

Medicinrådets vurdering af ribociclib i kombination med en aromatasehæmmer til adjuverende behandling af tidlig ER+/HER2-negativ brystkræft

Patienter med høj risiko for recidiv

Vurdi



Dokumentoplysninger

Godkendt 3. september 2025

Ikrafttrædelsesdato 3. september 2025

Dokumentnummer 218901

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Ribociclib (Kisqali)

Indikation Ribociclib i kombination med en aromatasehæmmer er indiceret til adjuverende behandling af patienter med hormonreceptor (HR)-positiv, human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (HER2)-negativ tidlig brystkræft med høj risiko for recidiv.

Hos præ- eller perimenopausale kvinder samt hos mænd skal aromatasehæmmeren kombineres med en luteiniserende hormonfrigivende hormon (LHRH)-agonist.

Lægemiddelfirma Novartis Healthcare A/S

ATC-kode L01EF02

Sagsbehandling

Proces 18-ugers proces

Anmodning modtaget fra ansøger 26. september 2024

Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden 24. april 2025

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 25. juli 2025

Rådets anbefaling 3. september 2025

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 18 uger (90 arbejdsdage)

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende brystkræft



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet ribociclib i kombination med en aromatasehæmmer til adjuverende behandling af tidlig østrogenreceptor-positiv (ER+)/human epidermal vækstfaktorreceptor 2-negativ (HER2-neg) brystkræft hos patienter, som har høj risiko for tilbagefald.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser, og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Novartis Healthcare A/S.

Tidlig ER+/HER2-neg brystkræft

Hvert år får cirka 3.400 personer i Danmark konstateret ER+/HER2-negativ brystkræft. Næsten 90 % har sygdommen i et tidligt stadie, hvor der er gode muligheder for helbredelse [1]. Alligevel risikerer 20-40 % at få tilbagefald, enten lokalt eller som spredning mange år efter diagnosen[2–5].

Ifølge danske registerdata er ■■■ % af patienter, der opfylder kriterierne for at få adjuverende ribociclib, stadig i live efter 5 år, og ■■■ % efter 7 år. Medicinrådet vurderer, at cirka 700 patienter om året i Danmark kan tilbydes adjuverende ribociclib, når man medregner, at cirka 25 % vælger den fra efter en fælles beslutning med deres læge.

Ribociclib i kombination med en aromatasehæmmer (AI)

Ribociclib blokerer enzymerne *cyclin-dependent kinase* (CDK) 4 og 6, hvilket hæmmer kræftcellers deling.

Som adjuverende behandling er ribociclib godkendt i dosering på 400 mg dagligt (200 mg tabletter, to tabletter én gang dagligt) i 21 dage efterfulgt af 7 dages pause, i kombination med en aromatasehæmmer (AI) som endokrin behandling (ET). Hos præ- eller perimenopausale kvinder, samt hos mænd, skal AI kombineres med en luteiniserende hormonfrigivende hormon (LHRH)-agonist. Behandlingen gives indtil sygdomsrecidiv eller uacceptabel toksicitet, dog maksimum i 3 år.

Indikationen dækker patienter med høj risiko for recidiv, dvs. anatomisk stadie II/III, hvor:

- Alle lymfeknudepositive patienter inkluderes
- Lymfeknudenegative patienter inkluderes, hvis tumor ≥ 5 cm, eller tumor 2-5 cm med histologisk grad 2 (samt højrisiko efter gentest eller Ki67 ≥ 20 %), eller grad 3

Nuværende behandling i Danmark

Stort set alle patienter (> 90 %) med tidlig brystkræft (ingen tegn på fjernmetastaser på diagnosetidspunktet) tilbydes operation - ofte suppleret med kemoterapi, endokrin behandling og stråleterapi [6,7].



Ved høj risiko (som defineret af Dansk Bryst Cancer Gruppe (DBCG) [7]) anbefales ET efter operation og evt. kemoterapi, hvor valget mellem en aromatasehæmmer eller tamoxifen afhænger af menopausal status, alder, lymfeknudestatus og komorbiditet [7,8].

På baggrund af Medicinrådets anbefaling af abemaciclib, baseret på monarchE-studiet, har en særlig gruppe højrisikopatienter kunnet få abemaciclib i tillæg til den endokrine behandling (abemaciclib + ET) siden februar 2025 [9]. Det gælder patienter med patologisk N2-3 sygdom (pN2-3), eller pN1-sygdom og $\geq$ grad 3 eller tumor $\geq$ 5 cm (fremadrettet kaldt **monarchE-patienter**). Ribociclib i kombination med aromatasehæmmer er indiceret til en bredere gruppe af højrisiko patienter, da højrisiko lymfeknudenegative patienter (tumor $\geq$ 5 cm, eller tumor 2-5 cm og histologisk grad 2 (og høj-risiko ifølge gentest eller Ki67 $\geq$ 20 %), eller grad 3) samt patienter med pN1-sygdom og $<$ grad 3 tumor eller tumor $<$ 5 cm, kan modtage behandling med ribociclib + AI (fremadrettet kaldt **non-monarchE-patienter**). Disse får aktuelt endokrin behandling alene, se

Figur 1.

Af de 700 kandidater til ribociclib vurderes ca. 300 at være kandidater til abemaciclib (monarchE-patienter), mens de øvrige 400, der kan få ribociclib (non-monarchE-patienter), i dag alene får endokrin behandling.

Effekt og sikkerhed

Medicinrådets vurdering af ribociclib i kombination med aromatasehæmmer (ribociclib + AI) er baseret på NATALEE-studiet, som er et ublindet, randomiseret, fase III-studie, der undersøger effekt og sikkerhed af adjuverende ribociclib + AI sammenlignet med AI alene. Behandlingen er vurderet i to patientpopulationer på baggrund af nuværende behandling i Danmark: monarchE-patienter og non-monarchE-patienter (se definition under 'Nuværende behandling i Danmark').



MonarchE-patienter (PICO 1) – klinisk effekt

Effekten af ribociclib + AI sammenlignes indirekte med abemaciclib + ET via en uforankret, matchet, justeret indirekte sammenligning (MAIC) af subgruppedata fra NATALEE (monarchE-patienter) og data fra tilsvarende population fra monarchE (kohorte 1 (91 % af studiets ITT-population)). MonarchE er et ublindat, randomiseret, multicenterbaseret, fase III-studie, som undersøger effekt og sikkerhed af adjuverende abemaciclib + ET sammenlignet med ET alene.

Data fra NATALEE stammer fra 4-års data-cut-off (29. april 2024) med en median opfølgningstid på 49,6 mdr. (44,2 mdr. for IDFS) [10–13], mens data fra monarchE stammer fra data-cut-off 3. juli 2023 efter median opfølgningstid på 54 (IQR 49; 59) måneder i ITT-populationen [14].

Efter vægtning ifm. MAIC-analysen vurderes studiepopulationerne overordnet at være sammenlignelige. De forskelle, der er mellem studiepopulationerne og danske patienter, gælder for begge studier, se nedenfor.

Resultatet fra MAIC-analysen indikerer, at der ikke er statistisk signifikant forskel mellem ribociclib + AI og abemaciclib + ET, hvad angår invasiv sygdomsfri overlevelse (IDFS), fjernrecidiv overlevelse (DRFS) eller samlet overlevelse (OS), se Tabel A. En naiv sammenligning af de observerede rater, samt HR fra de to studier, viser tilsvarende resultater, se Tabel 5, Tabel 6 og Tabel 7. De to behandlinger betragtes derfor som klinisk ligeværdige, hvad angår effekt til monarchE-patienter.

Tabel A. Oversigt over resultater fra den uforankrede MAIC-analyse på monarchE-patienter

	Uvægtet Rib + AI vs. abe + ET HR (95 % CI)	Vægtet Rib + AI vs. abe + ET HR (95 % CI)
IDFS	■	■
DRFS	■	■
OS	■	■

IDFS = invasiv sygdomsfri overlevelse; DRFS = fjernrecidivfri overlevelse; OS = samlet overlevelse

Non-monarchE-patienter (PICO 2) – klinisk effekt

Her sammenlignes ribociclib + AI direkte med AI alene med data fra samme data-cut i NATALEE som ved PICO 1.

Ribociclib + AI forbedrer den sygdomsfrie overlevelse sammenlignet med AI alene (HR = ■ og absolut forskel i 4-års IDFS-rate på ■ %-point), og færre patienter udvikler fjernrecidiv i ribociclib + AI-armen (HR: ■ og absolut forskel i 4-års DRFS-rate på ■ %-point). Med de tilgængelige 4-års IDFS-rater skal ■ patienter i non-monarchE-patientpopulationen fra NATALEE behandles med ribociclib + AI i ca. 27 mdr. i stedet for AI alene for at undgå et tilbagefald indenfor de første 4 år (*numbers needed to treat* (NNT) = ■) sammenlignet med ■ patienter i monarchE-patientpopulationen (NNT = ■, ribociclib + AI vs. AI). Overlevedesdata er stadigvæk umodne pga. få



hændelser i begge arme (■ % i ribociclib + AI-armen vs. ■ % i AI-armen, HR: ■) og en absolut forskel i 4-års OS-rate på ■ %-point).

Medicinrådet bemærker, at den absolutte forskel i 4-års IDFS-rate hos lymfeknudenegative patienter, som omfatter 285 ud af ■ patienter i ribociclibarmen i non-monarchE-gruppen, er større end hos den fulde gruppe af non-monarchE-patienter (HR: 0,67 (95 % CI: 0,40; 1,12) og absolut forskel i 4-års DRFS-rate på 5,1 %-point; NNT = 20).

Sikkerhed og helbredsrelateret livskvalitet

Ribociclib og abemaciclib er forbundet med forskellige bivirkningsprofiler, og begge behandlinger giver flere bivirkninger end ET alene. Ribociclib ses især at give neutropeni, forhøjede levertal og sjældent QTc-forlængelser. Abemaciclib giver primært diarré, knoglemarvspåvirkning og sjældent VTE/pneumonitis. Fra et klinisk perspektiv vurderes ribociclib at have en mere tolerabel bivirkningsprofil end abemaciclib, men behandlingsvarigheden er længere.

Behandling med ribociclib + AI var under studieperioden hverken forbundet med forbedring eller forværring i patienternes helbredsrelaterede livskvalitet (HRQoL) sammenlignet med AI alene. Da ansøger ikke har indsendt HRQoL-data for abemaciclib + ET, er disse ikke blevet inddraget i vurderingen. Medicinrådets vurdering af HRQoL-data fra monarchE-studiet for adjuverende abemaciclib + ET [9] er på linje med den nuværende vurdering af ribociclib + AI.

Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Medicinrådet vurderer, at den indirekte sammenligning mellem ribociclib + AI og abemaciclib + ET til monarchE-patienter (PICO 1) ikke er forbundet med væsentlig usikkerhed, og at de to behandlinger kan betragtes som ligeværdige behandlingsalternativer. De usikkerheder, der er forbundet med datagrundlaget til monarchE-patienter, gælder begge behandlinger og omhandler primært:

- **Overførbare til dansk klinisk praksis** - der er usikkerhed forbundet med udvælgelse af monarchE-patienter, da dansk klinisk praksis for nylig er blevet ændret, så aksilrømning ikke længere anbefales hos udvalgte patienter. Dette gør det vanskeligt at stadieinddele patienterne præcist og identificere monarchE-patienter med pN2-3-sygdom. Ca. 1/3 del af monarchE-patienterne har pN2-3-sygdom.
- **Datamodenhed** - effektdata fra begge studier er stadig umodne, og der foreligger ikke dokumentation for, at den observerede reduktion i risikoen for invasiv tilbagefald vil øge patienternes overlevelse. Det vil formentlig tage flere år, før effekten på overlevelse kan bestemmes.

Den væsentligste usikkerhed i vurderingen til non-monarchE-patienter (PICO 2) vedrører datamodenhed. Der er sket få hændelser, og selvom der er en statistisk forskel i den relative risikoreduktion for sygdomstilbagefald (IDFS og DRFS), er den absolutte forskel for lille til, at adjuverende ribociclib + AI, ud fra nuværende data, kan anses som klinisk relevant for non-monarchE-patienter. Kurverne viser, at resultaterne først begynder at adskille sig efter ■, og der foreligger data op til ca. 5 år, hvilket er kort tid i



forhold til patienternes risiko for tilbagefald. Med data efter længere opfølgningstid fra NATALEE vil det være muligt at vurdere, om forskellen mellem armene bliver klinisk relevant.

Endelig er der ved begge PICOer en risiko for, at flere patienter vil stoppe på grund af bivirkninger, da danske patienter ofte er ældre (+ ca. 10 år) med mindre tolerance for bivirkninger til følge.

Omkostningseffektivitet

For monarchE-patienter i PICO 1 vurderes ribociclib + AI og abemaciclib + ET som klinisk ligeværdige. Derfor er den sundhedsøkonomiske analyse for monarchE-patienter (PICO 1) en omkostningsminimeringsanalyse, hvori de inkrementelle omkostninger mellem adjuverende ribociclib + AI og adjuverende abemaciclib + ET estimeres.

For non-monarchE-patienter i PICO 2 vurderer Medicinrådet, at effekten med den nuværende dokumentation er for begrænset til, at behandling med adjuverende ribociclib + AI kan betragtes som klinisk relevant for non-monarchE-patienter, og der udføres derfor ikke en sundhedsøkonomisk analyse for denne patientpopulation.

For PICO 1 baseres omkostningsminimeringsanalysen primært på *time to discontinuation* (TTD)-data fra NATALEE [10] og data for behandlingsophør i monarchE publiceret i Rugo et al. [15], som anvendes til at estimere andelen, der skal tilskrives omkostninger på et givent tidspunkt henover behandlingsforløbene.

Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse viser, at de inkrementelle omkostninger mellem adjuverende ribociclib + AI og adjuverende abemaciclib + ET er ca. [REDACTED] DKK. Resultaterne er præsenteret i Tabel B. Hvis analysen udføres med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger ca. -1.000 DKK.

Samlet set vurderer Medicinrådet ikke, at der er væsentlig usikkerhed forbundet med estimatet for de inkrementelle omkostninger.

Tabel B. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	Ribociclib + AI	Abemaciclib + ET	Forskel
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Budgetkonsekvenser

Budgetkonsekvenserne er baseret på de monarchE-patienter, der kan identificeres i klinisk praksis svarende til ca. 190 patienter om året. Medicinrådet estimerer, at anvendelse af ribociclib + AI til disse patienter vil resultere i en besparelse på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 0,3 mio. DKK i år 5.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	13
1.1	Om vurderingen	13
1.2	Tidlig ER+/HER2-neg brystkræft.....	13
1.3	Ribociclib i kombination med en aromatasehæmmer.....	14
1.4	Nuværende behandling	15
2.	Effekt og sikkerhed	18
2.1	Litteratursøgning	18
2.2	Kliniske studier	20
2.2.1	NATALEE.....	21
2.2.2	MonarchE.....	22
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	24
2.3.1	Population.....	25
2.3.2	Intervention	31
2.3.3	Komparator	31
2.3.4	Effektmål.....	32
2.4	Sammenligning af effekt	33
2.4.1	Ribociclib + AI sammenlignet med abemaciclib + ET hos monarchE- patienter	33
2.4.1.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	33
2.4.1.2	Invasiv sygdomsfri overlevelse (<i>invasive disease-free survival</i> (IDFS))	34
2.4.1.3	Fjernrecidivfri overlevelse (<i>distant relapse-free survival</i> (DRFS)).....	36
2.4.1.4	Samlet overlevelse (<i>Overall Survival</i> (OS)).....	39
2.4.2	Ribociclib + AI sammenlignet med AI hos non-monarchE-patienter	41
2.4.2.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	41
2.4.2.2	IDFS.....	41
2.4.2.3	DRFS.....	43
2.4.2.4	OS.....	44
2.5	Sammenligning af sikkerhed	45
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	49
3.	Opgørelse af hebrede relateret livskvalitet.....	50
3.1	Inkluderede instrumenter for HRQoL	50
3.1.1	EORTCT-QLQ-C30.....	50
3.1.1.1	Instrument og studiedesign	50
3.1.1.2	Dataindsamling	50
3.1.1.3	Resultater	53
3.1.2	EQ-5D-5L	55
3.1.2.1	Instrument og studiedesign	55
3.1.2.2	Dataindsamling	55
3.1.2.3	Resultater	55



3.1.3	Medicinrådets vurdering af instrumenter for helbredsrelateret livskvalitet.....	57
3.2	Nytteværdier.....	57
4.	Sundhedsøkonomisk analyse	58
4.1	Analyseperspektiv	58
4.2	Model.....	59
4.3	Omkostninger	60
4.3.1	Lægemiddelomkostninger	60
4.3.2	Administrationsomkostninger	61
4.3.3	Monitoreringsomkostninger	61
4.3.4	Omkostninger til håndtering af uønskede hændelser	62
4.3.5	Efterfølgende behandlinger	63
4.3.6	Patientomkostninger	63
4.4	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	63
4.5	Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse.....	64
4.6	Resultater.....	64
4.6.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse.....	64
4.6.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	65
5.	Budgetkonsekvenser.....	66
5.1	Estimat af patientantal og markedsandel	66
5.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen.....	66
6.	Referencer.....	68
7.	Sammensætning af fagudvalg	72
8.	Versionslog.....	73
9.	Bilag 1	74
9.1	NATALEE studiedesign	74
9.2	MonarchE studiedesign	74
9.3	Baselinekarakteristika fra NATALEE – ITT	75
9.4	Effektdata fra NATALEE – ITT-population	77
10.	Bilag 2	80
10.1	Sammenligning af inklusionskriterier i NATALEE og monarchE	80
11.	Bilag 3	81
11.1	Baselinekarakteristika for en NATALEE-lignende patientpopulation fra DBCG registerdata.....	82
11.2	Effektdata fra den NATALEE-lignende patientpopulation fra DBCG registerdata.....	83
12.	Bilag 4	86



12.1	Oversigt over monarchE og non-monarchE-patienter i dansk klinisk praksis.....	86
13.	Bilag 5	87
13.1	Baselinekarakteristika anvendt i MAIC-analysen.....	87
13.2	MAIC-analyse; resultater for IDFS i primær analyse og følsomhedsanalyser [39].....	88
13.3	MAIC-analyse; resultater for DRFS i primær analyse og følsomhedsanalyser [39].....	89
14.	Bilag 6	91
14.1	Subpopulationsdata fra NATALEE	91
15.	Bilag 7	92
15.1	Beskrivelse af EORTC-QLQ-C30 og EQ-5D-5L	92



Om Medicinrådets anbefalinger

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

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

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

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

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

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

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

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 72.



Begreber og forkortelser

AI:	Aromatasehæmmer (<i>Aromatase inhibitor</i>)
AIP:	Apotekets indkøbspris
BSA:	<i>Body surface area</i> (kropsoverfladeareal)
CDK:	<i>Cyclin-dependent kinase</i>
CRCAE:	<i>Common Terminology Criteria Adverse Events</i>
DBCG:	Dansk Bryst Cancer Gruppe
DFS:	Sygdomsfri overlevelse (<i>Disease-Free Survival</i>)
DRFS:	<i>Distant Relapse-Free Survival</i>
DMCG:	Danske Multidisciplinære Cancer Grupper
ECOG:	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
EQ-5D:	<i>European Quality of Life 5-Dimensions</i>
ER:	Østrogen receptor (<i>Estrogen receptor</i>)
ET:	Endokrin behandling (<i>Endocrine Therapy</i>)
FACT-B:	<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Breast</i>
FACT-ES:	<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Endocrine Subscale</i>
GnRH:	<i>Gonadotropin-releasing hormone</i>
HER2:	Human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i>)
HR:	<i>Hazard ratio</i>
IDFS:	Invasiv sygdomsfri overlevelse (<i>Invasive Disease-Free Survival</i>)
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
LHRH:	Luteiniserende hormonfrigivende hormon
MAIC:	Matchet justeret indirekte sammenligning



NMR:	<i>Non-metastatic recurrence</i> (Ikke-metastatisk tilbagefald)
NNT:	<i>Numbers needed to treat</i>
OS:	Samlet overlevelse (<i>Overall Survival</i>)
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
QALY:	Kvalitetsjusteret leveår
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RDI:	Relativ dosis identitet
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
SEER:	<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results Program</i>
SN:	Sentinel nodes



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet ribociclib til adjuverende behandling af tidlig ER+/HER2-neg brystkræft hos patienter, som har høj risiko for tilbagefald.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostninger og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Novartis Healthcare A/S.

Novartis Healthcare A/S fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 27. november 2024.

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

1.2 Tidlig ER+/HER2-neg brystkræft

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

Langt størstedelen (ca. 90 %) af patienterne har brystkræft i et tidligt stadie på diagnosetidspunktet, hvilket betyder, at sygdommen ikke har spredt sig udenfor bryst og/eller regionale lymfeknuder og anses for at være en helbredelig sygdom [1]. Omkring 20-40 % af patienterne med tidlig brystkræft risikerer at få tilbagefald (lokalt eller fjernrecidiv), og risikoen for tilbagefald kan strække over flere år efter den oprindelige diagnose [2–5]. Risikoen for tilbagefald afhænger af sygdomsstadie, dvs. tumorstørrelse, lymfeknudeinvolvering (TNM-stadieinddeling) og histologisk tumorgrad. Jo større sygdomsstadie, jo højere risiko for tilbagefald [4]. Tabel 1 viser, at højere N-stadium er lig større risiko for recidiv, men at andre faktorer også er af betydning for risikoen for recidiv, herunder tumorstørrelse. Således har lymfeknudenegative patienter med tumorstørrelse på 2-5 cm (T2N0) en sammenlignelig risiko for tilbagefald med patienter med tumor < 2 cm og 1-3 positive lymfeknuder (T1N1). Dette understøttes også af danske registerdata fra DBCG som viser, at blandt patienter med tidlig ER+/HER2-negativ brystkræft, der opfylder inklusionskriterierne i NATALEE-studiet og dermed er kandidater til adjuverende ribociclib, oplever ■■■ % af patienterne tilbagefald eller død (invasiv sygdomsfri overlevelse (*invasive disease-free survival* (IDFS) hændelse)) efter median opfølgningstid på 7 år og 2 måneder. 7-års OS-rate ligger på ■■■ %. Den hyppigste hændelse af tilbagefald er ■■■ (ca. ■ % af alle hændelser) efterfulgt af ■■■ (ca. ■ % af alle hændelser).



Opgørelsen viser også,

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED], se Bilag 3, afsnit 11.2 [16].

Tabel 1. Recidivrate på baggrund af tumorstadie og lymfeknudestatus

Recidivrate (%)	Tumorstadie og lymfeknudestatus (TNM)					
	T1N0	T1N1	T1N2+	T2N0	T2N1	T2N2+
År 5	4	7	17	9	14	25
År 10	8	14	30	16	24	41
År 15	13	20	39	23	31	49
År 20	18	27	46	29	37	57

Tilpasset fra Pan et al. på baggrund af data fra 74.194 kvinder med T1/T2 N0-9 ER+ brystkræft [4].

Baseret på dataudtræk fra DBCG diagnosticeres ca. 1.000 patienter pr. år med tidlig ER+/HER2-neg brystkræft, der er potentielle kandidater til behandling med adjuverende ribociclib i kombination med AI (ribociclib + AI), da de opfylder inklusionskriterierne i NATALEE-studiet. Omkring 30 % af patienterne modtager ikke endokrin behandling og nogle patienter vil yderligere fravælge behandlingen som følge af fælles beslutningstagning. Derudover vil langt de fleste præmenopausale kvinder, der er kandidater til adjuverende behandling med en CDK4/6-hæmmer, tilbydes behandling med AI (i kombination med ovariel suppression) fremfor tamoxifen (abemaciclib kan gives enten i kombination med AI eller tamoxifen mens ribociclib kan kun gives i kombination med AI). Sammenlagt forventes det, at ca. 700 patienter om året vil kunne blive behandlet med adjuverende ribociclib + AI.

1.3 Ribociclib i kombination med en aromatasehæmmer

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

Ribociclib som adjuverende behandling er EMA-godkendt ved en dosis på 400 mg én gang dagligt (200 mg tabletter, to tabletter én gang dagligt) i 21 dage efterfulgt af 7 dages pause. Behandlingen gives indtil sygdomsrecidiv eller uacceptabel toksicitet, dog maksimum i 3 år. Adjuverende ribociclib gives i kombination med adjuverende endokrin behandling (ET) i form af AI. Hos præ- eller perimenopausale kvinder, samt hos mænd skal AI kombineres med en LHRH-agonist.

Adjuverende ribociclib i kombination med AI er godkendt til patienter med høj risiko for recidiv. Jf. studiets inklusionskriterier dækker dette over patienter med anatomisk stadie II- eller III-sygdom uanset lymfeknudeinvolvering, dvs.:

- Alle lymfeknudepositive patienter
- Lymfeknudenegative patienter, som havde enten:



- tumor ≥ 5 cm eller
- tumor 2-5 cm og histologisk grad 2 (og høj-risiko ifølge gentest eller Ki67 ≥ 20 %) eller grad 3

Behandlingen blev godkendt af Det Europæiske Lægemiddelagentur (*European Medicines Agency* (EMA)) den 27. november 2024 med følgende indikation:

Ribociclib i kombination med en aromatasehæmmer er indiceret til adjuverende behandling af patienter med hormonreceptor (HR)-positiv, human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (HER2)-negativ tidlig brystkræft med høj risiko for recidiv.

Hos præ- eller perimenopausale kvinder samt hos mænd skal aromatasehæmmeren kombineres med en luteiniserende hormonfrigivende hormon (LHRH)-agonist.

Udover adjuverende behandling er ribociclib godkendt som 1. linjebehandling (i kombination med aromatasehæmmer, anbefalet af Medicinrådet i april 2018 [17]) og 2. linjebehandling (i kombination med fulvestrant, anbefalet af Medicinrådet i september 2019 [18]) til patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2-brystkræft.

1.4 Nuværende behandling

Patienter med tidlig ER+/HER2-neg brystkræft (ingen tegn til fjernmetastaser på diagnositidspunktet) modtager behandling med henblik på helbredelse. Stort set alle patienter med tidlig brystkræft (> 90 %) gennemgår kirurgisk behandling samt evt. neoadjuverende eller adjuverende kemoterapi, endokrin behandling og stråleterapi [6,7]. Behandlingen tilrettelægges på baggrund af patienternes tumorkarakteristika, alder, menopausestatus, lymfeknudeinvolvering, komorbiditet og operationstype.

Ved lokalt fremskreden brystkræft vælges ofte neoadjuverende behandling med kemoterapi for at opnå mulighed for radikal operation i bryst og lymfeknuder. Patienter med lavere stadier opereres først og modtager derefter adjuverende behandling med kemoterapi (6-8 serier) [7]. Omkring 5 % af patienter med ER+/HER2-neg brystkræft, der er kandidater til adjuverende behandling, modtager ingen form for kemoterapi/endokrin efterbehandling.

Patienter med tidlig høj-risiko ER+/HER2-neg brystkræft anbefales adjuverende endokrin behandling, som gives post-operativt og efter behandling med eventuel kemoterapi. Det gælder for patienter med ER-positiv (≥ 10 %) tumor og/eller 1-9 % ER-positiv tumor med luminal A/B subtype (for eksempel ved PAM50) [7]. Den endokrine behandling tilrettelægges ud fra menopausal-status, alder, lymfeknudestatus, tumorstørrelse og eventuel komorbiditet. Der vælges enten en AI eller tamoxifen evt. suppleret med ovariel suppression. Der refereres til danske kliniske retningslinjer for yderligere information [7,8].

I februar 2025 blev adjuverende abemaciclib i kombination med ET anbefalet af Medicinrådet til patienter med lymfeknudepositiv ER+/HER2-neg brystkræft og høj risiko for tilbagefald [9]. Anbefalingen gælder for patienter, der opfylder inklusionskriterierne i monarchE-studiet:



- pN2-3-sygdom (≥ 4 positive lymfeknuder i armhulen (aksillære))
- N1-sygdom (1-3 positive lymfeknuder i armhulen) med enten malignitets grad 3-tumor eller tumor ≥ 5 cm.

Denne patientpopulation vil fremadrettet blive kaldt **monarchE-patienter**, se

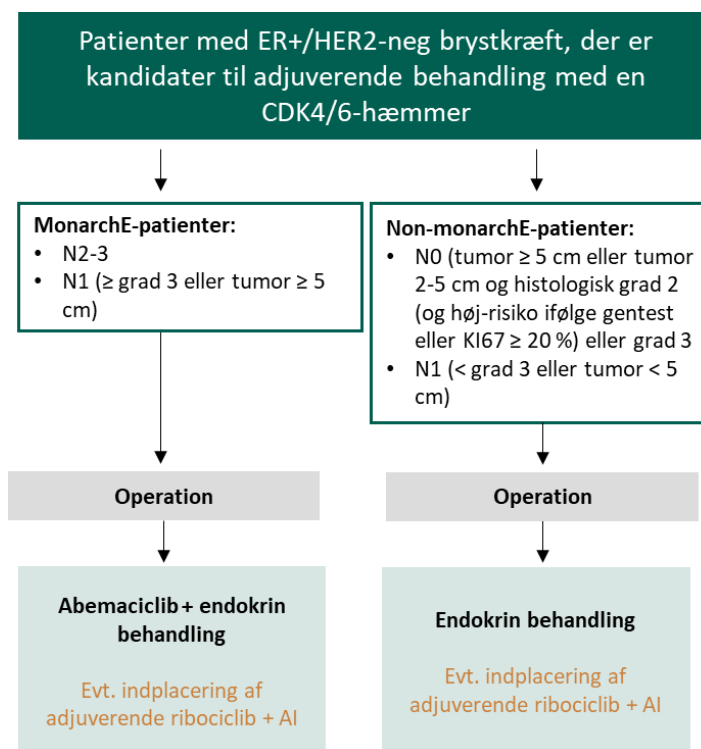
Figur 1. Selvom abemaciclib kan gives både i kombination med AI eller tamoxifen (præmenopausale kvinder) modtager hovedparten af de danske præmenopausale kvinder i monarchE-populationen behandling med abemaciclib i kombination med AI og ovariel suppression (goserelin) pga. risikoen for tromboembolier ved behandling med tamoxifen.

Ribociclib i kombination med AI er indiceret til en bredere gruppe af høj-risiko patienter end abemaciclib, da høj-risiko lymfeknudenegative patienter (tumor ≥ 5 cm eller tumor 2-5 cm og histologisk grad 2 (og høj-risiko ifølge gentest eller Ki67 ≥ 20 %) eller grad 3) samt patienter med pN1-sygdom og $<$ grad 3 tumor eller tumor < 5 cm, ifølge EMA-indikationen for ribociclib, kan modtage behandling med ribociclib + AI. Til disse patienter er nuværende dansk standardbehandling endokrin behandling alene. Denne patientpopulation vil fremadrettet blive kaldt **non-monarchE-patienter**, se



Figur 1.

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



Figur 1. Behandlingsalgoritme for patienter med tidlig højrisiko ER+/HER2-neg brystkræft, der er kandidater til adjuverende behandling med en CDK4/6-hæmmer. Behandling med (neo)adjuverende kemoterapi eller strålebehandling er undladt fra figuren.

Ud af de ca. 700 patienter, der forventes, vil være kandidater til adjuverende ribociclib (se afsnit 1.2), estimerer Medicinrådet, at ca. 300 af patienter i dag er kandidater til behandling med adjuverende abemaciclib i Danmark (monarchE-patienter). Antallet er estimeret pba. ansøger estimat af, at omkring 40 % af patienterne i DBCG-registeret beskrevet i Bilag 3, opfylder monarchE inklusionskriterierne. De øvrige ca. 400 patienter, der er kandidater til adjuverende ribociclib (non-monarchE-patienter), vil modtage endokrin behandling.



Udvælgelse af monarchE-patienter

For nyligt blev dansk klinisk praksis ændret således, at det hos udvalgte patienter ikke længere anbefales at udføre aksilrømning ifm. den primære kirurgiske behandling. Dette omfatter patienter med billeddiagnostisk raske lymfeknuder og efterfølgende 1-2 syge sentinel nodes (SN) lymfeknuder. Når aksilrømning udelades, kan disse patienter ikke med sikkerhed stadieinddeles, og det vides ikke, hvor mange positive lymfeknuder i armhulen patienten reelt har. Dette vanskeliggør identifikation af monarchE-patienter med pN2-3-sygdom (≥ 4 positive lymfeknuder i armhulen), der siden februar 2025 har kunnet modtage adjuverende abemaciclib. Kendskab til det samlede antal positive lymfeknuder i armhulen er ikke nødvendigt for at finde kandidater til adjuverende ribociclib, da behandlingen er indiceret til en bredere population end adjuverende abemaciclib som både inkluderer patienter med N1-, N2- og N3-sygdom samt høj-risiko N0-sygdom (tumor ≥ 5 cm eller tumor 2-5 cm og histologisk grad 2 (og høj-risiko ifølge gentest eller Ki67 ≥ 20 %) eller grad 3). Dvs., patienter med blot 1 positiv SN eller høj-risiko N0-sygdom jf. NATALEE-studiet, vil være kandidater til adjuverende ribociclib.

SENO MAC-studiet undersøger effekten af aksilrømning hos patienter med klinisk lymfeknudenegativ T1-T3 brystkræft med 1 eller 2 positive SN [19]. En post-hoc analyse fra studiet på patienter med ER+/HER-neg og T1-T2 brystkræft har vist, at 10 % af patienter med 1 positiv SN og 34 % af patienter med 2 positive SN har 4 eller flere lymfeknudemetastaser (pN2-N3) og dermed opfylder inklusionskriterierne i monarchE [20,21]. I DK opereres årligt 1.400 patienter for lymfeknudepositiv sygdom hvor ca. 1.050 er ER+/HER-2-neg. Ca. 10 % af patienterne har klinisk lymfeknudepositiv sygdom og bliver indtil videre altid aksilrømmet (105 patienter) og her har en stor andel $\geq$ N2-sygdom og vil være kandidater til adjuverende abemaciclib. De øvrige ca. 90 % af patienterne (950 patienter) får foretaget SN-operation (med påvist aksil metastase) men får ikke foretaget efterfølgende aksilrømning og her er det usikkert, hvem der vil opfylde monarchE inklusionskriterierne.

Bilag 4 giver et overblik over hvilke monarchE- og non-monarchE patienter kan identificeres med nuværende klinisk praksis. Fordelingen i de forskellige subgrupper er udarbejdet på baggrund af de ca. 1.050 patienter med lymfeknudepositiv ER+/HER2-neg brystkræft, der opereres årligt, data fra SENOMAC-studiet [19–21] samt antagelsen om at ca. 70 % af de mulige kandidater vil modtage behandling jf. afsnit 1.2. Det estimeres herved, at ca. 190 monarchE-patienter om året kan identificeres med nuværende klinisk praksis, hvor aksilrømning undlades, og at ca. 90 monarchE-patienter om året (primært patienter med pN2-N3-sygdom) ikke bliver identificeres.

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger har baseret vurderingen på den direkte sammenligning mellem adjuverende ribociclib i kombination med AI (ribociclib + AI) og AI fra NATALEE-studiet, hvorfor ansøger ikke har udført en systematisk litteratursøgning. Det skyldes, at studiets



kontrolarm på anmodningstidspunktet afspejlede daværende dansk klinisk praksis. Dette blev vurderet acceptabelt af Medicinrådets sekretariatet, da ansøger tilkendegav, at ansøgningen vil blive suppleret med en indirekte sammenligning mellem adjuverende ribociclib og adjuverende abemaciclib. Denne indirekte sammenligning blev udført på baggrund af en systematisk litteratursøgning, hvorefter to kliniske studier blev selekteret; NATALEE-studiet og monarchE-studiet. Ansøger har oplyst, at detaljer vedr. den indirekte sammenligning forbliver fortrolige, men oplyser, at en kommende publikation er under planlægning.

Da Medicinrådet anbefalede adjuverende abemaciclib i kombination med ET (abemaciclib + ET) til høj-risiko lymfeknudepositive patienter i februar 2025, er det hensigtsmæssigt at vurdere adjuverende ribociclib + AI til følgende to patientpopulationer med hver sin komparator:

- PICO 1 - **Abemaciclib + ET** til monarchE-patienter, se definition i afsnit 1.4
- PICO 2 - **AI** til non-monarchE-patienter, se definition i afsnit 1.4

Til sammenligning af effekt og sikkerhed mellem ribociclib + AI og abemaciclib + ET til lymfeknudepositive patienter tager Medicinrådets vurdering udgangspunkt i den indirekte sammenligning, som ansøger har indsendt som supplement til ansøgningen.

Sammenligningen af effekt og sikkerhed mellem ribociclib + AI og AI alene til lymfeknudenegative patienter baserer sig på subpopulationsdata fra den direkte sammenligning i NATALEE-studiet.



2.2 Kliniske studier

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

Tabel 2. Kliniske studier inkluderet i vurderingen

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effektmål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
NATALEE [NCT03701334] Randomiseret, ublindat, fase III-studie Data-on-file (4-års data) [10] Fasching et al. [11] Fasching et al. [12] Data-on-file (HRQoL) [13]	• Patienter med tidlig ER+/HER2-neg brystkræft og høj-risiko for recidiv, defineret som anatomisk stadie II- eller III-sygdom uanset lymfeknudeinvolvering: • Alle lymfeknudepositive patienter • Lymfeknudenegative patienter, som havde enten: - tumor ≥ 5 cm eller - tumor 2-5 cm og histologisk grad 2 (og høj-risiko ifølge gentest eller Ki67 ≥ 20 %) eller grad 3	Ribociclib i kombination med AI Behandlingen gives i maksimalt 3 år	AI	Invasiv sygdomsfri overlevelse (<i>invasive disease-free survival</i> (IDFS)) <i>Distant disease-free survival</i> (DDFS) Fjernrecidivfri overlevelse (<i>Distant relapse-free survival</i> (DRFS)) Samlet overlevelse (OS) Helbredsrelateret livskvalitet (EORTC-QLQ-C30 og EQ-5D) Sikkerhed	PICO 1 – Der anvendes data for <i>Time-to-treatment discontinuation</i> (TTD)-data og sikkerhedsdata fra dette studie PICO 2 – ikke relevant (der udføres ikke en sundhedsøkonomisk analyse)
MonarchE [NCT3155997] Randomiseret, ublindat, fase III-studie Rastogi et al. [14] Rugo et al. [15]	• Patienter med tidlig ER+/HER2-neg, lymfeknudepositiv brystkræft og høj-risiko for recidiv, defineret som: ≥ 4 positive lymfeknuder i armhulen 1-3 positive lymfeknuder i armhulen med enten histologisk grad 3-tumor eller tumor ≥ 5 cm	Abemaciclib i kombination med ET Behandlingen gives i maksimalt 2 år	ET	IDFS DRFS OS Helbredsrelateret livskvalitet (FACT-B, FACT-ES, og EQ-5D) Sikkerhed	PICO 1 – Der anvendes sikkerhedsdata fra dette studiet



2.2.1 NATALEE

NATALEE er et ublindet, multicenter, randomiseret, fase III-studie, som undersøger effekt og sikkerhed af ribociclib i kombination med AI som adjuverende behandling af patienter med tidlig ER+/HER2-neg brystkræft og høj risiko for recidiv sammenlignet med AI alene. Alle randomiserede patienter var tidligere opereret og kunne have modtaget neoadjuverende eller adjuverende kemoterapi. Jf. studiets inklusionskriterier kunne patienter med anatomisk stadie II- eller III-sygdom uanset lymfeknudeinvolvering deltage, hvilket dækker over:

- Alle lymfeknudepositive patienter
- Lymfeknudenegative patienter, som havde enten:
 - tumor ≥ 5 cm eller
 - tumor 2-5 cm og histologisk grad 2 (og høj-risiko ifølge gentest eller Ki67 ≥ 20 %) eller grad 3

Afsnit 9.1 i Bilag 1 giver et overblik over studiedesignet.

I alt blev 5.101 patienter (ITT-population, ribociclib + AI: 2.549 og ET: 2.552) randomiseret 1:1 til 3 års behandling med 400 mg ribociclib én gang dagligt (200 mg tabletter, to tabletter én gang dagligt i 21 dage efterfulgt af 7 dages pause) i kombination med valgfri AI (enten letrozol (2,5 mg dagligt) eller anastrozol (1 mg dagligt)) eller valgfri AI alene. Kun patienter i *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) performance-status 0 eller 1 kunne deltage. I begge arme kunne patienter modtage AI i op til 5 år. Yderligere behandling med AI efter de 5 år var op til den enkelte behandlende læge. Patienterne kunne have modtaget (neo)adjuverende ET i op til 12 mdr. inden studiestart. Præ- og perimenopausale patienter modtog behandling med en LHRH-agonist, hvis klinisk indiceret.

Patienter blev stratificeret på baggrund af menopause-status (præmenopausale kvinder og mænd eller postmenopausale kvinder), anatomisk stadie (II eller III), tidligere (neo)adjuverende behandling med kemoterapi (ja eller nej) og region (Nordamerika, Vesteuropa, Oceanien eller resten af verden).

Studiets primære endepunkt var investigator-vurderet IDFS jf. STEEP-kriterier (*standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials* [22]), defineret som tiden fra randomisering til én af følgende hændelser:

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



Relevante sekundære endepunkter var blandt andet DDFS (defineret som tiden fra randomisering til fjernrecidiv, sekundær primært invasiv kræft eller død uanset årsag), overlevelse (OS) og sikkerhed (evalueret i alle patienter, der modtog mindst én studiedosis, ved brug af *Common Terminology Criteria Adverse Events* (CTCAE) version 4.03), samt helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) målt med *European Organization for Research and Treatment of Cancer's core quality of life questionnaire* (EORTC QLQ-C30), det brystkræftspecifikke EORTC-QLQ-BR23 værktøj og et generisk spørgeskema (*European Quality of Life 5-Dimensions* (EQ-5D)).

I vurderingen indgår der data fra 4-års data-cut-off (29. april 2024) med en median opfølgningstid på 49,6 mdr. (44,2 mdr. for IDFS) [10–13]. På det tidspunkt var alle patienter stoppet i behandling med ribociclib. 1.601 ud af 2.549 (62,8 %) af patienterne havde modtaget behandling med ribociclib i alle 3 år.

2.2.2 MonarchE

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

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

Afsnit 9.1 i Bilag 1 giver et overblik over studiedesignet.

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

Ud af de 5.637 randomiserede patienter blev 5.120 patienter (91 % af ITT, abemaciclib + ET: 2.555 og ET: 2.565) inkluderet i kohorte 1, der ligger til grund for EMA-godkendelsen. Sikkerhedspopulationen bestod af 5.591 patienter (abemaciclib + ET: 2.791 og ET: 2.800).



Patienter blev stratificeret på baggrund af tidligere behandling med kemoterapi (neoadjuverende, adjuverende eller ingen), menopause-status ved brystkræftdiagnose og region (Nord-Amerika/Europa, Asien eller andet). Overkrydsning mellem armene var ikke tilladt. Patienter blev monitoreret (bivirkninger, tegn på tilbagefald (lokoregionalt eller fjernrecidiv) og overlevelse (OS)):

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

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

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

I vurderingen indgår data fra en præspecificeret OS-analyse (data-cut-off 3. juli 2023) efter median opfølgningstid på 54 (IQR 49; 59) måneder i ITT-populationen [14].



2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 3. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Patienter med tidlig ER+/HER2-neg brystkræft og høj risiko for recidiv. Se definition af høj-risiko patienter i afsnit 1.3.	Populationen er i overensstemmelse med den forventede patientpopulation i dansk klinisk praksis. I Medicinrådets vurdering opdeles patientpopulationen i følgende subpopulationer: • MonarchE-patienter • Non-monarchE-patienter	Der udføres en omkostningsminimeringsanalyse for monarchE-patienter baseret på subpopulationsdata fra NATALEE-studiet og ITT-populationen i monarchE. Der udføres ikke en sundhedsøkonomisk analyse til non-monarchE-patienter, se afsnit 2.4.2.
Intervention	Adjuverende ribociclib (se dosering i afsnit 1.3) i kombination med AI, se afsnit 2.3.2.	Ved anbefaling vil dosering af ribociclib i dansk klinisk praksis svare til dosering i NATALEE-studiet.	For interventionen for monarchE-patienter anvendes der samme dosering for adjuverende ribociclib som i NATALEE-studiet.
Komparator	AI, se afsnit 2.3.3	Til de to subpopulationer anvendes forskellige komparatorer: • MonarchE-patienter behandles med adjuverende abemaciclib i dansk klinisk praksis • Non-monarchE-patienter behandles med endokrin behandling (tamoxifen eller AI) Se afsnit 2.3.3	For komparatoren for monarchE-patienter anvendes samme dosering for adjuverende abemaciclib som i monarchE-studiet.
Effektmål	IDFS, DDFS, OS, helbredsrelateret livskvalitet og sikkerhed	Medicinrådet vil inddrage de nævnte effekt- og sikkerhedsdata.	I omkostningsminimeringsanalysen inkluderes data for TTD og sikkerhed.



2.3.1 Population

Tabel 4 viser baselinekarakteristika for interventions- og komparatorarmene i NATALEE- og monarchE-studierne hos monarchE-patientpopulationen (PICO 1). NATALEE-subpopulationen er selekteret til patienter som opfyldte inklusionskriterierne i monarchE, se Bilag 2. Ud af 5.501 patienter randomiseret i NATALEE opfyldte

[REDACTED]. I tabellen fremgår både baselinekarakteristika for uvægtede og vægtede monarchE-patienter fra NATALEE.

Tabel 4. Baselinekarakteristika for monarchE-patienter fra monarchE-studiet (ITT-populationen) samt NATALEE-studiet (både uvægtet og vægtet)

	monarchE		NATALEE, uvægtet		NATALEE, vægtet	
	Abe + ET (n = 2.555)	ET (n = 2.565)	Ribo + AI (n = 1.658)	AI (n = 1.649)	Ribo + AI (ESS = 448)	AI (ESS = 453)
Alder, år						
Gennemsnit	52,2	52,2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
< 65 år, %	84,1 %	85,4 %	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
≥ 65 år, %	15,9 %	14,6 %	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Kvinde, %	99,2 %	99,2 %	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Race, %						
Asiatisk	24,7 %	23,9 %	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hvid	70,6 %	71,0 %	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Andet	4,7 %	5,1 %	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Etnicitet, %						
Latinamerikansk	8,0 %	8,9 %	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Ikke latinamerikansk	92,0 %	91,1 %	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Mangler	0,0 %	0,0 %	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Region, %						
Nordamerika/Europa	51,8 %	51,9 %	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Asien	20,4 %	20,4 %	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Andet	27,8 %	27,7 %	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Vægt, kg (gennemsnit)	71,3	71,7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



	monarchE		NATALEE, uvægtet		NATALEE, vægtet	
	Abe + ET (n = 2.555)	ET (n = 2.565)	Ribo + AI (n = 1.658)	AI (n = 1.649)	Ribo + AI (ESS = 448)	AI (ESS = 453)
BMI, kg/m ² (gennemsnit)	27,3	27,4	■	■	■	■
Patologisk subtype, %						
Duktalt karcinom	67,3 %	68,7 %	■	■	■	■
Lobulært karcinom	13,9 %	13,1 %	■	■	■	■
Tubulært karcinom	0,1 %	0,2 %	■	■	■	■
Andet	18,7 %	18,1 %	■	■	■	■
HR-status, %						
ER+	99,3 %	99,3 %	■	■	■	■
ER-	0,5 %	0,6 %	■	■	■	■
Mangler	0,2 %	0,0 %	■	■	■	■
PR+	86,4 %	86,8 %	■	■	■	■
PR-	10,5 %	10,5 %	■	■	■	■
Mangler	3,1 %	2,7 %	■	■	■	■
Menopausal status, %						
Præmenopausal	43,7 %	43,1 %	■	■	■	■
Postmenopausal	56,3 %	56,9 %	■	■	■	■
Positive aksillære lymfeknuder, %						
0	0,2 %	0,2 %	■	■	■	■
1–3	34,2 %	34,6 %	■	■	■	■
≥ 4	65,6 %	65,1 %	■	■	■	■
Histopatologi ved diagnose, %						
Grad 1	7,3 %	7,4 %	■	■	■	■
Grad 2	46,2 %	46,5 %	■	■	■	■
Grad 3	41,6 %	40,9 %	■	■	■	■
Ikke vurderet/mangler	4,9 %	5,1 %	■	■	■	■



	monarchE		NATALEE, uvægtet		NATALEE, vægtet	
	Abe + ET (n = 2.555)	ET (n = 2.565)	Ribo + AI (n = 1.658)	AI (n = 1.649)	Ribo + AI (ESS = 448)	AI (ESS = 453)
ECOG performance status						
0	85,4 %	83,7 %	■	■	■	■
1	14,5 %	16,1 %	■	■	■	■
2, 3 og mangler	0,1 %	0,1 %	■	■	■	■
Tumorside						
Venstre	51,8 %	49,8 %	■	■	■	■
Højre	46,6 %	49,1 %	■	■	■	■
Bilateral	1,6 %	1,1 %	■	■	■	■
Patologisk tumorstørrelse (cm), %						
< 2	26,5 %	25,6 %	■	■	■	■
2–5	48,3 %	49,8 %	■	■	■	■
≥ 5	23,5 %	23,6 %	■	■	■	■
Mangler	1,8 %	1,0 %	■	■	■	■
Ki-67 indeks, %						
< 20	37,0 %	37,7 %	■	■	■	■
≥ 20	39,8 %	38,4 %	■	■	■	■
Mangler	23,2 %	23,9 %	■	■	■	■
TNM-stadie, %						
IA	0,0 %	0,0 %	■	■	■	■
IB	0,0 %	0,0 %	■	■	■	■
IIA	9,0 %	9,7 %	■	■	■	■
IIB	11,0 %	11,2 %	■	■	■	■
IIIA	40,0 %	39,7 %	■	■	■	■
IIIB	3,8 %	3,3 %	■	■	■	■
IIIC	35,8 %	36,1 %	■	■	■	■



	monarchE		NATALEE, uvægtet		NATALEE, vægtet	
	Abe + ET (n = 2.555)	ET (n = 2.565)	Ribo + AI (n = 1.658)	AI (n = 1.649)	Ribo + AI (ESS = 448)	AI (ESS = 453)
Mangler	0,4 %	0,2 %	■	■	■	■
Tidligere kemoterapi, %						
Neoadjuverende	36,5 %	36,3 %	■	■	■	■
Adjuverende	58,7 %	58,6 %	■	■	■	■
Ingen	4,8 %	5,1 %	■	■	■	■
Tidligere strålebehandling, %	96,0 %	96,1 %	■	■	■	■

Abe = abemaciclib; Ribo = ribociclib; ET = endokrin behandling; AI = aromatasehæmmer; ESS = effektiv stikprøvestørrelse

Baselinekarakteristika var generelt velbalancerede mellem interventions- og komparatorarmene hos monarchE-patienter fra både monarchE og NATALEE. I begge studier var over 80 % af patienterne i performance-status 0, over 70 % havde stadie III-sygdom og ca. 55 % af patienterne var post-menopausale. Hovedparten af patienterne i begge studier havde tidligere modtaget strålebehandling og behandling med kemoterapi. Den største forskel i monarchE-patientpopulationen mellem studierne er:

- Antal positive lymfeknuder – i monarchE er andel patienter med ≥ 4 positive lymfeknuder lavere end i NATALEE (ca. 65 % vs. ca. 70 %)
- Histopatologisk grad – i monarchE er der flere patienter med grad 3 tumor end i NATALEE (ca. 40 % vs. ca. 35 %)
- Tumorstørrelse – i monarchE er der færre patienter med tumor ≥ 5 cm (ca. 24 % vs. ca. 45 %)
- Etnicitet – der er flere asiatiske patienter i monarchE end i NATALEE
- At præmenopausale kvinder modtog behandling med AI i kombination med ovariel suppression i NATALEE-studiet mens i monarchE modtog de fleste præmenopausale kvinder behandling med tamoxifen (ca. 30 % af studiepopulationen).
- Andelen af patienter, der tidligere har modtaget behandling med kemoterapi i de to studier er sammenlignelig (> 95 %), men fordelingen mellem neoadjuverende og adjuverende kemoterapi er forskellig.

Ansøger har udført en uforankret matchet justeret indirekte sammenligning (MAIC) mellem ribociclib + AI og abemaciclib + ET, både på en vægtet monarchE-population fra NATALEE samt en uvægtet population, se yderligere i afsnit 2.4.1.1.

Der foreligger ikke baselinekarakteristika for non-monarchE-patienter fra NATALEE. Denne patientpopulation dækker over de patienter i NATALEE-studiet, der ikke opfylder inklusionskriterierne i monarchE, dvs. patienter med N0-sygdom (tumor ≥ 5 cm eller tumor 2-5 cm og histologisk grad 2 (og høj-risiko ifølge gentest eller Ki67 ≥ 20 %) eller



grad 3) samt patienter med N1-sygdom, hvor tumor var < 5 cm eller < grad 3

_____). Baselinekarakteristika for studiets ITT-populationen kan ses i afsnit 9.3.

Ansøger har derudover indsendt patientkarakteristika baseret på DBCG's register vedr. danske patienter med tidlig ER+/HER2-negativ brystkræft, der opfylder inklusionskriterierne i NATALEE-studiet, se Bilag 3.

Medicinrådets vurdering af population

MonarchE-patienter (PICO 1)

Uvægtede monarchE-patienter fra NATALEE i PICO 1 er selekteret således, at patienterne opfyldte inklusionskriterierne i monarchE. Overordnet er denne patientpopulation sammenlignelig med ITT-populationen fra monarchE hvad angår baselinekarakteristika. Ansøger har yderligere vægtet patientpopulationen på en række baselinekarakteristika for at gøre populationen mere ensartet med ITT-populationen fra monarchE, se afsnit 2.4.1.1. Medicinrådet vurderer, at det er især vigtigt at justere for antal positive lymfeknuder, tumorstørrelse og histopatologisk grad. Derudover fremhæves følgende:

- Det forhold, at præmenopausale patienter i NATALEE fik endokrin behandling med AI i kombination med en LHRH-agonist, mens patienter i monarchE kunne modtage behandling med tamoxifen, kan betyde, at færre patienter i NATALEE komparatorarmen får tilbagefald sammenlignet med komparatorarmen i monarchE. Dette kan potentielt føre til, at den relative effekt af ribociclib + AI i NATALEE bliver underestimeret sammenlignet med den relative effekt af abemaciclib + ET i monarchE. Det skyldes, at det er dokumenteret, at behandling med AI i kombination med ovariel suppression reducerer risikoen for tilbagefald i præmenopausale kvinder med tidlig ER+/HER2-neg brystkræft sammenlignet med tamoxifen alene (RR på 0,79 (95 % CI 0,69; 0,90). Det vides dog ikke endnu, om dette også forbedrer patienternes overlevelse [23].
- Hovedparten af danske præmenopausale kvinder, der tilhører monarchE-patientpopulationen, modtager i dag behandling med abemaciclib i kombination med AI og ovariel suppression fremfor tamoxifen, jf. afsnit 1.4. Dette betyder, at den endokrine behandling for de fleste patienter vil være den samme, uafhængigt af hvilken CDK4/6-hæmmer den gives i kombination med.

Non-monarchE-patienter (PICO2)

Baselinekarakteristika hos non-monarchE patienter fra NATALEE (PICO2) er ikke tilgængelige men det forventes, at disse er velbalanceret. Dette skyldes, at baselinekarakteristika var velbalancerede mellem interventions- og komparatorarmen hos monarchE-patienter fra NATALEE, samt mellem interventions- og komparatorarmen i ITT-populationen i NATALEE. Den manglende vurdering af baselinekarakteristika hos non-monarchE-patienter forventes at bidrage med minimal usikkerhed i vurderingen.



Sammenligneligheden mellem studiepopulationerne i NATALEE og monarchE og danske patienter

Studiepopulationerne i NATALEE og monarchE afviger fra danske patienter på følgende parametre:

- Patienternes gennemsnitsalder på ca. 52 år i NATALEE og i monarchE er ca. 10 år lavere end for den NATALEE-lignende danske patientpopulation, se Bilag 3.
 - **Betydning** - kan påvirke overførbarheden af studiedata til dansk klinisk praksis, da ældre patienter ofte har mere komorbiditet og mindre tolerance overfor bivirkninger sammenlignet med yngre patienter. Der er derfor en risiko for, at flere patienter i dansk klinisk praksis vil skulle stoppe i behandling med adjuverende ribociclib eller abemaciclib pga. bivirkninger.
- Der er forskel i fordelingen af antallet af positive lymfeknuder hos patienterne i den danske NATALEE-lignende patientpopulation sammenlignet med de to kliniske studier. Overordnet er der færre patienter med pN2-3 sygdom (≥ 4 positive lymfeknuder) i det danske registerdata (ca. 20 %) end i de kliniske studier (minimum 40 % af patienterne har pN2-3 sygdom i de to studier, se Tabel 4 og Tabel 27 i afsnit 9.3). Patienter med pN2-3 sygdom har større risiko for tilbagefald end patienter med N1- eller N0-sygdom jf. DBCG's registerdata (se Figur 18 i Bilag 3). Denne forskel afspejler, at patienterne i studierne er selekteret på baggrund af præspecificerede kriterier. F.eks. måtte maksimum 40 % af patienterne i NATALEE være i stadie II (patienter med pN2-3-sygdom tilhører stadie III). Derudover har en mindre andel af N1-patienterne i det danske registerdata reelt pN2-3-sygdom jf. SENOMAC-studiet [21], se afsnit 1.4.
 - **Betydning** – forventes ikke at påvirke overførbarheden til dansk klinisk praksis væsentligt da vurderingen af ribociclib deles op i to patientpopulationer på baggrund af lymfeknudestatus (PICO 1 (patienter med pN2-3-sygdom indgår her, ca. 65 % af patientpopulationen) og PICO 2). Derudover er effektdata fra den danske NATALEE-lignende patientpopulation sammenlignelig med effekten i komparatorarmen i NATALEE (ITT-population), på trods af denne forskel, se Bilag 3, afsnit 11.2.
- Der er færre præmenopausale kvinder i den danske NATALEE-lignende patientpopulation samt færre patienter, der har modtaget tidligere (neo)adjuverende behandling med kemoterapi, sammenlignet med de to kliniske studier.
 - **Betydning** - vurderes ikke at være af væsentlig betydning for overførbarheden af studieresultaterne til dansk klinisk praksis.
- Ca. 30 % af patienterne i den danske NATALEE-lignende patientpopulation har modtaget behandling med tamoxifen (præmenopausale kvinder), hvilket adskiller sig fra NATALEE-studiet, som beskrevet ovenfor. Dette skyldes, at de danske registerdata er fra en periode, hvor adjuverende behandling med CDK4/6-hæmmere ikke var tilgængelig og den adjuverende behandling bestod af ET alene.
 - **Betydning** - forventes ikke at påvirke overførbarheden af NATALEE studieresultaterne til dansk klinisk praksis, da en evt. anbefaling vil medføre, at



præmenopausale kvinder vil modtage ribociclib i kombination med AI og ovariel suppression, hvilket allerede er tilfældet for patienter som behandles med adjuverende abemaciclib i dag jf. afsnit 1.4.

2.3.2 Intervention

Adjuverende ribociclib administreres oralt som to tabletter (200 mg) én gang dagligt i 21 dage efterfulgt af 7 dages pause. Behandlingen gives indtil sygdomsrecidiv eller uacceptabel toksicitet, dog maksimum i 3 år.

Adjuverende ribociclib gives i kombination med AI. Hos præ- eller perimenopausale kvinder, samt hos mænd, skal AI kombineres med en LHRH-agonist (goserelin).

I NATALEE-studiet var fordeling af AI følgende:

- Anastrozol: ca. 31,5 %
- Letrozole: ca. 68,5 %

Adjuverende ribociclib gives i en lavere dosis end ved metastatisk sygdom (400 mg vs. 600 mg), hvilket skyldes en mere favorabel bivirkningsprofil f.eks. hvad angår QTc forlængelse og myelosuppression. Ansøger forklarer, at den 3-årige behandlingsvarighed med ribociclib er valgt mhp. at maksimere eksponeringen af ribociclib mod cirkulerende tumorceller og latente (*dormant*) mikrometastaser og derved forhindre tilbagefald, selv efter behandlingsophør.

Medicinrådets vurdering af intervention

Ved anbefaling af adjuverende ribociclib vil dosering i dansk klinisk praksis svare til doseringen i NATALEE-studiet.

Fordelingen af AI-præparater vil være anderledes i dansk klinisk praksis, hvor flere patienter vil modtage behandling med letrozol. Denne forskel er ikke af betydning for hverken den kliniske effekt (AI-præparaterne er klinisk ligeværdige [8]) eller den sundhedsøkonomiske analyse (prisforskellen mellem præparaterne er lille). Fordeling mellem de forskellige AI-præparater i interventionsarmen forventes i dansk klinisk praksis at være:

Letrozol: 90 %

Anastrozol: 5 %

Exemestan: 5 %

2.3.3 Komparator

Da ansøger baserer vurderingen af ribociclib + AI på den direkte sammenligning i NATALEE-studiet er studiets komparatorarm (AI) valgt som komparator. Fordelingen af AI-præparaterne i komparatorarmen er den samme som i interventionsarmen jf. afsnit 2.3.3.



Medicinrådets vurdering af komparator

Medicinrådet vælger at basere vurderingen af ribociclib + AI på to subpopulationer, defineret på baggrund af lymfeknudestatus, med hver sin komparator:

- PICO 1, **monarchE-patienter – adjuverende abemaciclib + ET:**
 - 150 mg tabletter, to gange dagligt, kontinuerlig behandling i to år, eller indtil der opstår recidiv eller uacceptabel toksicitet
 - Fordeling af ET-præparater:
 - Tamoxifen 5 %
 - Letrozol: 85 %
 - Anastrozol: 5 %
 - Exemestan: 5 %
- PICO 2, **non-monarchE-patienter – AI:**
 - Fordeling af AI-præparater:
 - Letrozol: 90 %
 - Anastrozol: 5 %
 - Exemestan: 5 %

2.3.4 Effektmål

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

Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet vurderer, at effektmålene er relevante i relation til adjuverende onkologisk behandling og inkluderer de mål, der indgår i ansøgningens gennemgang af effekt og sikkerhed, fraset effektmålet DDFS. Forskellen mellem effektmålene DDFS og DRFS er, at sekundær primært invasiv kræft kun er inkluderet i DDFS. Medicinrådet vælger kun at inddrage effektmålet DRFS i vurderingen, da der ikke foreligger data på DDFS fra monarchE-studiet (komparator i PICO 1).



2.4 Sammenligning af effekt

Gennemgangen af data vil blive delt op på PICO 1 (afsnit 2.4.1) og PICO 2 (afsnit 2.4.2).

2.4.1 Ribociclib + AI sammenlignet med abemaciclib + ET hos monarchE-patienter

2.4.1.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Udover den direkte sammenligning mellem ribociclib + AI vs. AI baseret på ITT-populationen i NATALEE har ansøger suppleret ansøgningen med en uforankret (pga. forskel i komparatorarmene i de to studier (AI vs. ET)) MAIC-analyse mellem ribociclib + AI og abemaciclib + ET.

I analysen indgår effekt- og sikkerhedsdata fra ITT-populationen i monarchE, samt fra monarchE-patienter i NATALEE, som beskrevet i afsnit 2.3.1. NATALEE og monarchE-studierne adskiller sig i studiedesign bl.a. på:

- Nogle stratifikationsfaktorer f.eks. sygdomsstadie (stratifikationsfaktor i NATALEE men ikke i monarchE)
- Behandling med tamoxifen, som ikke var tilladt i NATALEE i modsætning til monarchE. Dette bliver også afspejlet i de godkendte EMA-indikationer.
- Der er planlagt længere follow-up i monarchE end i NATALEE
- Patienterne blev vurderet hyppigere i monarchE end i NATALEE de første to år

Ansøger vurderer, at det er uklart hvilken betydning disse forskelle mellem studierne vil have enhver sammenligning mellem studierne.

MAIC-analysen anvender det nyeste data fra både NATALEE (data-cut-off 29. april 2024 efter median opfølgningstid på 49,6 mdr. (44,2 mdr. for IDFS)) [10,11] og monarchE (data-cut-off 3. juli 2023 efter median opfølgningstid på 54 mdr.) [14]. Ansøger har indsendt resultater fra en primær analyse udført på vægtede monarchE-patienter fra NATALEE (vægtning udført mhp. matching på alle baselinekarakteristika, der var tilgængelige fra begge studier, se Tabel 33 i Bilag), samt uvægtede monarchE-patienter fra NATALEE, se Tabel 4 for baselinekarakteristika.

Ansøger har derudover udført en række følsomhedsanalyser (se Tabel 33 i Bilag 5) for at undersøge hvilke parametre der var af størst betydning for resultatet, bl.a.:

- Ved at vægte på baggrund af færre baselinekarakteristika
- Ved at udføre en indirekte sammenligning med Buchers metode på subpopulationen af patienter i monarchE, der kun modtog behandling med AI. IDFS-data fra denne subpopulation blev sammenlignet med de ikke-vægtede monarchE-patienter fra NATALEE

Medicinrådets vurdering af analysemetode

Medicinrådet vurderer, at den indsendte MAIC-analyse (ansøgers primære analyse) kan ligge til grund for vurderingen af adjuverende ribociclib + AI sammenlignet med



adjuverende abemaciclib + ET til monarchE patientpopulationen. Medicinrådet bemærker, at der i MAIC-analysen bliver matchet på flere baselinekarakteristika end dem, som Medicinrådet vurderer er relevante ud fra et klinisk perspektiv, da forskelle i en del af de inkluderede baselinekarakteristika ikke vurderes at påvirke effekt. I de indsendte følsomhedsanalyser bliver monarchE-patienter fra NATALEE vægtet på færre baselinekarakteristika og i følsomhedsanalyse 1 bliver patienterne kun vægtet på baselinekarakteristika, der forventes at påvirke effekten. Da resultaterne fra disse analyser ikke afviger fra ansøgers primære analyse, vælger Medicinrådet at basere vurderingen på denne.

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

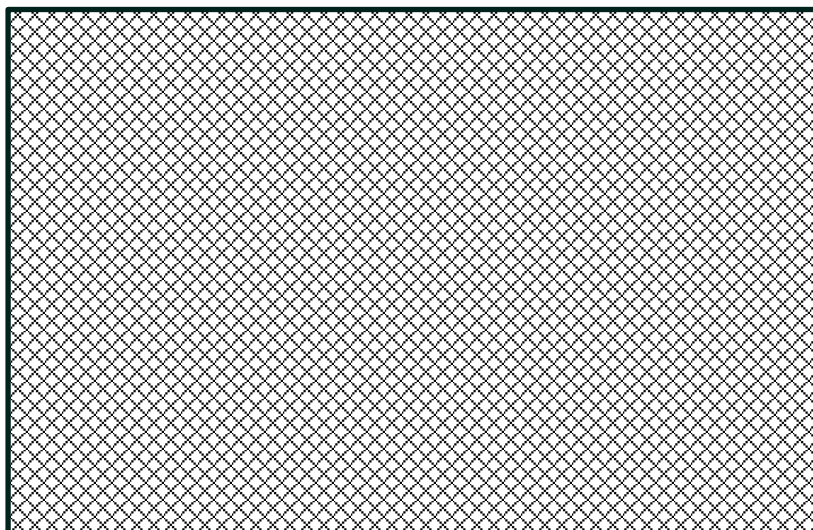
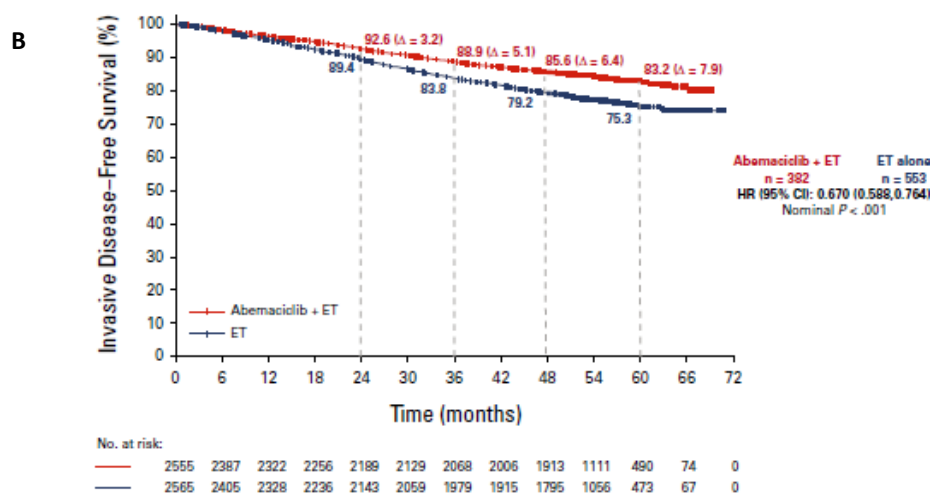
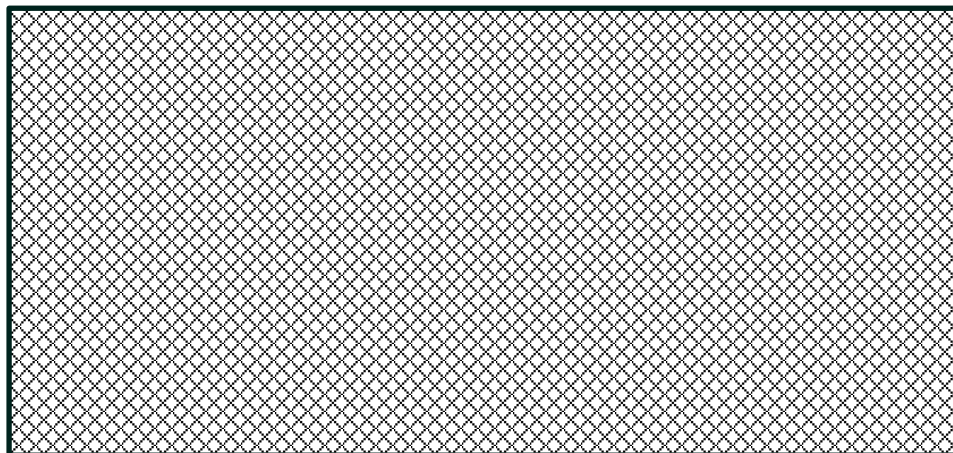
Invasiv sygdomsfri overlevelse blev i både NATALEE- og monarchE-studierne defineret som tiden fra randomisering til ipsilateral invasivt recidiv i brystet, regional invasivt recidiv, fjernrecidiv, kontralateral invasiv brystkræft, sekundær primær invasiv kræft (ikke i brystet) eller død uanset årsag.

Tabel 5 viser IDFS-data for monarchE-patienter fra NATALEE- og monarchE-studierne, samt resultatet fra den uforankrede MAIC-analyse. Figur 2 viser KM-kurver fra de to studier.

Tabel 5. Oversigt over IDFS-data for monarchE-patienter fra NATALEE (uvægtet patientpopulation) og monarchE, samt resultatet fra den uforankrede MAIC-analyse

	NATALEE		monarchE		Resultat fra MAIC-analyse, HR (95 % CI)	
	Rib + AI N = 1.658	AI N = 1.649	Abe + ET N = 2.555	ET N = 2.565	Uvægtet Rib + AI vs. abe + ET	Vægtet Rib + AI vs. abe + ET
Hændelser, n (%)			382 (15,0)	553 (21,6)		
Median IDFS	Ikke nået	Ikke nået	Ikke nået	Ikke nået		
4 års IDFS-rate (95 % CI)			85,6 (84,1; 86,9)	79,2 (77,6; 80,8)		
5 års IDFS-rate (95 % CI)	Ikke tilgængeligt		83,2 (81,5; 84,7)	75,3 (73,4; 77,2)		
HR (95 % CI)			0,67 (0,59; 0,76)			

Abe = abemaciclib; AI = aromatsehæmmer; CI = konfidensinterval; ET = endokrin behandling; HR = hazardratio; IDFS = invasiv sygdomsfri overlevelse; MAIC = matchet justeret indirekte sammenligning; Rib = ribociclib



Figur 2. IDFS KM-plot fra A) monarchE-patienter fra NATALEE-studiet, B) ITT-populationen i monarchE [18] og C) de to studier som overlappende KM-plot, samt vægtet ribociclib + AI KM-data [23].



Medicinrådets vurdering af IDFS

Resultatet fra MAIC-analysen viser, at der ikke er statistisk signifikant forskel mellem ribociclib + AI og abemaciclib + ET, hvad angår IDFS hos monarchE-patienter, da konfidensintervallerne for HR krydser 1. Det samme gælder for den indirekte sammenligning af IDFS i studierne komparatorarm (AI vs. ET), se Bilag 5 Bilag , afsnit 13.2.

En naiv sammenligning af de observerede rater, samt HR fra de to studier peger ligeledes i retning af, at der ikke er klinisk betydende forskelle i invasiv sygdomsfri overlevelse mellem de to behandlinger.

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

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

Tabel 6 viser DRFS-data for monarchE-patienter fra NATALEE- og monarchE-studierne, samt resultatet fra den uforankrede MAIC-analyse. Figur 3 viser KM-kurver fra de to studier.



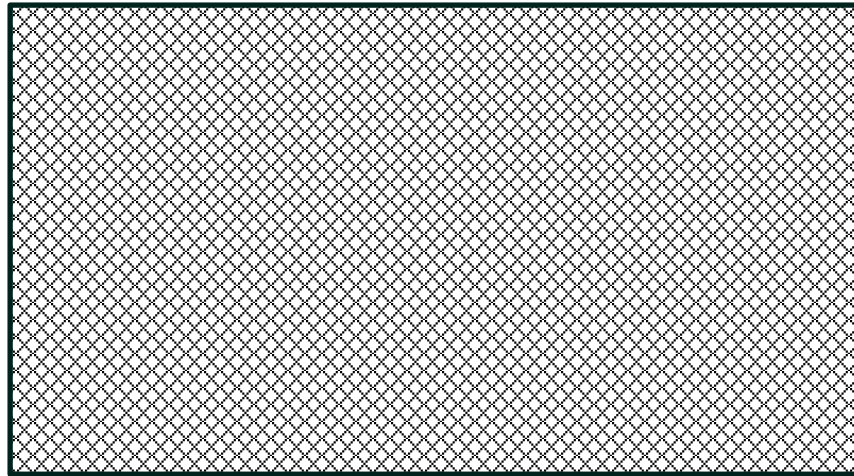
Tabel 6. Oversigt over DRFS-data for monarchE-patienter fra NATALEE (uvægtet patientpopulation) og monarchE, samt resultatet fra den uforankrede MAIC-analyse

NATALEE		monarchE		Resultat fra MAIC-analyse, HR (95 % CI)	
Rib + AI N = 1.658	AI N = 1.649	Abe + ET N = 2.555	ET N = 2.565	Uvægtet Rib + AI vs. abe + ET	Vægtet Rib + AI vs. abe + ET
Hændelser, n (%)		325 (12,7)	477 (18,6)		
Median DRFS	Ikke nået	Ikke nået	Ikke nået	Ikke nået	
2-års DRFS- rate (95 % CI)		94,0 (93,0; 94,9)	91,1 (89,9; 92,2)		
3 års DRFS- rate (95 % CI)		90,5 (89,3; 91,6)	86,1 (84,6; 87,4)		
4 års DRFS- rate (95 % CI)		88,0 (86,6; 89,2)	82,3 (80,7; 83,8)		
5 års DRFS- rate (95 % CI)	Ikke tilgængeligt	85,6 (84,0; 87,1)	78,5 (76,6; 80,3)		
HR (95 % CI)		0,67 (0,58; 0,77)			

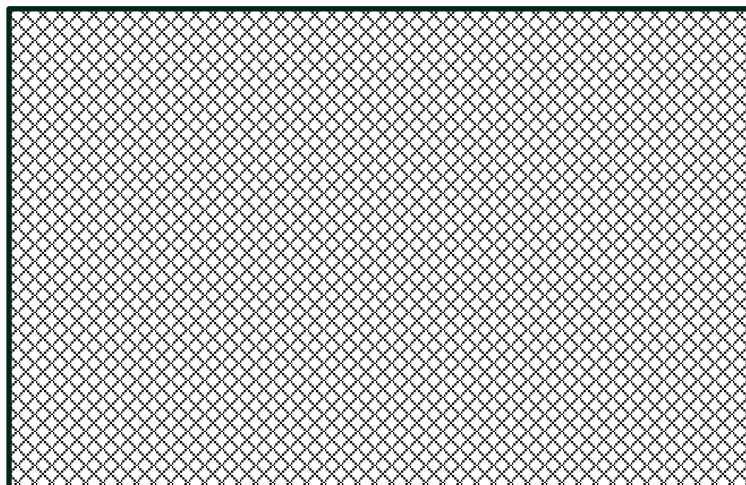
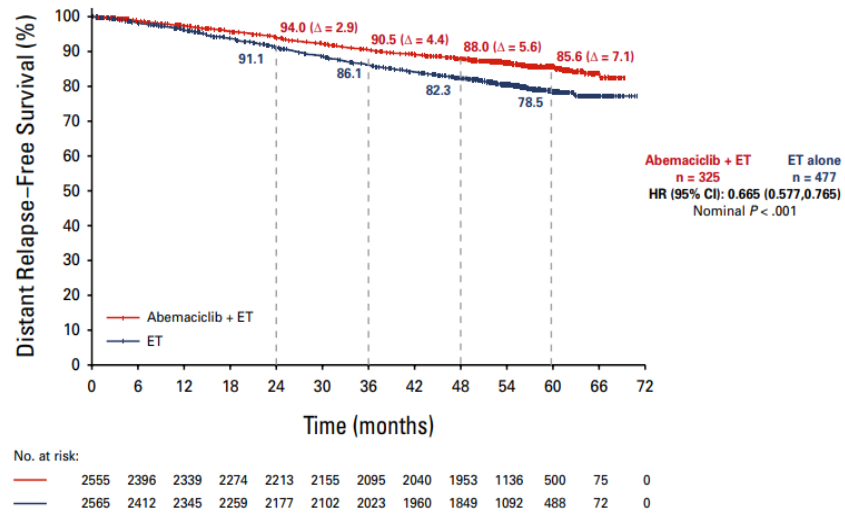
Abe = abemaciclib; AI = aromatasehæmmer; CI = konfidensinterval; DRFS = fjernrecidivfri overlevelse; ET = endokrin behandling; HR = hazardratio; MAIC = matchet justeret indirekte sammenligning; Rib = ribociclib



A



B



Figur 3. DRFS KM-plot fra A) monarchE-patienter fra NATALEE-studiet, B) ITT-populationen i monarchE [18] og C) de to studier som overlappende KM-plot, samt vægtet ribociclib + AI KM-data [23]



Medicinrådets vurdering af DRFS

Resultatet fra MAIC-analysen viser, at der ikke er statistisk signifikant forskel mellem ribociclib + AI og abemaciclib + ET, hvad angår DRFS hos monarchE-patientpopulationen, da konfidensintervallerne for HR krydser 1. Det samme gælder for den indirekte sammenligning af DRFS i studierne komparatorarm, se Bilag 5Bilag , afsnit 13.3.

En naiv sammenligning af de observerede rater, samt HR fra de to studier peger ligeledes i retning af, at der ikke er en klinisk betydende forskel i fjernrecidivfri overlevelse mellem de to behandlinger.

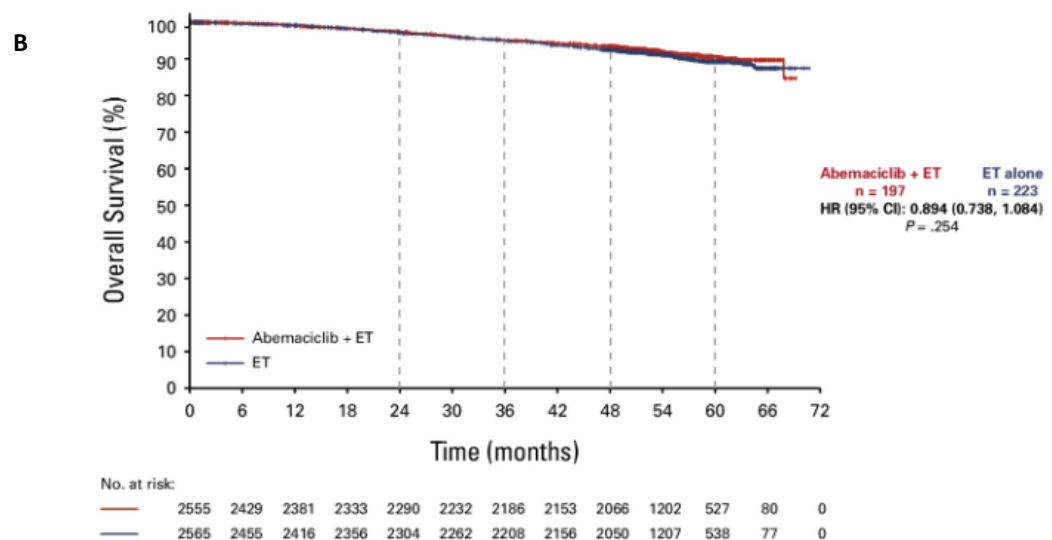
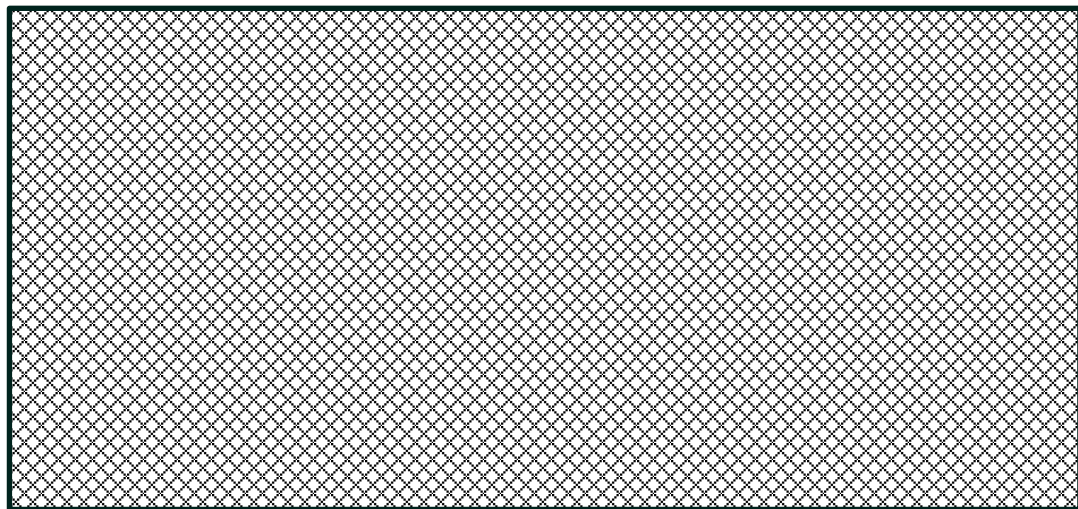
2.4.1.4 Samlet overlevelse (Overall Survival (OS))

Tabel 7 viser OS-data for monarchE-patienter fra NATALEE- og monarchE-studierne samt resultatet fra den uforankrede MAIC-analyse. Figur 4 viser KM-kurver fra de to studier.

Tabel 7. Oversigt over OS-data for monarchE-patienter fra NATALEE (uvægtet patientpopulation) og monarchE, samt resultatet fra den uforankrede MAIC-analyse

	NATALEE		monarchE		Resultat fra MAIC-analyse, HR (95 % CI)	
	Rib + AI N = 1.658	AI N = 1.649	Abe + ET N = 2.555	ET N = 2.565	Uvægtet Rib + AI vs. abe + ET	Vægtet Rib + AI vs. abe + ET
Hændelser, n (%)			197 (7,7)	223 (8,7)		
Median OS	Ikke nået		Ikke nået			
4 års OS- rate (95 % CI)			93,4 (92,3; 94,3)	92,5 (91,3; 93,5)		
HR (95 % CI)			0,89 (0,74; 1,08)			

Abe = abemaciclib; AI = aromatsehæmmer; CI = konfidensinterval; ET = endokrin behandling; HR = hazardratio; MAIC = matchet justeret indirekte sammenligning; Rib = ribociclib.



Figur 4. OS KM-plot fra A) monarchE-patienter fra NATALEE-studiet, B) ITT-populationen i monarchE [23]

Medicinerådets vurdering af OS

Resultatet fra MAIC-analysen viser, at der ikke er statistisk signifikant forskel mellem ribociclib + AI og abemaciclib + ET, hvad angår OS hos monarchE-patientpopulationen, da konfidensintervallerne for HR krydser 1.

En naiv sammenligning af de observerede rater, samt HR fra de to studier peger ligeledes i retning af, at der ikke er klinisk betydende forskelle i overlevelse mellem de to behandlinger.

Det bemærkes, at der i begge studier ikke er påvist en statistisk signifikant forskel i overlevelse, men at der ses numerisk flere dødsfald i komparatorarmen sammenlignet med interventionsarmen.



Overlevelseshdata er fortsat umodne med få hændelser i begge arme, og der vil formentligt gå flere år før det vil være muligt at vurdere effekten af den adjuverende behandling på overlevelse. Det skyldes bl.a. de tilgængelige behandlingsmuligheder ved fjernrecidiv, hvor patienter lever længe på pallierende behandling (median overlevelse på ca. 5 år hos patienter med metastatisk ER+/HER2-neg brystkræft, som er i behandling med en CDK4/6-hæmmer), og at patienternes risiko for tilbagefald strækker sig over flere år fra diagnosetidspunktet og den primære operation [2–5]. Tidligere studier vedr. adjuverende behandling af ER+/HER2-neg brystkræft har vist, at overlevelsesevinsten først vil vise sig efter 10 års opfølgningstid eller længere [24,25].

2.4.2 Ribociclib + AI sammenlignet med AI hos non-monarchE-patienter

2.4.2.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Udover den direkte sammenligning mellem ribociclib + AI vs. AI baseret på ITT-populationen i NATALEE har ansøger suppleret ansøgningen med en direkte sammenligning baseret på subpopulationen af non-monarchE-patienter i NATALEE [redacted], se definition i afsnit 1.4. Data stammer fra 4-års data-cut-off (29. april 2024) med en median opfølgningstid på 49,6 mdr. (44,2 mdr. for IDFS) [10,11].

Tid-til-event udfald blev for hver behandlingsarm estimeret med KM-estimatoren og sammenlignet med en log-rank test stratificeret efter randomiseringsfaktorer. Hazard ratioer og 95 % CI blev estimeret med en stratificeret Cox-proportional hazardsmodel.

Medicinerådets vurdering af analysemetode

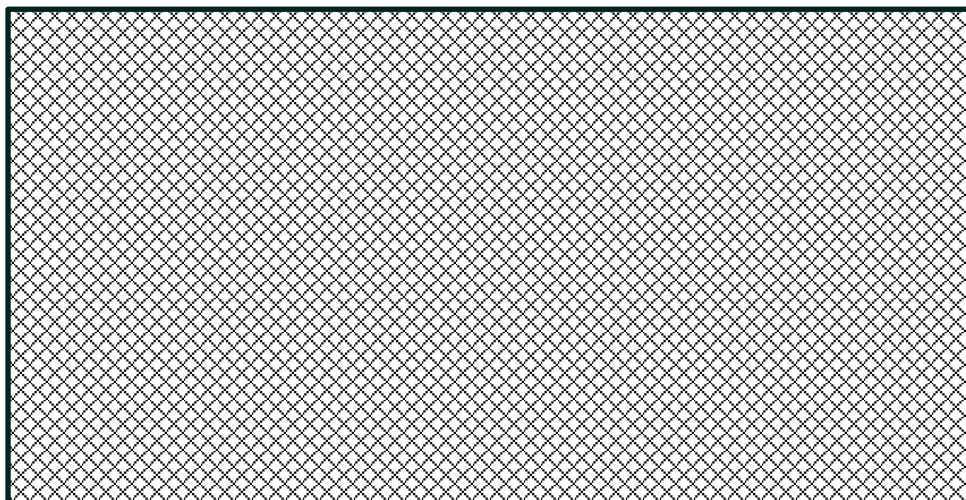
Medicinerådet anvender den indsendte subpopulationsanalyse, da komparator overordnet svarer til dansk klinisk praksis.

2.4.2.2 IDFS

Tabel 8 viser IDFS-data for non-monarchE-patienter fra NATALEE-studiet og Figur 5 viser KM-plot for IDFS.

Tabel 8. Oversigt over IDFS-data for non-monarchE-patienter fra NATALEE

Effektmål	Ribociclib + AI (n)	AI (n)	Forskel
Hændelser, n (%)	[redacted]	[redacted]	
Median	Ikke nået	Ikke nået	-
4 års IDFS-rate (95 % CI)	[redacted]	[redacted]	[redacted] %-point
HR (95 % CI)			[redacted]



Figur 5. IDFS KM-plot fra non-monarchE-patienter fra NATALEE-studiet

Tabel 9 viser en oversigt over lokation af tilbagefaldene observeret hos subpopulationen af non-monarchE-patienter. Den mest hyppige hændelse var i begge arme

██████████.

Tabel 9. Oversigt over lokation af tilbagefald eller død hos non-monarchE-patienter fra NATALEE

	RIB + AI	AI
	██████████	██████████
Total, n (%)	██████████	██████████
Invasiv ipsilateralt tilbagefald, n (%)	██████████	██████████
Invasiv kontralateralt tilbagefald, n (%)	██████████	██████████
Dødsfald, n (%)	██████████	██████████
Sekundær primær kræft, ikke brystkræft, n (%)	██████████	██████████
Lokalt/regionalt tilbagefald, n (%)	██████████	██████████
Fjernrecidiv, n (%)	██████████	██████████

Medicinrådets vurdering af IDFS

IDFS giver en indikation af, om den undersøgte behandling reducerer risikoen for invasivt tilbagefald. Flere publikationer har demonstreret, at der er en korrelation mellem sygdomsfri overlevelse og samlet overlevelse hos patienter med tidlig ER+/HER2-neg brystkræft [26–28], om end andre kilder har vurderet, at korrelationen ikke er veletableret [29,30].

Subpopulationsdata på non-monarchE-patienter fra NATALEE-studiet viser, at behandling med ribociclib + AI forbedrer den sygdomsfrie overlevelse sammenlignet med AI alene (HR = ██████████ og en absolut forskel i 4-års IDFS-rate på ██████████ %-point). KM-kurven viser, at de to arme begynder at adskille sig efter ██████████ og forbliver adskilte derefter, hvilket er ca. ██████████ senere end



i monarchE-patientpopulationen (se Figur 2 vs. Figur 5). Dette indikerer, at non-monarchE-patientpopulationen har en lavere risiko for tilbagefald sammenlignet med monarchE-patienter, hvilket er forventeligt da pN2-N3 patienter (hvor risikoen for tilbagefald er højst) indgår i monarchE-patientpopulationen. Udover mindre forskel mellem armene i IDFS-rater viser data også, at færre patienter i non-monarchE-patientpopulationen, både i interventions- og komparatorarmen, har oplevet et tilbagefald end i monarchE-patientpopulationen (se Tabel 5 vs. Tabel 8). Med de tilgængelige 4-års IDFS-rater skal [redacted] patienter i non-monarchE-patientpopulationen fra NATALEE behandles med ribociclib + AI i ca. 27 mdr. i stedet for AI alene for at undgå et tilbagefald indenfor de første 4 år (NNT = [redacted]) sammenlignet med [redacted] patienter i monarchE-patientpopulationen (NNT = [redacted], ribociclib + AI vs. AI).

Samlet set vurderer Medicinrådet, at data for non-monarchE-patienter fra NATALEE stadigvæk er for umodne og at den nuværende observerede reduktion i risikoen for tilbagefald (den absolutte forskel) er for lille til at adjuverende ribociclib + AI kan anses som klinisk relevant for non-monarchE-patienter. Med data efter længere opfølgningstid fra NATALEE vil det være muligt at vurdere, om forskellen mellem armene bliver klinisk relevant.

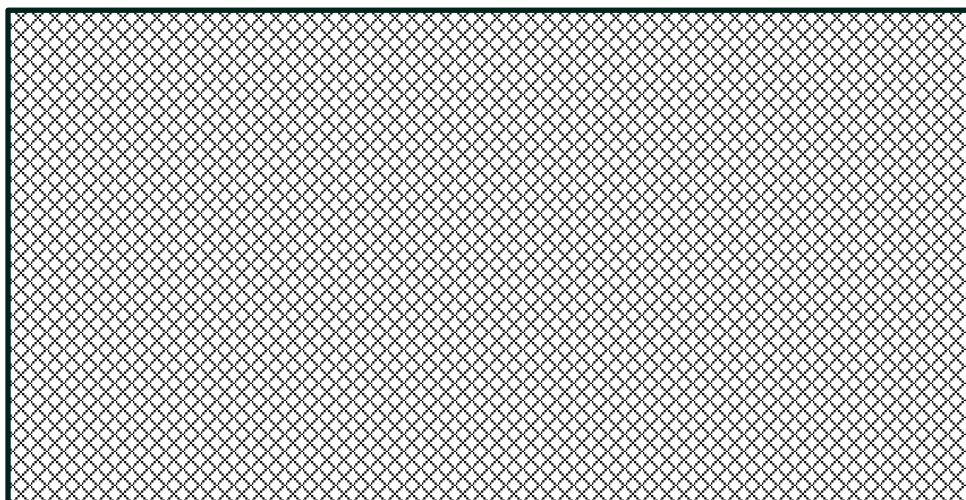
Medicinrådet bemærker, at den absolutte forskel i 4-års IDFS-rate hos lymfeknudenegative patienter, som omfatter 285 ud af [redacted] patienter i ribociclibarmen i non-monarchE-gruppen, er større end hos den fulde gruppe af non-monarchE-patienter (HR: 0,67 (95 % CI: 0,40; 1,12) og absolut forskel i 4-års DRFS-rate på 5,1 %-point; NNT = 20, se Bilag 6).

2.4.2.3 DRFS

Tabel 10 viser DRFS-data for non-monarchE-patienter fra NATALEE-studiet og Figur 6 viser KM-plot for DRFS.

Tabel 10. Oversigt over DRFS-data for non-monarchE-patienter fra NATALEE

Effektmål	Ribociclib + AI ([redacted])	AI ([redacted])	Forskel
Hændelser, n (%)	[redacted]	[redacted]	
Median	Ikke nået	Ikke nået	-
4 års DRFS-rate (95 % CI)	[redacted]	[redacted]	[redacted] %-point
HR (95 % CI)	[redacted]		



Figur 6. DRFS KM-plot fra non-monarchE-patienter fra NATALEE-studiet

Medicinerådets vurdering af DRFS

Subpopulationsdata for non-monarchE-patienter fra NATALEE-studiet viser, at patienter i behandling med ribociclib + AI får færre fjernrecidiver end ved behandling med AI alene (HR = [redacted] og absolut forskel i 4-års DRFS-rate på [redacted] %-point). På baggrund af klinisk erfaring fra dansk klinisk praksis er tilstedeværelsen af fjernrecidiv associeret med kortere overlevelse, dårligere livskvalitet samt flere symptomer fra kræftsygdommen. Med de tilgængelige 4-års DRFS-rater skal [redacted] patienter i non-monarchE-patientpopulationen fra NATALEE behandles med ribociclib + AI i stedet for AI alene for at undgå et fjernrecidiv indenfor de første 4 år (NNT = [redacted]) sammenlignet med [redacted] patienter i monarchE-patientpopulationen (NNT = [redacted], ribociclib + AI vs. AI).

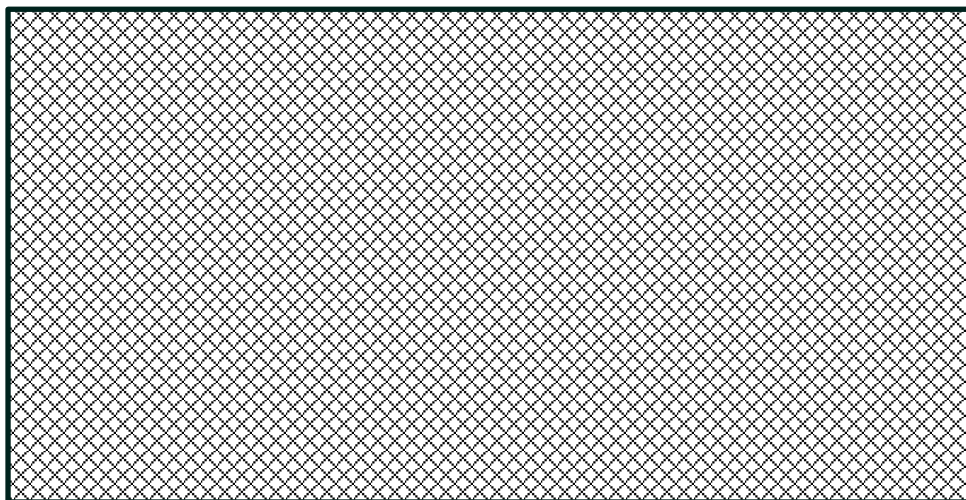
Ligesom for IDFS vurderer Medicinerådet, at data for non-monarchE-patienter fra NATALEE er for umodne og at den nuværende observerede reduktion i risikoen for fjernrecidiv (den absolutte forskel) er for lille til at kunne vurdere den kliniske relevans af behandlingen hos denne patientpopulation.

2.4.2.4 OS

Tabel 11 viser OS-data for non-monarchE-patienter fra NATALEE-studiet og Figur 7 viser KM-plot for DRFS.

Tabel 11. Oversigt over OS-data for non-monarchE-patienter fra NATALEE

Effekt mål	Ribociclib + AI ([redacted])	AI ([redacted])	Forskel
Hændelser, n (%)	[redacted]	[redacted]	
Median	Ikke nået	Ikke nået	-
4 års OS-rate (95 % CI)	[redacted]	[redacted]	[redacted] %-point
HR (95 % CI)			[redacted]



Figur 7. OS KM-plot fra non-monarchE-patienter fra NATALEE-studiet.

Medicinrådets vurdering af OS

Subpopulationsdata på non-monarchE-patienter fra NATALEE-studiet viser, at der efter median opfølgningstid på 49,6 mdr. ikke er forskel i overlevelse mellem ribociclib + AI og AI alene. Der er sket få hændelser i begge arme og der ses ingen adskillelse af de to arme i KM-plottet. Det er derfor ikke muligt på nuværende tidspunkt at konkludere, om adjuverende ribociclib + AI øger overlevelsen sammenlignet med AI alene. Se også yderligere kommentarer under afsnit 2.4.1.4.

2.5 Sammenligning af sikkerhed

Sikkerhedsdata fra begge studier er baseret på alle patienter, der fik minimum én dosis studiemedicin. Data fra NATALEE stammer fra data-cut 29. april 2024 efter median opfølgningstid på 49,6 mdr. [10], mens data fra monarchE stammer fra data-cut juli 2022 efter median opfølgningstid på 42 mdr. [31].

Jf. EMA-indikationen kan ribociclib gives i op til tre år, mens abemaciclib gives i op til to år. Den godkendte dosis for ribociclib, som adjuverende behandling er lavere end ved metastatisk sygdom, mens dosis for abemaciclib ved adjuverende behandling og metastatisk sygdom er den samme. Ved 4-års data-cut-off var den mediane eksponering med ribociclib i NATALEE-studiet 27,4 mdr., og 62,4 % af patienterne havde modtaget behandling med ribociclib i tre år (ITT-population). Den primære årsag til behandlingsstop var uønskede hændelser. For abemaciclib var den mediane behandlingsvarighed i monarchE-studiet 23,7 mdr., og 69,0 % af patienterne modtog behandling med abemaciclib i to år [31].



Tabel 12. Oversigt over sikkerhedsdata fra NATALEE og monarchE

	NATALEE			MonarchE		
	Rib + AI N = 2.526	AI N = 2.441	Absolut forskel (95 % CI)	Abe + ET N = 2.791	ET N = 2.800	Absolut forskel
TEAEs i ≥ 1 % af patienterne (alle grader), n (%)	2.478 (98,1)	2.155 (88,3)	9,8 %-point (8,4 %; 11,2 %)	2.746 (98,4)	2.488 (88,9)	9,5 %-point
$\geq$ grad 3 uønskede hændelser, n (%)	1.622 (64,2)	481 (19,7)	44,5 %-point (42,1 %; 47,0 %)	1.393 (49,9)	472 (16,9)	33,0 %-point
Alvorlige uønskede hændelser (SAE), n (%)	375 (14,8)	267 (10,9)	3,9 %-point (2,0 %; 5,8 %)	433 (15,5)	256 (9,1)	6,4 %-point
Andel patienter, der blev dosisreduceret, n (%)	Alle årsager: 687 (27,2) Pga. AE: 582 (23,0)	Ikke tilgængeligt		Pga. AE: 1.216 (43,6)	Ikke tilgængeligt	
Behandlingsophør grundet AE, n (%)	Rib: 509 (20,0)	124 (4,9)	15,1 %-point (13,3 %; 16,9 %)	Abe: 515 (18,5)	30 (1,1)	17,4 %-point
Dødsfald pga. AE, n (%)	■	■	■	16 (0,6)	11 (0,4)	0,2 %-point

Abe = abemaciclib; AE = uønskede hændelser; AI = aromatasehæmmer; CI = konfidensinterval; ET: endokrin behandling; OR = odds ratio; Rib: ribociclib; SAE = alvorlig uønsket hændelse; TEAEs = *treatment emergent adverse events*.

Tabel 12 indikerer, at behandling med ribociclib + AI er forbundet med flere $\geq$ grad 3 uønskede hændelser end abemaciclib + ET (absolut forskel på 44,5 %-point mellem ribociclib + AI vs. AI alene og 33,0 %-point mellem abemaciclib + ET og ET alene), men færre alvorlige uønskede hændelser (absolut forskel på 3,9 %-point mellem ribociclib + AI vs. AI alene og 6,4 %-point mellem abemaciclib + ET og ET alene). Der var ikke klinisk relevant forskel mellem andelen af patienter der stoppede i behandling med ribociclib eller abemaciclib pga. uønskede hændelser, hhv. 20,0 % og 18,5 %. Færre patienter blev dosisreduceret ved behandling med ribociclib sammenlignet med abemaciclib (23,0 % vs. 43,6 %), hvilket muligvis skyldes, at ribociclib dosis ved adjuverende behandling er lavere end ved metastatisk sygdom.

De hyppigst forekommende uønskede hændelser ved behandling med ribociclib er neutropeni, infektioner, kvalme, hovedpine, træthed, leukopeni og unormale levertal [32]. De hyppigste grad 3-4 uønskede hændelser i ribociclib + AI vs. AI i NATALEE var neutropeni (28,1 % vs. 0,5 %), fald i neutrofiler (17,7 % vs. 0,3), forhøjet alaninaminotransferase (7,7 % vs. 0,7%), forhøjet aspartataminotransferase (4,6 % vs. 0,6 %), fald i hvide blodlegemer (3,8 % vs. 0,2 %), leukopeni (3,7 % vs. 0,1 %) og hypertension (2,3 % vs. 2,6 %). 4,2 % af patienterne fik QTc-forlængelse og hos 0,2 % af dem var der tale om $\geq$ grad 3 QTc-forlængelse [10].



Dette er en lavere frekvens end rapporteret ved behandling med ribociclib ved metastatisk sygdom (hhv. 6,5 % og 1,2 %) [33], hvilket formentlig skyldes den lavere ribociclib dosis ved adjuverende behandling.

De hyppigst forekommende uønskede hændelser ved behandling med abemaciclib er diarré, infektioner, neutropeni, leukopeni, anæmi, træthed, kvalme, opkastning, pletsældethed (alopeci) og nedsat appetit [34]. De hyppigste grad 3-4 uønskede hændelser i abemaciclib + ET vs. ET i monarchE var neutropeni (19,7 % vs. 0,8 %), diarré (7,8 % vs. 0,2 %), leukopeni (11,4 % vs. 0,4 %), lymfopeni (5,4 % vs. 0,5 %) samt træthed (2,9 % vs. 0,1 %). De hyppigste alvorlige uønskede hændelser var VTE (1,2 % vs. 0,3 %) og lungebetændelse (1,0 % vs. 0,6 %). Andre alvorlige uønskede hændelser rapporteret i monarchE var pneumonitis (0,3 % vs. 0 %), lungeemboli (0,7 % vs. 0,1 %) og interstitiel lungesygdom (0,5 % vs. < 0,1 %). To dødsfald i abemaciclib + ET-armen (ét pga. diarré og ét pga. pneumonitis) blev af investigator vurderet til at være relateret til behandling med abemaciclib. Ingen dødsfald i ET-armen blev vurderet til at være relateret til den modtagne behandling [31].

Resultater fra MAIC-analysen på udvalgte $\geq$ grad 3 uønskede hændelser i monarchE-patientpopulationen

Ansøger har indsendt resultater fra MAIC-analysen (både uvægtet og vægtet population) på følgende $\geq$ grad 3 uønskede hændelser i monarchE-patientpopulationen:

- Forhøjet alaninaminotransferase (ALT)
- Diarré
- Leukopeni
- Lymfopeni
- Neutropeni

Resultaterne fra MAIC-analysen viser, at behandling med ribociclib + AI er forbundet med statistisk signifikant højere risiko for forhøjet ALT og neutropeni og statistisk signifikant lavere risiko for diarré, leukopeni og lymfopeni end abemaciclib + ET.

Tabel 13. Resultater fra MAIC-analysen på udvalgte $\geq$ grad 3 uønskede hændelser i monarchE-patientpopulationen

AE	Hændelsesrater				Rib + AI vs. Abe + ET
	NATALEE, %		monarchE, %		OR (95 % CI)
	Rib + AI	AI	Abe + ET	ET	
monarchE-patienter, uvægtet					
Forhøjet alaninaminotransferase (ALT)	2,76	0,68			
Diarré	7,85	0,21			
Leukopeni	11,39	0,39			
Lymfopeni	5,41	0,50			
Neutropeni	19,63	0,86			



AE	Hændelsesrater				Rib + AI vs. Abe + ET
	NATALEE, %		monarchE, %		OR (95 % CI)
	Rib + AI	AI	Abe + ET	ET	
monarchE-patienter, vægtet					
■	■	■	2,76	0,68	■
■	■	■	7,85	0,21	■
■	■	■	11,39	0,39	■
■	■	■	5,41	0,50	■
■	■	■	19,63	0,86	■

Abe = abemaciclib; AI = aromatasehæmmer; ALT = alaninaminotransferase; CI = konfidensinterval; ET: endokrin behandling; OR = odds Ratio; Rib: ribociclib. OR > 1 betyder, at resultaterne var til fordel for abe + ET.

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Behandling med adjuverende CDK4/6-hæmmere er forbundet med flere bivirkninger end behandling med ET alene.

Ribociclib og abemaciclib er forbundet med forskellige bivirkningsprofiler. Patienter i behandling med ribociclib oplever primært hæmatologiske bivirkninger, såsom neutropeni, samt forhøjede levertal og i sjældne tilfælde QTc forlængelser. Behandling med abemaciclib giver primært bivirkninger i mave-tarm-kanalen og knoglemarvspåvirkning og i sjældne tilfælde VTE og pneumonitis. Dette afspejles også i MAIC-analysen på udvalgte $\geq$ grad 3 uønskede hændelser i monarchE-patientpopulationen. For begge lægemidler gælder det, at en betydelig andel af hændelserne er laboratorieskævheder, som ikke er klinisk betydende men et udtryk for, at man de første uger tager blodprøver for at finde den rette dosis til patienten.

De uønskede hændelser, der blev observeret i både NATALEE og monarchE, er i overensstemmelse med tidligere beskrivelser af behandling med ribociclib og abemaciclib ved uhelbredelig brystkræft jf. lægemidlernes produktresumé [32,34], om end frekvensen af bivirkninger ved adjuverende ribociclib er lavere end ved metastatisk sygdom pga. den reducerede dosis. De fleste bivirkninger, der opstår ved lægemidlerne, er reversible ved behandlingsophør, og behandlingerne forventes ikke at give langvarige bivirkninger. Fra et klinisk perspektiv vurderes ribociclib at have en mere tolerabel bivirkningsprofil end abemaciclib, især på grund af den øgede risiko for diarré ved abemaciclib samt at flere patienter skal dosisjusteres ved abemaciclib end ved ribociclib. Dog medfører den længere behandlingsvarighed med ribociclib, at patienterne er udsat for bivirkninger over en længere periode end med abemaciclib.



2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

MonarchE-patienter (PICO 1)

Ribociclib + AI er sammenlignet via en uforankret MAIC-analyse med abemaciclib + ET til patienter, der opfylder inklusionskriterierne i monarchE-studiet. Der er ikke væsentlig usikkerhed forbundet med den indirekte sammenligning, og på baggrund af resultaterne fra den indirekte sammenligning kan ribociclib + AI og abemaciclib + ET betragtes som ligeværdige behandlingsalternativer til monarchE-patienter. De usikkerheder, der er forbundet med datagrundlaget til monarchE-patienter, gælder begge behandlinger og omhandler primært:

- Dansk klinisk praksis blev for nyligt ændret således, at det hos udvalgte patienter ikke længere anbefales at udføre aksilrømning. Når aksilrømning udelades, kan disse patienter ikke med sikkerhed stadieinddeles og der vides ikke hvor mange positive lymfeknuder i armhulen patienten reelt har. Dette vanskeliggør identifikation af monarchE-patienter med pN2-3-sygdom (≥ 4 positive lymfeknuder i armhulen) i dansk klinisk praksis.
- For begge studier er effektdata stadigvæk umodne. Der foreligger ikke dokumentation fra studierne for, at den observerede reduktion i risikoen for invasivt tilbagefald, især fjernrecidiv, vil øge patienternes overlevelse. Da patienternes prognose er relativ god, og fordi patienter med fjernrecidiv lever længe på de tilgængelige behandlingsmuligheder (median 5 år), der også omfatter CDK4/6-hæmmere, vil der formentlig gå flere år før effekten på overlevelse kan bestemmes.

Non-monarchE-patienter (PICO 2)

Ribociclib + AI er blevet sammenlignet direkte med AI på baggrund af subpopulationsdata fra patienter i NATALEE, der ikke opfyldte inklusionskriterierne i monarchE. Den væsentligste usikkerhed i sammenligningen vedrører datamodenhed.

Data indikerer, at risikoen for tilbagefald hos non-monarchE-patienter er lavere end hos monarchE-patienter og under studiets opfølgningstid er der sket få hændelser i både IDFS, DRFS og OS og færre end hos monarchE-patienter. Selvom der ses en statistisk signifikant forskel i IDFS og DRFS er den absolutte forskel for lille til at adjuverende ribociclib + AI kan anses som klinisk relevant for non-monarchE-patienter. KM-kurvene viser, at de to arme først begynder at adskille sig efter [REDACTED] og der foreligger data op til ca. 60 mdr., hvilket er kort tid relativt til patienternes langvarige risiko for tilbagefald. Med data efter længere opfølgningstid fra NATALEE vil det være muligt at vurdere, om forskellen mellem armene bliver klinisk relevant.

Endelig er der ved begge PICOer en risiko for, at flere patienter vil stoppe på grund af bivirkninger, da danske patienter ofte er ældre (+ ca. 10 år) med mindre tolerance for bivirkninger til følge.



3. Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

3.1 Inkluderede instrumenter for HRQoL

Ansøger har afrapporteret helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) for to instrumenter fra NATALEE; det sygdomsspecifikke instrument EORTC QLQ-C30 – den fysiske subskala, samt det generiske instrument EQ-VAS og EQ-5D-5L, se Tabel 14. Ansøger har ikke indsendt data fra EORTC-QLQ-BR23, som også blev målt i NATALEE.

Ansøger har ikke indsendt data for abemaciclib + ET rapporteret i monarchE da deres hovedanalyse baserer sig på den direkte sammenligning mellem ribociclib + AI vs. AI i ITT-populationen fra NATALEE, se afsnit 2.1.

Tabel 14. Oversigt over ansøgers inkluderede instrumenter til måling af helbredsrelateret livskvalitet

Instrument	Kilde	Anvendelse	Beskrivelse
EORTC QLQ-C30 – den fysiske subskala	NATALEE	Klinisk effekt	Afsnit 3.1.1
EQ-VAS og EQ-5D-5L	NATALEE	Klinisk effekt og nytteværdier	Afsnit 3.1.2

3.1.1 EORTCT-QLQ-C30

3.1.1.1 Instrument og studiedesign

EORTC-QLQ-C30 er et sygdomsspecifikt instrument, udviklet til at måle livskvaliteten hos patienter med kræft. I Bilag 7 findes der en beskrivelse af instrumentet.

3.1.1.2 Dataindsamling

Spørgeskemaerne blev administreret i begyndelsen af kontrolbesøgene, før kliniske vurderinger, medicinering eller diagnostiske test fandt sted.

Målinger blev foretaget ved initial screening og efterfølgende hver 12. uge de første 24 mdr. og derefter hver 24. uge indtil tilbagefald. Måling blev også foretaget ved første tilbagefald, ved fjernrecidiv (dvs. hvis det første tilbagefald ikke var fjernrecidiv), ved endt behandling samt 12 mdr. efter fjernrecidiv.

Måling af EORTC-QLQ-C30-fysisk subskala bygger på data-cut 11. januar 2023 med en median opfølgningstid på 27,7 måneder og data stammer fra studiets ITT-population.



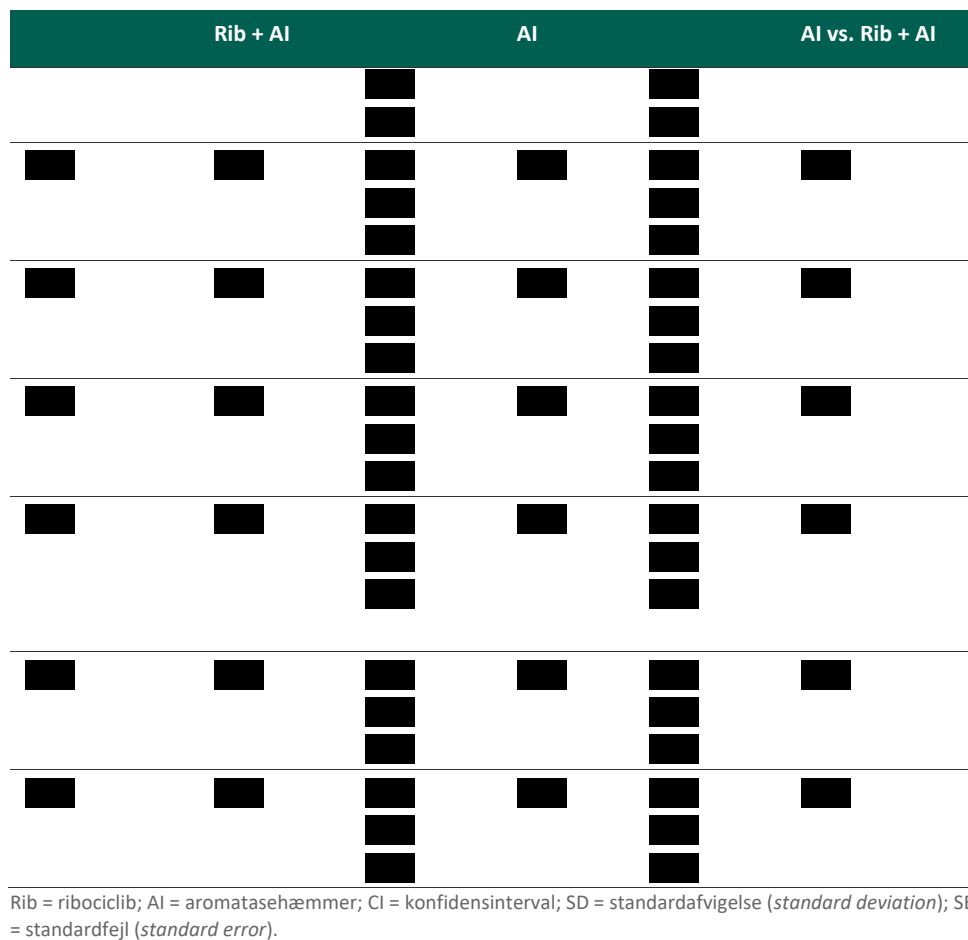
Ansøger har ikke indsendt data over samlet antal besvarelser før og efter tilbagefald, men har indsendt overblik over hvor mange besvarelser, der er blevet indsamlet på de forskellige måletidspunkter, se Tabel 15. Data blev kategoriseret som fuldstændigt besvaret, delvist besvaret (defineret som ≥ 1 spørgsmål besvaret, men ikke alle spørgsmål besvaret) eller ikke besvaret, baseret på graden af spørgeskemaernes udfyldelse. Ved baseline blev HRQoL-data indsamlet fra 2.495 patienter (97,9 %) i ribociclib+AI-armen mod 2.483 patienter (97,3 %) i AI-armen. Blandt de patienter med baseline HRQoL-data, udfyldte 84,53 % af patienterne i ribociclib+AI-armen spørgeskemaet delvist sammenlignet med 84,13 % i AI-armen, 15,47 % af patienterne i ribociclib+AI-armen udfyldte spørgeskemaet fuldstændigt sammenlignet med 15,87 % i AI-armen. Det ses, at de fleste patienter har delvist besvaret spørgeskemaet (> 70 %) og der er flere manglende besvarelser i AI-armen.

Tabel 15. Overblik over HRQoL-besvarelser i NATALEE

Tidspunkt x	Antal patienter ved randomisering N	Antal patienter med manglende besvarelser (% af patienter ved randomisering) N (%)	Antal patienter, der forventes at besvare på tidspunkt x (<i>numbers at risk</i>) N	Besvarelser på tidspunkt x ud af forventet antal besvarelser på tidspunkt x N (%)	
				Fuldstændigt besvaret	Delvist besvaret
Baseline	Rib + AI: 2.549 AI: 2.552	Rib + AI: 54 (2,12 %) AI: 69 (2,70 %)	Rib + AI: 2.495 AI: 2.483	Rib + AI: 386 (15,47 %) AI: 394 (15,87 %)	Rib + AI: 2.109 (84,53 %) AI: 2.089 (84,13 %)
Uge 13 Dag 1/C4D1	Rib + AI: 2.549 AI: 2.552	Rib + AI: 270 (10,59 %) AI: 403 (15,79 %)	Rib + AI: 2.353 AI: 2.218	Rib + AI: 402 (17,08 %) AI: 297 (13,39 %)	Rib + AI: 1.877 (79,77 %) AI: 1.852 (83,50 %)
Uge 25 Dag 1/C7D1	Rib + AI: 2.549 AI: 2.552	Rib + AI: 345 (13,53 %) AI: 473 (18,53 %)	Rib + AI: 2.294 AI: 2.159	Rib + AI: 485 (21,14 %) AI: 327 (15,15 %)	Rib + AI: 1.719 (74,93 %) AI: 1.752 (81,15 %)
Uge 37 Dag 1/C10D1	Rib + AI: 2.549 AI: 2.552	Rib + AI: 331 (12,99 %) AI: 475 (18,61 %)	Rib + AI: 2.268 AI: 2.147	Rib + AI: 586 (25,84 %) AI: 373 (17,37 %)	Rib + AI: 1.632 (71,96 %) AI: 1.704 (79,37 %)



Tidspunkt x	Antal patienter ved randomisering N	Antal patienter med manglende besvarelser (% af patienter ved randomisering) N (%)	Antal patienter, der forventes at besvare på tidspunkt x (<i>numbers at risk</i>) N	Besvarelser på tidspunkt x ud af forventet antal besvarelser på tidspunkt x N (%)	
Uge 49 Dag 1/C13D1	Rib + AI: 2.549 AI: 2.552	Rib + AI: 367 (14,39 %) AI: 479 (18,77 %)	Rib + AI: 2.227 AI: 2.125	Rib + AI: 603 (27,08 %) AI: 394 (18,54 %)	Rib + AI: 1.579 (70,90 %) AI: 1.679 (79,01 %)
Uge 61 Dag 1/C16D1	Rib + AI: 2.549 AI: 2.552	Rib + AI: 379 (14,87 %) AI: 524 (20,53 %)	Rib + AI: 2.211 AI: 2.072	Rib + AI: 569 (25,73 %) AI: 404 (19,50 %)	Rib + AI: 1.601 (72,41 %) AI: 1.624 (78,38 %)
Uge 73 Dag 1/C19D1	Rib + AI: 2.549 AI: 2.552	Rib + AI: 413 (16,20 %) AI: 552 (21,63 %)	Rib + AI: 2.173 AI: 2.039	Rib + AI: 558 (25,68 %) AI: 403 (19,76 %)	Rib + AI: 1.578 (72,62 %) AI: 1.597 (78,32 %)
Uge 85 Dag 1/C22D1	Rib + AI: 2.549 AI: 2.552	Rib + AI: 456 (17,89 %) AI: 590 (23,12 %)	Rib + AI: 2.145 AI: 1.997	Rib + AI: 570 (26,57 %) AI: 414 (20,73 %)	Rib + AI: 1.523 (71,00 %) AI: 1.548 (77,52 %)
Uge 97 Dag 1/C25D1	Rib + AI: 2.549 AI: 2.552	Rib + AI: 602 (23,62 %) AI: 743 (29,11 %)	Rib + AI: 1.990 AI: 1.849	Rib + AI: 506 (25,43 %) AI: 367 (19,85 %)	Rib + AI: 1.441 (72,41 %) AI: 1.442 (77,99 %)
Uge 121 Dag 1/C31D1	Rib + AI: 2.549 AI: 2.552	Rib + AI: 954 (37,42 %) AI: 1027 (40,24 %)	Rib + AI: 1.659 AI: 1.566	Rib + AI: 418 (25,20 %) AI: 286 (18,26 %)	Rib + AI: 1.177 (70,95 %) AI: 1.239 (79,12 %)
Uge 145 Dag 1/C37D1	Rib + AI: 2.549 AI: 2.552	Rib + AI: 1.492 (58,53 %) AI: 1.555 (60,93 %)	Rib + AI: 1.085 AI: 1.025	Rib + AI: 257 (23,69 %) AI: 189 (18,44 %)	Rib + AI: 800 (73,73 %) AI: 808 (78,83 %)
Uge 169 Dag 1/C43D1	Rib + AI: 2.549 AI: 2.552	Rib + AI: 2.304 (90,38 %)	Rib + AI: 262	Rib + AI: 48 (18,32 %)	Rib + AI: 197 (75,19 %)





respektive cyklus, som estimeret fra den generelle lineære model (GLM), justeret efter stratifikationsfaktorer. BL = baseline; EOT = *end of treatment*; C4D1 = Uge 13 Dag 1; C7D1 = Uge 25 Dag 1; C10D1 = Uge 37 Dag 1; C13D1 = Uge 49 Dag 1; C16D1 = Uge 61 Dag 1; C19D1 = Uge 73 Dag 1; C22D1 = Uge 85 Dag 1; C25D1 = Uge 97 Dag 1; C31D1 = Uge 121 Dag 1; C37D1 = Uge 145 Dag 1; C43D1 = Uge 169 Dag 1.

3.1.2 EQ-5D-5L

3.1.2.1 Instrument og studiedesign

EQ-5D-5L er et standardiseret og generisk instrument, der anvendes til at måle helbredsrelateret livskvalitet [35]. EQ-5D-5L er Medicinrådets foretrukne instrument til at beskrive helbredsrelateret livskvalitet. Ved indsamling af EQ-5D-5L besvarelser indsamles desuden besvarelser på skalaen EQ VAS. I Bilag findes der en mere detaljeret beskrivelse af EQ-5D instrumentet. Udvikling i patienternes besvarelser ang. deres helbredsrelateret livskvalitet præsenteres både ved brug af EQ VAS og EQ-5D-indekset, hvor EQ VAS alene beskriver patienternes oplevede livskvalitet, mens EQ-5D-5L-indekset er vægtet med den generelle befolknings præferencer for patienternes afrapporterede helbredsrelateret livskvalitet.

Spørgeskemaerne blev administreret på samme vis som for EORTC-QLQ-C30, se afsnit 3.1.1.1.

3.1.2.2 Dataindsamling

Målingerne foregik på samme tidspunkter som for EORTC-QLQ-C30 og data stammer fra samme data-cut som EORTC-QLQ-C30, se afsnit 3.1.1.2. Der refereres ligeledes til afsnit 3.1.1.2 for oversigt over antal og andel besvarelser.

3.1.2.3 Resultater

Tabel 17 opsummerer den gennemsnitlige score EQ VAS ved baseline og alle tilgængelige besøg. Data præsenteres illustrativt grafisk i Figur 8.

Ansøger har ikke indsendt deskriptiv statistisk for EQ-5D-5L index score.

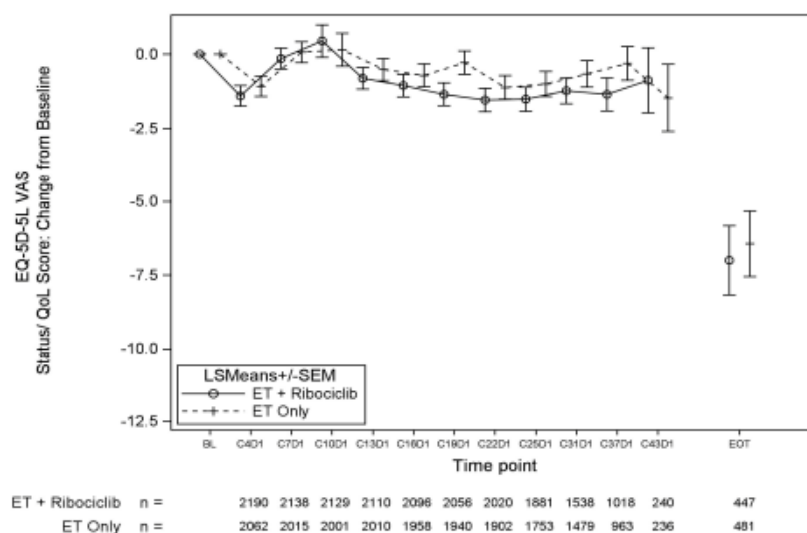
Tabel 17. Deskriptiv statistik for EQ VAS [13]

	Rib + AI		AI		AI vs. Rib + AI
	N	Gennemsnit (SE)	N	Gennemsnit (SE)	Forskel (95 % CI)
Baseline	2.473	78,33 SE: 0,300	2.466	78,05 SE: 0,304	-0,28 (-1,117, 0,557)



	Rib + AI		AI		AI vs. Rib + AI	

Rib = ribociclib; AI = aromatasehæmmer; CI = konfidensinterval; SE = standardfejl (*standard error*)



Figur 9. Gennemsnitlig ændring fra baseline i EQ VAS. Tidslinjen giver de gennemsnitlige estimater for ændringen fra baseline for intervallet fra baseline op til den respektive cyklus, som estimeret fra den generelle lineære model (GLM), justeret efter stratifikationsfaktorer. BL = baseline; EOT = end of treatment; C4D1 = Uge 13 Dag 1; C7D1 = Uge 25 Dag 1; C10D1 = Uge 37 Dag 1; C13D1 = Uge



49 Dag 1; C16D1 = Uge 61 Dag 1; C19D1 = Uge 73 Dag 1; C22D1 = Uge 85 Dag 1; C25D1 = Uge 97 Dag 1; C31D1 = Uge 121 Dag 1; C37D1 = Uge 145 Dag 1; C43D1 = Uge 169 Dag 1.

3.1.3 Medicinrådets vurdering af instrumenter for helbredsrelateret livskvalitet

HRQoL-data stammer fra ITT-populationen og der foreligger ikke data opgjort på de to patientpopulationer i PICO 1 og 2. Det forventes dog ikke at behandling med ribociclib vil påvirke patienternes HRQoL forskelligt i de to patientpopulationer.

Data fra både EORTC-QLQ-C30-fysisk subskala samt EQ VAS fra NATALEE-studiet viste, at over den samlede tidsperiode på ca. 3 år, var behandling med ribociclib + AI hverken forbundet med forbedring eller forværring i patienternes helbredsrelateret livskvalitet sammenlignet med AI alene. Studiet var ublindat, hvilket kan have introduceret bias og påvirket livskvalitetsdata, da patienterne havde kendskab til hvilken behandling de modtog. Derudover ses der et frafald af patienter over tid (flere manglende besvarelser over tid), at de fleste patienter har delvist besvaret spørgeskemaerne, og at der er flere manglende besvarelser i AI-armen, se Tabel 15.

Forskellen mellem armene i manglende besvarelser vurderes dog at være lille og der ses samme trend vedr. flere manglende besvarelser over tid i begge arme. Ansøger har ikke beskrevet, hvad der karakteriserer de patienter, der falder fra over tid, eller hvad årsagerne til frafald var.

Medicinrådet vurderer, at fordi helbredsrelateret livskvalitet først blev målt tre måneder efter behandlingsstart, har besvarelserne ikke kunnet fange en evt. påvirkning af bivirkninger på patienternes livskvalitet i starten af behandling. Dette introducerer en bias i vurderingen af livskvalitetsdata, da det netop er i denne indledende periode de fleste bivirkninger opstår, og hvor patienter vil blive dosisjusteret eller helt stopper i behandling pga. bivirkninger.

Usikkerheden vurderes ikke at være væsentlig fordi der ikke ses et større frafald af patienter i ribociclib + AI-armen end i AI-armen og mange af de bivirkninger, der er forbundet med behandling med ribociclib er laboratorieskævheder, der ikke er forbundet med symptomer jf. afsnit 2.5.

Da ansøger ikke har indsendt HRQoL-data for abemaciclib + ET er disse ikke blevet inddraget i vurderingen. Ligesom i NATALEE-studiet, viser HRQoL-data fra monarchE, at behandling med abemaciclib + ET hverken forbundet med forbedring eller forværring i patienternes helbredsrelateret livskvalitet sammenlignet med ET alene [9].

3.2 Nytteværdier

Nytteværdier inddrages ikke i vurdering af ribociclib + AI, se yderligere i afsnit 4.



4. Sundhedsøkonomisk analyse

For monarchE-patienter i PICO 1 er den sundhedsøkonomiske analyse en omkostningsminimeringsanalyse, da Medicinrådet ud fra en samlet faglig vurdering vurderer, at effekten og sikkerheden ved adjuverende ribociclib + AI og adjuverende abemaciclib + ET vil være ligeværdig i dansk klinisk praksis, se afsnit 2.4.1. Analysen er primært baseret på *time to discontinuation* (TTD)-data fra NATALEE- [10] og data for behandlingsophør i monarchE publiceret i Rugo et al. [15].

Non-monarchE-patienter i PICO 2 adskiller sig fra monarchE-patienterne i PICO 1 ved at have færre positive lymfeknuder, hvilket formentlig har betydning for disse patienters prognose og risiko for tilbagefald, se afsnit 1.2. Dette understøttes af de nuværende data fra NATALEE-studiet, hvor det observeres, at færre patienter oplever et tilbagefald i non-monarch-populationen sammenlignet med monarch-populationen og at den absolutte forskel i IDFS og DRFS mellem studiets intervention og komparator er mindre hos non-monarchE-patienter, end hos monarchE-patienterne, se afsnit 2.4.2 og 2.4.1. Samlet set vurderer Medicinrådet, at effekten med den nuværende dokumentation er for begrænset til, at behandlingen med adjuverende ribociclib + AI kan betragtes som klinisk relevant for non-monarchE-patienter og der udføres derfor ikke en sundhedsøkonomisk analyse for denne patientpopulation.

4.1 Analyseperspektiv

I overensstemmelse med Medicinrådets metoder har ansøger anvendt et begrænset samfundsperspektiv.

I den sundhedsøkonomiske analyse inkluderes lægemiddelomkostninger, monitoreringsomkostninger, omkostninger til håndtering af uønskede hændelser, samt patient- og transportomkostninger, mens omkostninger til administration og efterfølgende behandling ekskluderes. Omkostninger til administration ekskluderes, da begge behandlinger administreres oralt.

Omkostninger til efterfølgende behandling ekskluderes, da risikoen for tilbagefald og den efterfølgende behandling ved tilbagefald, forventes at være sammenlignelig i de to behandlingsarme.

Ansøgers analyse har en tidshorisont på 5 år. Omkostninger der ligger efter det første år, er diskonteret med en rate på 3,5 %.

Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv

Medicinrådet anvender ansøgers valg af analyseperspektiv, men anvender en tidshorisont på 3 år, da alle patienter er stoppet med den adjuverende CDK4/6-behandling på dette tidspunkt (maksimal behandlingsvarighed for adjuverende ribociclib og abemaciclib er hhv. 3 og 2 år) og det ikke forventes, at være forskelle i omkostningerne imellem de to behandlingsarme herefter.



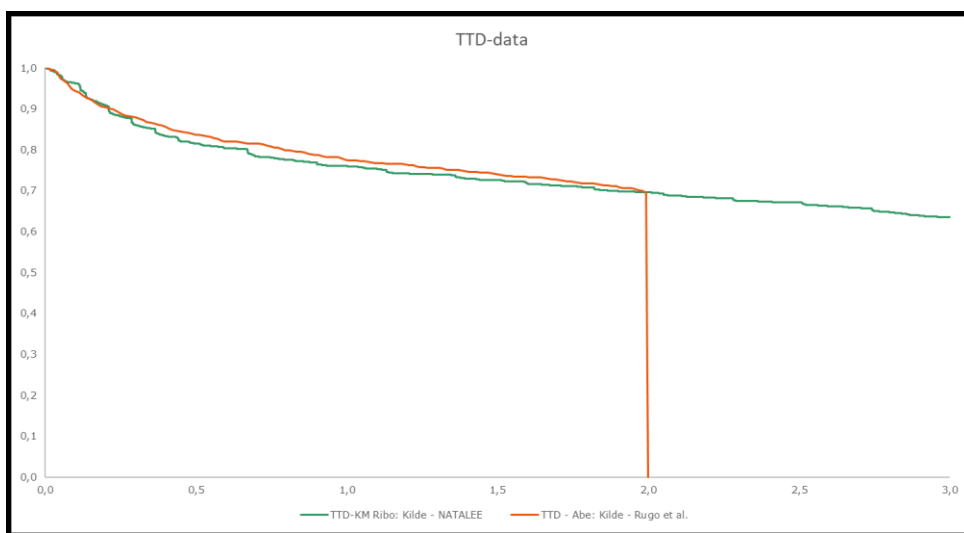
4.2 Model

I modellen anvendes TTD-data til at bestemme, hvor mange patienter, der på et givent tidspunkt, tilskrives de enkelte omkostninger.

Modellen har en cykluslængde på 4 uger og der benyttes ikke halvcykluskorrektion (half-cycle correction).

Behandlingsvarighed

Til at estimere andelen i behandling med adjuverende ribociclib anvender ansøger TTD-data fra NATALEE-studiet for de patienter, som modtog adjuverende ribociclib. Til at estimere andelen i behandling med adjuverende abemaciclib, anvender ansøger data for "discontinuations in the abemaciclib arm due to reasons other than recurrences" i monarchE, som er publiceret i Rugo et al. [15], se Figur 10.



Figur 10. TTD-data for adjuverende ribociclib fra NATALEE-studiet [10] og data for behandlingsophør i monarchE publiceret i Rugo et al. [15]

Tabel 18. Gennemsnitlige behandlingsvarigheder som estimeres i ansøgers analyse, ikke diskonterede tal

	Ribociclib	Abemaciclib
Behandlingsvarighed	2,28 år	1,65 år

Medicinerådets vurdering af model

Medicinerådet anvender ansøgers model.

Den estimerede gennemsnitlige behandlingsvarighed for adjuverende abemaciclib er sammenlignelig med den, som blev estimeret i Medicinerådets vurdering af adjuverende abemaciclib [9]. Medicinerådet vurderer derfor, at anvendelse af data for behandlingsophør i monarchE publiceret i Rugo et al. [15] fremfor TTD KM-data fra



monarchE-studiet ikke er behæftet med en større usikkerhed, og anvender samme tilgang som ansøger.

4.3 Omkostninger

4.3.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har, jf. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler [36], estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekets indkøbspris (AIP).

Dosis anvendt i analysen er baseret på doseringen af adjuverende ribociclib og adjuverende abemaciclib i hhv. NATALEE- og monarchE-studiet og er præsenteret i hhv. afsnit 2.3.2 og 2.3.3.

Ansøger antager, at patienterne vil modtage den samme adjuverende AI/ET-behandling i hele modellens tidshorisont frem til behandlingsstop ved 36 måneder (3 år) for adjuverende ribociclib for og 24 måneder (2 år) for adjuverende abemaciclib.

Ansøger argumenterer for, at der ikke vil være spild ved brug af ribociclib, da doseringen er 400 mg én gang dagligt (200 mg x 2), hvilket betyder, at eventuel nedjustering af dosis til 200 mg én gang dagligt ikke kræver køb/udlevering af en ny pakning. Ansøger anvender en RDI på 83,4 % for ribociclib, da den gennemsnitlige dosis i NATALEE var 333,58 mg/dag. RDI er defineret som dosisintensiteten (gennemsnitlig anvendt dosis / varighed af eksponering justeret for en uges planlagt pause) divideret med den planlagte dosis intensitet (planlagte kumulative dosis / varighed af eksponering justeret for en uges planlagt pause).

Ansøger anvender en RDI på 100 % for abemaciclib, da dosisreduktion ikke har en indflydelse på omkostningerne, da pris per pakning for abemaciclib er den samme uanset dosis og inkludere ikke spild. Dog oplevede en andel af patienterne at få pauseret deres behandling grundet uønskede hændelser. For at tage højde for dette antager ansøger, at hver patient oplever en pausering af en uges varighed i løbet af det første års behandling.

Tabel 19. Lægemiddeloplysninger anvendt i ansøgers model

Lægemiddel (administrationsvej)	Dosis	Frekvens	RDI
Ribociclib (p.o.)	200 mg	To tabletter én gang dagligt i 21 dage efterfulgt af en uges pause	83,4 %
Abemaciclib (p.o.)	150 mg	To gange dagligt	100 %

P.o. = peroral; RDI = relativ dosis intensitet

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP).



Jf. afsnit 2.3.2 og 2.3.3 vil der vil være en mindre forskel i hvilken adjuverende AI/ET-behandling patienterne i de to armen vil modtager, men da disse lægemidler gives frem til minimum år 5 uanset behandlingsarm og der kun er en minimal forskel i lægemiddelomkostningerne relateret til disse lægemidler, vælger Medicinrådet at ekskluderer omkostningerne til adjuverende AI/ET-behandling fra analysen.

Ansøger har i modellen antaget, at der i hver 28 dages cyklus anvendes 30 doser af 300 mg abemaciclib. Da der i modellen anvendes en 28 dages cyklus til at udregne den maksimale behandlingsvarighed for abemaciclib, ændres antallet af doser af 300 mg abemaciclib fra 30 til 28 i Medicinrådets analyser.

Medicinrådet vurderer, at der vil være et mindre spild forbundet med tabletbehandling med adjuverende ribociclib, da der vil kunne være overskydende tabletter i den sidste pakning, som ikke anvendes inden behandlingsstop. Medicinrådet vurderer ligeledes, at der vil være et spild forbundet med tabletbehandling med abemaciclib, da patienterne ved dosisreduktion og behandlingsstop ikke kan anvende de tabletter, som der evt. er tilbage af en igangværende pakning.

Det er svært at kvantificere, hvor stort spildet eventuelt vil være i de to arme, men da Medicinrådet forventning er, at spildet vil være en smule højere ifm. behandling med abemaciclib end ribociclib (primært fordi det ikke er muligt at bruge af samme pakning ved evt. dosisreduktion) antages det, at der i et gennemsnitlig behandlingsforløb med abemaciclib vil være et spild svarende til én pakning (150 mg x 56 stk.).

Medicinrådet forventer, at en andel af patienterne i behandling med abemaciclib vil få pauseret deres behandling. Det er usikkert om ansøgers antagelse om, at alle patienter oplever en uges pausering i løbet af det første år vil reflektere den gennemsnitlige pausering, men på baggrund af kliniske erfaring med adjuverende abemaciclib vurderes det, at en gennemsnitlige patient oplever pausering på mellem 1 til 4 uger i løbet af det første års adjuverende behandling med abemaciclib. Medicinrådet antager derfor at en gennemsnitlige patient oplever pausering i 2,5 uge i hovedanalysen, men udfører to følsomhedsanalyse, hvori abemaciclib i gennemsnit pauseres i hhv. 1 og 4 uger.

4.3.2 Administrationsomkostninger

Ansøger har ikke inkluderet administrationsomkostninger for adjuverende ribociclib og adjuverende abemaciclib, da behandlingerne administreres oralt.

Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang.

4.3.3 Monitoreringsomkostninger

Ansøger estimerer andelen, som vil blive monitoreret i både ribociclib og abemaciclib-armen på baggrund af TTD-data fra NATALEE-studiet for alle patienter, som modtager en aktiv behandling (dvs. ribociclib + AI) frem til hhv. år 3 og 2.

Ansøger har både inkluderet omkostninger til operationer og scanninger, som sker én gang uanset om patienterne modtager adjuverende behandling med ribociclib eller abemaciclib, omkostninger til mammografi, som bliver udført hver 6. måned uafhængigt



af om patienten modtager behandling med abemaciclib eller ribociclib og forskellige andre omkostninger, som afhænger af om patienten er i behandling med ribociclib eller abemaciclib eller uden behandling. For alle monitoreringsaktiviteter anvendes en enhedsomkostning baseret på DRG-taksten for et ambulant besøg (DRG 2025: 09MA98).

Medicinrådets vurdering af monitoreringsomkostninger

Medicinrådet inkluderer kun monitoreringsomkostninger i den periode, hvor patienten modtager adjuverende behandling med hhv. ribociclib eller abemaciclib og estimerer derfor andelen, som vil blive monitoreret i hhv. ribociclib og abemaciclib-armen pba. de data, som fremgår af afsnit 4.2 og Figur 10.

Medicinrådet anvender samme frekvenser for monitoreringsaktiviteterne, som er anvendt i vurderingen af adjuverende abemaciclib [9], men inkluderer i denne vurdering kun omkostninger til de monitoreringsaktiviteter, som er afhængig af om patienten er i behandling med hhv. ribociclib eller abemaciclib, da der er forskel på behandlingsvarigheden og andelen i behandling ved forskellige. Herudover inkluderes omkostninger til EKG ved behandling med ribociclib det første år, se Tabel 20.

Tabel 20. Antagelser anvendt i Medicinrådets analyse til at estimere monitoreringsomkostningerne

Aktivitet	Ribociclib			Abemaciclib			Enheds- omkostning	Kilde for enheds- omkostningerne
	1. år	2. år	3. år	1. år	2. år	3. år		
Besøg hos onkolog	3	2	2	3	2	-	1.578 DKK	DRG 2025: 09MA98 [37]
Besøg hos sygeplejerske*	9	4	3	9	3	-	1.578 DKK	DRG 2025: 09MA98 [37]
EKG**	2	-	-	-	-	-	1.578 DKK	DRG 2025: 09MA98 [37]

*Antages at inkludere omkostninger til udlevering af medicin og blodprøvetagning, samt monitorering af eks. blodprøver og uønskede hændelser; EKG vurderes før opstart af behandling med ribociclib, og gentages omkring dag 14 i første behandlingscyklus og derefter efter klinisk behov; DRG = Diagnose Relaterede Grupper

4.3.4 Omkostninger til håndtering af uønskede hændelser

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med uønskede hændelser ved behandling med henholdsvis ribociclib + AI og abemaciclib + ET. Ansøger anvender de rapporterede frekvenser for uønskede hændelser af grad ≥ 3 fra NATALEE-studiet og monarchE-studiet med incidens $\geq 5\%$ i én af behandlingsarmene, se afsnit 2.5. Ansøger har herudover inkluderet hændelser benævnt *down dose first and second* i abemaciclib-armen uden nærmere argumentation.

Omkostningerne til håndtering af uønskede hændelser er inkluderet, som en engangsomkostning i modellens første cyklus og er estimeret på baggrund af 2025 DRG-takster [37], se ansøgningen for yderligere detaljer.



Medicinrådets vurdering af omkostninger til håndtering af uønskede hændelser

På baggrund af klinisk erfaring med håndtering af de forskellige uønskede hændelser i dansk klinisk praksis og Medicinrådets tidligere vurdering af adjuverende abemaciclib [9] inkluderer Medicinrådet kun omkostninger til håndtering af diarré og neutropeni grad ≥ 3 , se Tabel 21.

Tabel 21. Antagelser anvendt i Medicinrådets analyse til at estimere omkostninger til uønskede hændelser

Uønskede hændelser	Ribociclib + AI [10]	Abemaciclib + ET [15]	Enhedsomkostning, DKK	Kilde
Diarré (grad ≥ 3)	0,63 %	7,85 %	7.818,00	DRG 2025: 09MA08 [37]
Neutropeni	28,11 %	19,63 %	2.208,00	DRG 2025: 16MA98 [37]

AI = Aromatase inhibitor; ET = Endokrin terapi

4.3.5 Efterfølgende behandlinger

Ansøger antager, at efterfølgende behandling er ens i de to behandlingsarme, og inkluderer derfor ikke disse i analysen.

Medicinrådets vurdering af efterfølgende behandlinger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang, da det vurderes at risikoen for tilbagefald og behandlingen ved tilbagefald vil være sammenlignelig i de to behandlingsarme.

4.3.6 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer patientomkostninger relateret til monitoreringsbesøg på hospitalet.

Ansøger antager at hvert besøg tager 2 timer inkl. den effektive tid på hospitalet, ventetid og transport og anvender en enhedsomkostning for patienttid på 203 DKK pr. time og transportomkostninger på 140 DKK.

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser til estimering af patientomkostninger, men anvender frekvenserne oplistet i Tabel 20 i afsnit 4.3.3.

4.4 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse, disse fremgår af Tabel 22.



Tabel 22. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Tidshorisont	5 år	3 år	Afsnit 4.1
AI/ET behandling	Antaget ens i de to arme	Ekskluderet fra analysen	Afsnit 4.3.1
Antal doser - abemaciclib	Der gives 30 doser abemaciclib á 300 mg i hver 28 dages cyklus	Der gives 28 doser abemaciclib á 300 mg i hver 28 dages cyklus	Afsnit 4.3.1
Spild	Ekskluderet	Inklusion af spild af én pakning for abemaciclib	Afsnit 4.3.1
Gennemsnitlig pausering af - abemaciclib	1 uge	2,5 uger	Afsnit 4.3.1
Data der anvendes til at estimere andel der tilskrives monitorerings- og patient omkostninger i begge behandlingsarme	TTD-data fra NATALEE-studiet for alle patienter, som modtog en aktiv behandling (dvs. ribociclib + AI), anvendes for både ribociclib og abemaciclib	Data for hhv. ribociclib og abemaciclib som fremgår af Figur 10	Afsnit 4.2 og 4.3.3
Antagelser vedr. monitoreringsomkostninger	Se ansøgers ansøgning	Tabel 20	Afsnit 4.3.3
Antagelser vedr. omkostninger til håndtering af uønskede hændelser	Se ansøgers ansøgning	Tabel 21	Afsnit 4.3.4
Patientomkostninger	Se ansøgers ansøgning	Tabel 20	Afsnit 4.3.6 og afsnit 4.3.3.

4.5 Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse

Der er ingen væsentlige usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse.

4.6 Resultater

4.6.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet estimerer, at de inkrementelle omkostninger mellem ribociclib + AI og abemaciclib + ET for monarchE-patientpopulationen er ca. [REDACTED] DKK og at de



inkrementelle lægemiddelomkostninger mellem behandlinger er ca. [REDACTED] DKK. Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning ca. -1.000 DKK.

Tabel 23. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal

	Ribociclib + AI	Abemaciclib + ET	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Monitoreringsomkostninger	31.371	23.017	8.354
Omkostninger til håndtering af uønskede hændelser	670	1.047	-377
Patientomkostninger	10.862	7.970	2.893
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4.6.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Resultatet er relativt robust overfor ændringer i antagelser vedr. varigheden af pauseringer af abemaciclib.

Tabel 24. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle omkostninger (DKK)
Resultatet af hovedanalysen	-	-	[REDACTED]
Pausering	Patienter der modtager adjuverende abemaciclib pauseres i gennemsnit i 1 uge	Usikkert hvor længe en gennemsnitlig patient pauseres	[REDACTED]
Pausering	Patienter der modtager adjuverende abemaciclib pauseres i gennemsnit i 4 uger	Usikkert hvor længe en gennemsnitlig patient pauseres	[REDACTED]



5. Budgetkonsekvenser

5.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der vil være ca. 250 patienter om året, der ved anbefaling vil være kandidater til behandling med ribociclib + AI i den patientpopulation, som er overlappende med monarchE-patienterne.

Ved en anbefaling antager ansøger, at ribociclib + AI vil have et markedsoptag på 100 % i år 1-5 for denne patientpopulation.

Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinerådet estimerer, at ca. 300 patienter pr. år forventes at være kandidater til behandling med ribociclib + AI i den patientpopulation, som er overlappende med monarchE-patienter, se afsnit 1.4. Med nuværende klinisk praksis kan ca. 1/3 af disse patienter ikke identificeres pga. manglende aksilrømning (primært patienter med pN2-3-sygdom, se afsnit 1.4 samt Bilag 4). Som følge heraf estimerer Medicinerådet budgetkonsekvenserne på baggrund af de monarchE-patienter, der i dag kan identificeres i klinisk praksis, hvilket svare til ca. 190 patienter om året.

Medicinerådet vurderer, som ansøger, at markedsoptaget vil være 100 % i år 1-5, se Tabel 25.

Tabel 25. Medicinerådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Ribociclib + AI	190	190	190	190	190
Abemaciclib + ET	0	0	0	0	0
Anbefales ikke					
Ribociclib + AI	0	0	0	0	0
Abemaciclib + ET	190	190	190	190	190

5.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af ribociclib + AI til de ovenfor nævnte patienter vil resultere i besparelser på ca. ■■■■■ DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 26.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 0,3 mio. DKK i år 5.



Tabel 26. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Anbefales ikke	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Totale budgetkonsekvenser					



6. Referencer

1. DBCG Kvalitetsdatabase for Brystkræft National årsrapport 2023 For opgørelsesperioden 1. januar 2023 - 31. december 2023. 2024;
2. (EBCTCG) EBCTCG. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer : meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. The Lancet. 2012;379(9814):432–44.
3. Pedersen RN, Esen BO, Mellekjær L, Christiansen P, Ejlersen B, Lash TL, et al. The Incidence of Breast Cancer Recurrence 10-32 Years After Primary Diagnosis. Journal of the National Cancer Institute. 2022;114(3):391–9.
4. Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. New England Journal of Medicine. 2017;377(19):1836–46.
5. Martín M, Carrasco E, Rodríguez-Lescure Á, Andrés R, Servitja S, Antón A, et al. Long-term outcomes of high-risk HR-positive and HER2-negative early breast cancer patients from GEICAM adjuvant studies and El Álamo IV registry. Breast Cancer Research and Treatment. 2023;201(2):151–9.
6. DBCG. Kirurgisk behandling af brystkræft version 3.0. 2023; Tilgængelig fra: https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/dbcg/dbcg_kir_beh_v.3.0_admgodk_151123.pdf
7. DBCG. Systemisk behandling af brystkræft - I – hvem skal anbefales adjuverende systemisk behandling? version 1.3. 2022; Tilgængelig fra: https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/dbcg/dbcg_adjuve-systemisk-bh-1_v1.3_admgodk070722.pdf
8. DBCG. Systemisk behandling af brystkræft - II – præoperativ og adjuverende systemisk behandling af tidlig brystkræft version 3.0. 2024; Tilgængelig fra: https://www.dmcg.dk/siteassets/retningslinjer/godkendte-kr/dbcg/dbcg_praoperativ-og-adjuve-syst-bh-af-tidlig-brystkraft_v3.0_admgodk_211024.pdf
9. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedr. abemaciclib i kombination med endokrin behandling som adjuverende behandling af tidlig ER+/HER2-neg. brystkræft - Patienter med lymfeknudepositiv sygdom og høj risiko for recidiv, version 2.0 [internet]. 2025. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/a/abemaciclib-verzenios-i-kombination-med-endokrin-behandling>
10. Novartis Pharmaceuticals. A phase III, multicenter, randomized, open-label trial to evaluate efficacy and safety of ribociclib with endocrine therapy as an adjuvant treatment in patients with hormone receptor positive, HER2-negative, early breast cancer: End of Ribociclib Analysis Report (4-year landmark). (Data on file). 2024.



11. Fasching PA, Stroyakovskiy D, Yardley D, Huang C-S, Crown JP, Bardia A, et al. LBA13 Adjuvant ribociclib (RIB) plus nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) in patients (Pts) with HR+/HER2- early breast cancer (EBC): 4-year outcomes from the NATALEE trial. *Annals of Oncology*. 2024;35:S1207.
12. Fasching PA, Slamon D, Nowecki Z, Kukielka-Budny B, Stroyakovskiy D, Yardley DA, et al. Health-Related Quality of Life in Patients with HR+/HER2- Early Breast Cancer Treated with Ribociclib Plus a Nonsteroidal Aromatase Inhibitor: Results from the NATALEE Trial. *Clinical Cancer Research*. 2025;31(9):1625–35.
13. Novartis Pharmaceuticals. A phase III, multicenter, randomized, open-label trial to evaluate efficacy and safety of ribociclib with endocrine therapy as an adjuvant treatment in patients with hormone receptor-positive, HER2-negative, early breast cancer: efficacy analysis and safety update (11-Jan-2023 data cut-off). (Data on file). 2023.
14. Rastogi P, O'Shaughnessy J, Martin M, Boyle F, Cortes J, Rugo HS, et al. Adjuvant Abemaciclib Plus Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative, High-Risk Early Breast Cancer: Results From a Preplanned monarchE Overall Survival Interim Analysis, Including 5-Year Efficacy Outcomes. *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(9):987–93.
15. Rugo HS, O'Shaughnessy J, Boyle F, Toi M, Broom R, Blancas I, et al. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: safety and patient-reported outcomes from the monarchE study. *Annals of Oncology*. 2022;33(6):616–27.
16. DBCG. Data on file: Final data report ER+/HER- eBC stage II-III. 2025.
17. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende ribociclib i kombination med aromatasehæmmer som mulig standardbehandling til ER+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft. 2018; Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/r/ribociclib-kisqali-i-komb-med-aromatasehaemmer-hrplusher2-lokalt-fremskreden-eller-metastatisk-brystkraef>
18. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende ribociclib i kombination med fulvestrant som mulig standardbehandling til ER+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft. 2019; Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/r/ribociclib-kisqali-i-komb-med-fulvestrant-erplusher2-lokalt-fremskreden-eller-metastatisk-brystkraeft>
19. Boniface J de, Tvedskov TF, Rydén L, Szulkin R, Reimer T, Kühn T, et al. Omitting Axillary Dissection in Breast Cancer with Sentinel-Node Metastases. *New England Journal of Medicine*. 2024;390(13):1163–75.
20. Skarping I, Bendahl P-O, Szulkin R, Alkner S, Andersson Y, Bergkvist L, et al. Prediction of High Nodal Burden in Patients With Sentinel Node-Positive Luminal ERBB2-Negative Breast Cancer. *JAMA Surg*. 2024;159(12):1393–403.



21. de Boniface J, Appलगren M, Szulkin R, Alkner S, Andersson Y, Bergkvist L, et al. Completion axillary lymph node dissection for the identification of pN2–3 status as an indication for adjuvant CDK4/6 inhibitor treatment: a post-hoc analysis of the randomised, phase 3 SENOMAC trial. *The Lancet Oncology*. 2024;25(9):1222–30.
22. Hudis CA, Barlow WE, Costantino JP, Gray RJ, Pritchard KI, Chapman JW, et al. Proposal for Standardized Definitions for Efficacy End Points in Adjuvant Breast Cancer Trials : The STEEP System. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(15):2127–32.
23. Bradley R, Braybrooke J, Gray R, Hills RK, Liu Z, Pan H, et al. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in premenopausal women with oestrogen receptor-positive early-stage breast cancer treated with ovarian suppression: a patient-level meta-analysis of 7030 women from four randomised trials. *The Lancet Oncology*. 2022;23(3):382–92.
24. Pagani O, Walley BA, Fleming GF, Colleoni M, Láng I, Gomez HL, et al. Adjuvant Exemestane With Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer: Long-Term Follow-Up of the Combined TEXT and SOFT Trials. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(7):1376–82.
25. Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *The Lancet*. 2015;386(10001):1341–52.
26. Ciccarese M, Bria E, Cuppone F, Nisticò C, Carlini P, Sperduti I, et al. Disease-free survival (DFS) as surrogate end point for overall survival (OS) in adjuvant aromatase inhibitors (AIs) trials for breast cancer (BC): Meta-analysis of 10 randomized clinical trials (RCTs) exploring the magnitude of the benefit. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(18_suppl):539–539.
27. Savina M, Jacot W, Mathoulin-Pélissier S, Laghzali Y, Bellera C, Gourgou S. Surrogate endpoints for overall survival in randomized controlled trials evaluating adjuvant treatment for breast cancer: A meta-analysis. *Annals of Oncology*. 2017;28:v48–v48.
28. Untch M, Pérol D, Mayer EL, Cortes J, Nusch A, Cameron DA, et al. Disease-free survival (DFS) as a surrogate for overall survival (OS) in patients (pts) with HR+/HER2– early breast cancer (EBC): A correlation analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(16_suppl):535–535.
29. Ng R, Pond GR, Tang PA, MacIntosh PW, Siu LL, Chen EX. Correlation of changes between 2-year disease-free survival and 5-year overall survival in adjuvant breast cancer trials from 1966 to 2006. *Annals of Oncology*. 2008;19(3):481–6.
30. Gyawali B, Hey SP, Kesselheim AS. EclinicalMedicine Evaluating the evidence behind the surrogate measures included in the FDA ’ s table of surrogate endpoints as supporting approval of cancer drugs. *EclinicalMedicine* [internet]. 2020;21(100332). Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100332>



31. Johnston SRD, Toi M, O'Shaughnessy J, Rastogi P, Campone M, Neven P, et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2023;24(1):77–90.
32. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé ribociclib. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/da/documents/product-information/kisqali-epar-product-information_da.pdf
33. Burris HA, Chan A, Bardia A, Thaddeus Beck J, Sohn J, Neven P, et al. Safety and impact of dose reductions on efficacy in the randomised MONALEESA-2, -3 and -7 trials in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Br J Cancer*. 2021;125(5):679–86.
34. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé abemaciclib. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verzenios-epar-product-information_da.pdf
35. Rabin R, and Charro F de. EQ-SD: a measure of health status from the EuroQol Group. *Annals of Medicine*. 2001;33(5):337–43.
36. Medicinådet. Nøgletalsoplysninger inkl. general dødelighed for den danske befolkning. 2024;
37. Sundhedsdatastyrelsen. DRG-takster. 2024;
38. Slamon DJ, Fasching PA, Hurvitz S, Chia S, Crown J, Martín M, et al. Rationale and trial design of NATALEE: a Phase III trial of adjuvant ribociclib + endocrine therapy versus endocrine therapy alone in patients with HR+/HER2– early breast cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2023;15:17588359231178125.
39. PAI, Inc., part of Avalere Health. Developed for Novartis Pharma AG. Indirect Treatment Comparisons of Ribociclib plus Endocrine Therapy vs. Abemaciclib plus Endocrine Therapy in Early Breast Cancer Based on NATALEE and monarchE Trials: April 29, 2024 DCO Analysis Update. 2024.
40. 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. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 1993;85(5):365–76.
41. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *JCO*. 1998;16(1):139–44.



7. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende brystkræft	
Forperson	Indstillet af
Hanne Melgaard Nielsen <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Klinisk Onkologi
Medlemmer	Udpeget af
Iben Kümler (næstforperson) <i>Overlæge</i>	Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG)
Tamas Lörincz <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Martin Kreutzfeldt <i>Afdelingslæge</i>	Region Midtjylland
Jeanette Dupont Jensen <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Alexey Lodin <i>Afdelingslæge</i>	Region Sjælland
Maria Lendorf <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Philip Højrizi <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Marie Lund <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Maria Kristina Gerlach <i>Overlæge</i>	Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG) - Patologiudvalget
Guri Spiegelhauer <i>Sygeplejerske</i>	Dansk Sygepleje Selskab
Nina Simone Valeska Grunow-Jensen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Marianne Johansson <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter



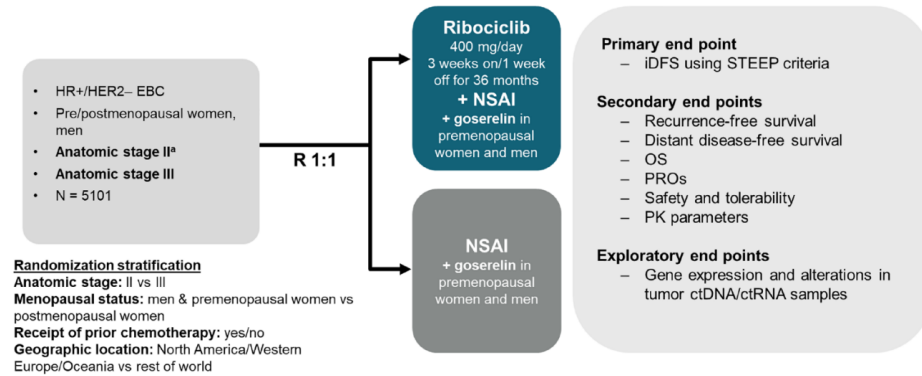
8. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	3. september 2025	Godkendt af Medicinrådet.



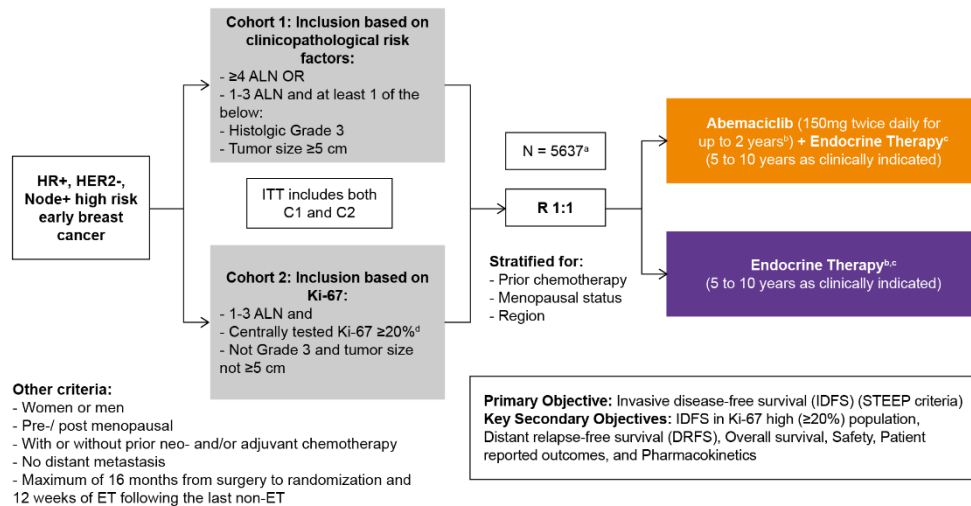
9. Bilag 1

9.1 NATALEE studiedesign



^a Stadiet IIB eller IIA, som er enten: N1 eller N0 med: Grad 3 eller Grad 2 med et af følgende kriterier: Ki67 ≥ 20 %, eller Oncotype DX Breast Recurrence Score ≥ 26 , eller kategoriseret som høj-risiko via Prosigna/PAM50, MammaPrint eller EndoPredict EPclin Risk Score. ctDNA = cirkulerende tumor DNA; ctRNA = cirkulerende tumor RNA; NSAI = ikke-steroid aromatase hæmmer; PK = farmakokinetisk; PRO = patientrapporteret resultat; R = randomisering

9.2 MonarchE studiedesign



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

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

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

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

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



9.3 Baselinekarakteristika fra NATALEE – ITT

Tabel 27. Baselinekarakteristika i ITT-populationen fra NATALEE

	Baseline characteristics	RIB + AI N = 2,549, n (%)	ET only N = 2,552, n (%)	Total N = 5,101, n (%)
Age	Age, mean (SD)	52.9 (10.75)	52.7 (10.77)	52.8 (10.76)
	Age, median (min–max)	52.0 (24–90)	52.0 (24–89)	52.0 (24–90)
Gender	Female	2,538 (99.6)	2,543 (99.6)	5,081 (99.6)
Meno- pausal status	Premenopausal women and men	1,125 (44.1)	1,128 (44.2)	2,253 (44.2)
	Postmenopausal women	1,424 (55.9)	1,424 (55.8)	2,848 (55.8)
ECOG	PS 0	2,106 (82.6)	2,132 (83.5)	4,238 (83.1)
	PS 1	440 (17.3)	418 (16.4)	858 (16.8)
Grade at diagnosis	GX	30 (1.2)	32 (1.3)	62 (1.2)
	G1	218 (8.6)	240 (9.4)	458 (9.0)
	G2	1,458 (57.2)	1,451 (56.9)	2,909 (57.0)
	G3	521 (20.4)	549 (21.5)	1,070 (21.0)
T-stage at diagnosis	TX	175 (6.9)	173 (6.8)	348 (6.8)
	T0	4 (0.2)	7 (0.3)	11 (0.2)
	Tis	2 (0.1)	3 (0.1)	5 (0.1)
	T1	471 (18.5)	442 (17.3)	913 (17.9)
	T2	1,181 (46.3)	1,235 (48.4)	2,416 (47.4)
	T3	471 (18.5)	472 (18.5)	943 (18.5)
	T4	200 (7.8)	184 (7.2)	384 (7.5)
N-stage at diagnosis	NX	272 (10.7)	264 (10.3)	536 (10.5)
	N0	694 (27.2)	737 (28.9)	1,431 (28.1)
	N1	1,050 (41.2)	1,049 (41.1)	2,099 (41.1)
	N2	332 (13.0)	292 (11.4)	624 (12.2)
	N3	151 (5.9)	175 (6.9)	326 (6.4)
N-stage at surgery				
	NX	2 (0.1)	5 (0.2)	7 (0.1)
	N0	378 (14.8)	418 (16.4)	796 (15.6)
	N1	1062 (41.7)	1039 (40.7)	2101 (41.2)



Baseline characteristics		RIB + AI N = 2,549, n (%)	ET only N = 2,552, n (%)	Total N = 5,101, n (%)
	N2 or N3	1105 (43.4)	1089 (42.7)	2194 (43.0)
	Data missing	2 (0.1)	1 (<0.1)	3 (0.1)
	Mean (SD)	11.8 (3.53)	11.8 (3.58)	11.8 (3.55)
Month since diagnosis				
Prior CT	CT	2,249 (88.2)	2,245 (88.0)	4,494 (88.1)
	ET	1,824 (71.6)	1,801 (70.6)	3,625 (71.1)
Prior ET	AI	1,601 (62.8)	1,592 (62.4)	3,193 (62.6)
	Anti-estrogens	344 (13.5)	341 (13.4)	685 (13.4)
	Gonadotropin-releasing hormone analogs	670 (26.3)	620 (24.3)	1,290 (25.3)
Therapy setting	Adjuvant	2,160 (84.7)	2,150 (84.2)	4,310 (84.5)
	Adjuvant chemotherapy	1,223 (48.0)	1,220 (47.8)	2,443 (47.9)
	Neo-adjuvant	1,129 (44.3)	1,148 (45.0)	2,277 (44.6)
	Neo-adjuvant chemotherapy	1,085 (42.6)	1,095 (42.9)	2,180 (42.7)
	Number of patients who received any prior anti- neoplastic radiotherapy	2,292 (89.9)	2,302 (90.2)	4,594 (90.1)

Baseline demographic characteristics	RIB + AI N=2,549, n (%)	ET only N=2,552, n (%)	Total N=5,101, n (%)
Age (years)			
Mean (SD)	52.9 (10.75)	52.7 (10.77)	52.8 (10.76)
Median (min–max)	52.0 (24–90)	52.0 (24–89)	52.0 (24–90)
Gender			
Male	11 (0.4)	9 (0.4)	20 (0.4)
Female	2,538 (99.6)	2,543 (99.6)	5,081 (99.6)
Menopausal status			
Premenopausal women and men	1,125 (44.1)	1,128 (44.2)	2,253 (44.2)
Postmenopausal women	1,424 (55.9)	1,424 (55.8)	2,848 (55.8)
Race			
White	1,876 (73.6)	1,868 (73.2)	3,744 (73.4)
Black or African American	42 (1.6)	47 (1.8)	89 (1.7)
Asian	341 (13.4)	334 (13.1)	675 (13.2)



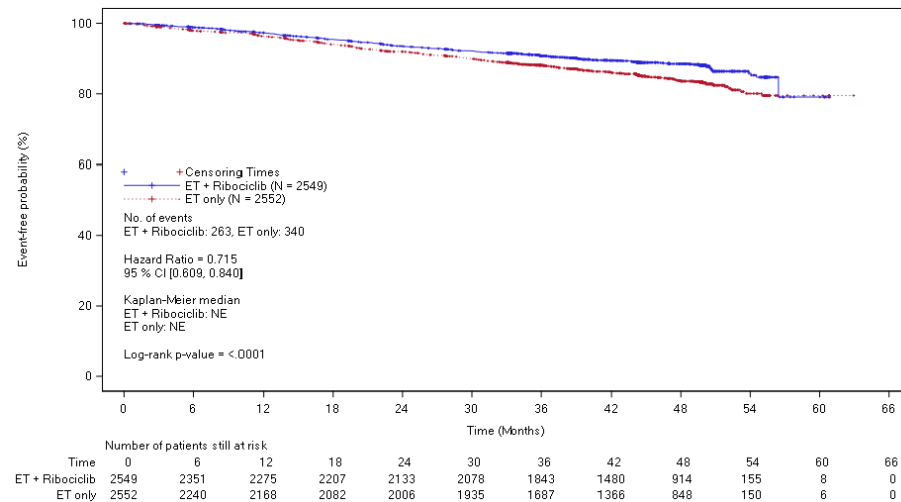
Baseline demographic characteristics	RIB + AI N=2,549, n (%)	ET only N=2,552, n (%)	Total N=5,101, n (%)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	3 (0.1)	1 (0.0)	4 (0.1)
American Indian or Alaska Native	4 (0.2)	3 (0.1)	7 (0.1)
Other	145 (5.7)	172 (6.7)	317 (6.2)
Missing	138 (5.4)	127 (5.0)	265 (5.2)
Region			
Asia	281 (11.0)	290 (11.4)	571 (11.2)
Europe	1,505 (59.0)	1,506 (59.0)	3,011 (59.0)
North America/Australia	624 (24.5)	612 (24.0)	1,236 (24.2)
Latin America	139 (5.5)	144 (5.6)	283 (5.5)

9.4 Effektdata fra NATALEE – ITT-population

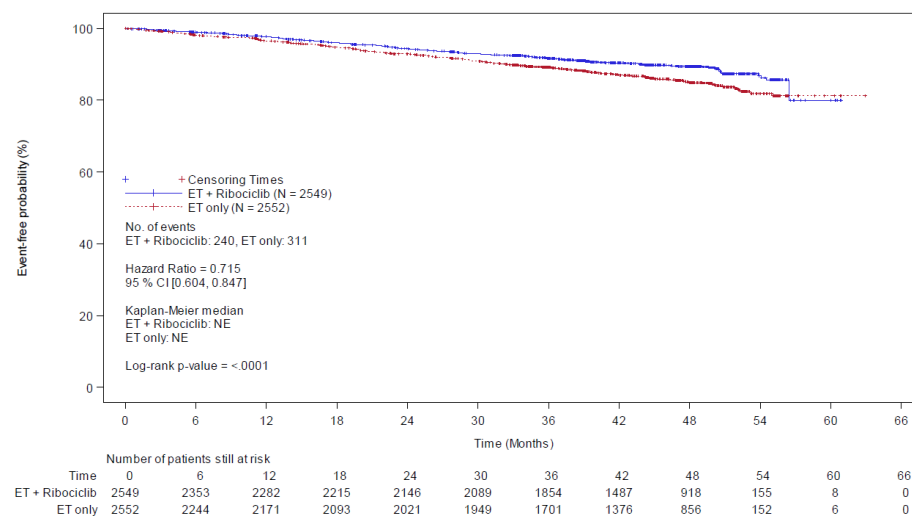
Tabel 28. IDFS-, DDFS-, DRFS- og OS-data fra NATALEE fra 4-års data-cut

Effektmål*	RIB + AI, n = 2.549	AI, n = 2.552	Resultater, ARR, HR (95 % CI)
4-års IDFS-rate, (95 % CI)	88,5 % (87,1; 89,8)	83,6 % (81,8; 85,2)	4,9 %, 0,715 (0,609; 0,840)
4-års DDFS-rate (95 % CI)	89,4 % (88,0; 90,7)	84,9 % (83,2; 86,5)	4,5 %, 0,715 (0,604; 0,847)
4-års DRFS- rate (95 % CI)	■	■	■
4- års OS-rate (95 % CI)	95,0 % (94,0; 95,9)	94,2 % (93,0; 95,2)	0,8 %, 0,827 (0,636; 1,074)

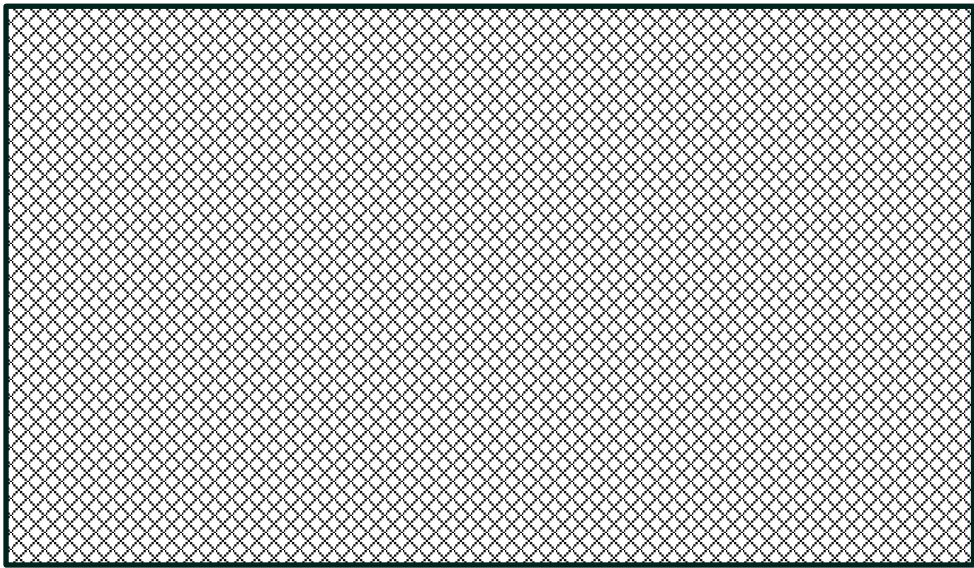
ARR = absolut risikoreduktion; rib = ribociclib; AI = aromatasehæmmer; CI = konfidensinterval.



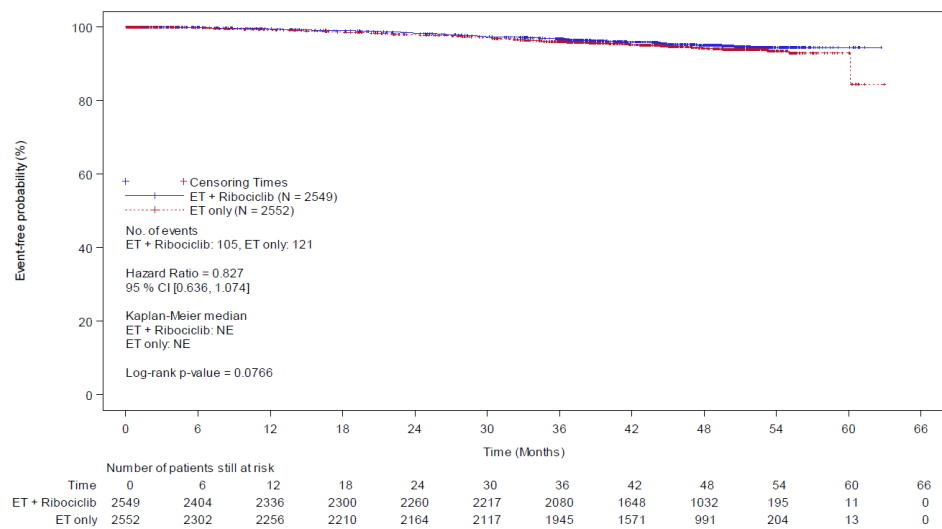
Figur 11. IDFS KM-plot fra ITT-populationen i NATALEE [10,11]



Figur 12. DDFS KM-plot fra ITT-populationen i NATALEE [10,11]



Figur 13. DRFS KM-plot fra ITT-populationen i NATALEE [10]



Figur 14. OS KM-plot fra ITT-populationen i NATALEE [10,11]



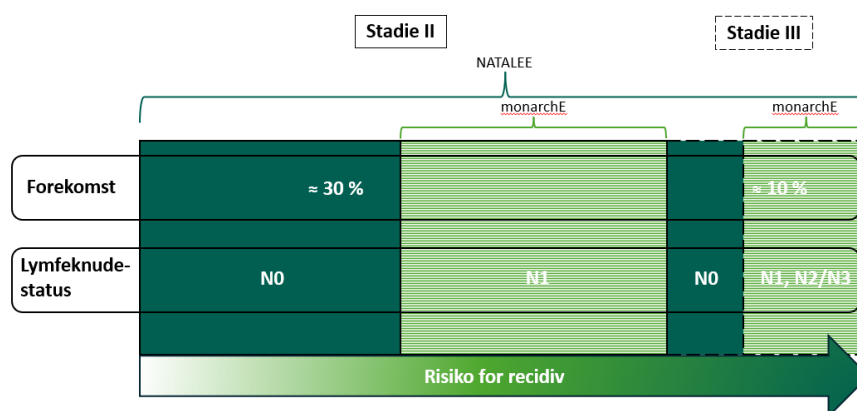
10. Bilag 2

10.1 Sammenligning af inklusionskriterier i NATALEE og monarchE

Tabel 29. Sammenligning af patientpopulationer i NATALEE- og monarchE-studiet

AJCC Anatomisk Stadie	(TN (M0))	NATALEE	monarchE
Stadie IIA	T0N1 og T1N1	✓	✓ men kun hvis grad 3
	T2N0	✓ men kun hvis grad 3 eller grad 2 med Ki-67 ≥ 20 % eller høj genomisk risiko	X
Stadie IIB	T2N1	✓	✓ men kun hvis grad 3
	T3N0	✓	X
Stadie IIIA	T0N2, T1N2, T2N2, T3N1, T3N2	✓	✓
Stadie IIIB	T4N0	✓	X
	T4N1	✓	✓ men kun hvis tumorstørrelse ≥ 5 cm eller grad 3
	T4N2	✓	✓
Stadie IIIC	Enhver TN3	✓	✓

Note: Tabellen er tilpasset fra [38]



Figur 15. Sammenligning af patientpopulationer i NATALEE- og monarchE-studiet. Tabellen er tilpasset fra [38]



11. Bilag 3

Ansøger har indsendt registerdata fra DBCG fra en dansk patientpopulation med tidlig ER+/HER2-neg brystkræft, der opfylder inklusionskriterierne i NATALEE-studiet. Patienterne blev diagnosticeret i 2014-2019 (kohorte 1) og 2020-2022 (kohorte 2) og opfyldte én af følgende kriterier:

- T3-T4
- N2-N3
- T2: N1 eller grad 3
- T1: N1mac
- T1: N1mic og grad 3
- N0 patienter skulle være T3-T4 eller T2 og grad 3

Ansøger har kun inkluderet data fra kohorte 1, da opfølgningstiden for kohorte 2 blev vurderet for kort.

Tabel 30 sammenligner patientpopulationerne i NATALEE-studiet og det danske registerdata (kohorte 1).

Tabel 30. Patientkarakteristika i NATALEE vs. DBCG hvad angår tumorstørrelse, lymfeknudestatus, tumorgrad og stadie

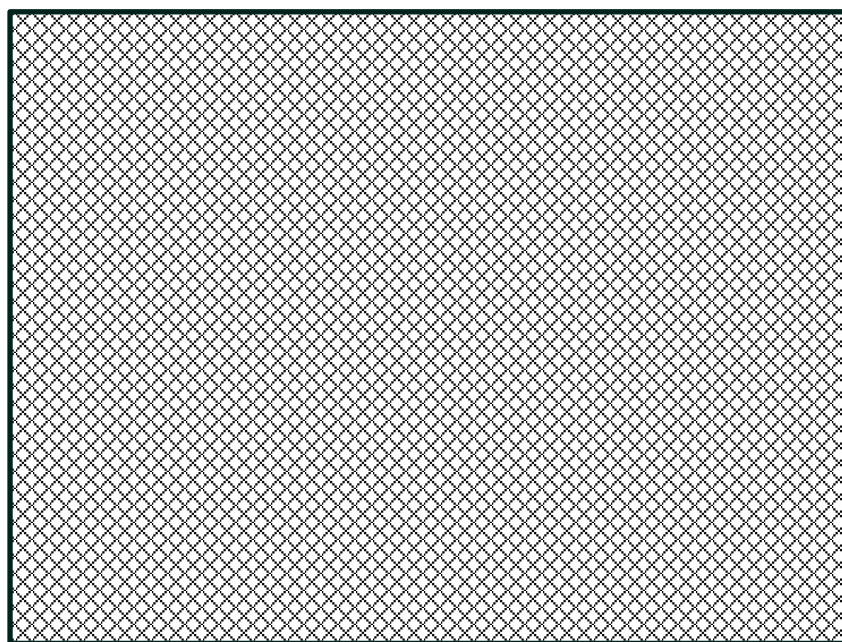
T	N	Grad	Stadie	NATALEE	DBCG cohort 1a
T0	N1mi	-	1b		
	N1ma		2a		
T1	N0	I-II	1a		
	N1mi	I-II	1b		
		III	1b		
	N1ma	I-II	2a		
		III	2a		
T2	N0*	I-II	2a		
		III	2a		
	N1	I-II	2b		
		III	2b		
T3	N0*	-	2b		
	N1	-	3a		
Any	N2	-	3b		
	N3	-	3b		
T4	N0	-	3b		
	N1-2	-			

Grøn = inkluderet subgruppe; rød = ekskluderet subgruppe

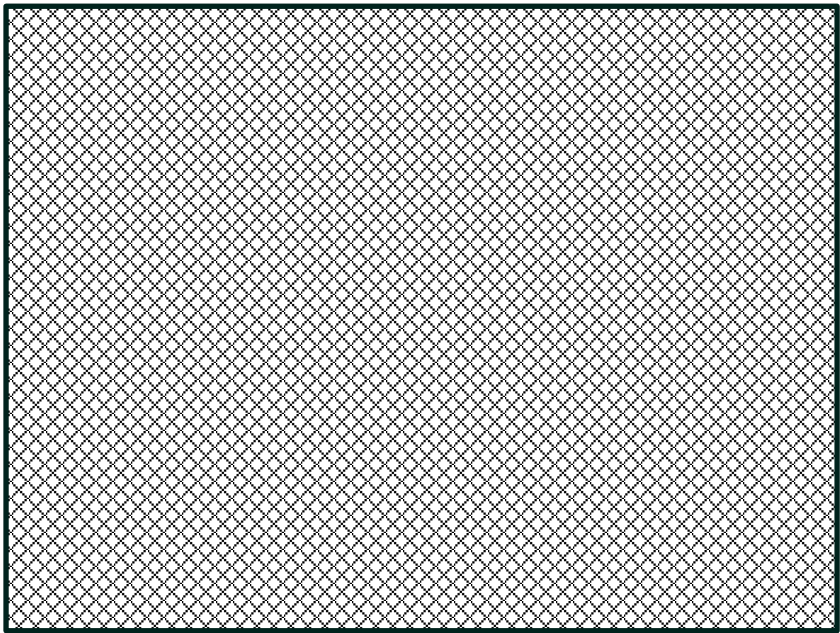
Side 82/92



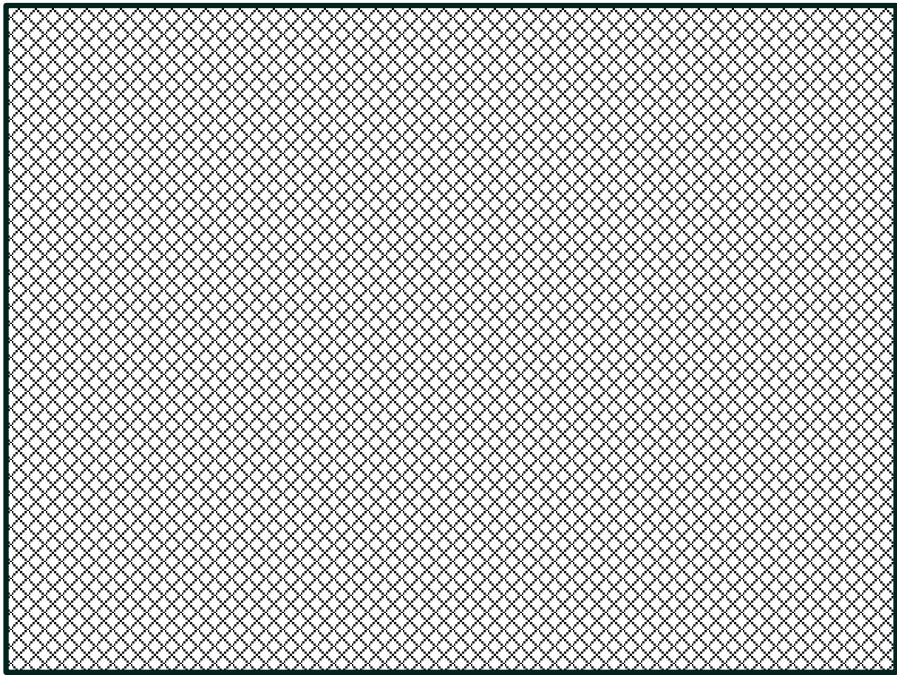
11.2 Effektdata fra den NATALEE-lignende patientpopulation fra DBCG registerdata



Figur 16. IDFS-rate fra DBCG-populationen



Figur 17. OS-rate fra DBCG-populationen



Figur 18. IDFS-rate på baggrund af lymfeknudestatus i DBCG-populationen. N0: lymfeknudenegativ (T3-T4 eller T2 og Grade III), N1: 1-3 positive lymfeknuder, N2-3: > 4 positive lymfeknuder.

Tabel 31. IDFS-, DRFS- og OS-rate ved 7 år fra NATALEE og DBCG-populationen

Population	7-års IDFS rate (%)	Kumulativ DRFS 7-års rate (%)	OS 7-års rate (%)
------------	------------------------	----------------------------------	----------------------



NATALEE	■	■	■
DBCG, N0	■	■	■
DBCG, N1	■	■	■
DBCG, N2-3	■	■	■

N-status er baseret på patologisk TNM (pTNM) og diagnoseperioder: 2014;2019; N0: lymfeknudenegativ, N1: 1-3 positive lymfeknuder, N2-3: ≥ 4 positive lymfeknuder

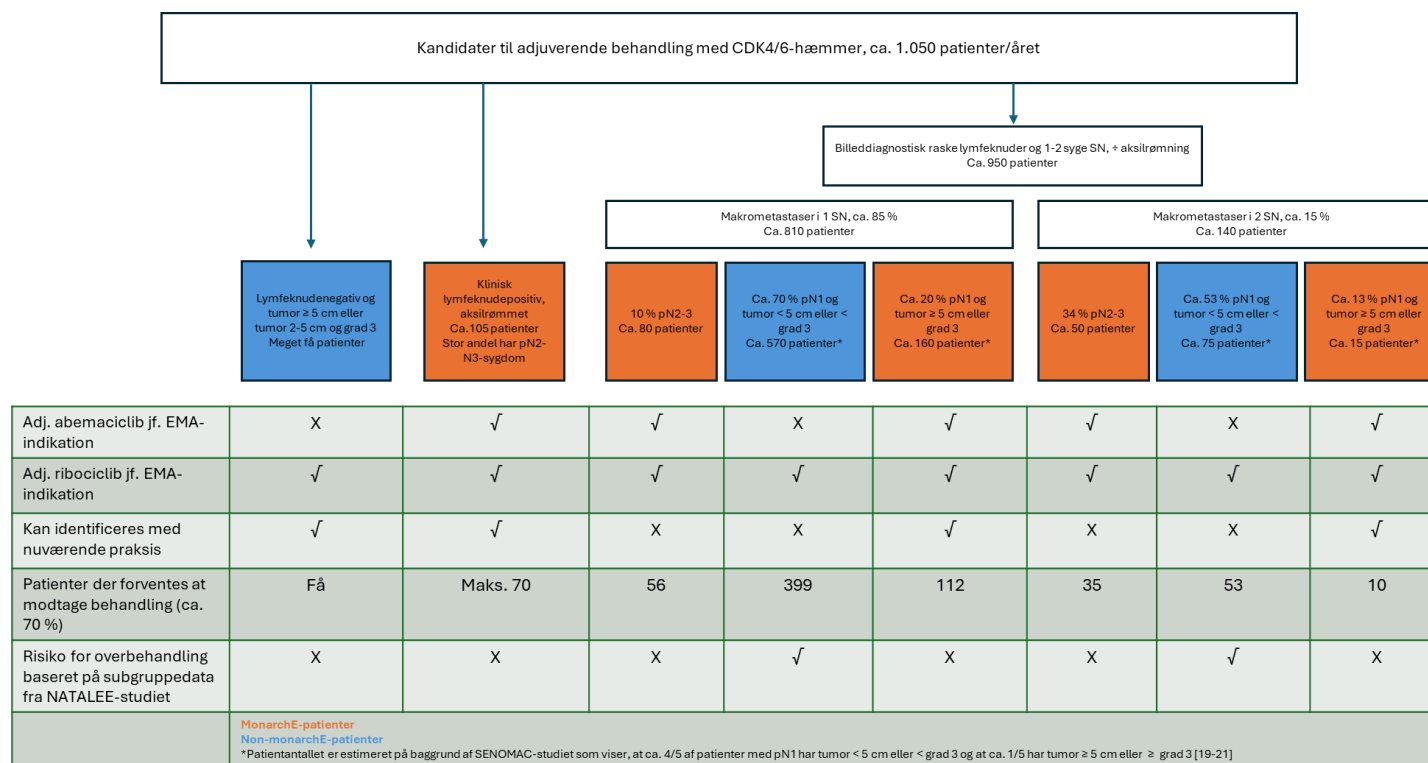
Tabel 32. IDFS-, DDFS- og OS-rate ved 3 år i AI-armen i NATALEE og DBCG-populationen

Cohort	3-års IDFS rate (95% CI)	3-års DDFS rate (95% CI)	3-års OS rate (95% CI)
ITT NATALEE	88,1 (86,7; 89,4)	91,6 (90,4; 92,7)	96,0 (95,1; 96,8)
■	■	■	■



12. Bilag 4

12.1 Oversigt over monarchE og non-monarchE-patienter i dansk klinisk praksis





13. Bilag 5

13.1 Baselinekarakteristika anvendt i MAIC-analysen

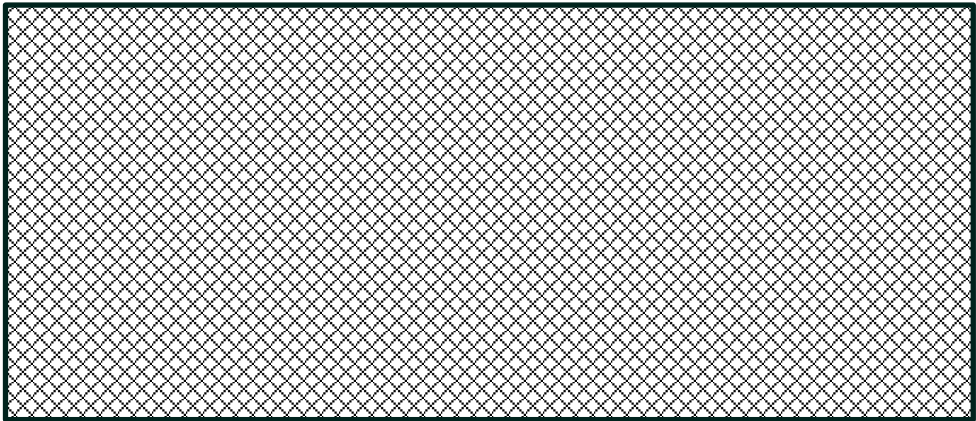
Tabel 33. Baselinekarakteristika der indgår i MAIC-analysen og følsomhedsanalyserne

Baselinekarakteristika	Prognostisk parameter	Inkluderet i analysen		
	Klinisk rangering	Primær analyse	Følsomhedsanalyse 1	Følsomhedsanalyse 2
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	
■	■	■	■	■
■	■	■		■
■	■	■		■
■	■	■		■
■	■	■		■
■	■	■		■
■	■	■		■
■	■	■		■
■	■	■		■
■	■	■		
■	■	■		

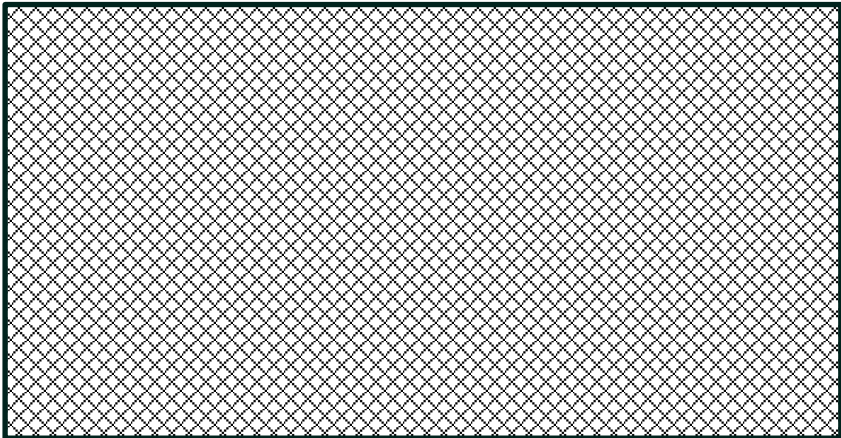


Baselinekarakteristika	Prognostisk parameter	Inkluderet i analysen		
	Klinisk rangering	Primær analyse	Følsomhedsanalyse 1	Følsomhedsanalyse 2

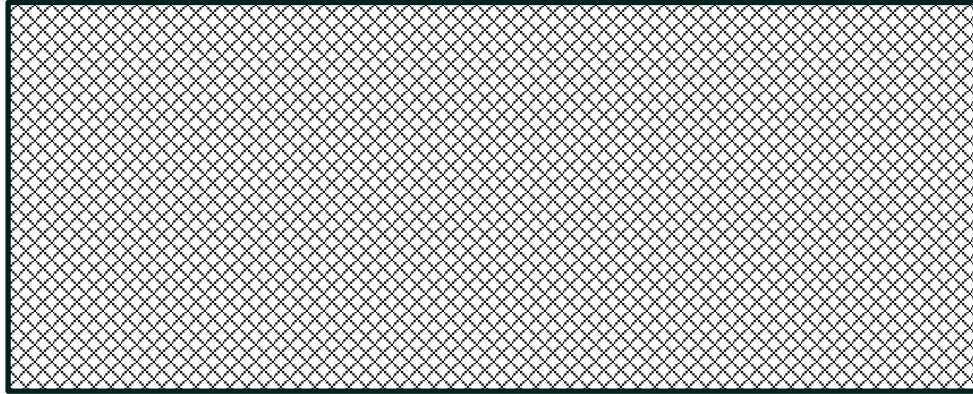
13.2 MAIC-analyse; resultater for IDFS i primær analyse og følsomhedsanalyser [39]



Figur 19. IDFS resultatet fra ansøgers primære analyse [23].

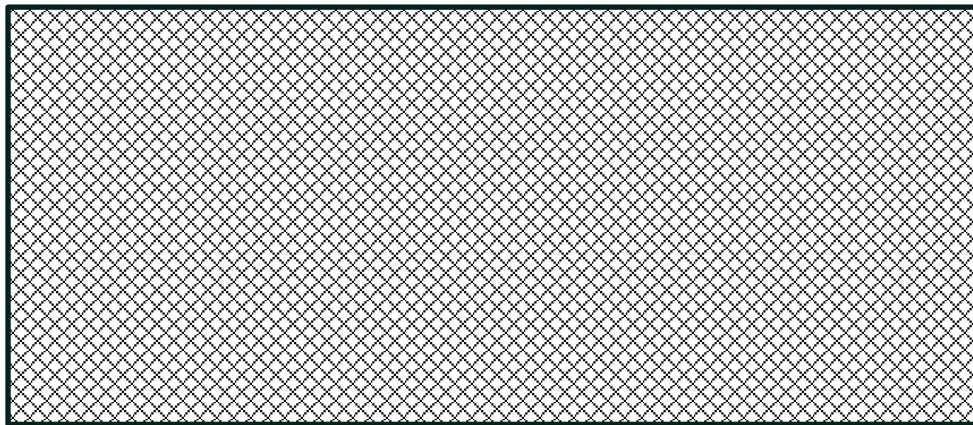


Figur 20. Overlappende IDFS KM-plot for komparatorarmen i monarchE-patientpopulationen i NATALEE og monarchE [23]

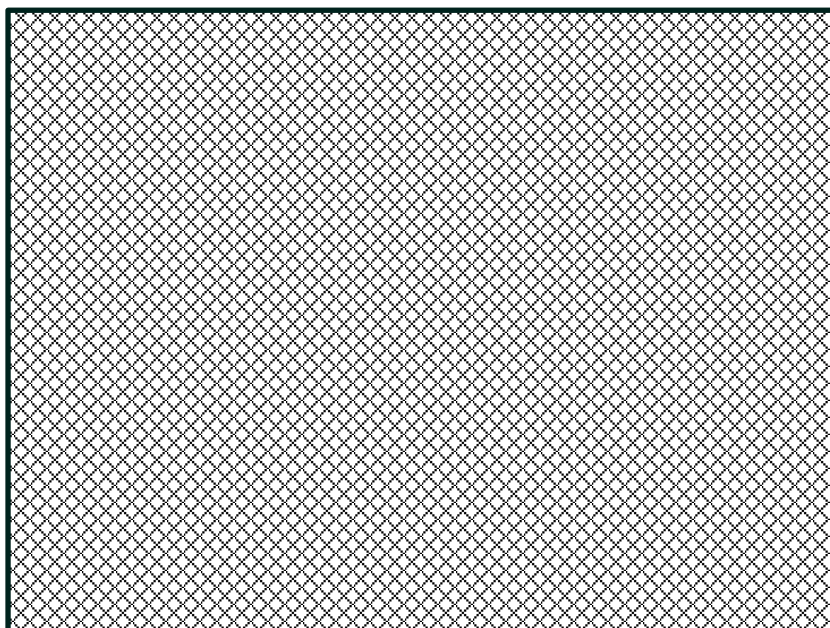


Figur 21. Resultater fra IDFS primær analyse (vægtet og uvægtet) samt følsomhedsanalyser [23].

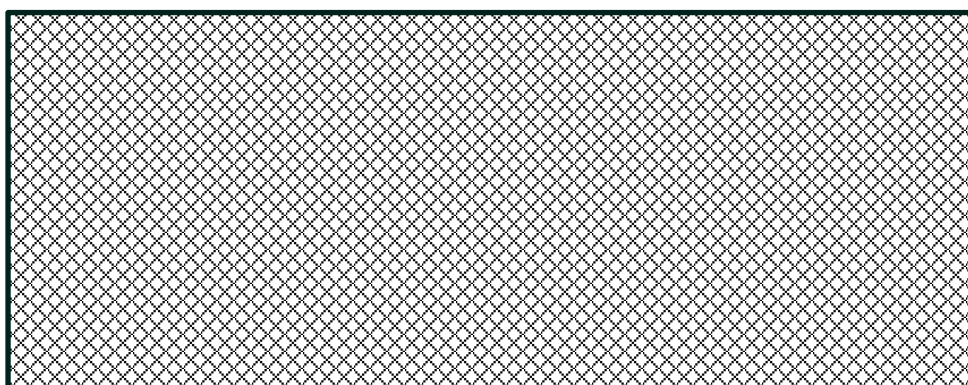
13.3 MAIC-analyse; resultater for DRFS i primær analyse og følsomhedsanalyser [39]



Figur 22. DRFS resultatet fra ansøgers primære analyse [23]



Figur 23. Overlappende DRFS KM-plot for komparatorarmen i monarchE-patientpopulationen i NATALEE og monarchE [23]



Figur 24. Resultater fra DRFS primær analyse (vægtet og uvægtet) samt følsomhedsanalyser [39]



14. Bilag 6

14.1 Subpopulationsdata fra NATALEE

iDFS	RIB + AI	ET only
Anatomic stage		
Stage II	N=1,012	N=1,034
Events, n (%)	62 (6.1)*	96 (9.2)*
Hazard ratio (95% CI)	0.644 (0.468–0.887)	Comparator
4-year rates, % (95% CI)	93.9 (92.1–95.3)	89.6 (87.4–91.5)
Stage III	N=1,527	N=1,512
Events, n (%)	200 (13.1)*	244 (16.1)*
Hazard ratio (95% CI)	0.737 (0.611–0.888)	Comparator
4-year rates, % (95% CI)	84.3 (82.0–86.3)	78.4 (75.6–80.9)
Menopausal status		
Premenopausal women and men	N=1,125	N=1,132
Events, n (%)	99 (8.8)*	137 (12.1)*
Hazard ratio (95% CI)	0.677 (0.523–0.877)	Comparator
4-year rates, % (95% CI)	90.7 (88.7–92.4)	85.3 (82.7–87.6)
Postmenopausal	N=1,424	N=1,420
Events, n (%)	164 (11.5)*	203 (14.3)*
Hazard ratio (95% CI)	0.760 (0.619–0.933)	Comparator
4-year rates, % (95% CI)	86.8 (84.7–88.6)	82.2 (79.7–84.4)
Nodal status		
N0	N=285	N=328
Events, n (%)	23 (8.1)*	38 (11.6)*
Hazard ratio (95% CI)	0.666 (0.397–1.118)	Comparator
4-year rates, % (95% CI)	92.1 (88.1–94.9)	87.0 (82.4–90.5)
N1;3	N=2,261	N=2,219
Events, n (%)	240 (10.6)*	301 (13.6)*
Hazard ratio (95% CI)	0.731 (0.617–0.866)	Comparator
4-year rates, % (95% CI)	88.0 (86.4–89.4)	83.0 (81.0–84.8)

Abbreviations: CI: Confidence Interval; iDFS: Invasive Disease-Free Survival; N0: Without Nodal Involvement; N1;3: One to Three Positive Nodes; NSAI: Nonsteroidal Aromatase Inhibitors; *% calculated. Source: Novartis Data on File (4-year landmark Analysis).



15. Bilag 7

15.1 Beskrivelse af EORTC-QLQ-C30 og EQ-5D-5L

EORTC QLQ-C30 er et spørgeskema med 30 spørgsmål og i alt 15 domæner, herunder 5 funktionsskalaer, 3 symptomskalaer, 6 enkeltstående symptomer/omstændigheder og en global livskvalitetsscore (GHS) [40]. Der anvendes en scoringsskala fra 0 til 100. En høj score på de 5 funktionsskalaer repræsenterer et højt/positivt funktionsniveau. En høj score på global helbredsstatus repræsenterer høj livskvalitet, mens en høj score på de 3 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 [41].

EQ-5D-5L er et standardiseret og generisk instrument, der anvendes til at måle helbredsrelateret livskvalitet [35]. De fem dimensioner i EQ-5D-5L repræsenterer følgende forskellige helbredsaspekter: bevægelighed, personlig pleje, sædvanlige aktiviteter, smerter/ubehag og angst/depression. Hver dimension er scoret på en 5-points skala fra 1 (ingen problemer) til 5 (ikke i stand til/svære problemer). EQ-5D-5L besvarelserne præsenteres ved brug af et EQ-5D-index, hvor besvarelserne er vægtet med præferencevægte for de enkelte helbredstilstande fra den generelle danske befolkning.

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

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk