BESTIL PDF/UA For anmodning om en tilgængelig PDF send venligst en e-mail til production@Med.com

Medicinrådet

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

IKKE LÆNGERE GÆLDENDE

Versionsnr.: 1.0

Medicinrådet

Om Medicinrådet

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

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

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

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

Om lægemiddelrekommandationen

Lægemiddelrekommandationen er Medicinrådets prioriterede liste for brugen af lægemidler, når både de kliniske og økonomiske aspekter er sammenvejet.

Se Medicinrådets metodehåndbog for yderligere information. Du finder denne på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Om behandlingsvejledningen

Behandlingsvejledningen er Medicinrådets vurdering af flere lægemidler til samme sygdom. I behandlings-vejledninger tager Medicinrådet typisk stilling til, om der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne, eller om to eller flere af disse kan sidestilles.

Se Medicinrådets metodehåndbog for yderligere information.

Dokumentoplysninger	
Godkendelsesdato	22. juni 2020
Ikrafttrædelsesdato	1. oktober 2020
Dokumentnummer	79885
Versionsnummer	1.0

IKKE LÆNGERE GÆLDENDE

© Medicinrådet, 2020. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.
Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø
www.medicinraadet.dk
Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 22. juni 2020

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

Formål

Denne lægemiddelrekommandation er Medicinrådets anbefaling til regionerne om, hvilke CDK4/6-hæmmere der er mest hensigtsmæssige at anvende til behandling af patienter med østrogenreceptor (ER)-positiv, human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (HER2)-negativ (ER+/HER2-) lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft. De klinisk ligestillede lægemidler er prioriteret ud fra deres totalomkostninger.

CDK4/6-hæmmer i kombination med aromatasehæmmer (AI)

Medicinrådet har vurderet, at abemaciclib, palbociclib og ribociclib i kombination med AI er klinisk ligeværdige og kan ligestilles som behandling til patienter med ER+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft.

Anbefalingen gælder for nyopstartende patienter. Patienter, der er i igangværende behandling med en CDK4/6-hæmmer, skal ikke skifte behandling.

Tabel 1: CDK4/6-hæmmer i kombination med AI

Prioriteret anvendelse	**Præparatnavn (lægemiddelnavn)**	**Dosering og dispenseringsform****	**Behandlingslængde**
Anvend som 1. valg til 85 % af patienterne*	Verzenios (abemaciclib)	300 mg pr. dag, én tablet a 150 mg to gange dagligt, kontinuerlig behandling.	Til progression eller uacceptabel toksicitet
2. valg	Kisqali (ribociclib)	600 mg pr. dag, 3 tabletter a 200 mg én gang dagligt i 21 dage, 7 dages pause.	
3. valg	Ibrance (palbociclib)	125 mg pr. dag, én tablet a 125 mg én gang dagligt i 21 dage, 7 dages pause.	

*procentsatsen angiver, hvor stor en andel af populationen, der vil kunne behandles med det af lægemidlerne, som er førstevalg i lægemiddelrekommandationen.
** der er for alle tre lægemidler muligheder for dosisjusteringer.

IKKE LÆNGERE GÆLDENDE

CDK4/6-hæmmer i kombination med fulvestrant

Medicinrådet har vurderet, at abemaciclib, palbociclib og ribociclib i kombination med fulvestrant er klinisk ligeværdige og kan ligestilles som behandling til patienter med ER+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft.

Anbefalingen gælder for nyopstartende patienter. Patienter, der er i igangværende behandling med en CDK4/6-hæmmer, skal ikke skifte behandling.

Tabel 2: CDK4/6-hæmmer i kombination med fulvestrant

Prioriteret anvendelse	Præparatnavn (lægemiddelnavn)	Dosering og dispenseringsform**	Behandlingslængde
Anvend som 1. valg til 85 % af patienterne*	Verzenios (abemaciclib)	300 mg pr. dag, én tablet a 150 mg to gange dagligt, kontinuerlig behandling.	Til progression eller uacceptabel toksicitet
2. valg	Kisqali (ribociclib)	600 mg pr. dag, 3 tabletter a 200 mg én gang dagligt i 21 dage, 7 dages pause.	
3. valg	Ibrance (palbociclib)	125 mg pr. dag, én tablet a 125 mg én gang dagligt i 21 dage, 7 dages pause.	

*procentsatsen angiver, hvor stor en andel af populationen, der vil kunne behandles med det af lægemidlerne, som er førstevalg i lægemiddelrekommandationen.
** der er for alle tre lægemidler muligheder for dosisjusteringer.

IKKE LÆNGERE GÆLDENDE

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

Formål

Medicinrådet udarbejder behandlingsvejledninger for terapiområder til regionerne, som skal danne grundlag for ensartet lægemiddelbehandling af høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Formålet med behandlingsvejledningen for CDK4/6-hæmmere til ER+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft er at:

- undersøge hvilke lægemidler, doser, regimer og formuleringer, der kan anses som ligestillede ift. klinisk effekt og sikkerhed ved anvendelse til samme patientpopulation.

I dokumentet "Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning for CDK4/6-hæmmere til ER+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft" er evidensen for de væsentligste effekter gennemgået systematisk og sammenholdt med en klinisk vurdering. Dokumentet findes på Medicinrådets hjemmeside.

På baggrund af behandlingsvejledningen udarbejder Medicinrådet efterfølgende en lægemiddelrekommandation til regionerne, hvor eventuelle klinisk ligestillede lægemidler er prioriteret ud fra deres totalomkostninger.

Medicinrådets anbefaling vedrørende lægemidler til behandling af ER+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft

Formålet med nedenstående tabeller er at vise indplaceringen af de lægemidler, som fagudvalget har vurderet. Indplaceringen er foretaget på baggrund af en systematisk litteraturgennemgang og kliniske vurderinger.

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

Tabel 3: CDK4/6-hæmmer i kombination med aromatasehæmmer (AI)

Anbefaling	Lægemiddel inklusive administration og dosis	Behandlingslængde
Anvend til 85 % af populationen*	Abemaciclib 300 mg pr. dag, én tablet a 150 mg to gange dagligt, kontinuerlig behandling. Palbociclib 125 mg pr. dag, én tablet a 125 mg én gang dagligt i 21 dage, 7 dages pause. Ribociclib 600 mg pr. dag, 3 tabletter a 200 mg én gang dagligt i 21 dage, 7 dages pause. Der er for alle tre lægemidler mulighed for dosisjusteringer.	Til progression eller uacceptabel toksicitet

*%-satsen angiver, hvor stor en andel af populationen, som fagudvalget vurderer, vil kunne opstartes i behandling med det af lægemidlerne, som bliver førstevalg i en lægemiddelrekommandation.

Tabel 4: CDK4/6-hæmmer i kombination med fulvestrant

Anbefaling	Lægemiddel inklusive administration og dosis	Behandlingslængde
Anvend til 85 % af populationen*	Abemaciclib 300 mg pr. dag, én tablet a 150 mg to gange dagligt, kontinuerlig behandling. Palbociclib 125 mg pr. dag, én tablet a 125 mg én gang dagligt i 21 dage, 7 dages pause. Ribociclib 600 mg pr. dag, 3 tabletter a 200 mg én gang dagligt i 21 dage, 7 dages pause. Der er for alle tre lægemidler mulighed for dosisjusteringer.	Til progression eller uacceptabel toksicitet

*%-satsen angiver, hvor stor en andel af populationen, som fagudvalget vurderer, vil kunne opstartes i behandling med det af lægemidlerne, som bliver førstevalg i en lægemiddelrekommandation.

IKKE LÆNGERE GÆLDENDE

Grundet forskelle i bivirkningsprofilen for de vurderede cyclin-dependent kinase 4 og 6 (CDK4/6)-hæmmere samt overvejelser vedrørende patienternes komorbiditet vurderer fagudvalget, at 85 % af populationen vil kunne opstartes i behandling med de ligestillede lægemidler.

Fra evidens til anbefaling

Herunder opsummeres de faktorer, der har været afgørende for Medicinrådets anbefaling vedrørende behandling af ER+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft.

Tabel 5: CDK4/6-hæmmer i kombination med aromatasehæmmer (AI)

Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne	*Kritiske effektmål* For effektmålene *PFS, behandlingsophør grundet bivirkninger pga. bivirkninger* og *grad 3-4 bivirkninger* vurderer fagudvalget baseret på de relative forskelle, at der ikke kan påvises en forskel mellem de tre lægemidler. Gennemgangen af bivirkningsprofil viste, at der er forskelle i, hvilken type af bivirkninger patienterne får ved behandling med de tre lægemidler, men fagudvalget mener ikke, at den overordnede belastning for patienterne er forskellig mellem de tre lægemidler. Fagudvalget konkluderer, at der ikke er evidens for, at de tre lægemidler er forskellige og anser dem derfor for værende ligeværdige på effektmålet bivirkninger. Patienternes komorbiditet skal dog tages i betragtning ved valg af lægemiddel. *Vigtige effektmål* Resultaterne for *OS* er baseret på interimanalyser i alle tre studier. Fagudvalget vurderer ud fra effektestimaterne for den relative forskel, at der ikke er nogen dokumenteret forskel mellem de tre lægemidler med hensyn til effektmålet *OS*. Det var ikke muligt at vurdere effektmål *livskvalitet* kvantitativt, da datagrundlaget var sparsomt. Ved den kvalitative gennemgang af data finder fagudvalget, at den samlede livskvalitet ikke er markant forskellig hos patienter, der modtager CDK4/6-hæmmere sammenholdt med patienter, der modtager placebo.
Andre overvejelser	*Dosisreduktion* Dosisreduktion er hyppigt påkrævet ved behandling med alle tre CDK4/6-hæmmere. Fagudvalget vurderer, at dosisreduktion er nødvendigt for ca. 50 % af de danske patienter. For ca. 15 % af patienterne må dosis reduceres to gange. Fagudvalget vurderer, at antallet af dosisreduktioner er ens for alle tre CDK4/6-hæmmere. Fagudvalget understreger, at typen af bivirkninger, der leder til dosisreduktion, er forskellig for de tre præparater; se afsnit 6.2.2 i baggrunden for Medicinrådets behandlingsvejledning for gennemgang af bivirkninger. *Komorbiditet* Det er nødvendigt at tage højde for patienternes komorbiditet ved valg af CDK4/6-hæmmere. Ribociclib bør undgås hos patienter, der allerede har udviklet eller har signifikant risiko for at udvikle QTc-forlængelse. Behandling med abemaciclib er forbundet med højere risiko for at udvikle venøs tromboemboli sammenlignet med ribociclib og palbociclib, hvorfor abemaciclibbehandling af patienter i risiko for VTE bør undgås.
Evidensens kvalitet	Evidensens kvalitet er vurderet at være lav for effektmålet *PFS* og meget lav for de øvrige effektmål. Der er fundet evidens i form af kliniske studier for effektmålene *PFS*, *bivirkninger* og *OS*. Evidensgrundlaget udgøres samlet af fem studier. Der er, for alle studierne, nedgraderet for ”inkonsistens”, da der kun foreligger ét studie pr. sammenligning.

IKKE GÆLDENDE

	For PALOMA-2- samt MONALEESA-2-studierne er der for de to bivirkningseffektmål nedgraderet for "indirekthed", da data med længst opfølgningstid var opgjort som uønskede hændelser fremfor bivirkninger. Der er for effektmålet *OS* nedgraderet for "unøjagtighed" for alle studier undtagen PALOMA-2, da den nedre og øvre konfidensgrænse medfører forskellige kliniske vurderinger af behandlingens effekt. For PALOMA-2-studiet er der ikke foretaget en vurdering af evidensens kvalitet for effektmålet *OS*, da der ikke er udgivet data for dette effektmål. For effektmålet *livskvalitet* var det ikke muligt at foretage en kvantitativ analyse af lægemidlernes effekt på det tilgængelige datagrundlag. Derfor er der ikke foretaget en vurdering af evidensens kvalitet. Da datagrundlaget udelukkende er indirekte sammenligninger, og de indirekte sammenligninger medfører meget brede konfidensintervaller, som overlapper 1, er der nedgraderet et niveau for "unøjagtighed" for alle sammenligninger ved den samlede vurdering for effektmålet på tværs af studier.
Ressourceforbrug ved anvendelse	Analyse af ressourceforbrug kan ses i det udvidede sammenligningsgrundlag.

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

Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne	*Kritiske effektmål* For effektmålene *PFS, behandlingsophør grundet bivirkninger pga. bivirkninger* og *grad 3-4 bivirkninger* vurderer fagudvalget baseret på de relative forskelle, at der ikke kan påvises en forskel mellem de tre lægemidler. Gennemgangen af bivirkningsprofil viste, at der er forskelle i, hvilken type af bivirkninger patienterne får ved behandling med de tre lægemidler, men fagudvalget mener ikke, at den overordnede belastning for patienterne er forskellig mellem de tre lægemidler. Fagudvalget konkluderer, at der ikke er evidens for, at de tre lægemidler er forskellige og anser dem derfor for værende ligeværdige på effektmålet *bivirkninger*. *Vigtige effektmål* Resultaterne for *OS* er baseret på interimanalyser i alle tre studier. Fagudvalget vurderer ud fra effektestimaterne for den relative forskel, at der ikke er nogen dokumenteret forskel mellem de tre lægemidler med hensyn til effektmålet *OS*. Det var ikke muligt at vurdere effektmål *livskvalitet* kvantitativt, da datagrundlaget var sparsomt. Ved den kvalitative gennemgang af data finder fagudvalget, at den samlede livskvalitet ikke er markant forskellig hos patienter, der modtager CDK4/6-hæmmere sammenholdt med patienter, der modtager placebo.

IKKE LÆNGERE GÆLDENDE

Andre overvejelser	*Dosisreduktion* Dosisreduktion er hyppigt påkrævet ved behandling med alle tre CDK4/6-hæmmere. Fagudvalget vurderer, at dosisreduktion er nødvendig for ca. 50 % af de danske patienter. For ca. 15 % af patienterne må dosis reduceres to gange. Fagudvalget vurderer, at antallet af dosisreduktioner er ens for alle tre CDK4/6-hæmmere. Fagudvalget understreger, at typen af bivirkninger, der leder til dosisreduktion, er forskellig for de tre præparater; se afsnit 6.2.2 i baggrunden for Medicinrådets behandlingsvejledning for gennemgang af bivirkninger. *Komorbiditet* Det er nødvendigt at tage højde for patienternes komorbiditet ved valg af CDK4/6-hæmmere. Ribociclib bør undgås hos patienter, der allerede har udviklet eller har signifikant risiko for at udvikle QTc-forlængelse. Behandling med abemaciclib er forbundet med højere risiko for at udvikle venøs tromboemboli sammenlignet med ribociclib og palbociclib, hvorfor abemaciclibbehandling af patienter i risiko for VTE bør undgås.
Evidensens kvalitet	Evidensens kvalitet er vurderet at være lav for effektmålet *PFS* og meget lav for de øvrige effektmål. Der er fundet evidens i form af kliniske studier for effektmålene *PFS*, *bivirkninger* og *OS*. Evidensgrundlaget udgøres samlet af tre studier. Der er, for alle studierne, nedgraderet for ”inkonsistens”, da der kun foreligger ét studie pr. sammenligning. For PALOMA-3 er der for de to bivirkningseffektmål nedgraderet for indirekthed, da data med længst opfølgningstid var opgjort som uønskede hændelser fremfor bivirkninger. Der er for effektmålet *OS*, for MONARCH-2 og PALOMA-3 nedgraderet for ”unøjagtighed”, da den nedre og øvre konfidensgrænse medfører forskellige kliniske vurderinger af behandlingens effekt. For effektmålet *livskvalitet* var det ikke muligt at foretage en kvantitativ analyse af lægemidlernes effekt på det tilgængelige datagrundlag. Derfor er der ikke foretaget en vurdering af evidensens kvalitet. Da datagrundlaget udelukkende er indirekte sammenligninger, og de indirekte sammenligninger medfører meget brede konfidensintervaller, som overlapper 1, er der nedgraderet et niveau for ”unøjagtighed” for alle sammenligninger ved den samlede vurdering for effektmålet på tværs af studier.
Ressourceforbrug ved anvendelse	Analyse af ressourceforbrug kan ses i det udvidede sammenligningsgrundlag.

IKKE LÆNGERE GÆLDENDE

Øvrige forhold vedrørende behandlingen

Fagudvalget vurderer således, at det er hensigtsmæssigt at bibeholde eksisterende patienter på deres nuværende behandling. Fagudvalget finder derfor, at anbefalingen skal gælde for nyopstartende patienter, og at igangværende patienter ikke skal skifte behandling.

Dosisreduktion

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

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

Komorbiditet

Fagudvalget er opmærksom på, at behandlingsvalg mellem de tre CDK4/6-hæmmere bør afhænge af patienternes komorbiditeter.

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

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

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

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

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

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

IKKE LÆNGERE GÆLDENDE

CDK4/6-hæmmeres effekt på nedbrydningen af andre lægemidler

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

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

Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Se baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. CDK4/6-hæmmere til ER+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft.

IKKE LÆNGERE GÆLDENDE

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	22. juni 2020	Godkendt af Medicinrådet.

IKKE LÆNGERE GÆLDENDE