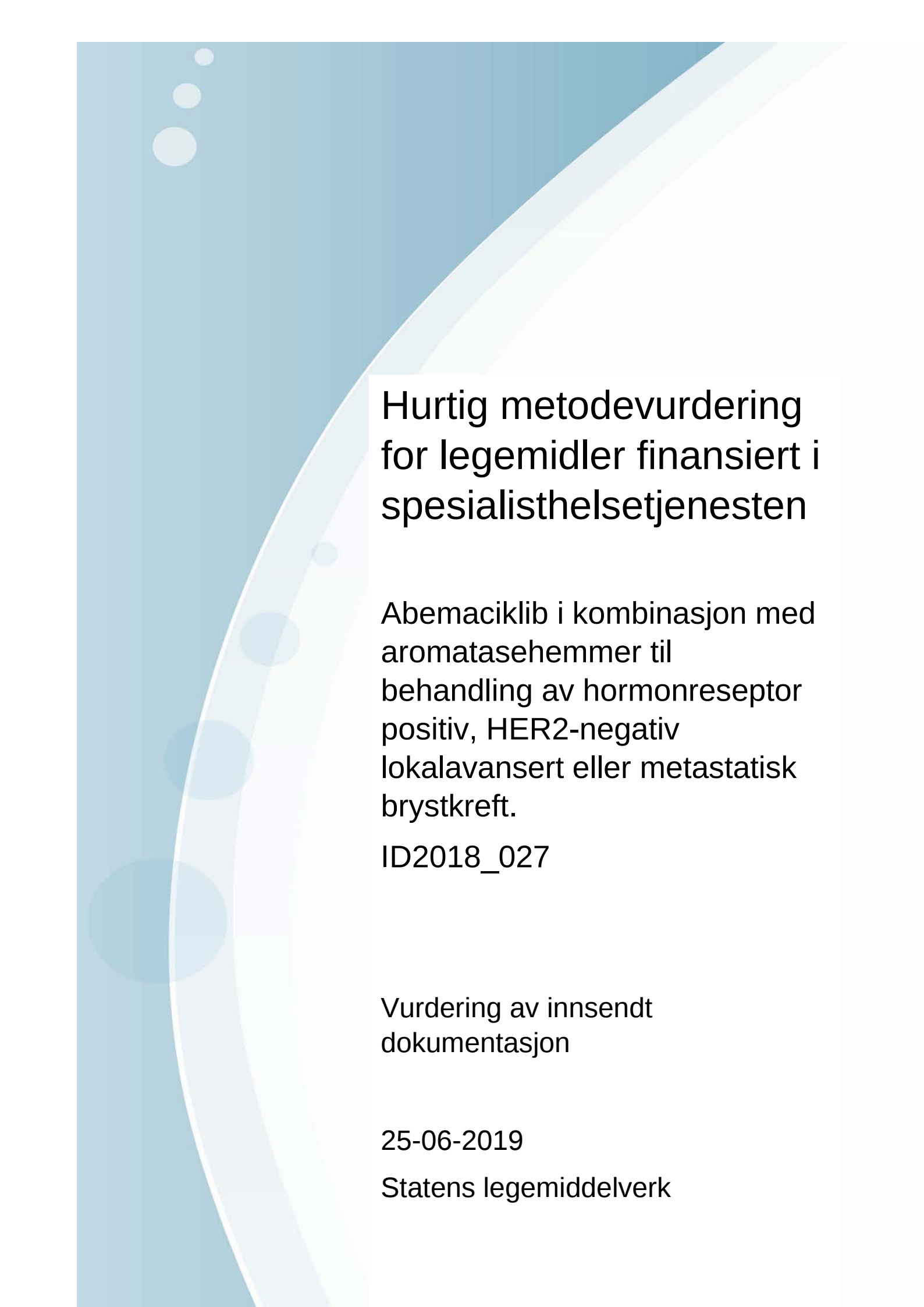




Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

Abemaciklib i kombinasjon med
aromatasehemmer til
behandling av hormonreseptor
positiv, HER2-negativ
lokalavansert eller metastatisk
brystkreft.

ID2018_027

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

25-06-2019

Statens legemiddelverk

FORORD

Implementering av Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i det nye systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til etablering og implementering av det nye systemet. Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen utarbeidet av MT-innehaver, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet.

Legemiddelverket vurderer relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. Denne kostnadseffektbrøken vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no).

OPPSUMMERING

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Verzenios (abemaciclib). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av abemaciclib i henhold til bestilling ID2018_027: abemaciclib i kombinasjon med aromatasehemmer til behandling av hormonreseptor positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten.

Pasientgrunnlag i Norge

Det har tidligere vært estimert at om lag 350 pasienter er aktuelle for behandling med CDK4/6 hemmer og aromatasehemmer (AI) i kombinasjon hvert år i Norge.

Alvorlighet og prognosetap

Metastatisk brystkreft er i dag en uhelbredelig sykdom og regnes som alvorlig. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har ikke beregnet absolutt prognosetap (APT) særskilt for denne saken siden det er levert en kostnadsminimeringsanalyse, men i en tidligere metodevurdering av tilsvarende indikasjon ([ID2017_024](#)) var det for denne populasjonen behandlet med komparator AI beregnet et APT på mellom 12-14 QALY på gruppenivå.

Behandling i norsk klinisk praksis

Det nasjonale handlingsprogrammet for brystkreft anbefaler aromatasehemmer + CDK4/6-hemmer (palbociclib eller ribosiclib) i første linje ved behov for endokrin behandling ved metastaser. Det foreligger LIS-anbefaling for valg av CDK4/6 hemmer.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Abemaciclib er en CDK4/6 hemmer, dvs en selektiv hemmer av cyklin-avhengig kinase 4 og 6 som reduserer celleproliferasjon i brystkreftcellerlinjer. I kombinasjon med aromatasehemmer (AI) øker tumorveksthemmingen.

Effekt og sikkerhet av abemaciclib + AI er undersøkt i MONARCH3 studien; en randomisert, dobbelblindet, fase III studie blant hormonreseptor positive, HER2 negative kvinner med lokalavansert eller metastatisk brystkreft, som ikke hadde mottatt tidligere systemisk behandling i denne settingen. Pasientene ble randomisert til behandling med en kombinasjon av abemaciclib + AI eller monoterapi med AI.

Relevant sammenligningsgrunnlag i norsk klinisk praksis er CDK4/6 hemmerne palbociclib/ribosiclib i kombinasjon med AI, men det er ikke identifisert head-to-head studier som har undersøkt den relative effekten og sikkerheten av abemaciclib + AI sammenlignet med denne behandlingen. Lilly har derfor levert en nettverksmetaanalyse (NMA), samt en oppdatert indirekte sammenligning (ITC) for å belyse relativ effekt.

Sikkerhet

Mens behandling med palbociklib/ribosiklib + AI er forbundet med en høyere forekomst av bla nøytropeni og leukopeni relativt til AI monoterapi, er abemaciklib + AI forbundet med bla diaré. Det var observert en avtagende andel pasienter som hadde denne bivirkningen per behandlingssyklus med abemaciklib i MONARCH-3 studien. Flere pasienter avslutter behandling med abemaciklib enn palbociklib/ribosiklib grunnet bivirkninger. Men denne forskjellen er ikke statistisk signifikant.

Legemiddelverkets totalvurdering av effekt, bivirkninger og usikkerhet

Effekt og sikkerhet er godt dokumentert i MONARCH-3. Hensikten med den indirekte sammenligningen i denne metodevurderingen har vært å vurdere hvorvidt abemaciklib + AI har tilsvarende effekt og sikkerhet som palbociklib/ribosiklib + AI. En indirekte sammenligning vil alltid innebære elementer av usikkerhet. Samlet viser analysen at abemaciklib + AI per i dag har en komparativ effekt med palbociklib/ribosiklib + AI når det gjelder endepunktene progresjonsfri overlevelse (PFS), objektiv respons rate (ORR) og clinical benefit rate (CBR). Resultater for totaloverlevelse (OS) kan ikke tolkes på grunn av umodne data. Det er ikke dokumentert noen mereffekt for noen av de tre regimene i den indirekte sammenligningen som er fremlagt.

Tolkningen av sikkerhetsresultatene for abemaciklib + AI vs de to andre CDK4/6 hemmerne + AI har vært utfordrende. Samlet forekomst av grad 3 og 4 bivirkninger er lik eller litt lavere for abemaciklib + AI sammenlignet med de andre CDK4/6-hemmerne + AI, avhengig av måten dette analyseres på. Typen bivirkning og innvirkningen disse bivirkningene har på seponering er imidlertid ulik mellom abemaciklib + AI og palbociklib/ribosiklib + AI, og forskjellene mellom de ulike bivirkningsprofilene kan dermed være klinisk relevant, selv om den totale mengden bivirkninger er lik eller litt lavere for abemaciklib + AI. De sykdomsspesifikke pasientrapporterte utfallene (EORTC QLQ-C30) i MONARCH-3 studien viser en klinisk og statistisk signifikant forskjell for diarè i disfavør av abemaciklib-armen.

Legemiddelverket har også beregnet at risikoen for seponeringer grunnet bivirkninger er større for abemaciklib kombinasjonsbehandling. Forskjellen er ikke statistisk signifikant og det er noe usikkerhet rundt måten disse resultatene er rapportert på. Det ikke er kjent om (og eventuelt i hvor stor grad) det at flere pasienter avslutter abemaciklib før progresjon vil kunne påvirke progresjonsfri overlevelse ved en lengre oppfølgingstid.

Konklusjon:

Det er ikke dokumentert noen forskjell i effekt mellom de tre regimene i den indirekte sammenligningen som er fremlagt. Hvorvidt de samlede forskjellene i bivirkningsprofil for abemaciklib + AI sammenlignet med de andre CDK4/6 hemmerne er klinisk relevant er ikke vurdert, da kliniske eksperter ikke har respondert på henvendelsen(e) fra Legemiddelverket i forbindelse med metodevurderingen.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har ikke beregnet budsjettkonsekvenser i denne saken, LIS vil utarbeide et prisnotat.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHALDSFORTEGNELSE	5
LOGG	7
ORDLISTE	8
1 BAKGRUNN.....	9
1.1 PROBLEMSTILLING	9
1.2 AVANSERT BRYSTKREFT	9
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP	10
1.4 BEHANDLING AV LOKALAVANSERT/METASTATISK BRYSTKREFT I 1. LINJE.....	10
1.4.1 Behandling med abemaciclib.....	10
1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis.....	11
1.4.3 Komparator.....	11
1.4.4 Behandling med ribosiklib og palbociklib	12
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	13
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDTE STUDIER	13
3 PICO.....	16
3.1 PASIENTPOPULASJON	16
3.2 INTERVENSJON	18
3.3 KOMPARATOR	19
3.4 UTFALLSMÅL	19
3.4.1 Effekt.....	19
3.4.2 Bivirkninger.....	21
3.4.3 Helsenytt/helsetap.....	24
3.4.4 Resultater fra indirekte sammenligning (ITC).....	25
4 OPPSUMMERING OG KONKLUSJON.....	29
REFERANSER.....	32
APPENDIKS 1: NMA/ITC	34

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT.....	51
--	----

LOGG

Bestilling:	ID2018_027: Abemaciklib i kombinasjon med aromatasehemmer til behandling av hormonreseptor positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft.
Forslagstiller:	Statens Legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Lilly
Preparat:	Verzenios
Virkestoff:	Abemaciklib
Indikasjon:	Behandling av kvinner med hormonreseptor (HR)-positiv, human epidermal vekstfaktorreseptor 2 (HER2)-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft i kombinasjon med aromatasehemmer som innledende endokrinbasert behandling
ATC-nr:	L01X E50
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	23-04-2018
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	11-12-2018
Klinikere kontaktet for første gang	25-03-2019
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	05-02-2019
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	30-01-2019
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	27-02-2019
Rapport ferdigstilt:	25-06-2019
Saksbehandlingstid:	196 dager hvorav 57 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 139 dager.
Saksutredere:	Reidun Os Husteli Ania Urbaniak
Kliniske eksperter:	Kliniske eksperter er forespurt i denne saken, men har ikke gitt tilbakemelding.
Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

ORDLISTE

APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
CDK4/6 hemmere	Hemmere av cyklin-avhengig kinase 4 og 6
EQ-5D	EuroQol five-dimension questionnaire
HER2	Human epidermal vekstfaktor reseptor 2
HR-positiv/+	Hormonreseptor-positiv
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
KI	Konfidensintervall
LIS	Legemiddelinnkjøpssamarbeidet
ORR	Objektiv responsrate
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
QALY	Kvalitetsjustert leveår

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

I metodevurderingen vurderes relativ effekt og sikkerhet ved behandling med abemaciclib (Verzenios) i kombinasjon med aromatasehemmer (AI) ved lokalavansert/metastatisk brystkreft. Den innsendte dokumentasjonen fra Lilly omfatter kvinner med hormonreseptor (HR)-positiv, human epidermal vekstfaktor reseptor 2 (HER2)-negativ metastatisk brystkreft som ikke tidligere har fått behandling for fremskreden sykdom og som har naturlig eller indusert postmenopausal status. Effekt og kostnader av slik behandling sammenliknes med behandling med to andre CDK4/6 hemmere (ribosiklib og palbociklib) i kombinasjon med AI i en kostnadsminimeringsanalyse innsendt av Lilly. Legemiddelverket har ikke vurdert kostnader ved behandling av de tre CDK4/6 hemmerne opp mot hverandre i denne analysen, ettersom det nå er LIS (Legemiddelinnkjøpssamarbeidet) som skriver prisnotater basert på pristilbudene de mottar.

Hvis ikke annet er presisert, er det snakk om de *ikke-steroidale* aromatasehemmerne (NSAI) letrozol og anastrozol i denne metodevurderingen når det refereres til «aromatasehemmere» eller «AI».

Både ribosiklib (ID2017_024) og palbociklib (ID2017_048) i kombinasjon med aromatasehemmer er metodevurdert i besluttet innført i spesialisthelsetjenesten (1, 2).

1.2 AVANSERT BRYSTKREFT

Brystkreft er den klart hyppigste kreftformen hos kvinner og utgjør 22 % av alle krefttilfeller hos kvinner(3). De fleste som rammes er over 50 år, men også noen yngre kvinner og noen menn rammes. Sykdommen karakteriseres ved svært varierende forløp, fra raskt voksende tumorer med tidlig fjernmetastasering, til langsomt voksende tumorer som holder seg til brystkjertelen uten å metastasere. Det er 25–30 % av tilfellene som er aggressive (4). Det vanligste er at tumorceller invaderer lymfekar og metastaserer til perifere lymfeknuter, primært i armhulen. Dette omfatter ca 25 % av pasientene på diagnosetidspunktet. For pasienter med omfattende spredning til armhule, svulst over 5 cm eller svulst som har vokst inn i hud/brystvegg betegnes brystkreften som lokalavansert. Ca 10 % av all brystkreft er lokalavansert eller har stadium III. Metastatisk brystkreft på sin side innebærer at kreftcellene har spredd seg via blodbanen og ført til nye svulster/metastaser primært i skjelett (40-75 %), lunger/pleura (2-15 %) og lever (3-10 %). Spredning til andre organer som storhjernen og huden forekommer også. Metastatisk brystkreft tilsvarer kreft i stadium IV. Kun en liten andel av totalpopulasjonen som blir diagnostisert med brystkreft har fjernspredning ved diagnosetidspunktet. Per i dag finnes ikke kurativ behandling mot metastatisk brystkreft.

I metodevurderingene for ribosiklib og palbociklib i kombinasjon med AI, førstelinjebehandling av postmenopausale kvinner med HR-positiv, HER2-negativ avansert brystkreft, anslo norske klinikere at om lag 350-400 pasienter ville være aktuell for behandling med disse CDK4/6 hemmerne (1, 2).

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Det er levert inn en kostnadsminimeringsanalyse med ønske om å vise at abemaciklib + AI har en sammenlignbar effekt og sikkerhet som to andre CDK4/6 hemmere i kombinasjon med AI. Det er derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Legemiddelverket har i metodevurderingene for ribosiklib og palbociklib i kombinasjon med AI anslått at APT for den aktuelle pasientpopulasjonen ligger mellom 12 og 14 QALY, og det antas at dette også vil gjelde for denne metodevurderingen.

1.4 BEHANDLING AV LOKALAVANSERT/METASTATISK BRYSTKREFT I 1. LINJE

1.4.1 Behandling med abemaciklib

- Indikasjon

Abemaciklib er indisert til behandling av kvinner med HR-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft i kombinasjon med en aromatasehemmer (AI) eller fulvestrant som innledende endokrinbasert behandling, eller hos kvinner som har fått tidligere endokrin behandling.

Hos pre- eller perimenopausale kvinner bør endokrin behandling kombineres med en luteiniserende hormon-frigjørende hormon (LHRH)-agonist.

Aktuell indikasjon for *denne* metodevurderingen er abemaciklib i kombinasjon med AI som innledende endokrin behandling.

- Virkningsmekanisme

Abemaciklib er en sterkt selektiv, reversibel hemmer av de cyklinavhengige kinasene (CDK) 4 og 6. Cyklin D1 og CDK4/6 er nedstrøms for flere signalveier som fører til celleproliferasjon.

- Dosering

Anbefalt dose abemaciklib er en tablett à 150 mg, to ganger daglig i kombinasjon med endokrin behandling. Abemaciklib bør tas kontinuerlig (dag 1-28 av gjentatte 28-dagerssykluser) så lenge pasienten har klinisk nytte av behandlingen eller inntil uakseptabel toksisitet inntreffer. Ved enkelte bivirkninger kan dosereduksjon være aktuelt, se preparatomtalen for nærmere beskrivelse.

- Bivirkninger

Sikkerhetsdata for abemaciklib i kombinasjon med AI skriver seg fra MONARCH-3 studien. De vanligste bivirkningene her var diare (82 %), neutropeni (44 %), fatigue (41 %), kvalme (41 %), anemi (32 %), magesmerter (31 %), oppkast (30 %) og alopeci (28 %) (5).

For mer detaljert informasjon, se preparatomtale for Verzenios (6).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det er utarbeidet nasjonale retningslinjer, sist oppdatert i 2019, for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft (3). Behandlingsretningslinjer for brystkreft er også beskrevet av Norsk bryst cancer gruppe (NBCG) (7).

Målet med systemisk behandling av metastatisk/avansert brystkreft er å hindre sykdomsprogresjon/reducere sykdomsutbredelsen, å lindre symptomer, og å forlenge overlevelsen. Handlingsprogrammet for avansert og metastatisk brystkreft er inndelt i to hovedområder; endokrin behandling og ikke-hormonell behandling. Denne metodevurderingen gjelder behandling av pasienter med endokrinfølsom sykdom, og det er dette som beskrives videre.

Ved potensielt endokrinfølsom lokalavansert/metastatisk sykdom, vil det primært være grunnlag for å velge endokrin behandling fremfor cytostatika. Selv om cytostatika gir en noe høyere responsrate, er det ikke vist noen overlevelsesgevinst ved å benytte dette først. Endokrin behandling gir dessuten mindre bivirkninger. Hos pasienter med rask sykdomsutvikling bør imidlertid cytostatika velges innledningsvis. Dette gjelder for eksempel pasienter med stor leveraffeksjon og pasienter med dyspne på grunn av lungecarcinomatose hvor sykdomsutviklingen ikke tillater å vente 6-8 uker på endokrin respons.

Tidligere var antiøstroget tamoxifen førstevalg i behandlingen av HR-positiv metastatisk sykdom, men etter introduksjonen av spesifikke aromatasehemmere, ble disse førstevalg hos postmenopausale kvinner uavhengig av om tamoxifen er benyttet adjuvant eller ikke. Anti-østroget fulvestrant kan være et sammenlignbart alternativ til aromatasehemmer.

Det er erfaring med bruk av CDK4/6 hemmer (palbociklib/ribociklib) i kombinasjon med aromatasehemmer i norsk klinisk praksis. Palbociklib (Ibrance) ble tatt i bruk på individuell stønad i Norge da legemiddelet fikk markedsføringstillatelse (MT), og denne bruken fortsatte da finansieringen ble overført til helseforetakene 01.05.2017. Både palbociklib og ribociklib i kombinasjon med AI er nå metodevurdert og innført i spesialisthelsetjenesten etter beslutning i Beslutningsforum. Disse er vurdert som klinisk likeverdige og det foreligger LIS-anbefaling for valg av CDK4/6 hemmer med virkning fra 1. april 2019.

Det nasjonale handlingsprogrammet anbefaler aromatasehemmer + palbociklib/ribociklib i første linje ved behov for endokrin behandling ved metastaser, men dette er ikke førstevalg dersom det er langt sykdomsfritt intervall mellom adjuvant behandling og metastasesituasjon, lavgradig biologi eller eldre pasienter (3).

1.4.3 Komparator

Ettersom denne metodevurderingen er avgrenset til å kun vurdere relativ effekt og sikkerhet av abemaciclib sammenlignet med andre CDK4/6-hemmere, mener Legemiddelverket at både palbociklib og ribociklib, begge i kombinasjon med AI, er å anse som relevante komparatorer for denne metodevurderingen.

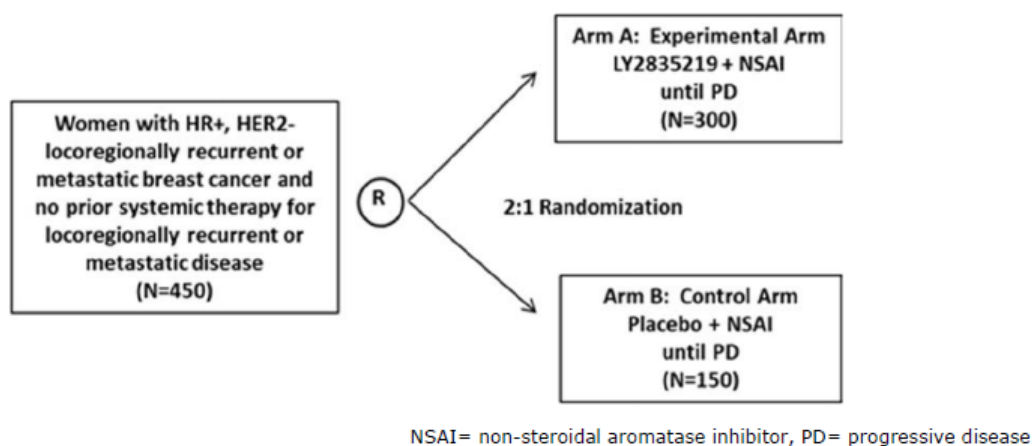
1.4.4 Behandling med ribosiklib og palbociklib

Ribosiklib:	Palbociklib
Indikasjon Til behandling av kvinner med HR-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft sammen med aromatasehemmer eller fulvestrant, som innledende endokrinbasert behandling. Til behandling av kvinner som tidligere har fått endokrin behandling. Aktuell indikasjon for denne metodevurderingen er ribosiklib i kombinasjon med AI som innledende endokrin behandling.	Indikasjon Behandling av HR-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft i kombinasjon med en aromatasehemmer, eller i kombinasjon med fulvestrant hos kvinner som tidligere har fått endokrinbehandling. Hos pre- eller perimenopausale kvinner skal endokrin behandling kombineres med en LHRH-agonist. Aktuell indikasjon for denne metodevurderingen er palbociklib i kombinasjon med AI som innledende endokrin behandling.
Virkningsmekanisme Sterkt selektiv, reversibel hemmer av de cyklinavhengige kinasene (CDK) 4 og 6.	Virkningsmekanisme Sterkt selektiv, reversibel hemmer av de cyklinavhengige kinasene (CDK) 4 og 6
Dosering Anbefalt dose er en tablett à 600 mg, en gang daglig i 21 påfølgende dager etterfulgt av 7 dager uten behandling (28 dagers syklus). Tas i kombinasjon med endokrin behandling. Behandlingen bør pågå så lenge pasienten har klinisk nytte eller til uakseptabel toksisitet oppstår. Ved enkelte bivirkninger kan dosereduksjon være aktuelt, se preparatomtalen for nærmere beskrivelse.	Dosering Anbefalt dose er en tablett à 125 mg, en gang daglig i 21 påfølgende dager etterfulgt av 7 dager uten behandling (28 dagers syklus). Tas i kombinasjon med endokrin behandling. Behandlingen bør pågå så lenge pasienten har klinisk nytte eller til uakseptabel toksisitet oppstår. Ved enkelte bivirkninger kan dosereduksjon være aktuelt, se preparatomtalen for nærmere beskrivelse.
Bivirkninger Sikkerhetsdata for ribosiklib i kombinasjon med AI skriver seg fra MONALEESA-3 studien. De vanligste bivirkningene her var neutropeni, kvalme, infeksjoner, fatigue og diare. For mer detaljert informasjon, se preparatomtale for Kisqali (8)	Bivirkninger Sikkerhetsdata for palbociklib i kombinasjon med AI skriver seg fra PALOMA-3 studien. De vanligste bivirkningene (alle grader) her var neutropeni, leukopeni, fatigue, kvalme, arthralgi, og alopecia. For mer detaljert informasjon, se preparatomtale for Ibrance (9)

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Hovedstudien EMA (5) vurderte ved innvilgelse av MT for indikasjonen var MONARCH3 studien; en randomisert, dobbelblindet, fase III studie blant hormonreseptor positive, HER2 negative kvinner med lokoregional eller metastatisk brystkreft, som ikke hadde mottatt tidligere systemisk behandling i denne settingen. Pasientene ble randomisert til behandling med en kombinasjonen av abemaciclib + en ikke-steroidal aromatashemmer (NSAI) eller monoterapi med NSAI. Det ble antatt klasselikhhet mellom de to aromatasehemmerne letrozol og anastrozol i studien.



Figur 1 Studiedesign MONARCH3 (5)

Abemaciclib 150 mg x 2 ble gitt sammen med letrozol 2,5 mg x 1 eller anastrozol 1 mg x 1, samtlige dosert kontinuerlig på dag 1-28.

Som beskrevet i kapittel 1 er relevant komparator i norsk setting hhv ribosiklib eller palbociklib i kombinasjon med aromatasehemmer (1. valg for CDK4/6 hemmer angis av LIS-anbud). Det finnes ingen head-to-head studier som sammenligner abemaciclib med andre CDK4/6 hemmere, og Lilly har derfor levert en nettverksmetaanalyse (NMA) med tilhørende litteratursøk, hvor relativ effekt vurderes. På forespørsel har analysen blitt oppdatert, og det er levert inn en justert indirekte sammenligning (ITC) basert på 4 RCT studier. Denne beskrives nærmere i appendiks for NMA/ITC. Tabellen under viser studiene som inngår i oppdatert ITC:

Tabell 1: Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/ kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
MONARCH-3 (NCT02246621) RCT, fase III Blindet (10)	HR+, HER2-kvinner med lokalavansert eller metastatisk brystkreft, som ikke hadde mottatt tidligere systemisk behandling i denne settingen. Postmenopausal status	Abemaciclib 150mg x 2 på dag 1-28	Placebo x 2, dag 1-28	PFS	OS, ORR, DoR, sikkerhet, HRQoL
		Kombinert med letrozol 2,5mg x 1, på dag 1-28 eller anastrozol 1mg x 1, på dag 1-28 N=328	Kombinert med med letrozol 2,5 mg x 1, dag 1-28 eller anastrozol 1 mg x 1, dag 1-28 N=165		
MONALEESA-2 (NCT01958021) RCT, fase III Blindet (11)	HR+, HER2-kvinner med lokalavansert/ metastatisk brystkreft, som ikke hadde mottatt tidligere systemisk for fremskreven BC. Postmenopausal status	Ribosiklib 600 mg x 1 på dag 1-21 og deretter 7 dager pause	Placebo x 1 på dag 1-21 og deretter 7 dager pause	PFS	OS, ORR, CBR, sikkerhet, HRQoL
		Kombinert med letrozol 2,5mg x 1, på dag 1-28 N=334	Kombinert med letrozol 2,5mg x 1, på dag 1-28 N=334		
PALOMA-2 (NCT01740427) RCT, fase III Blindet (12)	HR+, HER2-kvinner med lokalavansert/ metastatisk brystkreft, som ikke hadde mottatt tidligere systemisk for fremskreven BC. Postmenopausal status	Palbociclib 125mg x 1 på dag 1-21 og deretter 7 dager pause	Placebo x 1 på dag 1-21 og deretter 7 dager pause	PFS	OS, ORR, DoR, CBR, sikkerhet, HRQoL
		Kombinert med letrozol 2,5mg x 1, på dag 1-28 N=444	Kombinert med letrozol 2,5mg x 1, på dag 1-28 N=222		
PALOMA-1 (TRIO-18) (NCT00721409) RCT, fase I/II Åpen (13)	HR+, HER2-kvinner med lokalavansert/ metastatisk brystkreft. Postmenopausal status	Palbociclib 125mg x 1 på dag 1-21 og deretter 7 dager pause	Letrozol 2,5mg x 1, på dag 1-28 N=81	PFS, sikkerhet	OS, ORR, CBR, HRQoL
		Kombinert med letrozol 2,5mg x 1, på dag 1-28 N=84	N=165		

OS= totaloverlevelse, ORR= Objektiv respons rate, DoR= varighet respons, CBR= Klinisk benefit respons, HRQoL= helse relatert livskvalitet

Pågående studier

Tabell 2 Pågående studier med abemaciclib, kilde Lilly

Title of the study and RCT (clinical-trials.gov)	Objective of the study (patient pop., etc.)	Intervention	Comparator	Outcome	Starting date	Expected end date
Endocrine Therapy With or Without Abemaciclib (LY2835219) Following Surgery in Participants With Breast Cancer (monarchE, NCT03155997)	The purpose of this study is to evaluate the safety and efficacy of the study drug abemaciclib in participants with high risk, node positive, early stage, hormone receptor positive (HR+), human epidermal receptor 2 negative (HER2-), breast cancer.	Abemaciclib Combined With Standard Adjuvant Endocrine Therapy	Standard Adjuvant Endocrine Therapy	Invasive Disease Free Survival (IDFS) [Time Frame: Baseline to Recurrence or Death from Any Cause (Approximately 10 Years)]	July 12, 2017	Primary completion: June 28, 2022, Study Completion: June 28, 2027
A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Breast Cancer (MONARCH plus, NCT02763566)	The purpose of this study is to evaluate the efficacy of the study drug abemaciclib in postmenopausal women with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) locoregionally recurrent or metastatic breast cancer.	NSAI (Anastrozole or Letrozole) Plus Abemaciclib or Fulvestrant Plus Abemaciclib	NSAI plus placebo, Fulvestrant plus placebo	Progression Free Survival (PFS) [Time Frame: Randomization to Measured Progressive Disease or Death (Estimated up to 38 Months)]	December 2016	Primary Completion: January 2019 Study Completion: January 2020

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Legemiddelverket vurderer at effekten av abemaciclib er godt dokumentert. MONARCH-3 er en multisenter, dobbelblindet fase III RCT, hvor effekten av å tillegg abemaciclib til AI sammenlignes med AI monoterapi. Studiepopulasjonen i MONARCH-3, kvinner med HR+, HER2- brystkreft vurderes som relevant. Endepunktene som inngår i studien er egnet til å belyse effekt og sikkerhet.

I etterkant av at MONARCH-3 ble initiert har CDK4/6 hemmerne palbociclib og ribosiclib i kombinasjon med AI fått MT, og disse er nå tatt i bruk i norsk klinisk praksis. Den helseøkonomiske analysen belyser derfor den relative effekten og sikkerheten av abemaciclib kombinasjonsbehandling sammenlignet med disse CDK4/6 hemmerne. Det er utført en justert, indirekte sammenligning hvor relevante RCT-studier inngår og hvor effektestimatene er basert på nettverk via felles sammenligningsgrunnlag, AI.

Legemiddelverket vurderer at innsendt dokumentasjon, inkludert den indirekte sammenligningen, er av god kvalitet. Det henvises til Appendiks 1: NMA/ITC for nærmere beskrivelse og vurdering av den indirekte sammenligningen.

3 PICO¹

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Aktuell pasientgruppe i norsk klinisk praksis er postmenopausale kvinner (indusert eller naturlig) med HR+, HER2- lokalavansert/metastatisk brystkreft, som ikke tidligere har mottatt endokrin terapi i denne settingen tidligere. Aktuell populasjon kan i dag tilbys CDK4/6 hemmerne palbociklib og ribosiklib i kombinasjon med AI i første linje. Anbefalt førstevalg fremkommer av gjeldende LIS-anbefaling.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Inklusjonskriterier og baseline pasientkarakteristika i MONARCH-3 presenteres i tabellene under:

Tabell 3 Utvalgte inklusjons- og eksklusjonskriterier i MONARCH3 studien. Kilde Lilly

Inclusion criteria	Exclusion criteria
• Post-menopausal women ≥ 18 years old • HR+/HER2- locoregionally recurrent breast cancer not amenable to surgical resection or radiotherapy with curative intent or metastatic disease • Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 0 or 1 • Disease measurable by Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) version 1.1 or non-measurable bone-only disease (i.e. blastic, lytic, or mixed) • Not received systemic therapy for advanced disease	• Prior treatment with everolimus or a CDK4 & 6 inhibitor • Presence of visceral crisis, lymphangitic spread, or leptomeningeal carcinomatosis • Inflammatory breast cancer • Evidence or history of CNS metastasis • Prior neo(adjuvant) ET with a disease free interval ≤ 12 months from completion of the ET

CDK, cyclin dependent kinase; CNS, central nervous system; ET, endocrine therapy

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Tabell 4 Baseline pasientkarakteristika i MONARCH-3 studien (kilde Lilly)

	ABE-NSAI N = 328	PBO-NSAI N = 165
Median age, years (range)	63 (38 – 87)	63 (32 – 88)
Race, No. (%) ^{*,†}		
White	186 (56.7)	102 (61.8)
Asian	103 (31.4)	45 (27.3)
Other	11 (3.4)	7 (4.2)
ECOG performance status, No. (%)		
0	192 (58.5)	104 (63.0)
1	136 (41.5)	61 (37.0)
Disease setting, No. (%) [‡]		
De novo metastatic	135 (41.2)	61 (37.0)
Metastatic recurrent	182 (55.5)	99 (60.0)
Locoregionally recurrent	11 (3.4)	5 (3.0)
Progesterone receptor status, No. (%) [§]		
Positive	255 (77.7)	127 (77.0)
Negative	70 (21.3)	36 (21.8)
Metastatic site, No. (%) [‡]		
Visceral	172 (52.4)	89 (53.9)
Bone only	70 (21.3)	39 (23.6)
Other	86 (26.3)	37 (22.4)
Prior (neo)adjuvant chemotherapy, No. (%)		
Yes	125 (38.1)	66 (40.0)
No	2030 (61.9)	99 (60.0)
Prior (neo)adjuvant endocrine therapy, No. (%)		
None	178 (54.3)	85 (51.5)
AI	85 (25.9)	50 (30.3)
Other endocrine therapy	65 (19.8)	30 (18.2)
Treatment-free interval, No. (%)		
< 36 months	42/150 (28.0)	32/80 (40.0)
≥ 36 months	94/150 (62.7)	40/80 (50.0)
Unknown	14/150 (9.3)	8/80 (10.0)
Measurable disease, No. (%)		
Yes	267 (81.4)	130 (78.8)
No	61 (18.6)	35 (21.2)
No. organ sites, No. (%) ^{*,†}		
1	96 (29.3)	47 (28.5)
2	76 (23.2)	42 (25.5)
≥ 3	154 (47.0)	75 (45.5)

ABE, abemaciclib; AI, aromatase inhibitor; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; PBO, placebo

* Race was self-reported

† Data missing for remaining patients

‡ Percentage dose not equal 100% as a result of rounding

§ Progesterone receptor status was unknown in remaining patients

|| Treatment-free interval calculated only for patients with prior endocrine therapy.

Legemiddelverkets vurdering

Pasientkarakteristika i MONARCH-3 samsvarer med populasjonen i norsk klinisk praksis.

Ettersom aktuell norsk populasjon i dag kan tilbys CDK4/6 hemmerne palbociklib og ribosiklib i kombinasjon med AI i første linje (førstevalg fremkommer av gjeldende LIS-anbefaling), vil det være

aktuelt å sammenligne populasjonen i MONARCH-3, med populasjonene i PALOMA-1 og -2, samt MONALEESA-2. Pasientene i de nevnte studiene ble regnet som representative for norsk klinisk praksis i tidligere metodevurderinger (1, 2).

Legemiddelverket vurderer samsvar mellom pasientkarakteristika i studiepopulasjonene (heterogenitet) statistisk som en del av den indirekte sammenligningen, se Appendiks 1: NMA/ITC.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Det antas at abemaciclib i kombinasjon med AI vil bli gitt i henhold til godkjente preparatomtaler og nasjonale retningslinjer, både med hensyn til dosering og behandlingsvarighet, dvs. én tablett à 150 mg to ganger daglig i kombinasjon med endokrin behandling så lenge pasienten har klinisk nytte av behandlingen eller inntil uakseptabel toksisitet inntreffer.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I MONARCH-3 var dosering og behandlingsvarighet av abemaciclib delvis i samsvar med anbefalinger for godkjent dosering og behandlingsvarighet i preparatomtalen. Pasientene i MONARCH-3 kunne ikke behandles med studiemedisin etter progresjon, men den markedsførte indikasjonen for abemaciclib åpner for at behandlingen kan fortsette etter progresjon dersom pasienten har klinisk nytte av behandling. Letrozol og anastrozol ble i MONARCH-3 dosert ihht preparatomtalene.

Legemiddelverkets vurdering

Den markedsførte indikasjonen for abemaciclib åpner for at pasientene fortsetter behandlingen så lenge det er observert en klinisk fordel. Behandlingsretningslinjene påpeker imidlertid at det ikke finnes effektdata for behandling med CDK4/6 hemmere etter progresjon. Legemiddelverket vurderer at behandlingsvarighet av abemaciclib i klinisk praksis vil være i samsvar med nasjonale retningslinjer, det vil si at det gis ikke behandling etter progresjon. Dette er en antagelse som gjelder all bruk av CDK4/6 hemmere, dvs at abemaciclib skiller seg ikke fra palbociclib eller ribosiclib på dette området.

Kliniker som Legemiddelverket har konferert tidligere ved en annen metodevurdering sier at det kan være aktuelt å bytte CDK4/6 hemmer før progresjon ved uhåndterlige bivirkninger, og bekrefter at det ikke er aktuelt å behandle med CDK4/6 hemmer etter progresjon i norsk klinisk praksis per i dag.

Mens pasientene i MONARCH-3 fikk enten aromatasehemmeren letrozol eller anastrozol (til sammen hhv 390 og 98 pasienter med eller uten abemaciclib, utprøvers valg), fikk samtlige pasienter i PALOMA og MONALEESA studiene letrozol. I norsk klinisk praksis velges ikke en NSAI over en annen (14), og Legemiddelverket antar klasselikhhet mellom letrozol og anastrozol.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

Aktuell populasjon kan i dag tilbys CDK4/6 hemmerne palbociklib og ribosiklib i kombinasjon med AI i første linje, anbefalt førstevalg fremkommer av gjeldende LIS-anbefaling.

Det antas at palbociklib og ribosiklib i kombinasjon med AI (letrozol) brukes ihht til preperatomtaler og nasjonale retningslinjer. Det ble ikke behandlet etter progresjon i komparatorstudiene (PALOMA og MONALEESA studiene).

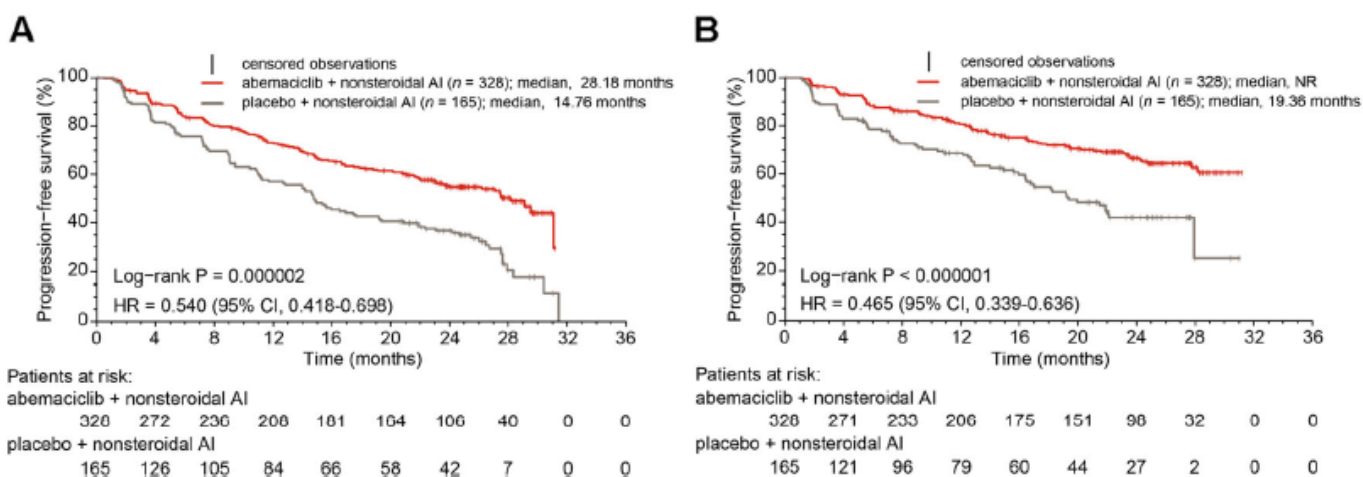
3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Det primære endepunktet i MONARCH-3 studien var utprøvervurdert PFS per RECIST v 1.1, med BICR-vurdert PFS (blindet, uavhengig komite) oppgitt sekundært.

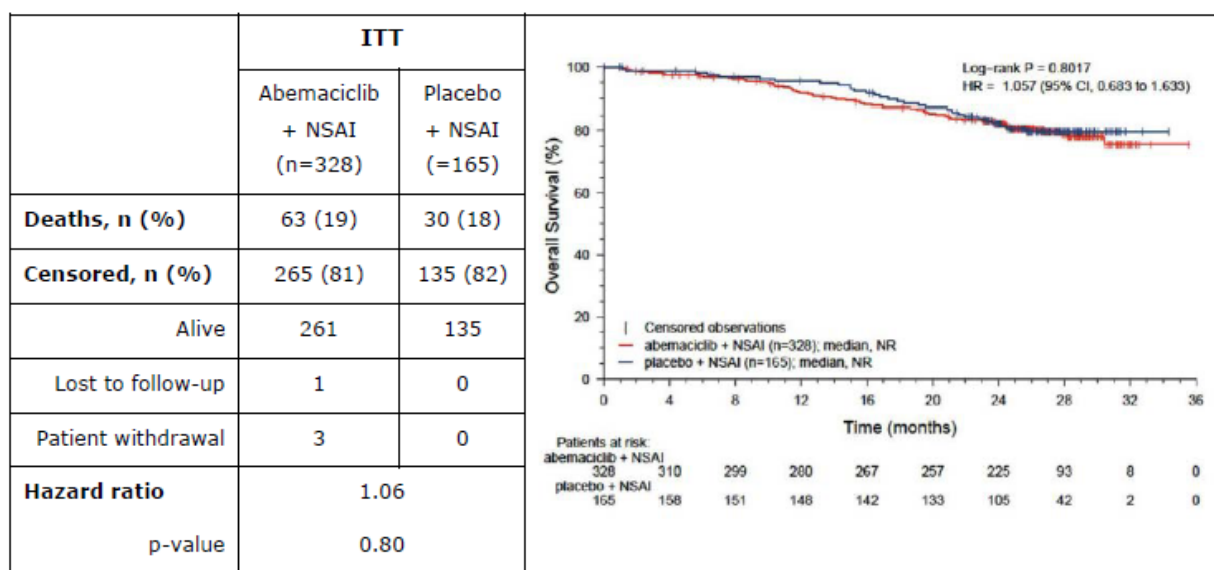
Mellom 18. november 2014 og 11 november 2015 ble 493 pasienter inkludert i MONARCH-3 studien. Siste datakutt for PFS ble gjort 3. november 2017, median oppfølgingstid var da 26,7 mnd (15).



Figur 2 KM for PFS (A=utprøvervurdert og B=BICR) i MONARCH-3, dco 3 november 2017 (16). Røde KM-data er abemaciclib + AI, blå er placebo + AI.

Per 3. november 2017 hadde det forekommet 42,1% PFS-hendelser i abemaciclib-armen og 65,5% i placebo-armen. I abemaciclib-armen var median PFS (utprøvervurdert) 28,2 måneder (KI: 23,5 – NR) sammenlignet med 14,8 måneder (KI: 11,2 – 19,2) i placebo-armen, HR 0,54, p=0,000002 (5, 15). Denne forskjellen var statistisk signifikant. BICR-vurdert PFS viste også positivt resultat for abemaciclib sammenlignet med placebo.

Ifølge EMA er det planlagt OS-analyser etter 1, 2 og 3 år (5). For OS er foreløpig siste publiserte datakutt (dco) 3 november 2017, på dette tidspunktet hadde det vært *flere* dødsfall i abemaciclib-armen sammenlignet med placebo-armen (19% vs 18%, HR 1,06, p=0,80), men denne forskjellen var ikke statistisk signifikant. Median OS var ikke nådd.

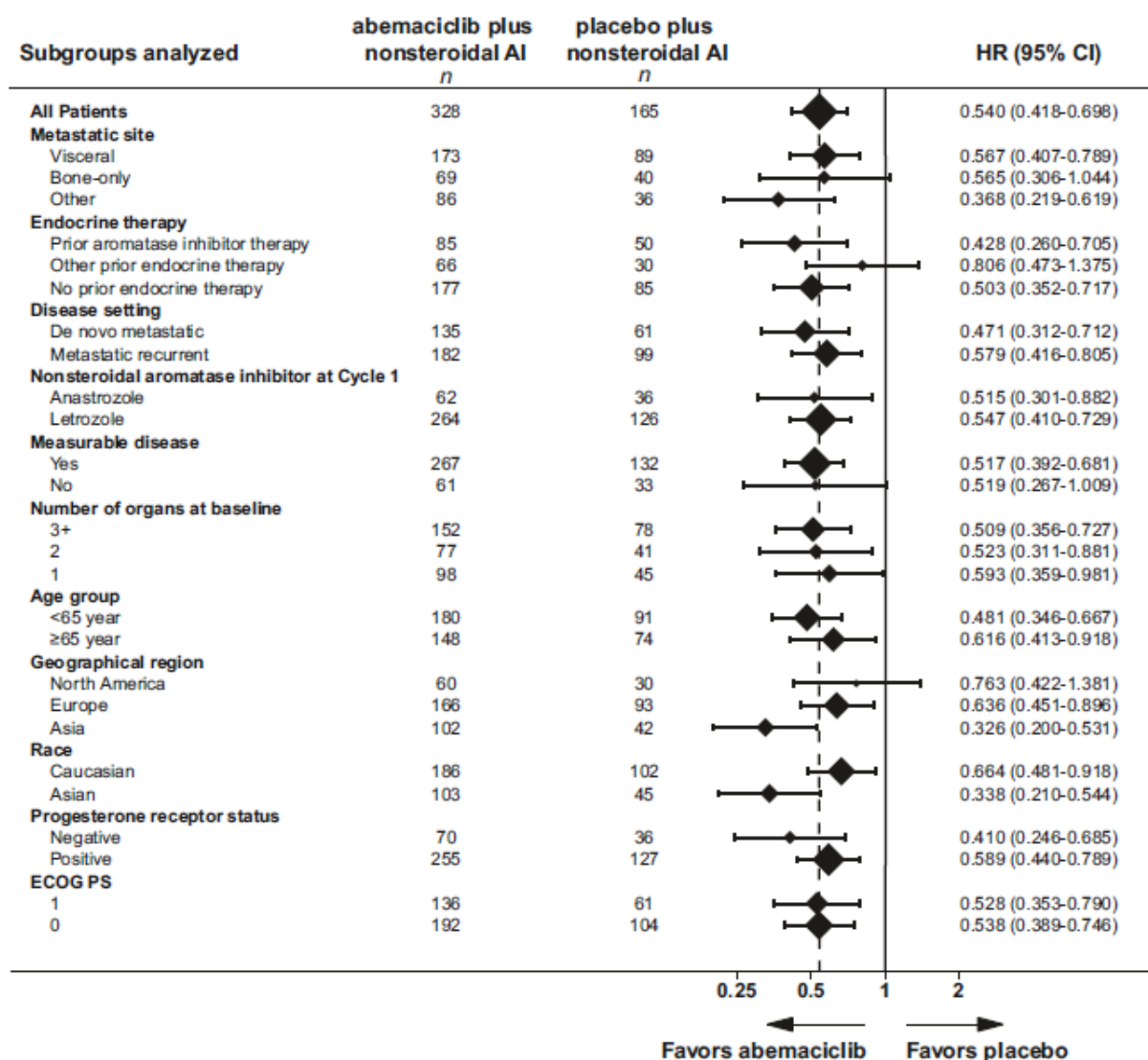


Figur 3 KM for OS i MONARCH3, dco 3 november 2017 (5). Røde KM-data er abemaciclib + AI, blå er placebo + AI.

Resultater for responsrate (ORR) og responsvarighet (DoR) vises i tabellen under:

Tabell 5 Resultater for ORR og DoR i MONARCH 3 ved dco 3 november 2017 (5)

Updated ORR (95% CI)	49.7% (44.3, 55.1)	37.0% (29.6, 44.3)
OR unstratified (95% CI)	1.7	
p-value	p=0.005	
Updated DoR median (months) (95%CI)	27.39 (25.74, NR)	17.46 (11.21, 22.19)



Figur 4 Forestplot for PFS hos subgrupper i MONARCH-3 studien (15)

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket vurderer at effekt er godt dokumentert i MONARCH-3 studien. Det er på nåværende tidspunkt en vesentlig grad av usikkerhet knyttet til en eventuell overlevelsesgevinst ved behandling med abemaciclib + AI sammenlignet med behandling med AI alene. Relativ effekt for abemaciclib + AI sammenlignet med ribosiklib og palbociklib +AI vurderes i den indirekte sammenligningen (se Appendiks 1).

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Det var observert flere bivirkninger (uavhengig av alvorlighetsgrad) i abemaciclib-armen sammenlignet med placebo-armen i MONARCH-3. De vanligste bivirkningene (uavhengig av alvorlighetsgrad) i

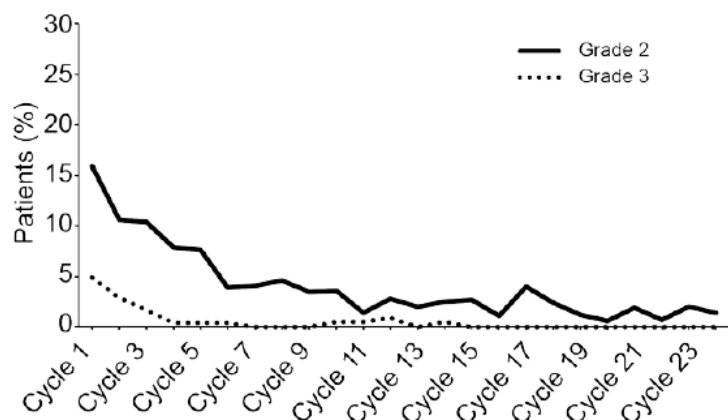
abemaciklib-armen var diare (82 %), neutropeni (44 %), fatigue (41 %), kvalme (41 %), anemi (32 %), magesmerter (31 %), oppkast (30 %) og alopeci (28 %). 25,1% av pasientene i abemaciklib-armen seponerte abemaciklib +/- AI grunnet bivirkninger i studien, sammenlignet med 4,3% i placebo-armen (16).

Tabell 6 Bivirkninger hos $\geq 15\%$ av pasientene i abemaciklib-armen av MONARCH-3 (15)

Table 2. Treatment-emergent adverse events								
$\geq 15\%$ occurrence in abemaciclib arm, n (%)	Abemaciclib plus nonsteroidal AI (n = 327)				Placebo plus nonsteroidal AI (n = 161)			
	All grades	Grade 2	Grade 3	Grade 4	All Grades	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Any adverse event	323 (98.8)	102 (31.2)	169 (51.7)	22 (6.7)	152 (94.4)	70 (43.5)	36 (22.4)	4 (2.5)
Diarrhea	269 (82.3)	99 (30.3)	31 (9.5)	0	52 (32.3)	14 (8.7)	2 (1.2)	0
Neutropenia	143 (43.7)	53 (16.2)	72 (22.0)	6 (1.8)	3 (1.9)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
Fatigue	135 (41.3)	59 (18.0)	6 (1.8)	–	54 (33.5)	21 (13.0)	0	–
Nausea	135 (41.3)	40 (12.2)	4 (1.2)	–	33 (20.5)	1 (0.6)	2 (1.2)	–
Anemia	103 (31.5)	49 (15.0)	23 (7.0)	0	13 (8.1)	3 (1.9)	2 (1.2)	0
Abdominal pain	102 (31.2)	24 (7.3)	6 (1.8)	–	21 (13.0)	6 (3.7)	2 (1.2)	–
Vomiting	99 (30.3)	28 (8.6)	5 (1.5)	0	21 (13.0)	2 (1.2)	4 (2.5)	0
Alopecia	90 (27.5)	7 (2.1)	–	–	18 (11.2)	0	–	–
Decreased appetite	86 (26.3)	30 (9.2)	5 (1.5)	0	17 (10.6)	3 (1.9)	1 (0.6)	0
Leukopenia	72 (22.0)	31 (9.5)	27 (8.3)	1 (0.3)	4 (2.5)	1 (0.6)	0	1 (0.6)
Blood creatinine increased	67 (20.5)	25 (7.6)	6 (1.8)	1 (0.3)	7 (4.3)	1 (0.6)	0	0
Headache	65 (19.9)	11 (3.4)	3 (0.9)	–	26 (16.1)	6 (3.7)	0	–
ALT increased	57 (17.4)	16 (4.9)	20 (6.1)	1 (0.3)	12 (7.5)	3 (1.9)	3 (1.9)	0
Arthralgia	57 (17.4)	14 (4.3)	0	–	33 (20.5)	7 (4.3)	0	–
Constipation	57 (17.4)	12 (3.7)	2 (0.6)	0	23 (14.3)	5 (3.1)	0	0
AST increased	55 (16.8)	15 (4.6)	12 (3.7)	0	12 (7.5)	2 (1.2)	2 (1.2)	0
Back pain	52 (15.9)	18 (5.5)	3 (0.9)	–	26 (16.1)	10 (6.2)	1 (0.6)	–
Rash	50 (15.3)	11 (3.4)	3 (0.9)	0	8 (5.0)	2 (1.2)	0	0

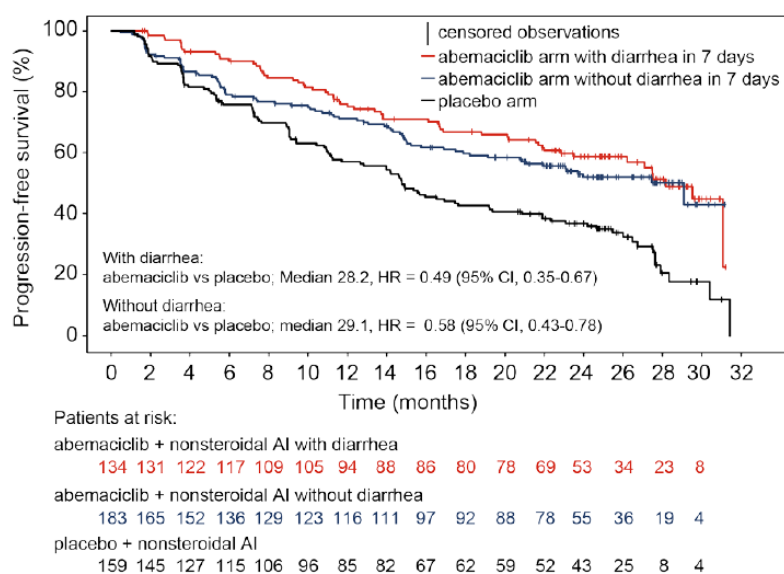
Deaths due to AEs: abemaciclib arm: lung infection (n = 4), embolism (n = 2), respiratory failure (n = 2), cerebral ischemia (n = 1), cerebrovascular accident (n = 1), pneumonitis (n = 1); placebo arm: general physical health deterioration (n = 1), sudden death (n = 1)
ALT alanine aminotransferase, AST aspartate aminotransferase

For den vanligste bivirkningen diare var det observert en avtagende andel pasienter som opplevde denne bivirkningen per behandlingssyklus i abemaciklib-armen.



Figur 5 Pasienter med grad 2 eller 3 diare per syklus av abemaciclib-armen av MONARCH-3 (15)

Pasientene som opplevde tidlig diarè (innen 7 dager) etter behandlingsstart med abemaciclib+AI i MONARCH-3 hadde en numerisk lavere median PFS (28,2 mnd) enn de pasientene som ikke opplevde tidlig diarè (29,1), men det er få pasienter som informerer disse KM kurvene ved ca 28 mnd, og før dette punktet presterte pasienten som opplevde tidlig diarè bedre enn pasientene som ikke opplevde tidlig diarè (16).



Figur 6 Forholdet mellom tidlig diarè (innen 7 dager etter behandlingsstart) og PFS i MONARCH-3 (16)

Legemiddelverkets vurdering

Bivirkninger er godt rapportert fra MONARCH-3 studien. Bivirkningsprofil for abemaciclib sammenlignet med de andre CDK4/6 hemmerne vurderes i kapittel 3.4.4 og appendiks for den indirekte sammenligningen.

3.4.3 Helsenytte/helsetap

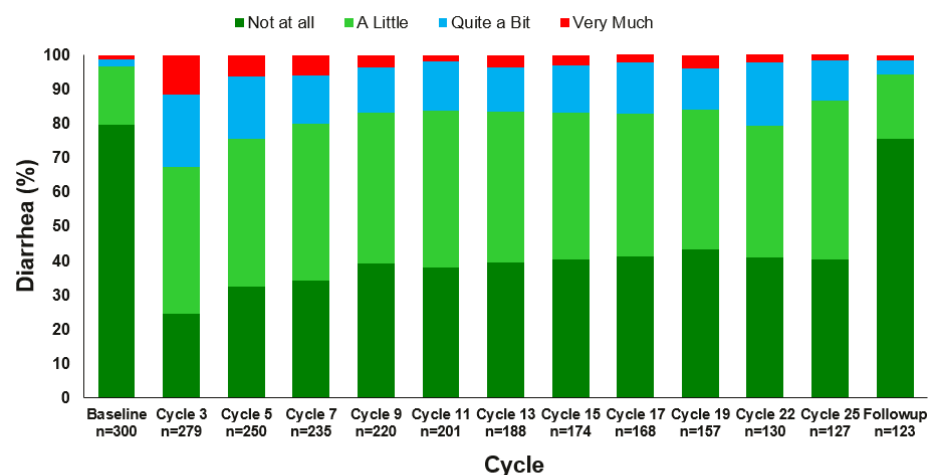
Innsendt dokumentasjon

Pasientrapporterte utfall (PRO) ble målt ved baseline og deretter ved hver andre syklus frem til syklus 19 i MONARCH-3 studien. Etter syklus 19 ble det målt ved hver tredje behandlingssyklus frem til seponering. $\geq 96\%$ fylte ut PRO ved baseline, $\geq 90\%$ frem til syklus 19 og $\geq 70\%$ ved follow up. Manglende resultater ble tatt høyde for ved bruk av regresjonsmodeller.

EORTC QLQ-C30 i MONARCH-3 viser en forskjell av klinisk og statistisk signifikant på 18,7 poeng (≥ 10 poeng på skala 0-100 regnes som klinisk signifikant) for diaré. Den globale helsestatusen var også noe bedre (4,4 poeng) i placebo-armen.

Tabell 7 Helserelaterte nyttevekter fra det sykdomsspesifikk instrumentet EORTC QLQ-C30 (5)

	Baseline score		Change from baseline		Difference	p-value
	Abemaciclib + NSAI	Placebo + NSAI	Abemaciclib + NSAI	Placebo + NSAI		
Global health status	65	59	-0.03	4.3	-4.4	.003
Fatigue	32	38	2.4	-2.6	5.0	.004
Nausea and vomiting	7.2	8.1	2.4	-0.36	2.8	.013
Appetite loss	18	22	0.15	-3.9	4.0	.034
Diarrhea	8.3	7.3	18.2	-0.5	18.7	<.001



The percentages were calculated based on the number of patients who answered the question each cycle

Figur 7 EORTC nyttevekter for diaré. Kilde Lilly

Det generiske instrumentet EQ-5D viser ingen endring i helserelatert livskvalitet på behandling sammenlignet med baseline, dette gjelder for begge behandlingsarmene.

Tabell 8 Resultater fra det generiske instrumentet EQ-5D-5L med VAS (5)

	Baseline Score Mean (Std Dev)		Change from Baseline ^a LS Mean (SE)		Change Difference (Abemaciclib – Placebo) ^a LS Mean (SE)	p-Value ^b
	Abemaciclib + NSAI	Placebo + NSAI	Abemaciclib + NSAI	Placebo + NSAI		
Index value	0.72 (0.22)	0.69 (0.21)	0.01 (0.01)	0.01 (0.01)	-0.01 (0.02)	0.688
Visual analog scale	70.89 (19.26)	69.65 (19.45)	0.49 (0.78)	1.51 (1.15)	-1.01 (1.39)	0.466

Legemiddelverkets vurdering

Helserelatert livskvalitet er tilstrekkelig rapportert fra MONARCH-3 studien. HRQoL for abemaciclib sammenlignet med de andre CDK4/6 hemmerne vurderes i kapittel 3.4.4.

3.4.4 Resultater fra indirekte sammenligning (ITC)

Lilly har levert en nettverksmetaanalyse (NMA), samt en oppdatert indirekte sammenligning (ITC) for å belyse relativ effekt. I ITC inngår de sist publiserte fra følgende studier:

- PALOMA-1 (palbociklib + AI)
- PALOMA-2 (palbociklib + AI)
- MONALEESA-2 (ribosiklib + AI)
- MONARCH-3 (abemaciclib + AI)

Legemiddelverket har vurdert at disse studiene er relevante for den indirekte sammenligningen; dette er RCTer som har undersøkt effekt og sikkerhet av CDK4/6 hemmere + AI vs felles komparator (monoterapi med AI). Inklusjon av MONALEESA-3, PALOMA-1 og -2, i tillegg til MONARCH-3, er også konsistent i forhold til tidligere metodevurdering av relativ effekt mellom palbociklib og ribosiklib i kombinasjon med AI. Legemiddelverket vurderer at studiepopulasjonene er like nok til at studieresultatene kan sammenlignes i ITCen.

Hensikten med den indirekte sammenligningen i denne metodevurderingen var å vurdere hvorvidt abemaciclib + AI har tilsvarende effekt og sikkerhet som palbociklib/ribosiklib + AI. En indirekte sammenligning vil alltid innebære elementer av usikkerhet. Samlet viser analysen at abemaciclib + AI har en sammenlignbar effekt med palbociklib/ribosiklib + AI når det gjelder endepunktene progresjonsfri overlevelse (PFS), objektiv respons rate (ORR) og clinical benefit rate (CBR). Resultater for totaloverlevelse (OS) kan ikke tolkes på grunn av umodne data. Det er altså ikke dokumentert noen mereffekt for noen av de tre regimene i den indirekte sammenligningen som er fremlagt. Det er forskjeller i bivirkningsprofil, og abemaciclib er forbundet med flere seponeringer grunnet bivirkninger, men det er noen uklarheter knyttet til størrelsesorden for dette. Se Appendiks NMA/ITC for flere detaljer.

Den indirekte sammenligningen fra Lilly viser at den samlede forekomsten av grad 3 og 4 bivirkninger er lik mellom abemaciclib + AI og de andre CDK4/6-hemmerne når det gjelder relativ risiko (RR), men er

lavere for odds ratio (OR). Det aggregerte estimatet av alle typer bivirkninger kan imidlertid ikke informere om virkningen av en spesifikk bivirkning på pasienten, og man ser også at det var høyere risiko for seponering grunnet bivirkninger for abemaciclib + AI enn for de andre CDK4/6 hemmerne, men det er noen uklarheter knyttet til størrelsesorden for dette.

Det sto fremdeles pasienter på behandling i begge armer ved siste datakutt i alle fase III studiene. Ettersom oppfølgingstiden i studiene er ulik og bivirkninger kan oppstå i hele behandlingsperioden (selv om mange bivirkninger er hyppigst initialt), kan det være vanskelig å vurdere bivirkninger i en indirekte sammenligning så lenge det fremdeles står pasienter på behandling og det varierer hvor lenge pasientene er fulgt opp.

Etter en oppfølgingstid på median 26,7 måneder i MONARCH-3 hadde totalt 82 pasienter (25,1%) avsluttet behandling med abemaciclib på grunn av bivirkninger (alle grader). Av disse pasientene hadde 31 fortsatt med AI, mens 54 pasienter (16,5%) hadde avsluttet all studiebehandling (dvs palbociklib og AI). Ifølge Lilly er det noe overlapp slik at enkelte pasienter har blitt talt både i gruppen pasienter som har avsluttet all studiebehandling og i gruppen som kun har avsluttet abemaciclib. Tilsvarende hadde 7 pasienter (4,3%) i placebo-armen avsluttet placebo men fortsatt på AI eller motsatt (16).

I en tidligere publisering av PALOMA-2 med en oppfølgingstid på median 23 måneder hadde henholdsvis 43 pasienter (9,7%) i palbociklib-armen og 13 pasienter (5,9%) i placebo-armen avsluttet studiebehandling (definert som at enten palbociklib/placebo alene eller både palbociklib/placebo og AI var avsluttet) på grunn av bivirkninger (alle grader) (12, 17). Det eksisterer også et oppdatert sikkerhetssett fra PALOMA-2 med til sammen median 38 måneders oppfølgingstid, her er det noen flere pasienter (12,2%) som har avsluttet behandling i aktiv arm (18). I den indirekte sammenligningen fra Lilly er det seponeringsdata nærmest i tid til MONARCH-3 som er brukt fra PALOMA-2 studien (dvs. ved dco 23 måneder).

Ved siste datakutt i MONALEESA-2, dvs. etter en median oppfølgingstid på 26,4 måneder, hadde 27 pasienter (8,1%) i ribosiklib-armen avsluttet studiebehandling sammenlignet med 8 pasienter (2,4%) i placebo-armen (19). Disse dataene inngår i analysen. Det er ikke nærmere presisert i publikasjonen som rapporterte disse dataene om dette inkluderer om AI også ble avsluttet eller ikke. I EPAR (20) er det ved et tidligere datakutt med en median oppfølgingstid på 15,3 mnd beskrevet at hhv 15% og 3% av pasientene hadde avsluttet behandling med ribosiklib/placebo alene, eller ribosiklib, placebo og AI, pga bivirkning uavhengig av grad. Videre står det også at andelen pasienter som *permanent* avsluttet behandling grunnet bivirkninger var 7,5% vs 2,1%. I preparatomtalen til KISQALI er det også referert til at «Permanent seponering ble rapportert hos 7,0 % av pasientene som fikk KISQALI med enhver kombinasjon i kliniske fase III-studier.» Denne sistnevnte seponeringsraten er vel og merke basert på flere MONALEESA studier, men resultatet trekker i samme retning, og kan si noe om hvordan tallene fra EPAR skal tolkes. Etter henholdsvis 26,7 mnd og 23 mnd hadde over dobbelt så mange pasienter avsluttet behandling med abemaciclib +/- AI (25,1%) grunnet bivirkningen sammenlignet med palbociklib +/- AI (9,7%). I den indirekte sammenligningen fra Lilly er imidlertid betydningen av dette ikke vurdert, ettersom det er andelen pasienter (16,5%) i abemaciclib-armen som hadde avsluttet all studiebehandling (dvs palbociklib og AI) som inngår i analysen.

Tabell 9 Resultater for seponeringer grunnet AE fra ITC

Trial	Comparison	Intervention n/N (%)	Control n/N (%)	OR [95% CI]	p-value	RR [95% CI]	p-value	RD [95% CI]	p-value
MONARCH 3	ABE-NSAI vs. NSAI	54/327 (16.5%)	5/161 (3.1%)	6.17 [2.42, 15.75]	0.0001	5.32 [2.17, 13.03]	0.0003	0.13 [0.09, 0.18]	<0.0001
MONALEESA 2	RIBO-NSAI vs. NSAI	27/334 (8.1%)	8/330 (2.4%)	3.54 [1.58, 7.91]	0.0021	3.33 [1.54, 7.23]	0.0023	0.06 [0.02, 0.09]	0.0010
ITC result	ABE-NSAI vs RIBO-NSAI			1.74 [0.51, 5.99]	0.3777	1.59 [0.49, 5.21]	0.4400	0.08 [0.02, 0.14]	0.0099

Trial	Comparison	Intervention n/N (%)	Control n/N (%)	OR [95% CI]	p-value	RR [95% CI]	p-value	RD [95% CI]	p-value
MONARCH 3	ABE-NSAI vs. NSAI	54/327 (16.5%)	5/161 (3.1%)	6.17 [2.42, 15.75]	0.0001	5.32 [2.17, 13.03]	0.0003	0.13 [0.09, 0.18]	<0.0001
PALOMA 1/TRIO-18	PAL-NSAI vs. NSAI	11/83 (13.3%)	2/77 (2.6%)	5.73 [1.23, 26.75]	0.0264	5.10 [1.17, 22.29]	0.0303	0.11 [0.03, 0.19]	0.0101
PALOMA 2	PAL-NSAI vs. NSAI	43/444 (9.7%)	13/222 (5.9%)	1.72 [0.91, 3.28]	0.0966	1.65 [0.91, 3.01]	0.0998	0.04 [-0.003, 0.080]	0.0696
Pooled (RE)	PAL-NSAI vs. NSAI			2.54 [0.84, 7.69]	0.0979	2.36 [0.84, 6.63]	0.1029	0.06 [-0.001, 0.128]	0.0546
I ²				50.1%	--	48.6%	--	53.7%	--
Q				2.00	0.1570	1.95	0.1629	2.16	0.1417
ITC result	ABE-NSAI vs PAL-NSAI			2.43 [0.57, 10.33]	0.2310	2.25 [0.57, 8.84]	0.2445	0.07 [-0.01, 0.15]	0.0842

Legemiddelverket har i tillegg til resultatene over, beregnet risikoen for å avslutte behandling med abemaciclib +/- AI der verdiene 25,1% (82/327) i ABE-NSAI-gruppen og 4,3% (7/161) i kontrollgruppen av MONARCH 3 inngår, med disse tallene er det beregnet en RR for seponeringer grunnet AE på 1,73 (95 % CI: 0,59; 5,08) for ABE-NSAI vs RIBO-NSAI og 2,44 (95% CI: 0,68; 8,75) for ABE-NSAI vs PAL-NSAI. Tilsvarende OR er 2,08 (95% CI: 0,67; 6,46) og 2,90 (95% CI: 0,74; 11,34). Når analysen oppdateres med disse verdiene, forsterkes forskjellene mellom abemaciclib og de andre CDK4/6 hemmerne for seponeringer grunnet bivirkninger.

Legemiddelverket anerkjenner at det ligger noe usikkerhet i hva de ulike seponeringsinsidensene inkluderer, men tendensen er likevel at flere pasienter behandlet med abemaciclib +/- AI avsluttet behandling sammenlignet med de andre to CDK4/6 hemmerne.

Pasienter som får abemaciclib + AI ser ut til å ha en lavere eller lignende sjanser for dosereduksjon grunnet AE, men en høyere risiko for anemi eller diaré. Resultatene av sikkerhetssammenligningen (spesielt basert på OR) er svært følsomme for små endringer i antall hendelser. Den vanligste bivirkningen i MONARCH-3 var diaré. De sykdomsspesifikke pasientrapporterte utfallene (PRO)t EORTC QLQ-C30 fra studien viser en klinisk og statistisk signifikant forskjell på 18,7 poeng for diaré (≥10 poeng på skala 0-100 regnes som klinisk signifikant) mellom behandlingsarmene i disfavør av abemaciclib-armen. Dette PRO'et

forteller at pasientene har/har hatt diarè. Diarè er en bivirkning som pasientene merker at de har, til forskjell fra for eksempel asymptomatisk nøytropeni som mange pasienter hadde i MONALEESA-2 og PALOMA-2. Siden EQ-5D er et generisk nytteinstrument er det ikke sensitivt nok til å fange opp alle klinisk relevante forandringer på alle symptomer relevant for sykdommen. Derfor er det viktig å vurdere sykdomsspesifikke PRO i tillegg. Legemiddelverket mener at diarè-scoren fra EORTCQLQ-C30 er klinisk relevant.

Den globale helsestatusen var også noe bedre (4,4 poeng) i placebo-armen av MONARCH-3, dette kan skyldes behandlingseffekten med AI monoterapi har påvirket helsenytt i denne armen positivt, men Legemiddelverket har ikke vurdert dette nærmere. Samtidig gir ikke de generiske nyttevektene EQ-5D grunn til å anta forskjell i nytte mellom de tre ulike CDK4/6 hemmer behandlingene.

Legemiddelverket mener det er relevant om en bivirkning oppleves som så plagsom/skadelig at man velger å avslutte behandlingen, en slik bivirkning kan kanskje få en mer alvorlig konsekvens enn en bivirkning som man kan kontrollere med en dosejustering eller med symptomatisk behandling.

ITC gir ikke grunnlag for å si at PFS for abemaciclib per i dag er signifikant forskjellig fra ribosiklib og palbociklib for dette endepunktet. PFS fra studiene som inngår i analysen er relatert til faktisk behandlingstid og doseintensitet i de kontrollerte studiene, men vi vet ikke om en redusert behandlingstid med seponering før progresjon kan påvirke PFS ved lengre oppfølgingstid. Den statistiske analysen fanger heller ikke opp i tilstrekkelig grad hvilken effekt bivirkninger som er så betydelige at de fører til behandlingsslutt har hatt på livskvalitet den tiden pasienten ble behandlet.

Lilly har påpekt at det for palbociklib og ribosiklib ikke kommer frem om det er medregnet både primære og sekundære årsaker for avsluttet behandling grunnet bivirkninger, for eksempel vil død pga bivirkninger kunne regnes som en sekundær årsak for å avslutte behandling. Dette er inkludert i beregningene for abemaciclib. Lilly mener at man i denne konteksten bør ta inn i vurderingen hvor mange pasienter ved gitt tidspunkter i aktiv arm som har avsluttet behandlingen av andre årsaker enn progresjon, men Legemiddelverket har sett på hvor lenge pasientene sto på behandling før de seponerte, uansett årsak for at behandlingen ble avsluttet. Legemiddelverket mener i tillegg også at det er relevant å se på den numeriske forskjellen mellom behandlingarmene i de tre studiene.

Etter en median oppfølgingstid på 26,7 mnd i MONARCH-3 studien sto hhv 38,1% og 21,2% av pasientene fremdeles på behandling i abemaciclib-armen og placebo-armen, og median antall mottatte sykluser var 19 og 15 i armene (16). Tilsvarende for MONALEESA-2 studien sto 39,2% vs 26,3% av pasientene fremdeles på behandling etter en oppfølgingstid på median 26,4 mnd, og median behandlingsvarighet var hhv 20,2 og 14,1 mnd i ribosiklib-armen og placebo-armen (19). Etter en oppfølgingstid på 23 mnd i PALOMA-2 sto 44,8% vs 27,5% av pasientene fremdeles på behandling, og median behandlingsvarighet var hhv 20,1 og 13,8 mnd (regnet om fra 603 og 413 dager) i palbociklib-armen og placebo-armen. Median behandlingsvarighet var lik etter 38 mnd oppfølgingstid i PALOMA-2 (18). I MONARCH-3 studien var behandlingsvarigheten median 4 mnd lengre (numerisk) for abemaciclib + AI enn for AI monoterapi, mens tilsvarende i MONALEESA-2 og PALOMA-2 var en median 6 mnd lengre behandlingsvarighet for ribosiklib og palbociklib kombinert med AI sammenlignet med AI monoterapi. Gitt en antagelse om at tiden man står på behandling med CDK4/6 hemmer påvirker progresjonsfri overlevelse positivt, kan man

ikke utelukke at en noe kortere eksponeringsperiode for abemaciclib på sikt kan gi andre PFS kurver enn hva man ser for de andre CDK4/6 hemmerne, men den kliniske betydningen av dette er som sagt usikker.

Legemiddelverket har i metodevurderingen vurdert den indirekte sammenligningen Lilly har sendt inn som en del av saksbehandlingen. Legemiddelverket har vurdert de statistiske analysene og konkludert med at det ikke er vist at abemaciclib + AI ikke er statistisk signifikant forskjellig fra hhv ribosiklib + AI og palbociklib. Metodevurderingen var en kostnad-minimeringsanalyse hvor den indirekte sammenligningen er lagt ved som et vurderingsgrunnlag for hvorvidt abemaciclib + AI har tilsvarende effekt og sikkerhet som palbociklib/ribosiklib + AI. Indirekte sammenligninger vil alltid innebære elementer av usikkerhet, og at en indirekte sammenligning ikke kan vise at det ikke er statistisk signifikante forskjeller mellom to eller flere behandlinger, vil ikke nødvendigvis innebære at man kan konkludere med at behandlingene er like i et klinisk perspektiv. At en hypotese om likeverdighet ikke er motbevist betyr ikke nødvendigvis at hypotesen er bevist. Hvorvidt de samlede forskjellene i bivirkningsprofil for abemaciclib + AI sammenlignet med de andre CDK4/6 hemmerne er klinisk relevant er ikke vurdert, da kliniske eksperter ikke har respondert på henvendelsene fra Legemiddelverket i forbindelse med metodevurderingen.

4 OPPSUMMERING OG KONKLUSJON

Abemaciclib er en selektiv hemmer av cyklin-avhengig kinase (CDK) 4 og 6 som reduserer celleproliferasjon i brystkreftcellelinjer. I kombinasjon med aromatasehemmer (AI) øker tumorveksthemmingen. Effekt og sikkerhet av abemaciclib i kombinasjon med en aromatasehemmerne letrozol eller anastrozol er undersøkt i MONARCH3 studien; en randomisert, dobbelblindet, fase III studie blant hormonreseptor positive, HER2 negative kvinner med lokoregional eller metastatisk brystkreft, som ikke hadde mottatt tidligere systemisk behandling i denne settingen. Pasientene ble randomisert til behandling med en kombinasjonen av abemaciclib + AI eller monoterapi med AI. Det ble antatt klasselikheter mellom de to aromatasehemmerne letrozol og anastrozol i studien, en antagelse Legemiddelverket støtter.

Det nasjonale handlingsprogrammet anbefaler AI + palbociklib eller ribosiklib i første linje når det er behov for endokrin behandling ved metastatisk brystkreft. Både palbociklib og ribosiklib i kombinasjon med AI er metodevurdert, og Legemiddelverket har tidligere vurdert at palbociklib og ribosiklib kombinasjonsbehandling har tilsvarende effekt og sikkerhet. Begge kombinasjonsbehandlingene er innført i spesialisthelsetjenesten etter beslutning i Beslutningsforum, og det foreligger LIS-anbefaling for valg av CDK4/6 hemmer med virkning fra 1. april 2019.

Relevant sammenligningsgrunnlag i norsk klinisk praksis er derfor palbociklib/ribosiklib i kombinasjon med AI, men det er ikke identifisert direkte sammenlignende studier som har undersøkt den relative effekten og sikkerheten av abemaciclib + AI sammenlignet med denne behandlingen. Lilly har derfor levert en nettverksmetaanalyse (NMA), samt en oppdatert indirekte sammenligning (ITC) for å belyse relativ effekt. I ITC inngår de sist publiserte fra følgende studier:

- PALOMA-1 (palbociklib + AI)
- PALOMA-2 (palbociklib + AI)
- MONALEESA-2 (ribosiklib + AI)
- MONARCH-3 (abemaciklib + AI)

Legemiddelverket har vurdert at disse studiene er relevante for den indirekte sammenligningen; dette er RCTer som har undersøkt effekt og sikkerhet av CDK4/6 hemmere + AI vs felles komparator (monoterapi med AI). Inklusjon av MONALEESA-3, PALOMA-1 og -2, i tillegg til MONARCH-3, er også konsistent i forhold til tidligere metodevurdering av relativ effekt mellom palbociklib og ribosiklib i kombinasjon med AI. Legemiddelverket vurderer at studiepopulasjonene er like nok til at studieresultatene kan sammenlignes i ITCen.

Hensikten med den indirekte sammenligningen i denne metodevurderingen var å vurdere om man kan si at abemaciklib + AI har tilsvarende effekt og sikkerhet som palbociklib/ribosiklib + AI. En indirekte sammenligning vil alltid innebære elementer av usikkerhet. Samlet viser analysen at abemaciklib + AI har en komparativ effekt med palbociklib/ribosiklib + AI når det gjelder endepunktene progresjonsfri overlevelse (PFS), objektiv respons rate (ORR) og clinical benefit rate (CBR). Resultater for totaloverlevelse (OS) kan ikke tolkes på grunn av umodne data. Tolkningen av sikkerhetsresultatene for abemaciklib + AI vs de to andre CDK4/6 hemmerne + AI har vært utfordrende.

Usikkerhet ved tolkning av sikkerhetsresultater:

Samlet forekomst av grad 3 og 4 bivirkninger er lik eller litt lavere for abemaciklib + AI sammenlignet med de andre CDK4/6-hemmerne + AI, avhengig av måten dette analyseres på. Typen bivirkning og innvirkningen disse bivirkningene har på seponering er imidlertid ulik mellom abemaciklib + AI og palbociklib/ribosiklib + AI, og forskjellene mellom de ulike bivirkningsprofilene kan dermed være klinisk relevante, selv om den totale mengden bivirkninger er lik eller litt lavere for abemaciklib + AI. De sykdomsspesifikke pasientrapporterte utfallene (EORTC QLQ-C30) i MONARCH-3 studien viser en klinisk og statistisk signifikant forskjell for diaré i disfavør av abemaciklib-armen.

Mens behandling med palbociklib/ribosiklib + AI er forbundet med en høyere forekomst av nøytropeni og leukopeni relativt til AI monoterapi, er abemaciklib + AI forbundet med hyppigere tilfeller av diaré. Det var observert en avtagende andel pasienter som hadde denne bivirkningen per behandlingssyklus med abemaciklib i MONARCH-3 studien. Etter en oppfølgingstid på median 27 måneder i denne studien hadde totalt 82 pasienter (25,1%) avsluttet behandling med abemaciklib, og 31 av disse pasientene hadde fortsatt med AI monoterapi. Til sammenligning var det ved en sammenlignbar oppfølgingstid observert 8,1% seponering grunnet bivirkninger for ribosiklib + AI i MONALEESA-2, og 9,7% og 13,3% for palbociklib i henholdsvis PALOMA-2 og -1. I de kliniske studiene er det dermed observert at flere pasienter avslutter behandling med abemaciklib +/- AI pga bivirkninger relativt til palbociklib/ribosiklib kombinasjonsbehandling. Legemiddelverket har beregnet at risikoen for seponeringer grunnet bivirkninger er numerisk større for abemaciklib kombinasjonsbehandling, selv om det er noe usikkerhet knyttet til måten resultatene som inngår i analysen er rapportert på. Forskjellen er ikke statistisk signifikant. Det ikke er kjent om (og eventuelt i hvor stor grad) det at flere pasienter avslutter abemaciklib før progresjon vil kunne påvirke progresjonsfri overlevelse ved en lengre oppfølgingstid.

Det er ikke dokumentert noen forskjell i effekt mellom de tre regimene i den indirekte sammenligningen som er fremlagt. Hvorvidt de samlede forskjellene i bivirkningsprofil for abemaciclib + AI sammenlignet med de andre CDK4/6 hemmerne er klinisk relevant er ikke vurdert, da kliniske eksperter ikke har respondert på henvendelsene fra Legemiddelverket i forbindelse med metodevurderingen.

Legemiddelverket har ikke beregnet budsjettkonsekvenser i denne saken, LIS vil utarbeide et prisnotat.

Statens legemiddelverk, 25-06-2019

Elisabeth Bryn (e.f.)
Enhetsleder

Reidun Os Husteli
Ania Urbaniak
Saksutredere

REFERANSER

1. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering Kisqali 2017 [Available from: https://legemiddelverket.no/Documents/Refusjon%20og%20pris/Helseøkonomiske%20rapporter/K/Kisqali_brystkreft_2017.pdf].
2. Statens legemiddelverk. ID2017_048. Ibrance (palbociklib) til behandling av HR+/HER2 negativ lokalavansert/metastatisk brystkreft. Del 2: i kombinasjon med fulvestrant hos kvinner som tidligere har fått endokrin behandling 2018.
3. Helsedirektoratet. Brystkreft - Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft 2017 [26.10.2017]. Available from: https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/1398/IS-2669_nasjonalt_handlingsprog_brystkreft.pdf.
4. ONCOLEX. Brystkreft 2015 [01.11.2017]. Available from: <http://oncolex.no/Bryst>.
5. EMA. Public Assessment Report for Verzenios. Procedure No EMEA/H/C/004302/00002018.
6. EMA. Preparatomtale for Verzenios. 2018.
7. gruppe Nbc. Norsk bryst cancer gruppe 2017 [01.11.2017]. Available from: <https://nbcg.no/>.
8. EMA. Preparatomtale for Kisqali. 2017.
9. EMA. Preparatomtal for Ibrance 2016 [Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003853/WC500217196.pdf].
10. Goetz M P. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advenved Breast Cancer. J Clin Oncol. 2017;35(32):3638-46.
11. Hortobagyi G N. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. N engl j med. 2016;375(18):1738-48.
12. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im S-A, Gelmon K, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. New England Journal of Medicine. 2016;375(20):1925-36.
13. Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. The lancet oncology. 2015;16(1):25-35.
14. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft. 2019.
15. Johnston S et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study og abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. npj Breast Cancer. 2019;5(5):1-8.
16. Johnston S et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study og abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. npjbcancer. 2019;5(5).
17. EMA. Public Assessment Report for Ibrance. Procedure No. EMEA/H/C/003853/0000. 2016.

18. Rugo H. S. et al. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptorpositive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. *Breast Cancer Res Treat.* 2019.
19. Hortobagyi G. N. et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Annals of Oncology.* 2018;29:1541-7.
20. EMA. Public assessment Report for Kisqali. 2017.
21. Finn RS, Crown JP, Ettl J, Schmidt M, Bondarenko IM, Lang I, et al. Efficacy and safety of palbociclib in combination with letrozole as first-line treatment of ER-positive, HER2-negative, advanced breast cancer: expanded analyses of subgroups from the randomized pivotal trial PALOMA-1/TRIO-18. *Breast cancer research : BCR.* 2016;18(1):67.
22. Krajewski KM, Nishino M, Ramaiya NH, Choueiri TK. RECIST 1.1 Compared With RECIST 1.0 in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma Receiving Vascular Endothelial Growth Factor–Targeted Therapy. *American Journal of Roentgenology.* 2015;204(3):W282-W8.
23. Jeh SK, Kim SH, Kang BJ. Comparison of the diagnostic performance of response evaluation criteria in solid tumor 1.0 with response evaluation criteria in solid tumor 1.1 on MRI in advanced breast cancer response evaluation to neoadjuvant chemotherapy. *Korean journal of radiology.* 2013;14(1):13-20.

APPENDIKS 1: NMA/ITC

Systematisk litteratursøk (SLR):

Lilly leverte en helseøkonomiske analyse basert på nettverksmetaanalyse (NMA) datert 11. desember 2018. NMA var basert på et SLR datert 26. april 2018 (dette SLR var opprinnelig ikke levert inn). På forespørsel sendte Lilly inn et oppdatert SLR (datert 08. november 2018) samt en oppdatert analyse for relativ effekt, en indirekte sammenligning (ITC) datert 21. februar 2019. ITC var basert på siste tilgjengelige publiserte data.

Hensikten med oppdatert SLR var å identifisere de nyeste publikasjonene for følgende RCT'er:

- PALOMA-1 (Også kalt TRIO 18)
- PALOMA-2
- MONALEESA-2
- MONARCH-3

Ettersom effekt og sikkerhet av CDK4/6 hemmere + AI vs monoterapi med AI har blitt undersøkt direkte i disse 4 RCT'ene, vurderte Legemiddelverket at en indirekte sammenligning basert på nyeste datakutt (dco) fra disse studiene var tilstrekkelig for å vurdere relativ effekt i metodevurderingen. Inklusjon av MONALEESA-3, PALOMA-1 og -2 i tillegg til MONARCH-3 er også konsistent i forhold til tidligere metodevurdering hvor relativ effekt mellom palbociklib og ribosiklib i kombinasjon med AI ble vurdert (1). Legemiddelverket aksepterer klasselikehet og pooling av resultater for letrozol og anastrozol.

Legemiddelverket vurderer at oppdatert litteratursøk var tilfredsstillende utført.

Følgende dco var de sist publiserte per februar 2019:

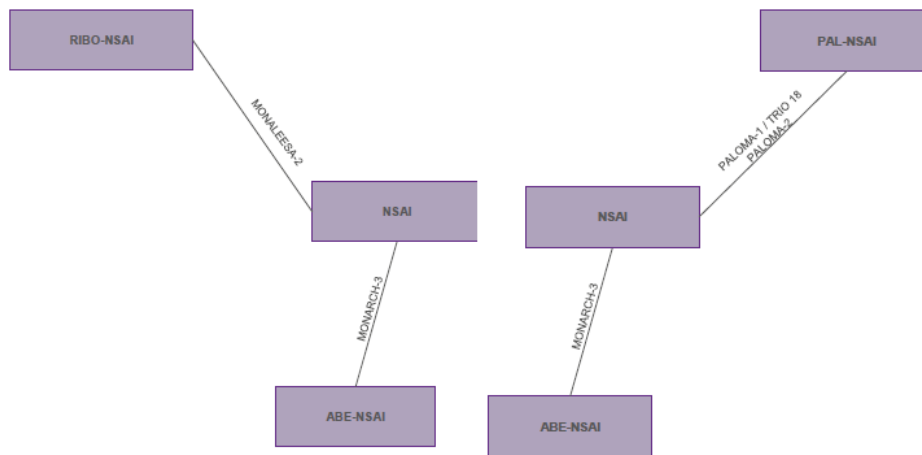
-MONARCH-3: final PFS analysis, DCO 03 November 2017 (Johnston et al, 2019 and CSR), median follow-up times were similar for the abemaciclib plus NSAI and placebo plus NSAI arms (26.73 months and 26.70 months, respectively)

-PALOMA-2: for safety outcomes and binary efficacy outcomes, Finn et al 2016, final analysis, DCO February 26, 2016, the median duration of follow-up was 23 months.

For PFS outcome the Rugo et al (2017) poster from SABCS 2017 was used with DCO 31 May 2017 with median follow-up 37.6 months in the palbociclib plus letrozole arm and 37.3 months in the placebo plus letrozole arm in the ITC. Rugo et al (2019) recently published this data cut-off in Breast Cancer Research.

-PALOMA-1: final analysis (Finn et al 2015), DCO Nov 29, 2013, median follow-up was 29.6 months (95% CI 27.9–36.0) for the palbociclib plus letrozole group and 27.9 months (25.5–31.1) for the letrozole group. Overall survival results (Finn et al, 2017) presented at ASCO with DCO Dec 30 2016 and median follow-up was 64.7 months (95 % CI 58.8, 73.0)

-MONALEESA-2: second interim analysis, DCO 2 January 2017, median duration of follow-up was 26.4 months (Hortobagyi et al, 2017; Hortobagyi et al, 2018)



Figur 8 Nettverk for ABE-NSAI vs RIBO-NSAI (venstre) og nettverk for ABE-NSAI vs PAL-NSAI (høyre)

Baselinekarakteristika i studiene:

Tabell 10 Baseline karakteristika i studiene som inngår i ITC. Kilde Lilly

	MONARCH3		PALOMA 2		PALOMA 1		MONALEESA 2	
	ABE-NSAI n = 328	PBO-NSAI n = 165	PAL-LET n = 444	PBO-LET n = 222	PAL-LET n = 84	LET n = 81	RIBO-LET n = 334	PBO-LET n = 334
Median age, years (range)	63 (38 – 87)	63 (32 – 88)	62 (30-89)	61 (28-88)	63 (54-71)	64 (56-70)	62 (23-91)	63 (29-88)
Race, No. (%)**								
White	186 (56.7)	102 (61.8)	344 (77.5)	172 (77.5)	NR	NR	269 (80.5)	280 (83.8)
Asian	103 (31.4)	45 (27.3)	65 (14.6)	30 (13.5)	NR	NR	28 (8.4)	23 (6.9)
Other	11 (3.4)	7 (4.2)	27+8 (1.8+6.1)**	3+17 (1.4+7.7)**	NR	NR	37 (11.1)	31 (9.3)
ECOG performance status, No. (%)								
0	192 (58.5)	104 (63.0)	257 (57.9)	102 (45.9)	46 (55)	45 (56)	205 (61.4)	202 (60.5)
1	136 (41.5)	61 (37.0)	178 (40.1)	117 (52.7)	38 (45)	36 (44)	129 (38.6)	132 (39.5)
Disease setting, No. (%) [‡]								
De novo metastatic	135 (41.2)	61 (37.0)	139 (31.3)	81 (36.5)	NR	NR	114 (34.1)	113 (33.8)
Metastatic recurrent	182 (55.5)	99 (60.0)	294 (66.2)	145 (65.3)	NR	NR	NR	NR
Locoregionally recurrent	11 (3.4)	5 (3.0)	2 (0.5)	2 (0.9)	NR	NR	NR	NR
Progesterone receptor status, No. (%) [§]								
Positive	255 (77.7)	127 (77.0)	NR	NR	NR	NR	271 (81.1)***	278 (83.2)***
Negative	70 (21.3)	36 (21.8)	NR	NR	NR	NR	55 (16.5)***	49 (14.7)***
Metastatic site, No. (%) [‡]								
Visceral	172 (52.4)	89 (53.9)	214 (48.2)	110 (49.5)	37 (44)	43 (53)	197 (59.0)	196 (58.7)
Bone only	70 (21.3)	39 (23.6)	103 (23.2)	112 (50.5)	17 (20)	12 (15)	69 (20.7)	78 (23.4)
Other	86 (26.3)	37 (22.4)	NR	NR	30 (36)	26 (32)	133+35 (NR) [#]	123+22 (NR) [#]
Prior (neo)adjuvant chemotherapy, No. (%)								
Yes	125 (38.1)	66 (40.0)	213 (48)***	109 (49.1)	34 (40)	37 (46)	146 (43.7)	145 (43.4)
No	203 (61.9)	99 (60.0)	231 (52)***	113 (50.9)	44 (52)	37(46)	NR	NR
Prior (neo)adjuvant endocrine therapy, No. (%)								
None	178 (54.3)	85 (51.5)	195 (43.9)	96 (43.2)	60 (71) [#]	53 (65) [#]	NR	NR
AI	85 (25.9)	50 (30.3)	56+36+30**	29+16+13**	8+2+4 (NR) [#]	11+1+2 (NR) [#]	47+19+34 (NR)**	42+25+25 (NR)**
Other endocrine therapy	65 (19.8)	30 (18.2)	209+5+7+3**	98+6+1+4**	24 (29)	24	140+6+2 (NR)**	145+4+3 (NR)**
Treatment-free interval, No. (%)								
< 36 months	42/150 (28.0)	32/80 (40.0)	99 (22.3)	48 (21.6)	59 (70)	51 (63)	18 (5.4)	25 (7.5)
≥ 36 months	94/150 (62.7)	40/80 (50.0)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Unknown	14/150 (9.3)	8/80 (10.0)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Measurable disease, No. (%)								
Yes	267 (81.4)	130 (78.8)	338 (76.1)***	171 (77)	65 (77) [#]	66 (81) [#]	256 (NR)	245 (NR)
No	61 (18.6)	35 (21.2)	196 (23.9)***	51 (23)	19 (22)	15 (18)	NR	NR
No. organ sites, No. (%)**								
1	96 (29.3)	47 (28.5)	138 (31.1)	66 (29.7)	NR	NR	100 (29.9)	117 (35.0)
2	76 (23.2)	42 (25.5)	117 (26.5)	52 (23.4)	NR	NR	118 (35.3)	103 (30.8)
≥ 3	154 (47.0)	75 (45.5)	112+77 (25.2+17.3)**	61+43 (27.5+19.4) **	NR	NR	114 (34.1)	113 (33.8)

calculated number with high likelihood to match MONARCH 3 definition; ##potential for calculated total matching the MONARCH3 definition if NoMA has further data available from other STAs in trial definition; #### number from European Public Assessment Report; NR, not reported in publication or no number directly comparable to MONARCH-3 data found in publication.

Resultater som inngår i den indirekte sammenligning (ITC):

Resultater fra de individuelle studiene presenteres sammenstilt etter endepunkt i tabellene under. I nettverkene for de fleste endepunktene inngår samtlige fire studier.

Progresjonsfri overlevelse:

I den indirekte sammenligningen for PFS benyttes utprøvervurderte resultater fra samtlige studier. PFS ble målt per RECIST v1.1. BICR-vurderte resultater var bare delvis tilgjengelig for alle studiene, og er derfor ikke benyttet i ITC.

Tabell 11 Resultater for PFS fra ITT populasjonene i studiene som inngår i ITC. Kilde Lilly

	MONARCH 3 (Johnston et al, 2019) ABE-NSAI, n = 328 PBO-NSAI, n = 165	PALOMA 2 (Rugo et al 2017) PAL-LTZ, n = 444 PBO-LTZ, n = 222	PALOMA 1 (Finn et al 2015) PAL-LTZ, n = 84 LTZ, n = 81	MONALEESA 2 (Hortobagyi et al 2018) RIB-LTZ, n = 334 PBO-LTZ, n = 334
PFS, Median, (95% CI), months				
CDK 4&6 inhibitor arm	28.18 (23.5, NR)	27.6 (22.4, 30.3)	20.2 (13.8, 27.5)	25.3 (23.0, 30.3)
Placebo arm	14.76 (11.24, 19.20)	14.5 (12.3, 17.1)	10.2 (5.7, 12.6)	16.0 (13.4, 18.2)
Hazard ratio, (95% CI)	0.540 (0.418, 0.698)	0.563 (0.461, 0.687)	0.488 (0.319, 0.748)	0.568 (0.457, 0.704)
P-value	0.000002	<0.000001	0.0004	0.0000000963

*When comparing data, it is important to take into consideration the challenges of comparing trials and differences in study design/population

Responstrater:

Tumor respons ble målt per RECIST v1.1 i samtlige studier med unntak av PALOMA-1 hvor RECIST v1.0 var benyttet (21).

Tabell 12 Responsrater fra ITT populasjonene i studiene som inngår i ITC. Kilde Lilly

	MONARCH 3 (SmPC)	PALOMA 2 (Finn et al 2016)	PALOMA 1 (Finn et al 2016)	MONALEESA 2 (Hortobagyi et al 2018)
ITT:	ABE-NSAI, n = 328 PBO-NSAI, n = 165	PAL-LTZ, n = 444 PBO-LTZ, n = 222	PAL-LTZ, n = 84 LTZ, n = 81	RIB-LTZ, n = 334 PBO-LTZ, n = 334
ORR (CR+PR), % (95% CI) CDK 4&6 inhibitor arm Placebo arm p-value	49.7 (44.3, 55.1) 37.0 (29.6, 44.3) .002	42.1 (37.5, 46.9) 34.7 (28.3, 41.3) 0.06	42.9 (32, 54) 33 (23, 45) 0.13	42.5 (37.2, 47.8) 28.7 (23.9, 33.6) < 0.0001
CBR (CR+PR+SD≥ 6 months), % (95% CI) CDK 4&6 inhibitor arm Placebo arm p-value	78.0 (73.6, 82.5) 71.5 (64.6, 78.4) .101	84.9 (81.2, 88.1) 70.3 (63.8, 76.2) <0.001	81 (71, 89) 58 (47, 69) 0.0009	79.9 (75.6, 84.2) 73.1 (68.3, 77.8) 0.018
Measurable disease	ABE-NSAI, n = 267 PBO-NSAI, n = 132	PAL-LTZ, n = 338 PBO-LTZ, n = 171	PAL-LTZ, n = 65 LTZ, n = 66	RIB-LTZ, n = 257 PBO-LTZ, n = 245
ORR (CR+PR), % (95% CI) CDK 4&6 inhibitor arm Placebo arm p-value	61.0 (55.2, 66.9) 45.5 (37.0, 53.9) .004	55.3 (49.9, 60.7) 44.4 (36.9, 52.2) 0.03	55 (43, 68) 39 (28, 52) 0.047	54.5 (48.4, 60.6) 38.8 (32.7, 44.9) 0.000254
CBR (CR+PR+SD≥ 6 months), % (95% CI) CDK 4&6 inhibitor arm Placebo arm p-value	79.4 (74.5, 84.3) 69.2 (61.3, 77.2) .024	84.3 (80.0, 88.0) 70.8 (63.3, 77.5) <0.001	NR	80.2 (75.3, 85.0) 71.8 (66.2, 77.5) 0.018

CBR, Clinical benefit rate; CR, complete, response; DCR, disease control rate; NR, not reported or not reported with the same definition; NS, not significant; NSAI, non-steroidal aromatase inhibitors; ORR, objective response rate; PD, progressive disease; PR, Partial response; SD, stable disease

Totaloverlevelse:

OS-dataene var fremdeles umodne i fase III studiene. I fase I/II studien PALOMA-1 var median OS 37,5 mnd (95% CI 31.4, 47.8) i PAL-LTZ-armen og 34,5 mnd (95% CI 27.4, 42.6) i LTZ-armen (hazard ratio 0.897, 95% CI 0.623, 1.294, p = 0.281). Lilly hadde ikke identifisert at det var publisert KM-data for OS fra PALOMA-2 studien.

Tabell 13 OS fra ITT populasjonene i studiene som inngår i ITC. Kilde Lilly

	MONARCH 3 (CSR)	PALOMA 2	PALOMA 1 (Finn et al 2017)	MONALEESA 2 (Hortobagyi et al 2018)
ITT:	ABE-NSAI, n = 328 PBO-NSAI, n = 165	PAL-LTZ, n = 444 PBO-LTZ, n = 222	PAL-LTZ, n = 84 LTZ, n = 81	RIB-LTZ, n = 334 PBO-LTZ, n = 334
OS, n deaths (%)				
CDK 4&6 inhibitor arm	63 (19.2)	NR	NR	50 (15.0)
Placebo arm	30 (18.2)	NR	NR	66 (19.8)
p-value	NR	NR	0.281	NR
HR (95 % CI)	1.057 (0.683, 1.633)	NR	0.897 (0.623, 1.294)	0.746 (0.517, 1.078)

NR, Not reported

Sikkerhet:

Validiteten av dataene som inngår i analysen beskrives nærmere i kapittel 3.4.4.

I PALOMA-2 og MONALEESA-2 var nøytropeni grad 3 hyppigere for palbociklib (57,4%) og ribosiklib (52,4%) enn for placebo (9,6% - 11,7%). Nøytropeni grad 3 var også hyppigere for abemaciklib (22%) enn for placebo (1,8%) i MONARCH-3, men her var den absolutte insidensen lavere i begge armer. Også leukopeni grad 3 var hyppigere for palbociklib (24,3%) og ribosiklib (20,1%) sammenlignet med abemaciklib (8,3%).

I MONARCH-3 utmerket diarè grad 3 seg i abemaciklib-armen (9,5%) sammenlignet med placebo (1,2%). I PALOMA-2 og MONALEESA-2 var diarè grad 3 lavere for palbociklib (1,4%) og ribosiklib (2,4%).

Etter en oppfølgingstid på median 26,73 måneder i MONARCH-3 hadde totalt 82 pasienter (25,1%) avsluttet behandling med abemaciklib, 31 av disse hadde fortsatt med AI. Tilsvarende hadde 7 pasienter (4,3%) i placebo-armen avsluttet placebo men fortsatt på AI. 54 pasienter (16,5%) i abemaciklib-armen hadde ved samme datakutt avsluttet all studiebehandling (dvs palbociklib/placebo og AI) sammenlignet med 5 pasienter (3,1%) i placebo-armen (16).

I en tidligere publikasjon av PALOMA-2 med en oppfølgingstid på median 23 måneder hadde henholdsvis 43 pasienter (9,7%) palbociklib-armen og 13 pasienter (5,9%) i placeboarmen avsluttet studiebehandling (definert som at enten palbociklib/placebo alene eller både palbociklib/placebo og AI var avsluttet) (12). Det datakutt ved 23 mnd som inngår i analysen, men det finnes også et nyere datakutt fra PALOMA-2 med en median oppfølgingstid på 38 måneder, ved dette tidspunktet hadde 54 pasienter (12,2%) i palbociklib-armen avsluttet studiebehandling sammenlignet med 13 pasienter (5,9%) i placebo-armen (18). Legemiddelverket aksepterer for sikkerhet at det datakuttet fra PALOMA-2 som ligger nærmest i tid sammenlignet med de to andre fase III studiene benyttes i analysen.

Ved siste datakutt i MONALEESA-2, etter en median oppfølgingstid på 26,4 måneder, hadde 27 pasienter (8,1%) i ribosiklib-armen avsluttet studiebehandling sammenlignet med 8 pasienter (2,4%) i placebo-armen (19).

Tabell 14 Grad 3 og 4 bivirkninger fra MONARCH-3, PALOMA-2 og MONALEESA-2. Kilde Lilly

	MONARCH 3 (Johnston et al. 2019)				PALOMA2 (Rugo et al. 2019)**				MONALEESA2 (Hortobagyi et al 2018)			
	ABE-NSAI (n= 327)		PBO-NSAI (n= 161)		PAL-LET (n=444)		PBO-LET (n = 222)		RIBO-LET (n = 334)		PBO-LET (n = 330)	
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4†	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
Any adverse event	169 (51.7)	22 (6.7)	36 (22.4)	4 (2.5)	284 (64.0)	68 (15.3)	57 (25.7)	6 (2.7)	NR	NR	NR	NR
Diarrhea	31 (9.5)	0	2 (1.2)	0	6 (1.4)	0	3 (1.4)	0	8 (2.4)	0	3 (0.9)	0
Neutropenia	72 (22.0)	6 (1.8)	1 (0.6)	1 (0.6)	255 (57.4)	52 (11.7)	2 (0.9)	1 (0.5)	175 (52.4)	32 (9.6)	4 (1.2)	0
Fatigue	6 (1.8)	–	0	–	10 (2.3)	0	3 (1.4)	0	9 (2.7)	1 (0.3)	3 (0.9)	0
Nausea	4 (1.2)	–	2 (1.2)	–	1 (0.2)	0	4 (1.8)	0	8 (2.4)	0	2 (0.6)	0
Anemia	23 (7.0)	0	2 (1.2)	0	25 (5.6)	1 (0.2)	4 (1.8)	0	6 (1.8)	2 (0.6)	4 (1.2)	0
Abdominal pain	6 (1.8)	–	2 (1.2)	–	6 (1.4)	–	0	–	NR	NR	NR	NR
Vomiting	5 (1.5)	0	4 (2.5)	0	4 (0.9)	0	3 (1.4)	0	12 (3.6)	0	3 (0.9)	0
Alopecia	–	–	–	–	–	–	–	–	0	0	0	0
Decreased appetite	5 (1.5)	0	1 (0.6)	0	3 (0.7)	0	0	0	5 (1.5)	0	1 (0.3)	0
Leukopenia	27 (8.3)	1 (0.3)	0	1 (0.6)	108 (24.3)	4 (0.9)	0	0	67 (20.1)	4 (1.2)	3 (0.9)	0
Blood creatinine increased	6 (1.8)	1 (0.3)	0	0	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Headache	3 (0.9)	–	0	–	2 (0.5)	–	4 (1.8)	–	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0
ALT increased	20 (6.1)	1 (0.3)	3 (1.9)	0	11 (2.5)	1 (0.2)	0	0	#	#	#	#
Arthralgia	0	–	0	–	4 (0.9)	–	2 (0.9)	–	2 (0.6)	1 (0.3)	4 (1.2)	0
Constipation	2 (0.6)	0	0	0	2 (0.5)	0	1 (0.5)	0	4 (1.2)	0	0	0
AST increased	12 (3.7)	0	2 (1.2)	0	13 (2.9)	0	0	0	#	#	#	#
Back pain	3 (0.9)	–	1 (0.6)	–	7 (1.6)	0	0	0	10 (3.0)	0	1 (0.3)	0
Rash	3 (0.9)	0	0	0	4 (0.9)	0	1 (0.5)	0	5 (1.5)	0	0	0

MONALEESA2 reports Abnormal LFTs includes 'increased alanine aminotransferase', 'increased aspartate aminotransferase', and 'increased blood bilirubin' as a combined adverse event with 28 (8.4) grade 3 AE and 6 (1.8) grade 4 AE.
 ** For PALOMA 2 we have also included the limited information available in from Finn et al, 2017 in a separate table as it represents a later DCO.

†From Finn et al, 2016: "Grade 4 events that were reported in the palbociclib–letrozole group but not shown in the table were increased alanine aminotransferase level, increased blood creatinine level, febrile neutropenia, pulmonary embolism, acute kidney injury, hyperuricemia, acute pancreatitis, pathologic fracture, pericardial effusion, sepsis, increased amylase level, aortic valve stenosis, pulmonary edema, staphylococcal bacteremia, thrombotic cerebral infarction, urosepsis, and increased lipase level; these grade 4 events were reported in one patient each, except for increased lipase level, which was reported in two patients."
 NR, not reported.

Hortobagyi et al (2018) reported most common AEs, irrespective of causality (≥20% in either treatment arm) while Johnston et al (2019) reported AEs with ≥15% occurrence in abemaciclib arm of MONARCH3. As per current documentation guidelines, adverse events of grade 3 and 4 have been included in the table above.

Helserelatert livskvalitet (HRQoL):

For de generiske nyttevektene EQ-5D var det ikke signifikante forskjeller mellom behandlingsarmene ved PFS i studiene MONARCH-3 og PALOMA-2. Ved metodevurderingen (1) av ribosiklib basert på MONALEESA-2 studien ble det antatt lik livskvalitetsvekt i PFS-stadiet for ribosiklib og letrozol. I MONARCH-3 og MONALEESA-2 var det benyttet EQ-5D-5L, mens det var benyttet EQ-5D-3L i PALOMA-2. Helserelatert livskvalitet målt ved EQ-5D 5L kan gi vesentlige forskjellige livskvalitetsvekter enn målinger gjort ved EQ-5D 3L, og resultatene kan derfor ikke sammenlignes direkte.

Det ble også målt sykdomsspesifikk PRO i de tre fase III studiene. EORTC QLQ-C30 i MONARCH-3 viser en forskjell av klinisk betydning med 18,7 poeng (≥10 poeng på skala 0-100 regnes som klinisk signifikant) for diarré, og den forskjellen var også statistisk signifikant. Den globale helsestatusen var også noe bedre (4,4 poeng) i placebo-armen. Dette beskrives nærmere i kapittel 3.4.4.

Tabell 15 Sykdomsspesifikke pasient rapporterte utfall EORTC QLQ-C30 fra MONARCH-3. Kilde Lilly

	Baseline Score Mean (Std Dev)		Within-Group Change from Baseline ^a LS Mean (SE)		Between Group Change Difference ^a LS Mean (SE)	Between Group p-Value ^b
	Abemaciclib + NSAI	Placebo + NSAI	Abemaciclib + NSAI	Placebo + NSAI		
Global health status ^c	64.95 (21.69)	58.94 (22.54)	-0.03 (0.82)	4.32 (1.20)	-4.36 (1.45)	0.003
Functional scales ^c						
Physical functioning	76.35 (20.13)	73.17 (21.85)	-1.02 (0.85)	1.66 (1.23)	-2.68 (1.49)	0.074
Role functioning	76.82 (27.81)	71.48 (29.34)	-1.39 (1.07)	2.86 (1.56)	-4.25 (1.90)	0.025
Emotional functioning	71.11 (23.28)	69.41 (23.21)	4.73 (0.90)	4.04 (1.31)	0.68 (1.59)	0.667
Cognitive functioning	85.27 (18.46)	86.10 (18.96)	-3.95 (0.87)	-4.00 (1.26)	0.04 (1.53)	0.979
Social functioning	81.26 (24.51)	78.08 (27.81)	-0.13 (0.97)	3.29 (1.41)	-3.41 (1.71)	0.047
Symptom scale items ^c						
Fatigue	32.21 (22.77)	38.29 (25.56)	2.39 (0.97)	-2.58 (1.42)	4.96 (1.72)	0.004
Nausea and vomiting	7.15 (15.69)	8.11 (18.29)	2.41 (0.63)	-0.36 (0.92)	2.77 (1.12)	0.013
Pain	28.69 (26.29)	36.33 (30.16)	-4.75 (1.03)	-5.73 (1.51)	0.98 (1.83)	0.594
Dyspnea	19.39 (25.38)	21.92 (29.96)	0.90 (0.98)	-1.57 (1.42)	2.47 (1.72)	0.152
Insomnia	26.21 (26.88)	32.88 (31.14)	-1.71 (1.19)	-4.05 (1.73)	2.34 (2.11)	0.268
Appetite loss	17.93 (25.45)	22.36 (28.33)	0.15 (1.06)	-3.88 (1.56)	4.03 (1.89)	0.034
Constipation	13.17 (22.10)	13.55 (24.45)	-0.78 (0.86)	1.56 (1.27)	-2.34 (1.53)	0.128
Diarrhea	8.33 (18.51)	7.33 (15.86)	18.23 (1.02)	-0.45 (1.49)	18.68 (1.80)	<0.001
Financial difficulties	16.44 (26.41)	18.01 (29.19)	-0.67 (1.09)	-1.19 (1.58)	0.52 (1.92)	0.788

Abbreviations: EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; LS = least squares; NSAI = nonsteroidal aromatase inhibitor; PFS = progression-free survival; SE = standard error; Std Dev = standard deviation.

^a Across all postbaseline visits (abemaciclib plus NSAI – placebo plus NSAI for change difference).

^b p-Values are from Type 3 sums of squares mixed models repeated measures model: Change from baseline = Treatment + Visit + Treatment*Visit + Baseline.

^c A higher score representing a higher ("better") level of functioning (C30: global health status, physical, role, emotional, cognitive, and social), or a higher ("worse") level of symptoms or financial difficulty.

Resultater av ITC

Bucher metoden ble benyttet for ITC for binære utfallsmål som odds ratio (OR), relativ risiko (RR) og forskjell i risiko (RD). For sammenligningen av ABE-NSAI og PAL-NSAI var mer enn en studie tilgjengelig for å informere den direkte sammenligningen for PAL-NSAI, effekt ble da poolet via pairwise meta-analyse med Mantel-Haenszel metoden. Statistisk heterogenitet som refererer til variasjon mellom enkeltstudier (og som ikke kan tilskrives tilfældigheter) ble vurdert ved I^2 ved bruk av random effect (RE) modell, og p-verdi for Q. Ved ingen inter-studie heterogenitet ble en fixed effect (FE) modell brukt.

For time-to-event data som PFS og OS inngår hazard ratio (HR) som mål på relativ effekt i analysen. For disse endepunktene ble antagelse om proportional hazard (PH) testet ved visuell inspeksjon av KM-plot, log kumulativt hazard-plot, Schoenfeld residual-plot og Schoenfeld residual-test. Basert på det log kumulative hazard plottet og residual-testen, konkluderte Lilly med at PH-antagelsen holdt for PFS for PALOMA-1, selv om resultatene fra Schoenfeld-residual plottet var ufullstendige (invertert U-form mønster i motsetning til et lineært forhold mellom residualene og tidsfunksjonen). PH-antakelsen holdt for PFS for PALOMA-2, MONARCH-3 og MONALEESA-2 når de ble vurdert med de tre alternative alternativene. PH-antakelsen for OS var ufullstendig for PALOMA-1 (kun Schoenfeld residual-testen støttet den) og ble brutt for MONARCH-3 eller MONALEESA-2.

Respons og sikkerhetsresultater ble presentert i form av odds ratio (OR), risk ratio (RR) eller forskjell i risiko (eng. risk difference, RD). OR overdriver alltid effektstørrelsen relativt til hva RR informerer; for verdier <1, vil OR alltid være mindre enn RR, mens for verdier >1, vil OR alltid være større enn RR. Alvorlig divergens mellom OR og RR vil man bare se dersom den initiale risikoen var høy (> 20%) for gruppene.

Lillys foretrukne resultatmål var RR på grunn av konsistens for variasjoner i hendelsesfrekvenser mellom studiene.

Tabell 16-Tabell 19 viser effektresultatene fra ITC. De enkelte studieresultater (eller samlet for PALOMA-1 og 2) viser en statistisk signifikant fordel av en CDK4/6-hemmer over NSAI når det gjelder PFS, ORR og CBR (med unntak av ABE-NSAI), men ikke for OS (tilgjengelige data fra MONARCH-3, MONALEESA-2 og PALOMA-1). Det var ingen statistisk signifikante forskjeller mellom ABE-NSAI og de resterende CDK-hemmerne med hensyn til RR. Imidlertid var ABE-NSAI statistisk bedre sammenlignet med PAL-NSAI i form av OR for CBR.

Tabell 16 Resultater for PFS fra ITC

Trial	Comparison	HR [95% CI]	p-value
MONARCH 3	ABE-NSAI vs. NSAI	0.54 [0.42, 0.70]	<0.0001
MONALEESA 2	RIBO-NSAI vs. NSAI	0.57 [0.46, 0.70]	<0.0001
ITC result	ABE-NSAI vs. RIBO-NSAI	0.95 [0.68, 1.33]	0.7671

Trial	Comparison	HR [95% CI]	p-value
MONARCH 3	ABE-NSAI vs. NSAI	0.54 [0.42, 0.70]	<0.0001
PALOMA 1/TRIO 18	PAL-NSAI vs. NSAI	0.49 [0.32, 0.75]	<0.001
PALOMA 2	PAL-NSAI vs. NSAI	0.56 [0.46, 0.69]	<0.0001
Pooled (FE)	PAL-NSAI vs. NSAI	0.55 [0.45, 0.66]	<0.0001
I ²		0%	--
Q		0.32	0.5704
ITC result	ABE-NSAI vs PAL-NSAI	0.99 [0.72, 1.36]	0.9517

Tabell 17 Resultater for OS fra ITC

Trial	Comparison	HR [95% CI]	p-value
MONARCH 3	ABE-NSAI vs. NSAI	1.06 [0.68, 1.63]	0.8028
MONALEESA 2	RIBO-NSAI vs. NSAI	0.75 [0.52, 1.08]	0.1187
ITC result	ABE-NSAI vs. RIBO-NSAI	1.42 [0.80, 2.51]	0.2307

Trial	Comparison	HR [95% CI]	p-value
MONARCH 3	ABE-NSAI vs. NSAI	1.06 [0.68, 1.63]	0.8028
PALOMA 1/TRIO 18	PAL-NSAI vs. NSAI	0.90 [0.62, 1.29]	0.5610
PALOMA -2	PAL-NSAI vs. NSAI	--	--
Pooled (FE)	PAL-NSAI vs. NSAI	--	--
I ²		--	--
Q		--	--
ITC result	ABE-NSAI vs PAL-NSAI	1.18 [0.67, 2.08]	0.5717

Tabell 18 Resultater for ORR fra ITC

Trial	Comparison	Intervention n/N (%)	Control n/N (%)	OR [95% CI]	p-value	RR [95% CI]	p-value	RD [95% CI]	p-value
MONARCH 3	ABE-NSAI vs. NSAI	163/328 (49.7%)	61/165 (37%)	1.68 [1.15, 2.47]	0.0076	1.34 [1.07, 1.69]	0.0107	0.13 [0.04, 0.22]	0.0064
MONALEESA 2	RIBO-NSAI vs. NSAI	142/334 (42.5%)	96/334 (28.7%)	1.83 [1.33, 2.53]	0.0002	1.48 [1.20, 1.82]	0.0003	0.14 [0.07, 0.21]	0.0002
ITC result	ABE-NSAI vs. RIBO-NSAI			0.92 [0.56, 1.51]	0.7392	0.91 [0.67, 1.24]	0.5442	-0.01 [-0.13, 0.11]	0.8599

Trial	Comparison	Intervention n/N (%)	Control n/N (%)	OR [95% CI]	p-value	RR [95% CI]	p-value	RD [95% CI]	p-value
MONARCH 3	ABE-NSAI vs. NSAI	163/328 (49.7%)	61/165 (37.0%)	1.68 [1.15, 2.47]	0.0076	1.34 [1.07, 1.69]	0.0107	0.13 [0.04, 0.22]	0.0064
PALOMA 1/TRIO-18	PAL-NSAI vs. NSAI	36/84 (42.9%)	27/81 (33.3%)	1.50 [0.80, 2.82]	0.2090	1.29 [0.87, 1.91]	0.2121	0.10 [-0.05, 0.24]	0.2055
PALOMA 2	PAL-NSAI vs. NSAI	187/444 (42.1%)	77/222 (34.7%)	1.37 [0.98, 1.91]	0.0649	1.21 [0.98, 1.50]	0.0712	0.07 [-0.003, 0.152]	0.0606
Pooled (FE)	PAL-NSAI vs. NSAI			1.40 [1.04, 1.88]	0.0266	1.23 [1.02, 1.48]	0.0296	0.08 [0.01, 0.15]	0.0244
I ²				0%	--	0%	--	0%	--
Q				0.06	0.8042	0.06	0.8023	0.06	0.8057
ITC result	ABE-NSAI vs PAL-NSAI			1.21 [0.74, 1.96]	0.4495	1.09 [0.82, 1.47]	0.5510	0.05 [-0.07, 0.16]	0.4070

Tabell 19 Resultater for CBR fra ITC

Trial	Comparison	Intervention n/N (%)	Control n/N (%)	OR [95% CI]	p-value	RR [95% CI]	p-value	RD [95% CI]	p-value
MONARCH 3	ABE-NSAI vs. NSAI	256/328 (78.0%)	118/165 (71.5%)	1.42 [0.92, 2.17]	0.1105	1.09 [0.98, 1.22]	0.1264	0.07 [-0.02, 0.15]	0.1191
MONALEESA 2	RIBO-NSAI vs. NSAI	267/334 (79.9%)	244/334 (73.1%)	1.47 [1.02, 2.11]	0.0364	1.09 [1.01, 1.19]	0.0365	0.07 [0.005, 0.13]	0.0352
ITC result	ABE-NSAI vs RIBO-NSAI			0.96 [0.55, 1.69]	0.8962	0.99 [0.87, 1.15]	0.9704	-0.004 [-0.108, 0.101]	0.9471

Trial	Comparison	Intervention n/N (%)	Control n/N (%)	OR [95% CI]	p-value	RR [95% CI]	p-value	RD [95% CI]	p-value
MONARCH 3	ABE-NSAI vs. NSAI	256/328 (78.0%)	118/165 (71.5%)	1.42 [0.92, 2.17]	0.1105	1.09 [0.98, 1.22]	0.1264	0.07 [-0.02, 0.15]	0.1191
PALOMA 1/TRIO-18	PAL-NSAI vs. NSAI	68/84 (81.0%)	47/81 (58.0%)	3.07 [1.53, 6.20]	0.0017	1.40 [1.13, 1.73]	0.0021	0.23 [0.09, 0.37]	0.0010

Trial	Comparison	Intervention n/N (%)	Control n/N (%)	OR [95% CI]	p-value	RR [95% CI]	p-value	RD [95% CI]	p-value
PALOMA 2	PAL-NSAI vs. NSAI	377/444 (84.9%)	156/222 (70.3%)	2.38 [1.62, 3.51]	<0.0001	1.21 [1.10, 1.33]	<0.0001	0.15 [0.08, 0.22]	<0.0001
Pooled (FE)	PAL-NSAI vs. NSAI			2.54 [1.81, 3.56]	<0.0001	1.24 [1.14, 1.36]	<0.0001	0.16 [0.10, 0.23]	<0.0001
I ²				0%	--	32.6%	--	11.7%	--
Q				0.39	0.5312	1.48	0.2231	1.13	0.2872
ITC result	ABE-NSAI vs PAL-NSAI			0.56 [0.32, 0.96]	0.0361	0.88 [0.76, 1.01]	0.0711	-0.10 [-0.202, 0.003]	0.0582

Tabell 20- Tabell 26 viser sikkerhetsresultater fra ITC. Seponeringer grunnet bivirkninger (AE) samt total forekomst av klasse 3 og 4 AE var signifikant eller numerisk større for CDK4/6-hemmerne enn for NSAI. For abemaciklib er det lagt inn i analysen at 16,5% av pasientene avsluttet «abemaciklib + AI», heller enn at 25,1% av pasientene avsluttet abemaciklib +/- AI. Med bruk av dette resultatet (16,5%) i analysen var det en tendens til høyere risiko for seponeringer grunnet bivirkninger for ABE-NSAI vs RIBO-NSAI eller PAL-NSAI, men resultatet var ikke statistisk signifikant, og poengestimatet for oddsforholdet (OR) er svært usikkert (dvs. bred 95% CI). Lilly har ikke vist hva resultater for seponeringer grunnet AE blir i den indirekte sammenligningen dersom andelen pasienter som avsluttet abemaciklib +/- AI (25,1%) inngår i analysen. **Basert på at risikoen for å avslutte behandling med abemaciklib +/- AI er 25,1% (82/327) i ABE-NSAI-gruppen og 4,3% (7/161) i kontrollgruppen av MONARCH 3, har Legemiddelverket beregnet en RR for seponeringer grunnet AE på 1,73 (95 % CI: 0,59; 5,08) for ABE-NSAI vs RIBO-NSAI og 2,44 (95% CI: 0,68; 8,75) for ABE-NSAI vs PAL-NSAI. Tilsvarende ORer er 2,08 (95% CI: 0,67; 6,46) og 2,90 (95% CI: 0,74; 11,34).**

Tabell 20 Resultater for seponeringer grunnet AE fra ITC

Trial	Comparison	Intervention n/N (%)	Control n/N (%)	OR [95% CI]	p-value	RR [95% CI]	p-value	RD [95% CI]	p-value
MONARCH 3	ABE-NSAI vs. NSAI	54/327 (16.5%)	5/161 (3.1%)	6.17 [2.42, 15.75]	0.0001	5.32 [2.17, 13.03]	0.0003	0.13 [0.09, 0.18]	<0.0001
MONALEESA 2	RIBO-NSAI vs. NSAI	27/334 (8.1%)	8/330 (2.4%)	3.54 [1.58, 7.91]	0.0021	3.33 [1.54, 7.23]	0.0023	0.06 [0.02, 0.09]	0.0010
ITC result	ABE-NSAI vs RIBO-NSAI			1.74 [0.51, 5.99]	0.3777	1.59 [0.49, 5.21]	0.4400	0.08 [0.02, 0.14]	0.0099

Trial	Comparison	Intervention n/N (%)	Control n/N (%)	OR [95% CI]	p-value	RR [95% CI]	p-value	RD [95% CI]	p-value
MONARCH 3	ABE-NSAI vs. NSAI	54/327 (16.5%)	5/161 (3.1%)	6.17 [2.42, 15.75]	0.0001	5.32 [2.17, 13.03]	0.0003	0.13 [0.09, 0.18]	<0.0001
PALOMA 1/TRIO-18	PAL-NSAI vs. NSAI	11/83 (13.3%)	2/77 (2.6%)	5.73 [1.23, 26.75]	0.0264	5.10 [1.17, 22.29]	0.0303	0.11 [0.03, 0.19]	0.0101

Trial	Comparison	Intervention n/N (%)	Control n/N (%)	OR [95% CI]	p-value	RR [95% CI]	p-value	RD [95% CI]	p-value
PALOMA 2	PAL-NSAI vs. NSAI	43/444 (9.7%)	13/222 (5.9%)	1.72 [0.91, 3.28]	0.0966	1.65 [0.91, 3.01]	0.0998	0.04 [-0.003, 0.080]	0.0696
Pooled (RE)	PAL-NSAI vs. NSAI			2.54 [0.84, 7.69]	0.0979	2.36 [0.84, 6.63]	0.1029	0.06 [-0.001, 0.128]	0.0546
I ²				50.1%	--	48.6%	--	53.7%	--
Q				2.00	0.1570	1.95	0.1629	2.16	0.1417
ITC result	ABE-NSAI vs PAL-NSAI			2.43 [0.57, 10.33]	0.2310	2.25 [0.57, 8.84]	0.2445	0.07 [-0.01, 0.15]	0.0842

Risikoen/oddsen for anemi og diaré synes også å være økt (ikke-signifikant) for ABE-NSAI. På den andre siden synes OR (men ikke RR) for total forekomst av klasse 3 og 4 AE å favorisere ABE-NSAI over RIBO-NSAI eller PAL-NSAI. Risikoen/oddsen for nøytropeni ble også redusert numerisk med ABE-NSAI sammenlignet med RIBO-NSAI eller PAL-NSAI. Doseduksjoner på grunn av AE var lik ABE-NSAI vs RIBO-NSAI, men signifikant redusert for ABE-NSAI vs PAL-NSAI med hensyn til alle tre utfallsmålene. Helserelatert livskvalitet inngikk ikke i ITC.

Tabell 21 Resultater for total insidens av grad 3 and 4 AE fra ITC

Trial	Comparison	Intervention n/N (%)	Control n/N (%)	OR [95% CI]	p-value	RR [95% CI]	p-value	RD [95% CI]	p-value
MONARCH 3	ABE-NSAI vs. NSAI	191/327 (58.4%)	40/161 (24.8%)	4.25 [2.79, 6.46]	<0.0001	2.35 [1.77, 3.12]	<0.0001	0.34 [0.25, 0.42]	<0.0001
MONALEESA 2	RIBO-NSAI vs. NSAI	288/334 (86.2%)	123/330 (37.3%)	10.54 [7.18, 15.45]	<0.0001	2.31 [2.00, 2.68]	<0.0001	0.49 [0.43, 0.55]	<0.0001
ITC result	ABE-NSAI vs RIBO-NSAI			0.40 [0.23, 0.71]	0.0017	1.02 [0.74, 1.40]	0.9212	-0.15 [-0.26, -0.05]	0.0047

Trial	Comparison	Intervention n/N (%)	Control n/N (%)	OR [95% CI]	p-value	RR [95% CI]	p-value	RD [95% CI]	p-value
MONARCH 3	ABE-NSAI vs. NSAI	191/327 (58.4%)	40/161 (24.8%)	4.25 [2.79, 6.46]	<0.0001	2.35 [1.77, 3.12]	<0.0001	0.34 [0.25, 0.42]	<0.0001
PALOMA 1/TRIO-18	PAL-NSAI vs. NSAI	63/83 (75.9%)	16/77 (20.8%)	12.01 [5.70, 25.32]	<0.0001	3.65 [2.32, 5.74]	<0.0001	0.55 [0.42, 0.68]	<0.0001
PALOMA 2	PAL-NSAI vs. NSAI	336/444 (75.7%)	54/222 (24.3%)	9.68 [6.65, 14.09]	<0.0001	3.11 [2.45, 3.95]	<0.0001	0.51 [0.44, 0.58]	<0.0001
Pooled (FE)	PAL-NSAI vs. NSAI			10.11 [7.23, 14.14]	<0.0001	3.21 [2.60, 3.97]	<0.0001	0.52 [0.46, 0.58]	<0.0001
I ²				0.0%	--	0.0%	--	0.0%	--
Q				0.26	0.6126	0.38	0.5381	0.26	0.6136
ITC result	ABE-NSAI vs PAL-NSAI			0.42 [0.25, 0.72]	0.0016	0.73 [0.51, 1.04]	0.0834	-0.19 [-0.29, -0.08]	0.0005

Tabell 22 Resultater for dose reduksjoner grunnet AE fra ITC

Trial	Comparison	Intervention n/N (%)	Control n/N (%)	OR [95% CI]	p-value	RR [95% CI]	p-value	RD [95% CI]	p-value
MONARCH 3	ABE-NSAI vs. NSAI	152/327 (46.5%)	11/161 (6.8%)	11.84 [6.19, 22.68]	<0.0001	6.80 [3.80, 12.18]	<0.0001	0.40 [0.33, 0.46]	<0.0001
MONALEESA 2	RIBO-NSAI vs. NSAI	180/334 (53.9%)	23/330 (7.0%)	15.60 [9.70, 25.09]	<0.0001	7.73 [5.15, 11.61]	<0.0001	0.47 [0.41, 0.53]	<0.0001
ITC result	ABE-NSAI vs RIBO-NSAI			0.76 [0.34, 1.70]	0.5023	0.88 [0.43, 1.79]	0.7239	-0.07 [-0.16, 0.02]	0.1123

Trial	Comparison	Intervention n/N (%)	Control n/N (%)	OR [95% CI]	p-value	RR [95% CI]	p-value	RD [95% CI]	p-value
MONARCH 3	ABE-NSAI vs. NSAI	152/327 (46.5%)	11/161 (6.8%)	11.84 [6.19, 22.68]	<0.0001	6.80 [3.80, 12.18]	<0.0001	0.40 [0.33, 0.46]	<0.0001
PALOMA 1/TRIO-18	PAL-NSAI vs. NSAI	33/83 (39.8%)	0/77 (0%)	106.82 [6.07, 1879.29]	0.0014	62.19 [3.88, 997.62]	0.0035	0.40 [0.29, 0.50]	<0.0001
PALOMA 2	PAL-NSAI vs. NSAI	160/444 (36.0%)	3/222 (1.4%)	41.13 [12.95, 130.62]	<0.0001	26.67 [8.61, 82.61]	<0.0001	0.35 [0.30, 0.39]	<0.0001
Pooled (FE)	PAL-NSAI vs. NSAI			48.02 [16.52, 139.58]	<0.0001	30.75 [10.91, 86.68]	<0.0001	0.36 [0.31, 0.40]	<0.0001
I ²				0.0%	--	0.0%	--	0.0%	--
Q				0.37	0.5442	0.31	0.5787	0.74	0.3882
ITC result	ABE-NSAI vs PAL-NSAI			0.25 [0.07, 0.86]	0.0281	0.22 [0.07, 0.73]	0.0129	0.04 [-0.04, 0.12]	0.3387

Tabell 23 Resultater for anemi fra ITC

Trial	Comparison	Intervention n n/N (%)	Control n/N (%)	OR [95% CI]	p-value	RR [95% CI]	p-value	RD [95% CI]	p-value
MONARCH 3	ABE-NSAI vs. NSAI	23/327 (7.0%)	2/161 (1.2%)	6.01 [1.40, 25.84]	0.0158	5.66 [1.35, 23.72]	0.0177	0.06 [0.03, 0.09]	0.0005
MONALEESA 2	RIBO-NSAI vs. NSAI	8/334 (2.4%)	4/330 (1.2%)	2.00 [0.60, 6.71]	0.2615	1.98 [0.60, 6.50]	0.2622	0.01 [-0.01, 0.03]	0.2511
ITC result	ABE-NSAI vs RIBO-NSAI			3.01 [0.45, 20.00]	0.2546	2.87 [0.44, 18.46]	0.2680	0.05 [0.01, 0.08]	0.0185

Trial	Comparison	Intervention n/N (%)	Control n/N (%)	OR [95% CI]	p-value	RR [95% CI]	p-value	RD [95% CI]	p-value
MONARCH 3	ABE-NSAI vs. NSAI	23/327 (7.0%)	2/161 (1.2%)	6.01 [1.40, 25.84]	0.0158	5.66 [1.35, 23.72]	0.0177	0.06 [0.03, 0.09]	0.0005
PALOMA 1/TRIO-18	PAL-NSAI vs. NSAI	5/83 (6.0%)	1/77 (1.3%)	4.87 [0.56, 42.67]	0.1527	4.64 [0.55, 38.82]	0.1569	0.05 [-0.01, 0.10]	0.1048
PALOMA -2	PAL-NSAI vs. NSAI	24/444 (5.4%)	4/222 (1.8%)	3.11 [1.07, 9.09]	0.0376	3.00 [1.05, 8.54]	0.0396	0.04 [0.01, 0.06]	0.0098
Pooled (FE)	PAL-NSAI vs. NSAI			3.40 [1.30, 8.89]	0.0126	3.27 [1.28, 8.32]	0.0131	0.04 [0.01, 0.06]	0.0023
I ²				0.0%	--	0.0%	--	0.0%	--
Q				0.13	0.7171	0.13	0.7183	0.12	0.7278
ITC result	ABE-NSAI vs PAL-NSAI			1.77 [0.31, 10.14]	0.5217	1.73 [0.31, 9.59]	0.5286	0.02 [-0.02, 0.06]	0.3501

Tabell 24 Resultater for diare fra ITC

Trial	Comparison	Intervention n/N (%)	Control n/N (%)	OR [95% CI]	p-value	RR [95% CI]	p-value	RD [95% CI]	p-value
MONARCH 3	ABE-NSAI vs. NSAI	31/327 (9.5%)	2/161 (1.2%)	8.33 [1.97, 35.24]	0.0040	7.63 [1.85, 31.49]	0.0050	0.08 [0.05, 0.12]	<0.0001
MONALEESA 2	RIBO-NSAI vs. NSAI	8/334 (2.4%)	3/330 (0.9%)	2.67 [0.70, 10.17]	0.1488	2.63 [0.71, 9.84]	0.1497	0.01 [-0.005, 0.034]	0.1319
ITC result	ABE-NSAI vs RIBO-NSAI			3.11 [0.44, 22.24]	0.2577	2.90 [0.42, 20.07]	0.2815	0.07 [0.03, 0.11]	0.0012

Trial	Comparison	Intervention n/N (%)	Control n/N (%)	OR [95% CI]	p-value	RR [95% CI]	p-value	RD [95% CI]	p-value
MONARCH 3	ABE-NSAI vs. NSAI	31/327 (9.5%)	2/161 (1.2%)	8.33 [1.97, 35.24]	0.0040	7.63 [1.85, 31.49]	0.0050	0.08 [0.05, 0.12]	<0.0001
PALOMA 1/TRIO-18	PAL-NSAI vs. NSAI	3/83 (3.6%)	0/77 (0%)	7.04 [0.34, 145.39]	0.2067	6.78 [0.34, 135.75]	0.2105	0.04 [-0.01, 0.08]	0.1253
PALOMA 2	PAL-NSAI vs. NSAI	--	--	--	--	--	--	--	--
Pooled	PAL-NSAI vs. NSAI			--	--	--	--	--	--
I ²				--	--	--	--	--	--
Q				--	--	--	--	--	--
ITC result	ABE-NSAI vs PAL-NSAI			1.18 [0.04, 33.89]	0.9216	1.13 [0.04, 30.96]	0.9444	0.05 [-0.01, 0.10]	0.1222

Tabell 25 Resultater for neutropenia fra ITC

Trial	Comparison	Intervention n/N (%)	Control n/N (%)	OR [95% CI]	p-value	RR [95% CI]	p-value	RD [95% CI]	p-value
MONARCH 3	ABE-NSAI vs. NSAI	78/327 (23.9%)	2/161 (1.2%)	24.90 [6.03, 102.78]	<0.0001	19.20 [4.78, 77.16]	<0.0001	0.23 [0.18, 0.28]	<0.0001
MONALEESA 2	RIBO-NSAI vs. NSAI	168/334 (50.3%)	3/330 (0.9%)	110.31 [34.69, 350.78]	<0.0001	55.33 [17.85, 171.53]	<0.0001	0.49 [0.44, 0.55]	<0.0001
ITC result	ABE-NSAI vs RIBO-NSAI			0.23 [0.04, 1.41]	0.1109	0.35 [0.06, 2.08]	0.2473	-0.27 [-0.34, -0.19]	<0.0001

Trial	Comparison	Intervention n/N (%)	Control n/N (%)	OR [95% CI]	p-value	RR [95% CI]	p-value	RD [95% CI]	p-value
MONARCH 3	ABE-NSAI vs. NSAI	78/327 (23.9%)	2/161 (1.2%)	24.90 [6.03, 102.78]	<0.0001	19.20 [4.78, 77.16]	<0.0001	0.23 [0.18, 0.28]	<0.0001
PALOMA 1/TRIO-18	PAL-NSAI vs. NSAI	45/83 (54.2%)	1/77 (1.3%)	90.00 [11.94, 678.12]	<0.0001	41.75 [5.90, 295.55]	0.0002	0.53 [0.42, 0.64]	<0.0001
PALOMA 2	PAL-NSAI vs. NSAI	295/444 (66.4%)	3/222 (1.4%)	144.53 [45.48, 459.30]	<0.0001	49.17 [15.95, 151.57]	<0.0001	0.65 [0.60, 0.70]	<0.0001
Pooled (FE for OR and RR, RE for RD)	PAL-NSAI vs. NSAI			130.28 [47.82,354.89]	<0.0001	47.64 [17.82, 127.37]	<0.0001	0.60 [0.48, 0.72]	<0.0001
I ²				0.0%	--	0.0%	--	75.6%	--
Q				0.16	0.6893	0.02	0.8862	4.10	0.0429
ITC result	ABE-NSAI vs PAL-NSAI			0.19 [0.03, 1.08]	0.0618	0.40 [0.07, 2.21]	0.2958	-0.37 [-0.50, -0.25]	<0.0001

Tabell 26 Resultater for leukopeni fra ITC

Trial	Comparison	Intervention n/N (%)	Control n/N (%)	OR [95% CI]	p-value	RR [95% CI]	p-value	RD [95% CI]	p-value
MONARCH 3	ABE-NSAI vs. NSAI	28/327 (8.6%)	1/161 (0.6%)	14.98 [2.02, 111.14]	0.0081	13.79 [1.89, 100.42]	0.0096	0.08 [0.05, 0.11]	<0.0001
PALOMA 1/TRIO-18	PAL-NSAI vs. NSAI	16/83 (19.3%)	0/77 (0%)	39.39 [2.20, 704.97]	0.0126	31.84 [1.84, 550.19]	0.0173	0.19 [0.11, 0.28]	<0.0001
PALOMA 2	PAL-NSAI vs. NSAI	--	--	--	--	--	--	--	--
Pooled	PAL-NSAI vs. NSAI			--		--	--	--	--

Trial	Comparison	Intervention n/N (%)	Control n/N (%)	OR [95% CI]	p-value	RR [95% CI]	p-value	RD [95% CI]	p-value
I ²				--	--	--	--	--	--
Q				--	--	--	--	--	--
ITC result	ABE-NSAI vs PAL-NSAI			0.38 [0.01, 12.75]	0.5896	0.43 [0.01, 13.96]	0.6366	-0.11 [-0.21, -0.02]	0.0165

Legemiddelverkets vurdering av ITC:

Legemiddelverket er generelt enig i at Bucher-metoden er et passende verktøy for denne ITCen. Studiene er stort sett sammenlignbare når det gjelder design, inkluderingskriterier og pasientegenskaper. PALOMA-1 skiller seg ut både med hensyn til det åpne designet (i motsetning til det dobbelblindede designet av de andre studiene) og med hensyn til de ulike responskriteriene (RECIST v1.0 vs v1.1). Selv om det synes å være samsvar mellom RECIST 1.1 og 1.0 for solide tumorer (22), viste en artikkel av Jeh et al (2012) at RECIST v1.1 ga en bedre diagnostisk beskrivelse enn RECIST v1.0 ved brystkreft, selv om det ikke var statistisk signifikante forskjeller mellom de to (23).

Tabell 10 viser lignende pasientkarakteristika i de fire studiene når det gjelder alder, rase, ECOG, sykdomsgrad, tidligere terapier, sted for metastaser, og antall metastatiske organ steder, samt målbar sykdom. Det bemerkes imidlertid at mange variabler mangler fra sammenligningen. Det var en forskjell på 12% for klassen ECOG 0 internt i PALOMA-2, men dette er ikke ansett som viktig for de samlede resultatene, gitt at konfidensintervallene for hazard ratio for PFS stort sett er overlappende mellom ECOG 0 og ECOG 1/2 undergruppene i PALOMA-2 (17).

Analyse av placeboarmene fra studiene viser en betydelig forskjell i median PFS i PALOMA-1 sammenlignet med de andre studiene (median på 10,2 måneder [95% CI 5,7, 12,6] i PALOMA-1 sammenlignet med 16,0 [95% CI 13,4, 18,2] i MONALEESA-2). Disse avvikene antyder at det kan være viktige forskjeller i prognostiske faktorer og/eller design mellom studiene (PALOMA-1 var bla ublind). Ved å se på relativ effekt ved hazard ratio (HR), blir imidlertid forskjellen mellom studiene i stor grad kansellert. ORR for placebo varierte fra 28,7% til 37,0%, men konfidensintervallene var overlappende, og det er dermed ikke vist signifikant forskjell. Til slutt var OS-dataene for umodne til at man kan trekke noen konklusjoner om likhet.

Lilly valgte risk ratio (RR) som foretrukket mål for relativ effekt heller enn odds ratio (OR). OR overdriver alltid effektstørrelsen relativt til hva RR informerer, og OR vil derfor sannsynlig gi et svakere bevis på «likhet» mellom CDK4/6-hemmere. For å opprettholde objektivitet, vurderte Legemiddelverket begge tiltakene, siden begge estimatene kan gi relevant informasjon.

Indirekte sammenligning av effekt – PFS:

Legemiddelverket aksepterer bruk av HR som et mål for relativ effekt for PFS. PH-antakelsen gjelder for de fleste studiene. I PALOMA-1 opprettholder Schoenfeld residualene ikke en horisontal linje over tid, noe som tyder på at PH-antakelsen kan brytes (plottet ikke vist). KM-kurvene krysser imidlertid ikke etter den første planlagte vurderingen, og log-kumulative hazard-plot er proporsjonale for det meste av

oppfølgingsperioden. Samlet sett er det ikke forventet at inkonsekvensen av PH-antakelsen for PALOMA-1 forstyrrer resultatene av ITC i stor grad

Resultatene fra ITC viser at det ikke er statistisk signifikante forskjeller mellom CDK4/6-hemmerne for PFS. Dette resultatet er ikke overraskende gitt at CDK4/6-hemmerne har samme og også lignende HRer fra de enkelte studiene.

Indirekte sammenligning av effekt – OS:

Nøkkeltbegrensningen til den indirekte sammenligningen var de umodne OS-dataene fra studiene. For MONARCH-2 studien rapporteres HR med 95% konfidensintervall for OS, men dataene var umodne med 19,1% og 21,5% hendelser i de to armene. I MONALEESA-2 studien hadde 15% og 19,8% av pasientene opplevd en hendelse. PALOMA-1/TRIO-18 data var de eneste modne OS-dataene som var tilgjengelige. PH-antakelsen holdt ikke for MONARCH-3 og MONALEESA-2, og den var ufullstendig for PALOMA-1, noe som gjorde at konklusjoner basert på et HR ikke var hensiktsmessig pga fare for feil. Resultatene av den indirekte sammenligningen for OS er derfor gjenstand for høy grad av usikkerhet og bør ikke inkluderes i de generelle konklusjonene.

Indirekte sammenligning av effekt – ORR:

Det var ingen statistisk signifikante forskjeller mellom ABE-NSAI og de andre CDK4/6-hemmerne når det gjelder RR, RD eller OR. Andelen pasienter i kontrollgruppen som oppnådde CBR var lignende for MONARCH-3, MONALEESA-2, PALOMA-1 og PALOMA-2 (28,7-37%).

Indirekte sammenligning av effekt – CBR:

Det var ingen statistisk signifikante forskjeller mellom ABE-NSAI og de andre CDK4/6-hemmerne når det gjelder RR eller RD. ABE-NSAI var signifikant bedre enn PAL-NSAI i form av OR. Andelen pasienter i kontrollgruppen som oppnådde CBR var lignende MONARCH-3, MONALEESA-2, PALOMA-1 og PALOMA-2 (58% -73,1%).

Indirekte sammenligning av livskvalitet:

Helserelatert livskvalitet inngikk ikke i ITC. Oppstilte resultater viser at det ikke var signifikante forskjeller mellom behandlingsarmene ved PFS i studiene MONARCH-3 og PALOMA-2 for de generiske nyttevektene EQ-5D. Ved metodevurderingen (1) av ribosiklib (basert på MONALEESA-2 studien) ble det antatt lik livskvalitetsvekt i PFS-stadiet for ribosiklib og letrozol.

Det ble også målt sykdomsspesifikk PRO i de tre fase III studiene. EORTC QLQ-C30 i MONARCH-3 viser en forskjell av klinisk betydning med 18,7 poeng (≥ 10 poeng på skala 0-100 regnes som klinisk signifikant) for diare, og den forskjellen var også statistisk signifikant. Den globale helsestatusen var også noe bedre (4,4 poeng) i placebo-armen.

Indirekte sammenligning av sikkerhet:

Tolkningen av sikkerhetsresultatene er utfordrende. For det første var oppfølgingstiden PALOMA-2 ca 10 måneder lengre sammenlignet med de andre studiene, og utfallsmålene som OR eller RR tar ikke hensyn

til eksplisitt tid. Dette kan være spesielt problematisk hvis noen AE forekommer senere i oppfølgingsperioden. For det andre grupperes sikkerhetshendelser for seponeringer eller dosereduksjonssammenligninger som generaliserer resultatene og forhindrer tegning av mer konkrete konklusjoner.

Samlet forekomst av grad 3 og 4 bivirkninger er lik mellom ABE-NSAI og de andre CDK4/6-hemmerne når det gjelder RR, men er lavere for OR. Det aggregerte estimatet av alle typer AE kan ikke informere om virkningen av den unike AE på pasienten, og vi ser også at risiko/odds for seponering grunnet av AE er større for ABE-NSAI enn for de andre CDK4/6 hemmerne. Basert på at risikoen for å avslutte behandling med abemaciclib +/- AI er 25,1% (82/327) i ABE-NSAI-gruppen og 4,3% (7/161) i kontrollgruppen av MONARCH 3, har Legemiddelverket beregnet en RR for seponeringer grunnet AE på 1,73 (95 % CI: 0,59; 5,08) for ABE-NSAI vs RIBO-NSAI og 2,44 (95% CI: 0,68; 8,75) for ABE-NSAI vs PAL-NSAI. Tilsvarende OR er 2,08 (95% CI: 0,67; 6,46) og 2,90 (95% CI: 0,74; 11,34). Disse forskjellene er ikke statistisk signifikante, men Legemiddelverket mener at trenden er sterk og at den har klinisk signifikans. Dette vurderes nærmere i kapittel 3.4.4.

Legemiddelverket mener det er relevant om en bivirkning oppleves som så plagsom/skadelig at man velger å avslutte behandlingen, en slik bivirkning kan kanskje få en mer alvorlig konsekvens enn en bivirkning som man kan kontrollere med en dosejustering eller med symptomatisk behandling.

Pasienter som får ABE-NSAI ser ut til å ha en lavere eller lignende sjanse for dosereduksjon grunnet AE, men en høyere risiko for anemi eller diaré. Noen av de avvikende resultatene er drevet av forskjeller i kontrollgruppene mellom studiene. For eksempel oppsto det ingen dosereduksjon på grunn av AE i kontrollarmen til PALOMA-1 (sammenlignet med 6,8% i MONARCH-3) og en ekstrem OR på 106,82 fra PALOMA-1 (sammenlignet med 11,84 i MONARCH-3) og følgelig meget gunstig OR for ABE- NSAI vs PAL-NSAI. Resultatene av sikkerhetssammenligningen (spesielt basert på OR) er svært følsomme for små endringer i antall hendelser. For sikkerhet må det i tillegg vektlegges hvilke bivirkninger og resultater som regnes som klinisk relevante, og dette er diskutert i kapittel 3.4.4 sammen med resultatene for HRQoL.

Oppsummert:

Samlet viser ABE-NSAI en sammenlignbar effekt for RIBO-NSAI og PAL-NSAI når det gjelder PFS, ORR og CBR. OS-resultater kan ikke tolkes på grunn av dataumodenhet. Det er altså ikke dokumentert noen mereffekt for noen av de tre regimene i den indirekte sammenligningen som er fremlagt. Det er forskjeller i bivirkningsprofil, og abemaciclib er forbundet med flere seponeringer grunnet bivirkninger.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT

In summary, we agree that current available evidence indicates CDK 4/6 inhibitors have similar efficacy and safety profiles with manageable and different adverse events. The quality of life is sustained for patients receiving combination treatment and clinicians recognize and appreciate the value of multiple treatment options including one with continuous daily dosing, as opposed to requiring a break from the treatment seven days out of every 28-day cycle.

We feel the need to comment on the HTA report written by NoMA, as we disagree with their discussion and interpretation of health-related quality of life (HRQoL), discontinuation rates, and time on treatment. We believe these issues require due consideration and will discuss these within the two-page limitation below.

Health Related Quality of Life

We would like to reinforce that the conclusions for HRQoL, based on EQ-5D-5L, was that QoL is maintained for both treatment arms. This is similar to an assumption used in the HTA of ribociclib in combination with letrozole (Svanqvist et al, 2017). NoMA proposes that EQ-5D may not be sensitive in breast cancer; however, Longworth *et al.* (2014) investigated this issue for NICE and found EQ-5D to perform acceptably in breast and other cancers.

For the disease specific HRQoL, EORTC QLQ-C30, global health status is maintained in the intervention arm while global health status is improved by a magnitude that is not clinically relevant in the control arm.

The executive summary prepared by NoMA fails to mention the overall disease specific HRQoL conclusions and chose to focus exclusively on a sub-score. The sub-question reported from EORTC questionnaire relates to *having* experienced diarrhoea and not *how* diarrhoea affected QoL (Question 17, "Have you had diarrhoea?", EORTC QLQ-C30). *How* diarrhoea affected QoL should therefore be elucidated from overall global health status or from EQ-5D.

Furthermore, as diarrhoea is a common AE with cancer drugs in general, including other CDK 4/6 inhibitors, the feedback we have received in clinical trials and real-world experience indicate AEs are manageable with dose adjustments. NoMA argues that diarrhoea and patient perception is the cause of increased discontinuation in MONARCH3. We disagree with this argument, as only six patients (1.8 %) discontinued treatment due to diarrhoea AE (primary or secondary reason); of which four (1.2 %) were the primary reason (Johnston et al., 2019, Supplementary Information, Table S2).

Discontinuation rates and cross trial comparability

We must stress the importance of selecting the appropriate numbers for discontinuation due to adverse events (AE) when comparing MONARCH-3 to PALOMA-2 and MONALEESA-2.

We would like to clarify that the rate used in NoMAs updated ITC analysis included discontinuation events where AE was either primary or secondary cause of discontinuation (e.g., patient decision, physician's

decision, progression of disease, or death [not exhaustive] with an AE). From current publicly available data, a directly comparable number has not been reported from either PALOMA-2 or MONALEESA-2.

The discontinuation rates due to AEs reported as the primary reason for discontinuation are the *most comparable* figures as reported in the European Public Assessment Report for each respective trial, and they are 16.5 % MONARCH-3 and 15.0 % for MONALEESA-2. For PALOMA-2, this comparable rate is uncertain as the discontinuation rate is either 9.7 %, a composite of numbers reported in Table 49 of palbociclib EPAR, or not reported.

Applying appropriate rates to the ITC methodology, it seems apparent that abemaciclib+AI is not associated with a significant increase in odds or risk of discontinuation due to AE. At the same time, all treatments have a similar reported median PFS (HR) and proportion of patients still on treatment at the comparable data cut-off in both treatment arms (Johnston et al., 2019; Hortobagyi et al. 2018, Finn et al., 2016). A significantly increased discontinuation rate for abemaciclib, in contrast to the other CDK 4/6 inhibitors, would have a negative impact on PFS, HRQoL and the number of patients still on treatment (and without evidence of progression of disease (PD) as per RECIST v1.1) in MONARCH3 as compared to MONALEESA2 and PALOMA2. This is not the case, all treatments have a similar proportion of patients still on treatment, suggesting comparable tolerability for all combination treatments.

Time on Treatment

The HTA report refers to the interpretation of difference in time on treatment and future PFS between the combination treatments as uncertain. Treatment duration should not be interpreted in isolation, only in combination with reported measures of efficacy and their described variability.

We would ask you to consider the fact that the label dosing for abemaciclib+AI is *continuous* as opposed to requiring a break from the treatment seven days out of every 28-day cycle to recover from toxicities, which is the case for ribociclib or palbociclib + AI.

Alluding to a potential for continuous treatment to reduced efficacy at later data-cut offs is speculative and not representative of available evidence and we would like to again highlight the primary efficacy outcomes and variability reported:

For MONARCH3, median PFS (95% CI) is 28.2 months (23.5-not reached) (hazard ratio [HR] [95% confidence interval (CI)]: 0.540 [0.418 to 0.698]; $p = .000002$) vs PBO+AI 14.8 months (11.2-19.2).

For MONALEESA-2, median PFS (95% CI) was 25.3 months (23.0-30.3), (HR 0.568; 95% CI 0.457-0.704; log-rank $P = 9.63 \times 10^{-8}$) vs 16.0 months (13.4-18.2).

For PALOMA-2, median PFS was 24.8 months (22.1-not estimable), (HR, 0.58; 95% CI, 0.46 to 0.72; $P < 0.001$) vs 14.5 months (12.9-17.1), which changed to 27.6 months (22.4–30.3), HR, 0.563 (95% CI 0.461–0.687); $p < 0.0001$ versus 14.5 months (12.3–17.1) at the latest data cut-off.

A negative efficacy impact of duration of treatment in MONARCH3 as compared to MONALEESA2 and PALOMA2, would have led to lower PFS for abemaciclib+AI. This is not the case.