

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

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

Om behandlingsvejledningen

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

Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	22. januar 2020
Offentliggørelsesdato	22. januar 2020
Dokumentnummer	68228
Versionsnummer	1.1
Protokolgodkendelse	15. maj 2019

© 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. januar 2020

Indhold

1	Forkortelser.....	4
2	Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidler til behandling af ER+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft.....	5
2.1	Fra evidens til anbefaling	6
3	Formål med den systematiske litteraturgennemgang for CDK4/6-hæmmere til ER+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft.....	9
4	Baggrund	9
4.1	ER+/HER2- brystkræft.....	9
4.2	Behandling af ER+/HER2- brystkræft	9
4.3	Lægemidlerne	11
5	Metoder.....	12
5.1	Kliniske spørgsmål	13
5.1.1	Klinisk spørgsmål 1	13
5.1.2	Klinisk spørgsmål 2.....	14
5.2	Litteratursøgning	15
5.3	Dataekstraktion.....	16
5.4	Metode for evidensgennemgang og analysehierarki	16
6	Resultater.....	17
6.1	Udvælgelse af litteratur	17
6.2	Klinisk spørgsmål 1	18
6.2.1	Studie- og populationskarakteristika	18
6.2.2	Resultater pr. effektmål	19
6.2.3	Evidensens kvalitet	23
6.2.4	Fra evidens til anbefaling	24
6.3	Klinisk spørgsmål 2.....	25
6.3.1	Studie- og populationskarakteristika	26
6.3.2	Resultater pr. effektmål	26
6.3.3	Evidensens kvalitet	30
6.3.4	Fra evidens til anbefaling	30
7	Andre overvejelser.....	31
8	Medicinrådets anbefaling	34
9	Klinisk sammenligningsgrundlag.....	34
9.1	Klinisk sammenligningsgrundlag for CDK4/6-hæmmer i kombination med AI	35
9.2	Klinisk spørgsmål 2 – CDK4/6-hæmmer + fulvestrant.....	37
10	Referencer.....	39

11	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	41
12	Versionslog.....	42
13	Bilag 1: Søgestreng.....	43
14	Bilag 2: Flowdiagram for litteraturudvælgelse.....	46
15	Bilag 3: Studiekarakteristika	47
16	Bilag 4: Baselinekarakteristika.....	50
17	Bilag 5: Bivirkninger.....	52
18	Bilag 6: Dataekstraktion	55
19	Bilag 7: Evidensens kvalitet	58
19.1	Cochrane Risk of Bias	58
19.2	GRADE-evidensprofiler.....	59

1 Forkortelser

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

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

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.

Tablet 1: CDK4/6-hæmmer i kombination med aromatasehæmmer (AI)

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

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

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

Grundet forskelle i bivirkningsprofilen (se afsnit 6.2.2) for de vurderede cyclin-dependent kinase 4 og 6 (CDK4/6)-hæmmere samt overvejelser vedrørende patienternes komorbiditet (se afsnit 7) vurderer fagudvalget, at 85 % af populationen vil kunne opstartes i behandling med de ligestillede lægemidler.

2.1 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 3: Fra evidens til anbefaling klinisk spørgsmål 1

<p>Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne</p>	<p><i>Kritiske effektmål</i> For effektmålene <i>PFS</i>, <i>behandlingsophør grundet bivirkninger pga. bivirkninger</i> og <i>grad 3-4 bivirkninger</i> vurderer fagudvalget baseret på de relative forskelle, at der ikke kan påvises en forskel mellem de tre lægemidler.</p> <p>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.</p> <p>Fagudvalget konkluderer, at der ikke er evidens for, at de tre lægemidler er forskellige og anser dem derfor for værende ligeværdige på effektmålet bivirkninger.</p> <p>Patienternes komorbiditet skal dog tages i betragtning ved valg af lægemiddel.</p> <p><i>Vigtige effektmål</i> Resultaterne for <i>OS</i> 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 <i>OS</i>. Det var ikke muligt at vurdere effektmål <i>livskvalitet</i> 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.</p>
<p>Andre overvejelser (se afsnit 7)</p>	<p><i>Dosisreduktion</i> 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 for gennemgang af bivirkninger.</p> <p><i>Komorbiditet</i> 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.</p> <p>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.</p>
<p>Evidensens kvalitet</p>	<p>Evidensens kvalitet er vurderet at være lav for effektmålet <i>PFS</i> og meget lav for de øvrige effektmål.</p>

	<p>Der er fundet evidens i form af kliniske studier for effektmålene <i>PFS</i>, <i>bivirkninger</i> og <i>OS</i>. Evidensgrundlaget udgøres samlet af fem studier.</p> <p>Der er, for alle studierne, nedgraderet for ”inkonsistens”, da der kun foreligger ét studie pr. sammenligning.</p> <p>For PALOMA-2- samt MONALEESA-2- studierne er der for de to bivirkningseffektmaal nedgraderet for ”indirekthed”, da data med længst opfølgningstid var opgjort som uønskede hændelser fremfor bivirkninger.</p> <p>Der er for effektmålet <i>OS</i> 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 <i>OS</i>, da der ikke er udgivet data for dette effektmål.</p> <p>For effektmålet <i>livskvalitet</i> 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.</p> <p>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.</p>
Ressourceforbrug ved anvendelse	Analyse af ressourceforbrug vil efter godkendelse af denne gennemgang blive udarbejdet af Amgros og kan ses i det udvidede sammenligningsgrundlag

Tabel 4: Fra evidens til anbefaling klinisk spørgsmål 2

Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne	<p><i>Kritiske effektmål</i></p> <p>For effektmålene <i>PFS</i>, <i>behandlingsophør grundet bivirkninger</i> pga. <i>bivirkninger</i> og <i>grad 3-4 bivirkninger</i> vurderer fagudvalget baseret på de relative forskelle, at der ikke kan påvises en forskel mellem de tre lægemidler.</p> <p>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.</p> <p>Fagudvalget konkluderer, at der ikke er evidens for, at de tre lægemidler er forskellige og anser dem derfor for værende ligeværdige på effektmålet <i>bivirkninger</i>.</p> <p><i>Vigtige effektmål</i></p> <p>Resultaterne for <i>OS</i> 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 <i>OS</i>. Det var ikke muligt at vurdere effektmål <i>livskvalitet</i> 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.</p>
--	--

<p>Andre overvejelser (Se afsnit 7)</p>	<p><i>Dosisreduktion</i> 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 for gennemgang af bivirkninger.</p> <p><i>Komorbiditet</i> 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.</p> <p>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.</p>
<p>Evidensens kvalitet</p>	<p>Evidensens kvalitet er vurderet at være lav for effektmålet <i>PFS</i> og meget lav for de øvrige effektmål.</p> <p>Der er fundet evidens i form af kliniske studier for effektmålene <i>PFS</i>, <i>bivirkninger</i> og <i>OS</i>. Evidensgrundlaget udgøres samlet af tre studier.</p> <p>Der er, for alle studierne, nedgraderet for ”inkonsistens”, da der kun foreligger ét studie pr. sammenligning.</p> <p>For PALOMA-3 er der for de to bivirkningseffektmål nedgraderet for indirekthed, da data med længst opfølgningstid var opgjort som uønskede hændelser fremfor bivirkninger.</p> <p>Der er for effektmålet <i>OS</i>, for MONARCH-2 og PALOMA-3 nedgraderet for ”unøjagtighed”, da den nedre og øvre konfidensgrænse medfører forskellige kliniske vurderinger af behandlingens effekt.</p> <p>For effektmålet <i>livskvalitet</i> var det ikke muligt at foretage en kvantitativ analyse af lægemidternes effekt på det tilgængelige datagrundlag. Derfor er der ikke foretaget en vurdering af evidensens kvalitet.</p> <p>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.</p>
<p>Ressourceforbrug ved anvendelse</p>	<p>Analyse af ressourceforbrug vil efter godkendelse af denne gennemgang blive udarbejdet af Amgro og kan ses i det udvidede sammenligningsgrundlag.</p>

3 Formål med den systematiske litteraturgennemgang for CDK4/6-hæmmere til ER+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft

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

4 Baggrund

4.1 ER+/HER2- brystkræft

Brystkræft er den hyppigste kræftform hos kvinder i Danmark og forekommer oftest hos kvinder over 50 år. Sygdommen kan opdeles i fire undertyper afhængig af, om kræftcellerne er hormonfølsomme, dvs. om de udtrykker østrogenreceptor (ER) og/eller human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (HER2) eller ej. I Danmark bliver omkring 3.300 patienter årligt diagnosticeret med ER+/HER2- brystkræft, dvs. at kræftcellerne udtrykker østrogenreceptorer, men ikke vækstfaktorreceptorer [1,2].

På diagnosetidspunktet kan patienterne opdeles i tre forskellige grupper:

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

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

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

4.2 Behandling af ER+/HER2- brystkræft

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

Behandling/efterbehandling af brystkræft i et tidligt stadie:

Hovedparten af de patienter, der bliver diagnosticeret med brystkræft i et tidligt stadie, tilhører højrisikogruppen i henhold til Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG)'s retningslinjer. Patienterne modtager kemoterapi før eller efter operation, antihormon efterbehandling og strålebehandling som beskrevet i retningslinjerne [3]. Antihormon efterbehandling består overordnet af tamoxifen i 10 år for de kvinder, der er præmenopausale. Tamoxifen er en selektiv østrogen receptor modulator. For kvinder, der er postmenopausale, består behandlingen af en aromatasehæmmer (AI) i fem år. AI hæmmer dannelsen af

binyredannet østrogen, hvorved østrogenniveauet i kroppen falder. Der findes forskellige aromatasehæmmere, der er vurderet at være ligestillede [4]. I Danmark anvendes oftest letrozol.

Livsforlængende behandling med CDK4/6-hæmmer:

Patienter, der får inoperabelt tilbagefald enten lokalt (bryst/brystvæg og regionale lymfeknuder) eller som metastatisk sygdom, samt patienter, som har lokalt fremskreden eller metastatisk sygdom på diagnosetidspunktet, er mulige kandidater til behandling med en cyclin-dependent kinase 4 og 6 (CDK4/6)-hæmmer. Det er sjældent muligt at helbrede disse patienter, men patienterne lever oftest et relativt normalt liv med få, acceptable symptomer og håndterbare bivirkninger. Formålet med behandlingen med en CDK4/6-hæmmer er derfor at forlænge tiden til sygdomsprogression uden at påføre markant flere bivirkninger, at forlænge patientens liv og om muligt at forbedre patientens livskvalitet [5,6].

CDK4/6 er tit overaktive i brystkræft, hvilket resulterer i en ukontrolleret cellevækst og medvirker til udviklingen af antihormon-resistens. CDK4/6-hæmmere forhindrer celledeling ved at stoppe cellecyklus [7]. En CDK4/6-hæmmer bliver givet i tillæg til antihormonbehandling med enten AI eller fulvestrant.

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

CDK4/6-hæmmer i kombination med AI:

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

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

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

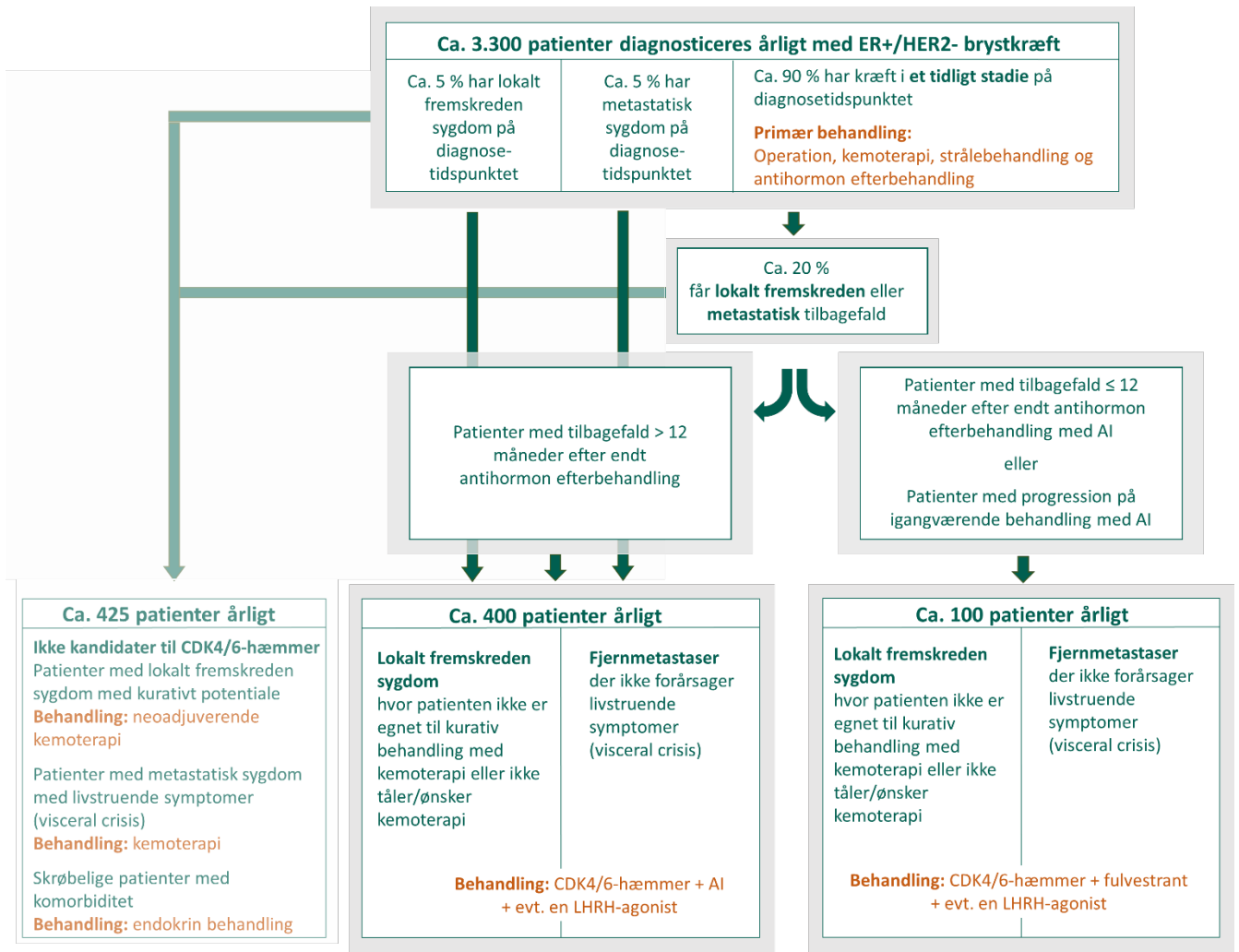
CDK4/6-hæmmer i kombination med fulvestrant:

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

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

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

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



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

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

4.3 Lægemidlerne

Tabel 5: Oversigt over lægemidler der indgår i de kliniske spørgsmål

Navn	ATC-kode	Dosering*	Indikation
Abemaciclib	L01XE50	<u>Anbefalet dosis:</u> 150 mg to gange dagligt <u>1. dosisnedsættelse:</u> 100 mg to gange dagligt	De tre CDK4/6-hæmmere er indiceret til behandling af ER+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft: - i kombination med en aromatasehæmmer

		<u>2. dosisnedsættelse:</u> 50 mg to gange dagligt	<ul style="list-style-type: none"> - i kombination med fulvestrant hos kvinder, som forudgående har fået endokrinterapi med en AI. <p>Endokrinterapi skal kombineres med en LHRH-agonist hos præ- og perimenopausale kvinder.</p>
Palbociclib	L01XE33	<u>Anbefalet dosis:</u> 125 mg pr. dag <u>1. dosisnedsættelse:</u> 100 mg pr. dag <u>2. dosisnedsættelse:</u> 75 mg pr. dag	
Ribociclib	L01XE42	<u>Anbefalet dosis:</u> 600 mg pr. dag <u>1. dosisnedsættelse:</u> 400 mg pr. dag <u>2. dosisnedsættelse:</u> 200 mg pr. dag	

* Se yderligere beskrivelse af behandlingen under tabellen.

Ved samtidig administration af aromatasehæmmer skal denne gives i henhold til dosisplanen angivet i produktresuméet for det pågældende lægemiddel. Ved samtidig administration af fulvestrant er den anbefalede dosis 500 mg intramuskulært hver 28. dag med en ekstra støddosis (bolus) efter 14 dage i 1. serie. [8].

Abemaciclib

Abemaciclib gives i tabletform. Den anbefalede dosis er 150 mg to gange dagligt, kontinuerligt. Behandlingen med abemaciclib bør fortsætte, så længe patienten har klinisk gavn af behandlingen, eller indtil uacceptabel toksicitet [9].

Palbociclib

Palbociclib gives i tabletform. Den anbefalede dosis er 125 mg én gang dagligt i 21 dage efterfulgt af 7 dage uden behandling, så et komplet cyklusforløb består af 28 dage. Behandlingen med palbociclib bør fortsætte, så længe patienten har klinisk gavn af behandlingen eller indtil uacceptabel toksicitet [10].

Ribociclib

Ribociclib gives i tabletform. Den anbefalede dosis er 600 mg (tre 200 mg tabletter) én gang dagligt i 21 dage efterfulgt af 7 dage uden behandling, så et komplet cyklusforløb består af 28 dage. Behandlingen med ribociclib bør fortsætte, så længe patienten har klinisk gavn af behandlingen eller indtil uacceptabel toksicitet [11].

Som angivet i tabel 5 kan dosis reduceres for alle tre lægemidler, hvilket ses relativt hyppigt i forbindelse med bivirkninger. Hvis de aktuelle bivirkninger ikke kan bringes under kontrol ved dosisreduktion, kan der skiftes til en af de andre CDK4/6-hæmmere. Fagudvalget forholder sig hertil i afsnit 7 *Andre overvejelser*.

5 Metoder

Denne systematiske litteraturgennemgang er udarbejdet efter metoder beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for terapiområder version 1.1 og er baseret på [protokollen](#), som blev godkendt af Medicinrådet den 15. maj 2019.

5.1 Kliniske spørgsmål

Problemstillingen er formuleret i fokuserede kliniske spørgsmål, der er detaljerede i forhold til relevante populationer, interventioner, komparatorer og effektmål. For yderligere detaljering omkring udvælgelse af effektmål henvises til protokollen.

Den systematiske litteraturgennemgang belyser følgende kliniske spørgsmål:

5.1.1 Klinisk spørgsmål 1

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

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

Population

Patienter med tilbagefald i form af metastatisk eller lokalt fremskreden inoperabel sygdom >12 måneder efter endt antihormon efterbehandling med AI eller patienter, der på diagnosetidspunktet har lokalt fremskreden eller metastatisk sygdom, der ikke er kandidater til kemoterapi (se yderligere definition under afsnit 4.2, CDK4/6-hæmmer i kombination med AI).

Intervention

Abemaciclib i kombination med AI.

Palbociclib i kombination med AI.

Ribociclib i kombination med AI.

Komparator

Interventionerne bliver sammenlignet indbyrdes.

Effektmål

Se tabel 6.

Tabel 6: Oversigt over effektmål til klinisk spørgsmål 1. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i de fire kategorier (overlevelse, alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikkealvorlige symptomer samt bivirkninger)

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

Livskvalitet	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Gennemsnitlig ændring over tid	Forskel i ændring svarende til de validerede mindste klinisk relevante forskelle for de involverede livskvalitets-spørgeskemaer
--------------	--------	---	--------------------------------	---

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

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

5.1.2 Klinisk spørgsmål 2

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

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

Population

Patienter med tilbagefald \leq 12 måneder efter endt antihormon efterbehandling med AI, eller patienter med metastatisk eller lokalt fremskreden inoperabel sygdom, der progredierer, mens de er i behandling med AI (Se yderligere definition under afsnit 4.2, CDK4/6-hæmmer i kombination med fulvestrant).

Intervention

Abemaciclib i kombination med fulvestrant.

Palbociclib i kombination med fulvestrant.

Ribociclib i kombination med fulvestrant.

Komparator

Interventionerne bliver sammenlignet indbyrdes.

Effektmål

Se tabel 7

Tabel 7. Oversigt over effektmål til klinisk spørgsmål 2. For hver effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i de fire kategorier (overlevelse, alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikkealvorlige symptomer samt bivirkninger)

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

Livskvalitet	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Gennemsnitlig ændring over tid	Forskel i ændring svarende til de validerede mindste klinisk relevante forskelle for de involverede livskvalitets-spørgeskemaer
--------------	--------	---	--------------------------------	---

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

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

5.2 Litteratursøgning

Søgeprofil

Med udgangspunkt i de kliniske spørgsmål er der søgt efter randomiserede, kontrollerede forsøg (primærstudier) og systematiske oversigtsartikler i samme søgning, gennemført den 18. juni 2019. Der er ikke systematisk søgt efter retningslinjer, idet det ikke forventes, at der findes versioner, hvor de relevante lægemidler indgår.

Der er anvendt søgetermer, der beskriver populationerne, interventionerne og komparatorerne. For lægemidlernes vedkommende er der søgt på generiske navne samt handelsnavne og hvor muligt også lægemidlernes udviklingskoder. Brystkræft er også beskrevet med synonymer. Der er ikke kombineret med yderligere termer udover metodologiske søgefiltre, og referencerne i søgeresultatet indgår derfor i den videre screeningsproces vedrørende de kliniske spørgsmål, som forsøges besvaret på baggrund af denne litteratursøgning.

Søgestrategi

Søgningerne er gennemført i de bibliografiske databaser MEDLINE, Embase og CENTRAL. Alle MEDLINE-databasefiler er søgt, dvs. Epub Ahead of Print, In-Process, Other Non-Indexed Citations og Daily Update. MEDLINE og Embase er søgt via OVID-plattformen og CENTRAL via Cochrane Library. For søgningen i MEDLINE og Embase er Cochranes databasespecifikke filtre [sensitivity- and precision-maximizing version] til identifikation af randomiserede, kontrollerede studier anvendt, jf. Cochrane Handbook [14]. For søgningen efter systematiske oversigtsartikler er der anvendt en tilpasset version af Pubmeds søgefilter til identifikation af systematiske oversigtsartikler (tilgængelig fra: https://www.nlm.nih.gov/bsd/pubmed_subsets/sysreviews_strategy.html). I Embase er dubletter fra MEDLINE fjernet ved hjælp af en funktionalitet, der frasorterer tidsskrifter, der også er indekseret i MEDLINE. Øvrige og resterende dubletter er fjernet i forbindelse med litteraturgennemgangen i et referencehåndteringsværktøj.

Afgrænsninger

Søgningerne er afgrænset i forhold til sprog; resultaterne i MEDLINE og Embase er afgrænsede til referencer på dansk, engelsk, norsk, svensk, italiensk, fransk, tysk og spansk. Søgningerne er desuden afgrænset i forhold til publikationstype, hvor conferenceabstracts, noter, bøger m.m. er søgt frasorteret i resultaterne fra Embase og CENTRAL. Søgeprotokollen for de enkelte databaser findes i bilag 1.

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

Litteraturudvælgelse

Screeningskriterier og beskrivelse af processen kan ses i afsnit 6.1 *Udvælgelse af litteratur*.

5.3 Dataekstraktion

Data fra primærartikler blev ekstraheret uafhængigt af to personer fra Medicinrådets sekretariat. Data omfatter effektestimater, estimater for usikkerhed for hvert effektmål samt studie- og baselinekarakteristika. Data for den længste opfølgningstid blev ekstraheret. I de tilfælde, hvor data for et effektmål ikke var rapporteret i artiklerne eller supplerende materiale, blev data ekstraheret fra Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA)'s European Public Assessment Report (EPAR)'er.

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

5.4 Metode for evidensgennemgang og analysehierarki

Evidensgennemgang

Evidensen er gennemgået for de kliniske spørgsmål, og resultater er præsenteret per effektmål i afsnit 6.2.3. og 6.3.3. Vurdering af evidensens kvalitet følger fremgangsmåden som beskrevet af GRADE working group (<http://www.gradeworkinggroup.org>).

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

Analysehierarki

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

- 1) Indirekte sammenligning af lægemidler med fælles komparator vha. Buchers metode.
- 2) Narrativ vurdering af bivirkningsprofilerne

I forhold til effektmålet bivirkninger er de kvantitative analyser suppleret med en narrativ vurdering af de rapporterede hændelser, jf. behandlingsvejledningens protokol. Dette er nødvendigt for at belyse eventuelle forskelle i hændelsernes sværhedsgrad og reversibilitet, som ikke fremgår af de kvantitative analyser.

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

Buchers metode

Fagudvalget har vurderet, at patientpopulationerne i de identificerede studier er tilstrækkeligt ens til at gennemføre analyser ved Buchers metode [12].

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

- De relative forskelle mellem to eller flere lægemidler vurderet på hazard ratio (HR) eller relativ risiko (RR) fra Buchers analysen er vægtet tungest.

- Er der statistisk signifikante relative forskelle mellem to eller flere lægemidler, er de absolutte forskelle, baseret på hændelsesrater og den relative forskel, vurderet. De absolutte effektforskelle er ikke inddraget i vurderingen, hvis der ikke er påvist relative effektforskelle mellem lægemidlerne.

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

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

Samlet vurdering på tværs af effektmål

I afsnittene ”Fra evidens til anbefaling” har fagudvalget foretaget en samlet vurdering på tværs af effektmål. Her placerer fagudvalget lægemidlerne i rækkefølge og ligestiller eventuelt to eller flere lægemidler.

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

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

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

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

6 Resultater

I det følgende gennemgås den fundne litteratur, studiekarakteristika, resultater og den samlede anbefaling. Anbefalingen bygger på en samlet vægtning mellem fordele og ulemper for effektmålene samt fagudvalgets andre overvejelser.

6.1 Udvalgelse af litteratur

Der blev identificeret 246 referencer i søgning for både primær og sekundær litteratur for begge kliniske spørgsmål. Der blev identificeret 44 referencer via virksomhedsbidrag. Efter frasortering af dubletter var der 195 unikke referencer, der blev screenet på titel og abstract i henhold til PICO i de to kliniske spørgsmål ved følgende kriterier:

Inklusionskriterier:

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

Eksklusionskriterier:

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

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

152 referencer blev frasorteret i screening på titel og abstract, og de resterende 43 referencer blev screenet ud fra læsning af fuldttekst med samme inklusions- og eksklusionskriterier. Her blev yderligere 24 referencer frasorteret, og der var derfor 19 potentielt relevante referencer til behandlingsvejledningen publiceret på baggrund af 8 kliniske studier. Af disse blev 8 artikler brugt i de parvise sammenligninger, fordi de rapporterede data for de relevante behandlingskombinationer og effektmål.

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

PRISMA-flowdiagram for litteraturudvælgelsen kan ses i bilag 2.

6.2 Klinisk spørgsmål 1

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

6.2.1 Studie- og populationskarakteristika

Til at besvare klinisk spørgsmål 1 er der i analyserne anvendt data fra følgende studier:

- MONARCH-3 [9] abemaciclib + AI vs. placebo + AI (median opfølgningstid: 26,7 mdr.)
- PALOMA-1 [13] palbociclib + AI vs. placebo + AI (median opfølgningstid: 29,6 mdr.)
- PALOMA-2 [14] palbociclib + AI vs. placebo + AI (median opfølgningstid: 37,6 mdr.)
- MONALEESA-2 [15] ribociclib + AI vs. placebo + AI (median opfølgningstid: 26,4 mdr.)
- MONALEESA-7 [16] ribociclib + AI vs. placebo + AI (median opfølgningstid: 19,2 mdr.)

Studie- og baselinekarakteristika for de inkluderede studier fremgår af tabellerne i bilag 3 og 4.

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

I dansk klinisk praksis behandles patientpopulationerne, som indgår i denne behandlingsvejledning, ikke med tamoxifen. I MONALEESA-7 indgår imidlertid patienter, som modtog ribociclib i kombination med tamoxifen, hvilket ikke er relevant for de kliniske spørgsmål i denne behandlingsvejledning. Derfor er der i nedenstående afsnit kun medtaget data for den subpopulation i MONALEESA-7, som modtog ribociclib i kombination med AI. Dette er muligt, da randomiseringen er stratificeret herfor [11].

Der var små forskelle mellem inklusions- og eksklusionskriterierne i de inkluderede studier. Blandt andet er patienterne i MONALEESA-7 væsentlige yngre end i de øvrige studier. Patienterne i MONALEESA-7 var

således, modsat de øvrige studier, præmenopausale. Desuden havde 14 % af patienterne i MONALEESA-7 modtaget kemoterapi for metastatisk sygdom, hvilket ikke var tilfældet i de øvrige studier.

Andelen af patienter med asiatisk baggrund er højere i MONARCH 3 og MONALEESA-7 end i de øvrige studier. Der er statistisk signifikant forskel på behandlingsrespons mellem asiater og kaukasere i MONARCH-3. Dette er ikke tilfældet i de øvrige studier, hvorfor fagudvalget vurderer, at den etniske fordeling ikke får betydning for effektestimaterne.

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

6.2.2 Resultater pr. effektmål

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

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

Progressionfri overlevelse (PFS) (kritisk)

PFS er defineret som tiden fra studierandomisering til første dokumentation af progression i henhold til Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1 [17] eller dødsfald. Fagudvalget fremhæver, at det har særlig betydning for patienterne at forblive i behandling med en CDK4/6-hæmmer, da det udskyder tiden til, at patienter får brug for kemoterapi. Dette er relevant, da behandlingen med en CDK4/6-hæmmer er mere skånsom og forbundet med færre bivirkninger end kemoterapi. Fagudvalget vurderer derfor, at PFS er et kritisk effektmål.

Vurdering af effektmålet PFS

Der er foretaget en indirekte sammenligning af lægemidlerne vha. Buchers metode. Af tabel 8 fremgår effektestimaterne for de relative forskelle. Data for hvert af de kliniske studier, som analysen er baseret på, kan findes i tabel C, i bilag 6.

Tabel 8: Relative forskelle for PFS

Sammenligning	HR [95 % CI]
Palbociclib vs. abemaciclib	1,02 [0,75-1,39]
Palbociclib vs. ribociclib	0,96 [0,76-1,23]
Abemaciclib vs. ribociclib	0,95 [0,70-1,29]

Af tabel 8 ses det, at hazard ratio (HR) for de tre sammenligninger alle ligger tæt på 1, og at konfidensintervallerne for alle tre sammenligninger overlapper 1. Der kan derfor ikke påvises forskelle mellem de tre lægemidler. De absolutte effektforskelle bliver derfor ikke inddraget i vurderingen, jf. afsnit 5.4.

Fagudvalgets konklusion for effektmålet PFS

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

Bivirkninger (kritisk)

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

For dette effektmål er der i protokollen udbedt, at data opgøres som bivirkninger. For enkelte studier som benyttes til at besvare det kliniske spørgsmål for dette effektmål, er det tilgængelige data med den længste opfølgningstid, dog opgjort som uønskede hændelser. Derfor er nedenstående resultater baseret på uønskede hændelser som erstatning for bivirkninger.

Andel patienter, der ophører behandlingen pga. uønskede hændelser

Der er foretaget en indirekte sammenligning af lægemidlerne vha. Buchers metode. Af tabel 9 fremgår effektestimaterne for de relative forskelle. Data for hvert af de kliniske studier, som analysen er baseret på, kan findes i tabel C, i bilag 6.

Tabel 9: Relative forskelle for behandlingsophør pga. uønskede hændelser

Sammenligning	RR [95 % CI]
Palbociclib vs. abemaciclib	0,45 [0,16-1,29]
Palbociclib vs. ribociclib	0,90 [0,41-1,97]
Abemaciclib vs. ribociclib	1,99 [0,69-5,72]

Af tabel 9 ses det, at der ikke kan påvises en forskel i andel patienter, som ophører behandlingen pga. uønskede hændelser mellem de tre CDK4/6-hæmmere, da konfidensintervallerne alle er brede og overlapper 1. De absolutte effektforskelle bliver derfor ikke inddraget i vurderingen jf. afsnit 5.4.

Fagudvalgets konklusion for effektmålet behandlingsophør grundet uønskede hændelser

Baseret på de relative forskelle for andel patienter, som ophører behandling pga. uønskede hændelser, vurderer fagudvalget, at der ikke kan påvises forskel mellem de tre lægemidler.

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

Der er foretaget en indirekte sammenligning af lægemidlerne vha. Buchers metode. Af tabel 10 fremgår effektestimaterne for de relative forskelle. Data for hvert af de kliniske studier, som analysen er baseret på, kan findes i tabel C, i bilag 6.

Tabel 10: Relative forskelle for grad 3-4 uønskede hændelser

Sammenligning	RR [95 % CI]
Palbociclib vs. abemaciclib	1,24 [0,89-1,73]
Palbociclib vs. ribociclib	1,19 [0,94-1,49]
Abemaciclib vs. ribociclib	0,96 [0,71-1,29]

Af tabel 10 ses det, at andelen af patienter, der oplever en eller flere grad 3-4 uønskede hændelser, ikke er forskellig på tværs af de tre lægemidler. Konfidensintervallerne for de tre sammenligninger overlapper alle 1, og der er derfor ikke påvist en statistisk forskel i, hvor mange patienter der oplever grad 3-4 uønskede hændelser. De absolutte effektforskelle bliver derfor ikke inddraget i vurderingen, jf. afsnit 5.4.

Fagudvalgets konklusion vedrørende grad 3-4 uønskede hændelser

Baseret på de relative forskelle vurderer fagudvalget, at der ikke kan påvises forskel på hvor mange patienter, der oplever grad 3-4 uønskede hændelser ved behandling med en af de tre CDK4/6-hæmmere.

Gennemgang af uønskede hændelsesprofiler

Fagudvalget vurderer, at de uønskede hændelsesprofiler for de to kliniske spørgsmål er overvejende ens, og de vil derfor blive gennemgået sammen. Gennemgangen baserer sig primært på data fra MONARCH-3 og -2 (abemaciclib), PALOMA-2 og -3 (palbociclib) samt MONALEESA-2 og -3 (ribociclib) (se tabel A og B bilag 5).

Der er en del uønskede hændelser relateret til behandling med alle tre CDK4/6-hæmmere og antallet af patienter, der rapporterer uønskede hændelser, er omkring 99 % for både abemaciclib og palbociclib. Tallet er ikke opgjort for ribociclib, men fagudvalget vurderer, at niveauerne er ens for de tre lægemidler. Nedenfor beskrives derfor de forskelle, der er i antallet af patienter, der oplever specifikke uønskede hændelser.

Der er flere patienter, der oplever diarré ved behandling med abemaciclib (82,3 % og 86,4 % ved hhv. klinisk spørgsmål 1 og 2) sammenlignet med både palbociclib (26,1 % og 27,2 % ved hhv. klinisk spørgsmål 1 og 2) og ribociclib (38,3 % og 29,0 % ved hhv. klinisk spørgsmål 1 og 2). Der er dog langt flest tilfælde af diarré i grad 1 og 2, og forskellen mellem de tre lægemidler er derfor mindre for det antal patienter, der oplever diarré som grad 3-4. Med hensyn til diarré mener fagudvalget ikke, at der er betydelig forskel mellem behandling med palbociclib og ribociclib.

Der er flere patienter, der oplever mavesmerter, opkast og nedsat appetit ved behandling med abemaciclib og ribociclib, i forhold til behandling med palbociclib (se tabel A og B bilag 5).

Behandling med palbociclib og ribociclib medfører flere tilfælde af neutropeni (hhv. 79,5 % og 76,9 %) i forhold til abemaciclib (43,7 %). Denne forskel ses både ved alle grader og ved grad 3-4 (hhv. 66,4 %, 62 % og 23,9 %). Derudover medfører behandling med palbociclib og ribociclib flere tilfælde af leukopeni (alle grader samt grad 3-4) ledsmerter og ondt i ryggen (alle grader).

Behandling med ribociclib medfører flere tilfælde af kvalme og forstoppelse end behandling med palbociclib og abemaciclib.

Behandling med abemaciclib er forbundet med højere risiko for at udvikle venøs tromboembolisme sammenlignet med ribociclib og palbociclib. I MONARCH-2 og -3 var der hhv. 4,8 % og 6,1 % af de patienter, der blev behandlet med abemaciclib, som fik venøs tromboembolisme grad 3 eller 4. Derimod var der kun 0,9 % og 0,6 % i placeboarmene [9].

Ved behandling med ribociclib er der desuden risiko for QTc-forlængelser, hvilket ses i MONALEESA-7 studiet, hvor 10,3 % af patienterne i behandling med ribociclib oplevede QTc-forlængelser mod 3,5 % i placeboarmen. Fagudvalget bemærker, at for patienter, der oplever QTc-forlængelser, kan det være nødvendigt at dosisjustere, og at man i nogle tilfælde vil skifte til en anden CDK4/6-hæmmer, jf. ribociclibs SPC [18].

Fagudvalgets konklusion for effektmålet bivirkninger

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

Resultaterne for *andel patienter, der ophører behandlingen pga. uønskede hændelser* og *andel patienter, der oplever en eller flere grad 3-4 uønskede hændelser* viser, at der ikke kan påvises forskel på mellem de tre lægemidler. Analysen er dog forbundet med usikkerhed, og konfidensintervaller indeholder værdier som tilsiger både positive og negative værdier.

Den narrative gennemgang af de uønskede hændelsesprofiler viste, at antallet af bivirkninger overordnet er ens for de tre lægemidler, men at det derimod var forskelligt, hvilken type af bivirkninger der forekom hyppigst. For abemaciclib's vedkommende er det primært antallet af patienter med diarré, der adskiller sig fra de andre lægemidler. Denne bivirkning kan dog i de fleste tilfælde behandles eller modvirkes med dosisreduktion og bekymrer derfor ikke fagudvalget.

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

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

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

Der er således nogle enkelte forskelle i, hvilken type af bivirkninger patienterne får ved behandling med de tre lægemidler, men fagudvalget mener ikke, at den overordnede belastning for patienterne er forskellig mellem de tre lægemidler. Patienternes komorbiditet skal dog tages i betragtning ved valg af lægemiddel.

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

Samlet overlevelse (OS) (vigtig)

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

Vurdering af effektmål OS

Der er foretaget en indirekte sammenligning af lægemidlerne vha. Buchers metode. Af tabel 11 fremgår effektestimaterne for de relative forskelle. Data for hvert af de kliniske studier, som analysen er baseret på, kan findes i tabel C, i bilag 6.

Tabel 11: Relative forskelle for OS

Sammenligning	HR [95 % CI]
Palbociclib vs. abemaciclib	0,76 [0,39-1,49]
Palbociclib vs. ribociclib	1,05 [0,59-1,89]
Abemaciclib vs. ribociclib	1,38 [0,81-2,33]

Resultaterne for OS er baseret på interim-analyser i alle tre studier, og der foreligger endnu ikke data for median OS. Af tabel 11 ses det, at der ikke er påvist forskel på HR for de tre sammenligninger, da

konfidensintervallerne alle overlapper 1. De absolutte effektforskelle bliver derfor ikke inddraget i vurderingen jf. afsnit 5.4.

Fagudvalgets konklusion for effektmålet OS

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.

Livskvalitet (vigtig)

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

Vurdering af effektmål Livskvalitet

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

Data for de tre lægemidler, viser følgende:

- Der er ingen statistisk signifikant forskel i EQ-5D-score mellem palbociclib og placebo [19].
- På EORTC QLQ-C30-skalaen er der på de fleste scores ingen betydningsfulde forskelle mellem abemaciclib og placebo, jf. definerede grænser i litteraturen [20]. Patienter, der modtager abemaciclib, oplever dog en *moderat* forværring på diarréscoren og en *lille* forværring på fatiguescoren sammenholdt med patienter, der modtager placebo [9].
- På EORTC QLQ-C30-skalaen er der på ingen scores betydningsfulde forskelle mellem ribociclib og placebo, jf. definerede grænser i litteraturen [20].

Fagudvalgets konklusion for effektmålet livskvalitet

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

Da datagrundlaget er meget sparsomt, kan fagudvalget ikke lave en samlet konklusion på baggrund af en kvantitativ vurdering. I 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. På den baggrund forventer fagudvalget heller ikke, at der er forskel i livskvalitet mellem behandling med de tre CDK4/6-hæmmere.

6.2.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet er vurderet pr. klinisk studie, f.eks. af den direkte sammenligning mellem abemaciclib og placebo, se bilag 7, tabel G-K for GRADE-profilerne. Herefter vurderes evidensens kvalitet pr. effektmål på tværs af studierne.

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

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.

6.2.4 Fra evidens til anbefaling

Herunder opsummeres de faktorer, der har været afgørende for fagudvalgets overvejelser vedrørende behandling med CDK4/6-hæmmere i kombination med aromatasehæmmer.

<p>Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne</p>	<p><i>Kritiske effektmål</i> For effektmålene <i>PFS</i>, <i>behandlingsophør grundet bivirkninger pga. bivirkninger</i> og <i>grad 3-4 bivirkninger</i> vurderer fagudvalget baseret på de relative forskelle, at der ikke kan påvises en forskel mellem de tre lægemidler.</p> <p>Gennemgangen af bivirkningsprofil viste, at der forskelle i, hvilken type af bivirkninger patienterne får ved behandling med de tre lægemidler, men fagudvalget mener ikke, at den overordnede belastning for patienterne er forskellig mellem de tre lægemidler.</p> <p>Fagudvalget konkluderer, at der ikke er evidens for, at de tre lægemidler er forskellige og anser dem derfor for værende ligeværdige på effektmålet <i>bivirkninger</i>.</p> <p>Patienternes komorbiditet skal dog tages i betragtning ved valg af lægemiddel.</p> <p><i>Vigtige effektmål</i> Resultaterne for <i>OS</i> 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 <i>OS</i>. Det var ikke muligt at vurdere effektmål <i>Livskvalitet</i> 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.</p>
<p>Andre overvejelser (se afsnit 7)</p>	<p><i>Dosisreduktion</i> Dosisreduktion er hyppigt påkrævet ved behandling med alle tre CDK4/6-hæmmere. Fagudvalget vurderer, at dosisreduktion er nødvendigt for ca. 50 % af danske patienter. For ca. 15 % af patienterne må dosis reduceres to gange. Fagudvalget vurderer, at antallet af dosisreduktioner er ens for alle tre CDK4/6-hæmmere. Fagudvalget understreger, at typen af bivirkninger, der leder til</p>

	<p>dosisreduktion, er forskellig for de tre præparater; se afsnit 6.2.2 for gennemgang af bivirkninger.</p> <p><i>Komorbiditet</i> 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.</p> <p>Behandling med abemaciclib er forbundet med højere risiko for at udvikle venøs tromboemboli sammenlignet med ribociclib og palbociclib, hvorfor abemaciclib behandling af patienter i risiko for VTE bør undgås.</p>
Evidensens kvalitet	<p>Evidensens kvalitet er vurderet at være lav for effektmålet <i>PFS</i> og meget lav for de øvrige effektmål.</p> <p>Der er fundet evidens i form af kliniske studier for effektmålene <i>PFS</i>, <i>Bivirkninger</i> og <i>OS</i>. Evidensgrundlaget udgøres samlet af fem studier.</p> <p>Der er, for alle studierne, nedgraderet for ”inkonsistens”, da der kun foreligger ét studie pr. sammenligning.</p> <p>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.</p> <p>Der er for effektmålet <i>OS</i> 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 <i>OS</i>, da der ikke er udgivet data for dette effektmål.</p> <p>For effektmålet <i>livskvalitet</i> var det ikke muligt at foretage en kvantitativ analyse af lægemidternes effekt på det tilgængelige datagrundlag. Derfor er der ikke foretaget en vurdering af evidensens kvalitet.</p> <p>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.</p>
Ressourceforbrug ved anvendelse	<p>Analyse af ressourceforbrug vil efter godkendelse af denne gennemgang blive udarbejdet af Amgro og kan ses i det udvidede sammenligningsgrundlag.</p>

6.3 Klinisk spørgsmål 2

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

6.3.1 Studie- og populationskarakteristika

Karakteristika

Til at besvare klinisk spørgsmål 2 er der i analyserne anvendt data fra følgende studier:

- MONARCH-2 [9] abemaciclib + fulvestrant vs. placebo + fulvestrant (median opfølgningstid på 19,5 mdr.)
- PALOMA-3 palbociclib + fulvestrant vs. placebo + fulvestrant [21,22] (median opfølgningstid: 44,8 mdr. for OS og PFS; median opfølgningstid: 8,9 mdr. for bivirkninger)
- MONALEESA-3 [16] ribociclib + fulvestrant vs. placebo + fulvestrant (median opfølgningstid: 20,4 mdr.)

Studie- og baselinekarakteristika for de inkluderede studier fremgår af tabellerne i bilag 3 og 4.

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

Der er forskel i antallet af præ- og perimenopausale patienter i studierne, da der i MONALEESA-3 kun er rekrutteret postmenopausale patienter, hvilket ikke er tilfældet i MONARCH-2 og PALOMA-3. Fagudvalget vurderer, at dette ikke er af betydning, da de unge patienter i MONARCH-2 og PALOMA-3 har fået blokeret æggestokkenes funktion og dermed er blevet gjort postmenopausale.

Derudover viser baselinekarakteristikaene, at en større andel af patienterne i PALOMA-3 og MONARCH-2 tidligere har modtaget behandling med AI for metastatisk sygdom. Fagudvalget vurderer, at der derfor er en større andel af patienter, der er endokrin resistente. Dette medfører, at patienterne hurtigere vil svinge på behandlingen med fulvestrant, hvilket medfører en forventet dårligere PFS og OS hos patienter i PALOMA-3 og MONARCH-2 sammenlignet med i MONALEESA 3.

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

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

6.3.2 Resultater pr. effektmål

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

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

Progressionsfri overlevelse (PFS) (kritisk)

PFS er defineret som tiden fra studierandomisering til første dokumentation af progression i henhold til RECIST v1.1 [17] eller dødsfald. Fagudvalget fremhæver, at det har særlig betydning for patienterne at forblive i behandling med en CDK4/6-hæmmer, da det udskyder tiden til, at patienter får brug for kemoterapi. Dette er relevant, da behandlingen med en CDK4/6-hæmmer er mere skånsom og forbundet med færre bivirkninger end kemoterapi. Fagudvalget vurderer derfor, at PFS er et kritisk effektmål.

Vurdering af effektmål PFS

Der er foretaget en indirekte sammenligning af lægemidlerne vha. Buchers metode. Af tabel 12 fremgår effektestimaterne for de relative forskelle. Data for hvert af de kliniske studier, som analysen er baseret på, kan findes i tabel D, i bilag 6.

Tabel 12: Relative forskelle for PFS

Sammenligning	HR [95 % CI]
Palbociclib vs. abemaciclib	0,91 [0,67-1,23]
Palbociclib vs. ribociclib	0,85 [0,63-1,15]
Abemaciclib vs. ribociclib	0,93 [0,69-1,25]

Af tabel 12 ses det, at der ikke er statistisk signifikant forskel i HR mellem de tre sammenligninger, da konfidensintervallerne alle overlapper 1. Der kan derfor ikke påvises forskelle mellem de tre lægemidler. De absolutte effektforskelle bliver derfor ikke inddraget i vurderingen, jf. afsnit 5.4.

Fagudvalgets konklusion for PFS

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

Bivirkninger (kritisk)

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

For dette effektmål er der i protokollen udbedt, at data opgøres som bivirkninger. For enkelte studier som benyttes til at besvare det kliniske spørgsmål for dette effektmål, er det tilgængelige data med den længste opfølgningstid, dog opgjort som uønskede hændelser. Derfor er nedenstående resultater baseret på uønskede hændelser som erstatning for bivirkninger.

Andel patienter der ophører behandlingen pga. uønskede hændelser

Der er foretaget en indirekte sammenligning af lægemidlerne vha. Buchers metode. Af tabel 13 fremgår effektestimaterne for de relative forskelle. Data for hvert af de kliniske studier, som analysen er baseret på, kan findes i tabel D, i bilag 6.

Tabel 13: Relative forskelle for behandlingsophør pga. uønskede hændelser

Sammenligning	RR [95 % CI]
Palbociclib vs. abemaciclib	0,85 [0,20-3,66]
Palbociclib vs. ribociclib	1,14 [0,28-4,62]
Abemaciclib vs. ribociclib	1,34 [0,48-3,78]

Af tabel 13 ses det, at der ikke kan påvises en forskel i andel patienter, som ophører behandlingen pga. uønskede hændelser, mellem de tre lægemidler. For alle sammenligningerne ligger RR tæt på 1, og konfidensintervallerne overlapper 1. Baseret på de relative forskelle for andel patienter, som ophører behandling pga. uønskede hændelser, vurderer fagudvalget derfor, at der ikke kan påvises forskelle mellem de tre lægemidler. De absolutte effektforskelle bliver derfor ikke inddraget i vurderingen, jf. afsnit 5.4.

Fagudvalgets konklusion for effektmålet behandlingsophør grundet uønskede hændelser

Baseret på de relative forskelle for andel patienter, som ophører behandling pga. uønskede hændelser, vurderer fagudvalget, at der ikke er påvist en forskel mellem de tre lægemidler.

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

Der er foretaget en indirekte sammenligning af lægemidlerne vha. Buchers metode. Af tabel 14 fremgår effektestimaterne for de relative forskelle. Data for hvert af de kliniske studier, som analysen er baseret på, kan findes i tabel D, i bilag 6.

Tabel 14: Relative forskelle for grad 3-4 uønskede hændelser

Sammenligning	RR [95 % CI]
Palbociclib vs. abemaciclib	1,25 [0,86-1,83]
Palbociclib vs. ribociclib	1,24 [0,87-1,76]
Abemaciclib vs. ribociclib	0,99 [0,72-1,36]

Da konfidensintervallerne alle er brede og overlapper 1, kan der ikke påvises en forskel i andelen af patienter, der oplever en eller flere grad 3-4 uønskede hændelser på tværs af de tre lægemidler (se tabel 14). De absolutte effektforskelle bliver derfor ikke inddraget i vurderingen, jf. afsnit 5.4.

Fagudvalgets konklusion vedrørende grad 3-4 uønskede hændelser

Baseret på de relative forskelle vurderer fagudvalget, at der ikke kan påvises en forskel på, hvor mange patienter der oplever grad 3-4 bivirkninger ved behandling med en af de tre CDK4/6-hæmmere.

Gennemgang af uønskede hændelsesprofiler

Fagudvalget vurderer, at de uønskede hændelsesprofiler for de to kliniske spørgsmål er overvejende ens, og de er derfor gennemgået sammen i afsnit 6.2.2.

Fagudvalgets konklusion for effektmål bivirkninger

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

Der ikke kan påvises forskel på de tre lægemidler, hvad angår resultaterne for effektmålene *andel patienter, der ophører behandlingen pga. uønskede hændelser* og *andel patienter, der oplever en eller flere grad 3-4 uønsket hændelse*. Analysen er dog forbundet med usikkerhed, og konfidensintervaller indeholder værdier, som tilsiger både positive og negative værdier.

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

På baggrund af ovenstående vurderer fagudvalget, at der ikke er evidens for at de tre lægemidler er forskellige og anser dem derfor for værende ligeværdige på dette effektmål.

Samlet overlevelse (OS) (vigtig)

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

Vurdering af effektmål OS

Der er foretaget en indirekte sammenligning af lægemidlerne vha. Buchers metode. Af tabel 15 fremgår effektestimaterne for de relative forskelle. Data for hvert af de kliniske studier, som analysen er baseret på, kan findes i tabel D, i bilag 6.

Tabel 15: Relative forskelle for OS

Sammenligning	HR [95 % CI]
Palbociclib vs. abemaciclib	0,95 [0,63-1,45]
Palbociclib vs. ribociclib	1,21 [0,79-1,86]
Abemaciclib vs. ribociclib	1,27 [0,77-2,09]

Resultaterne for OS er baseret på interimanalyser i to ud af tre studier, og der foreligger derfor kun data for median OS i ét studie. Af tabel 15 ses det, at der ikke er statistisk signifikant forskel på HR for de tre sammenligninger, da konfidensintervallerne alle overlapper 1. Der er derfor ingen dokumenteret forskel mellem de tre lægemidler med hensyn til effektmålet OS. De absolutte effektforskelle bliver derfor ikke inddraget i vurderingen, jf. afsnit 5.4.

Fagudvalgets konklusion for OS

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.

Livskvalitet (vigtig)

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

Vurdering af effektmålet livskvalitet

Fagudvalget vurderer, at livskvaliteten er ens for patienterne i de to kliniske spørgsmål. Den kvalitative gennemgang af livskvalitet er gennemgået i afsnit 6.2.2.

Fagudvalgets konklusion for effektmålet livskvalitet

Da datagrundlaget er meget sparsomt, kan fagudvalget ikke lave en samlet konklusion på baggrund af en kvantitativ vurdering. I 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. På den baggrund forventer fagudvalget heller ikke, at der er forskel i livskvalitet mellem behandling med de tre CDK4/6-hæmmere.

6.3.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet er vurderet pr. klinisk studie, f.eks. af den direkte sammenligning mellem abemaciclib og placebo, se bilag 7, tabel L-N for GRADE-profilerne. Herefter vurderes evidensens kvalitet pr. effektmål på tværs af studierne.

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.

6.3.4 Fra evidens til anbefaling

Herunder opsummeres de faktorer, der har været afgørende for fagudvalgets overvejelser vedrørende behandling med CDK4/6-hæmmere i kombination med fulvestrant.

<p>Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne</p>	<p><i>Kritiske effektmål</i> For effektmålene <i>PFS</i>, <i>andel patienter der ophører behandlingen pga. bivirkninger</i> og <i>grad 3-4 bivirkninger</i> vurderer fagudvalget baseret på de relative forskelle, at der ikke kan påvises en forskel mellem de tre lægemidler.</p> <p>Gennemgangen af bivirkningsprofil viste, at der forskelle i, hvilken type af bivirkninger patienterne får ved behandling med de tre lægemidler, men fagudvalget mener ikke, at den overordnede belastning for patienterne er forskellig mellem de tre lægemidler.</p> <p>Fagudvalget konkluderer, at der ikke er evidens for, at de tre lægemidler er forskellige og anser dem derfor for værende ligeværdige på effektmålet bivirkninger.</p> <p><i>Vigtige effektmål</i> Resultaterne for <i>OS</i> 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 <i>OS</i>. Det var ikke muligt at vurdere effektmål <i>livskvalitet</i> 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.</p>
<p>Andre overvejelser (Se afsnit 7)</p>	<p><i>Dosisreduktion</i> 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.</p>

	<p>Fagudvalget vurderer, at antallet af dosisreduktioner er ens for alle 3 CDK4/6-hæmmere. Fagudvalget understreger, at typen af bivirkninger, der leder til dosisreduktion, er forskellig for de tre præparater; se afsnit 6.2.2 for gennemgang af bivirkninger.</p> <p><i>Komorbiditet</i> 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.</p> <p>Behandling med abemaciclib er forbundet med højere risiko for at udvikle venøs tromboemboli sammenlignet med ribociclib og palbociclib, hvorfor abemaciclib behandling af patienter i risiko for VTE bør undgås.</p>
<p>Evidensens kvalitet</p>	<p>Evidensens kvalitet er vurderet at være lav for effektmålet <i>PFS</i> og meget lav for de øvrige effektmål.</p> <p>Der er fundet evidens i form af kliniske studier for effektmålene <i>PFS</i>, <i>bivirkninger</i> og <i>OS</i>. Evidensgrundlaget udgøres samlet af tre studier.</p> <p>Der er, for alle studierne, nedgraderet for ”inkonsistens”, da der kun foreligger ét studie pr. sammenligning.</p> <p>For PALOMA-3 er der for de to bivirkningseffektmål nedgraderet for indirekthed, da data med længst opfølgningstid var opgjort som uønskede hændelser fremfor bivirkninger.</p> <p>Der er for effektmålet <i>OS</i>, for MONARCH-2 og PALOMA-3 nedgraderet for ”unøjagtighed”, da den nedre og øvre konfidensgrænse medfører forskellige kliniske vurderinger af behandlingens effekt.</p> <p>For effektmålet <i>livskvalitet</i> var det ikke muligt at foretage en kvantitativ analyse af lægemidternes effekt på det tilgængelige datagrundlag. Derfor er der ikke foretaget en vurdering af evidensens kvalitet.</p> <p>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.</p>
<p>Ressourceforbrug ved anvendelse</p>	<p>Analyse af ressourceforbrug vil efter godkendelse af denne gennemgang blive udarbejdet af Amgros og kan ses i det udvidede sammenligningsgrundlag.</p>

7 Andre overvejelser

Der blev ikke foretaget en systematisk søgning separat for dosisreduktion og komorbiditet.

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

Tabel 16: Dosisreduktioner for CDK4/6-hæmmere givet i kombination med fulvestrant eller AI, som opgjort i studier og EPAR.

Dosisreduktioner, % af patienter	AI, % af patienter	Fulvestrant, % af patienter
Abemaciclib [9,23]	47	49,4
Palbociclib [10]	36	37,1
Ribociclib [24,25]	57,5	37,9

Som angivet i Tabel 16 reduceres dosis i de kliniske studier mindst én gang for ca. 37 % af patienter, der modtager palbociclib eller ribociclib i kombination med fulvestrant, mens det for abemaciclib gør sig gældende for næsten 50 % af patienterne. For abemaciclib og palbociclib er hyppigheden af dosisreduktion på samme niveau, uanset om lægemidlet gives i kombination med AI eller fulvestrant. For ribociclib ses der betydelig flere dosisreduktioner, når ribociclib gives i kombination med AI end ved fulvestrant. Fagudvalget kan ikke finde årsagen til forskellen i studiepopulationerne eller opfølgningstiden i studierne. Fagudvalget forventer ikke, at der skulle være forskel på, hvor mange patienter der dosisreduceres baggrund af virkning og bivirkningsprofil.

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

Fagudvalget har ikke fundet litteratur, der belyser, hvordan reduktioner i dosis påvirker effekten af behandlingen, samt om de reducerede doser er sammenlignelige i effekt. Fagudvalget bemærker dog, at patienterne blev dosisreduceret i de kliniske studier, og at sammenligning af de tre lægemidler derfor er lavet på baggrund af en patientpopulation, hvor en stor andel var dosisjusterede. Ligestillingen kan derfor betragtes som gældende på alle tre dosisniveauer.

Komorbiditet

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

Hjertekomorbiditet

I ribociclibs produktresumé [11] står der følgende:

- *Behandling med Kisqali bør kun indledes hos patienter med QTcF-værdier, der er mindre end 450 ms.*
- *Kisqali bør undgås hos patienter, der allerede har udviklet eller har signifikant risiko for at udvikle QTc-forlængelse. Dette omfatter patienter:*
 - *med langt QT-syndrom*

- *med ukontrolleret eller alvorlig hjertesygdom, herunder nyligt myokardieinfarkt, kongestivt hjertesvigt, ustabil angina pectoris og bradyarytmier*
- *med elektrolytanomalier.*

Behandling med abemaciclib eller palbociclib forårsager ingen klinisk relevant forlængelse af QTcF-intervallet [9,10].

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

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

Venøs tromboembolisme

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 [11]. Ligeledes er behandling med abemaciclib eller palbociclib frarådet i kombination med lægemidler, som hæmmer CYP3A [9,10].

CDK4/6-hæmmers effekt på nedbrydningen af andre lægemidler.

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

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

8 Medicinrådets anbefaling

Tabel 17: CDK4/6-hæmmer i kombination med AI. Til patienter med tilbagefald > 12 måneder efter endt antihormonefterbehandling med AI eller patienter, der på diagnosetidspunktet har lokalt fremskreden eller metastatisk sygdom, der ikke er kandidater til kemoterapi, som opfylder opstartskriterierne.

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

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

Tabel 18: CDK4/6-hæmmer i kombination med fulvestrant. Til patienter med tilbagefald ≤ 12 måneder efter endt antihormon efterbehandling med AI, eller patienter med metastatisk eller lokalt fremskreden sygdom, der progredierer, mens de er i behandling med AI, som opfylder opstartskriterierne.

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

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

9 Klinisk sammenligningsgrundlag

I det kliniske sammenligningsgrundlag beskriver fagudvalget sammenligningsdosis for de ligestillede lægemidler over den relevante tidsperiode, identificering af relevante behandlingsforløbsparametre, patientpopulationen, og om en lægemiddelrekommandation gælder nye og/eller eksisterende patienter.

Der er *ikke* klinisk relevant forskel i effekt og bivirkninger mellem lægemidlerne abemaciclib, palbociclib og ribociclib i hverken klinisk spørgsmål 1 eller 2. Lægemidlerne er derfor ligestillede som behandling til 85 % af patienterne med ER+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft, som opfylder kriterierne for opstart som angivet i Medicinrådets anbefaling (se afsnit 5).

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

9.1 Klinisk sammenligningsgrundlag for CDK4/6-hæmmer i kombination med AI

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

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

Tabel 19: Klinisk sammenligningsgrundlag 1. serie

Lægemiddel		Sammenligningsdosis	Antal tabletter til 1 serie	Sammenligningsgrundlag
Ingen dosisreduktion (100 % af patienter)	Abemaciclib	150 mg to gange dagligt	I alt 56 tabletter a 150 mg	1 pakke a 56 blister
	Palbociclib	125 mg pr. dag	I alt 21 tabletter a 125 mg	1 pakke a 21 blister
	Ribociclib	600 mg pr. dag	I alt 63 tabletter a 200 mg	1 pakke a 63 blister

Tabel 20: Klinisk sammenligningsgrundlag 2. serie

Lægemiddel		Sammenligningsdosis	Antal tabletter pr. 1 serie	Sammenligningsgrundlag
Ingen dosisreduktion (93 % af patienter)	Abemaciclib	150 mg to gange dagligt	I alt 56 tabletter a 150 mg	1 pakke a 56 blister
	Palbociclib	125 mg pr. dag	I alt 21 tabletter a 125 mg	1 pakke a 21 blister
	Ribociclib	600 mg pr. dag	I alt 63 tabletter a 200 mg	1 pakke a 63 blister
1. dosisreduktion (7 % af patienter)	Abemaciclib	100 mg to gange dagligt	I alt 56 tabletter a 100 mg	1 pakke a 56 blister
	Palbociclib	100 mg pr. dag	I alt 21 tabletter a 100 mg	1 pakke a 21 blister
	Ribociclib	400 mg pr. dag	I alt 42 tabletter a 200 mg	1 pakke a 42 blister

Tabel 21: Klinisk sammenligningsgrundlag 3. serie

Lægemiddel		Sammenligningsdosis	Antal tabletter pr. 1 serie	Sammenligningsgrundlag
Ingen dosisreduktion (82,25 % af patienter)	Abemaciclib	150 mg to gange dagligt	I alt 56 tabletter a 150 mg	1 pakke a 56 blister
	Palbociclib	125 mg pr. dag	I alt 21 tabletter a 125 mg	1 pakke a 21 blister
	Ribociclib	600 mg pr. dag	I alt 63 tabletter a 200 mg	1 pakke a 63 blister
1. dosisreduktion (14 % af patienter)	Abemaciclib	100 mg to gange dagligt	I alt 56 tabletter a 100 mg	1 pakke a 56 blister
	Palbociclib	100 mg pr. dag	I alt 21 tabletter a 100 mg	1 pakke a 21 blister
	Ribociclib	400 mg pr. dag	I alt 42 tabletter a 200 mg	1 pakke a 42 blister
	Abemaciclib	50 mg to gange dagligt	I alt 56 tabletter a 50 mg	2 pakke a 28 blister

2. dosisreduktion (3,75 % af patienter)	Palbociclib	75 mg pr. dag	I alt 21 tabletter a 75 mg	1 pakke a 21 blister
	Ribociclib	200 mg pr. dag	I alt 21 tabletter a 200 mg	1 pakke a 21 blister

Tabel 22: Klinisk sammenligningsgrundlag 4. serie

Lægemiddel		Sammenligningsdosis	Antal tabletter pr. 1 serie	Sammenligningsgrundlag
Ingen dosisreduktion (71,5 % af patienter)	Abemaciclib	150 mg to gange dagligt	I alt 56 tabletter a 150 mg	1 pakke a 56 blister
	Palbociclib	125 mg pr. dag	I alt 21 tabletter a 125 mg	1 pakke a 21 blister
	Ribociclib	600 mg pr. dag	I alt 63 tabletter a 200 mg	1 pakke a 63 blister
1. dosisreduktion (21 % af patienter)	Abemaciclib	100 mg to gange dagligt	I alt 56 tabletter a 100 mg	1 pakke a 56 blister
	Palbociclib	100 mg pr. dag	I alt 21 tabletter a 100 mg	1 pakke a 21 blister
	Ribociclib	400 mg pr. dag	I alt 42 tabletter a 200 mg	1 pakke a 42 blister
2. dosisreduktion (7,5 % af patienter)	Abemaciclib	50 mg to gange dagligt	I alt 56 tabletter a 50 mg	2 pakke a 28 blister
	Palbociclib	75 mg pr. dag	I alt 21 tabletter a 75 mg	1 pakke a 21 blister
	Ribociclib	200 mg pr. dag	I alt 21 tabletter a 200 mg	1 pakke a 21 blister

Tabel 23: Klinisk sammenligningsgrundlag 5. serie

Lægemiddel		Sammenligningsdosis	Antal tabletter pr. 1 serie	Sammenligningsgrundlag
Ingen dosisreduktion (60,75 % af patienter)	Abemaciclib	150 mg to gange dagligt	I alt 56 tabletter a 150 mg	1 pakke a 56 blister
	Palbociclib	125 mg pr. dag	I alt 21 tabletter a 125 mg	1 pakke a 21 blister
	Ribociclib	600 mg pr. dag	I alt 63 tabletter a 200 mg	1 pakke a 63 blister
1. dosisreduktion (28 % af patienter)	Abemaciclib	100 mg to gange dagligt	I alt 56 tabletter a 100 mg	1 pakke a 56 blister
	Palbociclib	100 mg pr. dag	I alt 21 tabletter a 100 mg	1 pakke a 21 blister
	Ribociclib	400 mg pr. dag	I alt 42 tabletter a 200 mg	1 pakke a 42 blister
2. dosisreduktion (11,25 % af patienter)	Abemaciclib	50 mg to gange dagligt	I alt 56 tabletter a 50 mg	2 pakke a 28 blister
	Palbociclib	75 mg pr. dag	I alt 21 tabletter a 75 mg	1 pakke a 21 blister
	Ribociclib	200 mg pr. dag	I alt 21 tabletter a 200 mg	1 pakke a 21 blister

Tabel 24: Klinisk sammenligningsgrundlag 6.-23. serie

Lægemiddel		Sammenligningsdosis	Antal tabletter pr. 18 serier	Sammenligningsgrundlag
Ingen dosisreduktion (50 % af patienter)	Abemaciclib	150 mg to gange dagligt	I alt 1008 tabletter a 150 mg	18 pakker a 56 blister
	Palbociclib	125 mg pr. dag	I alt 378 tabletter a 125 mg	18 pakker a 21 blister
	Ribociclib	600 mg pr. dag	I alt 1134 tabletter a 200 mg	18 pakker a 63 blister
1. dosisreduktion (35 % af patienter)	Abemaciclib	100 mg to gange dagligt	I alt 1008 tabletter a 100 mg	18 pakker a 56 blister
	Palbociclib	100 mg pr. dag	I alt 378 tabletter a 100 mg	18 pakker a 21 blister
	Ribociclib	400 mg pr. dag	I alt 756 tabletter a 200 mg	18 pakker a 42 blister
2. dosisreduktion (15 % af patienter)	Abemaciclib	50 mg to gange dagligt	I alt 1008 tabletter a 50 mg	36 pakker a 28 blister
	Palbociclib	75 mg pr. dag	I alt 378 tabletter a 75 mg	18 pakker a 21 blister
	Ribociclib	200 mg pr. dag	I alt 378 tabletter a 200 mg	18 pakker a 21 blister

Derudover vil lægemiddelrekommandationen basere sig på det udvidede sammenligningsgrundlag. I det udvidede sammenligningsgrundlag defineres det ressourceforsbrug, der er knyttet til de behandlingsforløb, der er ligestillet. I tabel 25 har fagudvalget angivet forskelle i behandlingsforløb, som bør afspejles i det udvidede sammenligningsgrundlag.

Tabel 25: Forskelle i behandlingsforløb som bør afspejles i et udvidet sammenligningsgrundlag.

	Abemaciclib	Palbociclib	Ribociclib
Antal fremmøder	Ekstra som følge af håndtering af bivirkninger	Ekstra som følge af blodprøvetagning	Ekstra som følge af blodprøvetagning
Patientomkostninger (transporttid)	Som konsekvens af antal fremmøder	Som konsekvens af antal fremmøder	Som konsekvens af antal fremmøder
Undersøgelser, analyser og monitorering	Pga. diarré forventes flere sygeplejebesøg (ved lette grader) eller lægebesøg (ved svære grader), indtil patienten er indstillet til den rette dosis	En ekstra blodprøve pr. serie – hæmatologisk status (50% af patienterne) (sygeplejerske) indtil patienten er indstillet til den rette dosis	EKG-dag 1, 14 og 28 i forbindelse med alm. fremmøde En ekstra blodprøve pr. serie – hæmatologisk status (50% af patienterne) (sygeplejerske) indtil patienten er indstillet til den rette dosis
Co-medicinering (profylakse)	Loperamid gives med til første behandling		
Arbejdstid (sygeplejerske, apotek)	Arbejdstid for personale varierer svarende til ovenstående forskelle i behandlingsforløb	Arbejdstid for personale varierer svarende til ovenstående forskelle i behandlingsforløb	Arbejdstid for personale varierer svarende til ovenstående forskelle i behandlingsforløb

9.2 Klinisk spørgsmål 2 – CDK4/6-hæmmer + fulvestrant

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

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

Sammenligningsgrundlaget er opdelt på samme måde som for klinisk spørgsmål 1 over de første fem serier, da patienterne dosisjusteres (se tabel 19-23). Efter fem serier vurderer fagudvalget, at patienterne er indstillet til den dosis, de vil få resten af den tid, de behandles med CDK4/6-hæmmeren. Sammenligningsgrundlaget for den del af behandlingen, hvor patienterne er indstillet i dosis, baseres på 6 serier.

Tabel 26: Klinisk sammenligningsgrundlag 6.–11. serie

Lægemiddel		Sammenligningsdosis	Antal tabletter pr. 6 serier	Sammenligningsgrundlag
Ingen dosisreduktion (50 % af patienter)	Abemaciclib	150 mg to gange dagligt	I alt 336 tabletter a 150 mg	6 pakker a 56 blister
	Palbociclib	125 mg pr. dag	I alt 126 tabletter a 125 mg	6 pakker a 21 blister
	Ribociclib	600 mg pr. dag	I alt 378 tabletter a 200 mg	6 pakker a 63 blister
1. dosisreduktion (35 % af patienter)	Abemaciclib	100 mg to gange dagligt	I alt 336 tabletter a 100 mg	6 pakker a 56 blister
	Palbociclib	100 mg pr. dag	I alt 126 tabletter a 100 mg	6 pakker a 21 blister
	Ribociclib	400 mg pr. dag	I alt 252 tabletter a 200 mg	6 pakker a 42 blister
2. dosisreduktion (15 % af patienter)	Abemaciclib	50 mg to gange dagligt	I alt 336 tabletter a 50 mg	12 pakker a 28 blister
	Palbociclib	75 mg pr. dag	I alt 126 tabletter a 75 mg	6 pakker a 21 blister
	Ribociclib	200 mg pr. dag	I alt 126 tabletter a 200 mg	6 pakker a 21 blister

Derudover vil lægemiddelrekommandationen basere sig på det udvidede sammenligningsgrundlag. I det udvidede sammenligningsgrundlag defineres det ressourceforbrug, der er knyttet til de behandlingsforløb, der er ligestillet. I tabel 25 har fagudvalget angivet forskelle i behandlingsforløb, som bør afspejles i det udvidede sammenligningsgrundlag.

Fagudvalget vurderer, at den tid personalet bruger, de undersøgelser og analyser der gennemføres i forbindelse med opstart af behandlingen (herunder scanninger, EKG'er, visse typer af blodprøver og andre diagnostiske tests), og de transportomkostninger patienten har, er ens for de tre behandlinger i dansk klinisk praksis, bortset fra de undtagelser der beskrives i tabel 25.

Det udvidede sammenligningsgrundlag vil blive publiceret efter godkendelse af Medicinrådet

10 Referencer

1. 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):d1v048–d1v048.
2. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer Registries. NORDCAN. kræftstatistik - nøgletal og figurer - Danmark.
3. Danish Breast Cancer Cooperative Group. Medicinsk behandling. Dbcg [internet]. 2017;35. Tilgængelig fra: http://www.dbcg.dk/PDF/Filer/Kap_6_Medicinsk_behandling-07.04.2017.pdf
4. Ejlertsen B, Ewertz M, Bjarnason N, Mouridsen H. Baggrundsnotat for adjuverende endokrin terapi af postmenopausale patienter med brystkræft. :1–3.
5. DBCG. Danish Breast Cancer Cooperative Group. Kapitel 18. 2016.
6. Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, André F, Barrios CH, et al. 3rd ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Ann Oncol.* 2017;
7. Knudsen ES, Witkiewicz AK. The Strange Case of CDK4/6 Inhibitors: Mechanisms, Resistance, and Combination Strategies. *Trends Cancer.* 2017;3(1):39–55.
8. Fulvestrant produktresume. 2017;(February):2017.
9. European Medicines Agency. Assessment report Verzenios [internet]. Assessment Report. 2018. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/verzenios-epar-public-assessment-report_en.pdf
10. European Medicines Agency. Assessment Report Ibrance [internet]. Assessment Report. 2016. Tilgængelig fra: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003853/WC500217198.pdf
11. EMA. Assessment Report Ribociclib. 2012;44(June). Tilgængelig fra: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002145/WC500135476.pdf
12. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* [internet]. 1997;50(6):683–91. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9250266>
13. S FR, P CJ, Istvan L, Katalin B, M BI, O KS, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet.* 2015;16(1):25–35.
14. Rugo HS, Finn RS, Dieras V, Ettl J, Lipatov O, Joy AA, et al. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. *Breast Cancer Res Treat* [internet]. 2019;174(3):719–29. Tilgængelig fra: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=prem&NEWS=N&AN=30632023>
15. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2018;29(7):1541–7.
16. EMA. EPAR - ribociclib. 2011;44(January):1–6.

17. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228–47.
18. EMA. SPC - ribociclib. 2003;
19. Rugo HS, Diéras V, Gelmon KA, Finn RS, Slamon DJ, Martin M, et al. Impact of Palbociclib Plus Letrozole on Patient Reported Health-Related Quality of Life: Results From the PALOMA-2 Trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [internet]. 2018 [citeret 6. marts 2018]; Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29360932>
20. Cocks K, King MT, Velikova G, St-James MM, Fayers PM, Brown JM. Evidence-based guidelines for determination of sample size and interpretation of the European organisation for the research and treatment of cancer quality of life questionnaire core 30. *J Clin Oncol*. 2011;29(1):89–96.
21. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, Bondarenko I, Im S-A, Masuda N, et al. Supplementary - Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(20):1926–36.
22. Cristofanilli M, NC T, Bondarenko I, Ro J, SA I, Masuda N, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phas. *lancet Oncol* [internet]. 2016;17(4):425-439. Tilgængelig fra: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01177956/full>
23. Stephen J, Miguel M, Leo D, Angelo, Seock-Ah I, Ahmad A, et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ breast cancer* [internet]. 2019;5:5. Tilgængelig fra: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=prem&NEWS=N&AN=30675515>
24. J SD, Patrick N, Stephen C, A FP, Laurentiis D, Michelino, et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol* [internet]. 2018;36(24):2465–72. Tilgængelig fra: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=prem2&NEWS=N&AN=29860922>
25. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol*. 2018;29(7):1541–7.

11 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende brystkræft

Formand	Indstillet af
Hanne Melgaard Nielsen Teamledende overlæge, ph.d.	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Tamás Lőrincz Overlæge, ph.d.	Region Nordjylland
Julia Kenholm Overlæge	Region Midtjylland
Jeanette Dupont Jensen Overlæge, ph.d.	Region Syddanmark
Vesna Glavicic Overlæge	Region Sjælland
<i>Kan ikke opfylde Medicinrådets habilitetskrav</i>	Region Hovedstaden
Iben Kümler Afdelingslæge, ph.d.	Danish Breast Cancer Cooperative Group
Eva Balslev Overlæge	Inviteret af formanden
Henrik Horwitz Afdelingslæge, ph.d.	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Philip Højrizi Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Susanne Geneser Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Marianne Johansson Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe: Signe Goul Svendsen (projekt- og metodeansvarlig) Nicoline Kerzel Duel (projektdeltager) Vibe Charlotte Nylander (projektdeltager) Anette Pultera Nielsen (fagudvalgskoordinator) Tenna Bekker (teamleder)

12 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.1	23. marts 2020	På side 38 er %-satserne rettet fra hhv. 50, 40 og 10 til 50, 35 og 15
1.0	22. januar 2020	Godkendt af Medicinrådet.

13 Bilag 1: Søgestreng

Systematiske oversigtsartikler og primærlitteratur

Søgningerne er kørt 18. juni 2019.

Databaser: Embase <1974 to 2019 June 17>, Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to June 14, 2019>, Ovid platform (multifile).

Sæt	Søgetermer	Antal resultater
1	exp Breast Neoplasms/ ()	773701
2	exp breast cancer/	710349
3	((breast* or mamma* or ductal or duct? or lobular or lobe? or medullary) adj5 (neoplasm* or cancer* or carcinoma* or adenocarcinoma* or malignan*).ti,ab.	833030
4	or/1-3	1011605
5	Cyclin-Dependent Kinase 4/ai [Antagonists & Inhibitors]	485
6	Cyclin-Dependent Kinase 6/ai [Antagonists & Inhibitors]	340
7	cyclin dependent kinase 6 inhibitor/	58
8	cyclin dependent kinase 4 inhibitor/	102
9	cyclin dependent kinase inhibitor/	6583
10	(cyclin dependent adj4 inhibitor?).ti,ab.	18281
11	(CDK4 or CDK-4).ti,ab.	16783
12	(CDK6 or CDK-6).ti,ab.	5237
13	or/5-12	38200
14	abemaciclib/	645
15	"5-(4-ethylpiperazin-1-ylmethyl)pyridin-2-yl)-(5-fluoro-4-(7-fluoro-3-isopropyl-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amine".nm.	69
16	(abemaciclib or verzenio* or bemaciclib or LY 2835219 or LY2835219 or LY 2385219 or LY2385219 or LY 2835210 or LY2835210).ti,ab.	538
17	palbociclib/	2402
18	palbociclib.nm.	364
19	(palbociclib or ibrance* or "pd 0332991" or pd0332991 or pd 332991 or pd332991 or "pf 00080665" or pf00080665).ti,ab.	2226
20	ribociclib/	813
21	Ribociclib.nm.	94
22	(ribociclib or kisqali* or "lee 011" or lee011 or lee 11 or lee11).ti,ab.	708
23	or/14-22	4034
24	exp animals/ not humans/	17544414
25	exp animal/ not human/	9187583
26	(Comment or Editorial or News).pt.	1922080
27	(Abstract Report or Conference Abstract or Note or Conference Paper or Patent or Conference Review or Reports or Books or Editorial or Book Review or Chapter or Short Survey).pt. or conference abstract.st.	6454962
28	case report.ti. or Case Reports.pt. or case report/ or case study/	4502089
29	or/24-28	25153037
30	(4 and 13) not 29	2591
31	(4 and 23) not 29	642
32	(systematic review or systematic overview or (cochrane adj3 review) or systematic literature review or drug class review or meta-synthes* or metasyntes* or meta-analys* or metaanaly*).ti.	358636
33	(systematic adj (review\$1 or overview\$1)).ab. and review.pt.	124397
34	systematic review.pt.	108231

35	systematic review/ or meta-analysis/ or network meta-analysis/ or "meta analysis (topic)"/	494255
36	Meta-Analysis as Topic/ or Network Meta-Analysis/ or Meta-Analysis.pt.	147003
37	(data adj2 extract*).ab.	122224
38	(hand-search* or ((manual* or systematic*) adj2 search*)).ab.	90354
39	("cochrane database of systematic reviews" or "jbi database of systematic reviews and implementation reports").jn.	29882
40	or/32-39	685213
41	(30 or 31) and 40	65
42	remove duplicates from 41	57
43	(randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or randomi?ed.ab. or placebo.ab. or clinical trials as topic.sh. or randomly.ab. or trial.ti.	2571861
44	crossover procedure/ or double blind procedure/ or randomized controlled trial/ or single blind procedure/ or (random\$ or factorial\$ or crossover\$ or cross-over\$ or placebo\$ or (doubl\$ adj blind\$) or (singl\$ adj blind\$) or assign\$ or allocat\$ or volunteer\$).ti,ab,kw.	3832200
45	43 or 44	4135689
46	31 and 45	162
47	46 not 41	131
48	remove duplicates from 47	121

Database: Cochrane Database of Systematic Reviews, via Cochrane Library, Wiley platform

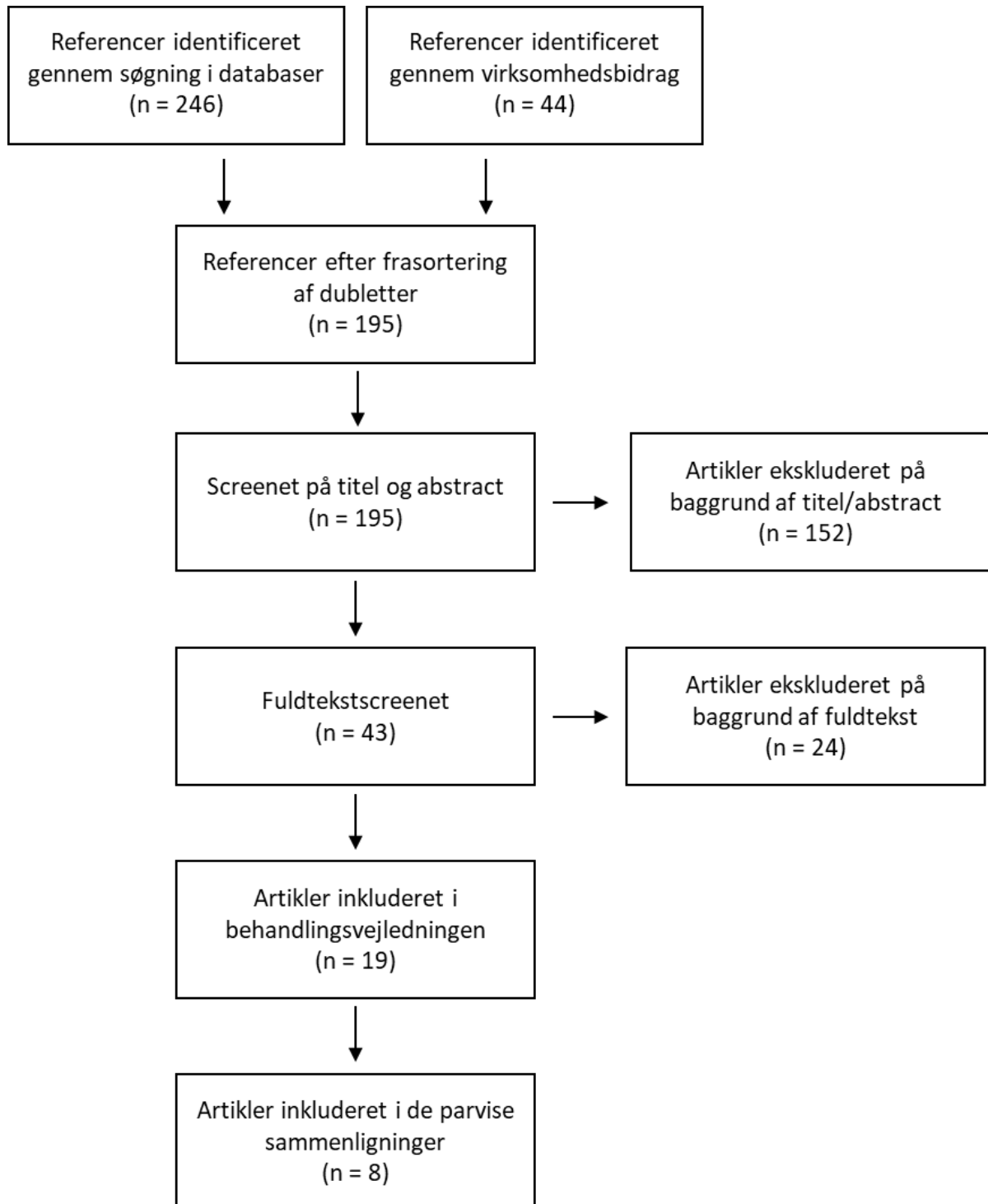
Sæt	Søgetermer	Antal resultater
1	[mh "Breast Neoplasms"]	11655
2	((breast* or mamma* or ductal or duct? or lobular or lobe? or medullary) near/4 (neoplasm* or cancer* or carcinoma* or adenocarcinoma* or malignan*)):ti,ab,kw	35701
3	#1 or #2	35701
4	MeSH descriptor: [Cyclin-Dependent Kinase 4] explode all trees and with qualifier(s): [antagonists & inhibitors - AI]	6
5	MeSH descriptor: [Cyclin-Dependent Kinase 6] explode all trees and with qualifier(s): [antagonists & inhibitors - AI]	6
6	cyclin dependent kinase inhibitor:kw	152
7	(cyclin dependent adj4 inhibitor?):ti,ab OR (CDK4 or CDK-4):ti,ab OR (CDK6 or CDK-6):ti,ab	262
8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	404
9	(abemaciclib or verzenio* or bemaciclib or "LY 2835219" or LY2835219 or "LY 2385219" or LY2385219 or "LY 2835210" or LY2835210):ti,ab,kw	83
10	#3 AND #8	210
11	(palbociclib or ibrance* or "pd 0332991" or pd0332991 or "pd 332991" or pd332991 or "pf 00080665" or pf00080665):ti,ab,kw	259
12	(ribociclib or kisqali* or "lee 011" or lee011 or "lee 11" or lee11):ti,ab,kw	139
13	#9 or #11 or #12	449
14	#3 and #13	365
15	#10 OR #14 in Cochrane Reviews	0

Database: CENTRAL, via Cochrane Library, Wiley platform

Sæt	Søgetermer	Antal resultater
1	[mh "Breast Neoplasms"]	11655
2	((breast* or mamma* or ductal or duct? or lobular or lobe? or medullary) near/4 (neoplasm* or cancer* or carcinoma* or adenocarcinoma* or malignan*)):ti,ab,kw	35701

3	#1 or #2	35701
4	(abemaciclib or verzenio* or bemaciclib or "LY 2835219" or LY2835219 or "LY 2385219" or LY2385219 or "LY 2835210" or LY2835210):ti,ab,kw	83
5	(palbociclib or ibrance* or "pd 0332991" or pd0332991 or "pd 332991" or pd332991 or "pf 00080665" or pf00080665):ti,ab,kw	259
6	(ribociclib or ksqali* or "lee 011" or lee011 or "lee 11" or lee11):ti,ab,kw	139
7	#4 or #5 or #6	449
8	#3 and #7	365
9	("conference abstract" or review):pt	171453
10	NCT*:au	137943
11	clinicaltrials gov:so	140837
12	trialssearch:so	114532
13	#9 or #10 or #11 or #12	426886
14	#8 not #13 in Trials	68

14 Bilag 2: Flowdiagram for litteraturudvælgelse



15 Bilag 3: Studiekarakteristika

Klinisk spørgsmål 1 (CDK4/6-hæmmer + AI)

MONARCH 3 er et randomiseret, dobbeltblindet placebokontrolleret fase III-studie af sikkerhed og effekt ved behandling med abemaciclib sammenlignet med placebo, hos patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft. Patienterne måtte ikke have modtaget systemisk behandling for fremskreden sygdom. Patienter, som tidligere havde modtaget neoadjuverende eller adjuverende AI, kunne inkluderes, hvis patienten havde haft et sygdomsfrit interval på > 12 måneder. I alt blev 493 patienter randomiseret i en ratio på 2:1 til at modtage abemaciclib i kombination med AI (letrozol/anastrozol) eller placebo i kombination med AI letrozol/anastrozol. Randomiserede patienter var postmenopausale. Patienterne blev stratificeret efter lokalisering af metastase (visceral, kun knogle eller andet) og tidligere neoadjuverende eller adjuverende behandling (AI, ingen endokrin behandling eller andet). Studiets primære endepunkt var investigator-bedømt PFS. Sekundære endepunkter inkluderede OS, bivirkninger samt livskvalitet. Alle effektanalyser blev udført på ITT-populationen. Sikkerhedsanalyser blev udført på safety populationen, dvs. alle patienter der som minimum modtog én dosis studiemedicin.

MONALEESA-2 er et randomiseret, dobbeltblindet placebokontrolleret fase III-studie af effekt og sikkerhed ved behandling med ribociclib sammenlignet med placebo, hos patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft. Patienterne måtte ikke have modtaget systemisk behandling for fremskreden sygdom. Patienter, som tidligere havde modtaget neoadjuverende eller adjuverende AI, kunne inkluderes, hvis patienten havde haft et sygdomsfrit interval på > 12 måneder. I alt blev 668 patienter randomiseret i en ratio på 1:1 til at modtage ribociclib i kombination med AI (letrozol) eller placebo i kombination med AI (letrozol). Randomiserede patienter var postmenopausale. Patienterne blev stratificeret efter tilstedeværelse af lever- eller lungemetastaser. Studiets primære endepunkt var investigator-bedømt PFS. Sekundære endepunkter inkluderede OS, bivirkninger samt livskvalitet. Alle effektanalyser blev udført på ITT-populationen. Sikkerhedsanalyser blev udført på safety populationen, dvs. alle patienter som modtog minimum en dosis studiemedicin og minimum en sikkerhedsevaluering efter baseline.

MONALEESA-7 er et randomiseret, dobbeltblindet placebokontrolleret fase III-studie af effekt og sikkerhed ved behandling med ribociclib sammenlignet med placebo, hos patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft. Patienterne måtte ikke have modtaget systemisk endokrin behandling for fremskreden sygdom. Patienterne måtte have modtaget en linje kemoterapi for fremskreden sygdom. Patienter, som tidligere havde modtaget neoadjuverende eller adjuverende AI, kunne inkluderes. I alt blev 672 patienter randomiseret i en ratio på 1:1 til at modtage ribociclib i kombination med AI (letrozol/anastrozol) eller tamoxifen eller placebo i kombination med AI (letrozol/anastrozol) eller tamoxifen. Begge arme modtog goserelin. Patienterne inkluderes i studiet var præmenopausale. Patienterne blev stratificeret efter tilstedeværelse af lever- eller lungemetastaser, tidligere kemoterapibehandling for fremskreden sygdom og type af endokrin terapi (tamoxifen + goserelin eller AI + goserelin). Studiets primære endepunkt var investigator-bedømt PFS. Sekundære endepunkter inkluderede OS, bivirkninger samt livskvalitet. Alle effektanalyser blev udført på ITT-populationen. Sikkerhedsanalyser blev udført på safety populationen, dvs. alle patienter som modtog minimum en dosis studiemedicin.

PALOMA-1/TRIO-18 er et randomiseret, ublindt (*open-label*), placebokontrolleret fase II-studie af sikkerhed og effekt ved behandling med palbociclib sammenlignet med placebo, hos patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft. Patienterne måtte ikke have modtaget systemisk behandling for fremskreden sygdom. Patienter blev ekskluderet, hvis de havde modtaget neoadjuverende eller adjuverende AI < 12 måneder før opstart af studiet. I alt blev 165 patienter randomiseret 1:1 til palbociclib i kombination med AI (letrozol) (n = 84) eller placebo i kombination med AI (letrozol) (n = 81). Randomiserede patienter var postmenopausale. Det oprindelige studiedesign inkluderede to kohorter: 1) patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft, 2) patienter med lokalt

fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft med amplifikation af cyclin D1. Kohorte 1 var planlagt som en eksplorativ kohorte, og kohorte 2 som primærpopulation for effektanalysen. En improviseret interimanalyse viste, at markant flere patienter progredierede i komparator-armen, og at selektion baseret på cyclin D1-status ikke resulterede i øget effekt. Derfor blev rekruttering til kohorte 2 stoppet præmaturt, og den primære analyse af effekt blev fokuseret på kohorte 1. Patienterne blev stratificeret efter lokalisering af metastaser (visceralt, kun knogler eller øvrigt), sygdomsfrit interval, > 12 måneder eller ≤ 12 måneder fra adjuverende behandling til recidiv). Studiets primære endepunkt var investigator-bedømt PFS. Sekundære endepunkter inkluderede OS, bivirkninger samt livskvalitet. Alle effektanalyser blev udført på ITT-populationen. Sikkerhedsanalyser blev udført på safety populationen, dvs. alle patienter som modtog minimum en dosis studiemedicin.

PALOMA-2 er et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase III-studie af sikkerhed og effekt ved behandling med palbociclib sammenlignet med placebo, hos patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft. Patienterne måtte ikke have modtaget systemisk behandling for fremskreden sygdom. Patienter blev ekskluderet, hvis de havde modtaget neoadjuverende eller adjuverende AI < 12 måneder før opstart af studiet eller progredieret under AI-behandling. I alt blev 666 patienter randomiseret 2:1 til palbociclib i kombination med AI (letrozol) (n = 444) eller placebo i kombination med AI (letrozol) (n = 222). Patienterne skulle være post-menopausale. Patienterne blev stratificeret efter lokalisering af metastaser (visceralt og non-visceralt), sygdomsfrit interval fra (neo)adjuverende behandling til recidiv og tidligere behandling med endokrin terapi. Studiets primære endepunkt var investigator-bedømt PFS. Sekundære endepunkter inkluderede OS, bivirkninger samt livskvalitet. Alle effektanalyser blev udført på ITT-populationen. Sikkerhedsanalyser blev udført på *as-treated*-populationen.

Klinisk spørgsmål 2 (CDK4/6-hæmmer + fulvestrant)

MONALEESA-3 er et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase III-studie af sikkerhed og effekt ved behandling med ribociclib sammenlignet med placebo, hos patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft. Patienter kunne indgå, hvis de havde progredieret > 12 måneder efter neoadjuverende eller adjuverende endokrin behandling og ikke havde modtaget behandling for fremskreden sygdom eller kun havde modtaget en linje AI for fremskreden sygdom. Patienter kunne indgå, hvis de havde progredieret under 12 måneder efter neoadjuverende eller adjuverende endokrin behandling og ikke havde modtaget behandling for fremskreden sygdom. Patienter med fremskreden sygdom på diagnosetidspunktet måtte have modtaget en linje behandling for deres fremskredne sygdom. Patienterne var randomiseret 2:1 til ribociclib i kombination med fulvestrant (n = 484) eller placebo i kombination med fulvestrant (n = 242). Patienterne skulle være post-menopausale.

Randomiseringen var stratificeret efter, om patienterne havde metastaser i lunger eller lever, samt hvorvidt de tidligere havde fået endokrin behandling for deres fremskredne sygdom.

Effektanalyser er baseret på alle randomiserede patienter (n = 726), og sikkerhedsanalyser er baseret på alle randomiserede patienter, der modtog mindst én studiedosis og havde haft mindst én sikkerhedsopfølgning (n = 724). Studiets primære effektmål er progressionsfri overlevelse (PFS) vurderet lokalt. Studiets sekundære effektmål af relevans for denne vurdering er samlet overlevelse (OS) og sikkerhed.

PALOMA-3 er et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase III-studie af sikkerhed og effekt ved behandling med palbociclib sammenlignet med placebo, hos patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft. Patienter kunne indgå, hvis de havde progredieret under behandling, eller ≤ 1 måned efter endokrin behandling for metastatisk sygdom, eller under adjuverende eller < 12 måneder efter adjuverende endokrin behandling. Patienterne måtte kun have modtaget en linje kemoterapi for fremskreden sygdom. Patienterne var randomiseret 2:1 til palbociclib i kombination med fulvestrant (n =

347) eller placebo i kombination med fulvestrant (n = 174). Patienterne var inkluderet i studiet uafhængigt af menopausal status, dog modtog præmenopausale patienter goserelin (LHRH-agonist).

Randomiseringen var stratificeret efter, om patienterne havde viscerale metastaser, om de var præ-, peri- eller postmenopausale, og om de havde responderet på tidligere endokrin behandling.

Effektanalyser er baseret på alle randomiserede patienter (n = 521), og sikkerhedsanalyser er baseret på alle randomiserede patienter, der modtog mindst én studiedosis (n = 517). Studiets primære effektmål er PFS vurderet lokalt. Studiets sekundære effektmål af relevans for denne vurdering er OS, sikkerhed og livskvalitet.

MONARCH 2 er et randomiseret, dobbeltblindet placebokontrolleret fase III-studie af effekt og sikkerhed ved behandling med abemaciclib sammenlignet med placebo, hos patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft. Patienterne måtte ikke have modtaget kemoterapi for fremskreden sygdom. Patienter kunne indgå, hvis de havde progredieret under adjuverende endokrin behandling, eller progredieret < 12 måneder efter adjuverende endokrin behandling. Patienterne måtte kun have modtaget en AI. I alt blev 669 patienter randomiseret i en ratio på 2:1 til at modtage abemaciclib i kombination med fulvestrant eller placebo i kombination med fulvestrant. Patienterne var både præ- og postmenopausale. De patienter, som var præmenopausale, modtog GnRH-agonister for at inducere menopausal status. Patienterne blev stratificeret efter lokalisering af metastase (visceral, kun knogler eller andet) og endokrinresistans (primær eller sekundær). Studiets primære endepunkt var investigator-bedømt PFS. Sekundære endepunkter inkluderede OS, bivirkninger samt livskvalitet. Alle effektanalyser blev udført på ITT-populationen. Sikkerhedsanalyser blev udført på safety populationen, dvs. alle patienter der som minimum modtog en dosis studiemedicin.

16 Bilag 4: Baselinekarakteristika

		CDK4/6 + AI					CDK4/6 + fulvestrant		
		MONARCH-3	PALOMA-1/TRIO-18	PALOMA-2	MONALEESA-2	MONALEESA-7	MONARCH-2	PALOMA-3	MONALEESA-3
NCT-nummer		02246621	00721409	01740427	01958021	02278120	02107703	01942135	02422615
Antal patienter		488	165	666	668	495	892	521	726
Alder median (interval)		63 (38-87)	63 (54-71)	62,0 (30-89)	62 (23-91)	43 (25-58)	59 (32-91)	57 (30-88)	63 (31-89)
Etnicitet	Kaukasisk (%)	56,7		77,5	80,5	55,8	53,1	72,6	83,9
	Asiatisk (%)	31,4		14,6	8,4	29,6	33,4	21,3	9,3
	Andet (%)	3,4		7,9	11,1	8,7	6,5	5,8	6,8
	Data ikke tilgængeligt (%)	8,5				6	7	0,3	
ECOG-performance-status	Grad 0 (%)	58,5	55	57,9	61,4	73	59,2	59,7	64
	Grad 1 (%)	41,5	45	40,1	38,6	26	39,5	40,3	35,7
Sygdomsstadie	I (%)								
	II (%)								0,4
	III (%)		2		0,3			14,1	0,8
	IV (%)	96,7	98	97	99,7	100		85,3	98,8
	Ukendt							0,6	
Menopausal status	Præ/peri (%)					100	16,1	20,7	
	Post (%)	100	100	100	100		83,2	79,3	100
Målbar sygdom	Ja (%)	81,4	77,4	76,1	76,6	80,3	71,3	77,2	78,3
	Nej (%)	18,6	22,6	23,9	23,4	19,7	28,7	22,8	21,7
Antal steder m. metastaser	0 (%)				0,6	1			0,4
	1 (%)	29,3		31,1	29,9	33		32	31,2
	2 (%)	23,2		26,4	35,3	32		28,5	32,2
	≥ 3 (%)	47		42,5	34,1	35		38,9	36,3
Metastasesteder	Bryst (%)				2,4			17,6	0,8
	Kun knogle (%)	21,3	20	23,2	20,7	24	27,6		21,3
	Visceralt (%)	52,4	44	48,2	59	58	54,9	59,4	60,5
	Lymfeknuder (%)				39,8	42		39,8	41,1
	Andre (%)	26,2	36	28,6	10,5		16,8	31,4	
Sygdomsfrit interval	Tilgængeligt data (%)		100	100				67,7	
	Nydiagnosticeret (%)		52	37,6	34,1	41			20
	< 12 mdr. (%)		18	22,1	1,2	7		17,9	4,5
	12-24 mdr. (%)		30	40,3	4,2	53			75,4
	> 24 mdr. (%)				60,5			79,1	
Tidligere behandling	Neoadj/adj kemoterapi (%)	38,1	40	48	43,7	41	59,9	41,5	56,6
	Kemoterapi, metastatisk (%)					14		30,8	

	Endokrin beh. AI, neoadj/adj (%)	25,9	17	27,5	30	39,9	59	48,6	59,7
	Endokrin beh. AI, metastatisk sygdom (%)						38,3	36,6	22,7
	Endokrin beh. andre (%)	19,8	29					60,8	

17 Bilag 5: Bivirkninger

Tabel A: Klinisk spørgsmål 1 – CDK4/6-hæmmer + AI

CDK4/6 + AI	MONARCH-3 ¹				PALOMA-1/TRIO-18 ²				PALOMA-2 ³				MONALEESA-2 ⁴				MONALEESA-7 ⁵			
	Abemaciclib (n = 327)		Placebo (n = 161)		Palbociclib (n = 83)		Placebo (n = 77)		Palbociclib (n = 444)		Placebo (n = 222)		Ribociclib (n = 334)		Placebo (n = 330)		Ribociclib (n = 335)		Placebo (n = 337)	
Grad	Alle	3/4	Alle	3/4	Alle	3/4	Alle	3/4	Alle	3/4	Alle	3/4	Alle	3/4	Alle	3/4	Alle	3/4	Alle	3/4
Alle	323 (98,8)	191 (58,4)	152 (94,4)	40 (24,8)		63 (76)		16 (21)	439 (98,9)	336 (75,7)	212 (95,5)	54 (24,3)						257 (76,7)		100 (29,7)
Diarré	269 (82,3)	31 (9,5)	52 (32,3)	2 (1,2)		3 (4)		0	116 (26,1)	6 (1,4)	43 (19,4)	3 (1,4)	128 (38,3)	8 (2,4)	81 (24,5)	3 (0,9)		5 (1)		1 (<1)
Neutropeni	143 (43,7)	78 (23,9)	3 (1,9)	2 (1,2)		45 (54)		1 (1)	353 (79,5)	295 (66,4)	14 (6,3)	3 (1,4)	257 (76,9)	207 (62)	19 (5,8)	4 (1,2)		203 (60,6)		12 (3,6)
Fatigue	135 (41,3)	6 (1,8)	54 (33,5)	0		4 (4)		1 (1)	166 (37,4)	8 (1,8)	61 (27,5)	1 (0,5)	138 (41,3)	10 (3,0)	107 (32,4)	3 (0,9)		4 (1)		0
Kvalme	135 (41,3)	4 (1,2)	33 (20,5)	2 (1,2)		2 (2)		1 (1)	156 (35,1)	1 (0,2)	58 (26,1)	4 (1,8)	178 (53,3)	8 (2,4)	101 (30,6)	2 (0,6)		2 (1)		1 (<1)
Anæmi	103 (31,5)	23 (7,0)	13 (8,1)	2 (1,2)		5 (6)		1 (1)	107 (24,1)	24 (5,4)	20 (9,0)	4 (1,8)	71 (21,3)	8 (2,4)	19 (5,8)	4 (1,2)		10 (3)		7 (2)
Ondt i maven	102 (31,2)	6 (1,8)	21 (13,0)	2 (1,2)					50 (11,3)	4 (0,9)	12 (5,4)	0						3 (0,9)		1 (<1)
Opkast	99 (30,3)	5 (1,5)	21 (13,0)	4 (2,5)		0		1 (1)	69 (15,5)	2 (0,5)	37 (16,7)	3 (1,4)	112 (33,5)	12 (3,6)	55 (16,7)	3 (0,9)		5 (1)		2 (1)
Hårtab	90 (27,5)	0	18 (11,2)	0		NA		NA	146 (32,9)	0	35 (15,8)	0	115 (34,4)	0	53 (16,1)	0		NA		NA
Nedsat appetit	86 (26,3)	5 (1,5)	17 (10,6)	1 (0,6)		1 (1)		0	66 (14,9)	3 (0,7)	20 (9,0)	0	69 (20,7)	5 (1,5)	52 (15,8)	1 (0,3)		2 (1)		0
Leukopeni	72 (22,0)	28 (8,6)	4 (2,5)	1 (0,6)		16 (19)		0	173 (39,0)	110 (24,8)	5 (2,3)	0	110 (32,9)	71 (21,3)	15 (4,5)	3 (0,9)		48 (14,3)		4 (1)
Øget ALT-niveau	57 (17,4)	21 (6,4)	12 (7,5)	3 (1,9)									4 (1,2) ⁶		0 ⁶			18 (5)		5 (1)
Ledsmerter	57 (17,4)	0	33 (20,5)	0		1 (1)		2 (3)	148 (33,3)	3 (0,7)	75 (33,8)	1 (0,5)	111 (33,2)	3 (0,9)	108 (32,7)	4 (1,2)		3 (1)		3 (1)
Forstoppelse	57 (17,4)	2 (0,6)	23 (14,3)	0		0		0	86 (19,4)	2 (0,5)	34 (15,3)	1 (0,5)	93 (27,8)	4 (1,2)	71 (21,5)	0		0		0
Ondt i ryggen	52 (15,9)	3 (0,9)	26 (16,1)	1 (0,6)		1 (1)		1 (1)	96 (21,6)	6 (1,4)	48 (21,6)	0	81 (24,3)	10 (3,0)	67 (20,3)	1 (0,3)		4 (1)		4 (1)

Hoste	48 (14,7)	0	20 (12,4)	0		0		0	111 (25,0)	0	42 (18,9)	0	77 (23,1)	0	70 (21,2)	0		0		0
Thrombocytopeni	41 (12,5)	10 (3,0)	5 (3,1)	1 (0,6)		2 (2)		0	69 (15,5)	7 (1,6)	3 (1,4)	0						2 (1)		2 (0,6)
Betændelse i munden						0		0	68 (15,3)	1 (0,2)	13 (5,9)	0						2 (1)		1 (<1)
Åndenød	40 (12,2)	3 (0,9)	11 (6,8)	1 (0,6)		2 (2)		1 (1)	66 (14,9)	5 (1,1)	30 (13,5)	3 (1,4)		5 (1,5) ⁶		2 (0,6) ⁶		4 (1,2)		1 (<1)
Elektrokardiogram forlænget QT																	(9,3) ⁶	4 (1)	(3,2) ⁶	1 (<1)
Pneumonit														6 (1,8) ⁶		3 (0,9) ⁶		0 ⁶		1 (0,4) ⁶

ALT = alanine aminotransferase

1) Treatment-emergent adverse events ≥ 15 % occurrence in abemaciclib arm

2) Most common all-cause adverse events that occurred in at least 10 % of patients (safety population)

3) Adverse Events from Any Cause That Occurred in at Least 10 % of the Patients in Either Study Group in the As-Treated Population.

4) Most common AEs, irrespective of causality (≥ 20 % in either treatment arm)

5) Adverse events from any cause. ≥ 5 % of patients in either group

6) Data passer ikke under kriterierne for 1, 2, 3, 4 og 5 og har kortere followup

Tabel B: Klinisk spørgsmål 2 – CDK4/6-hæmmer + fulvestrant

CDK4/6 + fulvestrant n (%)	MONARCH-2 ¹				PALOMA-3 ²				MONALEESA-3 ³			
	Abemaciclib (n = 441)		Placebo (n = 223)		palbociclib (n = 345)		Placebo (n = 172)		Ribociclib (n = 483)		Placebo (n = 241)	
Grad	Alle	3/4	Alle	3/4	Alle	3/4	Alle	3/4	Alle	3/4	Alle	3/4
Alle	435 (98,6)	267 (60,5)	199 (89,2)	51 (22,9)								
Diarré	381 (86,4)	59 (13,4)	55 (24,7)	1 (0,4)	94 (27,2)	0	35 (20,3)	2 (1,2)	140 (29,0)	3 (0,6)	49 (20,3)	2 (0,8)
Neutropeni	203 (46,0)	117 (26,5)	9 (4,0)	4 (1,7)	290 (84,1)	240 (69,6)	6 (3,5)	0	336 (69,6)	258 (53,4)	5 (2,1)	0
Fatigue	176 (39,9)	12 (2,7)	60 (26,9)	1 (0,4)	152 (44,1)	9 (2,6)	54 (31,4)	2 (1,2)	152 (31,5)	8 (1,7)	80 (33,2)	1 (0,4)
Kvalme	199 (45,1)	12 (2,7)	51 (22,9)	2 (0,9)	124 (35,9)	2 (0,6)	53 (30,8)	1 (0,6)	219 (45,3)	7 (1,4)	68 (28,2)	2 (0,8)
Anæmi	128 (29,0)	32 (7,2)	8 (3,6)	2 (0,9)	109 (31,6)	15 (4,3)	24 (14,0)	4 (2,3)	83 (17,2)	15 (3,1)	13 (5,4)	5 (2,1)
Ondt i maven	156 (35,4)	11 (2,5)	35 (15,7)	2 (0,9)								
Opkast	114 (25,9)	4 (0,9)	23 (10,3)	4 (1,8)	75 (21,7)	2 (0,6)	28 (16,3)	1 (0,6)	129 (26,7)	7 (1,4)	31 (12,9)	0
Hårtab	69 (15,6)	0	4 (1,8)	0	67 (19,4)	0	11 (6,4)	0	90 (18,6)	0	11 (4,6)	0
Nedsat appetit	117 (26,5)	5 (1,1)	27 (12,1)	1 (0,4)	60 (17,4)	4 (1,2)	18 (10,5)	1 (0,6)	78 (16,1)	1 (0,2)	31 (12,9)	0
Leukopeni	125 (28,3)	39 (8,8)	4 (1,8)	0	207 (60,0)	132 (38,3)	9 (5,2)	1 (0,6)	137 (28,4)	68 (14,1)	4 (1,7)	0
Øget ALT-niveau	59 (13,4)	18 (4,1)	12 (5,4)	4 (1,8)					(21,7) ^{4,5}		(14,9) ^{4,5}	
Ledsmerter Stomatitis	51 (11,6)	1 (0,2)	32 (14,3)	1 (0,4)	69 (20,0)	3 (0,9)	37 (21,5)	1 (0,6)	116 (24,0)	3 (0,6)	64 (26,6)	1 (0,4)
Forstoppelse	60 (13,6)	3 (0,7)	30 (13,5)	1 (0,4)	76 (22,0)	0	28 (16,3)	0	120 (24,8)	4 (0,8)	28 (11,6)	0
Ondt i ryggen	42 (9,5)	3 (0,7)	28 (12,6)	2 (0,9)	66 (19,1)	5 (1,4)	34 (19,8)	3 (1,7)	85 (17,6)	8 (1,7)	42 (17,4)	2 (0,8)
Hoste	59 (13,4)	0	25 (11,2)	0	77 (22,3)	1 (0,3)	24 (14,0)	0	105 (21,7)	0	37 (15,4)	0
Thrombocytopeni	69 (15,6)	15 (3,4)	6 (2,7)	1 (0,4)	88 (25,5)	10 (2,9)	0	0				
Betændelse i munden	67 (15,2)	2 (0,5)	23 (10,3)	0	104 (30,1)	3 (0,9)	24 (14,0)	0				
Åndenød	48 (10,9)	12 (2,7)	25 (11,2)	3 (1,3)	48 (13,9)	2 (0,6)	16 (9,3)	2 (1,2)	6 (1,2) ⁴	5 (1,0) ⁴	5 (2,1) ⁴	4 (1,7) ⁴
Elektrokardiogram forlænget QT									(7,7) ⁴		(2,1) ⁴	
Pneumonit									9 (1,9) ⁴	8 (1,7) ⁴	0 ⁴	0 ⁴

ALT = alanine aminotransferase

1) Treatment-Emergent Adverse Events. (≥10% in either arm)

2) Adverse Events from Any Cause That Occurred in ≥ 10 % of Patients in the Palbociclib Arm in the As-Treated Population

3) AEs Occurring in at Least 15 % of Patients in Either Arm (safety population)

4) Data passer ikke under kriterierne for 1, 2 og 3

5) Levertoksicitet hvor både øget ALT og AST indgår

18 Bilag 6: Dataekstraktion

Tabel C: Klinisk spørgsmål 1 – CDK4/6-hæmmer + AI

Studie	I	C	O	HR [95 % CI]	Medianer mdr. [95 % CI]		Rater % (n/N)	
					I	C	I	C
PALOMA-1 NCT01740427	Palbociclib Opf.tid: 29,6 mdr.	Placebo Opf.tid: 27,9 mdr.	OS	0,813 [0,49-1,35]	37,5 [28,4; NR]	33,3 [26,4; NR]		
			PFS	0,49 [0,32-0,75]	20,2 [13,8-27,5]	10,2 [5,7-12,6]		
			Beh.oph. AE				13 % (11/84)	2 % (2/81)
			Grad 3/4				76 % (63/83)	21 % (16/77)
PALOMA-2 NCT01740427	Palbociclib Opf.tid: 37,6 mdr.	Placebo Opf.tid: 37,3 mdr.	OS	-	-	-		
			PFS	0,56 [0,46-0,69]	27,6 [22,4 – 30,3]	14,5 [12,3 – 17,1]		
			Beh.oph. AE				12,2 % (54/444)	5,9 % (13/222)
			Grad 3/4				79,3 % (352/444)	28,4 % (63/222)
MONARCH-3 NCT02246621	Abemaciclib Opf.tid. 26,7 mdr.	Placebo Opf.tid. 26,7 mdr.	OS ¹	1,06 [0,68-1,63]	NR	NR		
			PFS	0,54 [0,42-0,7]	28,2	14,8		
			Beh.oph. AE				16,5 % (54/327)	3,1 % (5/161)
			Grad 3/4				61,8 % (202/327)	26,1 % (42/161)
MONALEESA-2 NCT01958021	Ribociclib Opf.tid. 26,4 mdr.	Placebo Opf.tid. 26,4 mdr.	OS	0,75 [0,52-1,08]	NR	33,0 [33,0-NR]		
			PFS	0,57 [0,46-0,7]	25,3 [23,0-30,3]	16 [13,4-18,2]		
			Beh.oph. AE				8,1 % (27/334)	2,4 % (8/334)

			Grad 3/4				81,2 %	32,7 %
MONALEESA-7 NCT02278120	Ribociclib Opf.tid. 19,2 mdr.	Placebo Opf.tid. 19,2 mdr.	OS ²	0,80 [0,49-1,30]	12 % (30/248)	14,6 % (36/247)		
			PFS	0,57 [0,44-0,74]	27,5 Kaplan-Meier median 37,1 % (92/248)	13,8 Kaplan-Meier median 52,2 (129/247)		
			Beh.oph. AE				6,5 % (16/248)	3,2 % (8/247)
			Grad 3/4				77,0 % (191/248)	31,2 % (77/247)
			<p>I: intervention. C: Komparator. O: effektmål. OS: overall survival. PFS: progression free survival. Beh.oph.: behandlingsophør. HR: Hazard ratio. i.n.: ikke nået. i.e.: ikke estimerbar. 1) Median opfølgning 26 mdr. 2) Median opf.tid 34,6 mdr.</p>					

Tabel D: Klinisk spørgsmål 2 – CDK4/6-hæmmer + fulvestrant

Studie	I	C	O	HR [95 % CI]	Medianer mdr. [95 % CI]		Rater % (n/N)	
					I	C	I	C
PALOMA-3 NCT01942135	Palbociclib Opf.tid: 44,8 mdr.	Placebo Opf.tid: 44,8 mdr.	OS	0,81 [0,64-1,03]	34,9 [28,8;40,0]	28 [23,6;34,6]		
			PFS	0,50 [0,40;0,62]	11,2 [9,5;12,9]	4,6 [3,5;5,6]		
			Beh.oph. AE ¹				4 % (14/345)	2 % (3/172)
			Grad 3/4 ¹				73 % (251/345)	22 % (38/172)
MONARCH-2 NCT02107703	Abemaciclib Opf.tid. 19,5.	Placebo Opf.tid. 19,5.	OS	0,85 [0,60-1,20]	NR	NR		
			PFS	0,55 [0,45;0,68]	16,4	9,3		
			Beh.oph. AE				8,6 % (38/441)	3,1 % (7/223)
			Grad 3/4				62,6 % (276/441)	23,8 % (53/223)
MONALEESA-3 NCT02422615	Ribociclib Opf.tid. 20,4 mdr.	Placebo Opf.tid. 20,4 mdr.	OS	0,67 [0,47;0,96]	NR	NR		
			PFS	0,59 [0,48;0,73]	20,5 [18,3;23,5]	12,8 [10,9;16,3]		
			Beh.oph. AE				8,5 % (41/484)	4,1 % (10/242)
			Grad 3/4				78,3 % (378/483)	29,4 % (71/241)

I: intervention. C: Komparator. O: effektmål. OS: overall survival. PFS: progression free survival. Beh.oph.: behandlingsophør. HR: Hazard ratio. i.n.: ikke nået. i.e.: ikke estimerbar.
1) Median opf. 8,9 mdr.

19 Bilag 7: Evidensens kvalitet

19.1 Cochrane Risk of Bias

Vurdering af risiko for bias ved Cochranes RoB 2.0 assessment tool

Tabel E: Klinisk spørgsmål 1 – CDK4/6-hæmmer + AI

	Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Risiko for bias grundet afvigelser fra tilsigtet intervention (effekt af tildeling til intervention)	Manglende data for effektmål	Risiko for bias ved indsamlingen af data	Risiko for bias ved udvælgelse af resultater der rapporteres	Overordnet risiko for bias
MONARCH-3	<i>Lav risiko for bias</i>	<i>Lav risiko for bias</i>	<i>Lav risiko for bias</i>	<i>Lav risiko for bias</i>	<i>Lav risiko for bias</i>	<i>Lav risiko for bias</i>
PALOMA-1 /TRIO-18	<i>Lav risiko for bias</i>	<i>Forbehold for risiko for bias</i>	<i>Lav risiko for bias</i>	<i>Lav risiko for bias</i>	<i>Lav risiko for bias</i>	<i>Forbehold for risiko for bias</i>
PALOMA-2	<i>Lav risiko for bias</i>	<i>Lav risiko for bias</i>	<i>Lav risiko for bias</i>	<i>Lav risiko for bias</i>	<i>Lav risiko for bias</i>	<i>Lav risiko for bias</i>
MONALEESA-2	<i>Lav risiko for bias</i>	<i>Lav risiko for bias</i>	<i>Lav risiko for bias</i>	<i>Lav risiko for bias</i>	<i>Lav risiko for bias</i>	<i>Lav risiko for bias</i>
MONALEESA-7	<i>Lav risiko for bias</i>	<i>Lav risiko for bias</i>	<i>Lav risiko for bias</i>	<i>Lav risiko for bias</i>	<i>Lav risiko for bias</i>	<i>Lav risiko for bias</i>

Tabel F: Klinisk spørgsmål 2 – CDK4/6-hæmmer + fulvestrant

	Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Risiko for bias grundet afvigelser fra tilsigtet intervention (effekt af tildeling til intervention)	Manglende data for effektmål	Risiko for bias ved indsamlingen af data	Risiko for bias ved udvælgelse af resultater der rapporteres	Overordnet risiko for bias
MONARCH-2	<i>Lav risiko for bias</i>	<i>Lav risiko for bias</i>	<i>Lav risiko for bias</i>	<i>Lav risiko for bias</i>	<i>Lav risiko for bias</i>	<i>Lav risiko for bias</i>
PALOMA-3	<i>Lav risiko for bias</i>	<i>Lav risiko for bias</i>	<i>Lav risiko for bias</i>	<i>Lav risiko for bias</i>	<i>Lav risiko for bias</i>	<i>Lav risiko for bias</i>
MONALEESA-3	<i>Lav risiko for bias</i>	<i>Lav risiko for bias</i>	<i>Lav risiko for bias</i>	<i>Lav risiko for bias</i>	<i>Lav risiko for bias</i>	<i>Lav risiko for bias</i>

19.2 GRADE-evidensprofiler

Klinisk spørgsmål 1 – CDK4/6-hæmmer + AI

Tabel G: MONARCH-3

Amemaciclib i kombination med AI sammenlignet med placebo i kombination med AI												
Kvalitetsvurdering							Antal patienter		Effekt		Kvalitet (GRADE)	Kritisk / vigtigt
Antal studier	Studiedesign	Risk of bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Abemaciclib i kombination med AI	placebo i kombination med AI	Relativ [95 % CI]	Absolut		
PFS												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	138/328 (42.1 %)	108/165 (65.5%)	HR 0.54 (0.42 to 0.70)		⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Bivirkninger - andel der ophører behandling pga. bivirkninger												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	54/327 (16.5 %)	5/161 (3.1 %)	RR 5.32 (2.17 to 13.03)		⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Bivirkninger - grad 3 og 4												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	202/327 (61.8 %)	42/161 (26.1 %)	RR 2.37 (1.80 to 3.11)		⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
OS												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	63/328 (19.2 %)	30/165 (18.2 %)	HR 1.057 (0.680 to 1.630)		⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Livskvalitet												
									not estimable		-	IMPORTANT
CI: Confidence interval; HR: Hazard ratio; RR: Risk ratio a. Der foreligger kun et studie b. KI for det relative effektestimat er meget bredt												

Tabel H: PALOMA-1/TRIO-18

Palbociclib i kombination med AI sammenlignet med placebo i kombination med AI												
Kvalitetsvurdering							Antal patienter		Effekt		Kvalitet (GRADE)	Kritisk / vigtigt
Antal studier	Studiedesign	Risk of bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Palbociclib i kombination med AI	Placebo i kombination med AI	Relativ [95 % CI]	Absolut		
PFS (follow up: median 29,6 months)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	41/84 (48.8 %)	59/81 (72.8 %)	HR 0.488 (0.319 to 0.748)		⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Bivirkninger - andel der ophører behandling pga. bivirkninger												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	6/84 (7.1 %)	2/81 (2.5 %)	RR 2.42 (1.41 to 4.13)		⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Bivirkninger - grad 3 og 4												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	63/84 (75.0 %)	16/71 (22.5 %)	RR 2.94 (2.42 to 3.56)		⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
OS												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	30/84 (35.7 %)	31/81 (38.3 %)	HR 0.813 (0.492 to 1.345)		⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Livskvalitet												
											-	IMPORTANT

CI: Confidence interval; HR: Hazard ratio
a. Der foreligger kun ét enkelt studie for denne patientpopulation
b. KI for det relative effektestimater er meget bredt

Tabel I: PALOMA-2

Palbociclib i kombination med AI sammenlignet med placebo i kombination med AI												
Kvalitetsvurdering							Antal patienter		Effekt		Kvalitet (GRADE)	Kritisk / vigtigt
Antal studier	Studiedesign	Risk of bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Palbociclib i kombination med AI	Placebo i kombination med AI	Relativ [95 % CI]	Absolut		
PFS												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	313/444 (70.5 %)	191/222 (86.0 %)	HR 0.56 (0.46 to 0.69)		⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Bivirkninger - andel der ophører behandling pga. bivirkninger												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	Serious ^b	not serious	none	54/444 (12.2 %)	13/222 (5.9 %)	RR 2.42 (1.41 to 4.13)		⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Bivirkninger - grad 3 og 4												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	Serious ^b	not serious	none	352/444 (79.3 %)	63/222 (28.4 %)	RR 2.94 (2.42 to 3.56)		⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
OS												
1									not estimable			IMPORTANT
Livskvalitet												
									not estimable		-	IMPORTANT
CI: Confidence interval; HR: Hazard ratio; RR: Risk ratio a. Der foreligger kun ét studie for denne sammenligning b. Fagudvalget har ønsket at vurdere bivirkninger, men data med længst opfølgningstid opgør kun uønskede hændelser												

Tabel J: MONALEESA-2

Ribociclib i kombination med AI sammenlignet med placebo i kombination med AI												
Kvalitetsvurdering							Antal patienter		Effekt		Kvalitet (GRADE)	Kritisk / vigtigt
Antal studier	Studiedesign	Risk of bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Ribociclib i kombination med AI	Placebo i kombination med AI	Relativ [95 % CI]	Absolut		
PFS												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	140/334 (41.9 %)	205/334 (61.4 %)	HR 0.57 (0.46 to 0.70)		⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Bivirkninger - andel der ophører behandling pga. bivirkninger												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	Serious ^b	not serious	none	27/334 (8.1 %)	8/334 (2.4 %)	RR 2.68 (1.53 to 4.71)		⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Bivirkninger - grad 3 og 4												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	Serious ^b	not serious	none	271/334 (81.1 %)	109/334 (32.6 %)	RR 2.48 (2.19 to 2.81)		⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
OS												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^c	none	50/334 (15.0 %)	66/334 (19.8 %)	HR 0.75 (0.52 to 1.08)		⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Livskvalitet												
									not estimable		-	IMPORTANT
CI: Confidence interval; HR: Hazard ratio; RR: Risk ratio a. Der foreligger kun ét enkelt studie for denne sammenligning b. Fagudvalget har ønsket at vurdere bivirkninger, men data med længst opfølgningstid opgør kun uønskede hændelser c. KI for det relative effektestimat er meget bredt												

Tabel K: MONALEESA-7

Ribociclib i kombination med AI sammenlignet med placebo i kombination med AI												
Kvalitetsvurdering							Antal patienter		Effekt		Kvalitet (GRADE)	Kritisk / vigtigt
Antal studier	Studiedesign	Risk of bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Ribociclib i kombination med AI	Placebo i kombination med AI	Relativ [95 % CI]	Absolut		
PFS												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none			HR 0.57 (0.44 to 0.74)		⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Bivirkninger - andel der ophører behandling pga. bivirkninger												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	16/248 (6.5 %)	8/247 (3.2 %)	RR 2.68 (1.53 to 4.71)		⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Bivirkninger - grad 3 og 4												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	191/248 (77.0 %)	77/247 (31.2 %)	RR 2.48 (2.19 to 2.81)		⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
OS												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none			HR 0.80 (0.49 to 1.30)		⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Livskvalitet												
									not estimable		-	IMPORTANT
CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio a. Der foreligger kun ét enkelt studie for denne sammenligning b. KI for det relative effektestimater er meget bredt												

Klinisk spørgsmål 2 – CDK4/6-hæmmer + fulvestrant
Tabel L: PALOMA-3

Palbociclib i kombination med fulvestrant sammenlignet med placebo i kombination med fulvestrant												
Kvalitetsvurdering							Antal patienter		Effekt		Kvalitet (GRADE)	Kritisk / vigtigt
Antal studier	Studiedesign	Risk of bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	palbociclib i kombination med fulvestrant	placebo i kombination med fulvestrant	Relativ [95 % CI]	Absolut		
PFS (follow up: median 44,8 months)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	-/347	0.0 %	HR 0.50 (0.40 to 0.62)		⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Bivirkninger - andel der ophører behandling pga. bivirkninger (follow up: median 8,9 months)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^b	serious ^c	none	14/345 (4.1 %)	3/172 (1.7 %)	RR 2.33 (0.68 to 7.99)		⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Bivirkninger - grad 3 og 4 (follow up: median 8,9 months)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^b	not serious	none	252/345 (73.0 %)	38/172 (22.1 %)	RR 3.30 (2.47 to 4.39)		⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
OS (follow up: median 44,8 months)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^c	none	-/347	-/174	HR 0.81 (0.64 to 1.03)		⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Livskvalitet												
0									not estimable		-	IMPORTANT
a. Der er kun ét studie til at vurdere dette effektmål b. Effektmålet er opgjort som uønskede hændelser i stedet for bivirkninger, som efterspurgt i protokollen c. KI for det relative effektestimat er meget bredt												

Tabel M: MONALEESA-3

Ribociclib i kombination med fulvestrant sammenlignet med placebo i kombination med fulvestrant												
Kvalitetsvurdering							Antal patienter		Effekt		Kvalitet (GRADE)	Kritisk / vigtigt
Antal studier	Studiedesign	Risk of bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Ribociclib i kombination med fulvestrant	Placebo i kombination med fulvestrant	Relativ [95 % CI]	Absolut		
Progressionsfri overlevelse (PFS) (follow up: median 20,4 months)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	-/484	-/242	HR 0.59 (0.48 to 0.73)		⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Bivirkninger - ophør pga. bivirkninger (follow up: median 20,4 months)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	41/483 (8.5 %)	10/241 (4.1 %)	RR 2.05 (1.05 to 4.02)		⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Bivirkninger - grad 3-4 bivirkninger (follow up: median 20,4 months)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	378/483 (78.3 %)	71/241 (29.5 %)	RR 2.66 (2.17 to 3.25)		⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Samlet overlevelse (OS) (follow up: median 20,4 months)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	-/484	-/242	HR 0.67 (0.47 to 0.96)		⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Livskvalitet												
0						none			not estimable		-	IMPORTANT
a. Der er kun ét studie til at vurdere dette effektmål												

Tabel N: MONARCH-2

Abemaciclib i kombination med fulvestrant sammenlignet med placebo i kombination med fulvestrant												
Kvalitetsvurdering							Antal patienter		Effekt		Kvalitet (GRADE)	Kritisk / vigtigt
Antal studier	Studiedesign	Risk of bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Abemaciclib i kombination med fulvestrant	placebo i kombination med fulvestrant	Relativ [95 % CI]	Absolut		
PFS												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	222/446 (49.8 %)	157/223 (70.4 %)	HR 0.55 (0.45 to 0.68)		⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Bivirkninger - andel der ophører behandling pga. bivirkninger												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	38/441 (8.6 %)	7/223 (3.1 %)	RR 2.75 (1.25 to 6.05)		⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Bivirkninger - grad 3 og 4												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	276/441 (62.6 %)	53/223 (23.8 %)	RR 2.63 (2.06 to 3.37)		⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
OS												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	85/446 (19.1 %)	48/223 (21.5 %)	HR 0.85 (0.60 to 1.20)		⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Livskvalitet												
0									not estimable		-	IMPORTANT
CI: Confidence interval; HR: Hazard ratio a. Der foreligger kun ét enkelt studie for denne sammenligning b. KI for det relative effektestimater er meget bredt												

Tabel O – samlet overblik vedr. evidensens kvalitet, klinisk spørgsmål 1

	PALOMA-1	PALOMA-2	MONARCH-3	MONALEESA-2	MONALEESA-7	Samlet vurdering
PFS	Moderat	Moderat	Moderat	Moderat	Moderat	Lav
Andel der ophører behandling grundet bivirkninger	Moderat	Lav	Moderat	Lav	Moderat	Meget lav
Bivirkninger – andel der oplever grad 3-4	Moderat	Lav	Moderat	Lav	Moderat	Meget lav
OS	Lav	NA	Lav	Lav	Lav	Meget lav
Livskvalitet	Ikke vurderet					

Tabel P – samlet overblik vedr. evidensens kvalitet, klinisk spørgsmål 2

	PALOMA-3	MONALEESA-3	MONARCH-2	Samlet vurdering
PFS	Moderat	Moderat	Moderat	Lav
Andel der ophører behandling grundet bivirkninger	Lav	Moderat	Moderat	Meget lav
Bivirkninger – andel der oplever grad 3-4	Lav	Moderat	Moderat	Meget lav
OS	Lav	Moderat	Lav	Meget lav
Livskvalitet	Ikke vurderet systematisk			