

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

*Patienter med lymfeknudepositiv sygdom og høj
risiko for recidiv*

Anb



Dokumentoplysninger

Godkendt 24. maj 2023

Ikrafttrædelsesdato 24. maj 2023

Dokumentnummer 168729

Versionsnummer 1.0

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

Anmodning modtaget fra ansøger 22. april 2021

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 14. marts 2023

Medicinrådet har anmodet ansøger om supplerende information Løbende fra marts-april

Supplerende information fra ansøger modtaget Løbende fra marts-april

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 14. april 2023

Rådets anbefaling 24. maj 2023

Sagsbehandlingstid 71 dage

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende brystkræft



Anbefaling

Medicinrådet anbefaler ikke adjuverende behandling med abemaciclib i kombination med endokrin behandling til patienter, som er blevet opereret for lymfeknudepositiv ER+/HER2-brystkræft, og som har høj risiko for sygdomstilbagefald.

Medicinrådet vurderer, at kombinationsbehandlingen kan nedsætte risikoen for tilbagefald hos en lille andel af patienterne sammenlignet med endokrin behandling alene, som er den behandling, patienterne får i dag. Det er dog ikke muligt at vurdere, om kombinationsbehandlingen kan forlænge patienternes liv i forhold til nuværende standardbehandling, fordi patienterne i studierne er fulgt i kort tid i forhold til deres prognose. Samtidig er der risiko for alvorlige og potentielt dødelige bivirkninger ved behandlingen.

Medicinrådet vurderer, at den nedsatte risiko for tilbagefald hos en lille andel af patienterne ikke opvejer de bivirkninger, der er forbundet med behandlingen for hele populationen. Derfor har Medicinrådet ikke vurderet omkostningseffektiviteten af adjuverende abemaciclib i kombination med endokrin behandling.

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

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



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

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

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

Tidlig ER+/HER2- brystkræft

Brystkræft er en hyppig sygdom i Danmark med ca. 4.800 nye tilfælde årligt [1]. I Danmark bliver omkring 3.300 patienter årligt diagnosticeret med ER+/HER2- brystkræft, dvs. at kræftcellerne udtrykker østrogenreceptorer (ER), men ikke human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (HER2) [2,3].

Langt størstedelen (85-90 %) af patienter med ER+/HER2- brystkræft har kræft i et tidligt stadie på diagnosetidspunktet [1]. Op mod 20 % af patienterne risikerer at få tilbagefald, og risikoen for tilbagefald kan strække over flere år efter den oprindelige diagnose [4,5]. Omkring ■ % af patienter med ER+/HER2- brystkræft betragtes som værende i høj-risiko for tilbagefald jf. denne vurdering, svarende til omkring 300 patienter om året.

Prognosen for ER+/HER2- brystkræft er generelt god, idet ca. 85-90 % af patienterne bliver diagnosticeret tidligt i deres sygdom med stadium I-II sygdom [6] med en forventet 5-års overlevelse på over 90 % [7].

Abemaciclib i kombination med endokrin behandling

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

Abemaciclib som adjuverende behandling er godkendt som 300 mg dagligt (150 mg tabletter to gange dagligt) 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. Det 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 patienter med tidlig ER+/HER2- brystkræft, (omkring 85-90 %), gennemgår kirurgisk behandling samt evt. stråleterapi [8]. Derudover modtager størstedelen af patienterne også neoadjuverende eller adjuverende kemoterapi [9].

Patienter med lokalt fremskreden eller tidlig høj-risiko (jf. Dansk Bryst Cancer Gruppe (DBCG) definition [9]) ER+/HER2- brystkræft, anbefales adjuverende endokrin behandling (ET), som gives post-operativt og efter behandling med eventuelt stråleterapi og 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 [9,10].

Effekt og sikkerhed

Medicinerådets vurdering af adjuverende abemaciclib i kombination med endokrin behandling (abemaciclib + ET) er baseret på monarchE-studiet. MonarchE er et ublindt, 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-, lymfeknudepositiv brystkræft og høj risiko for recidiv sammenlignet med endokrin behandling alene.

Efter median opfølgningstid på 27,7 måneder viste monarchE-studiet, at adjuverende abemaciclib + ET førte til en statistisk signifikant forbedring i invasiv sygdomsfri overlevelse (IDFS) (HR: 0,68 (0,57; 0,81) og absolut forskel i 3-års IDFS-rate på 5,7 %-point) sammenlignet med studiets komparatorarm. Færre patienter udviklede fjernrecidiv (5,7 % vs. 9,1 %) i abemaciclib + ET-armen sammenlignet med ET-armen, hvilket er en hændelse forbundet med dårlig prognose. Det er ikke muligt at konkludere ud fra monarchE-studiet, hvilken effekt adjuverende abemaciclib i kombination med endokrin behandling har på den samlede overlevelse sammenlignet med endokrin behandling alene, da overlevelsesdata stadig er umodne pga. få hændelser i begge arme (omkring 3,5 %).

Studie	monarchE – kohorte 1	
	Abemaciclib + ET	ET
Intervention		
N	2.555	2.565
	IDFS	
Hændelser, n (%)	218 (8,5)	318 (12,4)
Median EFS (95 % CI)	Ikke nået	Ikke nået
HR (95 % CI)	0,68 (0,57; 0,81)	
IDFS-rate, 3 år (95 % CI)	88,6 % (86,7; 90,1)	82,9 % (80,7; 84,8)
	OS	
Hændelser, n (%)	90 (3,5)	88 (3,4)



Studie	monarchE – kohorte 1	
Median OS (95 % CI)	Ikke nået	Ikke nået
HR (95 % CI)	1,04 (0,78; 1,40)	
OS-rate, 3 år (95 % CI)	94,9 % (93,7, 96,0)	95,3 % (94,0, 96,3)

Data fra monarchE-studiet viste, at behandling med abemaciclib i kombination med endokrin behandling hverken er forbundet med forbedring eller forværring i patienternes selvrapporterede livskvalitet sammenlignet med endokrin behandling alene. Studiet var dog ublindat, og der blev ikke indsamlet data i behandlingens første tre måneder, hvor de fleste bivirkninger opstår, og hvor patienter skal dosisjusteres eller stoppe i behandling pga. bivirkninger. Disse forhold medfører en stor usikkerhed i vurderingen af livskvalitetsdata.

Behandling med adjuverende abemaciclib i kombination med endokrin behandling giver flere bivirkninger end behandling med endokrin behandling alene. Patienterne er især plaget af mave-tarm bivirkninger som diarré og kvalme samt knoglemarvspåvirkning, der kun i sjældnen grad øger risikoen for infektioner. Der er også risiko for alvorlige bivirkninger ved behandling af abemaciclib herunder VTE og pneumonitis. De observerede bivirkninger i monarchE er kendte for abemaciclib jf. abemaciclibs produktresumé [11].

Vurderingen af adjuverende abemaciclib er forbundet med væsentlig usikkerhed. Studiets opfølgningstid på lidt over to år er kort set i lyset af patienternes relativt gode prognose. På nuværende tidspunkt vides det ikke, om den observerede reduktion i risikoen for invasiv tilbagefald vil øge patienternes overlevelse sammenlignet med endokrin behandling alene. Samtidig er patienterne i interventionsarmen blevet udsat for bivirkninger, der kan være belastende (f.eks. diarré) og potentielt alvorlige (f.eks. VTE og pneumonitis). Der er derfor risiko for, at flertallet af patienterne i interventionsarmen har modtaget en behandling, de ikke har behov for. Endelig er det ikke muligt at vurdere på baggrund af det tilgængelige data, hvornår og om patienter skal behandles med en CDK4/6-hæmmer ved tilbagefald, som er nuværende dansk standardbehandling, eller af hvilken konsekvens den adjuverende behandling med abemaciclib vil have på effekten af efterfølgende behandling.

Omkostningseffektivitet

Ansøger har indsendt en cost-utility-analyse, der estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med abemaciclib i kombination med endokrin behandling sammenlignet med endokrin behandling alene. Ansøgers sundhedsøkonomiske model tager udgangspunkt i data fra monarchE-studiet og en række eksterne datakilder.

Grundet usikkerhederne i det kliniske datagrundlag, som er præsenteret i det foregående afsnit, vurderer Medicinrådet, at der er for store usikkerheder forbundet med at estimere langtidseffekten af abemaciclib i kombination med endokrin behandling til at præsentere en troværdig sundhedsøkonomisk analyse. Herunder bemærker



Medicinrådet, at overlevelsedata – der er centrale for estimeringen af vundne leveår og QALY for nuværende – er for umodne til at konkludere, at adjuverende abemaciclib i kombination med endokrin behandling forlænger patienternes overlevelse sammenlignet med endokrin behandling alene. I den sundhedsøkonomiske model vil en leveårs-gevinst i favør af abemaciclib-armen derfor være baseret på antagelser om den forventede overlevelse fremfor observeret data, idet det heller ikke vurderes at være påvist, at der er en dokumenteret positiv korrelation mellem IDFS og OS. Medicinrådet bemærker desuden, at der er store usikkerheder forbundet med at estimere betydningen for langtidseffekten af en eventuel genbehandling med CDK4/6-hæmmere.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	10
1.1	Om vurderingen	10
1.2	Tidlig ER+/HER2- brystkræft.....	10
1.3	Abemaciclib i kombination med endokrin behandling	11
1.4	Nuværende behandling	11
2.	Effekt og sikkerhed	13
2.1	Litteratursøgning.....	13
2.2	Kliniske studier.....	14
2.2.1	MonarchE.....	15
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	16
2.3.1	Population.....	18
2.3.2	Intervention	23
2.3.3	Komparator	24
2.3.4	Effektmål	25
2.4	Sammenligning af effekt	25
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	25
2.4.2	Oversigt over effektestimater	26
2.4.3	Invasiv sygdomsfri overlevelse (<i>invasive disease-free survival (IDFS)</i>)	27
2.4.4	Fjernrecidivfri overlevelse (<i>distant relapse-free survival (DRFS)</i>)	30
2.4.5	Samlet overlevelse (<i>Overall Survival (OS)</i>)	32
2.4.6	Livskvalitet ved FACT-B, FACT-ES og EQ-VAS	33
2.5	Sammenligning af sikkerhed	34
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	36
3.	Sundhedsøkonomisk analyse	37
4.	Diskussion	38
5.	Referencer	39
6.	Sammensætning af fagudvalg	41
7.	Versionslog	42
8.	Bilag 1	43
9.	Bilag 2	46
10.	Bilag 3	47
11.	Bilag 4	48



11.1	Effektdata fra monarchE-ITT efter median opfølgningstid på 42 måneder [17]	48
12.	Bilag 5	50
13.	Bilag 6	51
14.	Bilag 7	54

Sådan udarbejder Medicinrådet sine anbefalinger

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

Fagudvalgene består af læger, patienter, farmaceuter, sygeplejersker og andre, som bidrager med afgørende viden om sygdom og behandling på hver deres område. Fagudvalgene vurderer og analyserer sagens datagrundlag med fokus på at kortlægge lægemidlets effekter, bivirkninger og omkostninger.

Sekretariatet understøtter fagudvalgene som proces- og metodeansvarlig og bidrager herudover med sundhedsvidenskabelige, biostatistiske, sundhedsøkonomiske, juridiske og kommunikative kompetencer.

Fagudvalgene og sekretariatet udarbejder i fællesskab udkast til den vurderingsrapport, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Rådet træffer de endelige beslutninger om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk.

Se fagudvalgets sammensætning på side 41.



Begreber og forkortelser

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:	Invasiv 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>)
SEER:	<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results Program</i>



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

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

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

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

Vurderingen er baseret på dokumentation indsendt af Eli Lilly. 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- brystkræft

Brystkræft er en hyppig sygdom i Danmark med ca. 4.800 nye tilfælde årligt [1]. Sygdommen kan opdeles i fire undertyper afhængig af, om kræftcellerne er hormonfølsomme, dvs. om de udtrykker østrogenreceptor (ER) og/eller human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (HER2) eller ej. I Danmark bliver omkring 3.300 patienter årligt diagnosticeret med ER+/HER2- brystkræft, dvs. at kræftcellerne udtrykker østrogenreceptorer, men ikke vækstfaktorreceptorer [2,3]. Medianalderen hos danske patienter på diagnosetidspunktet er omkring 60 år.

Langt størstedelen (85-90 %) 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 80 % af patienter med ER+/HER2- brystkræft får ikke tilbagefald (lokalt eller fjernrecidiv) af deres sygdom med nuværende standardbehandling. Op mod 20 % af patienterne risikerer at få tilbagefald, og risikoen for tilbagefald kan strække over flere år efter den oprindelige diagnose [4,5]. Baseret på udtalelser fra danske kliniske eksperter samt en norsk *real-world* evidens rapport [12] vil omkring ■ % af patienter med ER+/HER2- brystkræft betragtes som værende i høj-risiko for tilbagefald. Denne vurdering af abemaciclib som adjuverende behandling omfatter disse patienter jf. inklusionskriterierne i det underliggende studie, se afsnit 1.3. Ansøger beskriver, at ifølge danske kliniske eksperter vil omkring 70 % af disse patienter være kandidater til adjuverende behandling med abemaciclib. Medicinrådet vurderer, at omkring 300 patienter om året vil være kandidater til adjuverende abemaciclib.

Prognosen for ER+/HER2- brystkræft er generelt god, idet ca. 85-90 % af patienterne bliver diagnosticeret tidligt i deres sygdom med stadium I-II-sygdom [6]. Jf. SEER-databasen (*The Surveillance, Epidemiology, and End Results*) med data fra patienter i USA



er 5-års overlevelsen hos patienter med lokaliseret ER+/HER2- brystkræft 100 % og 90,1 % hos patienter med regional sygdom [7].

1.3 Abemaciclib i kombination med endokrin behandling

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

Abemaciclib som adjuverende behandling er godkendt som 300 mg dagligt (150 mg tabletter to gange dagligt) 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- sygdom og høj-risiko for recidiv. Jf. det kliniske studie dækker det 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.

Udover adjuverende behandling er abemaciclib godkendt som 1. linjebehandling (i kombination med aromatasehæmmer) og 2. linjebehandling (i kombination med fulvestrant) af patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft (anbefalet af Medicinrådet i februar 2019 [13]).

1.4 Nuværende behandling

Patienter med tidlig brystkræft uden fjernmetastaser modtager behandling med henblik på helbredelse. Nuværende behandlingsalgoritme for patienter med tidlig høj-risiko (jf. DBCG's definition [9]) ER+/HER2- 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 højrisiko for recidiv, jf. definitionen i afsnit 1.3

Stort set alle patienter med tidlig brystkræft, (omkring 85-90 %), undergår kirurgisk behandling samt evt. stråleterapi [8]. I udvalgte tilfælde tilbydes patienter med ER+/HER2- brystkræft (lokalt fremskreden sygdom) neoadjuverende behandling med kemoterapi med henblik på at mindske (downstage) tumor i bryst og gøre den operabel. Andre patienter opereres først og modtager derefter adjuverende behandling med taxan og antracyclin (6-8 serier) [9]. Omkring 5-10 % af patienterne modtager ingen form for kemoterapi.

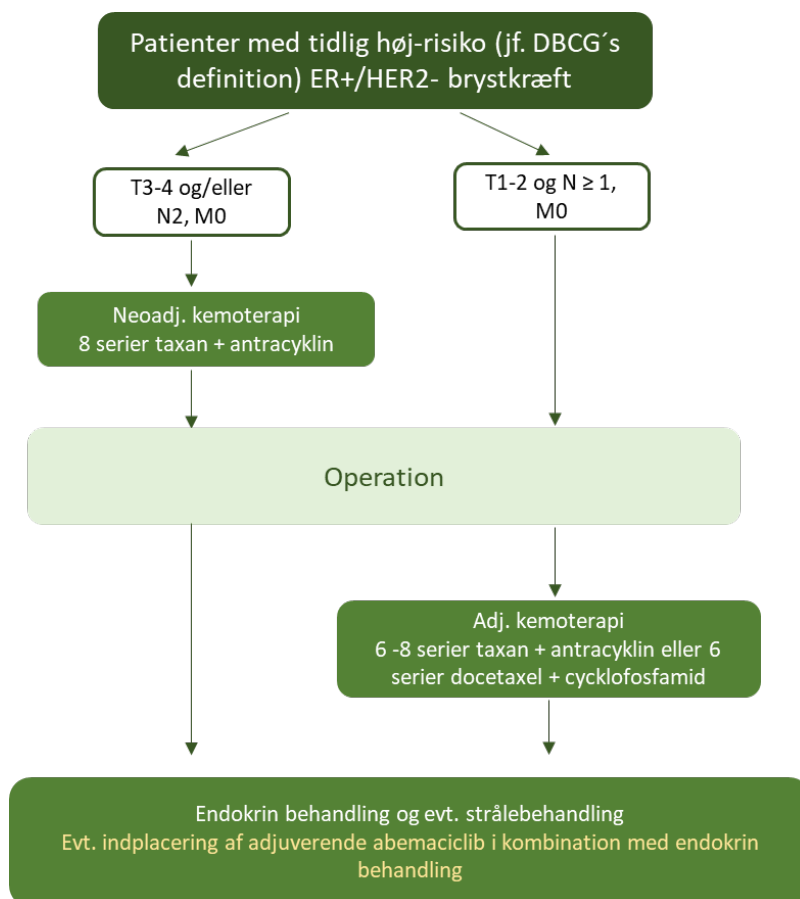
Patienter med lokalt fremskreden eller tidlig høj-risiko (jf. DBCG's definition [9]) ER+/HER2- brystkræft anbefales adjuverende endokrin behandling, som gives post-operativt og efter behandling med eventuel kemoterapi. Det gælder for patienter med



ER-positiv ($\geq 10\%$) tumor og/eller 1-9 % ER-positiv tumor med luminal A/B subtype (for eksempel ved PAM50), medmindre patienten tilhører lavrisikogruppen [9].

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 jf. danske kliniske retningslinjer [9,10]. Præ- og perimenopausale patienter anbefales adjuverende behandling med tamoxifen i 5 år. Den adjuverende behandling kan forlænges yderligere i op til 5 år, hvis patienten har lymfeknudepositiv brystkræft. Postmenopausale kvinder anbefales 5-års behandling med en AI. Præmenopausale kvinder ≤ 35 år med en skønnet høj risiko for tilbagefald, og som har gennemgået behandling med kemoterapi, anbefales månedlig behandling med en *gonadotropin-releasing hormone* (GnRH)-agonist i 2 år i tillæg til tamoxifen.

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



Figur 1. Nuværende behandling af patienter med tidlig højrisiko (jf. DBCG's definition) ER+/HER2- brystkræft. Omkring 5-10 % af patienterne modtager ikke (neo)adjuverende kemoterapi. Behandlingsalgoritmen gælder også for de høj-risiko patienter, der vil være kandidater til adjuverende abemaciclib.



2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger argumenterer for, at kontrolarmen i det underliggende monarchE-studie overordnet afspejler nuværende dansk klinisk praksis og derfor kan benyttes som komparator i vurderingen. Derfor har ansøger ikke udført en systematisk litteratursøgning, idet der foreligger en direkte sammenligning mellem intervention og relevant (jf. dansk klinisk praksis) komparator i monarchE-studiet, hvilket er i overensstemmelse med Medicinrådets metoder.



2.2 Kliniske studier

Medicinerådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på følgende studier

Tabel 1. Kliniske studier inkluderet i vurderingen

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
MonarchE [NCT3155997] Randomiseret, ublindet, fase III-studiet	Patienter med tidlig ER+/HER2-, lymfeknudepositiv brystkræft og høj-risiko for recidiv. Patienterne er tidligere blevet opereret og har modtaget neoadjuverende eller adjuverende kemoterapi og strålebehandling.	Abemaciclib 300 mg pr. dag, én tablet a 150 mg to gange dagligt, kontinuerlig behandling i maksimum 2 år.	Endokrin behandling (se under intervention)	Invasiv sygdomsfri overlevelse (<i>invasive disease-free survival</i> (IDFS))	IDFS DRFS OS
Johnston et al. [14]	Høj-risiko patienter defineres som:	Abemaciclib gives i kombination med endokrin behandling:		<i>Distant relapse-free survival</i> (DRFS)	Livskvalitet
EPAR [15]	<ul style="list-style-type: none">• ≥ 4 positive lymfeknuder i armhulen• 1-3 positive lymfeknuder i armhulen med enten histologisk grad 3-tumor eller tumor ≥ 5 cm	<ul style="list-style-type: none">• Tamoxifen 20 mg tablet en gang dagligt• Letrozol 2,5 mg tablet en gang dagligt• Anastrozol 1 mg tablet en gang dagligt• Exemestan 25 mg tablet en gang dagligt		Samlet overlevelse (OS) Livskvalitet (FACT-B, FACT-ES, og EQ-5D) Sikkerhed	Sikkerhed

EMA har bedt indehaveren af markedsføringstilladelsen om at indsende data fra monarchE-studiet efter 5-års opfølgningstid [15].

Bilag 1 giver oversigt over igangværende abemaciclib studier.



2.2.1 MonarchE

MonarchE er et ublindet, 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 investigatorene 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 2 giver oversigt over studiedesign.

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 historie af 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 ekspressionen af Ki-67, se Bilag 2. 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* [16]), 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, livskvalitet målt med de sygdomsspecifikke *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Breast* (FACT-B), *FACT-Fatigue* (FACT-F) og *FACT-Endocrine Subscale* (FACT-ES)-spørgeskemaerne og det generiske *European Quality of Life 5-Dimensions* (EQ-5D) spørgeskema samt sikkerhed (evalueret i alle patienter, der modtog mindst én studiedosis ved brug af *Common Terminology Criteria Adverse Events* (CTCAE) version 4.0).

I vurderingen indgår der data ved første OS-interim analyse (data-cut-off 1. april 2021) efter median opfølgningstid på 27,7 måneder i kohorte 1. Ved dette data-cut-off havde 73,3 % af patienterne modtaget 2-års behandling med abemaciclib, 17,8 % stoppet i behandlingen før planlagt og 0,5 % modtog aldrig behandling, se Bilag 3. Medianopfølgningstiden for patienter, der var stoppet i behandling, var 6,0 måneder i kohorte 1. 8,4 % af patienterne i kohorte 1 modtog stadigvæk behandling med abemaciclib ved data-cut-off 1. april 2021 [15].

2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 2. 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-, lymfeknudepositiv brystkræft og høj-risiko for recidiv.	Studiepopulationen (kohorte 1) svarer til den forventede patientpopulation i dansk klinisk praksis.	Data fra kohorte 1 i monarchE anvendes i den sundhedsøkonomiske analyse. Derudover inddrages adskillige eksterne kilder til at



	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
	<p>Se definition af høj-risiko patienter i afsnit 1.3.</p> <p>Patienterne er tidligere blevet opereret og har evt. modtaget neoadjuverende eller adjuverende kemoterapi og strålebehandling.</p>	Høj-risiko patienter vil blive defineret jf. studiekriterierne.	modellere flere af transitionsbevægelserne.
Intervention	<p>Adjuverende abemaciclib</p> <p>300 mg som 150 mg tabletter to gange dagligt</p> <p>Gives i maksimum 2 år</p> <p>Gives i kombination med valgfri endokrin behandling (5-10 år) som i interventionsarmen i monarchE bestod af [15]:</p> <p>Tamoxifen: 31,6 %</p> <p>Letrozol: 41,8 %</p> <p>Anastrozol: 23,7 %</p> <p>Exemestan: 10,2 %</p> <p>Toremifen: 0,4 %</p>	<p>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 uheldelig brystkræft.</p> <p>I dansk klinisk praksis vil præ- og perimenopausale patienter modtage 5-års behandling med tamoxifen. Den endokrine behandling (tamoxifen el. AI) kan forlænges yderligere med 5 år, hvis klinisk indiceret.</p> <p>I dansk klinisk praksis vil postmenopausale patienter primært modtage 5-års behandling med letrozol.</p>	<p>I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes samme dosis for abemaciclib som i monarchE-studiet.</p> <p>Endokrin behandling bliver tilpasset dansk klinisk praksis, se afsnit 2.3.2.</p>
Komparator	<p>Endokrin behandling (5-10 år) som i komparatorarmen i monarchE bestod af [15]:</p> <p>Tamoxifen: 34,3 %</p> <p>Letrozol: 40,7 %</p> <p>Anastrozol: 25,2 %</p> <p>Exemestan: 11,8 %</p> <p>Toremifen: 0,4 %</p>	Komparator svarer til dansk klinisk praksis. Der vurderes ikke at være klinisk betydende forskel mellem de forskellige ET-præparater.	Endokrin behandling bliver tilpasset dansk klinisk praksis, se afsnit 2.3.3.



	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinerådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Effekt mål	IDFS DRFS OS Livskvalitet målt med FACT-B, FACT-ES og EQ-5D Grad 3-5 uønskede hændelser Alvorlige uønskede hændelser Behandlingsophør grundet uønskede hændelser	Medicinerådet vil inddrage de nævnte effekt- og sikkerhedsdata.	Effekt målet IDFS og DRFS benyttes i den sundhedsøkonomiske analyse. EQ-5D-5L-besvarelser benyttes til at estimere helbredsrelateret livskvalitet, der anvendes til at udregne QALY.

2.3.1 Population

Tabel 3 viser baseline karakteristika for interventions- og komparatorarmen i monarchE, kohorte 1.

Tabel 3. Baseline karakteristika i kohorte 1 fra monarchE

	Abemaciclib + ET N = 2.555	ET alene N = 2.565
Køn, n (%)	n=2.555	n=2.565
Kvinder	2.535 (99,2)	2.553 (99,5)
Mænd	20 (0,8)	12 (0,5)
Alder, år	2.555	2.565
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)
Anden	76 (3,3)	82 (3,2)
Mangler	33	38



	Abemaciclib + ET N = 2.555	ET alene N = 2.565
Region, n (%)	2.555	2.565
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 (%)	2.551	2.565
Præmenopausale	1.115 (43,7)	1.105 (43,1)
Postmenopausale	1.436 (56,3)	1.460 (56,9)
Baseline ECOG PS, n (%)	2.554	2.562
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)	2.532	2.529
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 (%)	2.449	2.461
< 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)



	Abemaciclib + ET N = 2.555	ET alene N = 2.565
Mangler	106 (4,1)	104 (4,1)
Tumorstørrelse baseret på patologi efter operation, n (%)	2.509	2.540
< 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)
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)



	Abemaciclib + ET N = 2.555	ET alene N = 2.565
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)
Anti-estrogen behandling, n (%), ITT		
Tamoxifen	883 (31,6)	959 (34,3)
Toremifen	10 (0,4)	11 (0,4)
GnRH-agonister, n (%), ITT		
Goserelin	422 (15,1)	450 (16,1)



	Abemaciclib + ET N = 2.555	ET alene N = 2.565
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)

^aET inkluderer patienter behandling med endokrin behandling og/eller GnRH-agonister; ^b "Andet" dækker over alle andre typer af behandlinger, som ikke er oplistet; ^c "Targeteret" is any prior therapy that is target therapy based on compound-wise documentation on systemic drugs.
ET: endokrin behandling; GnRH: gonadotropin-releasing hormone.

MonarchE, kohorte 1 inkluderede patienter med tidlig lymfeknudepositiv, ER+/HER2-brystkræft og høj-risiko for recidiv (se 2.2.1). 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. Der foreligger ikke data på endokrin behandling i kohorte 1 men kun fra ITT-populationen.

Baselinekarakteristika var velbalancerede mellem de to arme.

Medicinrådets vurdering af population

Medicinrådet finder, at patientpopulationen i studiets kohorte 1 svarer til den forventede patientpopulation i dansk klinisk praksis. Postmenopausale kunne modtage endokrin behandling helt op til 10 år i studiet, mens der i Danmark gives endokrin behandling i maksimum 5 år til postmenopausale patienter. Ligeledes er anvendelsen af bifosfonat hyppigere i Danmark sammenlignet med studiet. Disse afvigelser mellem monarchE og en dansk patientpopulation vil være af minimal betydning for tolkning af data.

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

- patienternes gennemsnitsalder i studiet var ca. 10 år lavere end for en forventet dansk patientpopulation.
- der var ikke krav om diagnostisk scanning ved randomisering i modsætning til dansk klinisk standard. Patienterne blev først scannet ved opfølgning ved mistanke om tilbagefald på baggrund af symptomer. Denne forskel skyldes formentlig, at nuværende praksis har ændret sig siden for 5 år siden ved studiestart. Dette kan potentielt betyde, at nogle af de randomiserede patienter havde mere fremskreden sygdom, end det fremgår af studiets baselinekarakteristika, og at behandlingen i komparatorarmen var suboptimal for disse patienter. Dette vil dog gælde for en lille andel af populationen, da hovedparten af brystkræftpatienter (omkring 85 % af danske patienter) har tidlig, ikke-dissemineret sygdom ved diagnose.

Disse afvigelser mellem monarchE og dansk klinisk praksis medfører en usikkerhed i vurderingen. Effekten af adjuverende abemaciclib i kombination med endokrin behandling kan potentielt være overestimeret sammenlignet med endokrin behandling alene pga. suboptimal behandling i komparatorarmen. Ligeledes har ældre patienter mere komorbiditet og mindre tolerance for bivirkninger sammenlignet med yngre patienter og dermed højere risiko for, at de vil skulle stoppe i behandling med abemaciclib pga. bivirkninger.

2.3.2 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 for nærmere beskrivelse af ET [9]. Fordeling mellem de forskellige ET-præparater i interventionsarmen var (ITT-population):

Tamoxifen: 31,6 %

Letrozol: 41,8 %

Anastrozol: 23,7 %

Exemestan: 10,2 %

Toremifen: 0,4 %

I den sundhedsøkonomiske analyse antages der 100 % dosisintensitet af abemaciclib pga. abemaciclibs flade rabat. Det betyder, at prisen pr. mg vil være ens, uanset om abemaciclib dosisreduceres eller ej. Ansøger anvender en 2-års stopregel for behandlingsvarighed med abemaciclib og 5-10 år for ET.

Medicinrådets vurdering af intervention

Medicinrådet vurderer, at ved anbefaling af adjuverende abemaciclib vil dosering i dansk klinisk praksis svare til dosering angivet i produktresuméet [11]. Ved evt. implementering af adjuverende abemaciclib vil monitorering af en dansk patientpopulation tilpasses monarchE monitoreringsplan.

Klinisk erfaring viser, at dosisreduktioner pga. bivirkninger er hyppige ved behandling med abemaciclib, og at nogle patienter også stopper i behandling pga. bivirkninger, se yderligere i afsnit 0. Dette gælder især ved adjuverende behandling. Det er uklart, hvordan dosisreduktion påvirker effekten af behandlingen.

Fordelingen af de forskellige ET-præparater vil være anderledes i dansk klinisk praksis, hvor flere patienter vil modtage behandling med letrozol:

Tamoxifen: 30 %

Letrozol: 50 %

Anastrozol: 10 %

Exemestan: 10 %

Denne forskel mellem monarchE og dansk klinisk praksis er ikke af betydning for hverken den kliniske vurdering (da ET-præparaterne er klinisk ligestillede [10]) eller den sundhedsøkonomiske analyse (da prisforskellen mellem præparaterne er lille).

2.3.3 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 menopausalstatus. 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 forrige afsnit. Dette forventes ikke at påvirke den observerede effekt, da præparaterne betragtes som ligeværdige [10], hvorfor ovenstående fordeling anvendes i den sundhedsøkonomiske model.

2.3.4 Effektmål

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

Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet vurderer, at ansøger har inkluderet de relevante effekt- og sikkerhedsmål.

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har indsendt en direkte sammenligning af adjuverende abemaciclib i kombination med endokrin behandling med endokrin behandling alene på baggrund af monarchE-studiet [14,15]. Data stammer fra studiets kohorte 1.

I analysen har ansøger anvendt resultaterne fra data-cut-off i april 2021, hvor medianopfølgningstiden var 27,7 måneder. Der foreligger også resultater efter medianopfølgningstid på 42 måneder, præsenteret på *San Antonio Breast Cancer Symposium* i december 2022 og publiceret i januar 2023 [17]. Disse data er kun på studiets ITT-population og indgår ikke i ansøgningen og kan derfor ikke ligge til grund for den sundhedsøkonomiske analyse. Data efter længere opfølgningstid vil inkluderes hvor relevant som supplement i den kliniske gennemgang.

Medicinrådets vurdering af analysemetode

Medicinrådet vurderer, at ansøgers indsendte datagrundlag kan ligge til grund for vurderingen, da studiepopulationen svarer til dansk klinisk praksis, og der foreligger en direkte sammenligning med en komparator, som svarer til dansk klinisk praksis.



2.4.2 Oversigt over effektestimater

Tabel 4 giver oversigt over effektestimater og sikkerhedsdata fra monarchE-studiet, kohorte 1.

Tabel 4. Oversigt over effektestimater og sikkerhedsdata fra monarchE-studiet, kohorte 1

Effekt mål	Abemaciclib + ET (n = 2.555)	ET (n = 2.565)	Forskel
IDFS	Median: ikke nået 2-års rate: 92,6 % (95 % CI: 91,4; 93,5) 3-års rate: 88,6 % (95 % CI: 86,7; 90,1)	Median: ikke nået 2-års rate: 89,6 % (95 % CI: 88,3; 90,8) 3-års rate: 82,9 % (95 % CI: 80,7; 84,8)	HR: 0,68 (95 % CI: 0,57; 0,81)
DRFS	Median: ikke nået 2-års rate: 94,1 % (95 % CI: 93,0; 95,0) 3-års rate: 90,2 % (95 % CI: 88,4; 91,7)	Median: ikke nået 2-års rate: 91,2 % (95 % CI: 90,0; 92,3) 3-års rate: 85,7 % (95 % CI: 83,6; 87,5)	HR: 0,67 (95 % CI: 0,55; 0,81)
OS	Median: ikke nået 2-års rate: 97,5 % (95 % CI: 96,8; 98,0) 3-års rate: 94,9 % (95 % CI: 93,7; 96,0)	Median: ikke nået 2-års rate: 97,2 % (95 % CI: 96,4; 97,8) 3-års rate: 95,3 % (95 % CI: 94,0; 96,3)	HR: 1,04 (95 % CI: 0,78; 1,40)
FACT-B LS mean fra baseline (SE)	-1,54 (0,25)	0,79 (0,25)	-2,33 (0,35)
FACT-ESS-19 LS mean fra baseline (SE)	-2,94 (0,14)	-1,49 (0,14)	-1,45 (0,20)
FACT-ESS-23 LS mean fra baseline (SE)	-3,64 (0,17)	-1,59 (0,16)	-2,05 (0,23)
EQ-VAS LS mean fra baseline (SE)	0,04 (0,23)	1,72 (0,23)	-1,68 (0,32)
≥ grad 3 uønskede hændelser	1.388/2.791 (49,7 %)	456/2.800 (16,5 %)	33,2 %
Alvorlige uønskede hændelser*	424/2.791 (15,2 %)	247/2.800 (8,8 %)	6,4 %



Effekt mål	Abemaciclib + ET (n = 2.555)	ET (n = 2.565)	Forskel
Behandlingsophør (alle lægemidler) grundet uønskede hændelser*	181/2.791 (6,5 %)	30/2.800 (1,1 %)	5,4 %
Behandlingsophør (abemaciclib) grundet uønskede hændelser*	515/2.791 (18,5 %)	-	-

*Opgjort for sikkerhedspopulationen (abemaciclib + ET: 2.791 og ET: 2.800)

2.4.3 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.

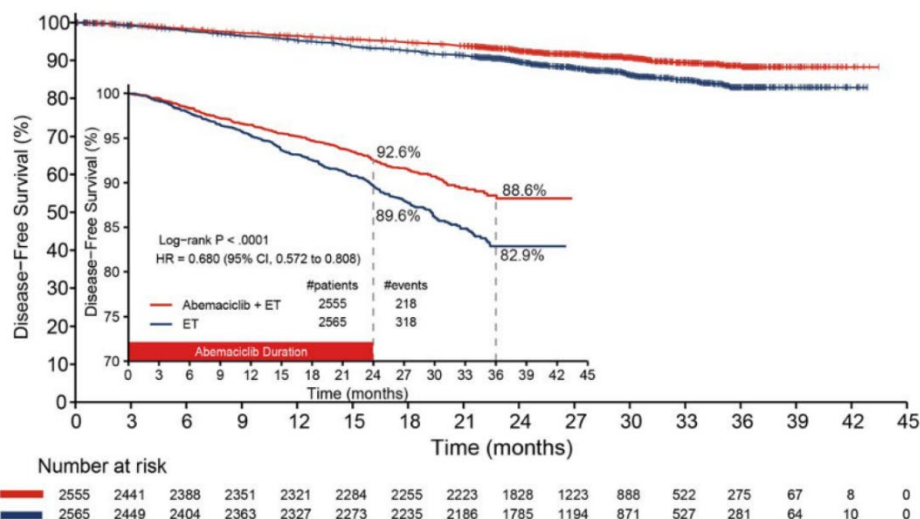
Tabel 5 viser IDFS-data for kohorte 1 i monarchE [15] efter median opfølgningstid på 27,7 måneder.

Tabel 5. IDFS-data fra kohorte 1 i monarchE

Studie	monarchE-kohorte 1	
	Abemaciclib + ET	ET
N	2.555	2.565
Hændelser, n (%)	218 (8,5)	318 (12,4)
Død uden invasiv sygdom	15 (0,6)	10 (0,4)
Invasiv sygdom	203 (7,9)	308 (12,0)
Median IDFS	Ikke nået	Ikke nået
HR (95 % CI)	0,68 (0,57; 0,81)	
IDFS-rate, 1 år (95 % CI)	96,5 % (95,7; 97,2)	95,3 (94,4; 96,1)
IDFS-rate, 2 år (95 % CI)	92,6 % (91,4; 93,5)	89,6 % (88,3; 90,8)
IDFS-rate, 3 år (95 % CI)	88,6 % (86,7; 90,1)	82,9 % (80,7; 84,8)



8,5 % af patienterne i abemaciclib + ET-armen oplevede en IDFS-hændelse sammenlignet med 12,4 % af patienterne i ET-armen. I ingen af armene er median IDFS nået. Den relative forskel er en HR 0,68 (95 % CI: 0,57; 0,81). De opgjorte IDFS-rater ved 1, 2 og 3 år er aflæst af Kaplan-Meier (KM)-kurvene, som kan ses i Figur 2 nedenfor. 8,4 % af patienterne modtog stadigvæk behandling med abemaciclib ved dette data-cut, se Bilag 3 [15].



Figur 2. IDFS-kurve for kohorte 1 fra monarchE. Figuren stammer fra EMA's EPAR [15].

Der foreligger IDFS-data efter længere opfølgningstid (42 måneder), som er sammenlignelig med de anførte data ovenfor (se Bilag 4) og viser, at de to arme fortsætter med at blive adskilt. De opdaterede data stammer dog fra ITT-populationen og ikke studiets kohorte 1 (91 % af ITT-populationen).

Tabel 6 viser en oversigt over lokation af tilbagefald i kohorte 1. Den mest hyppige hændelse var i begge arme fjernrecidiv, som forekom hos 5,7 % og 9,1 % af patienterne i hhv. abemaciclib + ET-armen og ET-armen [15].

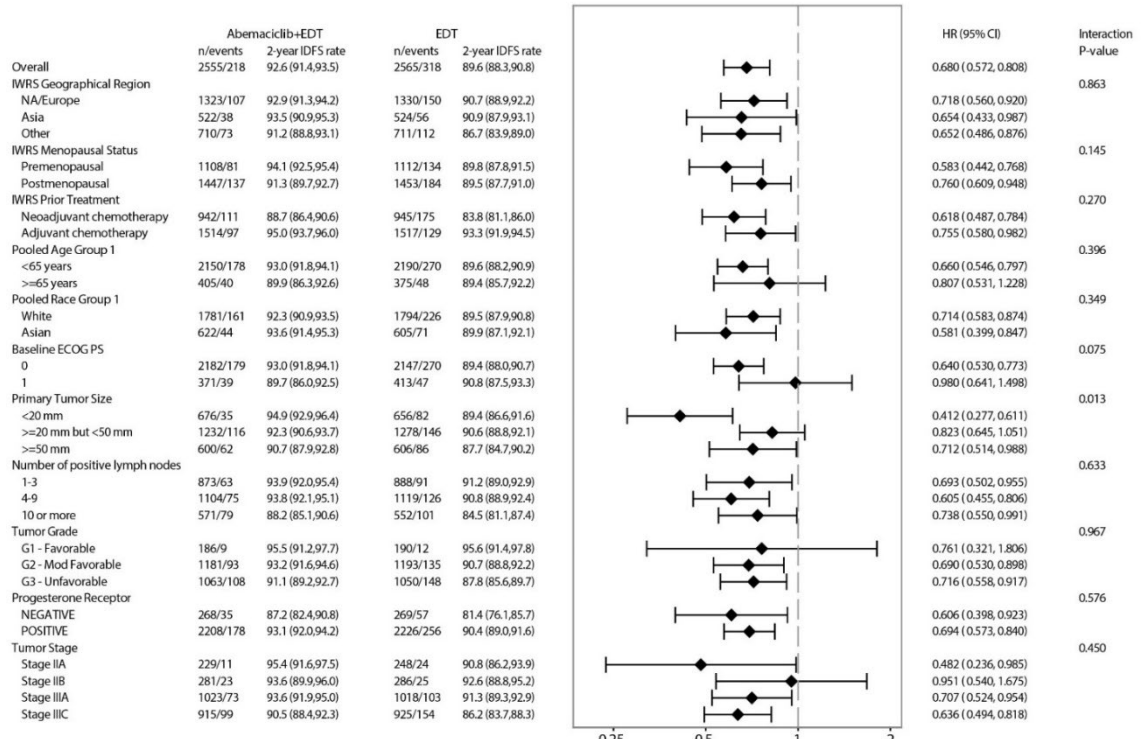
Tabel 6. Oversigt over lokation af tilbagefald i kohorte 1 fra monarchE [15].

Intervention	monarchE-kohorte 1	
	Abemaciclib + ET N = 2.555	ET N = 2.565
Hændelser, n (%)	203 (7,9)	308 (12,0)
Lokalt/regionalt tilbagefald	33 (1,3)	50 (1,9)
Fjernrecidiv	146 (5,7)	233 (9,1)
Kontralateralt tilbagefald	8 (0,3)	12 (0,5)
Sekundær primær kræft	19 (0,7)	20 (0,8)



Subgruppeanalyser

Der foreligger en række subgruppeanalyser på baggrund af studiets stratifikationsfaktorer (tidligere behandling med kemoterapi, menopausal-status ved brystkræftdiagnose og region) samt andre klinisk relevante subpopulationer bl.a. på baggrund af performance status, antal positive lymfeknuder og tumorstørrelse, se Figur 3.



Figur 3. IDFS-subgruppeanalyser fra kohorte 1 fra monarchE

Medicinrådets vurdering af IDFS

IDFS giver en indikation af, om den undersøgte behandling reducerer risikoen for invasiv tilbagefald. Korrelationen mellem forbedret IDFS og forbedret overlevelse er dog ikke veletableret [18].

Efter median opfølgningstid på 27,2 måneder viser data fra kohorte 1 i monarchE-studiet, at patienter i behandling med abemaciclib i kombination med endokrin behandling får færre invasive tilbagefald end ved behandling med endokrin behandling alene (HR: 0,68 (0,57; 0,81) og absolut forskel i 3-års IDFS-rate på 5,7 %-point). Median IDFS er stadigvæk ikke nået. Data efter yderligere 15-måneders opfølgningstid viser, at de to behandlingsarme fortsat bliver adskilte i ITT-populationen, se Bilag 4. Ved det nyeste data-cut er alle patienter stoppet med den adjuverende behandling med abemaciclib, mens det ved data-cut, der indgår i vurderingen, er 8,4 % af patienterne, der stadigvæk er i behandling med abemaciclib. Ved begge data-cut kunne patienterne dog stadigvæk modtage endokrin behandling, medmindre de havde fået tilbagefald eller



uacceptable bivirkninger af den endokrine behandling, eller havde stoppet i behandlingen af andre årsager.

Vurderingen af adjuverende abemaciclib på baggrund af IDFS-data er behæftet med usikkerhed pga. af studiets korte opfølgningstid relativt til patienternes prognose, og hvor studiedata stadigvæk er umodne. Over 80 % af patienterne, der modtager endokrin behandling alene, har ikke oplevet et invasivt tilbagefald tre år efter randomisering, hvilket afspejler, at risikoen for tilbagefald i patientpopulationen generelt er lav. Patienternes prognose er relativt god, hvor over 90 % af patienter med tidlig ER+/HER2-brystrkræft er i live fem år efter deres diagnose [7]. Der findes ikke tilsvarende prognoserater for den højrisikogruppe, der blev randomiseret i monarchE, men den er formentlig lavere. Dertil kommer, at for patienter med tidlig ER+/HER2-negativ brystrkræft strækker risikoen for tilbagefald over flere år efter den oprindelige diagnose og operation [4,5]. Med de tilgængelige data er det ikke muligt at vurdere, om adjuverende abemaciclib forhindrer tilbagefald eller blot udsætter tiden til diagnose af tilbagefald.

Derudover er der en risiko for, at nogle af de randomiserede patienter havde mere fremskreden sygdom, end der 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.

Til sidst er det ikke muligt at evaluere på baggrund af den korte opfølgningstid i monarchE, hvornår og om patienter skal behandles 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.

2.4.4 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 recidiv kunne opereres mens ved fjernrecidiv er sygdommen blevet uhelbredelig.

Tabel 7 viser DRFS-data for kohorte 1 i monarchE [15] efter median opfølgningstid på 27,7 måneder.

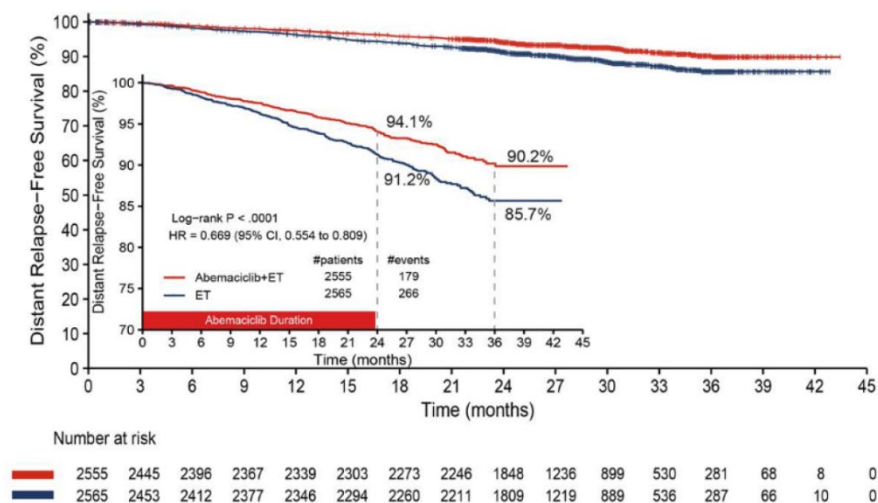
Tabel 7. DRFS-data fra kohorte 1 i monarchE

Studie	monarchE-kohorte 1	
	Abemaciclib + ET	ET
N	2.555	2.565
Hændelser, n (%)	179 (7,0)	266 (10,4)
Død uden fjernrecidiv	19 (0,7)	16 (0,6)
Fjernrecidiv	160 (6,3)	250 (9,7)



Studie	monarchE-kohorte 1	
Median DRFS	Ikke nået	Ikke nået
HR (95 % CI)	0,67 (0,55; 0,81)	
DRFS-rate, 1 år (95 % CI)	97,5 % (96,8, 98,1)	96,3 % (95,5, 97,0)
DRFS-rate, 2 år (95 % CI)	94,1 % (93,0, 95,0)	91,2 % (90,0, 92,3)
DRFS-rate, 3 år (95 % CI)	90,2 % (88,4, 91,7)	85,7 % (83,6, 87,5)

7,0 % af patienterne i abemaciclib + ET-armen oplevede en DRFS-hændelse sammenlignet med 10,4 % af patienterne i ET-armen. I ingen af armene er median DRFS nået. Den relative forskel er en HR 0,67 (95 % CI: 0,55; 0,81). De opgjorte DRFS-rater ved 1, 2 og 3 år er aflæst af Kaplan-Meier (KM)-kurvene, som kan ses i Figur 4 nedenfor.



Figur 4. DRFS-kurve for kohorte 1 fra monarchE. Figuren stammer fra EMA's EPAR [15].

Der foreligger DRFS-data efter længere opfølgningstid (42 måneder), som er sammenlignelige med de anførte data ovenfor (se Bilag 4) og viser, at de to arme fortsætter med at blive adskilt. De opdaterede data stammer dog fra ITT-populationen og ikke studiets kohorte 1 (91 % af ITT-populationen).

Medicinerådets vurdering af DRFS

Efter median opfølgningstid på 27,2 måneder viser data fra kohorte 1 i monarchE-studiet, at patienter i behandling med abemaciclib i kombination med endokrin behandling får færre fjernrecidiv end ved behandling med endokrin behandling alene (HR: 0,67 (0,55; 0,81) og absolut forskel i 3-års DRFS-rate på 4,5 %-point). Median DRFS er stadigvæk ikke nået. Disse data indikerer, at patienter i behandling med endokrin behandling alene potentielt har værre prognose, da på baggrund af monarchE-data ser patienternes risiko for fjernrecidiv til at være højere end ved behandling med adjuverende abemaciclib i kombination med endokrin behandling.



Ligesom for IDFS er vurderingen af DRFS forbundet med usikkerhed pga. af studiets relative korte opfølgningstid i forhold til patienternes prognose, og at data dermed stadigvæk er umodne, se yderligere i afsnit 2.4.3.

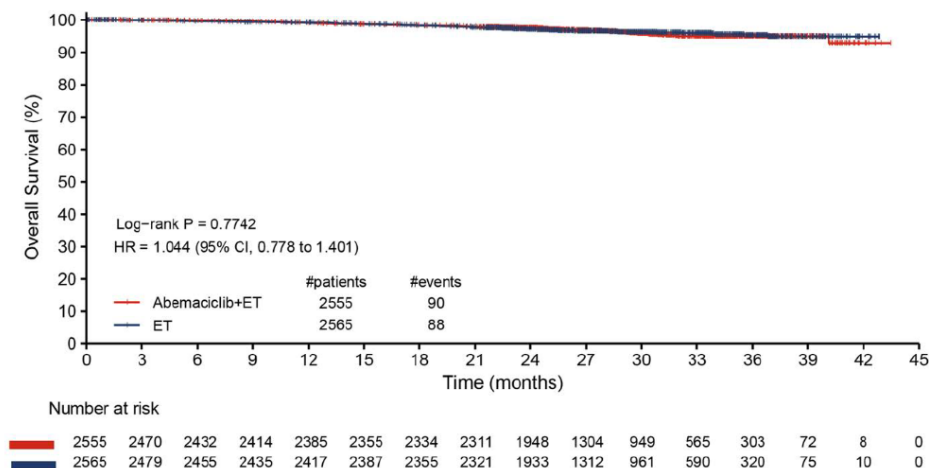
2.4.5 Samlet overlevelse (Overall Survival (OS))

Tabel 8 viser OS-data for kohorte 1 i monarchE [15] efter median opfølgningstid på 27,7 måneder.

Tabel 8. OS-data for kohorte 1 fra monarchE

Studie	monarchE-kohort1	
	Abemaciclib + ET	ET
Intervention		
N	2.555	2.565
Hændelser, n (%)	90 (3,5)	88 (3,4)
Median OS	Ikke nået	Ikke nået
HR (95 % CI)	1,04 (0,78; 1,40)	
OS-rate, 1 år (95 % CI)	99,1 % (98,6, 99,4)	99,1 % (98,7, 99,4)
OS-rate, 2 år (95 % CI)	97,5 % (96,8, 98,0)	97,2 % (96,4, 97,8)
OS-rate, 3 år (95 % CI)	94,9 % (93,7, 96,0)	95,3 % (94,0, 96,3)

Tabel 8 viser, at der under studiets opfølgningstid på lidt over 2 år er sket få dødsfald, og at median OS ikke er nået. De opgjorte OS-rater er aflæst på KM-kurverne, som kan ses i Figur 5 nedenfor.



Figur 5. OS-kurve for kohorte 1 fra monarchE. Figuren stammer fra EMA's EPAR [15].

Der foreligger OS-data efter længere opfølgningstid (42 måneder), som er sammenlignelige med de anførte data ovenfor (se Bilag 4) og viser, at der stadigvæk ikke er dokumenteret forskel i OS mellem de to arme. De opdaterede data stammer dog fra ITT-populationen og ikke studiets kohorte 1 (91 % af ITT-populationen).



Efter median opfølgningstid på 27,7 måneder modtog 8,4 % af patienterne stadigvæk behandling med abemaciclib. 78,6 % og 78,2 % af patienterne i hhv. abemaciclib + ET-armen og ET-armen modtog stadigvæk ET. 8,1 % af patienterne i ET-armen modtog efterfølgende behandling med CDK4/6-hæmmere (enten abemaciclib, palbociclib eller ribociclib). Bilag 5 giver oversigt over efterfølgende (*post-discontinuation*) behandlinger.

Medicinrådets vurdering af OS

Medicinrådet vurderer, at det ikke er muligt at konkludere, hvilken effekt adjuverende abemaciclib i kombination med endokrin behandling har på den samlede overlevelse sammenlignet med endokrin behandling alene. Det skyldes, at overlevelsedata stadig er umodne pga. meget få hændelser i begge arme, hvilket er forventeligt set i lyset af studiets korte opfølgningstid. På nuværende tidspunkt ses der ingen adskillelse af de to arme. En mulig forklaring på den manglende adskillelse af de to behandlingsarme kan være, at en stor andel af patienterne i ET-armen formentligt har modtaget behandling med CDK4/6-hæmmere ved tilbagefald jf. Bilag 5.

Desuden er det uklart, hvorvidt patienterne fortsatte med den endokrine behandling efter den 2-årige studieperiode med adjuverende abemaciclib, da disse opgørelser ikke er tilgængelige. Det gælder både for interventions- og komparatorarmen og bidrager ligeledes med usikkerhed i vurderingen af OS, især hvis der er forskel i ET-kompliansen i de to undersøgte arme.

2.4.6 Livskvalitet ved FACT-B, FACT-ES og EQ-VAS

Livskvalitet blev målt i monarchE ved hjælp af adskillige sygdomsspecifikke FACIT-spørgeskemaer samt det generiske EQ-5D værktøj. I vurderingen indgår der data fra FACT-B, FACT-ES og EQ-VAS.

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 [19].

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 [20].

EQ-VAS er et patientrapporteret effektmål, hvor patienterne vurderer deres helbred på en skala, hvor 0 repræsenterer den værste mulige helbredstilstand, patienten kan forestille sig, og 100 repræsenterer den bedste (mindste klinisk relevante forskel er 7 point).

Compliance blev udregnet som andel besvarelser ud af forventede besvarelser (dvs. fra patienter, der ikke var stoppet i studiet). En *mixed-effect, repeated measures* model blev anvendt til at sammenligne de to behandlingsarme. I analyserne indgår der kun de besvarelser, hvor over 25 % af patienterne i hver arm har svaret på spørgeskemaet.

Spørgeskemaerne blev besvaret 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. Livskvalitetsdata stammer fra et tidligere data-cut (juli 2020) med median opfølgningstid på 19 måneder. Det skyldes, at der ved data-cut i april 2021 (median opfølgningstid på 27,7 måneder) ikke foreligger besvarelser på over 25 % af patienterne i de to arme.

Bilag 6 viser livskvalitetsdata fra hhv. FACT-B, FACT-ES og EQ-VAS.

Medicinerådets vurdering af FACT-B, FACT-ES og EQ-VAS

MonarchE-studiet viste, at behandling med abemaciclib i kombination med endokrin behandling hverken er forbundet med forbedring eller forværring i patienternes selvrapporterede livskvalitet sammenlignet med endokrin behandling alene. Studiet var dog ublindt, hvorfor livskvalitetsdata er forbundet med en vis usikkerhed. I EMA's EPAR [15] påpeges, at timingen af besvarelserne ikke gav mulighed for at fange en eventuel påvirkning af bivirkninger på patienternes livskvalitet, da livskvalitet ikke blev målt i de første tre måneder af behandlingen. Medicinerådet vurderer, at dette medfører en stor usikkerhed i vurderingen af livskvalitetsdata, da de første tre måneder af behandlingen netop er de allervigtigste. Det er her de fleste bivirkninger opstår, og hvor patienter skal dosisjusteres eller helt stopper i behandling pga. bivirkninger.

2.5 Sammenligning af sikkerhed

Til sammenligning af sikkerhed har ansøger indsendt data fra den direkte sammenligning i monarchE mellem abemaciclib + ET-armen og ET-armen. Ansøger har ikke udført en formel statistisk analyse. Bivirkningsdata er rapporteret for sikkerhedspopulationen (abemaciclib + ET: 2.791 og ET: 2.800), dvs. ikke specifikt for kohorte 1. Bivirkningsdata er opgjort ved seneste data-cut efter median opfølgningstid på 27,7 måneder, publiceret i EMA's EPAR [15].

Den mediane behandlingstid med abemaciclib var omkring 23,7 måneder, og den mediane behandlingstid med endokrin behandling i abemaciclib-ET-armen var omkring 23,8 måneder. I ET-armen var den mediane behandlingstid med endokrin behandling omkring 23,8 måneder.

Table 9. Oversigt over bivirkninger for sikkerhedspopulationen i monarchE

	Abemaciclib + ET N = 2.791	ET N = 2800	Absolut forskel
TEAEs i ≥ 1 % af patienterne (alle grader), n (%)	2.745 (98,4)	2.486 (88,8)	9,6 %-point
\geq grad 3 uønskede hændelser, n (%)	1.388 (49,7)	456 (16,5)	33,2 %-point
Alvorlige uønskede hændelser (SAE), n (%)	424 (15,2)	247 (8,8)	6,4 %-point



	Abemaciclib + ET N = 2.791	ET N = 2800	Absolut forskel
Behandlingsophør (alle lægemidler) grundet AE, n (%)	181 (6,5)	30 (1,1)	4,5 %-point
Behandlingsophør (abemaciclib) grundet AE, n (%)	515 (18,5)	-	
Dødsfald pga. AE, n (%)	24 (0,8)	14 (0,5)	0,3 %-point

TEAE: *Treatment-emergent adverse events*

De hyppigst forekommende bivirkninger ved behandling med abemaciclib er diarré, infektioner, neutropeni, leukopeni, anæmi, træthed, kvalme, opkastning, pletsældethed (alopeci) og nedsat appetit [11]. Oversigt over typer af uønskede hændelser (TEAE), alvorlige uønskede hændelser og hvilke uønskede hændelser, der førte til behandlingsophør, kan ses i Bilag 6.

De hyppigste grad 3-4 uønskede hændelser i abemaciclib-ET-armen var neutropeni (19,6 % vs. 0,8 %), diarré (7,8 % vs. 0,2 %), leukopeni (11,3 % 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 %). De hyppigste uønskede hændelser, der førte til behandlingsophør, var diarré (2,5 % vs. 0 %) og træthed (1,0 % vs. 0 %). Forekomsten af interstitiel lungesygdom/pneumonitis var hyppigere i abemaciclib + ET-armen end ET-armen (3,2 % vs. 1,3 %), 0,4 % var af grad 3-4 og 0,5 % kategoriseredes som en SAE i abemaciclib + ET-armen. Den største forskel mellem armene, hvad angår dødsfald grundet uønskede hændelser, skyldes hjertesygdomme i abemaciclib + ET-armen (0,2 %) (alle patienterne havde en kendt sygehistorie eller underliggende kardiovaskulære risikofaktorer) og infektioner (andre end Covid-19) i ET-armen (0,2 %) [15].

72 % af patienterne i abemaciclib + ET-armen fik foretaget minimum 1 dosismodificering (dosisreduktioner eller dosisudladelser). 44 % af patienterne fik foretaget 1 dosisreduktion, og 14 % fik foretaget 2 dosisreduktioner (flere dosisreduktioner var ikke tilladt pr. protokol). Den hyppigste grund for dosisreduktioner var uønskede hændelser. Disse forekom primært i starten af behandlingen. Yderligere detaljer om dosismodificeringer kan ses i Bilag 6.

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

MonarchE viser, at behandling med abemaciclib i kombination med endokrin behandling giver flere \geq grad 3 uønskede hændelser samt alvorlige uønskede hændelser end behandling med endokrin behandling alene. Patienterne er især plaget af bivirkninger fra mave-tarm-kanalen i form af diarré og kvalme samt knoglemarvspåvirkning, der sjældent øger risikoen for infektioner. Der er også risiko for mere alvorlige bivirkninger ved behandling af abemaciclib herunder VTE og pneumonitis. De bivirkninger, der blev



observeret i monarchE, er i overensstemmelse med tidligere beskrivelser af behandling med abemaciclib ved uhelbredelig brystkræft jf. abemaciclibs produktresumé [11].

Medicinerådet fremhæver en bekymring for, at den adjuverende behandling med abemaciclib i kombination med endokrin behandling for hovedparten af patienterne giver øget risiko for bivirkninger, heriblandt svære bivirkninger, uden nogen klinisk gevinst.

2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Vurderingen af adjuverende abemaciclib er forbundet med væsentlig usikkerhed. Studiets opfølgningstid på lidt over to år er kort set i lyset af patienternes relativt gode prognose, og der er sket meget få hændelser i IDFS- og overlevelsedata. Datagrundlaget består kun af ét studie, hvilket gør resultatet usikkert i forhold til behandlingseffekter undersøgt i flere studier. Dertil kommer, at studiet var ublindet, hvilket kan medføre bias, særligt omkring livskvalitets- og bivirkningsdata.

Patienter med tidlig ER+/HER2- 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 [7]. Dette ses også i monarchE-studiet, hvor over 80 % af patienterne i komparatorarmen stadigvæk ikke har fået et invasivt tilbagefald ved år 3. Studiets opfølgningstid på lidt over 2 år er derfor kort i betragtning af patienternes relativt gode prognose.

Studiet kan ikke belyse, om behandling med adjuverende abemaciclib vil resultere i, at flere patienter bliver kureret sammenlignet med nuværende standardbehandling, og dermed forlænger patienternes overlevelse. Der er kun sket omkring 3,5 % hændelser i overlevelsedata under studiets opfølgningstid. Ligeledes er det uklart, hvor stor en andel af patienterne i begge arme, der stadigvæk modtager endokrin behandling ved data-cut-tidspunktet, eller om der er forskel i ET-komplians mellem de to arme. Dette er information, som er vigtig at medtage i vurderingen af overlevelsedata.

Studiet viser, at færre patienter får et invasivt tilbagefald ved behandling med abemaciclib i kombination med endokrin behandling sammenlignet med endokrin behandling alene. På nuværende tidspunkt vides det dog ikke, om denne effekt vil udmønte sig i en overlevelsesevinst, eller hvad karakteriserer de patienter yderligere, der har klinisk gavn af behandlingen. Der er også en risiko for, at nogle af 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.



Studiet viser på nuværende tidspunkt, at hovedparten af patienterne ikke får et invasivt tilbagefald ved behandling med endokrin behandling alene. Samtidig er patienterne i interventionsarmen blevet udsat for bivirkninger, der kan være belastende (f.eks. diarré) og potentielt alvorlige og dødelige (f.eks. VTE og pneumonitis). Der er derfor stor risiko for, at flertallet af patienterne i interventionsarmen har modtaget en behandling, de ikke har behov for.

Endelig 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.

Overordnet er der på nuværende tidspunkt begrænset evidens for at forlænget invasiv sygdomsfri overlevelse ved adjuverende behandling med abemaciclib i kombination med endokrin behandling vil resultere i, at patienterne lever længere, hvorfor enhver modellering af effekten er usikker.

3. Sundhedsøkonomisk analyse

Ansøger har indsendt en cost-utility-analyse, der estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med abemaciclib i kombination med ET sammenlignet med ET alene. Ansøgers sundhedsøkonomiske model tager udgangspunkt i data fra monarchE-studiet og en række eksterne datakilder.

Grundet usikkerhederne i det kliniske datagrundlag, se afsnit 2.4 og 2.6, vurderer Medicinrådet, at der er for store usikkerheder forbundet med at estimere langtidseffekten af abemaciclib i kombination med ET til at præsentere en troværdig sundhedsøkonomisk analyse. Herunder bemærker Medicinrådet, at overlevelsesdata - der er centrale for estimeringen af vundne leveår og QALY - er for umodne til at konkludere, at adjuverende abemaciclib i kombination med ET forlænger patienternes overlevelse sammenlignet med ET alene. I den sundhedsøkonomiske model vil en leveårs-gevinst i favør af abemaciclib-armen derfor være baseret på antagelser om overlevelsen fremfor observeret data, idet det heller ikke vurderes at være påvist, at der er en dokumenteret positiv korrelation mellem IDFS og OS. Medicinrådet bemærker desuden, at der er store usikkerheder forbundet med at estimere betydningen for langtidseffekten af en eventuel genbehandling med CDK4/6-hæmmere.



4. Diskussion

Medicinrådet har vurderet effekten af abemaciclib i kombination med endokrin behandling som adjuverende behandling af patienter med tidlig ER+/HER2-, lymfeknudepositiv brystkræft med høj-risiko for recidiv.

monarchE-studiet viser, at færre patienter får tilbagefald i interventionsarmen sammenlignet med komparatorarmen, men samtidig ses der ikke forskel i overlevelsedata mellem de to arme. Det kan skyldes studiets opfølgningstid, som er for kort til at kunne fange en evt. overlevelsesegevinst ved behandling med adjuverende abemaciclib i kombination med endokrin behandling. Patienterne i studiet blev defineret som høj-risiko patienter på baggrund af lymfeknudestatus og tumorstørrelse. Dog har langt de fleste patienter i komparatorarmen ikke fået et tilbagefald under studiets opfølgningstid. Der mangler derfor stadigvæk af få yderligere afklaret, hvad der karakteriserer de patienter, der reelt har gavn af behandling med adjuverende abemaciclib oveni den endokrine behandling.

Andre overvejelser

Der findes tre CDK4/6-hæmmere, abemaciclib, palbociclib og ribociclib, som er ligestillede i Medicinrådets behandlingsvejledning som enten 1. linje- eller 2. linjebehandling af lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft [21]. De tre lægemidler har meget sammenlignelig virkningsmekanisme.

Ligesom abemaciclib er palbociclib blevet undersøgt som adjuverende behandling i kombination med endokrin behandling i PALLAS- og PENELOPE-B-studierne [22,23]. I begge studier blev der ikke dokumenteret, at den adjuverende behandling med palbociclib var forbundet med bedre effekt end endokrin behandling 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 [24]. 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 [24].

Der foreligger endnu ikke resultater fra NATALEE-studiet, der undersøger adjuverende behandling med ribociclib i kombination med endokrin behandling.

Samlet set er det derfor stadigvæk ikke tilstrækkeligt belyst, hvad den kliniske relevans af tilføje adjuverende CDK4/6-hæmmer til endokrin behandling er.



5. Referencer

1. DBCG Kvalitetsdatabase for Brystkræft National årsrapport 2021 For opgørelsesperioden 1. januar 2021 - 31. december 2021. 2022; Tilgængelig fra: https://www.dbcg.dk/images/PDF/Rapporter/DBCG_årsrapport_2021_Publiceret_FINAL.pdf
2. Kohler BA, Sherman RL, Howlader N, Jemal A, Ryerson AB, Henry KA, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2015;107(6):d5v048–d5v048.
3. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer Registries. Kræftstatistik: Nøgletal og figurer. Danmark - Bryst. 2019.
4. (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)
5. 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.
6. Jensen M-B, Ejlersen B, Mouridsen HT, Christiansen P. Improvements in breast cancer survival between 1995 and 2012 in Denmark: The importance of earlier diagnosis and adjuvant treatment. *Acta Oncol (Madr)* [internet]. 2016;55(sup2):24–35. Tilgængelig fra: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/0284186X.2015.1128119>
7. SEER. Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer Subtypes. 2018; Tilgængelig fra: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html>
8. DBCG. Kirurgisk behandling af brystkræft version 2.1. 2022; Tilgængelig fra: https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/dbcg/dbcg_kirurgisk-behandling_v2.1_admgodk260422.pdf
9. DBCG. Systemisk behandling af brystkræft - I – hvem skal anbefales adjuverende systemisk behandling? 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
10. DBCG. Systemisk behandling af brystkræft - II – (neo)adjuverende systemisk behandling af tidlig brystkræft version 1.4. 2021; Tilgængelig fra: https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/dbcg/dbcg_neoadjuve-syst-bh-2_tidlig-brystkr_v1.4_admgodk070722.pdf
11. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé abemaciclib. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verzenios-epar-product-information_da.pdf
12. Fakhouri W. [data on file] 2020-10009-To estimate the size, demographic and clinical characteristics and course of early breast cancer patients meeting the monachE high risk of recurrence criteria in Norway, using real world data. 2022;
13. 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
14. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, Toi M, Martin M, Shao ZM, et al. Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR1, HER22,



- node-positive, high-risk, early breast cancer (monarchE). *J Clin Oncol*. 2020;38(34):3987–98.
15. 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
 16. 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.
 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. 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). Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1016/j.eclim.2020.100332>
 19. FACIT. Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast [internet]. Tilgængelig fra: <https://www.facit.org/measures/FACT-B>
 20. FACIT. Functional Assessment of Cancer Therapy - Endocrine Symptoms [internet]. Tilgængelig fra: <https://www.facit.org/measures/FACT-ES>
 21. Medicinrådet. Medicinrådets Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende CDK4/6- hæmmere til ER+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft. 2020; Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/ovnl1n2l/baggrund-for-medicinraadets-beh-vejledning-brystkræft-vers-1-1_adlegacy.pdf
 22. 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).
 23. 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).
 24. 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.



6. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende brystkræft

Forvaltningslovens § 3, stk. 2/§ 4, stk. 2, har været anvendt i forbindelse med udpegning af medlemmer til dette fagudvalg.

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



7. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	24. maj 2023	Godkendt af Medicinrådet.



8. Bilag 1

Tabel 10. Oversigt over igangværende abemaciclib studier

Trial Alias	Treatment Arms	Study Design	Disease Studied	Primary Outcome Measure	NCT Number/Status
Phase 4					
I3Y-MC-JPCU ⁹	ABE FULV Standard chemotherapy	Open-label	HR+, HER2-MBC	ORR	NCT04031885 Terminated
I3Y-MC-JPCX	ABE NSAI	Open-label	MBC	PFS	NCT03988114 Withdrawn
I3Y-IN-JPEC 17782	ABE NSAI FULV	Open-label	Breast Neoplasms Neoplasm Metastasis	Safety	NCT04707196 Recruiting
Phase 3					
eMonarchHER I3Y-MC-JPCW ¹⁰ 17384 2020-004035-24	ABE + ET PBO + ET	Randomized double-blind	Breast Neoplasms	IDFS	NCT04752332 Active, not recruiting
MONARCH 3 ¹¹ I3Y-MC-JPBM	ABE + NSAI (ANAS or LET) PBO + NSAI (ANAS or LET)	Randomized double-blind	HR+, HER2-negative, locoregionally recurrent or MBC	PFS	NCT02246621 Active, not recruiting
MONARCH 2 ^{12,13} I3Y-MC-JPBL	ABE + FULV PBO + FULV	Randomized double-blind	HR+, HER2-negative inoperable locally advanced or MBC	PFS	NCT02107703 Active, not recruiting
monarchE ¹⁴⁻²⁰ I3Y-MC-JPCF	ABE + Standard adjuvant ET Standard adjuvant ET	Open-label, randomized	High risk, early stage, node positive, HR+, HER2- BC	IDFS	NCT03155997 Active, not recruiting
MONARCH plus ²¹ I3Y-CR-JPBQ	ABE + NSAI PBO + NSAI ABE + FULV PBO + FULV	Double-blind, placebo-	HR+, HER2-, locoregionally recurrent or MBC	PFS	NCT02763566 Active, not recruiting



		controlled, randomized			
Phase 2					
MONARCH 1 ^{22,23} I3Y-MC-JPBN	ABE	Single-arm	Refractory HR+, HER2- MBC	ORR at 12 mo and after last pt enters TX	NCT02102490 Completed
neoMONARCH 24-26 I3Y-MC-JPBY	ABE + ANAS ABE ANAS Then: ABE + ANAS	Open-label	HR+, HER2- BC	Change from baseline to 2 wk in Ki67 expression	NCT02441946 Completed
monarcHER ^{27,28} I3Y-MC-JPBZ	ABE + TRAS + FULV ABE + TRAS Physician's choice SOC CTX + TRAS	Open-label	HR+, HER2+ MBC	PFS	NCT02675231 Active, not recruiting
nextMONARC H 1 ^{29,30} I3Y-MC-JPCG	ABE + TAM ABE ABE + Prophylactic Loperamide	Open-label	HR+, HER2- MBC	PFS	NCT02747004 Active, not recruiting
I3Y-MC-JPCP ³¹	ABE with a meal ABE without a meal ABE without regard to food	Open-label	Previously treated HR+, HER2- MBC	Impact of food on tolerabilit y	NCT03703466 Active, not recruiting
UCI 18-79 2020-5660	ABE + FULV	Open-label	Breast neoplasm HR+ BC	pCR	NCT04305236 Recruiting
GEICAM/2019- 01 2019-002123- 15	DOX CYC TAX LET ABE LHRH Analogue	Open-label	EBC	RCB	NCT04293393 Recruiting
Phase 1					
I3Y-MC-JPBH ³²	ABE + LET ABE + ANAS ABE + TAM ABE + EXE ABE + EXE + EVE ABE + TRAS	Open-label	MBC	Pts with >1 drug- related AE	NCT02057133 Active, not recruiting

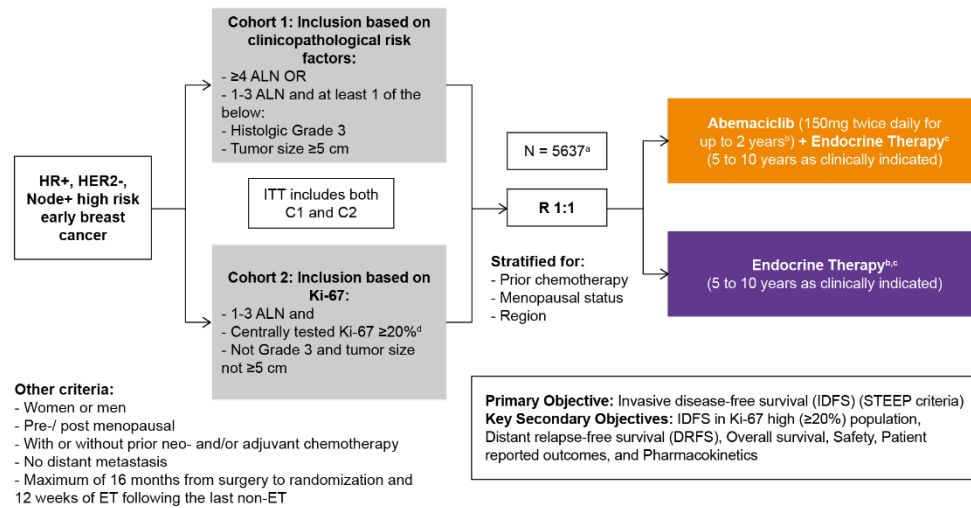


KEYNOTE 287 I3Y-MC-JPCE ³³⁻³⁶	ABE+PEMBRO	Open-label, phase 1b	Stage IV KRAS mutant, PD- L1 positive NSCLC or HR+, HER2- BC	# of pts with ≥1 SAE; # of pts with nonserious AE	NCT02779751 Active, not recruiting
2019-00174 Neoadjuvant breast pilot	ABE DUR AI	Open-label	BC female Locally advanced BC HR+ malignant neoplasm of breast	Safety and tolerability	NCT04088032 Withdrawn
EMBER 17502 J2J-MC-JZLA 2019-003581- 41	ABE LY3484356 EVE ALP TRAS AI	Open-label	BC ABC MBC Endometrial Cancer	# of pts with DLTs	NCT04188548 Recruiting

Abbreviations: ABC = advanced breast cancer; ABE = abemaciclib; AE = adverse event; AI = aromatase inhibitor; ALP = alpelisib; ANAS = anastrozole; BC = breast cancer; CTX = chemotherapy; CYC = cyclophosphamide; DLTs = dose limiting toxicities; DOX = doxorubicin; DUR = durvalumab; EBC = early breast cancer; ET = endocrine therapy; EVE = everolimus; EXE = exemestane; FULV = fulvestrant; HER2- = human epidermal growth factor receptor 2 negative; HR+ = hormone receptor-positive; IDFS = invasive disease free survival; KRAS = Kirsten rate sarcoma; LET = letrozole; LHRH = luteinizing hormone-releasing hormone; MBC = metastatic breast cancer; NSCLC = non-small cell lung cancer; NSAI = nonsteroidal aromatase inhibitor; ORR = overall response rate; PBO = placebo; pCR = pathological complete response; PD-L1 = programmed death-ligand 1; PEMBRO = pembrolizumab; PFS = progression-free survival; pt(s) = patient(s); RCB = residual cancer burden; SAE = serious adverse event; SOC = standard of care; TAM = tamoxifen; TAX = taxane; TRAS = trastuzumab; TX = treatment.



9. Bilag 2



Figur 6. 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



10. Bilag 3

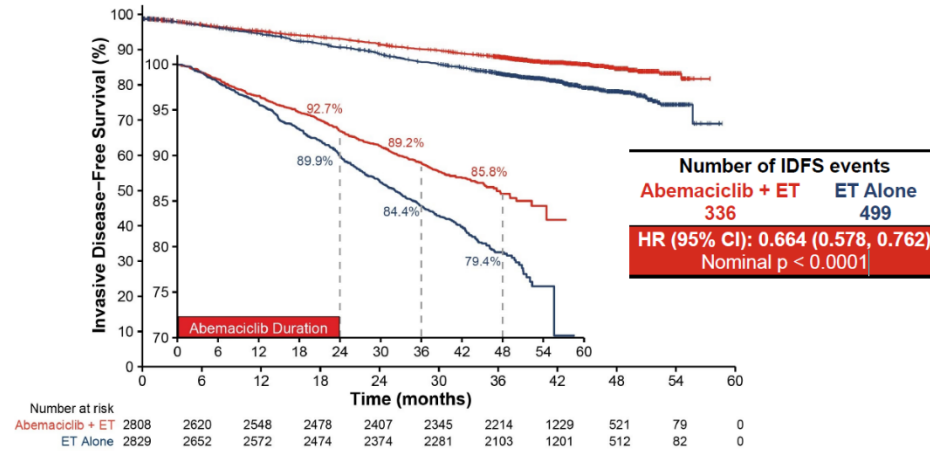
Tabel 11. Patient disposition i kohorte 1 ved data-cut-off 1. april 2021

n (%)	Arm A Abemaciclib + ET N=2555	Arm B ET Alone N=2565	Total N=5120
Never treated	13 (0.5)	29 (1.1)	42 (0.8)
Treated	2542 (99.5)	2536 (98.9)	5078 (99.2)
On treatment	215 (8.4)	218 (8.5)	433 (8.5)
Off treatment	2327 (91.1)	2318 (90.4)	4645 (90.7)
Completed treatment period	1872 (73.3)	1883 (73.4)	3755 (73.3)
Discontinued early	455 (17.8)	435 (17.0)	890 (17.4)

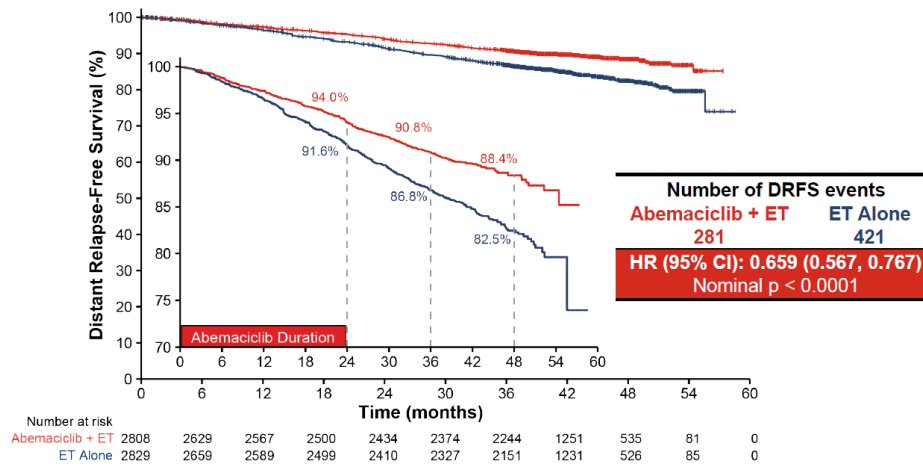


11. Bilag 4

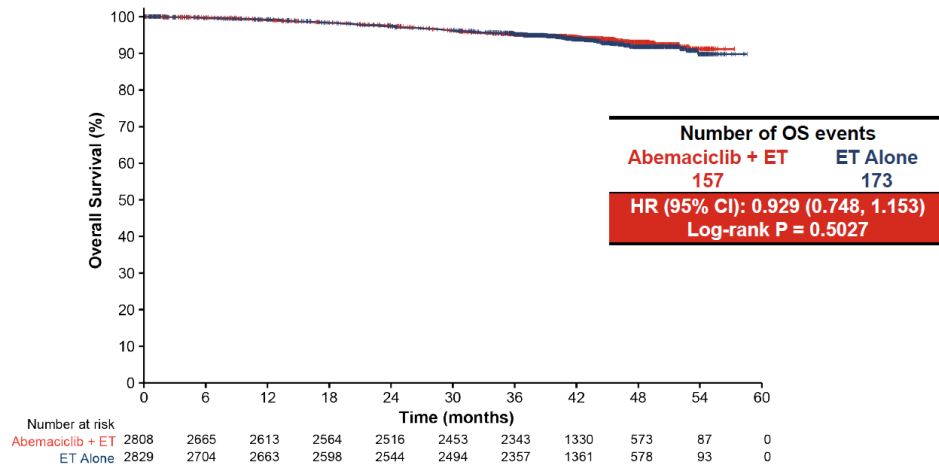
11.1 Effektdata fra monarchE-ITT efter median opfølgningstid på 42 måneder [17]



Figur 8. IDFS-kurve for ITT-populationen fra monarchE



Figur 7. DRFS-kurve for ITT-populationen fra monarchE



Figur 9. OS-kurve for ITT-populationen fra monarchE



12. Bilag 5

Tabel 12. Oversigt over *post-discontinuation* behandling i monarchE. Tabellen stammer fra EMA's EPAR [15].

Parameter	LY2835219- 150mg+EDT (N=2555)		EDT (N=2563)		Total (N=5120)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Surgical procedure	30 (1.2)	48 (1.9)			78 (1.5)	
Radiotherapy	39 (1.5)	62 (2.4)			101 (2.0)	
Systemic therapy						
Overall	2061 (80.7)	2065 (80.5)			4126 (80.6)	
Chemotherapy						
ASACITIDINE	85 (3.3)	102 (4.0)			187 (3.7)	
CAPECITABINE	1 (0.0)	0 (0.0)			1 (0.0)	
CARBOPLATIN	33 (1.3)	44 (1.7)			77 (1.5)	
CARBOPLATIN;MCLITAVEL	16 (0.6)	16 (0.6)			32 (0.6)	
CISPLATIN	1 (0.0)	0 (0.0)			1 (0.0)	
CISPLATIN	7 (0.3)	9 (0.4)			16 (0.3)	
CYCLOPHOSPHAMIDE	10 (0.4)	6 (0.2)			16 (0.3)	
DECITABINE	0 (0.0)	1 (0.0)			1 (0.0)	
DOCEZAXEL	8 (0.3)	13 (0.5)			21 (0.4)	
DONORUBICIN	6 (0.2)	5 (0.2)			11 (0.2)	
EPIRUBICIN	2 (0.1)	3 (0.1)			5 (0.1)	
ERIBULIN	14 (0.5)	5 (0.2)			19 (0.4)	
FLUOROURACIL	1 (0.0)	4 (0.2)			5 (0.1)	
GEMITABINE	16 (0.6)	20 (0.8)			36 (0.7)	
CHEMIRACIL;CYTARACIL;TEGAFUR	1 (0.0)	3 (0.1)			4 (0.1)	
METHOTREXATE	3 (0.1)	2 (0.1)			5 (0.1)	
MITOMYCIN	2 (0.1)	0 (0.0)			2 (0.0)	
MITOMYCINE	2 (0.1)	0 (0.0)			2 (0.0)	
NEOPLATIN	0 (0.0)	1 (0.0)			1 (0.0)	
OGALIPLATIN	0 (0.0)	1 (0.0)			1 (0.0)	
JACLITAVEL	29 (1.1)	27 (1.1)			56 (1.1)	
SACITUSUMAB COVITECAN	1 (0.0)	0 (0.0)			1 (0.0)	
TEGSOLOXIDE	0 (0.0)	2 (0.1)			2 (0.0)	
TESETAGIL	0 (0.0)	1 (0.0)			1 (0.0)	
VINCERISTINE	1 (0.0)	0 (0.0)			1 (0.0)	
VINCERELINE	3 (0.1)	9 (0.4)			12 (0.2)	
Endocrine	2008 (78.6)	2005 (78.2)			4013 (78.4)	
AMCENESTANT	0 (0.0)	1 (0.0)			1 (0.0)	
ANASTROZOLE	455 (17.8)	431 (16.8)			886 (17.3)	
EXEMESTANE	205 (8.0)	239 (9.3)			444 (8.7)	
FULVESTRANT	36 (1.4)	83 (3.2)			119 (2.3)	
GOSERELIN	192 (7.5)	205 (8.0)			397 (7.8)	
LETROZOLE	792 (31.0)	769 (30.0)			1561 (30.5)	
LEUPRORELIN	110 (4.3)	114 (4.4)			224 (4.4)	
TAMOXIFEN	559 (21.9)	552 (21.5)			1111 (21.7)	
TORSEMIFENE	7 (0.3)	3 (0.1)			10 (0.2)	
TRIPTORELIN	22 (0.9)	24 (0.9)			46 (0.9)	
Other	12 (0.5)	9 (0.4)			21 (0.4)	
ATESOLIMUMAB	3 (0.1)	2 (0.1)			5 (0.1)	
DENDRITIC CELLS CYTOKINE INDUCED KILLER CELLS	1 (0.0)	0 (0.0)			1 (0.0)	
DENOSUMAB	1 (0.0)	0 (0.0)			1 (0.0)	
ETHANOL	1 (0.0)	0 (0.0)			1 (0.0)	
IMMUNOTHERAPY	1 (0.0)	1 (0.0)			2 (0.0)	
IODINE (I131 I)	0 (0.0)	1 (0.0)			1 (0.0)	
PENNEROLISUMAB	1 (0.0)	2 (0.1)			3 (0.1)	
PERTUSUMAB	5 (0.2)	3 (0.1)			8 (0.2)	
RITUXIMAB	1 (0.0)	0 (0.0)			1 (0.0)	
SODIUM HYALURONIC ACID	1 (0.0)	0 (0.0)			1 (0.0)	
Tasact	40 (1.6)	125 (4.9)			165 (3.2)	
ADENOSICICLID	1 (0.0)	31 (1.2)			32 (0.6)	
ALPKLISIB	2 (0.1)	1 (0.0)			3 (0.1)	
BEVACIZUMAB	0 (0.0)	10 (0.4)			10 (0.4)	
CHIDAMIDE	1 (0.0)	0 (0.0)			1 (0.0)	
EVEROLIMUS	1 (0.0)	4 (0.2)			5 (0.1)	
HERATINIB	1 (0.0)	0 (0.0)			1 (0.0)	
OLAPARIB	1 (0.0)	2 (0.1)			3 (0.1)	
PALNOVICICLID	15 (0.6)	58 (2.3)			73 (1.4)	
PROTEIN KINASE INHIBITORS	0 (0.0)	1 (0.0)			1 (0.0)	
RIDOCICLID	5 (0.2)	23 (0.9)			28 (0.5)	
TALANIPARIB	1 (0.0)	2 (0.1)			3 (0.1)	
TRASTUZUMAB	8 (0.3)	4 (0.2)			12 (0.2)	
TRASTUZUMAB EMTANSINE	2 (0.1)	0 (0.0)			2 (0.0)	
KENTUXIMAB	0 (0.0)	1 (0.0)			1 (0.0)	



13. Bilag 6

Tabel 13. Gennemsnitlig ændring i FACT-B fra kohorte 1 i monarchE

FACT-B Total Score	Abemaciclib + ET (N = 2.555)			ET (N=2.565)			Abemaciclib + ET vs. ET
	n	Gennemsnit (SD)	CfB, LSM (SE)	n	Gennemsnit (SD)	CfB, LSM (SE)	Forskel mellem armene, LSM (SE)
Baseline	2.165	108,16 (18,03)	NA	2.184	107,05 (18,06)	NA	NA
Besøg 6	2.100	106,56 (19,04)	-1,53 (0,27)	2.108	107,54 (18,58)	0,38 (0,27)	-1,91 (0,38)
Besøg 9	2.045	107,16 (19,56)	-1,08 (0,29)	2.058	107,96 (18,52)	0,70 (0,29)	-1,78 (0,41)
Besøg 15	1.947	106,88 (19,58)	-1,53 (0,32)	1.939	108,09 (18,81)	0,83 (0,32)	-2,36 (0,45)
Besøg 21	1.300	106,05 (19,75)	-2,03 (0,37)	1.298	108,77 (18,46)	1,25 (0,37)	-3,28 (0,52)
Alle post- baseline	NE	NE	-1,54 (0,25)	NE	NE	0,79 (0,25)	-2,33 (0,35)

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 14. Gennemsnitlig ændring i FACT-ES fra kohorte 1 i monarchE

FACT-ES Total Score	Abemaciclib + ET (N = 2.555)			ET (N=2.565)			Abemaciclib + ET vs. ET
	n	Gennemsnit (SD)	CfB, LSM (SE)	n	Gennemsnit (SD)	CfB, LSM (SE)	Forskel mellem armene, LSM (SE)
ESS-19^a							
Baseline	2.173	62,24 (9,07)	NA	2.188	61,43 (9,49)	NA	NA
Besøg 6	2.113	59,49 (10,28)	-2,68 (0,15)	2.116	60,57 (9,80)	-1,02 (0,15)	-1,66 (0,21)
Besøg 9	2.054	59,65 (10,61)	-2,69 (0,16)	2.072	60,17 (10,13)	-1,44 (0,16)	-1,25 (0,23)



FACT-ES Total Score	Abemaciclib + ET (N = 2.555)			ET (N=2.565)			Abemaciclib + ET vs. ET
	n	Gennemsnit (SD)	CfB, LSM (SE)	n	Gennemsnit (SD)	CfB, LSM (SE)	Forskel mellem armene, LSM (SE)
Besøg 15	1.957	59,27 (10,86)	-3,06 (0,18)	1.949	59,94 (10,35)	-1,74 (0,18)	-1,32 (0,25)
Besøg 21	1.308	59,01 (10,85)	-3,34 (0,21)	1.302	60,17 (10,29)	-1,75 (0,21)	-1,59 (0,29)
Alle post- baseline	NE	NE	-2,94 (0,14)	NE	NE	-1,49 (0,14)	-1,45 (0,20)
ESS-23^b							
Baseline	2.128	75,33 (10,62)	NA	2.145	74,25 (11,23)	NA	NA
Besøg 6	2.040	71,79 (12,06)	-3,49 (0,17)	2.054	73,30 (11,69)	-1,20 (0,17)	-2,29 (0,25)
Besøg 9	1.984	72,13 (12,48)	-3,35 (0,19)	2.007	72,97 (12,00)	-1,57 (0,19)	-1,78 (0,27)
Besøg 15	1.884	71,86 (12,69)	-3,66 (0,21)	1.890	72,77 (12,22)	-1,85 (0,21)	-1,81 (0,29)
Besøg 21	1.265	71,51 (12,78)	-4,06 (0,24)	1.260	73,05 (12,23)	-1,75 (0,24)	-2,30 (0,35)
Alle post- baseline	NE	NE	-3,64 (0,17)	NE	NE	-1,59 (0,16)	-2,05 (0,23)

^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.



Tabel 15. Gennemsnitlig ændring i EQ-VAS fra kohorte 1 i monarchE

	Abemaciclib + ET (N = 2.555)			ET (N=2.565)		Abemaciclib + ET vs. ET	
	n	Gennemsnit (SD)	CfB, LSM (SE)	n	Gennemsnit (SD)	CfB, LSM (SE)	Forskel mellem armene, LSM (SE)
Visual analogue scale							
Baseline	2.138	78,03 (15,91)	NA	2.146	78,07 (15,40)	NA	NA
Besøg 6	2.041	77,13 (16,12)	-1,06 (0,27)	2.052	79,19 (15,27)	0,95 (0,27)	-2,01 (0,39)
Besøg 9	1.995	78,56 (15,51)	0,16 (0,28)	2.019	80,25 (15,13)	1,89 (0,28)	-1,73 (0,39)
Besøg 15	1.903	79,25 (15,64)	0,66 (0,29)	1.881	80,46 (14,97)	2,00 (0,29)	-1,34 (0,41)
Besøg 21	1.266	79,14 (15,28)	0,39 (0,34)	1.265	80,94 (15,39)	2,04 (0,34)	-1,65 (0,48)
Alle post- baseline	NE	NE	0.04 (0.23)	NE	NE	1.72 (0.23)	-1.68 (0.32)

EQ-5D 5L: EuroQol 5-Dimension 5-Level; 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.



14. Bilag 7

Table 16. TEAE der forekom i $\geq 10\%$ af patientpopulationen i en af armene

TEAE, n (%)	Abemaciclib + ET (n=2,791)						ET alone (N=2,800)					
	CTCAE Grade						CTCAE Grade					
	1	2	3	4	5	Any	1	2	3	4	5	Any
Patients with ≥ 1 TEAE	165 (5.9)	1,19 (42.7)	1,28 (46.0)	89 (3.2)	15 (0.5)	2,74 (98.4)	634 (22.6)	1396 (49.9)	424 (15.1)	22 (0.8)	10 (0.4)	2,48 (88.8)
Diarrhea	1,25 (45.0)	857 (30.7)	218 (7.8)	0 (0.0)	1 (0.0)	2,33 (83.5)	184 (6.6)	52 (1.9)	6 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	242 (8.6)
Neutropenia	178 (6.4)	554 (19.8)	527 (18.9)	19 (0.7)	0 (0.0)	1278 (45.8)	66 (2.4)	68 (2.4)	19 (0.7)	4 (0.1)	0 (0.0)	157 (5.6)
Fatigue	632 (22.6)	421 (15.1)	80 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1133 (40.6)	378 (13.5)	117 (4.2)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	499 (17.8)
Leukopenia	170 (6.1)	562 (20.1)	313 (11.2)	4 (0.1)	0 (0.0)	1049 (37.6)	93 (3.3)	82 (2.9)	11 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	186 (6.6)
Abdominal pain	693 (24.8)	260 (9.3)	39 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	992 (35.5)	189 (6.8)	77 (2.8)	9 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	275 (9.8)
Nausea	623 (22.3)	187 (6.7)	14 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	824 (29.5)	198 (7.1)	52 (1.9)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	252 (9.0)
Anaemia	383 (13.7)	241 (8.6)	56 (2.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	681 (24.4)	75 (2.7)	19 (0.7)	9 (0.3)	1 (0.0)	0 (0.0)	104 (3.7)
Arthralgia	509 (18.2)	224 (8.0)	9 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	742 (26.6)	729 (26.0)	302 (10.8)	29 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1060 (37.9)
Headache	415 (14.9)	123 (4.4)	8 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	546 (19.6)	321 (11.5)	95 (3.4)	5 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	421 (15.0)
Vomiting	375 (13.4)	101 (3.6)	15 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	491 (17.6)	98 (3.5)	29 (1.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	130 (4.6)
Hot flush	326 (11.7)	97 (3.5)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	427 (15.3)	496 (17.7)	137 (4.9)	10 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	643 (23.0)
Lymphopenia	75 (2.7)	169 (6.1)	148 (5.3)	3 (0.1)	0 (0.0)	395 (14.2)	38 (1.4)	45 (1.6)	13 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	96 (3.4)
Stomatitis	309 (11.1)	72 (2.6)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	385 (13.8)	133 (4.8)	18 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	151 (5.4)
Cough	310 (11.1)	80 (2.9)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	391 (14.0)	177 (6.3)	45 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	222 (7.9)



TEAE, n (%)	Abemaciclib + ET (n=2,791)						ET alone (N=2,800)					
	CTCAE Grade						CTCAE Grade					
	1	2	3	4	5	Any	1	2	3	4	5	Any
Thrombocytopenia	276 (9.9)	61 (2.2)	28 (1.0)	8 (0.3)	0 (0.0)	373 (13.4)	40 (1.4)	8 (0.3)	2 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	52 (1.9)
Decreased appetite	243 (8.7)	70 (2.5)	16 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	329 (11.8)	53 (1.9)	13 (0.5)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	68 (2.4)
Lymphoedema	258 (9.2)	84 (3.0)	5 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	347 (12.4)	204 (7.3)	45 (1.6)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	250 (8.9)
Urinary tract infection	2 (0.1)	318 (11.4)	16 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	336 (12.0)	0 (0.0)	205 (7.3)	6 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	211 (7.5)
Constipation	282 (10.1)	49 (1.8)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	333 (11.9)	144 (5.1)	23 (0.8)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	168 (6.0)
URTI	0 (0.0)	295 (10.6)	6 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	301 (10.8)	1 (0.0)	237 (8.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	238 (8.5)
ALT increased	184 (6.6)	82 (2.9)	72 (2.6)	5 (0.2)	0 (0.0)	343 (12.3)	113 (4.0)	25 (0.9)	19 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	157 (5.6)
Dizziness	270 (9.7)	30 (1.1)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	304 (10.9)	167 (6.0)	20 (0.7)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	188 (6.7)
Rash	239 (8.6)	61 (2.2)	11 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	312 (11.2)	104 (3.7)	23 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	127 (4.5)
AST increased	220 (7.9)	58 (2.1)	49 (1.8)	3 (0.1)	0 (0.0)	330 (11.8)	103 (3.7)	19 (0.7)	15 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	137 (4.9)
Alopecia	283 (10.1)	30 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	313 (11.2)	68 (2.4)	7 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	75 (2.7)
Pain in extremity	205 (7.3)	78 (2.8)	3 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	286 (10.2)	251 (9.0)	70 (2.5)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	325 (11.6)
Back pain	192 (6.9)	81 (2.9)	10 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	283 (10.1)	230 (8.2)	108 (3.9)	9 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	347 (12.4)
Pyrexia	229 (8.2)	48 (1.7)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	279 (10.1)	102 (3.6)	25 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	127 (4.5)



Tabel 17. SAE i ≥ 5 patienter i en af armene

n (%)	Abemaciclib + ET (N=2,791)	ET alone (N=2,800)
Patients with ≥1 serious adverse event	424 (15.2)	247 (8.8)
Infections and infestations	146 (15.2)	80 (2.9)
Pneumonia	28 (1.0)	17 (0.6)
Cellulitis	14 (0.5)	10 (0.4)
Urinary tract infection	14 (0.5)	4 (0.1)
Influenza	7 (0.3)	4 (0.1)
Sepsis	6 (0.2)	2 (0.1)
Upper respiratory tract infection	6 (0.2)	0 (0.0)
Breast cellulitis	5 (0.2)	5 (0.2)
Erysipelas	6 (0.2)	0 (0.0)
Gastrointestinal disorders	59 (2.1)	17 (0.6)
Diarrhoea	15 (0.5)	0 (0.0)
Abdominal pain	6 (0.2)	1 (0.0)
Pancreatitis	6 (0.2)	2 (0.1)
Colitis	5 (0.2)	3 (0.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	38 (1.4)	12 (0.4)
Pneumonitis	8 (0.3)	0
Vascular disorders	30 (1.1)	11 (0.4)
Lymphoedema	7 (0.3)	3 (0.1)
General disorders and administration site conditions	27 (1.0)	9 (0.3)
Pyrexia	10 (0.4)	0 (0.0)
Cardiac disorders	25 (0.9)	15 (0.5)
Atrial fibrillation	8 (0.3)	1 (0.0)
Hepatobiliary disorders	22 (0.8)	9 (0.3)
Cholecystitis	10 (0.4)	4 (0.1)
Blood and lymphatic disorders	24 (0.9)	4 (0.1)
Anaemia	8 (0.3)	2 (0.1)
Febrile neutropenia	5 (0.2)	0 (0.0)
Metabolism and nutrition disorders	16 (0.6)	8 (0.3)
Dehydration	7 (0.3)	0 (0.0)
Composite terms^a		
Venous thromboembolic event ^b	34 (1.2)	8 (0.3)
Interstitial lung disease/pneumonitis ^c	14 (0.5)	1 (<0.01)
ALT or AST increased	10 (0.4)	2 (0.1)

Tabel 18. Uønskede hændelser, der førte til behandlingsophør, rapporteret i ≥ 2 patienter

n (%)	Abemaciclib + ET (N=2,791)	ET alone (N=2800)
Patients discontinued all study treatment due to AE^a	181 (6.5)	30 (1.1)
Diarrhoea	69 (2.5)	0 (0.0)
Fatigue	28 (1.0)	0 (0.0)
Abdominal pain	4 (0.1)	0 (0.0)
Nausea	4 (0.1)	0 (0.0)
Depression	3 (0.1)	2 (0.1)
Vomiting	3 (0.1)	0 (0.0)



n (%)	Abemaciclib + ET (N=2,791)	ET alone (N=2800)
Anxiety	2 (0.1)	1 (0.0)
Cardiac arrest	2 (0.1)	0 (0.0)
Dry eye	2 (0.1)	0 (0.0)
General physical health deterioration	2 (0.1)	0 (0.0)
Neutropenia	2 (0.1)	0 (0.0)
Pain in extremity	2 (0.1)	0 (0.0)
Arthralgia	1 (0.0)	6 (0.2)
Hot flush	1 (0.0)	2 (0.1)
Dizziness	0 (0.0)	2 (0.1)
Composite terms^b		
Infections and infestations SOC	9 (0.3)	6 (0.2)
Venous thromboembolic event ^c	6 (0.2)	2 (0.1)
Interstitial lung disease/pneumonitis ^d	2 (0.1)	0
ALT or AST increased	3 (0.1)	0

Tabel 19. Dosismodificeringer i abemaciclib + ET-armen i monarchE

Parameter	LY2835219-150mg+EDT (N=2791)
	LY2835219 n (%)
Patients with at least one Dose Adjustment n(%)	2014 (72.2)
Number of Patients with Dose Reduction	1217 (43.6)
Patients with 1 dose reduction	829 (29.7)
Patients with 2 dose reductions	387 (13.9)
Patients with >= 3 dose reductions	1 (0.0)
Reasons leading to dose reduction	
Adverse Events*	1212 (43.4)
Diarrhoea	482 (17.3)
Neutropenia	226 (8.1)
Fatigue	125 (4.5)
Leukopenia	99 (3.5)
PROTOCOL	3 (0.1)
Number of Patients with Dose Omission	1908 (68.4)
Patients with 1 dose Omission	805 (28.8)
Patients with 2 dose Omissions	536 (19.2)
Patients with >= 3 dose Omissions	567 (20.3)
Reasons leading to Dose Omissions	
Adverse Events*	1721 (61.7)
Diarrhoea	543 (19.5)
Neutropenia	440 (15.8)
Leukopenia	195 (7.0)
Fatigue	140 (5.0)
PRE-PLANNED SURGERY	363 (13.0)
SCHEDULING CONFLICT	114 (4.1)
TREATMENT AVAILABILITY	26 (0.9)
Number of Patients with Dose Increase	11 (0.4)

Abbreviations: N - number of subjects in Safety Population; n - number of subjects in the specified category.
* AE preferred terms reported in more than 3% of patients.

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk