

Medicinrådets anbefaling vedr. abemaciclib i kombination med endokrin behandling som adjuverende behandling af tidlig ER+/HER2-negativ brystkræft

*Patienter med lymfeknudepositiv sygdom og høj
risiko for recidiv*

Anbef



Dokumentoplysninger

Godkendt 3. september 2025

Ikrafttrædelsesdato 3. september 2025

Dokumentnummer 227115

Versionsnummer 3.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Abemaciclib (Verzenios)

Indikation Abemaciclib i kombination med endokrin behandling er indiceret til adjuverende behandling af voksne patienter med hormonreceptor (HR)-positiv, human epidermal vækstfaktor receptor 2 (HER2)-negativ, tidlig brystcancer med positiv lymfeknude spredning med høj risiko for recidiv.

Hos præ- eller perimenopausale kvinder bør den endokrine behandling med aromatasehæmmer kombineres med en luteiniserende hormon-frigivende hormon (LHRH)-agonist.

Lægemiddelfirma Eli Lilly Danmark A/S

ATC-kode L01EF03

Sagsbehandling – version 2.0

Proces 18-ugers proces

Anmodning om revurdering modtaget fra ansøger 5. april 2024

Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden 24. juli 2024

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 17. januar 2025

Rådets anbefaling 26. februar 2025

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 22 uger (110 arbejdsdage)



Sagsbehandling – version 2.0

Der har været clock-stop i sagen fra den 12. september til den 8. november 2024, fordi ansøger skulle fremsende nye data til sin ansøgning.

I november og december 2024 har Medicinrådet løbende anmodet ansøger om supplerende oplysninger, hvilket ansøger har imødekommet.

Fagudvalg

Fagudvalget vedrørende brystkræft



Anbefaling

Medicinrådet **anbefaler** abemaciclib i kombination med endokrin behandling som adjuverende behandling af tidlig ER+/HER2-negativ brystkræft efter operation. Anbefalingen gælder patienter med lymfeknudepositiv sygdom og høj risiko for tilbagefald:

- Patienter med makrometastaser i 2 sentinel nodes
- Patienter med tumor $\geq$ grad 3 eller $\geq$ 5 cm
- Patienter med $\geq$ 4 positive lymfeknuder (pN2-3)

Formålet med adjuverende behandling er at mindske risikoen for tilbagefald af sygdommen efter operation og forlænge patienternes overlevelse.

Medicinrådet vurderer, at adjuverende abemaciclib i kombination med endokrin behandling mindsker risikoen for sygdomstilbagefald herunder risiko for fjernrecidiv (spredning af sygdom til andre steder i kroppen) sammenlignet med nuværende standardbehandling, som er endokrin behandling alene. Det er usikkert, om adjuverende abemaciclib vil forbedre patienternes overlevelse.

Behandling med adjuverende abemaciclib i kombination med endokrin behandling giver flere bivirkninger end endokrin behandling alene, og der er en mindre risiko for alvorlige bivirkninger som venøs tromboemboli og pneumonitis (interstitiel lungesygdom). Medicinrådet opfordrer derfor til fælles beslutningstagen om behandlingsvalg.

Samlet set vurderer Medicinrådet, at omkostningerne til behandlingen er rimelige set i forhold til effekten.



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Vurderingen er en revurdering af anbefalingen fra den 24. maj 2023, hvor Medicinrådet ikke anbefalede abemaciclib til adjuverende behandling af tidlig østrogenreceptor-positiv (ER+)/human epidermal vækstfaktorreceptor 2-negativ (HER2-neg) brystkræft hos patienter, som har høj risiko for tilbagefald. Revurderingen sker på baggrund af nye data fra det underliggende studie samt ny pris på abemaciclib.

Medicinrådets revurdering af abemaciclib til ovennævnte patientpopulation omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser. Revurderingen tager udgangspunkt i opdateret dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Eli Lilly, hvor der indgår både nye data (> 2 år længere opfølgningstid i forhold til den oprindelige vurdering) og en opdateret sundhedsøkonomisk model.

Tidlig ER+/HER2-neg brystkræft

Brystkræft er en hyppig sygdom i Danmark med ca. 5.000 nye tilfælde årligt [1]. I Danmark bliver omkring 3.400 patienter årligt diagnosticeret med ER+/HER2-neg brystkræft [1].

Langt størstedelen (ca. 90 %) af patienter med ER+/HER2-neg brystkræft har kræft i et tidligt stadie på diagnosetidspunktet, hvilket betyder, at sygdommen ikke har spredt sig udenfor bryst og/eller regionale lymfeknuder. Hos disse patienter anses sygdommen for at være helbredelig [1]. Jf. SEER-databasen (*The Surveillance, Epidemiology, and End Results*) med data fra patienter i USA har patienter med tidlig ER+/HER2-neg brystkræft en 5-års overlevelse på > 90 % [2]. Omkring 20-40 % af patienterne med tidlig brystkræft risikerer at få tilbagefald (lokalt eller fjernrecidiv), og risikoen for tilbagefald kan strække sig over flere år efter den oprindelige diagnose [3–6].

Omkring 15 % af patienter med ER+/HER2-neg tidlig brystkræft betragtes som værende i høj-risiko for tilbagefald, svarende til omkring 350 patienter om året. Dansk klinisk praksis har dog for nyligt ændret sig vedr. aksilrømning, hvorfor der reelt er færre patienter, der vil være kandidater til adjuverende abemaciclib. Medicinrådet vurderer, at ca. 2-300 patienter om året vil kunne tilbydes behandling med adjuverende abemaciclib ved en anbefaling.

Abemaciclib i kombination med endokrin behandling

Abemaciclib hæmmer *cyclin-dependent kinase* (CDK) 4 og 6, som er enzymer, der regulerer cellecycklusprogression. Ved at hæmme CDK4/6 forhindrer abemaciclib tumorcellerne i at dele sig.

Abemaciclib som adjuverende behandling er EMA-godkendt ved en dosis på 300 mg dagligt (150 mg tabletter to gange dagligt), som gives indtil sygdomsprogression eller uacceptable bivirkninger, dog maksimum i 2 år. Adjuverende abemaciclib gives i kombination med adjuverende endokrin behandling.



Adjuverende abemaciclib i kombination med endokrin behandling er godkendt til patienter med lymfeknudepositiv sygdom og høj-risiko for recidiv. Dette dækker over patienter med:

- ≥ 4 positive lymfeknuder i armhulen (aksillære)
- 1-3 positive lymfeknuder i armhulen med enten histologisk grad 3-tumor eller tumor ≥ 5 cm.

Nuværende behandling i Danmark

Patienter med tidlig brystkræft uden fjernmetastaser modtager behandling med henblik på helbredelse. Stort set alle (omkring 85-90 %) patienter med tidlig ER+/HER2-neg brystkræft gennemgår kirurgisk behandling samt evt. stråleterapi [7]. Derudover modtager en stor del af patienterne også neoadjuverende eller adjuverende kemoterapi [8].

Patienter med lokalt fremskreden eller tidlig høj-risiko (jf. Dansk Bryst Cancer Gruppe (DBCG) definition [8]) ER+/HER2-neg brystkræft anbefales adjuverende endokrin behandling (ET), som gives post-operativt og efter behandling med eventuel kemoterapi. Den endokrine behandling tilrettelægges ud fra prognose, menopausal status, tumor-subtype og eventuel komorbiditet. Der vælges enten en aromatasehæmmer (AI) eller tamoxifen, evt. suppleret med ovariel suppression, jf. danske kliniske retningslinjer [8,9].

Effekt og sikkerhed

Medicinerådets vurdering af adjuverende abemaciclib i kombination med endokrin behandling (abemaciclib + ET) er baseret på monarchE-studiet. MonarchE er et ublindat, randomiseret, multicenterbaseret fase III-studie, som undersøger effekt og sikkerhed af abemaciclib i kombination med endokrin behandling som adjuverende behandling af patienter med tidlig ER+/HER2-neg, lymfeknudepositiv brystkræft og høj risiko for recidiv. Behandlingen sammenlignes med adjuverende endokrin behandling givet alene. 91 % af ITT-populationen indgik i kohorte 1, som ligger til grund for EMA-godkendelsen og Medicinerådets vurdering.

Efter median opfølgningstid på 54 måneder i ITT-populationen viste monarchE-studiet, at adjuverende abemaciclib + ET førte til en statistisk signifikant forbedring i invasiv sygdomsfri overlevelse (IDFS) (HR: 0,67 (95 % CI: 0,59; 0,76) og en absolut forskel i 4- og 5-års IDFS-raterne på hhv. 6,4 og 7,9 %-point) sammenlignet med ET alene. Færre patienter udviklede fjernrecidiv i abemaciclib + ET-armen sammenlignet med ET-armen (HR: 0,67 (95 % CI: 0,58; 0,77) og en absolut forskel i 4- og 5-års fjernrecidiv overlevelses (DRFS)-raterne på hhv. 5,6 og 7,1 %-point). Fjernrecidiv er en hændelse, der er forbundet med dårlig prognose. På baggrund af monarchE-studiet er det ikke muligt at konkludere, hvilken effekt adjuverende abemaciclib + ET har på den samlede overlevelse sammenlignet med ET alene, da overlevelseshændelser stadig er umodne pga. få hændelser i begge arme (7,7 % i abemaciclib + ET-armen vs. 8,7 % i ET-armen, HR: 0,89 (95 % CI: 0,74; 1,08) og en absolut forskel i 4-års OS-rate på 0,9 %-point).



Behandling med adjuverende abemaciclib + ET giver flere bivirkninger end behandling med ET alene. Patienterne er især plaget af mave-tarm-bivirkninger som diarré og kvalme samt knoglemarvspåvirkning, der dog kun i sjældnen grad øger risikoen for infektioner. Der er herudover mindre risiko for alvorlige bivirkninger ved behandling af abemaciclib, herunder VTE og pneumonitis. Generelt var de uønskede hændelser, der blev observeret i monarchE, i overensstemmelse med tidligere beskrivelser af behandling med abemaciclib ved uhelbredelig brystkræft, jf. abemaciclibs produktresumé [10]. De fleste bivirkninger, der opstår ved behandling med abemaciclib, er reversible ved behandlingsophør, og behandlingen forventes ikke at give langvarige bivirkninger.

Behandling med abemaciclib + ET var under studieperioden hverken forbundet med forbedring eller forværring i patienternes helbredsrelaterede livskvalitet sammenlignet med ET alene. Studiet var dog ublindat, og der blev ikke indsamlet livskvalitetsdata i behandlingens første tre måneder, som er den periode, hvor de fleste bivirkninger opstår, og hvor patienterne vil blive dosisjusteret eller stoppe i behandling pga. bivirkninger. Disse forhold medfører en usikkerhed i vurderingen af livskvalitetsdata.

Den største usikkerhed i vurderingen er manglende modenhed af OS- og IDFS-data. MonarchE-studiet viser, at færre patienter får tilbagefald i interventionsarmen sammenlignet med komparatorarmen. Særlig relevant er det, at færre patienter oplever fjernrecidiv, hvilket på baggrund af klinisk erfaring forventes at påvirke patienternes prognose og helbredsrelaterede livskvalitet negativt. Der ses ikke en statistisk signifikant forskel i overlevelse, men der er numerisk flere dødsfald i komparatorarmen sammenlignet med interventionsarmen. På nuværende tidspunkt er der derfor ikke klinisk dokumentation for, at den observerede reduktion i risikoen for invasiv tilbagefald, som indikerer, at flere patienter kan helbredes ved behandling med adjuverende abemaciclib sammenlignet med ET alene, vil øge patienternes overlevelse. Medicinrådet forventer, at der vil gå mange år, før effekten på overlevelse kan bestemmes, idet patienternes prognose er relativ god, trods den vedvarende risiko for tilbagefald, og fordi patienter med fjernrecidiv lever længe på de tilgængelige behandlingsmuligheder.

IDFS-raterne viser, at forskellen mellem armene øges med tiden, fra 3,2 %-point ved år 2 til 7,9 %-point ved år 5, hvilket indikerer, at der fortsat er effekt af behandling med abemaciclib, på trods af at alle patienter har ophørt behandlingen. På baggrund af klinisk erfaring samt evidens vedr. ET-behandling fra kliniske studier i adjuverende setting [11–13] vurderes det klinisk plausibelt, at forskellen mellem armene vil øges yderligere over tid. Der findes dog ikke tilsvarende langtidsdata på adjuverende behandling med CDK4/6-hæmmere som for ET, og med de tilgængelige data fra monarchE kan det ikke udelukkes, at adskillelsen vil stabiliseres (kurvene vil nå et plateau), eller at forskellen mellem armene vil blive mindre med tiden. En del af patienterne i komparatorarmen har ikke fået et tilbagefald (> 75 % ved år 5), og studiet kan ikke afklare, hvad der karakteriserer de patienter, der reelt har gavn af behandling med adjuverende abemaciclib i tillæg til endokrin behandling. Samtidig er behandling med abemaciclib forbundet med bivirkninger, om end der er god klinisk erfaring i Danmark i håndtering af disse.



Omkostningseffektivitet

Den sundhedsøkonomiske analyse er en *cost-utility*-analyse, som er baseret på en semi-Markov-model. Analysen anvendes til at estimere omkostningseffektiviteten af adjuverende abemaciclib + ET sammenlignet med ET til behandling af tidlig ER+/HER2-neg brystkræft. Analysen er baseret på data fra monarchE-studiet, samt en række eksterne datakilder, som bl.a. anvendes til at estimere den faste mængde leveår og nytteværdier, som tilskrives ved et fjernrecidiv.

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse viser, at de inkrementelle omkostninger mellem abemaciclib + ET og ET er ca. [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 0,9 QALY (1,0 leveår). Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel A.

Resultatet er behæftet med væsentlige usikkerheder. Disse er både relateret til ansøgers indsendte model og usikkerhed vedr. det kliniske datagrundlag.

Usikkerhederne vedr. ansøgers model omfatter brugen af absorberende helbredsstadier ved fjernrecidiv, hvor patienterne, på baggrund af eksterne data, tilskrives en fast mængde leveår per behandlingslinje. Denne tilgang gør, at det ikke er muligt at generere hverken OS-kurver eller Markov-traces i modellen, og Medicinrådet har derfor ikke haft mulighed for at sammenligne og validere den modellerede overlevelse med KM-data fra monarchE. Derudover anvendes OS-data fra monarchE-studiet ikke i modellen, men modelleres indirekte på baggrund af modellens bevægelser. På den måde antages der i modellen, at den estimerede IDFS-effekt, ekstrapoleret på baggrund af den observerede IDFS-data, vil øge patienternes overlevelse, hvilket endnu ikke er observeret i monarchE-studiet.

Usikkerhederne vedr. datagrundlaget drejer sig primært om den manglende modenhed af studiedata. I Medicinrådets hovedanalyse antages der, at den absolutte forskel i IDFS-raterne vil øges med tiden. Til trods for at dette vurderes klinisk mest plausibelt, er det på baggrund af de foreløbige IDFS-data fra monarchE, samt mangel på anden evidens, ikke muligt at udelukke, at effektforskellen allerede er stabiliseret, eller at den vil aftage med tiden. Derudover er der usikkerhed vedr. brug af modelinputs, som er baseret på eksternt materiale (den faste mængde leveår, som tilskrives ved fjernrecidiv og nytteværdierne anvendt i dette stadie), hvor data, beregningerne og antagelserne, der ligger til grund for disse inputs, ikke har været tilgængelige for Medicinrådet.

På baggrund af ovenstående usikkerheder har Medicinrådet foretaget en række følsomhedsanalyser, for at undersøge hvilke antagelser resultatet af analysen er særligt følsomt overfor. På tværs af følsomhedsanalyserne estimeres en ICER fra ca. [REDACTED] til ca. [REDACTED] DKK. Resultatet er mest følsomt overfor, at den tidsperiode, hvori det antages, at der vil være en aftagende behandlingseffekt af abemaciclib + ET, forkortes (ICER på mellem [REDACTED] og [REDACTED] DKK). Resultatet er ligeledes følsomt overfor en ned-/opjustering af den faste mængde leveår, som tilskrives ifm. 1. linjebehandlingen ved fjernrecidiv (ICER på mellem [REDACTED] og [REDACTED] DKK), samt hvis der anvendes en længere behandlingsvarighed for CDK4/6-hæmmerne ifm. 1. linjebehandlingen ved fjernrecidiv (ICER på ca. [REDACTED]).



Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	Abemaciclib + ET	ET	Forskel
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	13,8	12,8	1,0
Totale QALY	11,4	10,6	0,9
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 314.967 DKK Beregnet med SAIP: ■		
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 367.195 DKK Beregnet med SAIP: ■		

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af abemaciclib + ET vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■ DKK i år 5. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 87 mio. DKK i år 5.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	15
1.1	Om revurderingen.....	15
1.2	Tidlig ER+/HER2-neg brystkræft.....	15
1.3	Abemaciclib i kombination med endokrin behandling	16
1.4	Nuværende behandling	17
2.	Effekt og sikkerhed	19
2.1	Litteratursøgning	19
2.1.1	MonarchE.....	19
2.2	Population, intervention, komparator og effektmål.....	21
2.2.1	Population.....	22
2.2.2	Intervention	22
2.2.3	Komparator	23
2.2.4	Effektmål.....	24
2.3	Sammenligning af effekt	24
2.3.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	24
2.3.2	Oversigt over effektestimater	25
2.3.3	Invasiv sygdomsfri overlevelse (<i>invasive disease-free survival</i> (IDFS))	26
2.3.4	Fjernrecidivfri overlevelse (<i>distant relapse-free survival</i> (DRFS))	28
2.3.5	Samlet overlevelse (<i>Overall Survival</i> (OS))	29
2.4	Sammenligning af sikkerhed	31
2.5	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	32
3.	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet.....	34
3.1	Inkluderede instrumenter for HRQoL	34
3.1.1	FACT-B og FACT-ES.....	35
3.1.1.1	Instrument og studiedesign	35
3.1.1.2	Dataindsamling	35
3.1.1.3	Resultater	35
3.1.2	EQ-5D-5L	38
3.1.2.1	Instrument og studiedesign	38
3.1.2.2	Dataindsamling	39
3.1.2.3	Resultater	40
3.1.3	Eksterne kilder	42
3.1.4	Medicinrådets vurdering af instrumenter for helbredsrelateret livskvalitet.....	43
3.2	Nytteværdier.....	44
3.2.1	Datagrundlag anvendt til bestemmelse af nytteværdier.....	44
3.2.2	Beregning af nytteværdier på baggrund af data fra monarchE-studiet.....	46
3.2.3	Resultater for nytteværdier	46
4.	Sundhedsøkonomisk analyse	48



4.1	Analyseperspektiv	48
4.2	Model	48
4.2.1	Bevægelser i modellen	52
4.2.1.1	Modellering af IDFS-kurven	52
4.2.1.2	Modellering af OS-kurven for patienter uden fjernrecidiv	56
4.2.1.3	Estimering af bevægelserne fra helbredsstadiet IDF til NMR og fjernrecidiv (ET-resistent/ET-sensitiv)	58
4.2.1.4	Estimering af bevægelserne fra helbredsstadiet NMR til remission og fjernrecidiv (ET-resistent)	60
4.2.1.5	Estimering af bevægelserne fra remission til fjernrecidiv (ET-sensitiv)	60
4.2.1.6	Modellering af helbredstadiene fjernrecidiv (ET-resistent) og fjernrecidiv (ET-sensitiv)	60
4.2.1.7	Behandlingsvarighed	61
4.2.2	Estimeret tid per helbredsstadium i Medicinrådets analyse	63
4.3	Omkostninger	64
4.3.1	Lægemiddelomkostninger i IDFS- og NMR-stadiet	64
4.3.2	Administrationsomkostninger i IDFS- og NMR-stadiet	65
4.3.3	Monitoreringsomkostninger i IDFS-, NMR- og remissionsstadiet	65
4.3.4	Omkostninger til håndtering af uønskede hændelser i IDF-stadiet	67
4.3.5	Efterfølgende behandling i NMR-stadiet	67
4.3.6	Efterfølgende 1. linjebehandlingen ved fjernrecidiv	68
4.3.7	Efterfølgende 2. og evt. 3. linjebehandling ved fjernrecidiv	71
4.3.8	Patientomkostninger	71
4.1	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	72
4.2	Resultater	74
4.2.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse	74
4.2.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	75
5.	Budgetkonsekvenser	78
5.1	Estimat af patientantal og markedsandel	78
5.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen	79
6.	Referencer	80
7.	Sammensætning af fagudvalg	84
8.	Versionslog	85
9.	Bilag 1	86
9.1	MonarchE studiedesign	86
9.2	Baselinekarakteristika i kohorte 1	86
10.	Bilag 2	90
10.1	Oversigt over efterfølgende behandling ved data-cut juli 2023	90



11.	Bilag 3	96
11.1	Oversigt over uønskede hændelser fra data-cut juli 2022 [17]	96
11.2	Oversigt over alvorlige uønskede hændelser rapporteret hos ≥ 5 patienter fra data-cut juli 2023 [48]	98
11.3	Oversigt over uønskede hændelser, der førte til dødsfald under behandling eller ≤ 30 efter ophør med studiebehandling [17].....	99
13.	Bilag 4	100
13.1	Beskrivelse af EQ-5D-5L, FACT-B og FACT-ES livskvalitetsværktøjerne	100
14.	Bilag 5	101
14.1	Proportional hazard for IDFS.....	101
14.2	Ekstrapolerede IDFS-kurver	102
14.3	Ansøgers modelleret IDFS-kurver	103
14.4	IDFS hazard-raterne over tid.....	103
14.5	AIC/BIC	104
14.6	Ansøgers ekstrapolerede OS-kurver for patienter uden fjernrecidiv	104
14.7	Ansøgers ekstrapolerede TTD-kurver for ET	105
14.8	Co-medicinering i MonarchE.....	106
14.9	Monitoreringsomkostninger	106



Om Medicinrådets anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Rådet træffer den endelige beslutning om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser. Anbefalingen fremgår forrest i rapporten. Fagudvalgene og sekretariatet samarbejder om vurderingen af lægemidlerne og det rapportudkast, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Fagudvalgene består af læger, patientrepræsentanter, lægemiddelfaglige akademikere og andre faglige eksperter, som bidrager med afgørende viden om og erfaring med sygdom, behandling og lægemidler. Sekretariatet bidrager med ekspertise inden for sundhedsvidenskabelig metode, biostatistik og sundhedsøkonomi.

Fagudvalget og sekretariatet mødes en eller flere gange i forbindelse med vurderingen af lægemidlet og drøfter de kliniske problemstillinger, som er relevante for vurderingen af det nye lægemiddels effekt, bivirkninger og betydning for patienternes livskvalitet. Her tager fagudvalget også stilling til studieresultaternes overførbarehed til den danske patientpopulation og det nye lægemiddels eventuelle plads i behandlingen på området.

Sekretariatet faciliterer møderne med fagudvalgene og udarbejder den sundhedsøkonomiske analyse på baggrund af drøftelserne med fagudvalget. Sekretariatet sikrer, at vurderingsrapporten er udarbejdet efter de metodiske, biostatistiske og sundhedsøkonomiske standarder, som er beskrevet i Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. Herudover bistår sekretariatet med juridiske kompetencer.

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

Rådet godkender rapporten, som efterfølgende offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside sammen med anbefalingen.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 84.



Begreber og forkortelser

BSA:	<i>Body surface area</i> (krops overfladeareal)
AIP:	Apotekets indkøbspris
IDFS:	<i>Invasive disease-free survival</i>
NMR:	<i>Non-metastatic recurrence</i> (Ikke-metastatisk tilbagefald)
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
CDK:	<i>Cyclin-dependent kinase</i>
CRCAE:	<i>Common Terminology Criteria Adverse Events</i>
DBCG:	Dansk Bryst Cancer Gruppe
DFS:	Sygdomsfri overlevelse (<i>Disease-Free Survival</i>)
DRFS:	<i>Distant Relapse-Free Survival</i>
DMCG:	Danske Multidisciplinære Cancer Grupper
ECOG:	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
EQ-5D:	<i>European Quality of Life 5-Dimensions</i>
ER:	Østrogen receptor (<i>Estrogen receptor</i>)
ET:	Endokrin behandling (<i>Endocrine Therapy</i>)
FACT-B:	<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Breast</i>
FACT-ES:	<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Endocrine Subscale</i>
GnRH:	<i>Gonadotropin-releasing hormone</i>
HER2:	Human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i>)
HR:	<i>Hazard ratio</i>
IDFS:	Invasive sygdomsfri overlevelse (<i>Invasive Disease-Free Survival</i>)
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>



OS:	Overlevelse (<i>Overall Survival</i>)
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
QALY:	Kvalitetsjusteret leveår
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RDI:	Relativ dosis identitet
SEER:	<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results Program</i>
SN:	Sentinel nodes



1. Baggrund

1.1 Om revurderingen

Medicinrådet har revurderet abemaciclib i kombination med endokrin behandling (abemaciclib + ET) som adjuverende behandling af patienter med tidlig høj-risiko, ER+/HER2-neg, lymfeknudepositiv brystkræft.

Medicinrådet har tidligere vurderet adjuverende abemaciclib til patientpopulationen og besluttede ikke at anbefale behandlingen på rådsmødet den 24. maj 2023. Grundet det kliniske datagrundlag var der store usikkerheder forbundet med at estimere langtidseffekten af behandlingen. Der blev derfor ikke udarbejdet en sundhedsøkonomisk analyse i den oprindelige vurdering. Lægemiddelvirksomheden har efterfølgende anmodet Medicinrådet om revurdering af anbefalingen på baggrund af nye data fra MonarchE-studiet samt ny pris på abemaciclib. Disse opdaterede data (> 2 år yderligere opfølgningstid i forhold til den oprindelige vurdering) samt en sundhedsøkonomisk analyse baseret på disse, ligger til grund for revurderingen.

Revurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i opdateret dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Eli Lilly.

Eli Lilly fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 24. februar 2022.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende brystkræft og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Tidlig ER+/HER2-neg brystkræft

Brystkræft er en hyppig sygdom i Danmark med ca. 5.000 nye tilfælde årligt [1]. Sygdommen opdeles i undertyper, afhængig af om kræftcellerne er hormonfølsomme, dvs. om de udtrykker østrogenreceptor (ER) og/eller human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (HER2) eller ej. ER+/HER2-neg brystkræft er den hyppigste undertype og i Danmark bliver omkring 3.400 patienter årligt diagnosticeret med ER+/HER2-neg brystkræft [1]. Medianalderen hos danske patienter er på diagnosetidspunktet omkring 60 år.

Langt størstedelen (ca. 90 %) af patienterne har brystkræft i et tidligt stadie på diagnosetidspunktet, hvilket betyder, at sygdommen ikke har spredt sig udenfor bryst og/eller regionale lymfeknuder og anses for at være en helbredelig sygdom [1]. Omkring 20-40 % af patienterne med tidlig brystkræft risikerer at få tilbagefald (lokalt eller fjernrecidiv), og risikoen for tilbagefald kan strække over flere år efter den oprindelige diagnose [3–6].



Baseret på input fra danske klinikere samt en norsk *real-world* evidens rapport [14] vil omkring 15 % af patienter med ER+/HER2-neg tidlig brystkræft betragtes som værende i høj risiko for tilbagefald jf. inklusionskriterierne i det underliggende studie for adjuverende abemaciclib, monarchE, se afsnit 1.3. Ansøger beskriver yderligere, at baseret på input fra danske klinikere vil omkring 70 % af disse patienter være kandidater til adjuverende behandling med abemaciclib (nogen vil fravælge behandlingen pga. almen tilstand og risiko for bivirkninger). Jf. DBCG's seneste årsrapport blev omkring 3.400 patienter diagnosticeret med tidlig ER+/HER2-neg brystkræft [1] hvilket betyder at omkring 350 patienter om året opfylder inklusionskriterierne i monarchE. Dansk klinisk praksis har dog ændret sig for nyligt vedr. aksilrømning, hvorfor der reelt er færre patienter, der vil være kandidater til adjuverende abemaciclib, se yderligere i afsnit 1.4.

Prognosen for brystkræft er generelt god, idet langt størstedelen (ca. 90 %) af patienterne diagnosticeres med brystkræft i et tidligt stadie, hvilket betyder, at sygdommen ikke har spredt sig udenfor bryst og/eller regionale lymfeknuder. I et tidligt stadie anses brystkræft for at være en helbredelig sygdom [1]. Jf. SEER-databasen med data fra patienter i USA har patienter med tidlig ER+/HER2-neg brystkræft en 5-års overlevelse på > 90 % [2].

1.3 Abemaciclib i kombination med endokrin behandling

Abemaciclib hæmmer *cyclin-dependent kinase* (CDK) 4 og 6, som er enzymer, der regulerer cellecycklusprogression. Ved at hæmme CDK4/6 forhindrer abemaciclib tumorcellerne i at dele sig.

Abemaciclib som adjuverende behandling er godkendt ved dosis på 300 mg dagligt (150 mg tabletter to gange dagligt), som gives i maksimum 2 år eller indtil sygdomsprogression eller uacceptable bivirkninger. Adjuverende abemaciclib gives i kombination med adjuverende endokrin behandling (se afsnit 1.4).

Adjuverende abemaciclib i kombination med endokrin behandling er godkendt til patienter med tidlig, lymfeknudepositiv ER+/HER2-neg sygdom og høj risiko for recidiv. Definitionen af høj-risiko patienter var følgende i studiet:

- ≥ 4 positive lymfeknuder i armhulen (aksillære)
- 1-3 positive lymfeknuder i armhulen med enten malignitets grad 3-tumor eller tumor ≥ 5 cm.

Behandlingen blev godkendt af Det Europæiske Lægemiddelagentur (*European Medicines Agency* (EMA)) den 24. februar 2022 med følgende indikation:

Abemaciclib i kombination med endokrin behandling er indiceret til adjuverende behandling af voksne patienter med hormonreceptor (HR)-positiv, human epidermal vækstfaktor receptor 2 (HER2)-negativ, tidlig brystcancer med positiv lymfeknude spredning med høj risiko for recidiv.



Hos præ- eller perimenopausale kvinder bør den endokrine behandling med aromatasehæmmer kombineres med en luteiniserende hormon-frigivende hormon (LHRH)-agonist.

Udover adjuverende behandling er abemaciclib godkendt som 1. linjebehandling (i kombination med aromatasehæmmer) og 2. linjebehandling (i kombination med fulvestrant) til patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft (begge linjer anbefalet af Medicinrådet i februar 2019 [15]).

1.4 Nuværende behandling

Patienter med tidlig brystkræft uden fjernmetastaser modtager behandling med henblik på helbredelse. Stort set alle patienter med tidlig brystkræft (> 90 %) gennemgår kirurgisk behandling samt evt. stråleterapi [7]. Behandlingen tilrettelægges på baggrund af patienternes tumorkarakteristika, alder, menopausestatus, lymfeknudeinvolvering og komorbiditet. Nuværende behandlingsalgoritme for patienter med tidlig høj-risiko (jf. DBCG's definition [8]) ER+/HER2-neg brystkræft er illustreret i Figur 1. Behandlingsalgoritmen gælder også for de højrisiko patienter, der vil være kandidater til adjuverende abemaciclib, dvs. patienter med lymfeknudepositiv sygdom og høj risiko for recidiv, jf. definitionen i afsnit 1.3.

I udvalgte tilfælde tilbydes patienter med ER+/HER2-neg brystkræft (lokalt fremskreden sygdom) neoadjuverende behandling med kemoterapi for at mindske (downstage) tumor og axillære lymfeknuder mhp. efterfølgende mindre kirurgisk indgreb. Andre patienter opereres først og modtager derefter adjuverende behandling med kemoterapi (6-8 serier) [8]. Omkring 5 % af patienter med ER+/HER2-neg brystkræft, der er kandidater til adjuverende behandling, modtager ingen form for kemoterapi/endokrin efterbehandling.

Patienter med tidlig høj-risiko (jf. DBCG's definition [8]) ER+/HER2-neg brystkræft anbefales adjuverende endokrin behandling, som gives post-operativt og efter behandling med eventuel kemoterapi. Det gælder for patienter med ER-positiv (≥ 10 %) tumor og/eller 1-9 % ER-positiv tumor med luminal A/B subtype (for eksempel ved PAM50), medmindre patienten tilhører lavrisikogruppen [8].

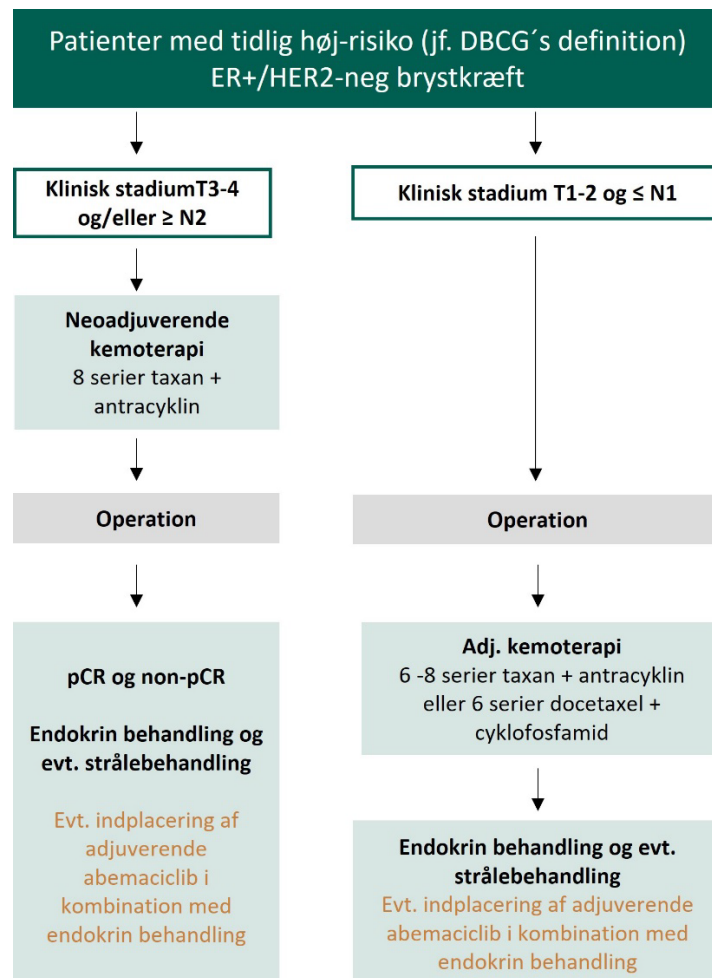
Den endokrine behandling tilrettelægges ud fra prognose, menopausal-status, tumor-subtype og eventuel komorbiditet. Der vælges enten en AI eller tamoxifen evt. suppleret med ovariel suppression. Der refereres til danske kliniske retningslinjer for yderligere information [8,9].

Samtidigt med den adjuverende endokrine behandling anbefales postmenopausale og præmenopausale (med ovariel suppression) patienter behandling med bisfosfonat for at reducere risikoen for tilbagefald.

For nyligt blev dansk klinisk praksis ændret således, at det ikke længere anbefales at udføre aksilrømning ifm. den primære kirurgiske behandling. Når aksilrømning udelades hos patienter med 1 eller 2 positive sentinel nodes (SN), kan disse patienter ikke med sikkerhed stadiendeles. Dette er især af betydning for patienter med ≥ 4 positive



lymfeknuder i armhulen jf. monarchE inklusionskriterierne. SENOMAC-studiet undersøger effekten af aksilrømning hos patienter med klinisk lymfeknudenegativ T1-T3 brystkræft med 1 eller 2 positive SN. En post-hoc analyse fra studiet på patienter med ER+/HER-neg og T1-T2 brystkræft har vist, at 10 % af patienter med 1 positiv SN og 34 % af patienter med 2 positive SN har 4 eller flere lymfeknudemetastaser (pN2 - pN3) og opfylder dermed inklusionskriterierne i monarchE [16]. I DK opereres årligt 1.400 patienter for lymfeknudepositiv sygdom hvor ca. 1.050 er ER+/HER-2-neg. Ca. 10 % af patienterne har klinisk lymfeknudepositiv sygdom og bliver altid aksilrømmet (105 patienter) og her har en stor andel $\geq$ N2-sygdom og vil være kandidater til adjuverende abemaciclib. De øvrige ca. 90 % af patienterne (950 patienter) får foretaget SN-operation uden aksilrømning og her er det usikkert, hvor stor andel af patienterne vil opfylde monarchE inklusionskriterierne. Medicinrådet estimerer, at i alt vil omkring 2-300 patienter om året være kandidater til adjuverende abemaciclib. Hovedparten af dem er klinisk lymfeknudepositive fra start plus de patienter, der er lymfeknudepositive og kan tilbydes adjuverende abemaciclib pga. tumorstørrelse over 5 cm og/eller grad III sygdom.



Figur 1. Behandlingsalgoritme for patienter med tidlig højrisiko (jf. DBCG's definition) ER+/HER2-neg brystkræft. Omkring 5 % af patienterne, der er kandidater til adjuverende behandling, modtager ingen form for kemoterapi/endokrin efterbehandling.



2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger argumenterer for, at kontrolarmen i det underliggende MonarchE-studie afspejler nuværende dansk klinisk praksis. Da MonarchE-studiet er den eneste direkte sammenligning mellem adjuverende abemaciclib og den relevante komparator, har ansøger ikke udført en systematisk litteratursøgning. Vurderingen baserer sig således på publikationer fra MonarchE-studiet [17,18] og EMA's EPAR [19].

EMA har bedt indehaveren af markedsføringstilladelsen om at indsende data fra MonarchE-studiet efter 5-års opfølgningstid [19].

2.1.1 MonarchE

MonarchE er et ublindat, multicenter, randomiseret, fase III-studie, som undersøger effekt og sikkerhed af abemaciclib i kombination med endokrin behandling (ET) som adjuverende behandling af patienter med tidlig ER+/HER2-, lymfeknudepositiv brystkræft og høj risiko for recidiv sammenlignet med endokrin behandling alene. Sponsoren var blindet, indtil studiet havde opnået et positivt resultat, mens patienter og investigatore var ublindede. Det ublindede design blev valgt pga. toksiciteten og laboratorieabnormiteter, der er forbundet med behandling med abemaciclib. Alle randomiserede patienter var tidligere opereret og kunne have modtaget strålebehandling og neoadjuverende eller adjuverende kemoterapi. Høj-risiko patienter blev defineret som patienter med:

- ≥ 4 positive lymfeknuder i armhulen
- 1-3 positive lymfeknuder i armhulen med enten histologisk grad 3-tumor, tumor ≥ 5 cm eller Ki-67 $\geq 20\%$ (indgår ikke i den godkendte EMA indikationsudvidelse).

Bilag 1 giver oversigt over studiedesignet.

I alt 5.637 patienter (ITT-population, abemaciclib + ET: 2.808 og ET: 2.829) blev randomiseret 1:1 til 2 års behandling med abemaciclib (150 mg to gange dagligt) i kombination med valgfri endokrin behandling (*physician's choice*) eller valgfri endokrin behandling alene. Patienterne skulle have afsluttet lokoregional behandling (operation og evt. strålebehandling) (med eller uden neoadjuverende eller adjuverende kemoterapi). Endokrin behandling i op til 12 uger før randomisering var tilladt. Kun patienter i *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) performance-status 0 eller 1 kunne deltage, og patienter med tidligere venøs tromboemboli (VTE) blev udelukket. I begge arme modtog patienter endokrin behandling i minimum 5 og op til 10 år, hvis indiceret. Det gjaldt både for præ- og postmenopausale patienter. Præ- og perimenopausale patienter modtog behandling med et luteiniserende hormon-frigivende hormon (LHRH)-agonist, hvis klinisk indiceret.

Ud af de 5.637 randomiserede patienter blev 5.120 patienter (91 % af ITT, abemaciclib + ET: 2.555 og ET: 2.565) inkluderet i kohorte 1. De resterende patienter blev inkluderet i



kohorte 2, hvor inklusionen var baseret på ekspresionen af Ki-67, se Bilag 1. Det er kun kohorte 1, der ligger til grund for EMA-godkendelsen. Sikkerhedspopulationen bestod af 5.591 patienter (abemaciclib + ET: 2.791 og ET: 2.800). Patienter blev stratificeret på baggrund af tidligere behandling med kemoterapi (neoadjuverende, adjuverende eller ingen), menopause-status ved brystkræftdiagnose og region (Nord-Amerika/Europa, Asien eller andet). Overkrydsning mellem armene var ikke tilladt. Patienter blev monitoreret (bivirkninger, tegn på tilbagefald (lokoregionalt eller fjernrecidiv) og overlevelse (OS)):

- Hver 2. uge de første 2 måneder
- 1 gang/mdr. i mdr. 3-6
- Hver 3. mdr. til slut år 2
- Hver 6 mdr. til år 5
- 1 gang/året i år 6-10.

Patienter blev kun scannet ved tegn på kliniske symptomer, evalueret af den involverede investigator.

Studiets primære endepunkt var investigator-vurderet IDFS jf. STEEP-kriterier (*standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials* [20]), defineret som tiden fra randomisering til én af følgende hændelser:

- Ipsilateral invasivt recidiv i brystet
- Regional invasivt recidiv
- Fjernrecidiv
- Død uanset årsag
- Kontralateral invasiv brystkræft
- Sekundær primær invasiv kræft, ikke i brystet.

Relevante sekundære endepunkter var blandt andet fjernrecidivfri overlevelse (*distant relapse-free survival (DRFS)*), defineret som tiden fra randomisering til fjernrecidiv eller død uanset årsag, overlevelse (OS) og sikkerhed (evalueret i alle patienter, der modtog mindst én studiedosis ved brug af *Common Terminology Criteria Adverse Events* (CTCAE) version 4.0) samt helbredsrelateret livskvalitet målt med tre sygdomsspecifikke spørgeskemaer (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Breast* (FACT-B), *FACT-Fatigue* (FACT-F) og *FACT-Endocrine Subscale* (FACT-ES)) og et generisk spørgeskema (*European Quality of Life 5-Dimensions* (EQ-5D)).

I revurderingen indgår der data fra en præspecificeret OS-analyse (data-cut-off 3. juli 2023) efter median opfølgningstid på 54 (IQR 49; 59) måneder i ITT-populationen. Ved dette data-cut-off havde ca. 80 % af patienterne været fulgt i minimum 4 år [18].



2.2 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 1. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Patienter med tidlig ER+/HER2-neg, lymfeknudepositiv brystkræft og høj-risiko for recidiv. Se definition af høj-risiko patienter i afsnit 1.3. Patienterne er tidligere blevet opereret og har evt. modtaget neoadjuverende eller adjuverende kemoterapi og strålebehandling.	Studiepopulationen (kohorte 1) svarer til den forventede patientpopulation i dansk klinisk praksis. Høj-risiko patienter vil blive defineret jf. studiekriterierne.	Data fra kohorte 1 i monarchE anvendes i den sundhedsøkonomiske analyse.
Intervention	Adjuverende abemaciclib (se dosering i afsnit 1.3) i kombination med valgfri endokrin behandling (5-10 år), se afsnit 9.2 og 2.2.2.	Ved anbefaling vil dosering af abemaciclib i dansk klinisk praksis svare til dosering i monarchE-studiet, som ligeledes svarer til den dosering, der anvendes ved uhelbredelig brystkræft. Endokrin behandling skal tilpasses danske forhold, se afsnit 2.2.2.	For abemaciclib anvendes samme dosering som i monarchE-studiet. Endokrin behandling bliver tilpasset dansk klinisk praksis.
Komparator	Endokrin behandling (5-10 år), se afsnit 9.2 og 2.2.3.	Komparator svarer til dansk klinisk praksis. Der vurderes ikke at være klinisk betydende forskel mellem de forskellige AI-præparater.	Endokrin behandling bliver tilpasset dansk klinisk praksis.
Effektmål	IDFS, DRFS, OS, helbredsrelateret livskvalitet og sikkerhed	Medicinrådet vil inddrage de nævnte effekt- og sikkerhedsdata.	IDFS-data, data fra monarchE-studiet ang. andel der oplever de forskellige typer af tilbagefald, EQ-5D-5L-data og udvalgte studiedata for uønskede hændelser $\geq$ grad 3.



2.2.1 Population

MonarchE, kohorte 1 inkluderede patienter med tidlig lymfeknudepositiv, ER+/HER2-brystkræft og høj risiko for recidiv. Omkring 85 % af patienterne var i performancestatus 0, ca. 56 % var postmenopausale, og de fleste patienter havde stadie III-sygdom (over 70 %). Ca. 96 % af patienterne havde modtaget strålebehandling inden randomisering, og ca. 98 % af patienterne havde tidligere modtaget systemisk behandling.

Baselinekarakteristika var velbalancerede mellem de to arme, se baselinekarakteristika i afsnit 9.2.

Medicinrådets vurdering af population

Patientpopulationen i studiets kohorte 1 svarer til den forventede patientpopulation i dansk klinisk praksis. Postmenopausale patienter kunne modtage endokrin behandling i helt op til 10 år i studiet, mens der i Danmark maksimalt gives endokrin behandling i 5 år til disse patienter. Ligeledes er anvendelsen af bifosfonat hyppigere i Danmark sammenlignet med studiet. Disse afvigelser mellem monarchE og den danske patientpopulation forventes at være af minimal betydning for tolkning af effektdata.

Medicinrådet vurderer, at især to forhold i monarchE adskiller sig fra dansk klinisk praksis:

- Patienternes gennemsnitsalder på ca. 52 år i monarchE er ca. 8 år lavere end for den forventede danske patientpopulation.
- Der var ikke krav om PET eller CT-skanning ved randomisering i modsætning til dansk klinisk standard. Denne forskel skyldes formentlig, at nuværende praksis har ændret sig siden for 5 år siden ved studiestart. Patienterne i studiet blev først scannet ved mistanke om tilbagefald på baggrund af symptomer. Dette kan potentielt betyde, at en mindre andel af de randomiserede patienter havde mere fremskreden sygdom, end det fremgår af studiets baselinekarakteristika, og at behandlingen i komparatorarmen derfor var suboptimal for disse patienter. Dette vil dog kun være tilfældet for en mindre andel af populationen, da hovedparten af brystkræftpatienter (omkring 90 % af danske patienter) har tidlig, ikke-dissemineret sygdom ved diagnostidspunktet.

Samlet set kan disse afvigelser påvirke overførbareheden af studiedata til dansk klinisk praksis. Dette skyldes, at ældre patienter ofte har mere komorbiditet og mindre tolerance overfor bivirkninger sammenlignet med yngre patienter og der er derfor en risiko for, at flere patienter i dansk klinisk praksis vil skulle stoppe i behandling med adjuverende abemaciclib pga. bivirkninger. Dertil er der en lille risiko for, at effekten af adjuverende abemaciclib + ET er overestimeret sammenlignet med ET alene pga. suboptimal behandling i komparatorarmen for en lille andel af patienterne sammenlignet med dansk standardbehandling.

2.2.2 Intervention

I den indsendte ansøgning er abemaciclib + ET-armen i monarchE, kohorte 1 den valgte intervention.



Adjuverende abemaciclib administreres oralt som 150 mg tabletter, to gange dagligt. Adjuverende abemaciclib er godkendt som kontinuerlig behandling i to år, eller indtil der opstår recidiv eller uacceptabel toksicitet.

Adjuverende abemaciclib gives i kombination med ET, som kan vare i 5-10 år afhængigt af patientens menopausal-status og risiko for recidiv. Der refereres til afsnit 1.4 samt danske kliniske retningslinjer [8] for nærmere beskrivelse af ET. Fordeling mellem de forskellige ET-præparater i interventionsarmen i monarchE var (ITT-population):

Tamoxifen: 31,6 %

Letrozol: 41,8 %

Anastrozol: 23,7 %

Exemestan: 10,2 %

Toremifen: 0,4 %

Medicinrådets vurdering af intervention

Ved anbefaling af adjuverende abemaciclib vil dosering i dansk klinisk praksis svare til doseringen i monarchE-studiet og i produktresuméet [10].

Klinisk erfaring viser, at dosisreduktion pga. bivirkninger er hyppig ved behandling med abemaciclib, og at nogle patienter også stopper i behandling pga. bivirkninger, se yderligere i afsnit 2.4. Dette gælder især ved adjuverende behandling. Det er usikkert, hvordan dosisreduktion påvirker effekten af behandlingen.

Behandling med AI og tamoxifen administreres i dansk klinisk praksis i op til hhv. 5 og 10 år. Fordelingen af de forskellige ET-præparater vil være anderledes i dansk klinisk praksis, hvor flere patienter vil modtage behandling med letrozol. Denne forskel er ikke af betydning for hverken den kliniske effekt (AI-præparaterne er klinisk ligeværdige [9]) eller den sundhedsøkonomiske analyse (prisforskellen mellem præparaterne er lille). Fordeling mellem de forskellige ET-præparater i interventionsarmen forventes i dansk klinisk praksis at være:

Tamoxifen: 30 %

Letrozol: 60 %

Anastrozol: 5 %

Exemestan: 5 %

2.2.3 Komparator

I den indsendte ansøgning er ET-armen i monarchE, kohorte 1 den valgte komparator. Den endokrine behandling var valgfri og blev administreret jf. patienternes menopausal-status. Fordeling mellem de forskellige ET-præparater i komparatorarmen var (ITT-population):



Tamoxifen: 34,3 %

Letrozol: 40,7 %

Anastrozol: 25,2 %

Exemestan: 11,8 %

Toremifen: 0,4 %

Medicinrådets vurdering af komparator

I dansk klinisk praksis modtager post-operative patienter med ER+/HER2- tidlig brystkræft efter afsluttet strålebehandling og kemoterapi endokrin behandling jf. afsnit 1.4. Fordelingen af de forskellige ET-præparater vil være anderledes i dansk klinisk praksis, hvor flere patienter vil modtage behandling med letrozol, se Medicinrådets vurdering i afsnit 2.2.2.

2.2.4 Effektmål

Ansøger har indsendt data for IDFS, DRFS, OS, helbredsrelateret livskvalitet og sikkerhed.

Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet vurderer, at effektmålene er relevante i relation til adjuverende onkologisk behandling og inkluderer de mål, der indgår i ansøgningens gennemgang af effekt og sikkerhed.

2.3 Sammenligning af effekt

2.3.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har anvendt den direkte sammenligning af adjuverende abemaciclib + ET og ET alene i monarchE-studiet [17,18]. Data stammer fra studiets kohorte 1. Ansøger har inkluderet følgende data i revurderingen:

- IDFS, DRFS, OS og sikkerhed fra en præspecificeret OS-analyse (data-cut-off 3. juli 2023) efter median opfølgningstid på 54 (IQR: 49; 59) mdr. i ITT-populationen [18].
- Helbredsrelateret livskvalitet fra data-cut-off 8. juli 2020 efter median opfølgningstid på 19 mdr., samt fra data-cut-off 1. april 2021 efter median opfølgningstid på 27,7 mdr.

IDFS og DRFS blev analyseret med en log-rank test, stratificeret efter randomisering faktorer. Hazard ratioer og 95 % CI blev estimeret med en stratificeret Cox-proportional hazardmodel. Kaplan-Meier (KM)-estimatoren blev anvendt til at estimere IDFS og DRFS.

Medicinrådets vurdering af analysemetode

Medicinrådet vurderer, at den direkte sammenligning i monarchE-studiet kan ligge til grund for vurderingen af adjuverende abemaciclib + ET til patienter med tidlig høj-risiko,



ER+/HER2-neg, lymfeknudepositiv brystkræft, da komparator overordnet svarer til dansk klinisk praksis.

Medicinerådet anvender data fra de indsendte data-cut fraset sikkerhed, som baserer sig på data-cut juli 2022 efter median opfølgningstid på 42 måneder [17].

2.3.2 Oversigt over effektestimater

Tabel 2 giver oversigt over effektestimater og sikkerhedsdata fra monarchE-studiet, kohorte 1.

Tabel 2. Oversigt over effektestimater og sikkerhedsdata fra monarchE-studiet, kohorte 1

Effektmål	Abemaciclib + ET (n = 2.555)	ET (n = 2.656)	Forskel
Sygdomsfri overlevelse (IDFS)			
Hændelser, n (%)	382 (15,0)	553 (21,6)	
Median	Ikke nået	Ikke nået	-
2-års IDFS-rate (95 % CI)	92,6 (91,5; 93,6)	89,4 (88,2; 90,6)	3,2 %-point (1,6; 4,8)
3 års IDFS-rate (95 % CI)	88,9 (87,5; 90,1)	83,8 (82,2; 85,2)	5,1 %-point (3,1; 7,0)
4 års IDFS-rate (95 % CI)	85,6 (84,1; 86,9)	79,2 (77,6; 80,8)	6,4 %-point (4,2; 8,5)
5 års IDFS-rate (95 % CI)	83,2 (81,5; 84,7)	75,3 (73,4; 77,2)	7,9 %-point (5,4; 10,4)
HR (95 % CI)			0,67 (0,59; 0,76)
Fjernrecidivfri overlevelse (DRFS)			
Hændelser, n (%)	325 (12,7)	477 (18,6)	
Median	Ikke nået	Ikke nået	-
2-års DRFS-rate (95 % CI)	94,0 (93,0; 94,9)	91,1 (89,9; 92,2)	2,9 %-point (1,4; 4,4)
3 års DRFS-rate (95 % CI)	90,5 (89,3; 91,6)	86,1 (84,6; 87,4)	4,4 %-point (2,6; 6,3)
4 års DRFS-rate (95 % CI)	88,0 (86,6; 89,2)	82,3 (80,7; 83,8)	5,6 %-point (3,6; 7,7)
5 års DRFS-rate (95 % CI)	85,6 (84,0; 87,1)	78,5 (76,6; 80,3)	7,1 %-point (4,8; 9,5)
HR (95 % CI)			0,67 (0,58; 0,77)
OS			
Hændelser, n (%)	197 (7,7)	223 (8,7)	



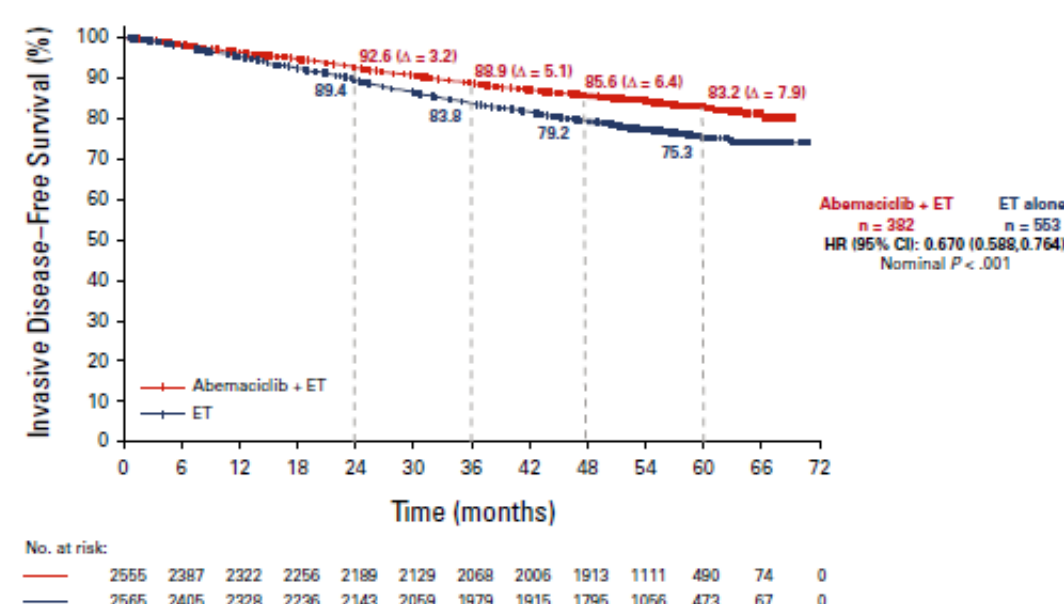
Effektmål	Abemaciclib + ET (n = 2.555)	ET (n = 2.656)	Forskel
Median	Ikke nået	Ikke nået	-
2-års OS-rate (95 % CI)	97,5 (96,8; 98,0)	97,2 (96,4; 97,8)	0,3 %-point (-0,6; 1,2)
3 års OS-rate (95 % CI)	95,0 (94,1; 95,8)	95,0 (94,0; 95,8)	0,1 %-point (-1,2; 1,3)
4 års OS-rate (95 % CI)	93,4 (92,3; 94,3)	92,5 (91,3; 93,5)	0,9 %-point (-0,5; 2,4)
HR (95 % CI)	0,89 (0,74; 1,08)		
Ændring fra baseline i EQ-5D-5L index score*	■	■	■
Ændring fra baseline i EQ-VAS*	■	■	■
Uønskede hændelser ≥ grad 3, n (%)	1395 (50,0)	474 (16,9)	33,1 %-point
Alvorlige uønskede hændelser, n (%)	435 (15,6)	258 (9,2)	6,4 %-point
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser, n (%)	180 (6,4)	30 (1,1)	5,3 %-point

*Least-square mean (SE)

2.3.3 Invasiv sygdomsfri overlevelse (*invasive disease-free survival (IDFS)*)

Invasiv sygdomsfri overlevelse blev i monarchE-studiet defineret som tiden fra randomisering til ipsilateral invasivt recidiv i brystet, regional invasivt recidiv, fjernrecidiv, kontralateral invasiv brystkræft, sekundær primær invasiv kræft (ikke i brystet) eller død uanset årsag.

IDFS-data fremgår af Tabel 2 og Figur 2 viser KM-plot for IDFS i kohorte 1 efter median opfølgningstid på 54 måneder i ITT-populationen [18]. På dette tidspunkt var der ikke flere patienter i behandling med abemaciclib mens de fleste patienter stadigvæk modtog ET, se Bilag 2.



Figur 2. KM-plot for IDFS fra monarchE, kohorte 1 [18].

382 (15,0 %) af patienterne i abemaciclib + ET-armen oplevede en IDFS-hændelse sammenlignet med 553 (21,6 %) af patienterne i ET-armen. 35 (1,4 %) og 25 (1,0 %) af disse skyldes dødsfald uden forudgående tilbagefald i hhv. abemaciclib + ET-armen og ET-armen. I ingen af armene er den mediane IDFS nået. Den relative forskel viser en HR 0,67 (95 % CI: 0,59; 0,76). De opgjorte IDFS-rater ved 2, 3, 4 og 5 år er aflæst af KM-kurven i Figur 2 ovenfor og fremgår også af Tabel 2.

Tabel 3 viser en oversigt over lokation af tilbagefaldene observeret i kohorte 1. Den mest hyppige hændelse var i begge arme fjernrecidiv, som forekom hos 10,1 % og 15,9 % af patienterne i hhv. abemaciclib + ET-armen og ET-armen [18].

Tabel 3. Oversigt over lokation af tilbagefald i kohorte 1 fra monarchE [18].

Intervention	Hændelser, n (%)	
	Abemaciclib + ET N = 2.555	ET N = 2.565
Total	347 (13,6)	528 (20,6)
Lokalt/regionalt tilbagefald	51 (2,0)	75 (2,9)
Fjernrecidiv	259 (10,1)	407 (15,9)
Kontralateralt tilbagefald	11 (0,4)	15 (0,6)
Sekundær primær kræft	33 (1,3)	43 (1,7)

Medicinerådets vurdering af IDFS

IDFS giver en indikation af, om den undersøgte behandling reducerer risikoen for invasivt tilbagefald. Ansøger mener, at IDFS er et relevant primært effektmål i studier, hvor der vil gå relativ lang tid før der foreligger OS-data, og underbygger det med, at flere



publikationer har demonstreret, at der er en korrelation mellem sygdomsfri overlevelse og samlet overlevelse hos patienter med tidlig ER+/HER2-neg brystkræft [21–23]. Dog har andre kilder vurderet, at korrelationen mellem forbedret IDFS og forbedret overlevelse ikke er veletableret [24,25].

Efter median opfølgningstid på 54 måneder i ITT-populationen viser data fra kohorte 1 i monarchE-studiet, at patienter i behandling med abemaciclib + ET får færre invasive tilbagefald end ved behandling med ET alene (HR: 0,67 (95 % CI 0,59; 0,76) og absolut forskel i 4- og 5-års IDFS-rate på hhv. 6,4 og 7,9 %-point).

Omkring 17 % af patienterne i abemaciclibarmen har oplevet et invasivt tilbagefald 5 år efter randomisering sammenlignet med omkring 25 % i komparatorarmen. Disse data viser, at den adjuverende behandling med abemaciclib mindsker risikoen for tidligt tilbagefald sammenlignet med nuværende standardbehandling. Da risikoen for tilbagefald hos patienter med tidlig ER+/HER2-negativ brystkræft strækker over flere år efter den oprindelige diagnose og operation [3–6] kan monarchE-studiet derfor endnu ikke belyse, om den adjuverende behandling med abemaciclib også mindsker risikoen for sent tilbagefald.

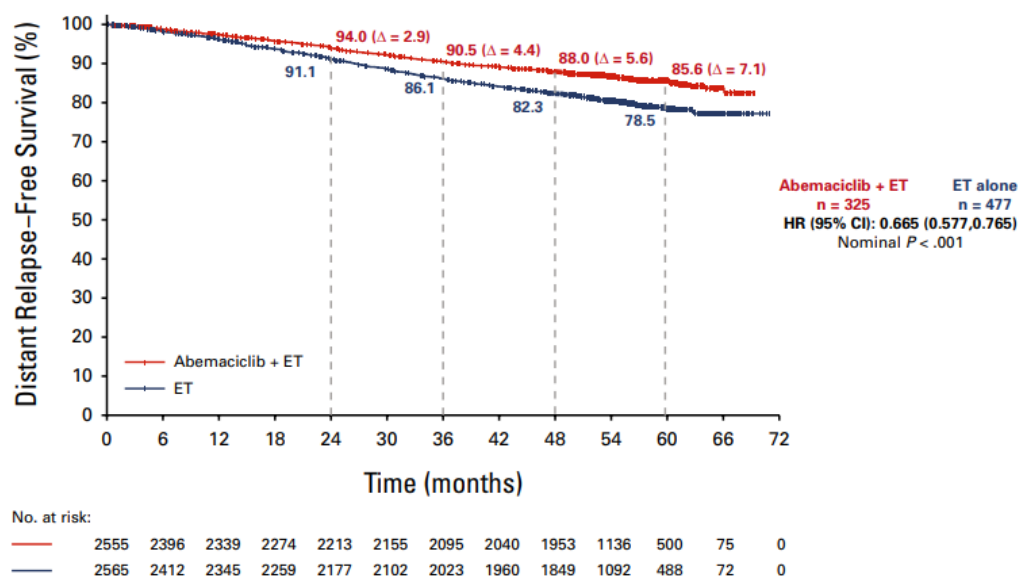
IDFS-raterne viser, at forskellen mellem armene øges med tiden, fra 3,2 %-point ved år 2 til 7,9 %-point ved år 5, hvilket indikerer, at der fortsat er effekt af behandling med abemaciclib på trods af, at alle patienter har ophørt behandlingen. På baggrund af klinisk erfaring, samt evidens vedr. ET-behandling fra kliniske studier i adjuverende setting [11–13] vurderes det klinisk plausibelt, at forskellen mellem armene vil øges yderligere med tiden. Der findes dog ikke tilsvarende langtidsdata på adjuverende behandling med CDK4/6-hæmmere som for ET og med de tilgængelige data fra monarchE kan det ikke udelukkes, at adskillelsen vil stabiliseres (kurvene vil nå et plateau) eller at forskellen mellem armene vil blive mindre med tiden.

Til sidst er det ikke muligt at vurdere på baggrund af de tilgængelige data, hvornår og om patienter skal genbehandles med en CDK4/6-hæmmer, som er nuværende dansk standardbehandling ved tilbagefald, eller hvordan den adjuverende behandling med abemaciclib vil påvirke effekten af efterfølgende behandling.

2.3.4 Fjernrecidivfri overlevelse (*distant relapse-free survival (DRFS)*)

DRFS blev i monarchE defineret som tiden fra randomisering til fjernrecidiv eller død uanset årsag. Formålet med adjuverende behandling er at mindske risikoen for fjernrecidiv. I den forbindelse er DRFS især informativt, da det belyser, hvor stor en andel af de observerede hændelser er kurable. For eksempel vil en ny primær tumor eller lokalt tilbagefald kunne opereres mens sygdommen vil være uhelbredelig ved fjernrecidiv.

DRFS-data fremgår af Tabel 2 og Figur 3 viser KM-plot for DRFS i kohorte 1 efter median opfølgningstid på 54 måneder i ITT-populationen [18].



Figur 3. KM-plot for DRFS fra kohorte 1 [18]

325 (12,7 %) af patienterne i abemaciclib + ET-armen oplevede en DRFS-hændelse sammenlignet med 477 (18,6 %) af patienterne i ET-armen. I ingen af armene er median DRFS nået. Den relative forskel er en HR 0,67 (95 % CI: 0,58; 0,77).

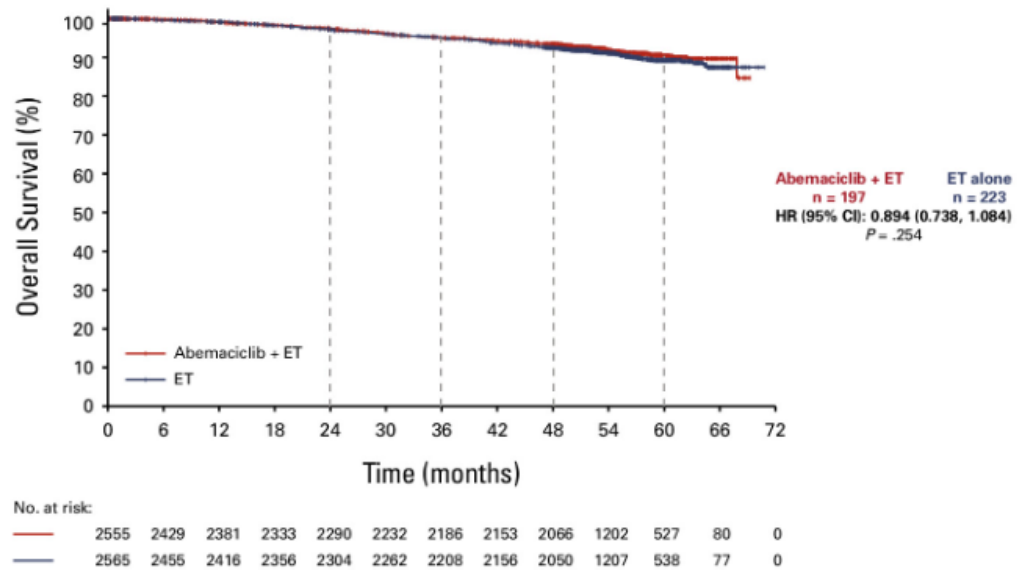
Medicinerådets vurdering af DRFS

Data fra kohorte 1 i monarchE-studiet viser, at patienter i behandling med abemaciclib + ET får færre fjernrecidiver end ved behandling med ET alene (HR: 0,67 (95 % CI: 0,58; 0,77) og absolut forskel i 4- og 5-års IDFS-rate på hhv. 5,6 og 7,1 %-point). På baggrund af klinisk erfaring fra dansk klinisk praksis er tilstedeværelsen af fjernrecidiv associeret med kortere overlevelse, dårligere livskvalitet samt flere symptomer fra kræftsygdommen.

Der gælder samme usikkerheder ved vurdering af DRFS som for IDFS, se yderligere i afsnit 2.3.3.

2.3.5 Samlet overlevelse (Overall Survival (OS))

OS-data fremgår af Tabel 2 og Figur 4 viser KM-plot for OS i kohorte 1 efter median opfølgningstid på 54 måneder i ITT-populationen [18].



Figur 4. KM-plot for DRFS fra kohorte 1 [18]

197 (7,7 %) af patienterne i abemaciclib + ET-armen er døde sammenlignet med 223 (8,7 %) af patienterne i ET-armen. I ingen af armene er median OS nået. Den relative forskel er en HR 0,89 (95 % CI: 0,74; 1,08). De opgjorte OS-rater i Tabel 2 ved 2, 3 og 4 år er aflæst af Kaplan-Meier (KM)-kurverne i Figur 4 ovenfor.

Medicinrådets vurdering af OS

På baggrund af de tilgængelige data er det ikke muligt at konkludere, om adjuverende abemaciclib + ET øger overlevelsen sammenlignet med ET alene. Der er ingen statistisk signifikant forskel i overlevelse (HR 0,89 (95 % CI: 0,74; 1,08)), men der ses numerisk flere dødsfald i komparatorarmen sammenlignet med interventionsarmen og punktestimatet for HR er faldet fra 1,04 ved det tidligere data-cut i april 2021 til 0,89 ved det nyeste data-cut. Overlevelsedata er dog fortsat umodne med få hændelser i begge arme, og der vil formentligt gå flere år før det vil være muligt at vurdere effekten af den adjuverende behandling på overlevelse. Det skyldes bl.a. de tilgængelige behandlingsmuligheder ved fjernrecidiv, hvor patienter lever længe på pallierende behandling (median overlevelse på ca. 5 år hos patienter med metastatisk ER+/HER2-neg brystkræft, som er i behandling med en CDK4/6-hæmmer) og at patienternes risiko for tilbagefald strækker sig over flere år frem fra diagnosetidspunktet og den primære operation [3–6]. Tidligere studier vedr. adjuverende behandling af ER+/HER2-neg brystkræft har vist, at overlevelsesegevinsten først vil vise sig efter 10 års opfølgningstid eller længere [11,26].

På nuværende tidspunkt ses der stort set ingen adskillelse af de to arme. En mulig forklaring på den manglende adskillelse kan være, at flere patienter i ET-armen har modtaget behandling med CDK4/6-hæmmere ved tilbagefald sammenlignet med patienter i abemaciclibarmen, se Bilag 2.



2.4 Sammenligning af sikkerhed

Sikkerhedsdata fra monarchE-studiet er baseret på alle patienter, der fik minimum én dosis studiemedicin (abemaciclib + ET: 2.791 og ET: 2.800), dvs. ikke specifikt for kohorte 1. Ansøger har indsendt bivirkningsdata ved det seneste data-cut efter median opfølgningstid på 54 måneder [27]. Ansøger informerer, at bivirkningsdata ved det seneste data-cut var sammenlignelige med data fra data-cut juli 2022 (OS IA2) efter median opfølgningstid på 42 måneder [17]. Medicinrådet inddrager data fra data-cut juli 2022 i vurderingen.

Den mediane behandlingsvarighed med abemaciclib var omkring 23,7 måneder (med et gennemsnit på ca. 19 mdr.). I ET-armen var den mediane behandlingstid med endokrin behandling omkring 23,8 måneder (med et gennemsnit på ca. 21 måneder).

Tabel 4. Oversigt over sikkerhedsdata fra monarchE ved data-cut juli 2022 [17]

	Abemaciclib + ET N = 2.791	ET N = 2.800	Absolut forskel
TEAEs i ≥ 1 % af patienterne (alle grader), n (%)	2.746 (98,4)	2.488 (88,9)	9,5 %-point
$\geq$ grad 3 uønskede hændelser, n (%)	1.393 (49,9)	472 (16,9)	33,0 %-point
Alvorlige uønskede hændelser (SAE), n (%)	433 (15,5)	256 (9,1)	6,4 %-point
Andel patienter, der blev dosisreduceret, n (%)	1.216 (43,6)	Ikke tilgængeligt	
Behandlingsophør (alle lægemidler) grundet AE, n (%)	180 (6,4)	30 (1,1)	5,3 %-point
Dødsfald pga. AE, n (%)	16 (0,6)	11 (0,4)	0,2 %-point

TEAT = *treatment emergent adverse event*

De hyppigst forekommende uønskede hændelser ved behandling med abemaciclib er diarré, infektioner, neutropeni, leukopeni, anæmi, træthed, kvalme, opkastning, pletsældethed (alopeci) og nedsat appetit [10]. Oversigt over typer af uønskede hændelser, alvorlige uønskede hændelser samt uønskede hændelser der førte til dødsfald kan ses i Bilag 3.

De hyppigste grad 3-4 uønskede hændelser i abemaciclib + ET-armen var neutropeni (19,7 % vs. 0,8 %), diarré (7,8 % vs. 0,2 %), leukopeni (11,4 % vs. 0,4 %), lymfopeni (5,4 % vs. 0,5 %) samt træthed (2,9 % vs. 0,1 %). De hyppigste alvorlige uønskede hændelser var VTE (1,2 % vs. 0,3 %) og lungebetændelse (1,0 % vs. 0,6 %). Andre alvorlige uønskede hændelser rapporteret i monarchE var pneumonitis (0,3 % vs. 0 %), lungeembolisme (0,7 % vs. 0,1 %) og interstitiel lungesygdom (0,5 % vs. < 0,1 %). To dødsfald i abemaciclib + ET-armen (ét pga. diarré og ét pga. pneumonitis) blev af investigator vurderet til at være



relateret til behandling med abemaciclib. Ingen dødsfald i ET-armen blev vurderet til at være relateret til den modtagne behandling [17].

43,6 % af patienterne fik foretaget dosisreduktion grundet uønskede hændelser, mens 61,7 % af patienterne i abemaciclib + ET-armen fik pauserede behandlingen grundet uønskede hændelser. De hyppigste uønskede hændelser der førte til dosisreduktion var diarré, neutropeni og træthed [17].

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Patienter i behandling med abemaciclib oplever primært bivirkninger fra mave-tarm-kanalen i form af diarré og kvalme samt knoglemarvspåvirkning, der sjældent øger risikoen for infektioner. MonarchE viser, at behandling med abemaciclib + ET giver flere $\geq$ grad 3 uønskede hændelser samt alvorlige uønskede hændelser end behandling med ET alene. Den hyppigste $\geq$ grad 3 uønsket hændelse er leukopeni/neutropeni, som ikke giver symptomer men blot fører til dosisreduktion. Således er en stor andel af hændelserne laboratorieskævheder, som er et udtryk for, at man de første 8 uger tager blodprøver hver 14. dag mhp. at finde den rette dosis til patienten.

Der er risiko for mere alvorlige bivirkninger som VTE og pneumonitis ved behandling med abemaciclib, om end disse forekommer sjældent. I monarchE studiet blev der således observeret to dødsfald, der blev vurderet til at være relateret til behandling med abemaciclib.

Generelt var de uønskede hændelser der blev observeret i monarchE i overensstemmelse med tidligere beskrivelser af behandling med abemaciclib ved uhelbredelig brystkræft jf. abemaciclibs produktresumé [10]. De fleste bivirkninger der opstår ved abemaciclib er reversible ved behandlingsophør og behandlingen forventes ikke at give langvarige bivirkninger.

2.5 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Den største usikkerhed i vurderingen er manglende modenhed af OS- og IDFS-data. MonarchE var desuden ublindat, hvilket kan medføre bias, særligt omkring livskvalitets- og bivirkningsdata.

Patienter med tidlig ER+/HER2-neg brystkræft, der er blevet opereret og har modtaget behandling til at nedsætte deres risiko for tilbagefald, i form af strålebehandling, kemoterapi og langvarig endokrin behandling, er i udgangspunktet raske. Over 90 % af patienterne er stadigvæk i live 5 år efter diagnosen [2], hvilket også observeres i monarchE-studiet. Der er endnu ikke observeret en statistisk signifikant forskel i overlevelse i monarchE og de to arme er ikke i væsentlig grad begyndt at adskille sig på OS KM-plottet, om end der numerisk er observeret flere dødsfald i komparatorarmen sammenlignet med interventionsarmen. På nuværende tidspunkt kan studiet således ikke belyse, om behandling med adjuverende abemaciclib vil resultere i længere overlevelse, selvom IDFS- og DRFS-data indikerer, at flere patienter kan helbredes ved behandling med adjuverende abemaciclib sammenlignet med ET alene. Medicinrådet



forventer, at der vil gå mange år før effekten på overlevelse kan bestemmes, idet patienternes prognose er relativ god trods vedvarende risiko for tilbagefald og fordi patienter med fjernrecidiv lever længe (median 5 år) på de tilgængelige behandlingsmuligheder.

Studiet viser, at færre patienter får invasivt recidiv, heriblandt fjernrecidiv og dermed uhelbredelig sygdom, ved behandling med abemaciclib + ET sammenlignet med ET alene. På baggrund af klinisk erfaring samt evidens vedr. ET-behandling fra kliniske studier i adjuverende setting [11–13], vurderes det klinisk plausibelt, at forskellen mellem armene vil øges yderligere med tiden. Om det også vil være tilfældet for CDK4/6-hæmmere vides endnu ikke og det kan derfor ikke udelukkes, at effekten aftager med tiden og forskellen mellem armene bliver mindre eller at forskellen allerede er stabiliseret. En del af patienterne i komparatorarmen har ikke fået et tilbagefald (> 75 % ved år 5) og studiet kan ikke afklare, hvad der karakteriserer de patienter, der har klinisk gavn af behandlingen. Samtidigt er behandling med abemaciclib forbundet med bivirkninger, om end der er god klinisk erfaring i Danmark i håndtering af disse, og bivirkningerne vurderes at ophøre ved behandlingsophør.

I forhold til overførbare resultater til dansk klinisk praksis, er der en risiko for, at flere patienter vil stoppe behandling pga. bivirkninger, idet patienterne i dansk klinisk praksis er ældre (+ ca. 8 år) med mindre tolerance for bivirkninger til følge. Derudover er der en mindre risiko for, at de randomiserede patienter havde mere fremskreden sygdom, end det fremgår af baselinekarakteristika, muligvis primært dissemineret sygdom, da det ikke var krav i monarchE, at patienterne blev scannet ved randomisering. For disse patienter er tid til diagnose af dissemineret sygdom blot blevet udskudt, og de observerede data er derfor forbundet med risiko for overestimering af effekten af adjuverende abemaciclib pga. suboptimal behandling i komparatorarmen. Dette vurderes at være af mindre betydning, idet kun en lille andel af populationen vil have dissemineret sygdom ved randomisering (ca. 10 %).

Derudover er det ikke muligt at vurdere, på baggrund af det tilgængelige data, hvornår og om patienter skal behandles med en CDK4/6-hæmmer, som er nuværende dansk standardbehandling ved tilbagefald, eller hvilken konsekvens den adjuverende behandling med abemaciclib vil have på effekten af efterfølgende behandling.

Datagrundlaget består kun af ét studie, hvilket gør resultatet usikkert i forhold til behandlingseffekter undersøgt i flere studier. Der findes tre CDK4/6-hæmmere, abemaciclib, palbociclib og ribociclib, hvor abemaciclib og ribociclib er ligestillede i Medicinrådets behandlingsvejledning som enten 1. linje- eller 2. linjebehandling af lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft mens palbociclib er blevet vurderet til at være mindre effektiv [28]. De tre lægemidler har meget sammenlignelig virkningsmekanisme. Adjuverende behandling med ribociclib i kombination med endokrin behandling bliver undersøgt i NATALEE-studiet. De foreløbige data viser, at adjuverende ribociclib også er forbundet med en IDFS- og DRFS-gevinst overfor ET-behandling alene [29]. Tilsvarende studier med palbociclib, PALLAS- og PENELOPE-B-studierne [30,31], har dog ikke kunnet dokumentere en bedre effekt af adjuverende palbociclib sammenlignet med ET alene. Adjuverende behandling med palbociclib er derfor ikke godkendt af hverken FDA eller EMA. Der er en række forskelle mellem de tre



studier, som muligvis kan forklare de modsigende resultater mellem PALLAS/PENELOPE-B-studierne og monarchE [32]. Patienterne i de tre studier havde ikke samme baselinekarakteristika og derfor muligvis forskel i deres risiko for tilbagefald, og der var forskel i behandlingsslængden med CDK4/6-hæmmerne i studierne. Ligeledes kan man ikke udelukke, at der potentielt er forskel i effektiviteten af de tre CDK4/6-hæmmere. Selvom der tages højde for forskellen i baselinekarakteristika og effekten bliver undersøgt i den subgruppe af patienter i PALLAS- studiet, der svarer til høj-risiko patientpopulationen i monarchE, kan der ikke påvises en bedre effekt af adjuverende palbociclib i kombination med endokrin behandling sammenlignet med endokrin behandling alene [32].

3. Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

3.1 Inkluderede instrumenter for HRQoL

Ansøger har afrapporteret helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) for tre instrumenter fra monarchE-studiet kohorte 1, herunder de sygdomsspecifikke instrumenter FACT-B og FACT-ES, samt det generiske instrument EQ-VAS og EQ-5D-5L, se Tabel 5. Derudover er der inddraget HRQoL fra en række eksterne kilder til anvendelse i den sundhedsøkonomiske analyse, se afsnit 3.1.3 og 3.2. Ansøger har ikke indsendt data fra FACT-F, som også blev målt i monarchE.

Instrumenterne EQ-5D-5L fra monarchE og EQ-5D-3L fra de eksterne kilder anvendes til beregning af nytteværdier, se afsnit 3.1.3.

Tabel 5. Oversigt over ansøgers inkluderede instrumenter til måling af helbredsrelateret livskvalitet

Instrument	Kilde	Anvendelse	Beskrivelse
FACT-B	MonarchE	Klinisk effekt	Afsnit 3.1.1
FACT-ES	MonarchE	Klinisk effekt	Afsnit 3.1.1
EQ-VAS og EQ-5D-5L	MonarchE	Klinisk effekt og nytteværdier	Afsnit 3.1.2
En række eksterne kilder		Nytteværdier	Se afsnit 3.1.3 og 3.2
En række eksterne kilder, se afsnit 3.1.3 og 3.2			



3.1.1 FACT-B og FACT-ES

3.1.1.1 Instrument og studiedesign

FACT-B og FACT-ES er sygdomsspecifikke instrumenter. I afsnit 13.1 findes der en beskrivelse af instrumenterne.

3.1.1.2 Dataindsamling

Spørgeskemaerne blev administreret ved kontrolbesøg før interaktion med stedets personale. Patienterne besvarede først FACT-B, efterfølgende FACT-ES og til sidst EQ-5D-5L (se afsnit 3.1.2).

Målinger blev foretaget ved baseline og efterfølgende ved besøg 6 (måned 3), besøg 9 (måned 6), besøg 15 (måned 12) og besøg 21 (måned 18). Spørgeskemaerne blev også uddelt ved besøg 27 (slutningen af behandlingsperioden) og ved efterfølgende besøg. Målinger indsamlet ved efterfølgende besøg indgår ikke i resultaterne, da der kun foreligger besvarelser fra < 25 % af patienterne.

Måling af FACT-B og FACT-ES bygger på data-cut 8. juli 2020 med en median opfølgningstid på 19 måneder.

Ansøger har ikke indsendt data over samlet antal besvarelser før og efter tilbagefald eller hvor mange besvarelser, der er blevet indsamlet på de forskellige måletidspunkter. Der findes en nylig publikation baseret på studiets ITT-population, der rapporterer resultater fra de sygdomsspecifikke livskvalitetsværktøjer i monarchE fra data-cut juli 2022 efter median opfølgningstid på 42 måneder [33]. Denne viser, at > 90 % af patienterne besvarede spørgeskemaerne under behandling og > 80 % efter endt behandling. Besvarelsesandelene var sammenlignelige i de to arme [33].

3.1.1.3 Resultater

Tabel 6 og Tabel 7 opsummerer den gennemsnitlige score i hhv. FACT-B og FACT-ES ved baseline og alle tilgængelige besøg. Data præsenteres grafisk i Figur 5. Data præsenteres illustrativt grafisk i Figur 5.

Tabel 6. Deskriptiv statistik for FACT-B, kohorte 1, data-cut juli 2020

	<u>Abemaciclib + ET</u>			<u>ET</u>			<u>Abemaciclib + ET vs. ET</u>
	n	Gennemsnit (SD)	CfB, LSM (SE)	n	Gennemsnit (SD)	CfB, LSM (SE)	LSM Change Difference (SE)
Baseline	████	████ ████	████	████	████	████	████
Besøg 6 (3 mdr.)	████	████	████	████	████	████	████



	<u>Abemaciclib + ET</u>			<u>ET</u>			Abemaciclib + ET vs. ET
	n	Gennemsnit (SD)	CfB, LSM (SE)	n	Gennemsnit (SD)	CfB, LSM (SE)	LSM Change Difference (SE)
Besøg 9 (6 mdr.)							
Besøg 15 (12 mdr.)							
Besøg 21 (18 mdr.)							
Alle post-baseline							

CfB: change from baseline; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; LSM: least-squares mean; NA: not applicable; NE: not evaluated; SD: standard deviation; SE: standard error.

Tabel 7. Deskriptiv statistik for FACT-ES, kohorte 1, data-cut juli 2020

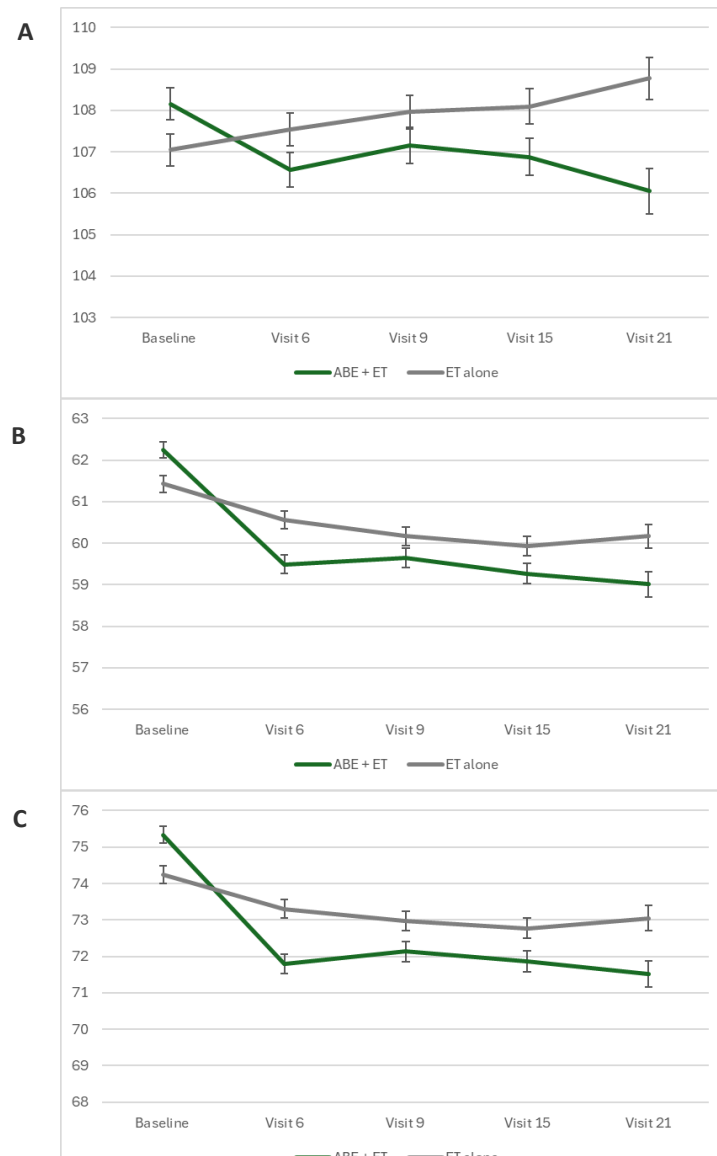
	<u>Abemaciclib + ET</u>			<u>ET</u>			Abemaciclib + ET vs. ET
	n	Gennemsnit (SD)	CfB, LSM (SE)	n	Gennemsnit (SD)	CfB, LSM (SE)	LSM Change Difference (SE)
ESS-19^a							
Baseline							
Besøg 6 (3 mdr.)							
Besøg 9 (6 mdr.)							
Besøg 15 (12 mdr.)							
Besøg 21 (18 mdr.)							
Alle post-baseline							
ESS-23^b							



	<u>Abemaciclib + ET</u>			<u>ET</u>			Abemaciclib + ET vs. ET
	n	Gennemsnit (SD)	CfB, LSM (SE)	n	Gennemsnit (SD)	CfB, LSM (SE)	LSM Change Difference (SE)
Baseline	■	■	■	■	■	■	■
Besøg 6 (3 mdr.)	■	■	■	■	■	■	■
Besøg 9 (6 mdr.)	■	■	■	■	■	■	■
Besøg 15 (12 mdr.)	■	■	■	■	■	■	■
Besøg 21 (18 mdr.)	■	■	■	■	■	■	■
Alle post- baseline	■	■	■	■	■	■	■

a19-item Endocrine Symptom Subscale; b23-item Endocrine Symptom Subscale, baseret på same spørgsmål som ESS-19 samt følgende 4 spørgsmål fra det fysiske velvære domæne I FACT-B: i) item GP1 "I have lack of energy", ii) item GP2, "I have nausea", iii) item GP4, "I have pain", and iv) item GP5, "I am bothered by side effects of treatment".

CfB: *change from baseline*; FACT-ES: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Endocrine Subscale*; LSM: *least-squares mean*; NA: *not applicable*; NE: *not evaluated*; SD: *standard deviation*; SE: *standard error*.



Figur 5. Gennemsnitlig ændring fra baseline i A) FACT-B, B) FACT-ES-ESS19 og C) FACT-ES-ESS23, data-cut juli 2020

3.1.2 EQ-5D-5L

3.1.2.1 Instrument og studiedesign

EQ-5D-5L er et standardiseret og generisk instrument, der anvendes til at måle helbredsrelateret livskvalitet [34]. EQ-5D-5L er Medicinrådets foretrukne instrument til at beskrive helbredsrelateret livskvalitet. Ved indsamling af EQ-5D-5L besvarelser indsamles desuden besvarelser på skalaen EQ VAS. I afsnit 13.1 findes der en detaljeret beskrivelse af EQ-5D instrumentet. Udvikling i patienternes besvarelser ang. deres helbredsrelateret livskvalitet præsenteres både ved brug af EQ VAS og EQ-5D-indekset, hvor EQ VAS alene beskriver patienternes oplevede livskvalitet, mens EQ-5D-5L-indekset



er vægtet med den generelle befolknings præferencer for patienternes afrapporterede helbredsrelateret livskvalitet.

Spørgeskemaerne blev administreret på samme vis som for FACT-B og FACT-ES, se afsnit 3.1.1.1.

3.1.2.2 Dataindsamling

Målingerne foregik på samme tidspunkter som for FACT-B og FACT-ES, se afsnit 3.1.1.2.

Måling af EQ-VAS bygger på data-cut 8. juli 2020 efter median opfølgningstid på 19 måneder, mens EQ-5D-5L-index score bygger på data-cut 1. april 2021 efter median opfølgningstid på 27,7 måneder. Ansøger har ikke indsendt data over samlet antal besvarelser før og efter tilbagefald, men har indsendt overblik over hvor mange besvarelser, der er blevet indsamlet på de forskellige måletidspunkter. Tabel 8 og

Tabel 9 præsenterer antal og andelen af besvarelser i hhv. abemaciclib + ET- og ET-armen. Det ses, at besvarelsesandelene er sammenlignelige på tværs af abemaciclib + ET og ET alene. Besvarelsesandelene lå over 90 % i abemaciclib + ET-armen under den 2-års behandlingsperiode med abemaciclib, hvilket er sammenligneligt med ET-armen. Der er et større frafald i begge arme efter endt behandling (ved opfølgning), hvilket ansøger ikke har begrundet.

Tabel 8. Overblik over EQ-5D besvarelser i abemaciclib + ET-armen ved data-cut april 2021

Tidspunkt x	Antal patienter ved randomisering	Antal patienter med manglende besvarelser (% af patienter ved randomisering)	Antal patienter, der forventes at besvare på tidspunkt x (<i>numbers at risk</i>)	Besvarelser på tidspunkt x ud af forventet antal besvarelser på tidspunkt x
	N	N (%)	N	N (%)
Baseline	■	■	■	■
Besøg 6	■	■	■	■
Besøg 9	■	■	■	■
Besøg 15	■	■	■	■
Besøg 21	■	■	■	■
Besøg 27	■	■	■	■
Opfølgning	■	■	■	■
Yderligere opfølgning 1	■	■	■	■
Yderligere opfølgning 2	■	■	■	■



Tabel 9. Overblik over EQ-5D besvarelser i ET-armen ved data-cut april 2021

Tidspunkt x	Antall patienter ved randomisering N	Antal patienter med manglende besvarelser (% af patienter der forventes at svare på tidspunkt x) N (%)	Antal patienter, der forventes at besvare på tidspunkt x (<i>numbers at risk</i>) N	Besvarelser på tidspunkt x ud af forventet antal besvarelser på tidspunkt x N (%)
Baseline				
Besøg 6				
Besøg 9				
Besøg 15				
Besøg 21				
Besøg 27				
Opfølgning				
Yderligere opfølgning 1				
Yderligere opfølgning 2				

3.1.2.3 Resultater

Tabel 10 og Tabel 11 opsummerer den gennemsnitlige score i hhv. EQ VAS og EQ-5D-5L index-score (koblet med danske præferencevægte) ved baseline og alle tilgængelige besøg. Figur 6 viser ændring over tid i EQ-5D-5L index score (med danske præferencevægte). Tilsvarende figur findes ikke for EQ-VAS.

Tabel 10. Deskriptiv statistik for EQ-VAS, kohorte 1, data-cut juli 2020

	<u>Abemaciclib + ET</u>			<u>ET</u>			Abemaciclib + ET vs. ET
	n	Gennemsnit (SD)	CfB, LSM (SE)	n	Gennemsnit (SD)	CfB, LSM (SE)	LSM Change Difference (SE)
Baseline							
Besøg 6 (3 mdr.)							
Besøg 9 (6 mdr.)							
Besøg 15 (12 mdr.)							



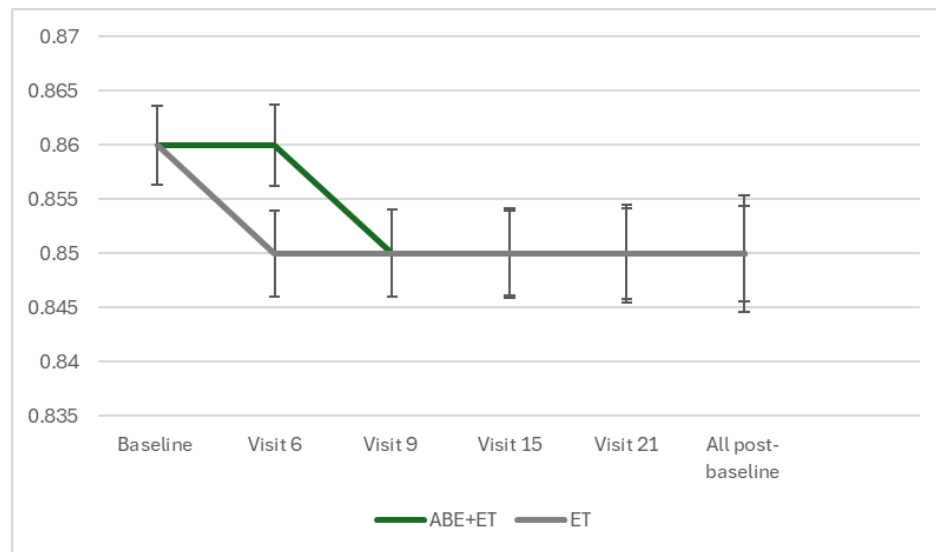
	<u>Abemaciclib + ET</u>			<u>ET</u>			Abemaciclib + ET vs. ET
	n	Gennemsnit (SD)	CfB, LSM (SE)	n	Gennemsnit (SD)	CfB, LSM (SE)	LSM Change Difference (SE)
Besøg 21 (18 mdr.)							
Alle post-baseline							

CfB: change from baseline; LSM: least-squares mean; NA: not applicable; NE: not evaluated; SD: standard deviation; SE: standard error.

Tabel 11. Deskriptiv statistik for EQ-5D-5L index-score (med danske præferencevægte), kohorte 1, data-cut april 2021

	<u>Abemaciclib + ET</u>			<u>ET</u>			Abemaciclib + ET vs. ET
	n	Gennemsnit (SD)	CfB, LSM (SE)	n	Gennemsnit (SD)	CfB, LSM (SE)	LSM forskel (SE)
Baseline							
Besøg 6 (3 mdr.)							
Besøg 9 (6 mdr.)							
Besøg 15 (12 mdr.)							
Besøg 21 (18 mdr.)							
Alle post-baseline							

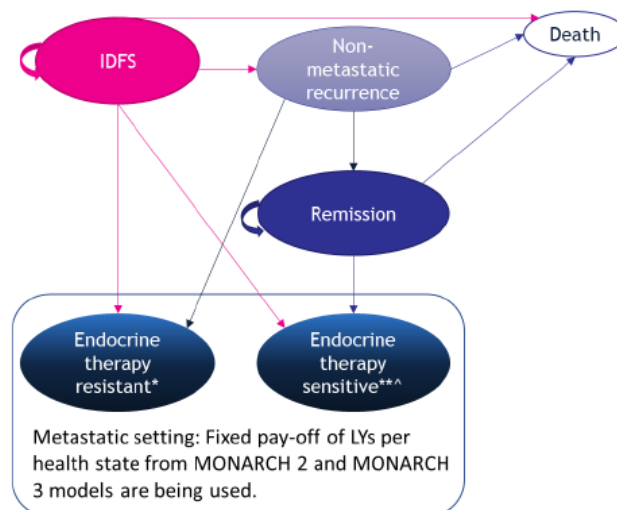
EQ-5D 5L: EuroQol 5-Dimension 5-Level; CfB: change from baseline; LSM: least-squares mean; NA: not applicable; SD: standard deviation; SE: standard error.



Figur 6. Gennemsnitlig ændring fra baseline i EQ-5D-index-score, data-cut april 2021

3.1.3 Eksterne kilder

Ansøger har anvendt EQ-5D-3L data fra eksterne kilder til at bestemme nytteværdier for de helbredsstadier, hvor der ikke foreligger data fra monarchE-studiet. Det gælder for helbredsstadierne ikke-metastatisk tilbagefald (*non-metastatic recurrence* NMR)), remission og fjernrecidiv (*metastatic setting*). Et overblik over strukturen i ansøgers sundhedsøkonomiske model kan ses nedenfor.



Figur 7. Overblik over strukturen i ansøgers sundhedsøkonomiske model, som består af de 6 helbredsstadier: *Invasive disease-free survival* (IDF), NRM, remission, fjernrecidiv (ET-resistant), fjernrecidiv (ET-sensitiv) og død. Se afsnit 4.2 for yderligere information ang. ansøgers modelstruktur.

Ansøger har ikke udført en systematisk litteratursøgning for at identificere de eksterne kilder og ikke indsendt information vedrørende studiedesign og dataindsamling, herunder information ang. måletidspunkter og besvarelsesandele. Ansøger har heller



ikke indsendt opgørelser af udviklingen i EQ-VAS og/eller EQ-5D-indexet på tværs af måletidspunkterne.

De eksterne kilder stammer fra hhv. Lidgren et al. [35], NOMA's vurdering af adjuverende abemaciclib [36] og *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) vurderinger af abemaciclib i kombination med AI (TA563) til metastatisk ER+/HER2-neg brystkræft [37]. Nedenfor beskrives de eksterne kilde kort, mens beregning og resultater for de anvendte nytteværdierne gennemgås i afsnit 3.2.

- *De første tre måneder af stadiet for ikke-metastatisk tilbagefald (NMR):*
Her anvendes EQ-5D data fra Lidgren et al. [35], som er baseret på EQ-5D-3L data fra Sverige, hvor der blevet indsamlet data fra 361 brystkræftpatienter i forskellige sygdomsstadier.
- *Fjernrecidivstadiet for de ET-resistente på 1. linjebehandling:*
Her anvendes EQ-5D data fra NOMAs vurdering af adjuverende abemaciclib [36], som er estimeret på baggrund af data fra monarch 2-studiet. Monarch 2-studiet undersøgte effekt og sikkerhed af abemaciclib i kombination med fulvestrant hos ER+/HER2-neg patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft, der progredierede under eller < 12 mdr. efter endt (neo)adjuverende ET.
- *Fjernrecidivstadiet for de ET-sensitive på 1. linjebehandling:*
Her anvendes EQ-5D data fra NOMAs vurdering af adjuverende abemaciclib [36], som er estimeret på baggrund af data fra monarch 3-studiet. Monarch 3-studiet undersøgte effekt og sikkerhed af abemaciclib i kombination med AI hos ER+/HER2-neg patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft, der progredierede > 12 mdr. efter endt adjuverende ET.
- *Fjernrecidivstadiet for de ET-sensitive på 2. linjebehandling:*
Her anvendes EQ-5D data fra NICEs vurdering af abemaciclib i kombination med AI [37], estimeret på baggrund af data fra monarch 3-studiet.
- *Fjernrecidivstadiet for både de ET-resistente på 2. linjebehandling og de ET-sensitive på 3. linjebehandling:*
Her anvendes EQ-5D data fra NOMAs vurdering af adjuverende abemaciclib [36], som er estimeret på baggrund af data fra NICE's vurdering af fulvestrant (TA239) til behandling af lokalavanceret eller metastatisk brystkræft, samt data fra Lloyd et al., der har undersøgt samfundets præferencer i Storbritannien for forskellige stadier af metastatisk brystkræft og seks almindelige toksiciteter.

3.1.4 Medicinrådets vurdering af instrumenter for helbredsrelateret livskvalitet

Alle HRQoL-data fra monarchE-studiet viste, at behandling med abemaciclib + ET hverken er forbundet med forbedring eller forværring i patienternes selvrapporterede livskvalitet sammenlignet med ET alene. Studiet var dog ublindet, hvilket kan have introduceret bias og påvirket livskvalitetsdata, da patienterne havde kendskab til hvilken behandling de modtog. Derudover ses der et frafald af patienter over tid (på baggrund af EQ-5D-5L besvarelserne) og der foreligger færre besvarelser efter endt behandling, se Tabel 8 og



Tabel 9. Frafaldet gælder dog for begge arme, hvorfor det vurderes at være af mindre betydning. Ansøger har ikke beskrevet, hvad der karakteriserer de patienter, der falder fra over tid eller hvad årsagerne til frafald var.

Ansøger har ikke indsendt et overblik over besvarelsesandele for de sygdomsspecifikke instrumenter, men der findes en nyere publikation fra monarchE efter median opfølgningstid på 42 måneder, dvs. fra et senere data-cut end de indsendte FACT-ES- og FACT-B-data, der beskriver HRQoL fra de sygdomsspecifikke instrumenter [33]. Data beskriver, at under behandling (for begge arme) ligger der besvarelser fra > 90 % af patienterne og for > 80 % efter endt behandling [33]. Resultaterne for de sygdomsspecifikke instrumenter fra dette data-cut er sammenlignelige med de data, som indgår i Medicinrådets vurdering. Data fra EQ-5D (hverken besvarelsesandele eller resultater) er ikke rapporteret i den nyere publikation.

I EMAs EPAR [19] påpeges det, at timingen af besvarelseserne ikke gav mulighed for at fange en eventuel påvirkning på patienternes livskvalitet som følge af bivirkninger, da livskvaliteten ikke blev målt i de første tre måneder af behandlingen. Dette introducerer en usikkerhed i vurderingen af livskvalitetsdata, da det netop er i denne indledende periode de fleste bivirkninger opstår, og hvor patienter vil blive dosisjusteret eller helt stopper i behandling pga. bivirkninger. Den nyere publikation fra monarchE [33] viser, at flere patienter under behandling med abemaciclib svarede, at de var generet af bivirkninger ved behandlingen sammenlignet med baseline (53 % af patienterne ved baseline vs. 67 % af patienterne ved måned 3) og at andelen først faldt tilbage til niveauet ved baseline efter endt behandling. I ET-armen sås der ikke ændring i andel patienter, der var plaget af bivirkninger over tid [33].

Medicinrådet har ikke kunne vurdere validiteten af de anvendte eksterne kilder, idet ansøger ikke har indsendt alle relevante informationer. Medicinrådet vurderer dog, at de eksterne kilder virker relevante, da de baserer sig på brystkræftstudier (både overordnet på tværs af forskellige brystkræfttyper i Lidgren et al. [35] samt for ER+/HER2-neg brystkræft [36,37]) og på de behandlinger, der gives ved metastatisk sygdom i dansk klinisk praksis (på baggrund af monarch 2 og 3 studierne).

3.2 Nytteværdier

3.2.1 Datagrundlag anvendt til bestemmelse af nytteværdier

Den sundhedsøkonomiske model anvender nytteværdier fra forskellige kilder til de forskellige helbredsstadier, se Tabel 12.

Til beregning af nytteværdier i det sygdomsfrie stadie (IDF), de sidste 9 måneder i stadiet for ikke-metastatisk tilbagefald (NMR) samt ved remission anvendes besvarelser fra det generiske instrument EQ-5D-5L indsamlet i monarchE-studiet, se 3.1.2. Besvarelseserne er konverteret til nytteværdier med danske præferencevægte.

Til at bestemme nytteværdierne i hhv. de første 3 måneder af NMR-stadiet, samt ved fjernrecidiv anvender ansøger eksterne kilder, se afsnit 3.1.3 og 3.1.4 for vurdering af



validiteten af de eksterne kilder. Nyttelværdierne fra de eksterne kilder er alle baseret (fraset den der anvendes i de første 3 måneder af NMR-stadiet) på EQ-5D-5L-besvarelser, som er konverteret til EQ-5D-3L med engelske præferencevægte, se afsnit 3.2.2 vedr. mapping.

Alle nyttelværdier er aldersjusteret i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning, således, at nyttelværdierne er aftagende med alderen som følge af den øgede sygelighed og funktionsnedsættelse, der generelt kan være forbundet med en stigende alder.

Tabel 12. Datagrundlag anvendt til bestemmelses af nyttelværdierne

Instrument	Helbredsstadie	Præferencevægte	Kort beskrivelse
EQ-5D-5L	IDF	DK vægte	Fra monarchE, dvs. samme studie, der informerer klinisk effekt og sikkerhed
	NMR (de sidste 9 måneder i dette stadiet)		
	Remission		
EQ-5D-3L	NMR (de første 3 måneder af dette stadiet)	UK vægte	Eksterne kilder - Lidgren et al. [35]
EQ-5D-5L mappet til 3L	Fjernrecidiv (ET-resistent)	UK vægte	Eksterne kilder - NOMA's vurdering af adjuverende abemaciclib [36] og NICE's vurdering af abemaciclib + AI til metastatisk ER+/HER2-neg brystkræft [37]
	Fjernrecidiv (ET-sensitiv)		
			Mapping fra EQ-5D-5L til EQ-5D-3L

ET = Endokrin terapi; IDF = *Invasive disease-free*; NMR = Ikke metastatisk tilbagefaldsstadie,

Mapping

Som beskrevet tidligere har ansøger anvendt eksterne kilder til at estimere nyttelværdierne i stadierne efter tilbagefald. De eksterne kilder anvender EQ-5D-3L nyttelværdier med UK præferencevægte [38]. I fjernrecidiv stadiet er disse fremskaffet vha. direkte mapping, hvor der er mappet fra nyttelværdier estimeret med EQ-5D-5L til EQ-5D-3L ved brug af Van Hout algoritmen [39]. Ansøger oplyser, at denne tilgang er valgt, da det ikke har været muligt at udføre indirekte mapping af besvarelserne på baggrund af det tilgængelige datagrundlag, og der findes ikke en algoritme for direkte mapping fra EQ-5D-5L med UK præferencevægte til EQ-5D-5L med danske præferencevægte.



3.2.2 Beregning af nytteværdier på baggrund af data fra monarchE-studiet

Ansøger vurderer ikke, at der er en statistisk signifikant forskel i nytteværdierne mellem behandlingsarmene, og anvender derfor stadiespecifikke nytteværdier, som er uafhængige af, hvilken behandling patienterne har modtaget.

Ansøger antager, at manglende data i monarchE-studiet er *missing-at-random* (MAR) og anvender en *mixed model for repeated measurements (MMRM)*, hvor der tages højde for, at hver patient kan besvare spørgeskemaet flere gange.

Ansøger har i analysen ikke inkluderet fald i den helbredsrelaterede livskvalitet som følge af uønskede hændelser.

3.2.3 Resultater for nytteværdier

Tabel 13. Estimerede nytteværdier fra monarchE samt anvendte nytteværdier fra eksterne kilder

Helbredsstadie	Nytteværdi [95 % CI]	Instrument	Præferencevægte	Kilde
IDFS-, NRM*- og REM-stadiet	■ [NA]	EQ-5D-5L	DK vægte	MonarchE
NMR [^]	0,696 [0,634; 0,747]	EQ-5D-3L	UK vægte	Lidgren et al. [35]
NMR [#] som anvendes i analysen	■ [NA]	Kombination af EQ-5D-5L og 3L	DK og UK vægte	-
Fjernrecidiv (ET-resistant)				
1. linjebehandling	0,747 [NA]	Konverteret fra EQ-5D-5L til EQ-5D-3L	UK vægte	NOMA's vurdering [36]
2. linjebehandling	0,505 [NA]	Konverteret fra EQ-5D-5L til EQ-5D-3L	UK vægte	NOMA's vurdering [36]
Fjernrecidiv (ET-Sensitive)				
1. linjebehandling	0,724 [NA]	Konverteret fra EQ-5D-5L til EQ-5D-3L	UK vægte	NOMA vurdering [36]
2. linjebehandling	0,690 [NA]	Konverteret fra EQ-5D-5L til EQ-5D-3L	UK vægte	NICE's vurdering [37]



Helbredsstadie	Nytteværdi [95 % CI]	Instrument	Præferencevægte	Kilde
3. linjebehandling	0,505 [NA]	Konverteret fra EQ-5D-5L til EQ- 5D-3L	UK vægte	NOMA's vurdering [36]

*De sidste 9 måneder i dette stadie; ^ De første 3 måneder af dette stadie; # Vægtet gennemsnit af 0,696 i de første 3 af NMR-stadiet og de efterfølgende 9 måneder i helbredstilstanden; NMR = Ikke metastatisk tilbagefaldsstadie; REM = Remission

Medicinerådets vurdering af nytteværdierne

Medicinerådet vurderer, at datagrundlaget for og tilgangen til beregning af nytteværdierne i IDFS-, de sidste 9 måneder af NRM- og REM-stadierne (på baggrund af monarchE) er fyldestgørende, men bemærker, at nytteværdierne er relativt høje ift. den generelle danske befolkning, som har en gennemsnitlig nytteværdi på 0,9 [17]. Dette vurderes dog at være klinisk plausibelt, da patienterne i disse stadier er i udgangspunktet sygdomsfri. Medicinerådet anvender derfor ansøgers estimerede nytteværdier for disse stadier. Som beskrevet i afsnit 3.1.4, er der dog en risiko for at den helbredsrelaterede livskvalitet i de første 3 måneder i abemaciclib + ET -armen kan være lavere som følge af bivirkninger. For at belyse hvor robuste resultaterne er i forhold til dette, udfører Medicinerådet to følsomhedsanalyser, hvori det antages, at nytteværdien i abemaciclib + ET- armen falder med 10 % () i hhv. de første 3 måneder og de første 1,6 år af modellens tidshorisont, svarende til den gennemsnitlige behandlingsvarighed for abemaciclib.

For stadierne, hvor nytteværdierne er informeret af eksterne kilder, bemærker Medicinerådet, at datagrundlaget for og tilgangen til beregning af nytteværdierne, herunder anvendelsen af EQ-5D-3L data med UK præferencevægte, ikke er i overensstemmelse med det foretrukne præferencebaserede instrument angivet i Medicinerådets metodevejledning. Der er herudover anvendt data fra forskellige studier med et ukendt antal besvarelser, hvilket gør, at nytteværdierne i disse stadier er usikre. Overordnet set vurderer Medicinerådet dog, at niveauet for nytteværdierne i disse stadier er klinisk plausible og i overensstemmelse med niveauer, som er anvendt i tidligere vurderinger indenfor lignende sygdomsområder. For at undersøge hvor robust resultatet er overfor ændringer i nytteværdierne baseret på de eksterne kilder, udfører Medicinerådet en følsomhedsanalyse, hvori nytteværdierne ved 1. linjebehandling ifm. fjernrecidiv sænkes med 10 %, da de kun er disse nytteværdier, som anvendes i Medicinerådets hovedanalyse, se afsnit 4.2.1.6. Der udføres ikke en følsomhedsanalyse hvori nytteværdien hæves med 10 %, da det ikke vurderes at være klinisk plausibelt, at nytteværdierne ved fjernrecidiv vil ligge omkring samme niveau som IDF-nyttværdien.

Resultatet af følsomhedsanalyserne fremgår af Tabel 32.



4. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse er en *cost-utility*-analyse, der estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved adjuverende behandling med abemaciclib + ET sammenlignet med ET alene.

Analysen er baseret på data fra monarchE-studiet [17,18], samt eksterne datakilder. Transitioner mellem helbredsstadier er beskrevet i Tabel 14, mens de anvendte nytteværdier er beskrevet i afsnit 3.2.

4.1 Analyseperspektiv

Den sundhedsøkonomiske analyse er udført med et begrænset samfundsperspektiv, hvor omkostninger og effekter er diskonteret med en årlig rate på 3,5 % efter det første år.

Ansøger antager at patienterne i gennemsnit er 52,2 år, når de opstarter behandlingen, hvilket svarer til den gennemsnitlige alder ved studiestart i monarchE-studiet og anvender en tidshorisont på 49 år.

Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv

Som beskrevet i afsnit 2.2.1 vurderer Medicinrådet, at patienterne i dansk klinisk praksis i gennemsnit er omkring 60 år ved behandlingsstart. Medicinrådet ændrer derfor startalderen i modellen fra 52,2 år til 60 år.

Når startalderen øges, vil en eventuel korrektion for baggrunds dødelighed i de estimerede kurver indtræffe tidligere, ligesom aldersjustering af nytteværdierne vil tage udgangspunkt i en højere startalder. Effektestimater som anvendes i den sundhedsøkonomiske analyse og som er estimeret på baggrund af data fra monarchE, er fortsat baseret på studiedata, hvor patienterne i gennemsnit var 52,2 år ved studiestart. Som det fremgår af afsnit 2.2.1, forventer Medicinrådet, at den højere alder potentielt kan påvirke overførbareheden af effektdata fra monarchE-studiet til dansk klinisk praksis, og at flere patienter i dansk klinisk praksis vil skulle stoppe i behandling med adjuverende abemaciclib pga. bivirkninger end det er observeret i studiet. Denne usikkerhed vil fortsat være til stede i den sundhedsøkonomiske analyse efter ændring af startalderen, men Medicinrådet forventer, at det har lille betydning for analysens resultat.

Medicinrådet anvender en tidshorisont på 40 år, da denne tidshorisont er lang nok til, at alle væsentlige forskelle i sundhedsmæssige gevinster og omkostninger er inkluderet i analysen.

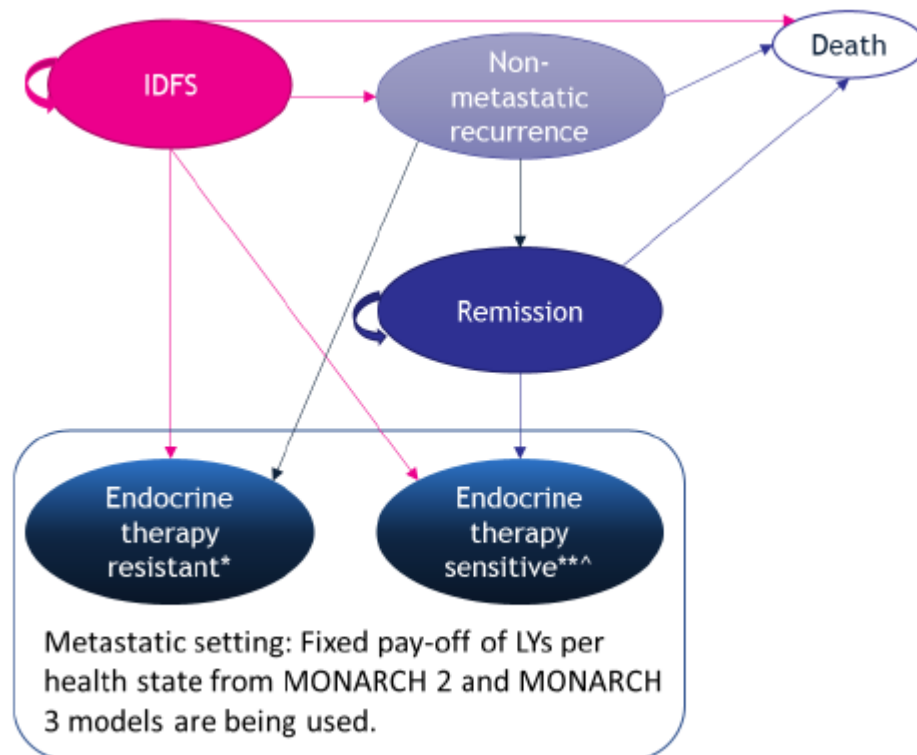
4.2 Model

Ansøger har indsendt en semi-Markov model, som anvendes til at estimere effekten og omkostningerne forbundet med adjuverende behandling med hhv. abemaciclib + ET og ET. En semi-Markov model tager, i modsætning til en traditionel Markov-model, højde



for, at sandsynligheden for at bevæge sig fra nogle af stadierne til andre kan variere over tid. Modellen har en cykluslængde på 28 dage, og ansøger benytter *half-cycle correction*.

Strukturen i den sundhedsøkonomiske model er illustreret i Figur 8.



Figur 8. Struktur i ansøgers sundhedsøkonomiske model med 6 helbredsstadier: *Invasive disease-free survival (IDFS)*, *NMR*, *remission*, *fjernrecidiv (ET-resistent)*, *fjernrecidiv (ET-sensitiv)* og *død*. *NMR*-substadiet *second primary neoplasm* (fremgår ikke af figuren) og fjernrecidiv-stadierne er modelleret som absorberende stadier.

Der indgår i alt 6 helbredsstadier i modellen. Disse er:

- ***Invasive disease-free (IDF)*** - Patienten er sygdomsfri. Alle patienter starter i IDF-stadiet, hvor de modtager behandling med enten abemaciclib + ET eller ET. I hver af modellens cyklusser kan patienterne enten forblive i IDF-stadiet eller opleve et IDF-event (ikke-metastatisk tilbagefald (NMR), fjernrecidiv (ET-resistens/ET-sensitiv) eller død).
- ***Non-metastatic recurrence*** (ikke-metastatisk tilbagefald, NMR). Stadiet opdeles i to sub-stadier:
 - Lokoregionalt/kontralateralt tilbagefald. I hver af modellens cyklusser kan patienten enten forblive i NMR-stadiet, overgå til remission, få et fjernrecidiv eller dø.
 - *Second primary neoplasm* – Patienten oplever en anden primær neoplasi. Dette stadie er et absorberende helbredsstadie, hvor patienterne hverken tilskrives leveårs-, QALY-gevinster eller omkostninger.



- **Remission** - Patienten har indenfor de første 12 måneder efter et lokoregionalt/kontralateralt tilbagefald ikke oplevet et nyt tilbagefald og patienten betragtes nu som at være i remission. I hver af modellens cyklusser kan patienterne enten forblive i remissionsstadiet, opleve et fjernrecidiv (ET-sensitiv) eller dø.
- **Fjernrecidiv (ET-resistent)** - Patienten oplever under den adjuverende behandling eller indenfor 12 måneder efter endt adjuverende ET-behandling et fjernrecidiv (< 6 år), eller oplever indenfor 12 måneder efter et lokoregionalt/kontralateralt tilbagefald et nyt tilbagefald. Dette stadie er modelleret som et absorberende helbredsstadie, hvori hver patient der ankommer til stadiet tilskrives en fast antaget mængde leveår, som kobles til en nytteværdi.
- **Fjernrecidiv (ET-sensitiv)** - Patienten oplever efter mere end 12 måneder efter endt adjuverende ET-behandling et fjernrecidiv (> 6 år), eller har tidligere oplevet at være i remission. Dette stadie er modelleret som et absorberende helbredsstadie, hvori hver patient der ankommer til stadiet tilskrives en fast antaget mængde leveår, som kobles til en nytteværdi.
- **Død** – Patienten er død. Dette stadie er et absorberende helbredsstadie.

Som det fremgår af Figur 8 starter alle patienter i IDF-stadiet, hvorfra der er fire mulige bevægelser for patienten. Patienternes bevægelser mellem de forskellige helbredstilstande modelleres ud fra ekstrapolerede forløbsdata eller konstante transitionssandsynligheder. Ansøger anvender parametrisk fremskrevet data fra monarchE -studiet og transitionssandsynligheder fra eksterne datakilder, se Tabel 14. Bevægelserne og det bagvedliggende datagrundlag gennemgås detaljeret i afsnit 4.2.1.

Tabel 14. Bevægelser og datagrundlaget som anvendes i den sundhedsøkonomiske model

Bevægelse	Datakilder
IDF → NMR IDF → Fjernrecidiv IDF → død	Sandsynligheden for at patienten oplever en IDFS-hændelse i modellen modelleres vha. ekstrapoleret IDFS-data fra monarchE-studiet [18]. Sandsynligheden for, at en hændelse er hhv. et NMR eller et fjernrecidiv er baseret på en fast fordeling, som er estimeret på baggrund af data fra monarchE-studiet [18]. Transitionssandsynligheden for død estimeres på baggrund af ekstrapoleret OS-data for patienter uden fjernrecidiv fra monarchE-studiet [18] og er evt. korrigeret for baggrunds dødelighed.
NMR → Remission NMR → Fjernrecidiv (ET-resistent) NMR → Død	Stadiet lokoregionalt/kontralateralt tilbagefald er modelleret som et tunnelstadie, hvori patienten modtager behandling og forbliver i 12 måneder inden de bevæger sig til remissionsstadiet, medmindre de forinden har oplevet et fjernrecidiv eller dør. Transitionssandsynligheden for at patienten bevæger sig til fjernrecidiv-stadiet (ET-resistent) er estimeret på baggrund af data fra monarchE-studiet [18]. Transitionssandsynligheden for at patienten dør antages at være den samme som i IDF-stadiet.



Bevægelse	Datakilder
Remission → Fjernrecidiv (ET-sensitiv) Remission → Død	Transitionssandsynligheden for at patienten bevæger sig til fjernrecidiv stadiet (ET-sensitive) er estimeret på baggrund af NICES vurdering af trastuzumab, som har anvendt data fra Hamilton et al.-studiet [40,41]. Transitionssandsynligheden for at patienten dør antages at være den samme som i IDF-stadiet.
Fjernrecidiv (ET-resistente og ET-sensitive)	Stadierne for fjernrecidiv er absorberende stadier. Til at modellere sundhedsgevinster anvendes en fast antaget mængde leveår, som kobles til en nytteværdi og tilskrives de patienter, som oplever et fjernrecidiv. Den fast antagede mængde leveår er estimeret på baggrund af to sundhedsøkonomiske analyser, som er baseret på hhv. monarch2 (ET-resistente)- og monarch3 (ET-sensitive)-studierne. Disse analyser har ikke været tilgængelige for Medicinrådet. De gennemsnitlige omkostninger ifm. et fjernrecidiv beregnes i modellen og modelleres over en periode, som svarer til den faste mængde leveår, som tilskrives de patienter, der ankommer til helbredsstadiet.

Medicinrådets vurdering af model

Medicinrådet anvender ansøgers modelstruktur, men bemærker følgende væsentlige usikkerheder, som kan påvirke validiteten af analysen:

- I modellen er helbredsstadierne fjernrecidiv, for både ET-resistente og ET-sensitive patienter, modelleret som to absorberende stadier, hvori patienterne bliver i hele modellens tidshorisont. Der tilskrives dog kun leveårs-, QALY-gevinster og omkostninger i en periode, som svarer til den faste mængde leveår, som antages ifm. patienten ankommer til stadiet. Dette betyder, at patienterne efter en periode i modellen fortsat er i stadiet, men faktisk skal opfattes som døde. Denne tilgang gør, at det i modellen ikke er muligt at generere OS-kurver eller Markov-traces, som præsenterer fordelingen af patienterne i de forskellige helbredsstadier over tid. Dette medfører, at Medicinrådet ikke har mulighed for at sammenligne den modellerede overlevelse med den kliniske dokumentation fra monarchE-studiet.
- For at modellere overlevelse efter fjernrecidiv i modellen tilskriver ansøger en fast mængde leveår ifm. hver behandlingslinje i dette stadiet. Den faste mængde leveår er antaget på baggrund af to tidligere sundhedsøkonomiske analyser, som ikke har været en del af det materiale, der har været tilgængelig for Medicinrådet. Det har derfor ikke været muligt at validere disse antagelser.
- Som fremgår af ovenstående anvendes OS-data fra monarchE-studiet ikke direkte i modellen. I stedet modelleres den samlede overlevelse indirekte på baggrund af alle bevægelser, der er i modellen. Herved antages der i modellen en sammenhæng mellem den estimerede IDFS-effekt og den estimerede OS-effekt, hvilket endnu ikke er observeret i monarchE-studiet.



Herudover bemærker Medicinrådet, at den indsendte Excel-model er unødvendigt kompliceret, hvilket har begrænset gennemsigtigheden af ansøgers analyse og gjort vurderingen af modellens output meget omfattende og øget risikoen for at fejl og mangler er blevet overset.

4.2.1 Bevægelser i modellen

4.2.1.1 Modellering af IDFS-kurven

I den sundhedsøkonomiske model er det nødvendigt at ekstrapolere KM-data for IDFS (kohorte 1 – data-cut 3. juli 2023), da opfølgningen i monarchE-studiet er kortere end tidshorizonten i modellen. Det observerede IDFS-data fra monarchE fremgår af afsnit 2.3.3.

Ansøger vurderer på baggrund af det log-kumulative hazard plot og Schoenfeld residual plottet for IDFS, samt den statistiske test for proportional hazard for IDFS i Schoenfeld-residualerne (p -værdi = 0,705), at hazardfunktionerne for abemaciclib + ET og ET er proportionelle, se Figur 15 og Figur 16 i afsnit 14.1. Ansøger vælger derfor at modellere IDFS for de to arme i en samlet model.

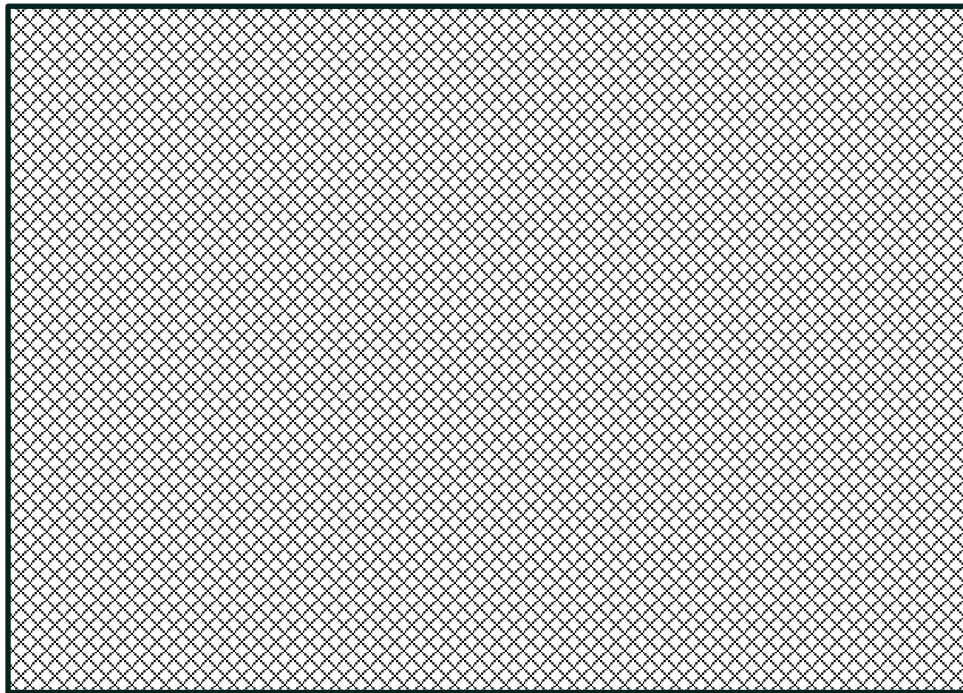
Til at ekstrapolere det observerede IDFS-data har ansøger testet 7 standard parametriske fordelinger og to *spline*-modeller (se Figur 17 og Figur 18 i afsnit 14.2) og vælger på baggrund af statistisk og visuelt fit at anvende den [REDACTED] fordeling, se Figur 19 i afsnit 14.3.

For eksternt at validere de estimerede kurver, har ansøger udført en litteratursøgning. Søgningen viste ingen studier, som kan anvendes til eksternt at validere IDFS-kurven for interventionsarmen. For komparatorarmen fandt ansøger tre studier udover monarchE, som både har anvendt en sammenlignelig definition af IDFS og samtidig har undersøgt effekten af adjuverende ET-regimer hos en sammenlignelig patientpopulation. Opfølgningstiden i disse studier var alle begrænset til 3 - 4 år og kan derfor ikke anvendes til eksternt at validere IDFS-kurvernes forløb udover monarchE-studiets opfølgningsperiode. De kan dog anvendes til at validere kurvens forløb op til 4 år. Der refereres til ansøgningen for yderligere detaljer.

Aftagende behandlingseffekt (waning)

Ansøger antager, at behandlingseffekten af abemaciclib i interventionsarmen vil fortsætte efter behandlingsophør frem til år 8 (dvs. 6 år efter endt behandling). Derefter vil risikoen for at opleve en IDFS-hændelse i interventionsarmen være lineært stigende frem til år 26, hvorefter risikoen (hazard-raten) vil være lig komparatorarmen. År 26 er valgt, da IDFS-raten i komparatorarmen på dette tidspunkt svarer til baggrundsdødeligheden i den danske befolkning. Ansøgers anvendte IDFS-kurve fremgår af Figur 9.

Der er ikke antaget aftagende behandlingseffekt for ET-armen.



Figur 9. De observerede og ekstrapolerede IDFS-kurver for abemaciclib + ET og ET (samlet model - [redacted]) i ansøgers analyse. Kurverne er justeret for baggrundsdødelighed under antagelse af at patienterne gennemsnitlig er 52,2 år ved behandlingsstart samt en antagelse om aftagende behandlingseffekt (fra år 8 til år 26).

Ansøger anvender ATAC-studiet [12] som ekstern validering af antagelsen om aftagende behandlingseffekt af abemaciclib, idet der ikke er langtidsdata tilgængeligt, der specifikt undersøger dette for abemaciclib i en lignende patientpopulation. I ATAC-studiet blev 10-års effekten af behandling med anastrozol (AI) og tamoxifen undersøgt hos postmenopausale kvinder med ER+ brystkræft. Studiet viste, at behandlingseffekten af tamoxifen og anastrozol blev ved i op til 8 år, også selvom behandlingen var stoppet.

Ansøger fremhæver derudover, at en analyse af data fra ITT-populationen i monarchE-studiet viser, at behandlingseffekten af abemaciclib + ET fortsætter efter behandlingsophør med abemaciclib. Ansøger vurderer dette på baggrund af, at den relative effektforskel imellem armene for andelen af IDFS-hændelser var konstant fra år 2, hvilket er det tidspunkt, hvor de fleste patienter har ophørt behandling med abemaciclib, se Figur 20 i afsnit 14.4. Ansøger har ikke en tilsvarende analyse tilgængelig for patienter i kohorte 1.

Medicinrådets vurdering af modellering af IDFS-kurve

Den [redacted] kurve kan ikke tilpasses antagelsen om proportional hazards, da det er en *accelerated failure time* (AFT)-model, og det er derfor ikke muligt både at modellere IDFS-kurvernes forløb med en samlet model og en [redacted] fordeling. Medicinrådet bemærker herudover, at kurverne i det log-kumulative hazard plot krydser (se Figur 15 i afsnit 14.1), at der er relativt få IDFS-hændelser og at opfølgningstiden i studiet er kort ift. patienternes prognose. På denne baggrund vurderer Medicinrådet, at



det er usikkert om den relative forskel mellem IDFS-kurverne vil være konstant over hele modellens tidshorisont og vælger derfor at modellere IDFS-kurverne for hhv. abemaciclib + ET- og ET-armen med separate modeller. Medicinrådet har efterspurgt de udglattede hazards for KM-data fra monarchE-studiet og de parametriske funktioner, når der anvendes separate modeller, men har ikke få stillet disse til rådighed af ansøger.

For abemaciclib + ET-armen har alle de ekstrapolerede kurver et sammenligneligt visuelt fit til de observerede KM-data, herunder sammenlignelige 4-års og 5-års IDFS-rater på hhv. [REDACTED] i monarchE-studiet. Medicinrådet vælger, som ansøger, at anvende den [REDACTED] fordeling til at modellere IDFS-kurven for abemaciclib + ET-armen i hovedanalysen, da det er denne fordeling der har det bedste statistiske fit jf. AIC og anden bedste jf. BIC, se Figur 21 i afsnit 14.5 og Figur 10.

For ET-armen har alle de ekstrapolerede kurver et sammenligneligt visuelt fit til KM-data, herunder sammenlignelige 4-års og 5-års IDFS-rater på hhv.

[REDACTED] i monarchE-studiet. Medicinrådet vælger at anvende [REDACTED] til at modellere IDFS-kurven for ET-armen, da det med denne fordeling, er muligt at generere den hovedanalyse, som af Medicinrådet, er vurderet til at være den klinisk mest plausibel, se nedenfor.

Aftagende behandlingseffekt

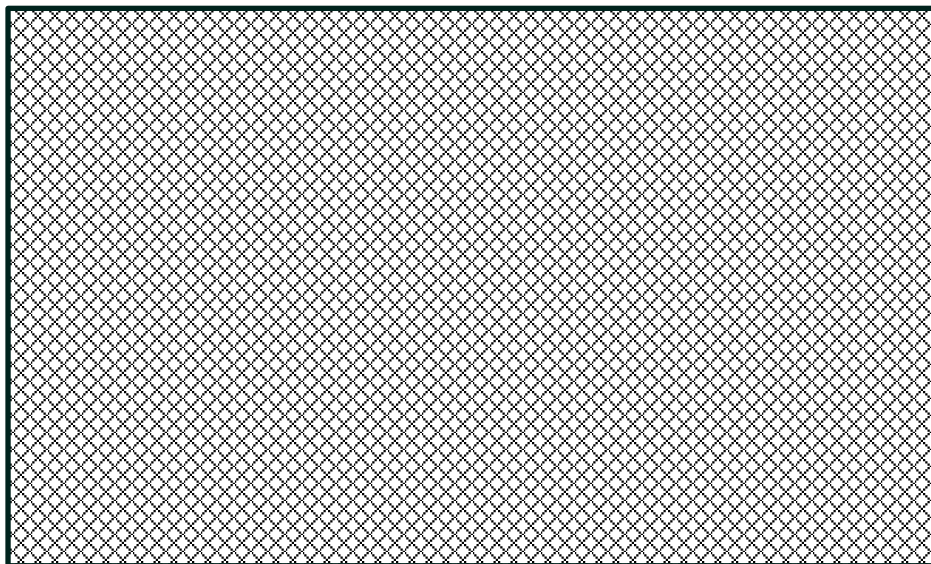
Som beskrevet i afsnit 2.3.3, vurderer Medicinrådet, at det er klinisk plausibelt, at forskellen mellem armene for IDFS vil øges yderligere med tiden og ønsker derfor at modellere forløbet for IDFS-kurverne, så den absolutte forskel over en årrække vil fortsætte med at stige. For at modellere dette, er forskellige aftagende behandlingseffekter afprøvet i modellen. Medicinrådet vurderer, at det klinisk mest plausible forløb for IDFS-kurverne opnås, hvis det antages at effekten af abemaciclib + ET fortsætter frem til år 8, hvorefter den gradvist vil falde frem til år 24, som er det tidspunkt hvor risikoen for en IDFS-hændelse i interventionsarmen er lig med baggrunds dødeligheden. IDFS-raterne i denne analyse fremgår af Tabel 15 og kurveforløbet er præsenteret i Figur 10.

Til trods for, at ovenstående vurderes klinisk mest plausibelt, er det på baggrund af de foreløbige IDFS-data fra monarchE, samt mangel på anden evidens, ikke muligt at udelukke, at effektforskellen allerede er stabiliseret, eller at den vil aftage med tiden. Medicinrådet vælger derfor at præsentere to følsomhedsanalyser, hvori dette undersøges.

I følsomhedsanalyse 1 antages det, at den absolutte forskel imellem IDFS-raterne stabiliseres over en årrække, hvorefter den vil begynde at aftage. For at modellere dette anvendes samme parametriske fordelinger som i hovedanalysen, mens der inkluderes en antagelse om, at effekten af abemaciclib + ET kun fortsætter frem til år 5, hvorefter den gradvist vil falde frem til år 12 (herefter sættes hazard-raten lig hazard-raten i ET-armen). IDFS-raterne i denne analyse fremgår af Tabel 15 og kurveforløbet er præsenteret i Figur 10.



I følsomhedsanalyse 2 antages det, at abemaciclib primært udskyder tiden til tilbagefald og ikke forhindrer dem, dvs. den absolutte forskel i IDFS-raterne vil aftage over tid. For at modellere dette anvendes samme parametriske fordelinger som i hovedanalysen, men der inkluderes en antagelse om, at effekten af abemaciclib + ET kun fortsætter til år 4, hvorefter den gradvist vil falde frem til år 6 (herefter sættes hazard-raten lig hazard-raten i ET-armen). IDFS-raterne i denne analyse fremgår af Tabel 15 og kurveforløbet er præsenteret i Figur 10.



Figur 10. De observerede og ekstrapolerede IDFS-kurver for abemaciclib + ET og ET i Medicinrådets hovedanalyse og to følsomhedsanalyser vedr. IDFS-kurvernes forløb. Kurverne er justeret for baggrundsdødelighed under antagelse af, at den gennemsnitlig alder ved behandlingsstart er 60 år, samt antagelser om aftagende behandlingseffekt.

Tabel 15. Observeret IDFS-rater fra monarchE og IDFS-rater modelleret i Medicinrådets hovedanalyse og følsomhedsanalyser

År	1 år	2 år	5 år	7 år	10 år	20 år	40 år	Samlet OS (år)
MonarchE-studiet								
Abe + ET	96,5 %	92,6 %		-	-	-	-	-
ET	95,4 %	89,4 %		-	-	-	-	-
Forskel	1,1 %	3,2 %		-	-	-	-	-
MR hovedanalysen (Abemaciclib: inkl. antagelse om aftagende behandlingseffekt fra år 8 – 24, ET:)								
Abe + ET								
ET								



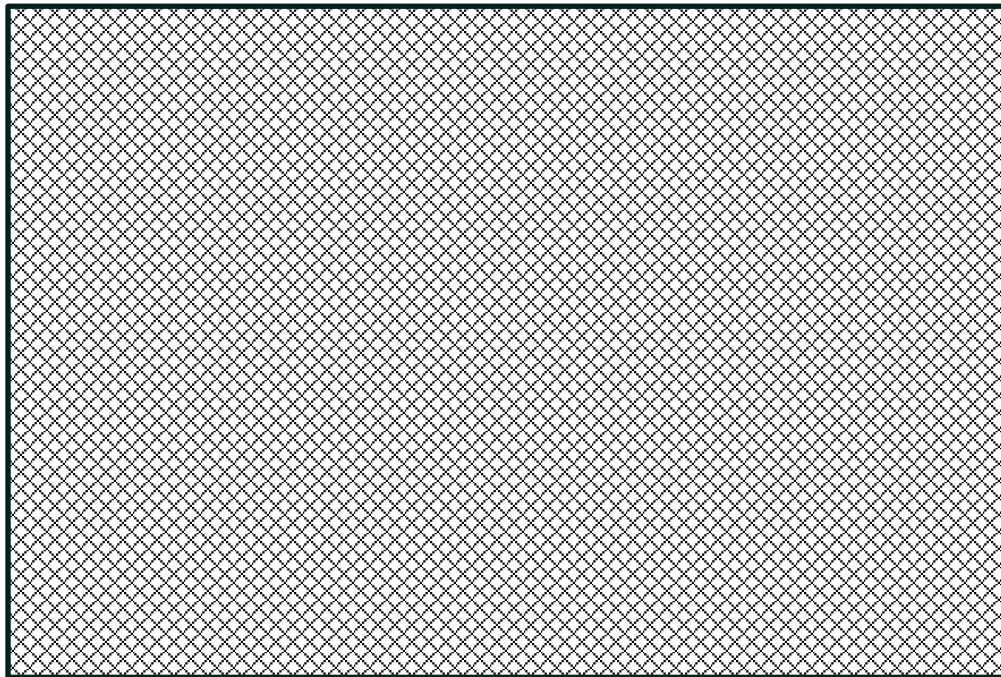
År	1 år	2 år	5 år	7 år	10 år	20 år	40 år	Samlet OS (år)
Forskel								
MR følsomhedsanalyse 1 (Abemaciclib: inkl. antagelse om aftagende behandlingseffekt fra år 5 – 12, ET:)								
Abe + ET								
ET								
Forskel								
MR følsomhedsanalyse 2 (Abemaciclib: inkl. antagelse om aftagende behandlingseffekt fra år 4 – 6, ET:)								
Abe + ET								
ET								
Forskel								

4.2.1.2 Modellering af OS-kurven for patienter uden fjernrecidiv

Ekstrapoleret OS-data for patienter uden fjernrecidiv fra monarchE-studiet (kohorte 1 – data-cut 3. juli 2023) [18] anvendes i modellen til at modellere transitionssandsynligheden for, at patienterne bevæger sig fra hhv. IDF-, NMR- og remission-stadierne til død i hver enkelt modelcyklus.

Ansøger modellerer OS-kurven for patienter uden fjernrecidiv med en samlet model. Ansøger har testet 7 standard parametriske fordelinger og to *spline*-modeller (se Figur 22 i bilag 14.6) og vælger på baggrund af statistisk og visuelt fit at anvende den XXXXXXXXXX fordeling, se Figur 11.

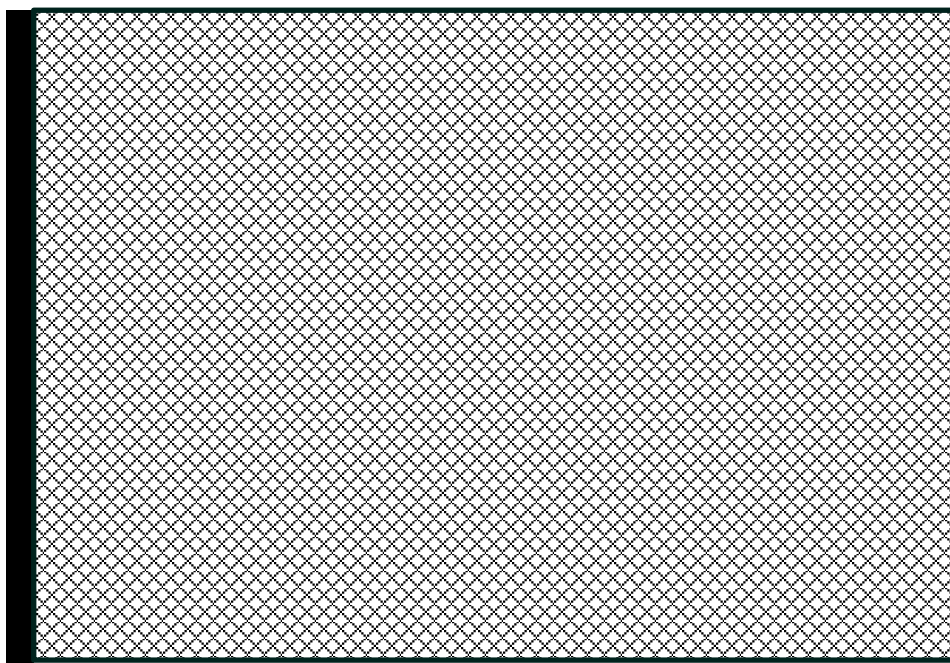
Der korrigeres for baggrunds dødeligheden, så hazardraten for død altid er højere end eller lig hazardraten for død i den aldersvarende danske befolkning. Det antages, at risikoen for at dø er den samme i de tre helbrestadier (IDFS-, NMR- og remission-stadiet).



Figur 11. De observerede og ekstrapolerede OS-kurver uden fjernrecidiv for abemaciclib + ET og ET (samlet model - [redacted]) i ansøgers analyse. Kurverne er justeret for baggrunds dødelighed og er baseret på ansøgers antagelser om aftagende behandlingseffekt og at den gennemsnitlige alder på patienterne ved behandlingsstart er 52,2 år.

Medicinrådets vurdering af modellering af OS-kurve for patienter uden fjernrecidiv

Medicinrådet bemærker, at OS-data for patienter uden fjernrecidiv i monarchE-studiet er baseret på meget få hændelser. På baggrund af test af alle de mulige parametriske funktioner vurderer Medicinrådet, at valget af parametrisk funktion har lille indflydelse på analysens resultat og vælger derfor samme tilgang som ansøger, se Figur 12.



Figur 12. De observerede og ekstrapolerede OS-kurver uden fjernrecidiv for abemaciclib + ET og ET (samlet model - [redacted]) i Medicinrådets analyse. Kurverne er justeret for baggrunds dødelighed og er baseret på Medicinrådets antagelse om aftagende behandlingseffekt (fra år 8 til 24) og at den gennemsnitlige alder på patienterne ved behandlingsstart er 60 år.

4.2.1.3 Estimering af bevægelserne fra helbredsstadiet IDF til NMR og fjernrecidiv (ET-resistent/ET-sensitiv)

I hver cyklus i modellen er risikoen for at patienten oplever et NMR eller et fjernrecidiv afhængig af den umiddelbare risiko for at opleve en IDFS-hændelse (jf. afsnit 4.2.1.1) og død (jf. afsnit 4.2.1.2), samt en fast fordeling mellem hver af IDFS-hændelserne (NMR og fjernrecidiv), som er baseret på data fra monarchE, se Tabel 16.

Tabel 16. Fast fordeling af IDFS-hændelser som ansøger antager er hhv. et NMR eller et fjernrecidiv

IDFS-hændelse	Abemaciclib + ET	ET
NMR	26,8 %	24,6 %
Fjernrecidiv	73,2 %	75,4 %

ET = Endokrin terapi; NMR = ikke-metastatisk tilbagefald

NMR-hændelserne underinddeles på baggrund af lokation i hhv. et lokoregionalt eller kontralateralt tilbagefald eller et *second primary neoplasm*. Ansøger antager en fast fordeling mellem hændelserne over hele modellens tidshorisont, se Tabel 17.

Tabel 17. Fast fordeling af NMR-hændelser som ansøger antager er hhv. et lokoregionalt tilbagefald, et kontralateralt tilbagefald eller *second primary neoplasm*

Type NMR-tilbagefald	Abemaciclib + ET	ET
----------------------	------------------	----



Lokoregionalt tilbagefald	54,8 %	55,6 %
Kontralateralt tilbagefald	11,8 %	11,1 %
<i>Second primary neoplasm</i>	33,3 %	

ET = Endokrin terapi

Tidspunktet for fjernrecidiv er afgørende for hvilket stadie patienten bevæger sig til. Hvis tilbagefaldet sker inden for de første 6 år (dvs. indenfor 1 år efter at have færdiggjort 5 års adjuverende endokrin behandling), bevæger patienten sig til helbredsstadiet fjernrecidiv-ET-resistent. Hvis tilbagefald sker senere, vil patienten bevæge sig til helbredsstadiet fjernrecidiv-ET-sensitiv.

Medicinerådets vurdering af bevægelserne fra helbredsstadiet IDFS til NMR og fjernrecidiv (ET-restisten/ET-sensitiv)

I ansøgers beregning af de faste fordelinger af patienter, der oplever hhv. et NMR eller et fjernrecidiv, tages der ikke højde for hvilken hændelse patienten oplever først. Herudover afspejler ansøgers beregning af de faste fordelinger af patienter, som oplever de forskellige typer af NMR-hændelser, ikke, at der i monarchE-studiet var forskel i andelen, som oplevede et *second primary neoplasm*. Medicinerådet har derfor beregnet de faste fordelinger og anvender disse i analysen, se Tabel 18 og Tabel 19.

Tabel 18. Andelen af IDFS-hændelser som Medicinerådet antager er hhv. et NMR eller et fjernrecidiv

IDFS-hændelse	Abemaciclib + ET (n/N)	ET (n/N)
NMR	27,4 % (95/347)	25,2 % (133/528)
Fjernrecidiv	72,6 % (252/347)	74,8 % (395/528)

n = antal der oplever denne type tilbagefald i monarchE, som deres første tilbagefald; N = Antal patienter som oplevede et tilbagefald i monarchE.

Tabel 19. Andelen af NMR som Medicinerådet antager er hhv. et lokoregionalt tilbagefald, et kontralateralt tilbagefald eller *second primary neoplasm*

Type NMR-tilbagefald	Abemaciclib + ET (n/N)	ET (n/N)
Lokoregionalt tilbagefald	53,7 % (51/95)	56,4 % (75/133)
Kontralateralt tilbagefald	11,6 % (11/95)	11,3 % (15/133)
<i>Second primary neoplasm</i>	34,7 % (33/95)	32,3 % (43/133)

n = antal der oplever denne type tilbagefald i monarchE; N = Antal som oplevede et NMR i monarchE.

Medicinerådet vurderer herudover, at det er en fordel at der er anvendt data direkte fra studiet til at estimere andelen, der oplever de forskellige typer tilbagefald, men vurderer samtidigt, at der er usikkerhed forbundet med de estimerede andele af patienter, der oplever hhv. et NMR eller et fjernrecidiv. Dette skyldes, at der fortsat er mange patienter, som ikke har oplevet et IDFS-hændelse og at man med faste andele antager, at



fordelingen vil være konstant over hele modellens tidshorisont, hvilket ikke vurderes klinisk plausibelt.

Medicinrådet vurderer at de anvendte tidspunkter for hvornår patienterne er hhv. ET-resistente eller ET-sensitive er klinisk plausible.

4.2.1.4 Estimering af bevægelserne fra helbredsstadiet NMR til remission og fjernrecidiv (ET-resistent)

Det lokoregionale/kontralaterale tilbagefaldsstadie er modelleret som et tunnelstadie, hvori patienten fortsat modtager ET-behandling og forbliver i 12 måneder inden de bevæger sig til remissionsstadiet, medmindre de forinden har oplevet et fjernrecidiv eller dør. Hvis patienterne oplever et fjernrecidiv indenfor 12 måneder efter et NMR, bevæger patienten sig til fjernrecidiv-stadiet (ET-resistent). Transitionssandsynligheden er estimeret til 0,87 % og 0,89 % per modelcyklus for hhv. abemaciclib + ET- og ET-armen på baggrund af data fra monarchE-studiet [18] og antages at være konstant over tid.

Medicinrådets vurdering af bevægelserne fra helbredsstadiet NMR til remission og fjernrecidiv (ET-resistent)

Medicinrådet anvender transitionssandsynlighederne, men vurderer, at der er stor usikkerhed forbundet med de estimerede sandsynligheder. Dette skyldes, at datagrundlaget er yderst sparsomt (hhv. 7 og 12 hændelser i monarchE-studiet). Medicinrådet har testet analysens robusthed overfor ændringer i transitionssandsynligheden og vurderer på denne baggrund, at denne usikkerhed har minimal indflydelse på resultatet af analysen. Dette skyldes, at det kun er en mindre andel af patienterne, som bevæger sig til NMR-stadiet, at der kun er en mindre forskel mellem armene og at patienterne kun er i stadiet i en relativt kort tidsperiode (maksimalt 12 måneder).

4.2.1.5 Estimering af bevægelserne fra remission til fjernrecidiv (ET-sensitiv)

Transitionssandsynligheden for, at patienten bevæger sig fra remission til fjernrecidiv-stadiet (ET-sensitiv) antages at være konstant over tid og er sat til at være 0,76 % per modelcyklus på baggrund af NICEs vurdering af trastuzumab [41]. NICE's vurdering er baseret på data fra et studie af Hamilton et al. [40].

Medicinrådets vurdering af bevægelserne fra remission til fjernrecidiv (ET-sensitiv)

Medicinrådet vurderer at der er usikkerhed forbundet med denne, da Medicinrådet har haft begrænset mulighed for at validere kilderne. Medicinrådet anvender dog transitionssandsynligheden, da bevægelsen er af lille betydning for analysens resultat.

4.2.1.6 Modellering af helbredstadierne fjernrecidiv (ET-resistent) og fjernrecidiv (ET-sensitiv)

I modellen tilskrives alle patienter, der oplever et fjernrecidiv og herved bevæger sig til helbredsstadiet, en fast antaget mængde leveår, som kobles til en nytteværdi. Denne er estimeret på baggrund af to sundhedsøkonomiske analyser, som er baseret på hhv.



monarch2 (ET-resistente) og monarch3 (ET-sensitive) studierne. De to sundhedsøkonomiske analyser har ikke været tilgængelige for Medicinrådet.

Den fast antagede mængde af leveår, som tilskrives i ansøgers analyse ifm. 1. linjebehandling ved et fjernrecidiv er 1,2 og 1,4 år for ET-resistente patienter i hhv. abemaciclib + ET-armen og ET-armen, samt 1,7 år og 2,5 år for ET-sensitive patienter i hhv. abemaciclib + ET-armen og ET-armen. Ansøger inkluderer herudover en fast mængde leveår relateret til 2. linjebehandlingerne for de ET-resistente og 2. og 3. linjebehandlingerne for de ET-sensitive patienter.

De gennemsnitlige omkostninger ifm. et fjernrecidiv beregnes i modellen og modelleres over en periode, som svarer til den faste mængde leveår, som tilskrives de patienter, der ankommer til helbredsstadiet, se afsnit 4.3.6 og 4.3.7

Medicinrådets vurdering af modellering af helbredsstadierne fjernrecidiv (ET-resistent) og fjernrecidiv (ET-sensitiv)

De primære usikkerheder ved denne tilgang er beskrevet i afsnit 4.2.

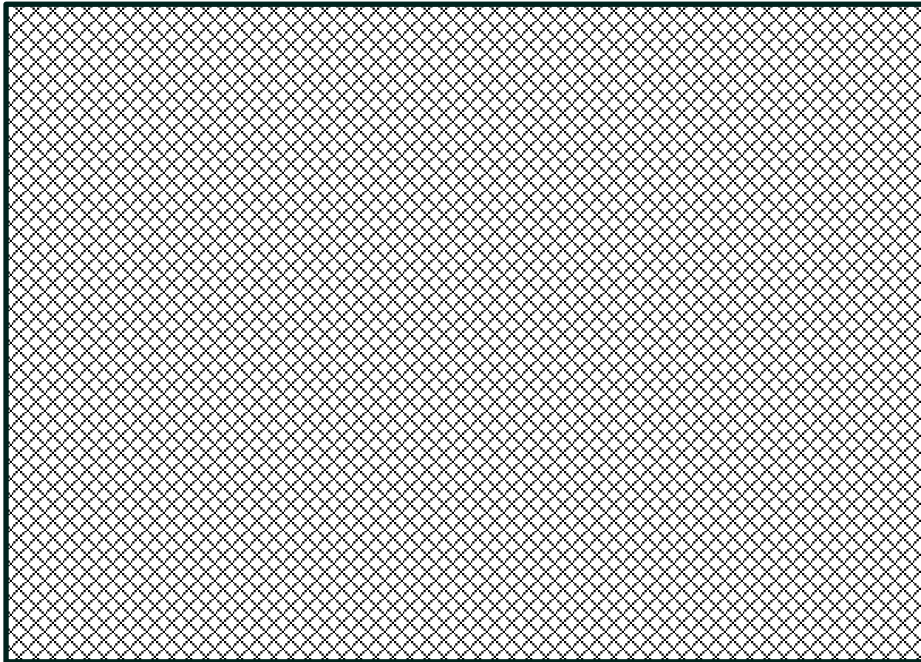
På baggrund af klinisk erfaring ændrer Medicinrådet ansøgers antagelser ang. hvilken 1. linjebehandling patienterne vil modtage i dansk klinisk praksis. Den fast antagede mængde leveår i Medicinrådets hovedanalyse ifm. 1. linjebehandling er derfor 1,6 og 2,0 år for ET-resistente patienter i hhv. abemaciclib + ET-armen og ET-armen, samt 2,3 år og 2,9 år for ET-sensitive patienter i hhv. abemaciclib + ET-armen og ET-armen. Yderligere detaljer, herunder omkostninger, som tilskrives i disse stadier og baggrund for at ekskludere alle behandlingslinjer efter 1. linjebehandlingen i Medicinrådets hovedanalyse, er præsenteret i afsnit 4.3.6.

4.2.1.7 Behandlingsvarighed

Den maksimale behandlingsvarighed for abemaciclib er 2 år, mens den gennemsnitlige behandlingsvarighed er estimeret på baggrund af KM-data for *Time to treatment discontinuation* (TTD) fra monarchE-studiet, se Figur 13.

Behandling med ET kunne fortsætte i op til 5 år i hhv. interventions- og komparatorarmen. Da der kun er indsamlet TTD-data med kortere opfølgningstid, er det nødvendigt at ekstrapolere TTD-data fra monarchE-studiet for ET i begge behandlingsarme. Da der er mange censureringer i den sidste del af TTD-data, vælger ansøger kun at anvende TTD-data frem til måned 20 i modelleringen af TTD-kurven.

Ansøger vurderer ikke, at der er proportionale hazards mellem behandlingsarmene og modellerer derfor TTD-kurverne for ET med separate modeller. Til at ekstrapolere de observerede TTD-data for ET i hhv. interventions- og komparatorarmen har ansøger testet 7 standard parametriske fordelinger og to *spline*-modeller, se Figur 23 i bilag 14.7. Ansøger vælger at anvende [redacted] til at ekstrapolere ET TTD-kurven for begge arme, se Figur 13. Ansøger begrundet sit valg med, at med godt statistisk fit og at de to arme aldrig krydser med dette valg.

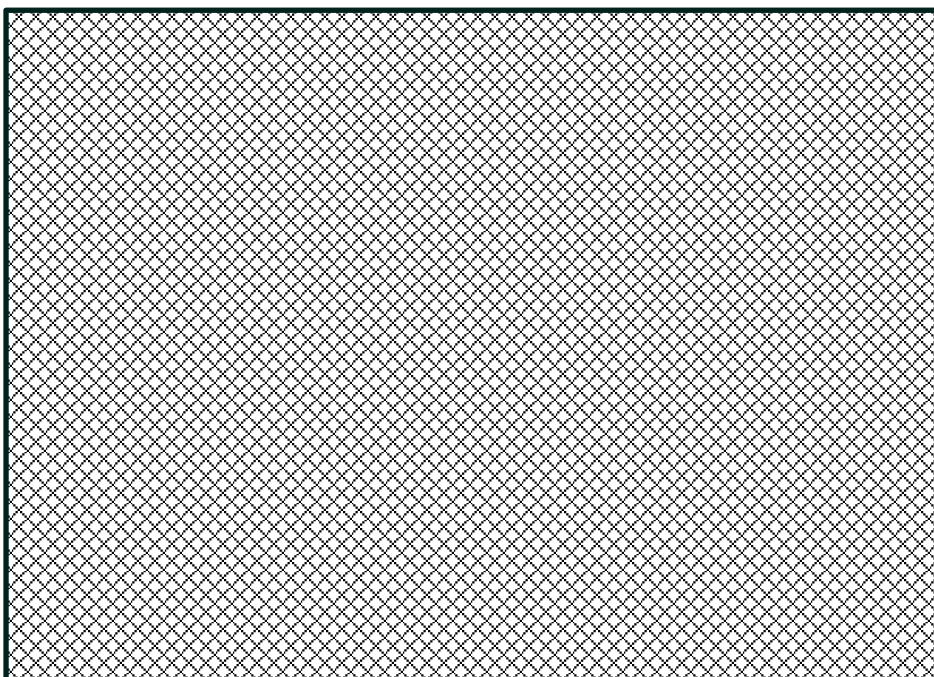


Figur 13. De observerede og ekstrapolerede TTD-kurver for abemaciclib (KM-data), ET i interventionsarmen () og ET i komparatorarmen () i ansøgers analyse.

Medicinrådets vurdering af behandlingsvarighed

Medicinrådet vælger, som ansøger, at anvende KM-kurven for abemaciclib. Herved estimeres en gennemsnitlig behandlingsvarighed på 1,6 år.

Medicinrådet vælger på baggrund af visuelt og statistisk fit at anvende en *spline on hazard*-model med 2 knuder til at modellere TTD-kurven for ET i begge arme, se Figur 14. Herved estimeres en gennemsnitlig behandlingsvarighed ET på 4,1 år og 4,0 år i hhv. interventions- og komparatorarmen. Da ET-behandlingerne gives i en begrænset periode på 5 år og behandlingen er forbundet med relativt få omkostninger, har dette minimal betydning for analysens resultat.



Figur 14. De observerede og ekstrapolerede TTD-kurver for abemaciclib (KM-data), ET i interventionsarmen (spline model med 2 knude) og ET i komparatorarmen (spline model med 2 knude) i Medicinrådets analyse.

4.2.2 Estimeret tid per helbredsstadie i Medicinrådets analyse

Som beskrevet i afsnit 4.2, er det ikke muligt at generere et retvisende Markov trace i den model, som er indsendt af ansøger. Tabel 20 præsenterer den gennemsnitlige tid patienterne befinder sig i de forskellige helbredsstadier, der estimeres i Medicinrådets hovedanalyse. Herudover estimeres den gennemsnitlige behandlingsvarighed for abemaciclib at være 1,6 år, mens den gennemsnitlige behandlingsvarighed for ET er 4,1 år og 4,0 år i hhv. interventions- og komparatorarmen.

Tabel 20. Gennemsnitlig tid patienterne estimeres til at være i de forskellige helbredsstadier i Medicinrådet hovedanalyse, år, ikke diskonteret tal

Helbredsstadie	Abemaciclib + ET	ET	Forskel
IDF	■	■	■
NMR	■	■	■
Remission	■	■	■
Fjernrecidiv (ET-resistent)	■	■	■
Fjernrecidiv (ET-sensitiv)	■	■	■
Total	■	■	■

ET= Endokrin behandling; IDF = *Invasive disease-free*; NMR = Ikke-metastatisk tilbagefald



4.3 Omkostninger

4.3.1 Lægemiddelomkostninger i IDFS- og NMR-stadiet

Ansøger har, jf. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler [45], estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekets indkøbspris (AIP).

Dosis anvendt i analysen er baseret på doseringen af abemaciclib og ET i monarchE-studiet og er præsenteret i hhv. afsnit 2.2.2 og Tabel 22. Der er i analysen inkluderet behandlingsstop, så behandling med abemaciclib og ET maksimalt vil fortsætte i hhv. 24 (2 år) og 60 måneder (5 år).

Ansøger antager, at andelen, som modtager hver af de adjuverende ET-behandlinger, er den samme i hhv. interventions- og komparatorarmen, se Tabel 21.

Tabel 21. Ansøgers antagelser ang. andelen, der modtager de forskellige adjuverende ET-behandlinger i hhv. interventions- og komparatorarmen

Tamoxifen	Letrozol	Anastrozol	Exemestan
30 %	50 %	10 %	10 %

Ansøger antager en relativ dosisintensitet (RDI) på 100 % for alle lægemidlerne og inkluderer ikke spild i analysen, da alle lægemidlerne administreres oralt.

Ansøger har inkluderet omkostninger til co-medicinering. Omkostningerne er estimeret på baggrund af co-medicineringsdata fra monarchE og er inkluderet, hvis mere end 5 % af ITT-populationen modtog behandlingen, se Tabel 35 i bilag 14.8. Ansøger antager, at patienterne vil modtage co-medicinering, så længe de modtager behandling med ET.

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger i IDFS- og NMR-stadiet

Behandling med AI og tamoxifen administreres i dansk klinisk praksis i op til hhv. 5 og 10 år, se afsnit 2.2.2. Da behandling med tamoxifen er forbundet med få omkostninger, vælger Medicinrådet at anvende ansøgers antagelse om, at al ET-behandling stoppes ved 60 måneder (5 år). Herudover inkluderes behandlingsstoppet for abemaciclib ved 2 år. Som beskrevet i afsnit 2.2.2, vurderer Medicinrådet, at en større andel af patienterne modtager letrozol i dansk klinisk praksis og ændrer derfor fordelingen til de forskellige adjuverende ET-behandlinger til 30 %, 60 %, 5 % og 5 % for hhv. tamoxifen, letrozol, anastrozol og exemestan.

Jævnfør afsnit 2.4 oplevede 43,6 % af patienterne i monarchE at blive dosisreduceret grundet uønskede hændelser. Da pris per pakning er den samme uanset dosis, har dette ingen indflydelse på resultatet. Herudover oplever 61,7 % af patienterne i abemaciclib + ET-armen at få pauseret deres behandling grundet uønskede hændelser. Ansøger har ikke redegjort for dosispausering i detaljer. Medicinrådet kan derfor ikke udelukke, at dette kan medføre, at lægemiddelomkostningerne i abemaciclib + ET armene er overestimeret.



Medicinrådet ekskluderer omkostninger til co-medicining. Dette skyldes, at behandlingerne enten kun gives over en kortere tidsperiode (eks. loperamid, som primært vil blive anvendt forbyggende i de første måneder af behandling med abemaciclib), at der kun er en mindre forskel i andelen der modtager de forskellige behandlinger imellem armene og/eller at omkostningerne til behandlingerne generelt er lave.

Medicinrådet udskifter herudover AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP). De lægemiddeloplysninger, som er anvendt i modellen, fremgår af Tabel 22.

Tabel 22. Lægemiddeloplysninger anvendt i modellen ifm. IDFS- og NMR-stadiet

Lægemiddel (administrationsvej)	Dosis	Frekvens	Lægemiddelomkostninger i SAIP*
Abemaciclib (p.o.)	150 mg	To gange dagligt	■ DKK
Tamoxifen (p.o.)	20 mg	Én gang dagligt	■ DKK
Letrozole (p.o.)	2,5 mg	Én gang dagligt	■ DKK
Anastrozole (p.o.)	1 mg	Én gang dagligt	■ DKK
Exemestane (p.o.)	25 mg	Én gang dagligt	■ DKK

*For én måneds behandling (30,44 dage); p.o. = peroral.

4.3.2 Administrationsomkostninger i IDFS- og NMR-stadiet

Ansøger har ikke inkluderet administrationsomkostninger for abemaciclib eller ET, da behandlingerne administreres oralt.

Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostningerne forbundet med administration.

4.3.3 Monitoreringsomkostninger i IDFS-, NMR- og remissionsstadiet

Ansøger inkluderer omkostninger til rutinemæssigt besøg hos onkolog og mammografi-skanning i IDFS-, NMR- og remissionsstadiet og antager, at frekvensen af de forskellige besøg er ens uanset behandlingsarm. De anvendte enhedsomkostninger er estimeret på baggrund af DRG-takster fra 2024 og fremgår af Tabel 23. I remissionsstadiet har ansøger herudover tilføjet en omkostning til konsultation hos praktiserende læge hver 3. måned på 154 DKK [46].



Tabel 23. Omkostninger til monitorering anvendt i ansøgers hovedanalyse i IDFS-, NMR- og remissions-stadiet

Aktivitet	Frekvens i IDFS-stadiet		Frekvens i NMR	Frekvens i remission	Enhedsomkostning	Kilde for enhedsomkostningerne
	År 0 til år 1,5	Fra år 1,5	Fra år 0	Fra år 0		
Besøg hos onkolog	Hver 3. måned	Hver 6. måned	Hver 6. måned	Én gang hver 1,5 år	1.625 DKK	DRG-takster 2024: 09MA98 [47]
Mammografi	Én gang hver 1,5 år	Én gang hver 1,5 år	Én gang hver 1,5 år	-	4.248 DKK	DRG-takster 2024: 30PR13 [47]

DRG = Diagnose Relaterede Grupper; IDFS = *Invasive disease-free survival*; NMR = Ikke-metastatisk tilbagefaldsstadie

Medicinrådets vurdering af monitoreringsomkostninger i IDFS-, NMR- og remissionsstadiet

Medicinrådet ændrer monitoreringsfrekvenser for de enkelte helbredsstadier, så de stemmer overens med, hvad der forventes i dansk klinisk praksis, se Tabel 24.

Tabel 24. Omkostninger til monitorering anvendt i Medicinrådets hovedanalyse i IDFS-, NMR- og remissions-stadiet

Aktivitet	Frekvens i IDF-stadiet				Frekvens i NMR og Remission	Enhedsomkostning	Kilde for enhedsomkostningerne [47]
	Abemaciclib + ET-armen			ET	Begge arme		
	År 0 - 6 mdr.	6 mdr. - 2 år	> år 2	> år 0	Fra år 0		
Besøg hos onkolog	Hver 3. måned	Hver 6. måned	-	-	-	1.625 DKK	DRG-takster 2024: 09MA98 [47]
Besøg hos sygeplejerske	Hver måned*	Hver 3. måned*	-	-	-	1.625 DKK	DRG-takster 2024: 09MA98 [47]
Mammografi	Én gang hver 2. år	Én gang hver 2. år	Én gang hver 2. år	Én gang hver 2. år	Én gang hver 2. år	729 DKK	DRG-takster 2024: 30PR14 [47]

*Antages at inkludere omkostninger til udlevering af medicin og blodprøvetagning, samt monitorering af eks. blodprøver og uønskede hændelser. DRG = Diagnose Relaterede Grupper; IDFS = *Invasive disease-free survival*; NMR = Ikke-metastatisk tilbagefaldsstadie



4.3.4 Omkostninger til håndtering af uønskede hændelser i IDF-stadiet

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med håndtering af uønskede hændelser i IDF-stadiet og anvender data fra monarchE (kohorte 1 - data-cut 3. juli 2023). Der er i analysen inkluderet omkostninger til håndtering af uønskede hændelser $\geq$ grad 3, som havde en samlet incidens på $\geq 1\%$ i mindst én af behandlingsarmene. Herudover er omkostninger til håndtering af grad I/II diarré inkluderet. De uønskede hændelser, som er inkluderet i IDF-stadiet, fremgår i afsnit 11.1. Omkostningerne til håndtering af uønskede hændelser er inkluderet, som en engangsomkostning i modellens første cyklus og er estimeret på baggrund af 2024 DRG-takster [47], se ansøgningen for yderligere detaljer.

Medicinrådets vurdering af omkostninger til håndtering af uønskede hændelser i IDF-stadiet

På baggrund af klinisk erfaring med håndtering af de forskellige uønskede hændelser i dansk klinisk praksis inkluderer Medicinrådet kun omkostninger til håndtering af diarré og neutropeni grad ≥ 3 , se Tabel 25.

Tabel 25. Omkostninger til håndtering af uønskede hændelser anvendt i Medicinrådets hovedanalyse

Uønskede hændelser	Abemaciclib + ET	ET	Enhedsomkostning (DKK)	Kilde
Diarré (grad ≥ 3)	7,80 %	0,20 %	7.818	DRG-takster 2024: 09MA08 [47]
Neutropeni	19,60 %	0,90 %	2.111	DRG-takster 2024: 16MA98 [47]

ET = Endokrin terapi

4.3.5 Efterfølgende behandling i NMR-stadiet

Ansøger har inkluderet behandlingsomkostninger forbundet med behandling af de patienter, som oplever et NMR. Der er herudover inkluderet omkostninger til sekundær operation, stråle- og kemoterapi for en andel af patienterne.

Ansøger anvender 2024 DRG-takster [47] til at estimere ressourceforbruget forbundet med behandlingerne i NMR-stadiet og estimerer et samlet ressourceforbrug på 2.543 DKK per patient og 2.781 DKK per patient i hhv. abemaciclib + ET- og ET-armen. Omkostningen tilskrives som en engangsomkostning i modellens første cyklus, se ansøgningen for yderligere informationer.

Medicinrådets vurdering af efterfølgende behandling i det NMR-stadiet

Medicinrådet anvender ansøgers antagelser vedrørende efterfølgende behandling i NMR-stadiet, men bemærker at de frekvenser og enhedsomkostninger som ansøger har anvendt i analysen, kan afvige fra dansk klinisk praksis. Dette vurderes dog at have lille betydning for resultatet af analysen, da omkostningerne tilskrives begge behandlingsarme og kun tilskrives den mindre andel af patienter, som bevæger sig til NMR-stadiet.



4.3.6 Efterfølgende 1. linjebehandlingen ved fjernrecidiv

Ansøger har inkluderet behandlingsomkostninger forbundet med 1. linjebehandling af de patienter, som oplever et fjernrecidiv og er hhv. ET-resistente eller ET-sensitive.

Behandlingsomkostningerne inkluderer lægemiddel-, administrations- og monitoreringsomkostninger, samt omkostninger til co-medicinering og håndtering af uønskede hændelser.

Ansøgers antagelser vedrørende 1. linjebehandling, behandlingsvarighed samt de fast antaget mængder leveår, som tilskrives som *one-off*, når en patient oplever et fjernrecidiv, er præsenteret i Tabel 26.

Ansøger har, jf. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler [45], estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af AIP. Ansøger antager for alle lægemidlerne en RDI på 100 % og for capecitabin, hvor dosis afhænger af patientens kropsoverfladeareal (BSA) antages det at patienternes BSA er 1,76 m².

Tabel 26. Ansøgers antagelser vedr. fordeling til de forskellige 1. linjebehandlinger i fjernrecidivstadiet, samt antagelser ang. behandlingsvarighed og de fast antaget mængder leveår som tilskrives ifm. disse behandlinger for hhv. de ET-resistente og ET-sensitive patienter

1. linje efterfølgende behandling	Adjuverende behandlingsarm		Antaget behandlings- varighed i PF	Fast antaget mængde leveår
	ABE + ET	ET		
ET-resistente patienter				
CDK4/6-hæmmer + fulvestrant	0 %	15 %	17,6 måneder*	2,39 år*
Exemestane - Everolimus	31 %	26 %	13,7 måneder	1,81 år
Fulvestrant	32 %	27 %	9,0 måneder	0,94 år
Capecitabin	7 %	6 %	12,7 måneder	1,97 år
Exemestane	30 %	26 %	8,7 måneder	0,73 år
Vægtet mængde leveår	1,2 år**	1,4 år**	-	-
ET-sensitive patienter				
CDK4/6-hæmmer + NSAI	0 %	61 %	32,0 måneder^	2,97 år^
NSAI (anastrozole + letrozole)	76 %	29 %	20,7 måneder	1,68 år
Tamoxifen	19 %	7 %	12,9 måneder	1,46 år



1. linje efterfølgende behandling	Adjuverende behandlingsarm		Antaget behandlings- varighed i PF	Fast antaget mængde leveår
	ABE + ET	ET		
Fulvestrant	5 %	2 %	23,5 måneder	2,25 år
Vægtet mængde leveår	1,7 år**	2,5 år**	-	-

*Vægtet gennemsnit hvor ansøger antager at 85 % patienter modtager abemaciclib + fulvestrant, 10 % modtager ribociclib + fulvestrant og 5 % modtager palbociclib + fulvestrant; **Tilskrives som *one-off* i modellen, når en patient oplever et fjernrecidiv ^Vægtet gennemsnit hvor ansøger antager at 85 % patienter modtager abemaciclib + NSAI, 10 % modtager ribociclib + NSAI og 5 % modtager palbociclib + NSAI; Abe = abemaciclib; ET = endokrin terapi; NSAI = Nonsteroid aromatasehæmmer; PFS = progressionsfri.

I analysen er der herudover inkluderet administrationsomkostninger for de lægemidler, som administreres subkutant eller intravenøst. Til at estimere enhedsomkostningen forbundet med én administration anvender ansøger en DRG-takst på 1.625 DKK (DRG 2024: 09MA98) [47].

De monitoreringsomkostninger, som ansøger har inkluderet frem til progression på 1. linjebehandlingerne, er præsenteret i Tabel 36 i bilag 14.9.

Der henvises til ansøgningen for yderligere detaljer ang. de øvrige antagelser relateret til co-medicinering og uønskede hændelser ifm. 1. linjebehandlingen.

Medicinerådets vurdering af efterfølgende 1. linjebehandling ved fjernrecidiv

På baggrund af klinisk erfaring ændrer Medicinerådet ansøgers antagelser ang. hvilken 1. linjebehandling patienterne vil modtage i dansk klinisk praksis, se Tabel 27 .

På baggrund af Medicinerådets behandlingsvejledning vedrørende CDK4/6-hæmmere til ER+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft [28], antager Medicinerådet, at den gennemsnitlige 1. linjebehandlingsvarighed for patienter, der er ET-resistente eller ET-sensitive er hhv. ca. 10 måneder og ca. 21 måneder.

Tabel 27. Medicinerådet antagelser vedr. fordeling til de forskellige 1. linjebehandling i fjernrecidivstadiet, samt antagelser ang. behandlingsvarighed og de fast antaget mængder leveår som tilskrives ifm. disse handlinger for hhv. de ET-resistente og ET-sensitive patienter

1. linje efterfølgende behandling	Adjuverende behandlingsarm		Antaget behandlings- varighed i PF	Fast antaget mængde leveår
	ABE + ET	ET		
ET-resistente patienter				
CDK4/6-hæmmer + fulvestrant	20 %	90 %	10,0 måneder	2,16 år*
Fulvestrant	40 %	10 %	9,0 måneder	0,94 år



1. linje efterfølgende behandling	Adjuverende behandlingsarm		Antaget behandlings- varighed i PF	Fast antaget mængde leveår
	ABE + ET	ET		
Kemoterapi**	40 %	0 %	12,7 måneder	1,97 år
Vægtet mængde leveår	1,6 år #	2,0 år #	-	-
ET-sensitive patienter				
CDK4/6-hæmmer + NSAI	50 %	90 %	21 måneder	2,16 år^
NSAI (anastrozole + letrozole)	50 %	10 %	20,7 måneder	1,68 år
Vægtet mængde leveår	2,3 år #	2,9 år #	-	-

*Vægtet gennemsnit hvor Medicinrådet antager at 10 % af patienterne modtager abemaciclib + fulvestrant og 90 % modtager ribociclib + fulvestrant; **Prisen for capecitabin anvendes i analysen som proxy for prisen på kemoterapi; # Tilskrives som *one-off* i modellen, når en patient oplever et fjernrecidiv ^Vægtet gennemsnit hvor Medicinrådet antager at 10 % af patienterne modtager abemaciclib + NSAI og 90 % modtager ribociclib + NSAI; Abe = abemaciclib; ET = endokrin terapi; PFS = progressionsfri

På baggrund af klinisk erfaring ændrer Medicinrådet ansøgers antagelser ang. hvilken monitorering patienterne vil modtage ifm. 1. linjebehandling i dansk klinisk praksis, se Tabel 28.

Tabel 28. Monitoreringsomkostninger inkluderet i Medicinrådet analyse for de patienter der oplever et fjernrecidiv frem til progression på 1. linjebehandlingen

Aktivitet	ET-resistent	ET-sensitiv	Enheds- omkostning	Kilde for enheds- omkostningen
	PF	PF		
Besøg hos onkolog	Hver 4. måned	Hver 4. måned	1.625 DKK	DRG-takster 2024: 09MA98 [47]
CT+MR-scanning	Hver 4. måned	Hver 4. måned	5.751 DKK	DRG-takster 2024: 30SP01 [47]

Medicinrådet udskifter herudover AIP med SAIP. De lægemiddelloplysninger, som er anvendt i modellen ifm. 1. linje efterfølgende behandling fremgår af Tabel 22 og Tabel 29.

Tabel 29. Lægemiddelloplysninger anvendt i modellen ifm. 1. linje efterfølgende behandling

Lægemiddel (administrationsvej)	Dosis	Frekvens	Lægemiddel- omkostninger i SAIP*
Fulvestrant (s.c.)	500 mg	Én gang per måned	■ DKK
Ribociclib (p.o.)	600 mg	Én gang daglig i 21 dag efterfulgt af en uges pause	■ DKK



Lægemiddel (administrationsvej)	Dosis	Frekvens	Lægemiddel- omkostninger i SAIP*
Capecitabin (p.o.)	1250 mg/m ²	To gang dagligt i 14 dage efterfulgt af en uges pause	■ DKK

*For én måneds behandling (30,44 dage); p.o. = peroral; s.c. = subcutan

I Medicinrådet hovedanalyse ekskluderes omkostninger til co-medicinering og håndtering af uønskede hændelser ifm. efterfølgende 1. linjebehandling. Dette har minimal betydning for analysens resultat.

Der er usikkerheder forbundet med de inkluderet 1. linjebehandlinger. Det drejer sig primært om, hvorvidt patienter som allerede har modtaget en CDK4/6 hæmmer vil blive genbehandlet, hvilken fast antaget mængde leveår, der bør anvendes for de forskellige 1. linjebehandlinger og hvad behandlingsvarigheden af CDK4/6 hæmmer vil være. For at undersøge effekten af ændringer i disse parametre, er der udført flere forskellige følsomhedsanalyser, som alle fremgår af Tabel 32.

4.3.7 Efterfølgende 2. og evt. 3. linjebehandling ved fjernrecidiv

Ansøger har udover omkostninger og faste mængder af leveår ifm. 1. linjebehandling ved fjernrecidiv inkluderet behandlingsomkostninger og gevinster forbundet med 2. linjebehandling af patienter, som betragtes som ET-resistente, og 2. og 3. linjebehandling af patienter, som betragtes som ET-sensitive.

Der henvises til ansøgningen for yderligere detaljer ang. de 2. og evt. 3. linjebehandlinger, som er inkluderet i ansøgers analyse.

Medicinrådets vurdering af efterfølgende 2. og evt. 3. linjebehandling ved fjernrecidiv
Medicinrådet ekskluderer behandlingsomkostninger og den fast antaget mængde leveår som tilskrives i analysen ifm. 2. linjebehandlingen for de ET-resistente patienter og 2. og 3. linjebehandlingerne for de ET-sensitive patienter. Dette skyldes at flere af antagelserne omkring disse efterfølgende behandlinger og gevinster er baseret på begrænset evidens, samtidig med at eksklusion af disse behandlingslinjer har lille indflydelse på resultatet af analysen, se følsomhedsanalysen i Tabel 32, hvor 2. og evt. 3. linjebehandling er inkluderet. I denne følsomhedsanalyse anvendes ansøgers antagelser ang. behandlingsomkostninger og den fast antaget mængde leveår som tilskrives i 2. og evt. 3. behandlingslinje. Disse antagelser er ikke valideret af Medicinrådet, men resultatet af følsomhedsanalysen stemmer overens med Medicinrådets kliniske forventning om, at der ikke vil være store forskelle imellem armene i de samlede omkostninger og gevinster i disse behandlingslinjer.

4.3.8 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer patientomkostninger i IDF-, NMR-stadiet og remission og antager at der vil være ét besøg på hospitalet hver 6. måned i hele modellens tidshorisont og at patienten i hver 28. dages cyklus vil bruge 15 minutter på



behandling/sygdomsmonitorering uanset behandlingsarm og uanset hvilken hvilket stadie patienten befinder sig i.

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 203 DKK pr. time og transportomkostninger på 150 DKK.

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet inkluderer patientomkostninger ifm. de aktiviteter i IDF-, NMR-stadiet og remission, som er præsenteret i Tabel 24. Medicinrådet anvender samme enhedsomkostninger som ansøger, men antager at hvert besøg tager 30 minutter plus 90 minutter til transport.

4.1 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse, disse fremgår af Tabel 30.

Tabel 30. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Patienternes startalder i modellen	52,2 år	60 år	Afsnit 4.1
Tidshorizont	49 år	40 år	Afsnit 4.1
Parametriske fordeling til modellering af IDFS	Abemaciclib + ET og ET: [REDACTED], samlet model.	Abemaciclib + ET: [REDACTED] ET: [REDACTED]	Afsnit 4.2.1.1
Aftagende behandlingseffekt	Fra år 8 til 26	Fra år 8 til 24	Afsnit 4.2.1.1
Andelen der oplever de forskellige typer af tilbagefald	Se afsnit 4.2.1.3	Se afsnit 4.2.1.3	Afsnit 4.2.1.3
Parametriske fordeling til modellering af TTD-kurven	[REDACTED]	[REDACTED]	Afsnit 4.2.1.7
Fordeling til adjuverende ET-behandling	Tamoxifen: 30 %, Letrozol: 50 %, Anastrozol 10 %, Exemestan 10 %	Tamoxifen: 30 %, Letrozol: 60 %, Anastrozol 5 %, Exemestan 5 %	Afsnit 4.3.1 og 2.2.2
Omkostninger til co-medicinering i IDF- og det NMR-stadiet	Inkluderet hvis mere end 5 % af ITT-populationen modtog	Ekskluderes	Afsnit 4.3.1



Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
	behandlingen i monarchE		
Omkostninger til monitorering i IDF-, NMR- og remissions-stadiet	Se Tabel 23	Se Tabel 24	Afsnit 4.3.3
Omkostninger til håndtering af uønskede hændelser i IDF-stadiet	Inkludere uønsket hændelser grad ≥ 3 , som havde en samlet incidens på $\geq 1\%$ i mindst én af behandlingsarmene.	Inkluderer de to uønsket hændelser diarré og neutropeni grad ≥ 3 .	Afsnit 4.3.4
Fordelingerne til de forskellige efterfølgende i 1. linje i fjernrecidivstadiet	Se Tabel 26	Se Tabel 27	Afsnit 4.3.6
Behandlingsvarighed i 1. linje i fjernrecidivstadiet	Se Tabel 26	Se Tabel 27	Afsnit 4.3.6
Monitoreringsomkostning fra patienten oplever et fjernrecidiv frem til progression på 1. linjebehandlingen	Se Tabel 36 i bilag 14.9	Se Tabel 28	Afsnit 4.3.6
Omkostninger til co-medicinering i fjernrecidivstadiet	Inkluderet	Ekskluderet	Afsnit 4.3.6
Omkostninger til håndtering af uønskede hændelser i fjernrecidivstadiet	Inkluderet	Ekskluderet	Afsnit 4.3.6
Behandlingsomkostninger og fast antaget mængde leveår relateret til efterfølgende behandling i 2. og 3. linje i fjernrecidivstadiet	Inkluderet	Ekskluderet	Afsnit 4.3.7
Patientomkostninger	Se afsnit 04.3.8	Se Medicinrådets vurdering i afsnit 0	Afsnit 0



4.2 Resultater

4.2.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet estimerer, at de inkrementelle omkostninger mellem abemaciclib + ET og ET er ca. [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 0,9 QALY (1,0 leveår). Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger ca. 320.000 DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 365.000 DKK.

Resultaterne af Medicinrådets hovedanalyser er præsenteret Tabel 31. Som det fremgår af Tabel 31, er de inkrementelle omkostninger primært drevet af lægemiddelomkostningerne til abemaciclib, mens leveårs- og QALY-gevinsten primært drives af, at patienternes gennemsnitlige tid i det sygdomsfrie stadie (IDF) forlænges ved behandling med abemaciclib + ET sammenlignet med ET.

Tabel 31. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal

	Abemaciclib + ET	ET	Forskel
Lægemiddelomkostninger indtil fjernrecidiv	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Monitoreringsomkostninger indtil fjernrecidiv	32.258	6.506	25.752
Omkostninger til håndtering af uønskede hændelser	1.024	35	989
Efterfølgende behandling ved fjernrecidiv	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Patientomkostninger	12.835	3.463	9.371
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	13,8	12,8	1,0
Totale QALY	11,4	10,6	0,9

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår

Beregnet med AIP: 314.967,2 DKK

Beregnet med SAIP: [REDACTED]

Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)

Beregnet med AIP: 367.194,6 DKK

Beregnet med SAIP: [REDACTED]



4.2.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Resultaterne af analysen er behæftet med usikkerheder, og Medicinrådet har derfor udført en række deterministiske følsomhedsanalyser. Følsomhedsanalyserne omfatter både de parametre, som Medicinrådet vurderer er mest usikre, dem som har stor indflydelse på resultatet, og/eller dem hvor det er vurderet, at der er behov for at teste analysens robusthed overfor ændringer. Resultaterne af følsomhedsanalyserne er præsenteret i Tabel 32.



Tabel 32. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalysen			0,87		
Nytteværdier	Nytteværdien i abemaciclib + ET-armen nedjusteres med 10 % i de første tre måneder af modellens tidshorisont	Det er muligt at patienternes livskvalitet bliver påvirket af uønskede hændelser ifm. behandling, men at dette ikke er opfanget i livskvalitetsdata.	0,86		
Nytteværdier	Nytteværdien i abemaciclib + ET-armen nedjusteres med 10 % i det første 1,6 år af modellens tidshorisont	Det er muligt at patienternes livskvalitet bliver påvirket af uønskede hændelser ifm. behandling, men at dette ikke er opfanget i livskvalitetsdata.	0,75		
Nytteværdier	Nytteværdierne ifm. 1 linjehandling nedjusteres med 10 %	Usikkerhed om niveauet for disse nytteværdier, da de er på 3L og koblet med engelske præferencevægte.	0,89		
Følsomhedsanalyse 1 - Aftagende behandlingseffekt	Aftagende behandlingseffekt fra år 5 til 12	Usikkerhed om den absolutte forskel i IDFS-raterne over tid	0,66		
Følsomhedsanalyse 2 - Aftagende behandlingseffekt	Aftagende behandlingseffekt fra år 4 til 6	Usikkerhed om den absolutte forskel i IDFS-raterne over tid	0,50		
2. og evt. 3. linjehandlinger ifm. fjernrecidiv	Ansøgers antagelser ang. 2. og evt. 3. linjehandlingerne ifm. fjernrecidiv anvendes	Test af påvirkning på analysens resultat	0,84		



Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Genbehandling af patienterne med en CDK4/6-hæmmer	Fordelingen til 1. linjebehandlingen ændres i denne analyse for abemaciclib + ET-armen, så ingen patienter genbehandles. Fordelingen ændres derfor til: ET-resistente: 50 % fulvestrant + 50 % kemoterapi ET-sensitive: 100 % NSAI	Usikkert hvor mange der vil blive genbehandlet	0,91	■	■
Behandlingslængden for CDK4/6-hæmmerne ifm. 1. linjebehandlingerne ved et fjernrecidiv	Ansøgers antagelser ang. behandlingslængderne for CDK4/6-hømmernee anvendes	Usikkerhed vedr. den faktiske behandlingslængde for CDK4/6-hømmerne	0,87	■	■
Ændre i den fast antaget mængde leveår som tilskrives ifm. 1. linjebehandling	Halvere den fast antaget mængde leveår ifm. 1. linjebehandlingerne	Usikkerhed ang. den fast antaget mængde leveår ifm. 1. linjebehandling	1,04	■	■
Ændre i den fast antaget mængde leveår som tilskrives ifm. 1. linjebehandling	Fordoble den fast antaget mængde leveår ifm. 1. linjebehandlingerne	Usikkerhed ang. den fast antaget mængde leveår ifm. 1. linjebehandling	0,67	■	■



Probabilistisk følsomhedsanalyse

Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA), som ikke inkluderer parametre for den aftagende behandlingseffekt. Da disse parametre er kritiske for den samlede parameterusikkerhed (se de deterministiske følsomhedsanalyser) og der herudover er strukturelle usikkerheder i modellen, som ikke kan illustreres vha. PSA'en, vælger Medicinrådet ikke at præsentere en PSA.

5. Budgetkonsekvenser

5.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der vil være ca. 402 patienter om året, der ved anbefaling vil være kandidater til behandling med abemaciclib + ET i det første år, og at antallet af patienter vil stige til 445 over budgetkonsekvensanalysens 5-årige tidshorisont.

Ved en anbefaling antager ansøger, at abemaciclib + ET vil have et markedsoptag på 10 % i år 1 og at dette vil stige med 10 % årligt frem til år 5, hvor markedsoptaget vil nå 50 %.

Medicinrådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinrådet estimerer, at 200-300 patienter pr. år vil være kandidater til behandling med abemaciclib + ET til den pågældende indikation, se afsnit 1.4. Det antages derfor at 250 patienter vil være kandidater til behandlingen pr. år.

Medicinrådet vurderer, at markedsoptaget vil være hurtigere end antaget af ansøger og anvender et markedsoptag på 90 % i år 1 og 95 % i år 2-5, se Tabel 33.

Tabel 33. Medicinrådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Abemaciclib + ET	225	237	237	237	237
ET	25	13	13	13	13
Anbefales ikke					
Abemaciclib + ET	0	0	0	0	0
ET	250	250	250	250	250



5.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af abemaciclib + ET vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 34. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 87 mio. DKK i år 5.

Tabel 34. Medicinerådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



6. Referencer

1. DBCG Kvalitetsdatabase for Brystkræft National årsrapport 2023 For opgørelsesperioden 1. januar 2023 - 31. december 2023. 2024; Tilgængelig fra: https://www.dbcg.dk/images/PDF/Rapporter/DBCG_årsrapport_2023_Publiceret_FINAL.pdf
2. SEER. Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer Subtypes. 2018; Tilgængelig fra: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html>
3. (EBCTCG) EBCTCG. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer : meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. Lancet [internet]. 2012;379(9814):432–44. Tilgængelig fra: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61625-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61625-5)
4. Pedersen RN, Esen BO, Mellemkjær L, Christiansen P, Ejlersen B, Lash TL, et al. The Incidence of Breast Cancer Recurrence 10-32 Years After Primary Diagnosis. J Natl Cancer Inst. 2022;114(3):391–9.
5. Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. N Engl J Med [internet]. 2017;377(19):1836–46. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1701830>
6. Martín M, Carrasco E, Rodríguez-Lescure Á, Andrés R, Servitja S, Antón A, et al. Long-term outcomes of high-risk HR-positive and HER2-negative early breast cancer patients from GEICAM adjuvant studies and El Álamo IV registry. Breast Cancer Res Treat [internet]. 2023;201(2):151–9. Tilgængelig fra: <https://link.springer.com/10.1007/s10549-023-07002-1>
7. DBCG. Kirurgisk behandling af brystkræft version 3.0. 2023; Tilgængelig fra: https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/dbcg/dbcg_kir_beh_v.3.0_admgodk_151123.pdf
8. DBCG. Systemisk behandling af brystkræft - I – hvem skal anbefales adjuverende systemisk behandling? version 1.3. 2022; Tilgængelig fra: https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/dbcg/dbcg_adjuve-systemisk-bh-1_v1.3_admgodk070722.pdf
9. DBCG. Systemisk behandling af brystkræft - II – præoperativ og adjuverende systemisk behandling af tidlig brystkræft version 3.0. 2024; Tilgængelig fra: https://www.dmcg.dk/siteassets/retningslinjer/godkendte-kr/dbcg/dbcg_praoperativ-og-adjuve-syst-bh-af-tidlig-brystkraft_v3.0_admgodk_211024.pdf
10. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé abemaciclib. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verzenios-epar-product-information_da.pdf
11. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. Lancet [internet]. 2015;386(10001):1341–52. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673615610741>
12. Cuzick J, Sestak I, Baum M, Buzdar A, Howell A, Dowsett M, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. Lancet Oncol [internet]. 2010;11(12):1135–41. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204510702576>
13. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised



- trial. *Lancet* [internet]. 2013;381(9869):805–16. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673612619631>
14. Fakhouri W. [data on file] 2020-10009-To estimate the size, demographic and clinical characteristics and course of early breast cancer patients meeting the monarchE high risk of recurrence criteria in Norway, using real world data. 2022;
 15. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende abemaciclib som mulig standardbehandling til lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft. 2019; Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/ayahfrh4/medicinraadets-anbefaling-vedr-abemaciclib-til-lokalt-fremskreden-eller-metastatisk-brystkraeft-vers-1-0_adlegacy.pdf
 16. de Boniface J, Appelgren M, Szulkin R, Alkner S, Andersson Y, Bergkvist L, et al. Completion axillary lymph node dissection for the identification of pN2–3 status as an indication for adjuvant CDK4/6 inhibitor treatment: a post-hoc analysis of the randomised, phase 3 SENOMAC trial. *Lancet Oncol* [internet]. 2024;25(9):1222–30. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204524003504>
 17. Johnston SRD, Toi M, O'Shaughnessy J, Rastogi P, Campone M, Neven P, et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [internet]. 2023;24(1):77–90. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204522006945>
 18. Rastogi P, O'Shaughnessy J, Martin M, Boyle F, Cortes J, Rugo HS, et al. Adjuvant Abemaciclib Plus Endocrine Therapy for Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative, High-Risk Early Breast Cancer: Results From a Preplanned monarchE Overall Survival Interim Analysis, Including 5-Year Efficacy Ou. *J Clin Oncol* [internet]. 2024;42(9):987–93. Tilgængelig fra: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.23.01994>
 19. European Medicines Agency (EMA). EPAR - adjuverende abemaciclib. 2022; Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/verzenios-h-c-004302-ii-0013-epar-assessment-report-variation_en.pdf
 20. Hudis CA, Barlow WE, Costantino JP, Gray RJ, Pritchard KI, Chapman JW, et al. Proposal for Standardized Definitions for Efficacy End Points in Adjuvant Breast Cancer Trials : The STEEP System. *J Clin Oncol*. 2007;25(15):2127–32.
 21. Ciccarese M, Bria E, Cuppone F, Nisticò C, Carlini P, Sperduti I, et al. Disease-free survival (DFS) as surrogate end point for overall survival (OS) in adjuvant aromatase inhibitors (AIs) trials for breast cancer (BC): Meta-analysis of 10 randomized clinical trials (RCTs) exploring the magnitude of the benefit. *J Clin Oncol* [internet]. 2007;25(18_suppl):539–539. Tilgængelig fra: http://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2007.25.18_suppl.539
 22. Savina M, Jacot W, Mathoulin-Pélissier S, Laghzali Y, Bellera C, Gourgou S. Surrogate endpoints for overall survival in randomized controlled trials evaluating adjuvant treatment for breast cancer: A meta-analysis. *Ann Oncol* [internet]. 2017;28:v48. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753420375244>
 23. Untch M, Pérol D, Mayer EL, Cortes J, Nusch A, Cameron DA, et al. Disease-free survival (DFS) as a surrogate for overall survival (OS) in patients (pts) with HR+/HER2– early breast cancer (EBC): A correlation analysis. *J Clin Oncol* [internet]. 2023;41(16_suppl):535–535. Tilgængelig fra: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.535
 24. Ng R, Pond GR, Tang PA, MacIntosh PW, Siu LL, Chen EX. Correlation of changes between 2-year disease-free survival and 5-year overall survival in adjuvant breast cancer trials from 1966 to 2006. *Ann Oncol* [internet]. 2008;19(3):481–6.



- Tilgjengelig fra:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419411691>
25. Gyawali B, Hey SP, Kesselheim AS. EClinicalMedicine Evaluating the evidence behind the surrogate measures included in the FDA ' s table of surrogate endpoints as supporting approval of cancer drugs. EClinicalMedicine [internet]. 2020;21(100332). Tilgjengelig fra: <https://doi.org/10.1016/j.eclim.2020.100332>
 26. Pagani O, Walley BA, Fleming GF, Colleoni M, Láng I, Gomez HL, et al. Adjuvant Exemestane With Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer: Long-Term Follow-Up of the Combined TEXT and SOFT Trials. J Clin Oncol [internet]. 2023;41(7):1376–82. Tilgjengelig fra:
<https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.22.01064>
 27. Company ELA. MonarchE CLINICAL STUDY REPORT ADDENDUM. 2023;
 28. Medicinrådet. Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende CDK4/6-hæmmere til ER+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft - version 2.1. 2023; Tilgjengelig fra: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/behandlingsvejledninger-og-laegemiddelrekommandationer/brystkraeft>
 29. Slamon D, Lipatov O, Nowecki Z, McAndrew N, Kukiela-Budny B, Stroyakovskiy D, et al. Ribociclib plus Endocrine Therapy in Early Breast Cancer. N Engl J Med [internet]. 2024;390(12):1080–91. Tilgjengelig fra:
<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2305488>
 30. Gnant M, Dueck AC, Frantal S, Martin M, Burstein HJ, Greil R, et al. Adjuvant Palbociclib for Early Breast Cancer : The PALLAS Trial Results (ABCSG-42 /AFT-05/BIG-14-03). 2022;40(3).
 31. Loibl S, Marmé F, Martin M, Untch M, Bonnefoi H, Kim S-B, et al. Palbociclib for Residual High-Risk Invasive HR-Positive and HER2-Negative Early Breast Cancer — The Penelope-B Trial. 2021;39(14).
 32. Akhade A, Wambeke S Van, Gyawali B. CDK 4 / 6 inhibitors for adjuvant therapy in early breast cancer — Do we have a clear winner? ecancer. 2022;16(ed124):1–5.
 33. Tolaney SM, Guarneri V, Seo JH, Cruz J, Abreu MH, Takahashi M, et al. Long-term patient-reported outcomes from monarchE: Abemaciclib plus endocrine therapy as adjuvant therapy for HR+, HER2-, node-positive, high-risk, early breast cancer. Eur J Cancer [internet]. 2024;199:113555. Tilgjengelig fra:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804924000315>
 34. Rabin R, Charro F de. EQ-SD: a measure of health status from the EuroQol Group. Ann Med [internet]. 2001;33(5):337–43. Tilgjengelig fra:
<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/07853890109002087>
 35. Lidgren M, Wilking N, Jönsson B, Rehnberg C. Health related quality of life in different states of breast cancer. Qual Life Res [internet]. 2007;16(6):1073–81. Tilgjengelig fra: <http://link.springer.com/10.1007/s11136-007-9202-8>
 36. Nye metoder. Abemaciclib (Verzenios) i kombinasjon med endokrin terapi for adjuvant behandling ved HR-positiv, HER2-negativ, lymfeknute-positivt tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall ID2021_038 - revurdering. 2024; Tilgjengelig fra:
https://www.nyemetoder.no/4a9602/contentassets/df243244a1be47c28a0fbf8a928f3f5c/id2021_038_abemaciclib_verzenios_til-adjuvant-behandling-av-brystkreft-subgruppe---revurdering---offentlig-versjon.pdf
 37. National Institute of Health and Care Excellence (NICE). Abemaciclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor-positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer [Technology appraisal guidance TA563]. 2019; Tilgjengelig fra:
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta563>



38. Dolan P. Modeling Valuations for EuroQol Health States. *Med Care* [internet]. 1997;35(11):1095–108. Tilgængelig fra: <http://journals.lww.com/00005650-199711000-00002>
39. van Hout B, Janssen MF, Feng Y-S, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, et al. Interim Scoring for the EQ-5D-5L: Mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L Value Sets. *Value Heal* [internet]. 2012;15(5):708–15. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301512000587>
40. Hamilton SN, Tyldesley S, Li D, Olson R, McBride M. Second Malignancies After Adjuvant Radiation Therapy for Early Stage Breast Cancer: Is There Increased Risk With Addition of Regional Radiation to Local Radiation? *Int J Radiat Oncol* [internet]. 2015;91(5):977–85. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301614045659>
41. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Trastuzumab emtansine for adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer [Technology appraisal guidance TA632]. 2020; Tilgængelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta632>
42. Eli Lilly. 3Y-MC-JPCF Clinical Study Report. monarchE: A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study of Abemaciclib Combined with Standard Adjuvant Endocrine Therapy versus Standard Adjuvant Endocrine Therapy Alone in Patients with High Risk, Node Positive, Early Stage, H. 2020;
43. Mayer EL, Fesl C, Hlauschek D, Garcia-Estevez L, Burstein HJ, Zdenkowski N, et al. Treatment Exposure and Discontinuation in the PALbociclib CoLLaborative Adjuvant Study of Palbociclib With Adjuvant Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Early Breast Cancer (PALLAS/AFT-05/ABCSG-. *J Clin Oncol* [internet]. 2022;40(5):449–58. Tilgængelig fra: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.21.01918>
44. Chavez M, Miao J, Pusztai L, Goetz MP, Rastogi P, Ganz PA, et al. Abstract GS1-07: Results from a phase III randomized, placebo-controlled clinical trial evaluating adjuvant endocrine therapy +/- 1 year of everolimus in patients with high-risk hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer: SWOG S1207. *Cancer Res* [internet]. 2023;83(5_Supplement):GS1-07-GS1-07. Tilgængelig fra: https://aacrjournals.org/cancerres/article/83/5_Supplement/GS1-07/717150/Abstract-GS1-07-Results-from-a-phase-III
45. Medicinrådet. Nøgletalsoplysninger inkl. general dødelighed for den danske befolkning. 2024; Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/ansogning/ansogningsskema>
46. Medicinrådet. Katalog for værdisætning af enhedsomkostninger. 2023; Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/ansogning/ansogningsskema>
47. Sundhedsdatastyrelsen. DRG-takster. 2024; Tilgængelig fra: <https://sundhedsdatastyrelsen.dk/da/afregning-og-finansiering/takster-drg>
48. Eli Lilly. Data on File. Clinical Study Report Addendum: MonarchE. Data cutoff: 03 July 2023.
49. FACIT. Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast [internet]. Tilgængelig fra: <https://www.facit.org/measures/FACT-B>
50. FACIT. Functional Assessment of Cancer Therapy - Endocrine Symptoms [internet]. Tilgængelig fra: <https://www.facit.org/measures/FACT-ES>



7. Sammensætning af fagudvalg

Medicinerådets fagudvalg vedrørende brystkræft

Forperson	Indstillet af
Hanne Melgaard Nielsen <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Klinisk Onkologi
Medlemmer	Udpeget af
Iben Kümler (næstforperson) <i>Overlæge</i>	Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG)
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 <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Guri Spiegelhauer <i>Sygeplejerske</i>	Dansk Sygepleje Selskab
Nina Simone Valeska Grunow-Jensen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Marianne Johansson <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter



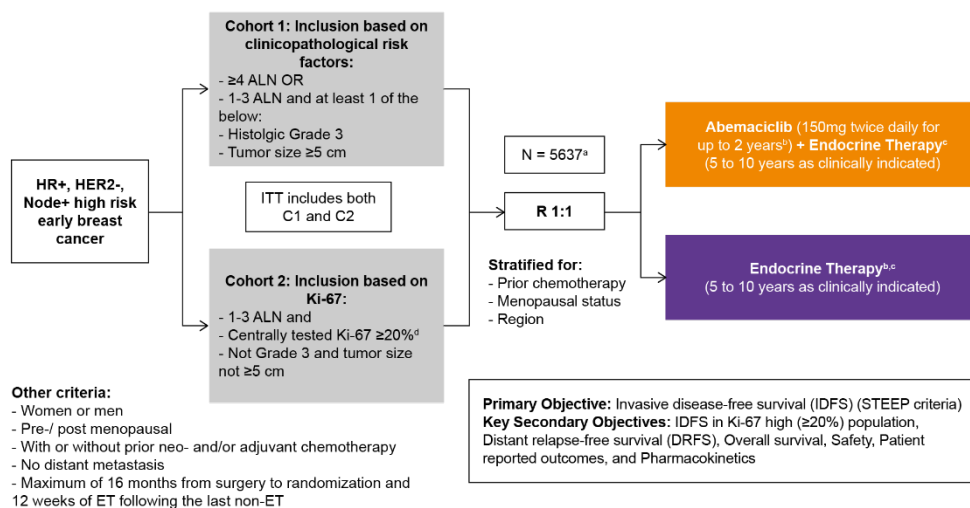
8. Versionslog

Version	Dato	Ændring
3.0	3. september 2025	Det tydeliggøres i anbefalingsteksten, hvilke patienter anbefalingen gælder for. Det sker som følge af Medicinrådets anbefaling af adjuverende ribociclib, hvor adjuverende abemaciclib og ribociclib blev vurderet klinisk ligeværdige.
2.0	26. februar 2025	Den tidligere vurdering er blevet opdateret på baggrund af nye data fra monarchE-studiet samt en sundhedsøkonomisk analyse.
1.0	24. maj 2023	Godkendt af Medicinrådet.



9. Bilag 1

9.1 MonarchE studiedesign



^a Recruitment from July 2017 to August 2019 (cohort 2 recruited from August 2018)

^b Treatment period = first 2 years on study treatment after randomisation

^c Endocrine therapy of physician's choice (e.g., aromatase inhibitors, tamoxifen and LHRH agonist)

^d Ki-67 expression assessed in all patients from both cohorts with suitable untreated breast tissue using Ki-67 immunohistochemistry assay by Dako/Agilent

ALN: axillary lymph node; C1: Cohort 1; C2: Cohort 2; ET: endocrine therapy; HER2-: human epidermal growth factor receptor 2-negative; HR+: hormone receptor-positive; ITT: intent-to-treat; N: number of patients in ITT population; OR: odds ratio, R: randomisation; STEEP: standardised definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials

9.2 Baselinekarakteristika i kohorte 1

	Abemaciclib + ET n = 2.555	ET alene n = 2.565
Køn, n (%)		
Kvinder	2.535 (99,2)	2.553 (99,5)
Mænd	20 (0,8)	12 (0,5)
Alder, år		
Gennemsnit (SD)	52,2 (11,3)	52,2 (11,2)
Median (min, max)	51,0 (23, 89)	51,0 (22, 86)
Etnicitet, n (%)	2.522	2.527
Hvid	1.781 (70,6)	1.794 (71,0)
Asiatisk	622 (24,7)	605 (23,9)
Sort	43 (1,7)	46 (1,8)



	Abemaciclib + ET n = 2.555	ET alene n = 2.565
Anden	76 (3,3)	82 (3,2)
Mangler	33	38
Region, n (%)		
Nordamerika/Europa	1.323 (51,8)	1.330 (51,9)
Asien	522 (20,4)	524 (20,4)
Anden	710 (27,8)	711 (27,7)
Menopausal-status, n (%)		
Præmenopausale	1.115 (43,7)	1.105 (43,1)
Postmenopausale	1.436 (56,3)	1.460 (56,9)
Baseline ECOG PS, n (%)		
0	2.182 (85,4)	2.147 (83,8)
1	371 (14,5)	413 (16,1)
2	0	2 (0,1)
3	1 (< 0,1)	0
Mangler	1	3
Vægt (kg)		
Gennemsnit (SD)	71,3 (16,3)	71,7 (16,2)
Initial patologisk diagnose, n (%)		
Invasiv ductal brystkarcinom	1.720 (67,3)	1.762 (68,7)
Brystkræft	421 (16,5)	420 (16,4)
Invasiv lobulær brystkarcinom	355 (13,9)	335 (13,1)
Andet	57 (2,3)	45 (1,8)
Mangler	1 (0)	0
Tumorstørrelse baseret på radiologi før systemisk behandling, n (%)		
< 20 mm	695 (27,2)	673 (26,2)
≥ 20 mm but < 50 mm	1.263 (49,4)	1.325 (51,7)
≥ 50 mm	491 (19,2)	463 (18,1)
Mangler	106 (4,1)	104 (4,1)
Tumorstørrelse baseret på patologi efter operation, n (%)		
< 20 mm	676 (26,5)	656 (25,6)
≥ 20 mm but < 50 mm	1.322 (48,3)	1.278 (49,8)
≥ 50 mm	600 (23,5)	606 (23,6)
Mangler	46 (1,8)	25 (1,0)
Aksillære lymfeknuder, n (%)		
Positiv	2.548 (99,7)	2.559 (99,8)
Negativ	6 (0,2)	6 (0,2)



	Abemaciclib + ET n = 2.555	ET alene n = 2.565
Mangler	1 (0,0)	0
Antal positive lymfeknuder, n (%)		
0	6 (0,2)	7 (0,2)
1-3	873 (34,2)	888 (34,6)
4-9	1.104 (43,2)	1.119 (43,6)
≥ 10	571 (22,3)	552 (21,5)
Mangler	1 (0,0)	0
Histopatologisk grad, n (%)		
G1 – favorabel	209 (7,4)	216 (7,6)
G2 – moderat favorabel	1.377 (49,0)	1.395 (49,3)
G3 – ikke favorabel	1.086 (38,7)	1.064 (37,6)
GX – kan ikke analyseres	126 (4,5)	141 (5,0)
Mangler	10 (0,4)	13 (0,5)
Stadie ved diagnosetidspunkt, n (%)		
Stadie IA	2 (0,1)	1 (0)
Stadie IIA	324 (11,5)	353 (12,5)
Stadie IIB	392 (14,0)	387 (13,7)
Stadie IIIA	1.029 (36,6)	1.026 (36,3)
Stadie IIIB	99 (3,5)	88 (3,1)
Stadie IIIC	950 (33,8)	963 (34,0)
Mangler	12 (0,4)	11 (0,4)
ER-status, n (%)		
Positiv	2.786 (99,2)	2.810 (99,3)
Negativ	16 (0,6)	17 (0,6)
Ukendt	3 (0,1)	2 (0,1)
Mangler	3 (0,1)	0 (0)
Ki-67-ekspression fra ubehandlet tumor, n (%)		
< 20 %	953 (33,9)	974 (34,4)
≥ 20 %	1.262 (44,9)	1.236 (43,7)
Mangler	464 (16,5)	478 (16,9)
Ikke brugbar ^a	72 (2,6)	72 (2,5)
Kan ikke evalueres ^b	57 (2,0)	69 (2,4)
Aromatasehæmmere, n (%), ITT		
Anastrozol	661 (23,7)	705 (25,2)
Exemestan	286 (10,2)	330 (11,8)
Letrozol	1.166 (41,8)	1.140 (40,7)



	Abemaciclib + ET n = 2.555	ET alene n = 2.565
Anti-estrogen behandling, n (%), ITT	891 (31,9)	969 (34,6)
Tamoxifen	883 (31,6)	959 (34,3)
Toremifen	10 (0,4)	11 (0,4)
GnRH-agonister, n (%), ITT	606 (21,7)	627 (22,4)
Goserelin	422 (15,1)	450 (16,1)
Leuprorelin	236 (8,5)	210 (7,5)
Triptorelin	28 (1,0)	37 (1,3)
Tidligere behandling, n (%),		
Kirurgi	2.551 (99,8)	2.565 (100,0)
Strålebehandling	2.452 (96,0)	2.465 (96,1)
Neoadjuverende	60 (2,3)	70 (2,7)
Adjuverende	2.401 (94,0)	2.404 (93,7)
Systemisk behandling	2.499 (97,8)	2.513 (98,0)
Systemisk behandling	2.499 (97,8)	2.513 (98,0)
Neoadjuverende, n (%)	960 (37,6)	968 (37,7)
Kemoterapi	932 (36,5)	930 (36,3)
ET ^a	76 (3,0)	88 (3,4)
Andet ^b	6 (0,2)	5 (0,2)
Targeteret ^c	6 (0,2)	4 (0,2)
Adjuverende, n (%)	2.223 (87,0)	2.240 (87,3)
Kemoterapi	1.597 (62,5)	1.595 (62,2)
ET ^a	1.591 (62,3)	1.611 (62,8)
Andet ^b	2 (0,1)	2 (0,1)
Targeteret ^c	2 (0,1)	1 (0,0)
Bifosfonat-behandling, n (%)	364/2.539 (14,3)	427/2.539 (16,8)



10. Bilag 2

10.1 Oversigt over efterfølgende behandling ved data-cut juli 2023

Summary of Post Discontinuation Therapy
COHORT1 Population
I3Y-MC-JPCF
Data cutoff: 03JUL2023

Page 1 of 6
15:17 03DEC2024
DDDM

Parameter	LY2835219- 150mg+EDT (N=2555)		EDT (N=2565)		Total (N=5120)	
	n (%)		n (%)		n (%)	
Surgical procedure	60	(2.3)	86	(3.4)	146	(2.9)
Radiotherapy	70	(2.7)	95	(3.7)	165	(3.2)
Systemic therapy						
Overall	2340	(91.6)	2344	(91.4)	4684	(91.5)
Chemo	150	(5.9)	192	(7.5)	342	(6.7)
ALBUMIN HUMAN; PACLITAXEL	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
AZACITIDINE	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
CAPECITABINE	70	(2.7)	85	(3.3)	155	(3.0)
CARBOPLATIN	31	(1.2)	35	(1.4)	66	(1.3)
CARBOPLATIN; GEMCITABINE	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
CARBOPLATIN; PACLITAXEL	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
CISPLATIN	11	(0.4)	14	(0.5)	25	(0.5)
CISPLATIN; GEMCITABINE	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
CYCLOPHOSPHAMIDE	15	(0.6)	13	(0.5)	28	(0.5)
CYCLOPHOSPHAMIDE; DOXORUBICIN	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
CYTARABINE	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
DAUNORUBICIN	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
DECITABINE	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in COHORT1 Population; n = number of subjects in the specified category.
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y mc jpcf/misc10/programs/primary/tfl/cohort1/o cm pdt sum 5 p7882000 t7882005.sas
Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y mc jpcf/misc10/output/shared/tfl/cohort1/o cm pdt sum cl.rtf
Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y mc jpcf/csr5/data/analysis/shared/adam



Summary of Post Discontinuation Therapy
COHORT1 Population
I3Y-MC-JPCF
Data cutoff: 03JUL2023

Page 2 of 6
15:17 03DEC2024
DDDM

Parameter	LY2835219- 150mg+EDT (N=2555)		EDT (N=2565)		Total (N=5120)	
	n (%)		n (%)		n (%)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
DOCETAXEL	12	(0.5)	25	(1.0)	37	(0.7)
DOXORUBICIN	12	(0.5)	15	(0.6)	27	(0.5)
EPIRUBICIN	3	(0.1)	5	(0.2)	8	(0.2)
ERIBULIN	25	(1.0)	24	(0.9)	49	(1.0)
ETOPOSIDE	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
FLUOROURACIL	3	(0.1)	5	(0.2)	8	(0.2)
FLUOROURACIL; FOLINIC ACID; OXALIPLATIN	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
GEMCITABINE	34	(1.3)	32	(1.2)	66	(1.3)
GIMERACIL; OTERACIL; TEGAFUR	2	(0.1)	10	(0.4)	12	(0.2)
HYDROXYCARBAMIDE	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
IRINOTECAN	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
IXABEPILONE	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
METHOTREXATE	3	(0.1)	3	(0.1)	6	(0.1)
MITOMYCIN	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
MITOXANTRONE	3	(0.1)	0	(0.0)	3	(0.1)
NEDAPLATIN	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
OXALIPLATIN	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
PACLITAXEL	54	(2.1)	64	(2.5)	118	(2.3)
SACITUZUMAB GOVITECAN	8	(0.3)	5	(0.2)	13	(0.3)
TEMOZOLOMIDE	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)

Abbreviations: N = number of subjects in COHORT1 Population; n = number of subjects in the specified category.
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y mc jpcf/misc10/programs/primary/tfl/cohort1/o cm pdt sum 5 p7882000 t7882005.sas
Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y mc jpcf/misc10/output/shared/tfl/cohort1/o cm pdt sum cl.rtf
Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y mc jpcf/csr5/data/analysis/shared/adam



Summary of Post Discontinuation Therapy
COHORT1 Population
I3Y-MC-JPCF
Data cutoff: 03JUL2023

Page 3 of 6
15:17 03DEC2024
DDDM

Parameter	LY2835219- 150mg+EDT (N=2555)		EDT (N=2565)		Total (N=5120)	
	n (%)		n (%)		n (%)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
TESETAXEL	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
VINCRIStINE	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
VINORELBINE	10	(0.4)	17	(0.7)	27	(0.5)
Endocrine	2289	(89.6)	2284	(89.0)	4573	(89.3)
AMCENESTRANT	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
ANASTROZOLE	548	(21.4)	530	(20.7)	1078	(21.1)
BICALUTAMIDE	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
CAMIZESTRANT	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
EXEMESTANE	272	(10.6)	321	(12.5)	593	(11.6)
FULVESTRANT	94	(3.7)	161	(6.3)	255	(5.0)
GIREDESTRANT	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
GONADORELIN	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
GOSERELIN	242	(9.5)	254	(9.9)	496	(9.7)
LETROZOLE	971	(38.0)	920	(35.9)	1891	(36.9)
LEUPRORELIN	147	(5.8)	154	(6.0)	301	(5.9)
SELECTIVE ESTROGEN RECEPTOR MODULATORS	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
TAMOXIFEN	652	(25.5)	638	(24.9)	1290	(25.2)
TOREMIFENE	8	(0.3)	3	(0.1)	11	(0.2)
TRIPTORELIN	28	(1.1)	27	(1.1)	55	(1.1)

Abbreviations: N = number of subjects in COHORT1 Population; n = number of subjects in the specified category.
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y mc jpcf/misc10/programs/primary/tfl/cohort1/o cm pdt sum 5 p7882000 t7882005.sas
Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y mc jpcf/misc10/output/shared/tfl/cohort1/o cm pdt sum cl.rtf
Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y mc jpcf/csr5/data/analysis/shared/adam



Summary of Post Discontinuation Therapy
COHORT1 Population
I3Y-MC-JPCF
Data cutoff: 03JUL2023

Page 4 of 6
15:17 03DEC2024
DDDM

Parameter	LY2835219- 150mg+EDT (N=2555)		EDT (N=2565)		Total (N=5120)	
	n (%)		n (%)		n (%)	
Other	28	(1.1)	27	(1.1)	55	(1.1)
ATEZOLIZUMAB	4	(0.2)	3	(0.1)	7	(0.1)
DENDRITIC CELLS CYTOKINE INDUCED KILLER CELLS	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
DENOSUMAB	4	(0.2)	1	(0.0)	5	(0.1)
ETHANOL	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
IMMUNOTHERAPY	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
INVESTIGATIONAL DRUG	5	(0.2)	6	(0.2)	11	(0.2)
IODINE (I131 I)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
OTHER ANTINEOPLASTIC AGENTS	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
PEMBROLIZUMAB	5	(0.2)	4	(0.2)	9	(0.2)
PERTUZUMAB	7	(0.3)	5	(0.2)	12	(0.2)
PREDNISOLONE	1	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
RITUXIMAB	2	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.0)
ZOLEDRONIC ACID	1	(0.0)	4	(0.2)	5	(0.1)
Target	111	(4.3)	234	(9.1)	345	(6.7)
ABEMACICLIB	14	(0.5)	76	(3.0)	90	(1.8)
ALPELISIB	6	(0.2)	4	(0.2)	10	(0.2)
BEVACIZUMAB	18	(0.7)	18	(0.7)	36	(0.7)

Abbreviations: N = number of subjects in COHORT1 Population; n = number of subjects in the specified category.
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y mc jpcf/misc10/programs/primary/tfl/cohort1/o cm pdt sum 5 p7882000 t7882005.sas
Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y mc jpcf/misc10/output/shared/tfl/cohort1/o cm pdt sum cl.rtf
Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y mc jpcf/csr5/data/analysis/shared/adam



Summary of Post Discontinuation Therapy
COHORT1 Population
I3Y-MC-JPCF
Data cutoff: 03JUL2023

Page 5 of 6
15:17 03DEC2024
DDDM

Parameter	LY2835219- 150mg+EDT (N=2555)		EDT (N=2565)		Total (N=5120)	
	n (%)		n (%)		n (%)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
CAPIVASERTIB	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
CHIDAMIDE	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
EVEROLIMUS	9	(0.4)	14	(0.5)	23	(0.4)
FLUZOPARIB	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
NERATINIB	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
OLAPARIB	4	(0.2)	5	(0.2)	9	(0.2)
PALBOCICLIB	41	(1.6)	88	(3.4)	129	(2.5)
PERTUZUMAB;TRASTUZUMAB	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
PROTEIN KINASE INHIBITORS	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
RIBOCICLIB	22	(0.9)	53	(2.1)	75	(1.5)
TALAZOPARIB	1	(0.0)	4	(0.2)	5	(0.1)
TRASTUZUMAB	10	(0.4)	6	(0.2)	16	(0.3)
TRASTUZUMAB DERUXTECAN	4	(0.2)	8	(0.3)	12	(0.2)
TRASTUZUMAB EMTANSINE	3	(0.1)	0	(0.0)	3	(0.1)
TUCATINIB	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
VENETOCLAX	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
XENTUZUMAB	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
Not coded	1	(0.0)	2	(0.1)	3	(0.1)
FULVESTRANT;PALBOCICLIB	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in COHORT1 Population; n = number of subjects in the specified category.
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y mc jpcf/misc10/programs/primary/tfl/cohort1/o cm pdt sum 5 p7882000 t7882005.sas
Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y mc jpcf/misc10/output/shared/tfl/cohort1/o cm pdt sum cl.rtf
Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y mc jpcf/csr5/data/analysis/shared/adam



Summary of Post Discontinuation Therapy
COHORT1 Population
I3Y-MC-JPCF
Data cutoff: 03JUL2023

Page 6 of 6
15:17 03DEC2024
DDDM

Parameter	LY2835219- 150mg+EDT (N=2555)		EDT (N=2565)		Total (N=5120)	
	n (%)		n (%)		n (%)	
	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Term to be coded	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in COHORT1 Population; n = number of subjects in the specified category.
Program Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y mc jpcf/misc10/programs/primary/tfl/cohort1/o cm pdt sum 5 p7882000 t7882005.sas
Output Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y mc jpcf/misc10/output/shared/tfl/cohort1/o cm pdt sum cl.rtf
Data Set Location: /lillyce/qa/ly2835219/i3y mc jpcf/csr5/data/analysis/shared/adam



11. Bilag 3

11.1 Oversigt over uønskede hændelser fra data-cut juli 2022 [17]

	Abemaciclib + ET (n = 2.791), n (%)				ET (n = 2.800), n (%)			
	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4	Grad 5	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
Alle	1.353 (48,5)	1.289 (46,2)	88 (3,2)	16 (0,6)	2.016 (72,0)	439 (15,7)	22 (0,8)	11 (0,4)
Diarré	2114 (75,7)	218 (7,8)	0	1 (<0,1)	238 (8,5)	6 (0,2)	0	0
Træthed	1060 (38,0)	80 (2,9)	0	0	501 (17,9)	4 (0,1)	0	0
Mavesmerter	957 (34,3)	39 (1,4)	0	0	269 (9,6)	9 (0,3)	0	0
Kvalme	811 (29,1)	14 (0,5)	0	0	251 (9,0)	2 (0,1)	0	0
Leukopeni	734 (26,3)	314 (11,3)	4 (0,1)	0	175 (6,3)	11 (0,4)	0	0
Neutropeni	733 (26,3)	529 (19,0)	19 (0,7)	0	134 (4,8)	20 (0,7)	4 (0,1)	0
Artralgi	731 (26,2)	9 (0,3)	0	0	1031 (36,8)	29 (1,0)	0	0
Anæmi	626 (22,4)	57 (2,0)	1 (<0,1)	0	96 (3,4)	11 (0,4)	1 (<0,1)	0
Hovedpine	545 (19,5)	8 (0,3)	0	0	420 (15,0)	5 (0,2)	0	0
Opkast	476 (17,1)	15 (0,5)	0	0	127 (4,5)	4 (0,1)	0	0
Hedetur	427 (15,3)	4 (0,1)	0	0	634 (22,6)	10 (0,4)	0	0
Hoste	390 (14,0)	1 (<0,1)	0	0	223 (8,0)	0	0	0
Lymfødem	346 (12,4)	5 (0,2)	0	0	254 (9,1)	1 (<0,1)	0	0
Trombocytopeni	337 (12,1)	28 (1,0)	8 (0,3)	0	48 (1,7)	2 (0,1)	2 (0,1)	0
Forstoppelse	334 (12,0)	2 (0,1)	0	0	170 (6,1)	1 (<0,1)	0	0
Urininfektion	321 (11,5)	16 (0,6)	0	0	204 (7,3)	6 (0,2)	0	0



	Abemaciclib + ET (n = 2.791), n (%)				ET (n = 2.800), n (%)			
Alopeci	318 (11,4)	0	0	0	77 (2,8)	0	0	0
Nedsat appetit	315 (11,3)	16 (0,6)	0	0	68 (2,4)	2 (0,1)	0	0
Forhøjet kreatinin i blodet	308 (11,0)	3 (0,1)	0	0	28 (1,0)	0	0	0
Udslet	305 (10,9)	11 (0,4)	0	0	128 (4,6)	0	0	0
Svimmelhed	301 (10,8)	4 (0,1)	0	0	190 (6,8)	1 (<0,1)	0	0
Øvre luftvejsinfektion	296 (10,6)	6 (0,2)	0	0	238 (8,5)	0	0	0
Smerter i ekstremiteter	284 (10,2)	3 (0,1)	0	0	323 (11,5)	4 (0,1)	0	0
Forhøjet aspartataminotransferase	283 (10,1)	50 (1,8)	3 (0,1)	0	125 (4,5)	15 (0,5)	0	0
Pyrexia	279 (10,0)	2 (0,1)	0	0	130 (4,6)	0	0	0
Forhøjet alaninaminotransferase	274 (9,8)	72 (2,6)	5 (0,2)	0	138 (4,9)	19 (0,7)	0	0
Lymfopeni	246 (8,8)	148 (5,3)	3 (0,1)	0	82 (2,9)	14 (0,5)	0	0
Hypertension	106 (3,8)	30 (1,1)	0	0	122 (4,4)	49 (1,8)	0	0
Hypokalæmi	90 (3,2)	28 (1,0)	4 (0,1)	0	25 (0,9)	5 (0,2)	2 (0,1)	0
Forhøjet gamma-glutamyltransferase	61 (2,2)	34 (1,2)	5 (0,2)	0	26 (0,9)	5 (0,2)	1 (<0,1)	0
Andre uønskede hændelser af interesse, sammensatte termer								
Venøs tromboembolisk hændelse (VTE)	33 (1,2)	32 (1,1)	6 (0,2)	0	10 (0,4)	8 (0,3)	0	1 (<0,1)
Lungeemboli	0	24 (0,9)	4 (0,1)	0	0	3 (0,1)	0	1 (<0,1)

Grad 1-2 er hændelser, der fandt sted hos ≥ 10 % af patienterne og grad 3 og højere er hændelser der fandt sted hos ≥ 1 % af patienterne



11.2 Oversigt over alvorlige uønskede hændelser rapporteret hos ≥ 5 patienter fra data-cut juli 2023 [48]

	Abemaciclib + ET (n = 2.791), n (%)	ET alone (n = 2.800), n (%)
Infektioner	149 (5,3)	82 (2,9)
Pneumoni	28 (1,0)	17 (0,6)
Cellulitis	14 (0,5)	10 (0,4)
Urinfektion	14 (0,5)	4 (0,1)
COVID-19 pneumoni	9 (0,3)	1 (0,0)
Influenza	7 (0,3)	4 (0,1)
Mastitis	6 (0,2)	7 (0,3)
Appendicitis	6 (0,2)	2 (0,1)
Sepsis	6 (0,2)	3 (0,1)
Øvre luftvejsinfektion	6 (0,2)	0 (0,0)
Brystcellulitis	5 (0,2)	5 (0,2)
Erysipelas	6 (0,2)	0 (0,0)
COVID-19	5 (0,2)	1 (0,0)
Divertikulitis	3 (0,1)	5 (0,2)
Gastrointestinale lidelser	59 (2,1)	17 (0,6)
Diarré	15 (0,5)	0 (0,0)
Mavesmerter	6 (0,2)	1 (0,0)
Pancreatitis	6 (0,2)	2 (0,1)
Colitis	5 (0,2)	3 (0,1)
Respiratoriske, thorakale og mediastinale lidelser	38 (1,4)	10 (0,4)
Pneumonitis	8 (0,3)	0
Lungeemboli	18 (0,6)	4 (0,1)
Vaskulære lidelser	31 (1,1)	12 (0,4)
Lymfødem	7 (0,3)	3 (0,1)
Forstyrrelser i nervesystemet	29 (1,0)	20 (0,7)
Synkope	5 (0,2)	2 (0,1)
Hjerte-kar-lidelser	26 (0,9)	15 (0,5)
Atrieflimren	8 (0,3)	1 (0,0)
Generelle lidelser og administrationssted forhold	27 (1,0)	10 (0,4)
Pyrexia	10 (0,4)	0 (0,0)
Hepatobiliære lidelser	24 (0,9)	9 (0,3)
Kolecystitis	10 (0,4)	4 (0,1)
Akut kolecystitis	5 (0,2)	0 (0,0)
Blod- og lymfesystem lidelser	24 (0,9)	4 (0,1)
Anæmi	9 (0,3)	2 (0,1)
Trombocytopeni	6 (0,2)	1 (0,0)
Febril neutropeni	5 (0,2)	1 (0,0)
Metaboliske og ernæringslidelser	16 (0,6)	8 (0,3)
Dehydrering	7 (0,3)	0 (0,0)
Hypokalæmi	5 (0,2)	1 (0,0)
Nyre- og urinvejslidelser	15 (0,5)	5 (0,2)
Akut nyresvigt	7 (0,3)	1 (0,0)



	Abemaciclib + ET (n = 2.791), n (%)	ET alone (n = 2.800), n (%)
Nefrolithiasis	5 (0,2)	2 (0,1)
Reproduktionssystem og brystlidelser	14 (0,5)	25 (0,9)
Livmoderpolyp	4 (0,1)	5 (0,2)
Skader, forgiftning og procedurekomplikationer	37 (1,3)	29 (1,0)
Sårbrud	0 (0,0)	5 (0,2)
Kompositte termer		
VTE	34 (1,2)	9 (0,3)
Lungeemboli	19 (0,7)	4 (0,1)
Interstitiel lungesygdom	14 (0,5)	1 (< 0,1)
Forhøjede transaminaser	11 (0,4)	2 (0,1)

11.3 Oversigt over uønskede hændelser, der førte til dødsfald under behandling eller ≤ 30 efter ophør med studiebehandling [17]

	Abemaciclib + ET (n = 2.791), n (%)	ET alone (n = 2.800), n (%)
Alle	15 (0,5)	11 (0,4)
Akut nyresvigt	0	1 (0)
COVID-19 pneumoni	1 (0)	1 (0)
Hjertestop	1 (0)	0
Hjerteinsufficiens	2 (0,1)	0
Cerebral blødning	1 (0)	0
Cerebrovaskulær hændelse	1 (0)	0
Dødsfald	0	1 (0)
Diarré	1 (0)	0
Gastrointestinal adenokarcinom	0	1 (0)
Generel fysisk helbredsmæssig forværring	1 (0)	0
Hypoxi	1 (0)	0
Influenza	0	1 (0)
Mesenterisk arterie trombose	1 (0)	0
Myokardieinfarkt	1 (0)	0
Pleuraeffusion	0	1 (0)
Pneumoni	1 (0)	1 (0)
Pneumonitis	1 (0)	0
Lungeemboli	0	1 (0)
Septisk chok	0	1 (0)
Pludselig død	0	1 (0)
Mistænkt COVID-19	1 (0)	0
Urosepsis	0	1 (0)
Ventrikulær fibrillation	1 (0)	0



13. Bilag 4

13.1 Beskrivelse af EQ-5D-5L, FACT-B og FACT-ES livskvalitetsværktøjerne

EQ-5D-5L er et standardiseret og generisk instrument, der anvendes til at måle helbredsrelateret livskvalitet [34]. De fem dimensioner i EQ-5D-5L repræsenterer følgende forskellige helbredsaspekter: bevægelighed, personlig pleje, sædvanlige aktiviteter, smerter/ubehag og angst/depression. Hver dimension er scoret på en 5-points skala fra 1 (ingen problemer) til 5 (ikke i stand til/svære problemer). EQ-5D-5L besvarelserne præsenteres ved brug af et EQ-5D-index, hvor besvarelserne er vægtet med præferencevægte for de enkelte helbredstilstande fra den generelle danske befolkning. Det er også dette indeks, der anvendes til beregning af nytteværdier i den sundhedsøkonomiske analyse, se afsnit 0 for yderligere beskrivelse vedr. vægtningen.

Ved indsamling af EQ-5D-5L besvarelser indsamles desuden besvarelser på skalaen EQ VAS, hvor patienterne angiver deres generelle helbredstilstand på besvarelsesdagen på en skala fra 0 (værst) til 100 (bedst). EQ-VAS og EQ-5D-5L opfanger forskellige aspekter af helbredsrelateret livskvalitet, hvor EQ-VAS alene måler patienternes perspektiv, mens EQ-5D-5L indekset er vægtet med den generelle befolknings præferencer for patienternes afrapporterede helbredsrelateret livskvalitet.

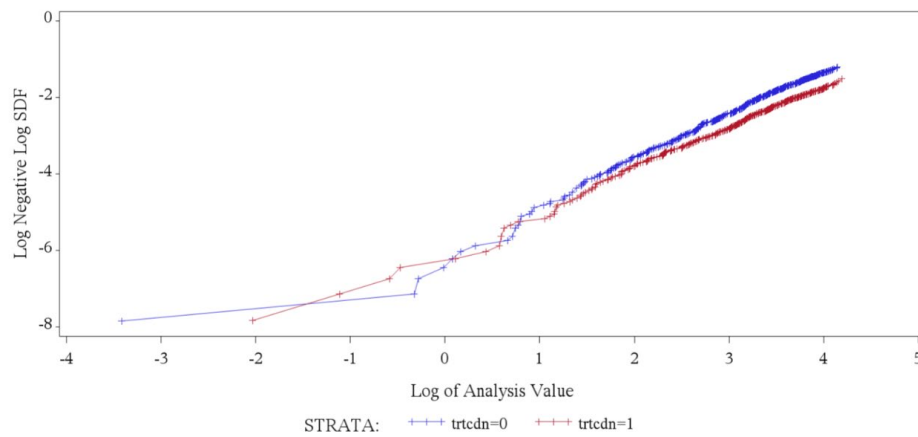
FACT-B er udviklet til at måle livskvaliteten hos patienter med brystkræft. Det er et spørgeskema med 37 spørgsmål og 5 domæner: fysisk velvære, socialt velvære, emotionelt velvære, funktionelt velvære og en brystkræft subskala [49].

FACT-ES er udviklet til at måle livskvaliteten hos kræftpatienter med endokrine symptomer. Det er et spørgeskema med 46 spørgsmål og 5 domæner: fysisk velvære, socialt velvære, emotionelt velvære, funktionelt velvære og en endokrinsymptom-subskala [50].

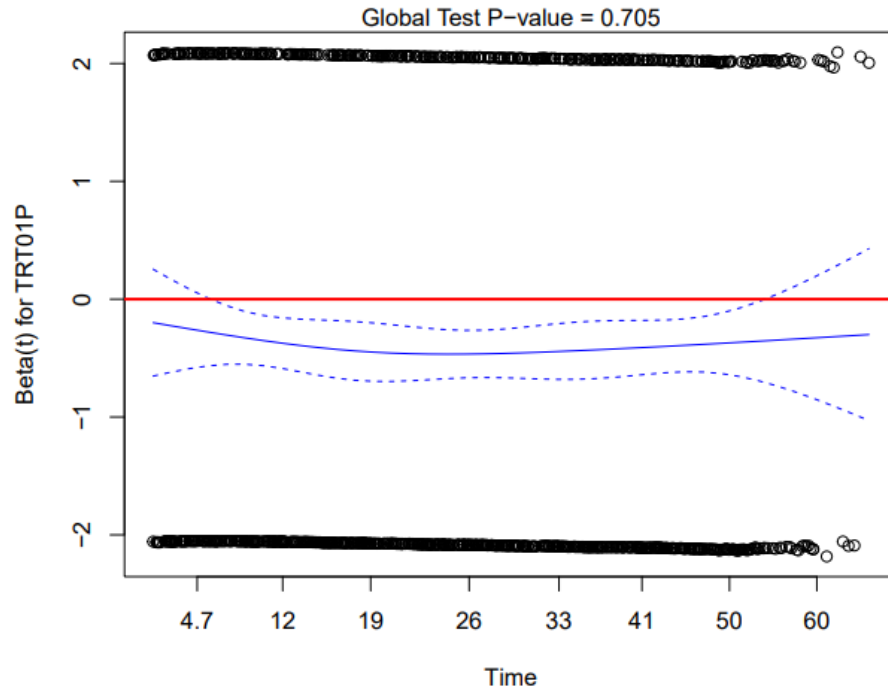


14. Bilag 5

14.1 Proportional hazard for IDFS



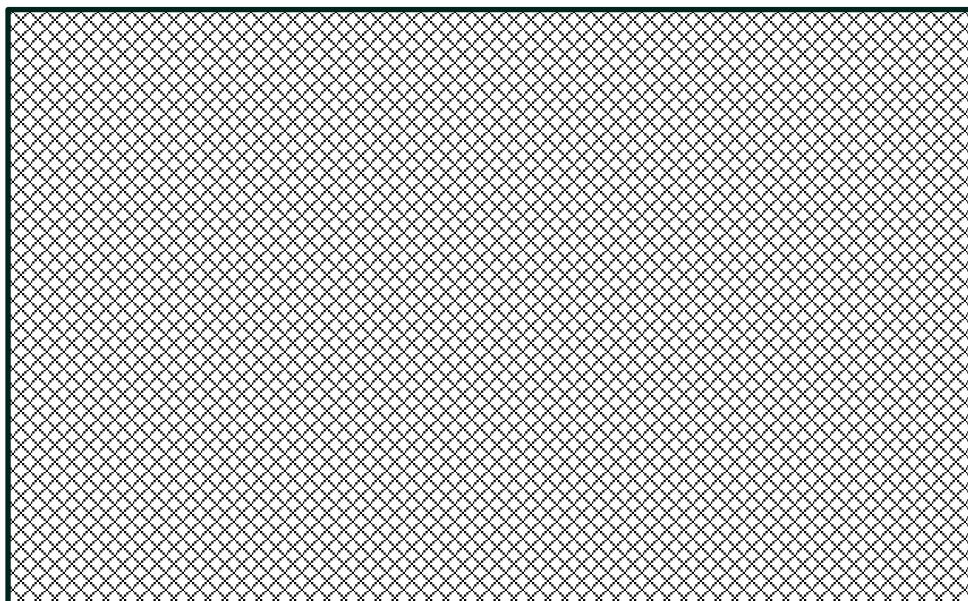
Figur 15. Log-kumulative hazard plot for IDFS



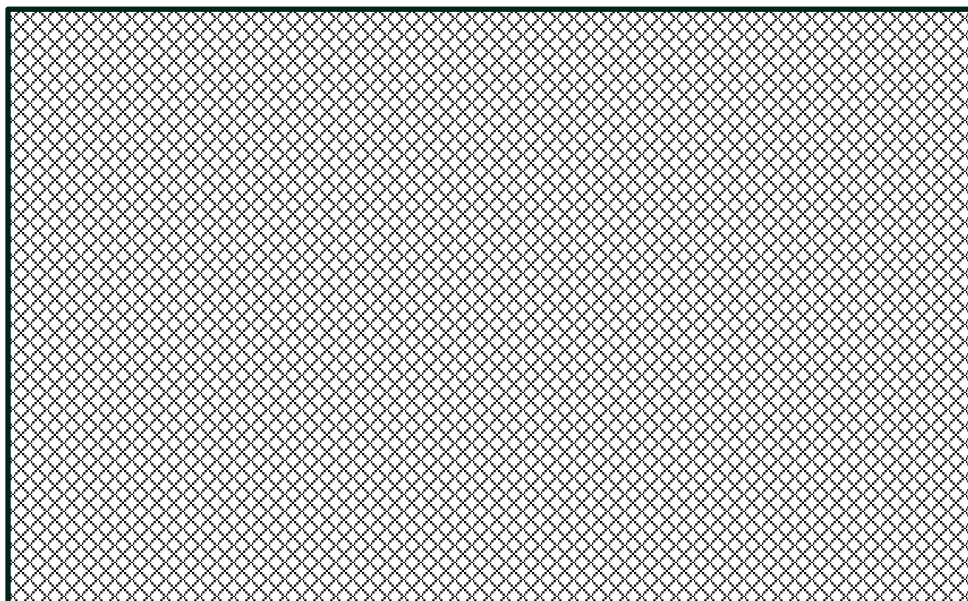
Figur 16. Schoenfeld residual plot for IDFS



14.2 Ekstrapolerede IDFS-kurver



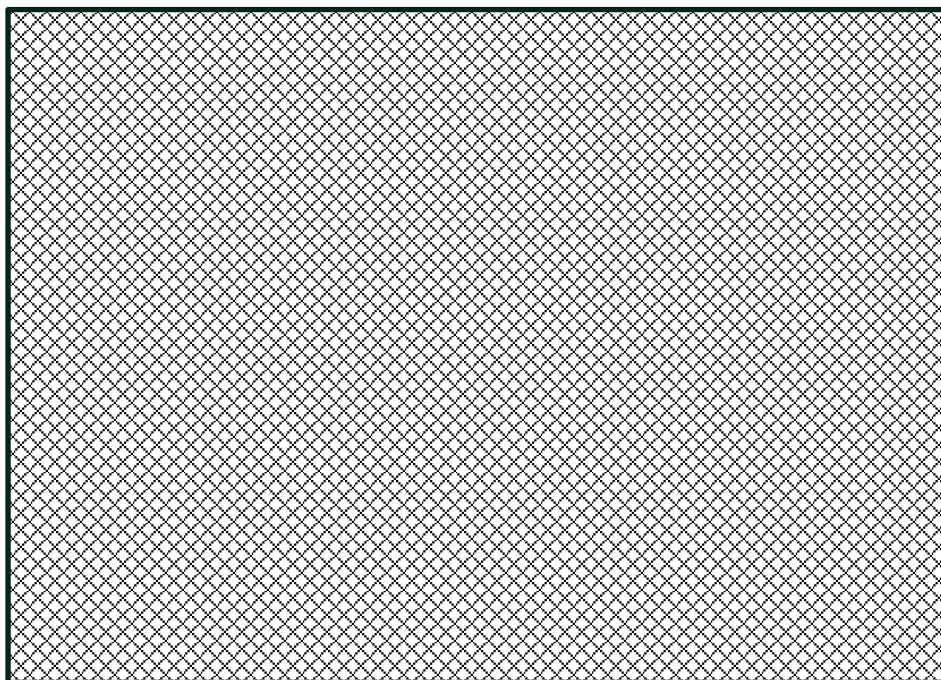
Figur 17. De observerede og ekstrapolerede IDFS-kurver for abemaciclib + ET (ikke justeret for baggrunds dødelighed eller aftagende behandlings effekt).



Figur 18. De observerede og ekstrapolerede IDFS-kurver for ET (ikke justeret for baggrunds dødelighed eller aftagende behandlings effekt).

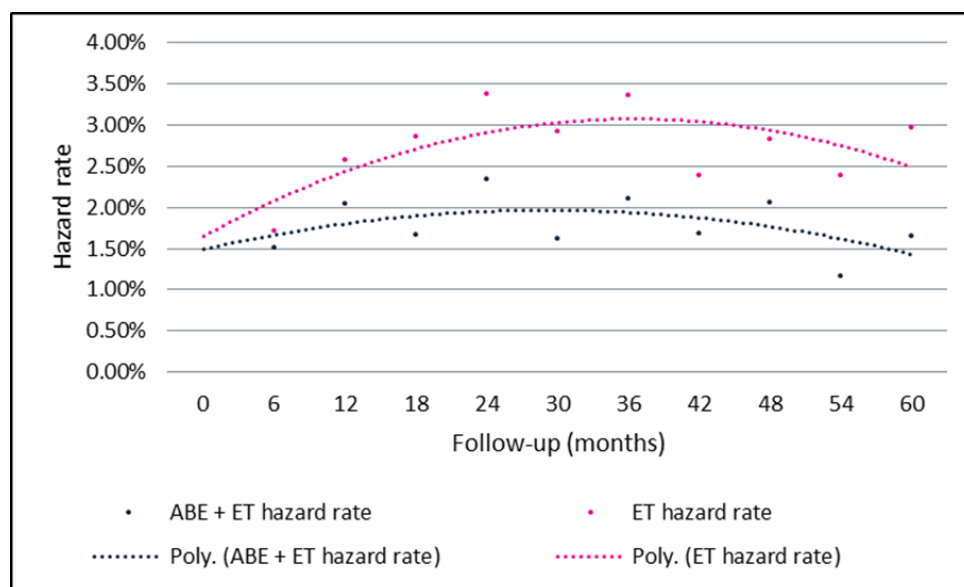


14.3 Ansøgers modelleret IDFS-kurver



Figur 19. De observerede og ekstrapolerede IDFS-kurver for abemaciclib + ET og ET (samlet model - log-logistisk) i ansøgers analyse. Kurverne er justeret for baggrunds dødelighed under antagelse af at patienterne gennemsnitlig er 52,2 år ved behandlingsstart.

14.4 IDFS hazard-raterne over tid



Figur 20. IDFS hazard-raterne for abemaciclib + ET- og ET-armen, ITT-populationen DCO: 3. juli 2023



14.5 AIC/BIC

Table 1. AIC and BIC values for IDFS extrapolations, independent distributions, ABE+ET arm

ABE+ET - Independent distributions			
Distributions	AIC	Distributions	BIC
Log-logistic	5159.67	Exponential	5165.82
Exponential	5159.97	Log-logistic	5171.36
Gamma	5160.23	Log-normal	5172.90
Generalised gamma	5159.67	Weibull	5172.92
Hazard spline knot 1	5160.23	Gompertz	5173.66
Log-normal	5161.21	Generalised gamma	5177.77
Weibull	5161.23	Gamma	5177.77
Hazard spline knot 2	5161.34	Hazard spline knot 1	5177.99
Gompertz	5161.97	Hazard spline knot 2	5184.73

Abbreviations: AIC: Akaike Information Criterion; BIC: Bayesian Information Criterion; IDFS: invasive disease-free survival.

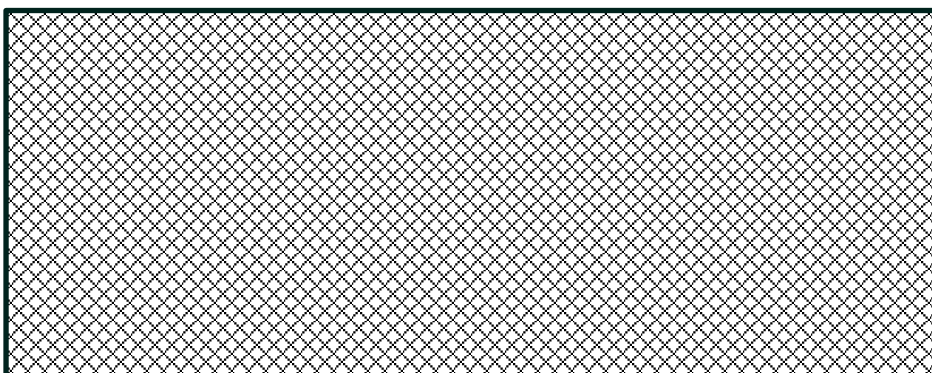
Table 2. AIC and BIC values for IDFS extrapolations, independent distributions, ET alone arm

ET alone - Independent distributions			
Distributions	AIC	Distributions	BIC
Hazard spline knot 2	7023.46	Log-logistic	7036.71
Gamma	7024.43	Exponential	7038.34
Generalised gamma	7024.431	Log-normal	7039.21
Log-logistic	7025.01	Weibull	7041.59
Hazard spline knot 1	7025.13	Gamma	7041.98
Log-normal	7027.51	Generalised gamma	7041.98
Weibull	7029.89	Hazard spline knot 1	7042.68
Exponential	7032.49	Gompertz	7046.19
Gompertz	7034.49	Hazard spline knot 2	7046.86

Abbreviations: AIC: Akaike Information Criterion; BIC: Bayesian Information Criterion; IDFS: invasive disease-free survival.

Figur 21. AIC/BIC ved anvendelse af separate modeller

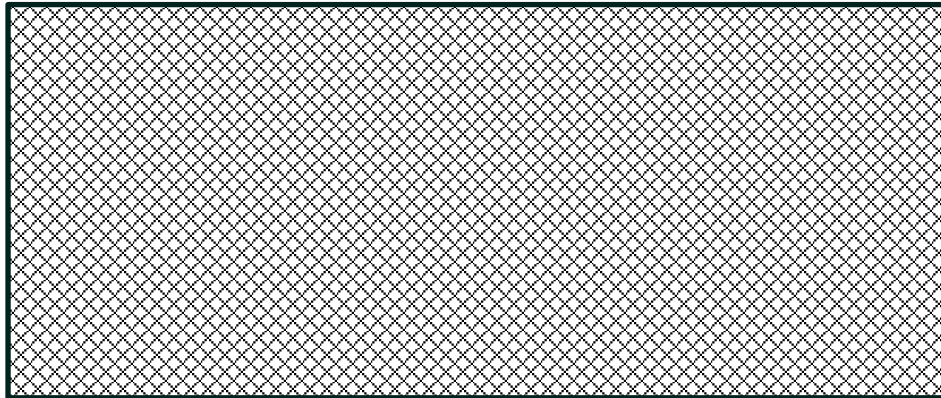
14.6 Ansøgers ekstraplerede OS-kurver for patienter uden fjernrecidiv



Figur 22. De observerede og ekstraplerede OS-kurver for patienter uden fjernrecidiv for abemaciclib + ET (venstre) og ET (højre) i ansøgers analyse (ikke justeret for baggrunds dødelighed eller aftagende behandlings effekt). Kurverne er baseret på ansøgers antagelse om at den gennemsnitlige alder på patienterne ved behandlingsstart er 52,2 år.



14.7 Ansøgers ekstrapolerede TTD-kurver for ET



Figur 23. De observerede og ekstrapolerede TTD-kurver for abemaciclib + ET (venstre) og ET (højre) i ansøgers analyse. Kurverne er baseret på ansøgers antagelse om at den gennemsnitlige alder på patienterne ved behandlingsstart er 52,2 år.



14.8 Co-medicinering i MonarchE

Tabel 35. Co-medicinering i MonarchE som anvendes i ansøgers analyse

Agent	ABE + ET	ET-alone
Loperamide	66.6%	1.9%
Ibuprofen	9.1%	9.7%
Amoxicillin; Clavulanic	7.8%	5.4%
Amoxicillin	5.6%	4.8%
Colecalciferol	7.3%	8.4%
Calcium carbonate; colecalciferol	6.2%	7.3%
Vitamin D Nos	5.6%	5.4%
Zoledronic acid	9.9%	10.9%
Paracetamol	24.6%	21.0%
Levothyroxine	9.3%	8.6%
Metformin	5.8%	5.5%

Abbreviations: ABE= Abemaciclib; ET= Endocrine therapy
Source: Table JPCF.4.11 PO data cut 08JULY2020

14.9 Monitoreringsomkostninger

Tabel 36. Monitoreringsomkostninger inkluderet i ansøgers analyse fra patienten oplever et fjernrecidiv frem til progression på 1. linjebehandlingen

Aktivitet	ET-resistent	ET-sensitiv	Enheds- omkostning	Kilde for enheds- omkostningen
	PFS	PFS		
Besøg hos onkolog	Én gang hver måned	Én gang hver måned	1.625 DKK	DRG-takster 2024: 09MA98 [47]
CT-scanning	Hver 2. måned	Hver 2. måned	2.585 DKK	DRG-takster 2024: 30PR06 [47]
MRI Scanning	Hver 2. måned	-	3.620 DKK	DRG-takster 2024: 36PR13 [47]
PET-scanning	Hver 2. måned	-	3.620 DKK	DRG-takster 2024: 36PR13 [47]
Elektrokardiogram	Hver 2. måned	Hver 3. måned	2.681 DKK	DRG-takster 2024: 37PR01 [47]
Røntgenfotografere (x-ray)	-	Hver 2. måned	1.697 DKK	DRG-takster 2024: 09MA98 [47]
Blodprøver	Hver 2. måned	Én gang hver måned	46 DKK	RH laboratorieundersøgelse



Aktivitet	ET-resistent	ET-sensitiv	Enheds- omkostning	Kilde for enheds- omkostningen
	PFS	PFS		
Serum-kemi	Én gang hver måned	Én gang hver måned	139 DKK	RH laboratorieundersøgelse Medicinrådet. Værdisætning af enhedsomkostninger [46]
Praktiserende læge	Hver 4. måned	-	154 DKK	
Hjemme sygeplejerske	Hver 4. måned	-	592 DKK	
Sygeplejerske specialist	Én gang hver måned	-	1.625 DKK	
Indlæggelse	Ca. hver 6,9 år	Ca. hvert 9 år	38.767 DKK	

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk