (31-89)	Kaukasisk: 83,9 Asiatisk: 9,3 Andet: 6,8 Ikke tilgængeligt:	Grad 0: 64 Grad 1: 35,7	I: II: 0,4 III: 0,8 IV: 98,8 Ukendt:	Præ/peri: Post: 100	Ja: 78,3 Nej: 21,7	0: 0,4 1: 31,2 2: 32,2 ≥ 3: 36,3	Bryst: 0,8 Kun knogle: 21,3 Visceralt: 60,5 Lymfeknuder: 41,1 Andre:	Tilgængeligt data: Nydiagnosticeret: 20 < 12 mdr.: 4,5 12 til 24 mdr.: 75,4 > 24 mdr.:	Neoadj./adj. kemoterapi: 56,6 Kemoterapi, metastatisk: Endokrin beh. AI, neoadj./adj.: 59,7 Endokrin beh. AI, metastatisk sygdom: 22,7 Endokrin beh. Andre:



Bilag 7: Bivirkningsdata

Tabel 10.4

Oversigt over rapporterede bivirkninger i de inkluderede studier: Klinisk spørgsmål 1 – CDK4/6-hæmmer + AI, n (%)										
Studie	MONARCH-3		PALOMA-1/TRIO-18		PALOMA-2		MONALEESA-2		MONALEESA-7	
Behandling	I	C	I	C	I	C	I	C	I	C
Antal patienter	327	161	83	77	444	222	334	330	335	337
Bivirkninger i alt										
• Alvorlige	102 (31,2)	27 (16,8)	22 (26,5)	6 (7,8)	122 (27,5)	38 (17,1)	71 (21,3)	39 (11,8)	60 (17,9)	39 (11,6)
• Øvrige	322 (98,5)	141 (87,6)	83 (100)	57 (74,0)	435 (98,0)	209 (94,1)	329 (98,5)	308 (93,3)	324 (96,7)	304 (90,2)
Diarré	272 (83,2)	52 (32,3)	19 (22,9)	9 (11,7)	136 (30,6)	51 (23,0)	119 (35,6)	73 (22,1)	68 (20,3)	64 (19,0)
Neutropeni	145 (44,3)	3 (1,9)	62 (74,7)	4 (5,2)	309 (69,6)	8 (3,6)	205 (61,4)	14 (4,2)	183 (54,6)	19 (5,6)
Fatigue	135 (41,3)	54 (33,6)	34 (41,0)	18 (23,4)	181 (40,8)	65 (29,3)	122 (36,5)	99 (30,0)	79 (23,6)	83 (24,6)
Kvalme	136 (41,6)	33 (20,5)	25 (30,1)	11 (14,3)	168 (37,8)	60 (27,0)	171 (51,2)	95 (28,8)	107 (31,9)	67 (19,9)
Anæmi	108 (33,0)	13 (8,1)	29 (35,0)	3 (3,9)	126 (28,4)	23 (10,4)	63 (18,9)	16 (4,8)	68 (20,3)	32 (9,5)
Ondt i maven	103 (31,5)	22 (13,7)	8 (9,6)	4 (5,2)	41 (9,2)	20 (9,0)	35 (10,5)	25 (7,6)	37 (11,0)	24 (7,1)
Opkast	100 (30,6)	22 (13,7)	15 (18,1)	3 (3,9)	82 (18,5)	39 (17,6)	100 (29,9)	52 (15,8)	63 (18,1)	57 (16,9)



Oversigt over rapporterede bivirkninger i de inkluderede studier: Klinisk spørgsmål 1 – CDK4/6-hæmmer + AI, n (%)										
Studie	MONARCH-3		PALOMA-1/TRIO-18		PALOMA-2		MONALEESA-2		MONALEESA-7	
Behandling	I	C	I	C	I	C	I	C	I	C
Antal patienter	327	161	83	77	444	222	334	330	335	337
Hårtab	90 (27,5)	18 (11,2)	18 (21,7)	2 (2,6)	150 (33,8)	36 (16,2)	111 (33,2)	51 (15,5)		
Nedsat appetit	87 (26,6)	17 (10,6)	17 (20,5)	5 (6,5)	88 (19,8)	21 (9,5)	62 (18,6)	50 (15,2)	31 (9,3)	27 (8,0)
Leukopeni	72 (22,0)	4 (2,5)	36 (43,4)	3 (3,9)	115 (25,9)	2 (0,9)	52 (15,6)	9 (2,7)	55 (16,4)	11 (3,3)
Øget ALT-niveau	20 (6,1)	6 (3,7)	7 (8,4)	1 (1,3)	66 (14,8)	13 (5,9)	54 (16,2)	13 (4,0)	44 (13,1)	26 (7,7)
Ledsmerter (arthralgia)	57 (17,4)	33 (20,1)	23 (27,7)	14 (18,2)	183 (4,2)	89 (40,1)	92 (27,5)	95 (28,8)	100 (29,9)	92 (27,3)
Forstoppelse	58 (17,7)	23 (14,3)	13 (15,7)	7 (9,1)	106 (23,9)	36 (16,2)	84 (25,1)	63 (19,1)	55 (16,4)	42 (12,5)
Ondt i ryggen	53 (16,2)	26 (16,2)	19 (22,9)	13 (16,9)	117 (26,4)	52 (23,4)	69 (20,7)	59 (17,9)	62 (18,5)	66 (19,6)
Hoste	48 (14,7)	20 (12,4)	12 (14,5)	8 (10,3)	127 (28,6)	48 (21,6)	65 (19,5)	59 (17,9)	50 (15,0)	39 (11,6)
Trombocytopeni	41 (12,5)	5 (3,1)	16 (19,3)	2 (2,6)	63 (14,2)	4 (1,8)	20 (6,0)	2 (0,7)	19 (5,7)	5 (1,5)
Betændelse i munden (stomatitis)	41 (12,6)	17 (10,6)	10 (12,1)	2 (2,6)	76 (17,1)	15 (6,8)	41 (12,3)	22 (6,7)	35 (10,4)	27 (8,0)
Åndenød	43 (13,1)	11 (6,8)	15 (18,0)	7 (9,1)	81 (18,2)	36 (16,2)	41 (12,3)	29 (8,8)	24 (7,2)	19 (5,6)



Oversigt over rapporterede bivirkninger i de inkluderede studier: Klinisk spørgsmål 1 – CDK4/6-hæmmer + AI, n (%)										
Studie	MONARCH-3		PALOMA-1/TRIO-18		PALOMA-2		MONALEESA-2		MONALEESA-7	
Behandling	I	C	I	C	I	C	I	C	I	C
Antal patienter	327	161	83	77	444	222	334	330	335	337
Elektrodiagram forlænget QT					2 (0,5)	0 (0)			37 (11,0)	16 (4,7)
Pneumonitis	13 (4,0)	0 (0)	1 (1,2)	0 (0)	4 (0,9)	5 (2,3)	3 (0,9)	1 (0,3)	0 (0)	1 (0,3)

Data over rapporterede bivirkninger er hentet fra ClinicalTrials.gov.



Tabel 10.5

Oversigt over rapporterede bivirkninger i de inkluderede studier: Klinisk spørgsmål 2 – CDK4/6-hæmmer + fulvestrant						
Studie	MONARCH-2		PALOMA-3		MONALEESA-3	
Behandling	I	C	I	C	I	C
Antal patienter	441	223	345	172	483	241
Bivirkninger i alt						
• Alvorlige	99 (22,5)	24 (10,8)	33 (9,6)	24 (14,0)	13 (28,6)	40 (16,6)
• Øvrige	432 (98,0)	187 (83,9)	333 (96,5)	147 (85,5)	473 (98,0)	219 (90,9)
Diarré	387 (87,8)	55 (24,7)	66 (19,1)	30 (17,4)	141 (29,2)	50 (20,7)
Neutropeni	204 (46,2)	9 (4,0)	213 (61,7)	3 (1,7)	274 (56,7)	2 (0,9)
Fatigue	176 (39,9)	60 (26,9)	131 (38,0)	46 (26,7)	152 (31,5)	80 (33,2)
Kvalme	203 (46,0)	51 (22,9)	100 (29,0)	25 (14,5)	124 (25,7)	28 (11,6)
Anæmi	131 (29,7)	8 (3,6)	88 (25,5)	17 (9,9)	84 (17,4)	13 (5,4)
Ondt i maven	157 (35,6)	35 (15,7)	22 (6,4)	9 (5,2)	39 (8,1)	17 (7,0)
Opkast	116 (26,3)	23 (10,3)	51 (14,8)	21 (12,2)	131 (27,1)	32 (13,3)



Oversigt over rapporterede bivirkninger i de inkluderede studier: Klinisk spørgsmål 2 – CDK4/6-hæmmer + fulvestrant						
Studie	MONARCH-2		PALOMA-3		MONALEESA-3	
Behandling	I	C	I	C	I	C
Antal patienter	441	223	345	172	483	241
Hårtab	69 (15,7)	4 (1,8)	51 (14,8)	10 (5,8)	90 (18,6)	11 (4,6)
Nedsat appetit	117 (26,5)	28 (12,6)	70 (20,3)	2 (1,2)	79 (16,4)	31 (12,9)
Leukopeni	125 (28,3)	4 (1,8)	70 (20,3)	2 (1,2)	77 (15,9)	0 (0)
Øget ALT-niveau	59 (13,4)	13 (5,4)	19 (5,5)	8 (4,7)	74 (16,0)	11 (4,6)
Ledsmerter (arthralgia)	51 (11,6)	32 (14,4)	45 (13,0)	28 (26,3)	116 (24,0)	65 (27,0)
Forstoppelse	60 (13,6)	30 (13,5)	58 (16,8)	24 (14,0)	120 (24,8)	28 (11,6)
Ondt i ryggen	43 (9,8)	28 (12,6)	39 (11,3)	27 (15,7)	86 (17,8)	43 (17,8)
Hoste	59 (13,4)	25 (11,2)	45 (13,0)	18 (10,5)	105 (21,7)	37 (15,4)
Trombocytopeni	69 (15,7)	6 (2,7)	40 (11,6)	0 (0)	28 (5,8)	4 (1,7)
Betændelse i munden (stomatitis)	67 (15,2)	23 (10,3)	40 (11,6)	4 (2,3)	48 (9,9)	12 (5,0)



Oversigt over rapporterede bivirkninger i de inkluderede studier: Klinisk spørgsmål 2 – CDK4/6-hæmmer + fulvestrant						
Studie	MONARCH-2		PALOMA-3		MONALEESA-3	
Behandling	I	C	I	C	I	C
Antal patienter	441	223	345	172	483	241
Åndenød	51 (11,6)	26 (11,7)	37 (10,7)	11 (6,4)	74 (15,3)	29 (12,0)
Elektrodiagram forlænget QT	2 (0,5)	0 (0)	2 (0,6)	0 (0)	31 (6,4)	3 (1,2)
Pneumonitis	7 (1,6)	0 (0)	1 (0,3)	2 (1,2)	18 (3,7)	0 (0)

Data over rapporterede bivirkninger er hentet fra ClinicalTrials.gov.



Bilag 8: Analyseresultater

Klinisk spørgsmål 1 – CDK4/6-hæmmer + AI

Studie	I	C	O	HR [95 % CI]	Medianer mdr. [95 % CI]		Rater % (n/N)	
					I	C	I	C
PALOMA-1 NCT00721409	Palbociclib	Placebo	OS	0,897 [0,62; 1,3]	37,5	34,5		
			PFS	0,49 [0,32; 0,75]	20,2 [13,8; 27,5]	10,2 [5,7; 12,6]		
			Beh.oph. AE				15 % (13/84)	2 % (2/81)
			Grad 3/4				84,3 % (70/83)	24,7 % (19/77)
PALOMA-2 NCT01740427	Palbociclib	Placebo	OS	0,956 [0,777; 1,177]	53,9	51,2		
			PFS	0,56 [0,46; 0,69]	27,6 [22,4; 30,3]	14,5 [12,3; 17,1]		
			Beh.oph. AE				10,4 % (46/444)	5,0 % (12/222)
			Grad 3/4				82,7 % (367/444)	30,2 % (67/222)
MONARCH-3 NCT02246621	Abemaciclib	Placebo	OS	0,754 [0,584; 0,974]	67,1	54,5		
			PFS	0,54 [0,42; 0,7]	28,2 [23,51; NR]	14,8 [11,24; 19,2]		



Studie	I	C	O	HR [95 % CI]	Medianer mdr. [95 % CI]		Rater % (n/N)	
					I	C	I	C
			Beh.oph. AE				16,5 % (54/327)	3,1 % (5/161)
			Grad 3/4				31,19 % (102/327)	16,77 % (27/161)
MONALEESA-2 NCT01958021	Ribociclib	Placebo	OS	0,76 [0,63-0,93]	63,9 [52,4-71,0]	51,4 [47,2-59,7]		
			PFS	0,57 [0,46-0,7]	25,3 [23,0-30,3]	16 [13,4-18,2]		
			Beh.oph. AE				11,1 % (37/334)	2,7 % (9/330)
			Grad 3/4				21,26 % (71/334)	11,82 % (39/330)
MONALEESA-7 NCT02278120	Ribociclib	Placebo	OS	0,80 [0,62-1,04]	58,7	48		
			PFS	0,57 [0,44-0,74]	27,5 [19,1-NE]	13,8 [12,6-17,4]		
			Beh.oph. AE				5 % (16/335)	4 % (12/337)



Studie	I	C	O	HR [95 % CI]	Medianer mdr. [95 % CI]		Rater % (n/N)	
					I	C	I	C
			Grad 3/4				17,91 % (60/335)	11,57 % (39/337)

Klinisk spørgsmål 2 – CDK4/6-hæmmer + fulvestrant

Studie	I	C	O	HR [95 % CI]	Medianer mdr. [95 % CI]		Rater % (n/N)	
					I	C	I	C
PALOMA-3 NCT01942135	Palbociclib	Placebo	OS	0,81 [0,64; 1,03]	34,9 [28,8; 40,0]	28,0 [23,6; 34,6]		
			PFS	0,50 [0,40; 0,62]	11,2 [9,5; 12,9]	4,6 [3,5; 5,6]		
			Beh.oph. AE				6 % (21/345)	4 % (7/172)
			Grad ¼				70,1 % (242/345)	18,0 % (31/172)
MONARCH-2 NCT02107703	Abemaciclib	Placebo	OS	0,757 [0,606; 0,945]	46,7	37,3		
			PFS	0,55 [0,45; 0,68]	16,4	9,3		
			Beh.oph. AE				8,6 % (38/441)	3,1 % (7/223)



Studie	I	C	O	HR [95 % CI]	Medianer mdr. [95 % CI]		Rater % (n/N)	
					I	C	I	C
			Grad 3/4				Grad 3: 58,7 % (259/441) Grad 4: 7,3 % (32/441)	Grad 3: 22,9 % (51/223) Grad 4: 4,0 % (9/223)
MONALEESA-3 NCT02422615	Ribociclib	Placebo	OS	0,67 [0,50; 0,90]	67,6	51,8		
			PFS	0,59 [0,48; 0,73]	20,5 [18,3; 23,5]	12,8 [10,9; 16,3]		
			Beh.oph. AE				10,1 % (49/484)	3,7 % (9/242)
			Grad 3/4				Ikke opgjort	Ikke opgjort



Bilag 9: Klinisk sammenligningsgrundlag

I det kliniske sammenligningsgrundlag har Medicinrådet beskrevet de ligestillede lægemidler med dosis og antal doseringer over den relevante tidsperiode for hver population i de kliniske spørgsmål.

Klinisk spørgsmål 1

Der er ikke klinisk relevant forskel i effekt og bivirkninger mellem lægemidlerne ribociclib og abemaciclib. Lægemidlerne er derfor ligestillede som behandling til patientpopulationen beskrevet i klinisk spørgsmål 1 og kategoriseret under "anvend" i anbefalingstabellen. Palbociclib vurderes at være en dårligere behandling med hensyn til effekt og er derfor kategoriseret under "overvej". Medicinrådet vurderer, at der kan være patienter, for hvem ligestillingen ikke gælder på grund af komorbiditet, tidligere bivirkninger og lægemiddelinteraktioner. Medicinrådet vurderer, at denne gruppe højest udgør 15 % af patienterne, og ligestillingen gælder derfor minimum 85 % af patienterne med ER+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft, som opfylder kriterierne for opstart.

Ifølge fagudvalget er omkring 400 patienter årligt kandidater til behandling med en CDK4/6-hæmmer i kombination med AI (se Figur 1). I sammenligningsgrundlaget indgår udelukkende CDK4/6-hæmmerne, da doseringen af AI er ens for kombinationerne. For klinisk spørgsmål 1 er perioden for sammenligningen fastlagt til 21 måneder, hvilket svarer til 23 serier, da fagudvalget har vurderet, at patienterne behandles mellem 18 og 24 måneder med CDK4/6-hæmmer + AI. Fagudvalget vurderer, at behandlingens længde er ens for lægemidlerne.

Fagudvalget vurderer, at antallet af dosisreduktioner i dansk klinisk praksis vil være den samme for de 2 lægemidler, og at dosisreduktion er nødvendig for ca. 50 % af de danske patienter. For ca. 15 % af patienterne må dosis reduceres to gange. De fleste patienter dosisreduceres inden for de første fem måneder.

Sammenligningsgrundlaget er opdelt over de første fem serier, da patienterne dosisjusteres i denne periode. Efter fem serier vurderer fagudvalget, at patienterne er indstillet til den dosis, de vil få resten af den tid, de behandles med CDK4/6-hæmmeren. Sammenligningsgrundlaget for den del af behandlingen, hvor patienterne er indstillet i dosis, baseres på 18 serier. En serie er på 28 dage. Abemaciclib administreres kontinuerligt, hvorimod ribociclib administreres dagligt i 21 dage, efterfulgt af 7 dages pause.

De kliniske sammenligningsgrundlag fremgår af tabellerne nedenfor.

**Tabel 10.6. Klinisk sammenligningsgrundlag, inkl. dosisreduktion, 1. serie**

Dosisreduktion	Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Antal tabletter til 1 serie	Sammenligningsgrundlag
Ingen	Abemaciclib	150 mg to gange dagligt	I alt 56 tabletter af 150 mg	1 pakke af 56 blister
Ingen	Ribociclib	600 mg pr. dag	I alt 63 tabletter af 200 mg	1 pakke af 63 blister

Tabel 10.7. Klinisk sammenligningsgrundlag, inkl. dosisreduktion, 2. serie

Dosisreduktion	Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Antal tabletter til 1 serie	Sammenligningsgrundlag
Ingen dosisreduktion (93 % af patienterne)	Abemaciclib	150 mg to gange dagligt	I alt 56 tabletter af 150 mg	1 pakke af 56 blister
	Ribociclib	600 mg pr. dag	I alt 63 tabletter af 200 mg	1 pakke af 63 blister
1. dosisreduktion (7 % af patienterne)	Abemaciclib	100 mg to gange dagligt	I alt 56 tabletter af 100 mg	1 pakke af 56 blister
	Ribociclib	400 mg pr. dag	I alt 42 tabletter af 200 mg	1 pakke af 42 blister

Tabel 10.8. Klinisk sammenligningsgrundlag, inkl. dosisreduktion, 3. serie

Dosisreduktion	Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Antal tabletter til 1 serie	Sammenligningsgrundlag
Ingen dosisreduktion (82,25 % af patienterne)	Abemaciclib	150 mg to gange dagligt	I alt 56 tabletter af 150 mg	1 pakke af 56 blister
	Ribociclib	600 mg pr. dag	I alt 63 tabletter af 200 mg	1 pakke af 63 blister
1. dosisreduktion (14 % af patienterne)	Abemaciclib	100 mg to gange dagligt	I alt 56 tabletter af 100 mg	1 pakke af 56 blister
	Ribociclib	400 mg pr. dag	I alt 42 tabletter af 200 mg	1 pakke af 42 blister
2. dosisreduktion (3,75 % af patienterne)	Abemaciclib	50 mg to gange dagligt	I alt 56 tabletter af 50 mg	2 pakker af 28 blister
	Ribociclib	200 mg pr. dag	I alt 21 tabletter af 200 mg	1 pakke af 21 blister

Tabel 10.9. Klinisk sammenligningsgrundlag, inkl. dosisreduktion, 4. serie

Dosisreduktion	Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Antal tabletter til 1 serie	Sammenligningsgrundlag
Ingen dosisreduktion	Abemaciclib	150 mg to gange dagligt	I alt 56 tabletter af 150 mg	1 pakke af 56 blister



Dosisreduktion	Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Antal tabletter til 1 serie	Sammenligningsgrundlag
(71,5 % af patienterne)	Ribociclib	600 mg pr. dag	I alt 63 tabletter af 200 mg	1 pakke af 63 blister
1. dosis-reduktion (21 % af patienterne)	Abemaciclib	100 mg to gange dagligt	I alt 56 tabletter af 100 mg	1 pakke af 56 blister
	Ribociclib	400 mg pr. dag	I alt 42 tabletter af 200 mg	1 pakke af 42 blister
2. dosis-reduktion (7,5 % af patienterne)	Abemaciclib	50 mg to gange dagligt	I alt 56 tabletter af 50 mg	2 pakker af 28 blister
	Ribociclib	200 mg pr. dag	I alt 21 tabletter af 200 mg	1 pakke af 21 blister

Tabel 10.10. Klinisk sammenligningsgrundlag, inkl. dosisreduktion, 5. serie

Dosisreduktion	Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Antal tabletter til 1 serie	Sammenligningsgrundlag
Ingen dosisreduktion (60,75 % af patienterne)	Abemaciclib	150 mg to gange dagligt	I alt 56 tabletter af 150 mg	1 pakke af 56 blister
	Ribociclib	600 mg pr. dag	I alt 63 tabletter af 200 mg	1 pakke af 63 blister
1. dosis-reduktion (28 % af patienterne)	Abemaciclib	100 mg to gange dagligt	I alt 56 tabletter af 100 mg	1 pakke af 56 blister
	Ribociclib	400 mg pr. dag	I alt 42 tabletter af 200 mg	1 pakke af 42 blister
2. dosis-reduktion (11,25 % af patienterne)	Abemaciclib	50 mg to gange dagligt	I alt 56 tabletter af 50 mg	2 pakker af 28 blister
	Ribociclib	200 mg pr. dag	I alt 21 tabletter af 200 mg	1 pakke af 21 blister

Tabel 10.11. Klinisk sammenligningsgrundlag, inkl. dosisreduktion, 6.-23. serie

Dosisreduktion	Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Antal tabletter til 1 serie	Sammenligningsgrundlag
Ingen dosisreduktion (50 % af patienterne)	Abemaciclib	150 mg to gange dagligt	I alt 1.008 tabletter af 150 mg	18 pakker af 56 blister
	Ribociclib	600 mg pr. dag	I alt 1.134 tabletter af 200 mg	18 pakker af 63 blister
1. dosis-reduktion (35 % af patienterne)	Abemaciclib	100 mg to gange dagligt	I alt 1.008 tabletter af 100 mg	18 pakke af 56 blister
	Ribociclib	400 mg pr. dag	I alt 756 tabletter af 200 mg	18 pakker af 42 blister



Dosisreduktion	Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Antal tabletter til 1 serie	Sammenligningsgrundlag
2. dosis-reduktion (15 % af patienterne)	Abemaciclib	50 mg to gange dagligt	I alt 1.008 tabletter af 50 mg	36 pakker af 28 blister
	Ribociclib	200 mg pr. dag	I alt 378 tabletter af 200 mg	18 pakke af 21 blister

Klinisk spørgsmål 2

Der er ikke klinisk relevant forskel i effekt og bivirkninger mellem lægemidlerne ribociclib og abemaciclib. Lægemidlerne er derfor ligestillede som behandling til patientpopulationen beskrevet i klinisk spørgsmål 2 og kategoriseret under "anvend" i anbefalingstabellen. Palbociclib vurderes at være en dårligere behandling med hensyn til effekt og er derfor kategoriseret under "overvej". Medicinrådet vurderer, at der kan være patienter, for hvem ligestillingen ikke gælder på grund af komorbiditet, tidligere bivirkninger og lægemiddelinteraktioner. Medicinrådet vurderer, at denne gruppe højest udgør 15 % af patienterne, og ligestillingen gælder derfor minimum 85 % af patienterne med ER+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft, som opfylder kriterierne for opstart.

Ifølge fagudvalget er omkring 100 patienter årligt kandidater til behandling med en CDK4/6-hæmmer i kombination med fulvestrant (se Figur 1). I sammenligningsgrundlaget indgår udelukkende CDK4/6-hæmmerne, da doseringen af fulvestrant er ens for de 2 kombinationer.

Perioden for sammenligningen er fastlagt til 10 måneder, hvilket svarer til 11 serier for klinisk spørgsmål 2, da fagudvalget har vurderet, at patienterne behandles mellem 9 og 12 måneder med CDK4/6-hæmmer + fulvestrant. Fagudvalget vurderer, at behandlingens længden er ens for de tre lægemidler.

Sammenligningsgrundlaget er opdelt på samme måde som for klinisk spørgsmål 1 over de første fem serier, da patienterne dosisjusteres (se Tabel 10.6-Tabel 10.10). Efter 5 serier vurderer fagudvalget, at patienterne er indstillet til den dosis, de vil få resten af den tid, de behandles med CDK4/6-hæmmeren. Sammenligningsgrundlaget for den del af behandlingen, hvor patienterne er indstillet i dosis, baseres på 6 serier og fremgår af tabellen nedenfor.

Tabel 10.12. Klinisk sammenligningsgrundlag, 6.-11. serie

Dosisreduktion	Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Antal tabletter til 1 serie	Sammenligningsgrundlag
Ingen dosisreduktion (50 % af patienterne)	Abemaciclib	150 mg to gange dagligt	I alt 336 tabletter af 150 mg	6 pakker af 56 blister
	Ribociclib	600 mg pr. dag	I alt 378 tabletter af 200 mg	6 pakker af 63 blister
1. dosis-reduktion (35 % af patienterne)	Abemaciclib	100 mg to gange dagligt	I alt 336 tabletter af 100 mg	6 pakker af 56 blister
	Ribociclib	400 mg pr. dag	I alt 252 tabletter af 200 mg	6 pakker af 42 blister



Dosisreduktion	Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Antal tabletter til 1 serie	Sammenligningsgrundlag
2. dosis-reduktion (15 % af patienterne)	Abemaciclib	50 mg to gange dagligt	I alt 336 tabletter af 50 mg	12 pakker af 28 blister
	Ribociclib	200 mg pr. dag	I alt 126 tabletter af 200 mg	6 pakker af 21 blister



Bilag 10: Risiko for bias

Vurdering af risiko for bias ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#).

Vurderingen af risiko for bias er primært vurderet ud fra OS, da det er det primære effektmål for denne opdatering og det mål med den længste opfølgningstid på tværs af studierne.

Klinisk spørgsmål 1 – CDK4/6-hæmmer + AI

Tabel 10.13. Vurdering af risiko for bias: PALOMA-1 /TRIO-18 (Finn et al., 2020, NCT: 00721409)

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Blok-randomisering, "interactive response system". Ingen crossover var tilladt.
Effekt af tildeling til intervention	Forbehold	Randomiseret ublindet kontrolleret studie. Investigatorer var ublindet for behandlingsallokation. Det oplyses dog, at randomiseringskoderne først blev frigivet ved den første interimanalyse.
Manglende data for effektmål	Lav	Alle effektmål blev analyseret i "intention-to-treat-population".
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Lav risiko ved indsamling af OS-data.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	De effektmål, der beskrives i metodeafsnittet, er rapporteret i studiet.
Overordnet risiko for bias	Forbehold	Der er tale om et ublindet studie, men usandsynligt, at det har påvirket OS.

Tabel 10.14. Vurdering af risiko for bias: PALOMA-2 (Finn et al., 2022, NCT: 01740427)

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Blok-randomisering, randomiseringsproces ikke beskrevet. Ingen crossover var tilladt.
Effekt af tildeling til intervention	Lav	Randomiseret placebokontrolleret dobbeltblindet studie. Investigatorer var blinde for behandlingsallokation.



Bias	Risiko for bias	Uddybning
Manglende data for effektmål	Lav	Alle effektmål blev analyseret i "intention-to-treat-population".
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Lav risiko ved indsamling af OS-data.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	De effektmål, der beskrives i metodeafsnittet, er rapporteret i studiet.
Overordnet risiko for bias	Lav	Lav risiko på alle domæner

Tabel 10.15. Vurdering af risiko for bias: MONARCH-3 (Goetz et al., 2022, NCT: 02246621)

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Randomisering var udført via et interaktivt web-baseret randomiseringsskema. Ingen crossover var tilladt.
Effekt af tildeling til intervention	Lav	Dobbeltblindet studie.
Manglende data for effektmål	Lav	Alle effektmål blev analyseret i "intention-to-treat-population"
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Lav risiko ved indsamling af OS-data.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	De effektmål, der beskrives i metodeafsnittet, er rapporteret i studiet.
Overordnet risiko for bias	Lav	Lav risiko på alle domæner

Tabel 10.16. Vurdering af risiko for bias: MONALEESA-2 (Hortobagyi et al., 2022, NCT: 01958021)

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Randomisering var udført via et interaktivt web-baseret randomiseringsskema. Ingen crossover var tilladt.



Bias	Risiko for bias	Uddybning
Effekt af tildeling til intervention	Lav	Dobbeltblindet studie.
Manglende data for effektmål	Lav	Alle effektmål blev analyseret i "intention-to-treat-population".
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Lav risiko ved indsamling af OS-data.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	De effektmål, der beskrives i metodeafsnittet, er rapporteret i studiet.
Overordnet risiko for bias	Lav	Lav risiko på alle domæner

Table 10.17. Vurdering af risiko for bias: MONALEESA-7 (Lu et al., 2022, NCT: 02278120)

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Randomisering var udført via et interaktivt web-baseret randomiseringskema. Ingen crossover var tilladt.
Effekt af tildeling til intervention	Lav	Dobbeltblindet studie. Investigatorer var blindede for behandlingsallokation indtil første interimanalyse.
Manglende data for effektmål	Lav	Alle effektmål blev analyseret i "intention-to-treat-population".
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Lav risiko ved indsamling af OS-data.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	De effektmål, der beskrives i protokollen, er rapporteret i studiet.
Overordnet risiko for bias	Lav	Lav risiko på alle domæner



Klinisk spørgsmål 2 – CDK4/6-hæmmer + fulvestrant

Tabel 10.18. Vurdering af risiko for bias: PALOMA-3 (Turner et al., 2018, NCT: 01942135)

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Randomisering var udført via et interaktivt web-baseret randomiseringsskema.
Effekt af tildeling til intervention	Lav	Studiet var dobbeltblindet.
Manglende data for effektmål	Lav	Alle effektmål blev analyseret i "intention-to-treat-population".
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Lav risiko ved indsamling af OS-data.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Protokol er tilgængelig, og alle studiets præspecificerede effektmål af interesse er blevet rapporteret som beskrevet i protokollen.
Overordnet risiko for bias	Lav	Lav risiko på alle domæner

Tabel 10.19. Vurdering af risiko for bias: MONARCH-2 (Sledge et al., 2019, NCT: 02107703)

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Randomisering var udført via et interaktivt web-baseret randomiseringsskema. Ingen crossover var tilladt.
Effekt af tildeling til intervention	Lav	Studiet var dobbeltblindet.
Manglende data for effektmål	Lav	Alle effektmål blev analyseret i "intention-to-treat-population".
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Lav risiko ved indsamling af OS-data.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Protokol er tilgængelig, og alle studiets præspecificerede effektmål af interesse er blevet rapporteret som beskrevet i protokollen.
Overordnet risiko for bias	Lav	Lav risiko på alle domæner



Tabel 10.20. Vurdering af risiko for bias: MONALEESA-3 (Neven et al., 2022, NCT: 02422615)

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Randomisering var udført via et interaktivt web-baseret randomiseringsskema.
Effekt af tildeling til intervention	Lav	Studiet var dobbeltblindet.
Manglende data for effektmål	Lav	Alle effektmål blev analyseret i "intention-to-treat-population".
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Lav risiko ved indsamling af OS-data.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Protokol er tilgængelig, og alle studiets præspecificerede effektmål af interesse er blevet rapporteret som beskrevet i protokollen.
Overordnet risiko for bias	Lav	Lav risiko på alle domæner



Bilag 11: GRADE

Klinisk spørgsmål 1 – Er der klinisk betydende forskelle mellem palbociclib, ribociclib og abemaciclib i kombination med AI til behandling af lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft?

Tabel 10.21. Palbociclib i kombination med AI sammenlignet med abemaciclib i kombination med AI (indirekte sammenligning)

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Palbociclib i kombination med AI	Abemaciclib i kombination med AI	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
PFS, PALOMA-1: 27,9 mdr. PALOMA-2: 37,3 mdr. MONARCH-3: 26,7 mdr.												
3	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Meget alvorlig ^c	Ingen	PALOMA-1: 87 PALOMA-2: 444	MONARCH-3: 328	HR 1,02 [0,74-1,39]	-0,51 mdr. [-7,95 mdr.-9,65 mdr.]	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Bivirkninger – andel der ophører behandling pga. bivirkninger, PALOMA-1: 27,9 mdr. PALOMA-2: 37,3 mdr. MONARCH-3: 26,7 mdr.												
3	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Meget alvorlig ^c	Ingen	PALOMA-1: 84 PALOMA-2: 444	MONARCH-3: 327	RR 0,51 [0,19-1,43]	-8,03 % [-13,46 %-7,04 %]	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Bivirkninger – grad 3 og 4, PALOMA-1: 4. november 2019 (ved studiets afslutning). PALOMA-2: 8. december 2022. MONARCH-3: 4. juli 2022.												



Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Palbociclib i kombination med AI	Abemaciclib i kombination med AI	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
3	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Alvorlig ^d	Ingen	PALOMA-1: 83 PALOMA-2: 444	MONARCH-3: 327	RR 1,73 [1,13-2,65]	22,74 % [3,97 %-51,52 %]	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
OS, PALOMA-1: 64,7 mdr. PALOMA-2: 90 mdr. MONARCH-3: 69,6 mdr.												
3	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Meget alvorlig ^c	Ingen	PALOMA-1: 84 PALOMA-2: 444	MONARCH-3: 328	HR 1,25 [0,92-1,71]	-13,56 mdr. [-27,96 mdr.-6,13 mdr.]	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIGT

Kvalitet af den samlede evidens MEGET LAV

a Der er nedgraderet ét niveau, da der kun var ét studie for den ene sammenligning.

b Der er nedgraderet et niveau, da fagudvalget har ønsket at vurdere bivirkninger, men data med længste opfølgningstid opgør kun uønskede hændelser.

c Der er nedgraderet to niveauer, da konfidensintervallet er meget bredt og indeholder både positive og negative konklusioner.

d Der er nedgraderet ét niveau, da konfidensintervallet indeholder én beslutningsgrænse (mindste klinisk relevante forskel).



Tabel 10.22. Abemaciclib i kombination med AI sammenlignet med ribociclib i kombination med AI (indirekte sammenligning)

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Abemaciclib i kombination med AI	Ribociclib i kombination med AI	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
MONARCH-3: PFS, 26,7 mdr. MONALEESA-2: 26,4 mdr. MONALEESA-7: 23,8 mdr.												
3	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Meget alvorlig ^c	Ingen	MONARCH 3: 328	MONALEESA-2: 334 MONALEESA-7: (NSAI-subgruppe): 248	HR 0,95 [0,70-1,29]	1,47 mdr. [-5,86 mdr.-11,41 mdr.]	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
MONARCH-3: Bivirkninger – andel der ophører behandling pga. bivirkninger, 26,7 mdr. MONALEESA-2: 80 mdr. MONALEESA-7: 53,5 mdr.												
3	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Meget alvorlig ^b	Meget alvorlig ^c	Ingen	MONARCH 3: 327	MONALEESA-2: 334 MONALEESA-7 (hele populationen): 335	RR 1,97 [0,72-5,39]	7,69 % [-2,21 %-34,78 %]	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
MONARCH-3: Bivirkninger – grad 3 og 4, July 27, 2022. MONALEESA-2: 21. december 2022. MONALEESA-7: 29. december 2022.												



Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Abemaciclib i kombination med AI	Ribociclib i kombination med AI	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
3	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Meget alvorlig ^b	Meget alvorlig ^b	Ingen	MONARCH 3: 327	MONALEESA-2: 334 MONALEESA-7 (hele populationen): 335	RR 0,99 [0,62-1,58]	-0,12 % [-7,37 %-11,44 %]	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
MONARCH-3: OS, 69,6 mdr. MONALEESA-2: 80 mdr. MONALEESA-7: 53,5 mdr.												
3	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Meget alvorlig ^c	Ingen	MONARCH 3: 328	MONALEESA-2: 334 MONALEESA-7 (NSAI-subgruppe): 248	HR 0,97 [0,72-1,32]	1,63 mdr. [-14,69 mdr. - 22,68 mdr.]	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIGT

Kvalitet af den samlede evidens MEGET LAV

a Der er nedgraderet ét niveau, da der kun var ét studie for den ene sammenligning (MONARCH-3).

b Der er nedgraderet to niveauer, da fagudvalget har ønsket at vurdere bivirkninger, men data med længste opfølgningstid opgør kun uønskede hændelser, og da opgørelsen vedrører hele populationen og ikke kun NSAI-subgruppen for et enkelt studie (MONALEESA-7).

c Der er nedgraderet to niveauer, da konfidensintervallet er meget bredt og indeholder både positive og negative konklusioner.



Tabel 10.23. Palbociclib i kombination med AI sammenlignet med ribociclib i kombination med AI (indirekte sammenligning)

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt		Sikkerhed	Vigtighed
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Palbociclib i kombination med AI	Ribociclib i kombination med AI	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)		
PFS, MONALEESA-2: 26,4 mdr. MONALEESA-7: 23,8 mdr. PALOMA-1: 27,9 mdr. PALOMA-2: 37,3 mdr.												
4	RCT	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Meget alvorlig ^b	Ingen	PALOMA-1: 87 PALOMA-2: 444	MONALEESA-2: 334 MONALEESA-7: (NSAI-subgruppe): 248	HR 0,96 [0,75-1,23]	0,96 mdr. [-5,00 mdr.-8,58 mdr.]	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Bivirkninger – andel der ophører behandling pga. bivirkninger, MONALEESA-2: 80 mdr. MONALEESA-7: 53,5 mdr. PALOMA-1: 27,9 mdr. PALOMA-2: 37,3 mdr.												
4	RCT	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Meget alvorlig ^a	Meget alvorlig ^b	Ingen	PALOMA-1: 84 PALOMA-2: 444	MONALEESA-2: 334 MONALEESA-7 (hele populationen): 335	RR 1,01 [0,48-2,13]	0,10 % [-4,12 %-8,98 %]	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Bivirkninger – grad 3 og 4, MONALEESA-2: 21. december 2022. MONALEESA-7: 29. december 2022. PALOMA-1: 4. november 2019 (ved studiets afslutning). PALOMA-2: 8. december 2022.												



Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Palbociclib i kombination med AI	Ribociclib i kombination med AI	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
4	RCT	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Meget alvorlig ^a	Alvorlig ^c	Ingen	PALOMA-1: 83 PALOMA-2: 444	MONALEESA-2: 334 MONALEESA-7 (hele populationen): 335	RR 1,72 [1,25-2,36]	14,07 % [4,92 %-26,65 %]	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
OS, MONALEESA-2: 80 mdr. MONALEESA-7: 53,5 mdr. PALOMA-1: 64,7 mdr. PALOMA-2: 90 mdr.												
4	RCT	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Meget alvorlig ^b	Ingen	PALOMA-1: 84 PALOMA-2: 444	MONALEESA-2: 334 MONALEESA-7 (NSAI-subgruppe): 248	HR 1,22 [0,96-1,55]	-11,09 mdr. [-21,67 mdr.-2,33 mdr.]	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIGT

Kvalitet af den samlede evidens MEGET LAV

a Der er nedgraderet to niveauer, da fagudvalget har ønsket at vurdere bivirkninger, men data med længste opfølgningstid opgør kun uønskede hændelser, og da opgørelsen vedrører hele populationen og ikke kun NSAI-subgruppen for et enkelt studie (MONALEESA-7).

b Der er nedgraderet to niveauer, da konfidensintervallet er meget bredt og indeholder både positive og negative konklusioner.

c Der er nedgraderet ét niveau, da konfidensintervallet indeholder én beslutningsgrænse (mindste klinisk relevante forskel).



Klinisk spørgsmål 2 – Er der klinisk betydende forskelle mellem palbociclib, ribociclib og abemaciclib i kombination med fulvestrant til behandling af lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft?

Tabel 10.24. Palbociclib i kombination med fulvestrant sammenlignet med abemaciclib i kombination med AI (indirekte sammenligning)

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt		Sikkerhed	Vigtighed
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Palbociclib i kombination med fulvestrant	Abemaciclib i kombination med fulvestrant	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)		
PFS, PALOMA-3: 44,8 mdr. MONARCH-2: 19,5 mdr.												
2	RCT	Ikke alvorlig	Meget alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Meget alvorlig ^c	Ingen	PALOMA-3: 347	MONARCH-2: 446	HR 0,91 [0,67-1,23]	1,64 mdr. [-3,05 mdr.-7,98 mdr.]	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Bivirkninger – andel der ophører behandling pga. bivirkninger, PALOMA-3: 44,8 mdr. MONARCH-2: 19,5 mdr.												
2	RCT	Ikke alvorlig	Meget alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Meget alvorlig ^c	Ingen	PALOMA-3: 345	MONARCH-2: 441	RR 0,56 [0,18-1,73]	-3,76 % [-7,04 %-6,31 %]	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Bivirkninger – grad 3 og 4, PALOMA-3: 13. december 2022 (ved studiets afslutning). MONARCH-2: 47,7 mdr.												



Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt		Sikkerhed	Vigtighed
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Palbociclib i kombination med fulvestrant	Abemaciclib i kombination med fulvestrant	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)		
1	RCT	Ikke alvorlig	-	-	-	Ingen	PALOMA-3: 345	MONARCH-2: 441	RR – ikke muligt at opgøre samlet	-	-	KRITISK
OS, PALOMA-3: 44,8 mdr. MONARCH-2: 47,7 mdr.												
1	RCT	Ikke alvorlig	Meget alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Meget alvorlig ^c	Ingen	PALOMA-3: 347	MONARCH-2: 446	HR 1,07 [0,73-1,55]	-2,88 mdr. [-16,60 mdr.-17,08 mdr.]	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIGT

Kvalitet af den samlede evidens MEGET LAV

a Der er nedgraderet to niveauer, da der kun var ét studie for begge sammenligninger.

b Der er nedgraderet ét niveau, da effekt målet er opgjort som uønskede hændelser i stedet for bivirkninger, som efterspurgt i protokollen.

c Der er nedgraderet to niveauer, da konfidensintervallet er meget bredt og indeholder både positive og negative konklusioner.



Tabel 10.25. Abemaciclib i kombination med fulvestrant sammenlignet med ribociclib i kombination med AI (indirekte sammenligning)

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Abemaciclib i kombination med fulvestrant	Ribociclib i kombination med fulvestrant	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
PFS, MONARCH-2: 19,5 mdr. MONALEESA-3: 20,4 mdr.												
1	RCT	Ikke alvorlig	Meget alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Meget alvorlig ^c	Ingen	MONARCH-2: 446	MONALEESA-3: 484	HR 0,93 [0,69-1,25]	1,49 mdr. [-4,11 mdr.-9,01 mdr.]	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Bivirkninger – andel der ophører behandling pga. bivirkninger, MONARCH-2: 19,5 mdr. MONALEESA-3: 56,3 mdr.												
1	RCT	Ikke alvorlig	Meget alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Meget alvorlig ^c	Ingen	MONARCH-2: 441	MONALEESA-3: 484	RR 1,02 [0,36-2,85]	0,20 % [-6,43 %-18,73 %]	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Bivirkninger – grad 3 og 4, MONARCH-2: 47,7 mdr. MONALEESA-3: 56,3 mdr.												
1	RCT	Ikke alvorlig	-	-	-	-	MONARCH-2: Grad 3-4: 441	MONALEESA-3: 484	RR – ikke muligt at opgøre samlet	-	-	KRITISK
OS, MONARCH-2: 47,7 mdr. MONALEESA-3: 70,8 mdr.												



Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt		Sikkerhed	Vigtighed
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Abemaciclib i kombination med fulvestrant	Ribociclib i kombination med fulvestrant	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)		
1	RCT	Ikke alvorlig	Meget alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Meget alvorlig ^c	Ingen	MONARCH-2: 446	MONALEESA-3: 484	HR 1,13 [0,79-1,64]	-8,01 mdr. [-26,35 mdr. - 18,51 mdr.]	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK

Kvalitet af den samlede evidens MEGET LAV

a Der er nedgraderet med to niveauer, da der kun var ét studie pr. sammenligning.

b Der er nedgraderet med ét niveau, da effektmålet er opgjort som uønskede hændelser i stedet for bivirkninger, som efterspurgt i protokollen.

c Der er nedgraderet to niveauer, da konfidensintervallet er meget bredt og indeholder både positive og negative konklusioner.



Tabel 10.26. Palbociclib i kombination med fulvestrant sammenlignet med ribociclib i kombination med AI (indirekte sammenligning)

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Palbociclib i kombination med fulvestrant	Ribociclib i kombination med fulvestrant	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
PFS, MONALEESA-3: 20,4 mdr. PALOMA-3: PFS, 44,8 mdr.												
2	RCT	Ikke alvorlig	Meget alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Meget alvorlig ^c	Ingen	PALOMA-3: 347	MONALEESA-3: 484	HR 0,85 [0,63-1,15]	3,69 mdr. [-2,64 mdr.-12,26 mdr.]	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Bivirkninger – andel, der ophører behandling pga. bivirkninger, MONALEESA-3: 56,3 mdr. PALOMA-3: 44,8 mdr.												
2	RCT	Ikke alvorlig	Meget alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Meget alvorlig ^c	Ingen	PALOMA-3: 345	MONALEESA-3: 484	RR 0,57 [0,20-1,66]	-4,31 % [-8,12 %-6,70 %]	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Bivirkninger – grad 3 og 4, MONALEESA-3: 56,3 mdr. PALOMA-3: 13. december 2022 (ved studiets afslutning)												
2	RCT	Ikke alvorlig	-	-	-	-	PALOMA-3: 345	MONALEESA-3: 484	RR – ikke muligt at opgøre samlet		-	KRITISK



Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Palbociclib i kombination med fulvestrant	Ribociclib i kombination med fulvestrant	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
OS, MONALEESA-3: 70,8 mdr. PALOMA-3: OS, 44,8 mdr.												
2	RCT	Ikke alvorlig	Meget alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Meget alvorlig ^c	Ingen	PALOMA-3: 347	MONALEESA-3: 484	HR 1,21 [0,79-1,84]	-11,68 mdr. [-30,94 mdr.-17,69 mdr.]	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIGT

Kvalitet af den samlede evidens MEGET LAV

^a Der er nedgraderet med to niveauer, da der kun var ét studie pr. sammenligning.

^b Der er nedgraderet med ét niveau, da effektmålet er opgjort som uønskede hændelser i stedet for bivirkninger, som efterspurgt i protokollen.

^c Der er nedgraderet to niveauer, da konfidensintervallet er meget bredt og indeholder både positive og negative konklusioner.



Bilag 12: Vurdering af effektmålet livskvalitet

Klinisk spørgsmål 1 – CDK 4/6-hæmmer + AI

Lægemiddel	Spørgeskema	Resultat
Palbociclib	EQ-5D	<p>PALOMA 2: Af publikation fra 2018 fremgår ingen statistisk signifikant forskel i EQ-5D-score mellem palbociclib og placebo [47].</p> <p>Der er ved den opdaterede litteratursøgning ikke fundet nyere data for studier ift. livskvalitet.</p>
Abemaciclib	EORT QLQ-C30 og EORTC-QLQ-BR23	<p>MONARCH 3: På de fleste scores ingen klinisk betydende forskelle mellem abemaciclib og placebo jf. definerede grænser i litteraturen [48].</p> <p>Patienter i behandling med abemaciclib oplever dog en statistisk signifikant og klinisk betydende moderat forværring i diarréscoren sammenholdt med patienter, der modtager placebo[49]. Dette er konsistent med tidligere rapporterede sikkerhedsdata.</p>
Ribociclib	EORTC QLQ-C30	<p>MONALEESA-2: Jf. EMAs SPC er der i MONALEESA-2 ingen scores, der viser betydningsfulde forskelle mellem ribociclib og placebo [24].</p> <p>MONALEESA-7: Time to deterioration (TTD) (≥ 10 points forværring sammenholdt med baseline og baseret på den definerede grænse for mindste betydningsfulde forskel ved EORTC QLQ-C30 jf. litteraturen) viser for subgruppen, der modtager ribociclib + AI median TTD ≥ 10 % i global health status signifikant til fordel</p>



Lægemiddel	Spørgeskema	Resultat
		<p>for ribociclib vs. placebogruppen. Ingen af grupperne opnår median TTD $\geq 10\%$ for smerte, men HR indikerer dog fordel ved ribociclib-behandling sammenholdt med placebo [50].</p> <p>En analyse af poolede data for EORTC QLQ-C30 (alle patienter i MONALEESA-2, patienter, der modtager endokrin terapi i 1. linje, MONALEESA-3, og patienter, der modtager ribociclib + AI i MONALEESA-7) viser forlænget Time to definitive deterioration (TTDD) $\geq 10\%$ på global health status (GHS), smerte og emotionel funktion score hos patienter i behandling med ribociclib sammenholdt med placebo [51].</p>

Klinisk spørgsmål 2 – CDK 4/6-hæmmer + Fulvestrant

Lægemiddel	Spørgeskema	Resultat
Palbociclib	EORTC og EORTC QLQ-BR23	PALOMA-3: Time to Deterioration (tiden fra baseline til første forekomst af ≥ 10 points stigning fra baseline) findes signifikant forlænget mht. smerte i palbociclib gruppen sammenholdt med placebogruppen [3].
Abemaciclib	EORT QLQ-C30 og EORTC-QLQ-BR23	MONARCH-2: Time to sustained deterioration (TTSD) (defineret som ≥ 10 points forværring sammenholdt med baseline uden



Lægemiddel	Spørgeskema	Resultat
		<p>efterfølgende bedring i score og baseret på den definerede grænse for mindste betydningsfulde forskel ved EORTC QLQ-C30 (jf. litteraturen) findes signifikant forlænget målt på flere parametre herunder smerte, fatigue, søvnløshed, obstipation, kvalme/opkastning samt fysisk, social, emotionel og kognitiv funktion til fordel for abemaciclib sammenholdt med placebo.</p> <p>Patienter i behandling med abemaciclib oplever dog en statistisk signifikant og klinisk betydende moderat forværring i diarréscoren sammenholdt med patienter, der modtager placebo [52]. Dette er konsistent med tidligere rapporterede sikkerhedsdata.</p>
Ribociclib	EORTC QLQ-C30 og EQ-5D-5L	<p>MONALEESA-3: Time to definitive deterioration (TTD) (defineret som ≥ 10 % forværring af score ift. baseline med ingen efterfølgende bedring over denne grænse under behandlingsperioden eller til død af enhver årsag) viser for Health Related Quality of Life (HRQOL) numerisk trend til fordel for ribociclib, men opnår ikke statistisk signifikans. Samme trend ses for funktionsscore uden signifikant forskel mellem grupperne. For alle parametre ses forbedring i score fra baseline, som opretholdes under behandling, men forværres</p>



Lægemiddel	Spørgeskema	Resultat
		<p>efter behandlingsophør i begge grupper [53].</p> <p>I en opfølgende analyse af MONALEESA-3 ses desuden en signifikant forbedring i kvalitetsjusteret PFS samt en numerisk forbedring i kvalitetsjusteret OS [54].</p> <p>Som tidligere beskrevet findes en analyse af poolede data for EORTC QLQ-C30 fra MONALEESA-studierne, se tabel for klinisk spørgsmål 1.</p>