

# Medicinrådets protokol for vurdering af ribociclib til behandling af 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 protokollen

Protokollen er grundlaget for Medicinrådets vurdering af et nyt lægemiddel. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som ansøger skal besvare i den endelige ansøgning, og som Medicinrådet skal basere sin vurdering på.

Lægemidlet vurderes efter Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser – version 2. Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

### Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	27.03.2019
Ikrafttrædelsesdato	28.03.2019
Dokumentnummer	45192
Versionsnummer	1.0

*Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger i sagen af betydning for protokollens indhold, kan Medicinrådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen vedrørende protokollen. Hvis Medicinrådet foretager ændringer i protokollen, vil ansøgende virksomhed få besked.*

© Medicinrådet, 2019. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 28.03.2019

## Indhold

1	Lægemiddelinformationer .....	3
2	Forkortelser .....	4
3	Formål .....	5
4	Baggrund .....	5
4.1	Nuværende behandling .....	6
4.2	Ribociclib .....	7
5	Kliniske spørgsmål .....	7
5.1	Klinisk spørgsmål 1 .....	7
5.2	Valg af effektmål .....	7
6	Litteratursøgning .....	11
7	Databehandling og analyse .....	12
8	Andre overvejelser .....	13
9	Referencer .....	14
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet .....	16
11	Bilag 1: Søgestreng .....	17
12	Versionslog .....	19

## 1 Lægemiddelinformationer

<b>Lægemidlets oplysninger</b>	
Handelsnavn	Kisqali
Generisk navn	Ribociclib
Firma	Novartis
ATC-kode	L01XE42
Virkningsmekanisme	Ribociclib er en selektiv CDK4/6-hæmmer, der forhindrer celledeling ved at bremse cellecyklus.
Administration/dosis	Tablet, 200 mg, 3 tabletter én gang dagligt i 21 dage, 7 dages pause.
Forventet EMA-indikation	Kisqali is indicated for the treatment of women with hormone receptor (HR)-positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative locally advanced or metastatic breast cancer in combination with an aromatase inhibitor or fulvestrant as initial endocrine-based therapy, or in women who have received prior endocrine therapy. In pre- or perimenopausal women, the endocrine therapy should be combined with a luteinising hormone-releasing hormone (LHRH) agonist.

## 2 Forkortelser

AI:	Aromatasehæmmer ( <i>aromatase inhibitor</i> )
AR:	Bivirkning ( <i>adverse reaction</i> )
ARR:	Absolut risikoreduktion
CDK:	<i>Cyclin-dependent kinase</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> )
HER2:	Human epidermal vækstfaktorreceptor 2 ( <i>human epidermal growth factor receptor 2</i> )
HR:	<i>Hazard ratio</i>
HR:	Hormon receptor ( <i>hormone receptor</i> )
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
LHRH:	<i>Luteinizing Hormone Releasing-Hormone</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
ORR:	Overordnet responsrate ( <i>overall response rate</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
SAE:	Alvorlig uønsket hændelse ( <i>serious adverse event</i> )
SMD:	<i>Standardized mean difference</i>

### 3 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af ribociclib i kombination med fulvestrant som mulig standardbehandling af patienter med hormonreceptor-positiv (østrogenreceptor, ER+), human epidermal vækstfaktorreceptor 2-negativ (HER2-), lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft. I protokollen angives en definition af de population(er), komparator(er) og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning samt de metoder, der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende ribociclib i kombination med fulvestrant modtaget den 30. november 2018.

Protokollen danner grundlag for den endelige ansøgning for vurdering af ribociclib i kombination med fulvestrant sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem ribociclib i kombination med fulvestrant og komparator af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 1). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

I april 2018 anbefalede Medicinrådet ribociclib i kombination med en aromatasehæmmer som mulig standardbehandling til patienter med ER+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft. Denne protokol omhandler behandling med ribociclib i kombination med fulvestrant til samme indikation.

Novartis har tilkendegivet, at ribociclib efter deres vurdering ikke har klinisk merværdi sammenlignet med palbociclib. Medicinrådet har accepteret, at ribociclib på den baggrund kan vurderes i Medicinrådets hurtigere proces på syv uger ([www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)). Novartis påtager sig ansvaret for, at lægemidlet under processen kan kategoriseres anderledes og i så fald skal indgå i et sædvanligt procesforløb på 12 uger.

### 4 Baggrund

Brystkræft er den hyppigste kræftform hos kvinder verden over og forekommer oftest hos kvinder over 50 år. I Danmark bliver omkring 4.700 patienter årligt diagnosticeret med brystkræft, og cirka 64.000 patienter lever med diagnosen brystkræft [1].

Brystkræft kan opdeles i 4 undertyper afhængig af, om kræftcellerne er hormonfølsomme, dvs. om de udtrykker østrogenreceptor (ER) og/eller human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (HER2). Cirka 70 % af brystkræfttilfælde udtrykker østrogenreceptorer, men ikke vækstfaktorreceptorer, hvilket er betegnet ER+/HER2- [2].

Cirka 20 % af patienterne, der er diagnosticeret med brystkræft i et tidligt stadie, vil senere få tilbagefald (enten *lokalt fremskredent* eller *metastatisk*). *Lokalt fremskredent tilbagefald* er her defineret ved, at patienterne har inoperabel brystkræft med spredning til samsidige, fikserede lymfeknuder i armhulen eller til samsidige lymfeknuder på halsen, og/eller at tumoren i brystet er fikseret til hud eller brystvæg. *Metastatisk tilbagefald* er her defineret ved, at patienterne har spredning af tumoren til andre organer (fjernmetastaser) eller modsidige lymfeknuder i armhulen eller på halsen. Det er sjældent muligt at helbrede patienter, der har fjernmetastaser. Cirka halvdelen af patienter med fjernmetastaser er i live efter 2-3 år og cirka 25 % efter 5 år [3].

Baseret på ovenstående procenter er der årligt 650 nye patienter med ER+/HER2- brystkræft med lokalt fremskredent eller metastatisk tilbagefald, og cirka 1.600 patienter lever med denne diagnose.

## 4.1 Nuværende behandling

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

### **Behandling/efterbehandling af tidlig brystkræft:**

Hovedparten af de patienter, der bliver diagnosticeret med tidlig brystkræft (brystkræft, der ikke har spredt sig udenfor bryst eller regionale lymfeknuder), tilhører højrisikogruppen i henhold til DBCG's retningslinjer [4]. Patienterne bliver derfor opereret enten før eller efter kemoterapi og modtager efterfølgende antihormon efterbehandling. Antihormon efterbehandling består overordnet af tamoxifen (selektiv østrogen receptor modulator) i 10 år for de kvinder, der er præ-menopausale. For kvinder, der er post-menopausale, består behandlingen af en aromatasehæmmer (AI) i 5 år. AI hæmmer dannelsen af binyredannet østrogen, hvorved østrogenniveauet i kroppen falder.

### **Livsforlængende behandling med CDK4/6-hæmmer**

Patienter, der får lokalt fremskredent eller metastatisk tilbagefald, eller 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. Formålet med behandlingen med en CDK4/6-hæmmer er at forlænge tiden til progression uden at påføre markant flere bivirkninger, at forlænge patientens liv og om muligt forbedre patientens livskvalitet [5,6].

CDK4/6 er tit overaktive i brystkræft, hvilket resulterer i en ukontrolleret cellevækst [8] og medvirker til udviklingen af antihormon-resistens [9]. CDK4/6-hæmmere forhindrer celledeling ved at stoppe celleyklus [7]. En CDK4/6-hæmmer bliver givet i tillæg til antihormonbehandling med enten AI eller fulvestrant.

Fulvestrant nedregulerer østrogenreceptorerne og hæmmer deres binding af østrogen således, at brystkræftcellerne ikke stimuleres til deling. Kvinder, der skal have AI eller fulvestrant og ikke er i menopause, tilbydes enten fjernelse af æggestokke eller får medicin, der blokerer æggestokkenes funktion.

#### *CDK4/6-hæmmer i kombination med fulvestrant:*

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

- Patienter med tilbagefald mindre end 12 måneder efter endt antihormon efterbehandling med AI *eller*
- Patienter med metastatisk/lokal fremskreden sygdom, der progredierer, mens de er i behandling med en AI.

For begge patientgrupper er dette kun gældende, hvis patienterne:

- ikke tidligere er behandlet med en CDK4/6-hæmmer *og*
- har lokalt fremskreden sygdom, hvor det skønnes, at patienterne ikke tåler kemoterapi på grund af komorbiditet, eller hvor tumor ikke skønnes at blive operabel af kemoterapi *eller*
- har fjerne metastaser, hvor metastaserne ikke forårsager presserende symptomer (visceral crisis).

Ifølge fagudvalget er cirka 75-100 patienter årligt kandidater til behandling med en CDK4/6-hæmmer i kombination med fulvestrant.

Når sygdommen progredierer, eller patienten har uacceptable bivirkninger, afsluttes behandlingen med CDK4/6-hæmmeren. Herefter er der en række andre behandlingsmuligheder med livsforlængende sigte bestående af kemoterapi eller antihormonbehandling.

## 4.2 Ribociclib

Ribociclib er en CDK4/6-hæmmer, der kan gives i kombination med fulvestrant (CDK4/6-hæmmere er beskrevet i afsnit 4.1).

Patienten får 600 mg/dag (200 mg filmovertrukne tabletter, 3 tabletter én gang dagligt) i 21 dage, efterfulgt af 7 dages pause (28 dages cyklus). Fulvestrant gives som 500 mg intramuskulær injektion ved dag 1 og 15 i den første cyklus, efterfulgt af injektion på dag 1 i de efterfølgende behandlinger (28 dages cyklus).

Behandling med ribociclib i kombination med fulvestrant anbefales frem til progression eller forekomst af uacceptable bivirkninger.

## 5 Kliniske spørgsmål

De kliniske spørgsmål skal indeholde specifikation af patientgruppen, interventionen, alternativet/-erne til interventionen og effektmål.

### 5.1 Klinisk spørgsmål 1

*Hvilken klinisk merværdi tilbyder ribociclib i kombination med fulvestrant sammenlignet med palbociclib i kombination med fulvestrant til kvinder med ER+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft?*

#### *Population*

Patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft, der progredierer under antihormonbehandling med en AI eller patienter, der recidiverer mindre end 12 måneder fra endt antihormon efterbehandling med en AI. Patienterne må ikke tidligere have modtaget behandling med en CDK4/6-hæmmer. (Se yderligere definition under afsnit 4.1, "CDK4/6-hæmmer i kombination med fulvestrant").

#### *Intervention*

Ribociclib, 600 mg/dag i 21 dage efterfulgt af 7 dages pause, i kombination med fulvestrant.

#### *Komparator*

Palbociclib, 125 mg/dag i 21 dage efterfulgt af 7 dages pause, i kombination med fulvestrant.

#### *Effektmål*

Se Tabel 1.

### 5.2 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, den retningsgivende mindste klinisk relevante forskel, en evt. justeret mindste klinisk relevant forskel og kategori. I forbindelse med justeringen af Medicinrådets metodehåndbog, som trådte i kraft pr. 1. januar 2019, vil absolutte effektforskelle fremover blive kategoriseret ud fra konfidensintervaller (tabel 3, side 29 i metodehåndbogen). Det er derfor nødvendigt at foretage en justering af den mindste klinisk relevante forskel. Den retningsgivende mindste klinisk relevante forskel er fremkommet på samme måde som under den gamle metode og afspejler den mindste forskel, som, fagudvalget vurderer, er klinisk relevant. Når lægemidlets værdi for det enkelte effektmål skal kategoriseres, vil grænsen for konfidensintervallet blive sammenholdt med den justerede mindste klinisk relevante forskel. Den justerede værdi vil være det halve af den retningsgivende værdi i de tilfælde, hvor et konfidensinterval forventes at være tilgængeligt. Rationalet for denne tilgang er at sikre, at alle værdier i konfidensintervallet ligger tættere på den retningsgivende MKRF end på 'ingen forskel'



(absolut effektforskel på 0). Eller sagt på en anden måde – alle de sandsynlige værdier for effekten er tættere på en klinisk relevant effekt end på 'ingen effekt'.

For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jf. ansøgningskemaet. Der ønskes både punkttestimater og konfidensintervaller (for de absolutte værdier ønskes dog ikke konfidensintervaller, hvor metoderne til beregning af disse ikke er veldefinerede). For de absolutte værdier, hvor der kan beregnes konfidensintervaller efter veldefinerede metoder, vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. tabel 3 i Medicinrådets håndbog for vurdering af nye lægemidler. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets håndbog. De relative effekttestimater skal angives i relativ risiko (RR) eller hazard ratio (HR). Hvis studierne resulterer i en odds ratio (OR), skal denne transformeres til relativ risiko, jf. appendiks 2 i Medicinrådets håndbog. Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

**Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål.** For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel (retningsgivende og evt. justeret), samt indplacering i de tre kategorier ("dødelighed" "livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger" og "ikkealvorlige symptomer og bivirkninger").

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Retningsgivende mindste klinisk relevante forskel	Justeret mindste klinisk relevante forskel
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Median PFS i antal måneder	En forskel på $\geq 5$ måneder	<i>Ikke relevant</i>
Bivirkninger	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter, der ophører behandlingen pga. bivirkninger	En forskel på $\geq 5$ %-point	$\geq 2,5$ %-point
			Andel patienter, der oplever en eller flere grad 3-4 bivirkninger	En forskel på $\geq 10$ %-point	$\geq 5$ %-point
			Gennemgang af bivirkningsprofil	Narrativ vurdering	<i>Ikke relevant</i>
Samlet overlevelse (OS)	Vigtig	Dødelighed/overlevelse	Median overlevelse i antal måneder	En forskel på $\geq 5$ måneder	<i>Ikke relevant</i>
			Andel patienter, der overlever i 2 år**	En forskel på $\geq 5$ %-point	$\geq 2,5$ %-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	Ændring svarende til halvdelen af de validerede MKRF

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

\*\* Se beskrivelsen af effektmålet: Samlet overlevelse (OS).

Fagudvalget vil basere vurderingen af den samlede kliniske merværdi af ribociclib på en så lang tidshorisont som muligt.

Fagudvalget har fastsat de mindste klinisk relevante forskelle med udgangspunkt i fagudvalgets tidligere udarbejdede protokoller for CDK4/6-hæmmere.

### *Kritiske effektmål*

#### Progressionsfri overlevelse (PFS)

Progressionsfri overlevelse (PFS) bliver anvendt til at vurdere, hvor lang tid der går, inden patienternes sygdom udvikler sig. PFS er defineret som tiden fra studierandomisering til første dokumentation af progression i henhold til Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1 [7] eller dødsfald.

Behandling med CDK4/6-hæmmere er generelt skånsom og tillader patienterne at leve et relativt normalt liv med få og acceptable bivirkninger. Patienterne stopper behandlingen ved progression, uacceptable bivirkninger eller efter patientens ønske. Efterfølgende behandling består typisk af kemoterapi, som oftest er væsentligt hårdere for patienterne. 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, hvilket medfører bedre livskvalitet. Fagudvalget vurderer derfor, at PFS er et kritisk effektmål.

Med den nuværende behandling er patienterne progressionsfri i 9-16 måneder. Baseret på dette finder fagudvalget, at en forskel på mindst 5 måneder i median PFS mellem ribociclib og palbociclib er klinisk relevant.

#### Bivirkninger

Som nævnt er behandlingsmålet primært at forlænge tiden til progression uden at påføre patienterne markant flere bivirkninger. På den baggrund finder fagudvalget, at bivirkninger (adverse reactions, AR) er et kritisk effektmål, da det belyser, hvor godt patienterne tolererer ribociclib sammenlignet med palbociclib.

Fagudvalget ønsker data på nedenstående måleenheder:

##### Behandlingsophør på grund af bivirkninger

Fagudvalget finder, at ophør med en effektiv behandling pga. bivirkninger er kritisk for patienterne. Fagudvalget ønsker derfor en opgørelse over forskellen i andelen af patienter, som ophører behandlingen grundet bivirkninger.

Fagudvalget vurderer, at en forskel på 5 %-point i andelen af patienter, der ophører behandlingen på grund af bivirkninger, er klinisk relevant.

##### Bivirkninger grad 3-4

Fagudvalget finder, at forskellen i andelen af patienter, som i løbet af opfølgningstiden oplever en eller flere bivirkninger af grad 3 eller 4, er relevant for vurderingen. Bivirkninger af grad 3-4 er defineret i henhold til National Cancer Institute CTCAE version 4.03 [8].

Fagudvalget vurderer, at en forskel på 10 %-point i andelen af patienter, der får bivirkninger af grad 3-4, er klinisk relevant.

##### Gennemgang af bivirkningsprofil

Fagudvalget ønsker en gennemgang af ribociclibs og palbociclibs bivirkningsprofiler med henblik på at vurdere bivirkningernes type, håndterbarhed og reversibilitet. Ansøger bedes derfor levere bivirkningsdata fra både de kliniske studier og produktresuméet for lægemidlerne, så fagudvalget kan vurdere forskelle mellem de to lægemidler. Fagudvalget ønsker specifikt at få oplysninger om hjerte- og leverpåvirkninger.

### *Vigtige effektmål*

#### Samlet overlevelse (OS)

Samlet overlevelse 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 en vanskelig effektparameter at vurdere på baggrund af kliniske studier, da der er en række behandlingsmuligheder efter endt behandling med en CKD4/6-hæmmer. I studierne af ribociclib og andre CDK4/6-hæmmere var crossover tilladt, dvs. patienter, som ikke fik tilbudt CDK4/6-hæmmer i studiet, fik tilbudt denne behandling senere i forløbet. Der 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.

Fagudvalget vurderer, at en forskel på  $\geq 5$  måneder i median overlevelse mellem ribociclib og palbociclib er klinisk relevant.

Kan ansøger ikke levere data på median OS, ønsker fagudvalget, at effektmålet bliver opgjort som andel patienter i live efter 2 år. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 5 %-point er klinisk relevant.

#### Livskvalitet

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.

Livskvalitet kan for brystkræftpatienter måles med flere forskellige instrumenter (spørgeskemaer). Fagudvalget vurderer, at nedenstående validerede spørgeskemaer, der er nævnt i prioriteret rækkefølge, er relevante. Fagudvalget lægger i prioriteringen af rækkefølgen vægt på, at man benytter de to førstnævnte i dansk klinisk praksis.

*EORTC-QLQ-C30*: Dette instrument måler livskvaliteten blandt kræftpatienter [9]. Det består af fem funktionsskalaer, tre symptomskalaer og en "global" livskvalitetsskala. Der anvendes en scoringsskala fra 0-100. En høj score på de fem funktionsskalaer repræsenterer et højt/positivt funktionsniveau. En høj score for global helbredsstatus repræsenterer høj livskvalitet, mens en høj score på de tre symptomskalaer repræsenterer høj forekomst af symptomer/problemer. En lille ændring i livskvalitet er defineret som en ændring på 5-10 point i en publikation, hvor størstedelen af patienterne havde brystkræft [10]. Fagudvalget læner sig op ad denne definition og betragter en forskel på  $\geq 10$  point mellem ribociclib og palbociclib som klinisk relevant.

*EORTC-QLQ-BR23*: Dette er et sygdomsspecifikt instrument, der vurderer livskvaliteten blandt patienter med brystkræft [11]. Det er et tillæg til EORTC-QLQ-C30 og består af fire funktionsskalaer og fire symptomskalaer. Scoringen foregår på samme måde som ved EORTC-QLQ-C30. Da der tilsyneladende ikke er defineret en mindste klinisk relevant forskel for instrumentet, benytter fagudvalget sig af definitionen fra EORTC-QLQ-C30. Dette er konsistent med tilgangen i flere studier [12]. Dermed betragter fagudvalget en forskel på  $\geq 10$  point mellem ribociclib og palbociclib som klinisk relevant.

*EQ-5D*: Dette er et velvalideret generisk spørgeskema, som anvendes til at vurdere helbredsrelateret livskvalitet [13]. Spørgeskemaet består af fem dimensioner og indeholder desuden en visuel analog skala (VAS), der går fra 0 (værst tænkelige helbred) til 100 (bedst tænkelige helbred). Fagudvalget læner sig op ad definitionerne af mindste klinisk relevante forskelle baseret på britiske kræftpatienter [14]. Dermed finder fagudvalget, at en forskel på  $\geq 0,08$  i EQ-5D index score og  $\geq 7$  point i EQ-5D VAS mellem ribociclib og palbociclib er klinisk relevant.

### *Mindre vigtige effektmål*

#### Overordnet responsrate (ORR)

Overordnet responsrate er defineret som andelen af patienter, som opnår en reduktion i tumorstørrelsen. Dette kan have en klinisk betydning blandt patienter, der har et behov for en hurtig reduktion af tumorstørrelse grundet alvorlige symptomer. ORR er et mindre vigtigt effektmål, da fagudvalget vurderer, at behandlingen kun er relevant til de patienter, der ikke har organpåvirkning og dermed ikke har behov for et hurtigt respons.

#### Clinical benefit rate (CBR)

CBR er en variant af ORR. Det er defineret som den andel af patienterne, der ikke har nogen progression 6 måneder fra behandlingsstart (komplet respons + delvis respons + stabil sygdom (ingen ændring) i  $\geq 24$  uger) [15]. CBR er et mindre vigtigt effektmål, da fagudvalget vurderer, at det bliver afspejlet i effektmålet PFS.

## 6 Litteratursøgning

Vurderingen af klinisk merværdi baseres som udgangspunkt på data fra peer-reviewed publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPAR – public assessment report(s). Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser.

Sekretariatet har på baggrund af den foreløbige ansøgning undersøgt, om der findes et eller flere peer-reviewed publicerede fuldtekstartikler, hvor ribociclib er sammenlignet direkte med palbociclib.

Sekretariatet har ikke fundet artikler, som kan anvendes til direkte sammenligning af ribociclib i kombination med fulvestrant og palbociclib i kombination med fulvestrant.

Virksomheden skal derfor søge efter studier, der kan anvendes til en indirekte sammenligning af ribociclib i kombination med fulvestrant og palbociclib i kombination med fulvestrant. Det betyder, at der både skal søges efter primærstudier af ribociclibs effekt i kombination med fulvestrant og efter primærstudier af effekten af palbociclib i kombination med fulvestrant. Til det formål har sekretariatet udarbejdet søgestrengene, som skal anvendes i MEDLINE (via PubMed) og CENTRAL (via Cochrane Library). Søgestrengene kan findes i bilag 1. Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

#### *Kriterier for udvælgelse af litteratur*

Virksomheden skal først ekskludere artikler på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå med forfatter, årstal og titel i en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et PRISMA-flowdiagram (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

Ved usikkerheder om, hvorvidt en artikel på titel- og abstractniveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal der anvendes et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekstartiklen vurderes.

Inklusions- og eksklusionskriterier: Andre studiedesigns end randomiserede kontrollerede studier ekskluderes, og fase I- og fase IIa-studier ekskluderes. Studier med andre populationer end de efterspurgte og studier, som ikke rapporterer mindst et af de kritiske eller vigtige effektmål, skal ligeledes ekskluderes.

## 7 Databehandling og analyse

De inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne beskrives i Medicinrådets ansøgningsskema. Det skal angives, hvilke studier der benyttes til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.

Al relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention to treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT-populationen skal angives, hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser, specielt i forhold til præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelig for alle deltagere i et studie, vil der ikke blive gjort forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende baseres på tilgængelige data på individniveau.

For effektmål (ORR, SAE, behandlingsstop pga. bivirkninger og ikkealvorlige bivirkninger), hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (hvis relativ risiko (RR) = 0,5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risikoreduktion (ARR) =  $30 - 30 \times 0,5 = 15$  %-point).

Hvis der er mere end ét sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studiernes validitet og relevans.

For effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, vil eventuelle metaanalyser blive baseret på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD vil blive omregnet til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelser i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Valget af syntesemåde (metaanalyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

## 8 Andre overvejelser

Da patienter med hjertecomorbiditet ikke indgår i studierne af ribociclib, ønsker fagudvalget at få oplyst, om der er en risiko ved at behandle patienter med ribociclib, hvis de har hjertecomorbiditet i form af atrieflimren, iskæmisk hjertesygdom, nedsat pumpefunktion eller forlænget QT-interval.

## 9 Referencer

1. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer Registries. NORDCAN. kræftstatistik - nøgletal og figurer - Danmark.pdf.
2. Kohler BA, Sherman RL, Howlader N, Jemal A, Ryerson AB, Henry KA, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State. *JNCI J Natl Cancer Inst* [internet]. 2015 [citeret 9. maj 2017];107(6):djv048-djv048. Tilgængelig fra: <https://academic.oup.com/jnci/article-lookup/doi/10.1093/jnci/djv048>
3. 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* [internet]. 2017 [citeret 6. juni 2017]; Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28327998>
4. 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](http://www.dbcg.dk/PDF/Filer/Kap_6_Medicinsk_behandling-07.04.2017.pdf)
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. 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.
8. National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE). Bd. 2009. 2010.
9. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* [internet]. 1993 [citeret 29. marts 2017];85(5):365–76. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8433390>
10. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*. 1998;16(1):139–44.
11. Sprangers MA, Groenvold M, Arraras JI, Franklin J, te Velde A, Muller M, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer breast cancer-specific quality-of-life questionnaire module: first results from a three-country field study. *J Clin Oncol* [internet]. 1996 [citeret 4. januar 2018];14(10):2756–68. Tilgængelig fra: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.1996.14.10.2756>
12. Cortes J, Hudgens S, Twelves C, Perez EA, Awada A, Yelle L, et al. Health-related quality of life in patients with locally advanced or metastatic breast cancer treated with eribulin mesylate or capecitabine in an open-label randomized phase 3 trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;154(3):509–20.
13. EuroQol Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* [internet]. 1990;16(3):199–208. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10109801>
14. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important difl. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2007;5(1):70. ferences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2007;5(1):70.

15. 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* [internet]. 2009 [citeret 13. december 2017];45(2):228–47. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19097774>



## 10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende brystkræft

<b>Formand</b>	<b>Indstillet af</b>
Hanne Melgaard Nielsen Teamledende overlæge, ph.d.	Lægevidenskabelige Selskaber
<b>Medlemmer</b>	<b>Udpeget af</b>
Tamás Lőrincz Overlæge, ph.d.	Region Nordjylland
<i>Udpegning er i gang</i>	Region Midtjylland
Jeanette Dupont Jensen Afdelingslæge, ph.d.	Region Syddanmark
<i>Kan ikke udpege</i>	Region Sjælland
<i>Ny udpegning er i gang</i>	Region Hovedstaden
Iben Kümler Afdelingslæge, ph.d.	Danish Breast Cancer Cooperative Group
Eva Balslev Overlæge	Danish Breast Cancer Cooperative Group, Patologiudvalget
Henrik Horwitz Afdelingslæge, ph.d.	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Susanne Geneser Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Marianne Johansson Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 <a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>
Sekretariatets arbejdsgruppe: Nicoline Kerzel Duel (projekt- og metodeansvarlig) Signe Goul Svendsen (projektdeltager) Hjalte Holm Andersen (projektdeltager) Charlotte Wulff Johansen (fagudvalgs koordinator) Tenna Bekker (teamleder)

## 11 Bilag 1: Søgestreng

Søgestrategi, PubMed <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

#	Søgetermer	Kommentar
1	breast neoplasms[mh]	Søgeord for indikation. De søges som MeSH-termer og som fritekst i titel og abstract.
2	breast[tiab] OR breasts[tiab] OR mammary[tiab]	
3	cancer[tiab] OR carcinoma[tiab] OR carcinomas[tiab] OR tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour[tiab] OR tumours[tiab] OR neoplasm[tiab] OR neoplasms[tiab]	
4	#2 AND #3	
5	<b>#1 OR #4</b>	
6	ribociclib[nm]	Søgeord for ansøgers lægemiddel og komparator. De søges som Supplementary Concept/Substance og som fritekst i titel og abstract.
7	ribociclib[tiab] OR ksqali*[tiab] OR LEE011[tiab] OR LEE-011[tiab]	
8	palbociclib[nm]	
9	palbociclib[tiab] OR ibrance*[tiab] OR PD0332991[tiab] OR PD-0332991[tiab]	
10	<b>#6 OR #7 OR #8 OR #9</b>	
11	<b>#5 AND #10</b>	<b>Indikation og lægemidler kombineres</b>
12	"Animals"[mh] NOT "Humans"[mh]	Eksklusion af (indekserede) dyreforsøg.
13	<b>#11 NOT #12</b>	
14	("Randomized Controlled Trial"[pt] OR "Controlled Clinical Trial"[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR "Clinical Trials as Topic"[mh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti])	Afgrensning til randomiserede, kontrollerede forsøg. <b>Linje 15 = endeligt resultat, hvis I ikke ønsker afgrænsning på publikationstyper.</b>
15	<b>#13 AND #14</b>	
16	Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Letter[pt] OR News[pt] OR Review[pt] OR Systematic Review[pt]	Afgrensning: eksklusion af (indekserede) bestemte publikationstyper (valgfrit). <b>Linje 17 = endeligt resultat</b>
17	<b>#15 NOT #16</b>	

### Feltkoder:

**mh** = MeSH Term

**nm** = Supplementary Concept/Substance

**tiab** = title/abstract, inkl. forfatterkeywords

**pt** = publication type

Søgestrategi, Central <https://www.cochranelibrary.com/>

#	Søgetermer	
1	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees	Søgeord for indikationen. Der søges på fritext i titel og abstract, samt på indekserede termer fra både Medline og Embase.
2	((breast* OR mamma OR mammary) near/3 (cancer* or neoplasm* or tumor* or tumour* or carcinoma*)):ti,ab,kw	
3	<b>#1 OR #2</b>	
4	(ribociclib OR kisqali* OR LEE011 OR LEE-011):ti,ab,kw	Søgeord for ansøgers lægemiddel samt komparator. Der søges på fritext i titel og abstract, samt på indekseret term fra Embase.
5	(palbociclib OR ibrance* OR PD0332991 OR PD-0332991):ti,ab,kw	
6	<b>#4 OR #5</b>	
7	<b>#3 AND #6</b>	<b>Indikation og lægemidler kombineres</b>
8	"conference abstract":pt	Afgrensning (eksklusion) på publikationstype samt (en del) af de resultater, der kommer fra clinicaltrials.gov. <b>Linje 11 = endeligt resultat</b>
9	NCT*:au	
10	"clinicaltrials gov":so	
11	<b>#8 OR #9 OR #10</b>	
12	<b>#7 NOT #11</b>	

**Feltkoder:**

**ti:** title

**ab:** abstract

**kw:** keywords, her kontrollerede/indekserede termer fra databaserne Medline og/eller Embase.

**pt =** publication type

## 12 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	xx.03.2019	Godkendt af Medicinrådet.