

# Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

Abemaciclib i kombinasjon med  
fulvestrant til behandling av  
hormonreseptor positiv, HER2-  
negativ lokalavansert eller  
metastatisk brystkreft

ID2018\_135

Vurdering av innsendt  
dokumentasjon

09-07-2020

Statens legemiddelverk

## FORORD

---

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 systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Folkehelseinstituttet, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til systemet kalt «Nye Metoder». 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. Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis.

I enkelte saker gjøres en forenklet metodevurdering, for eksempel begrenset til oppsummering av effekt og sikkerhet. Rapporten fra Statens legemiddelverk vil i slike tilfeller suppleres med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp RHF, divisjon LIS, der dette er nødvendig.

Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, innhente tilleggsopplysninger hos MT-innehaver og gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer ikke den nytte- risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelses prosedyren. 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. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport gjør beslutningstaker (Beslutningsforum) en totalvurdering, der skjønnsmessige vurderinger inngår, særlig knyttet til usikkerhet og budsjettkonsekvenser.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten ([www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no)).

## OPPSUMMERING

---

### Formål

Forenklet metodevurdering av legemiddelet Verzenios (abemaciclib). Legemiddelverket har *oppsummert* (i.e. ikke vurdert) effekt og sikkerhet ved bruk av Verzenios i henhold til bestilling ID2018\_135: Abemaciclib i kombinasjon med fulvestrant til behandling av hormonreseptor positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft og godkjent preparatomtale.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Lilly.

### Bakgrunn

Denne rapporten omhandler abemaciclib til kombinasjonsbehandling med fulvestrant av hormonreseptor-positiv (HR+), HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft hos kvinner som tidligere har fått endokrin behandling. Den generelle kliniske effekten av Verzenios i kombinasjon med fulvestrant ved behandling av denne typen brystkreft er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. 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 fulvestrant øker tumorveksthemmingen.

Om lag 100 (-200) pasienter er aktuelle for behandling med CDK4/6 hemmer i andre linje hvert år i Norge. Tolerabiliteten av CDK4/6 hemmerne Kisqali (ribosiklib) og Ibrance (palbociklib) anses å være bedre enn tolerabiliteten til Verzenios. Det antas derfor at kun en mindre andel pasienter som har problemer knyttet til beinmargsdepresjon vil motta abemaciclib, og at flertallet av pasientene vil motta ribosiklib eller palbociklib (1, 2).

### Behandling av HR+, HER2-negativ metastatisk brystkreft i norsk klinisk praksis

Ved potensielt endokrinfølsom metastatisk sykdom, vil det primært være grunnlag for å velge endokrin behandling fremfor cytostatika. I 1. linje gis behandlinger med aromatasehemmer (AI) eller fulvestrant som monoterapi eller i kombinasjon med CDK4/6 hemmer. Disse behandlingene er også aktuelle i 2. linje dersom de ikke er gitt tidligere.

Det foreligger positiv beslutning fra Beslutningsforum for både ribosiklib og palbociklib i kombinasjon med både AI og fulvestrant, mens abemaciclib per i dag kun har positiv beslutning i kombinasjon med AI. For CDK4/6 hemmerne foreligger det anbudsordning i regi av LIS.

### Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effekt og sikkerhet av abemaciclib + fulvestrant er undersøkt i MONARCH-2 (M-2) studien; en randomisert, dobbelblindet, fase III studie blant hormonreseptor-positive (HR+), HER2-negative kvinner med lokoregional eller metastatisk brystkreft, som har progrediert på tidligere endokrin behandling (ET), og som har naturlig eller indusert postmenopausal status. Pasientene ble randomisert til behandling med en kombinasjon av abemaciclib + fulvestrant eller fulvestrant monoterapi. De første pasientene startet på abemaciclib 200 mg x 2 (pre-amendment populasjon, før protokollendring), men etter en protokollendring startet pasientene på 150 mg x 2 (post-amendment populasjon, etter protokollendring). Pasienter innrullert i M-2 studien før protokollendringen, og som ikke allerede hadde dosejustert

behandlingen, ble dose justert til abemaciclib 150 mg x 2 ved protokollendringen, median behandlingstid med dose 200 mg x 2 var 34 dager. I tillegg var det en betydelig andel asiatiske pasienter (om lag 48 %) i pre-amendment populasjonen, sammenlignet med post-amendment populasjonen (om lag 28 %). Post-amendment populasjonen er trolig mer representativ for norske forhold med tanke på pasientkarakteristika.

Ved siste datakutt 20. juni 2019 var median oppfølgingstid 47,7 mnd (3). For ITT populasjonen var median utprøvervurdert PFS 16,9 mnd for abemaciclib-armen sammenlignet med 9,3 mnd for placebo-armen. Økningen i PFS var statistisk signifikant.

Median OS i ITT populasjonen ved samme datakutt var 46,7 mnd for abemaciclib sammenlignet med 37,3 mnd for placebo, forskjellen var statistisk signifikant med HR 0,757 (0,606 – 0,945, p=0,01).

### **Alvorlighet og prognosetap**

Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere effekt og sikkerhet av det aktuelle legemidlet. Legemiddelverket har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad, men i metodevurderingene av ribosiclib og palbociclib i kombinasjon med fulvestrant ble det beregnet et absolutt prognosetap (APT) på henholdsvis ca. 13-14 og 17 QALY (2, 4).

### **LIS-anbud**

Lilly har levert tilbud på abemaciclib til gjeldende LIS-anbud. Ytterligere informasjon vil fremkomme i et separat notat fra LIS.

### **Avsluttende merknader**

Legemiddelverket kan ikke konkludere med effektivitet mellom abemaciclib og ribosiclib eller palbociclib i kombinasjon med fulvestrant basert på innsendt dokumentasjon. Legemiddelverket har gjentatte ganger etterspurt analyser basert på post-amendment populasjonen fra M-2 studien, ettersom det vurderes at denne i størst grad representerer norsk klinisk praksis med tanke på pasientkarakteristika (28 % asiatiske pasienter vs. 48 % i pre-amendment populasjon) og ettersom denne populasjonen mottok markedsført startdose av abemaciclib (150 mg x 2). Lilly har ikke imøtekommet disse forespørselene. Det er dermed i innsendt dokumentasjon avvik i den inkluderte populasjonen og fra norsk klinisk praksis som er problematisk. Firma har dermed ikke vist effektivitet med ribosiclib og palbociclib for den bruk og den populasjonen som er aktuell i norsk klinisk praksis.

De nasjonale behandlingsretningslinjer for brystkreft som nylig er blitt oppdatert (mai 2020) omtaler de tre CDK4/6 hemmer på følgende måte «*Ut ifra responsrater og overlevelse er der ingen sikre forskjeller mellom abemaciclib, ribociclib og palbociclib. Der er likevel klare forskjeller mellom abemaciclib på ene siden og ribociclib/palbociclib på andre siden når det gjelder bivirkninger. Mens ribociclib/palbociclib gir en høyere forekomst av nøytropeni/beinmargsdepresjon, gir abemaciclib en høyere forekomst av diaré. Mens pasientene generelt merker svært lite til beinmargsdepresjonen, kan det være mer utfordrende å gjennomføre behandling med abemaciclib pga. diaréproblematikken... På generelt grunnlag vurderes tolerabiliteten av ribociclib/palbociclib å være bedre enn abemaciclib, derfor anbefales vanligvis*

*palbociclib/ribociclib fremfor abemaciclib. Dersom pasienten har problemer knyttet til beinmargsdepresjon, slik som repeterende nøytropene infeksjoner, transfusjonsbehov eller lignende kan abemaciclib være å foretrekke.»*

Abemaciclib i kombinasjon med aromatasehemmer er besluttet inført og tatt i bruk i denne kombinasjonen fra 01.11.2019. I gjeldende LIS anbud er ikke abemaciclib satt i direkte konkurranse med ribosiclib og palbociclib, men inkludert som ikke rangert alternativ. Abemaciclib har i dag om lag 1-2% av det samlede markedet.

Legemiddelverket har på denne samlede bakgrunn valgt å ferdigstille denne metodevurderingen i forenklet form basert på foreliggende informasjon.

## INNHALDSFORTEGNELSE

---

|   |           |
|---|-----------|
| FORORD .....  | 2         |
| OPPSUMMERING .....  | 3         |
| INNHALDSFORTEGNELSE .....   | 6         |
| LOGG .....  | 7         |
| ORDLISTE .....  | 8         |
| <b>1 BAKGRUNN .....</b>   | <b>10</b> |
| 1.1 BAKGRUNN OG PROBLEMSTILLING .....   | 10        |
| 1.2 LOKALAVANSERT/METASTATISK BRYSTKREFT .....  | 11        |
| 1.2.1 <i>Pasientgrunnlag</i> .....  | 12        |
| 1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP .....   | 12        |
| 1.4 BEHANDLING AV LOKALAVANSERT/METASTATISK BRYSTKREFT I 1. LINJE .....                     | 13        |
| 1.4.1 <i>Behandling med abemaciclib</i> .....   | 13        |
| 1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer og plassering av ABE-FUL i behandlingstilbudet</i> ..... | 13        |
| <b>2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON .....</b>   | <b>16</b> |
| 2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER .....   | 16        |
| REFERANSER .....  | 26        |
| VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT) .....                                 | 27        |

## LOGG

---

|  |   |
|--|---|
| <b>Bestilling:</b>                                     | ID2018_135: Abemaciclib i kombinasjon med fulvestrant til behandling av hormonreseptor positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft.  |
| <b>Forslagstiller:</b>                                 | Statens Legemiddelverk  |
| <b>Legemiddelfirma:</b>                                | Lilly   |
| <b>Preparat:</b>                                       | Verzenios   |
| <b>Virkestoff:</b>                                     | Abemaciclib   |
| <b>Indikasjon:</b>                                     | Behandling av kvinner med hormonreseptor (HR)-positiv, human epidermal vekstfaktorreseptor 2 (HER2)-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft i kombinasjon med 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 hormonfrigjørende hormon (LHRH)-agonist. |
| <b>ATC-nr:</b>   | L01X E50  |
| <b>Prosess</b>   |   |
| Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket              | 19-11-2018  |
| Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket | 21-03-2019  |
| LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.     | 17-10-2019  |
| Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon     | 04-07-2019  |
| Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket  | 20-08-2019, 01-10-2019, 09-06-2020  |
| Rapport ferdigstilt:                                   | 09-07-2020  |
| Saksbehandlingstid:                                    | 475 dager hvorav 332 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 143 dager.  |
| Saksutredere:  | Reidun Os Husteli   |

---

## ORDLISTE

|                |  |
|----------------|--|
| ABE            | Abemaciklib  |
| ABE-FUL        | Abemaciklib-fulvestrant                                  |
| AE             | Bivirkning   |
| AI             | Aromatasehemmer  |
| ALT            | Alanin aminotransferase                                  |
| APT            | Absolutt prognosetap                                     |
| AST            | Aspartat aminotransferase                                |
| AUP            | Apotekenes utsalgspris                                   |
| BICR           | Blindet, uavhengig sentral komite                        |
| CBR            | Klinisk benefit respons                                  |
| CDK4/6 hemmere | Hemmere av cyklin-avhengig kinase 4 og 6                 |
| CI             | Konfidensintervall                                       |
| CTCAE          | Felles terminologiske kriterier for bivirkninger         |
| CUA            | Kostnad per QALY analyse                                 |
| DCR            | Sykdomskontroll rate                                     |
| DoR            | Responsvarighet  |
| ECOG           | Funksjonsstatus  |
| EMA            | Det europeiske legemiddelkontoret                        |
| ER+/positiv    | Østrogenreseptor-positiv                                 |
| HER2           | Human epidermal vekstfaktorreseptor 2                    |
| HR+/positiv    | Hormonreseptorpositiv                                    |
| HRQoL          | Helserelatert livskvalitet                               |
| IKER           | Inkrementell kostnadseffektivitetsratio                  |
| ITT            | Intention-to-treat                                       |
| KI             | Konfidensintervall                                       |
| KM             | Kaplan Meier   |
| LHRH           | LH-frigjørende hormon                                    |
| LIS            | Legemiddelinnkjøpsamarbeidet                             |
| N              | Antall pasienter   |
| NA             | Ikke aktuelt   |
| MVA            | Merverdiavgift   |
| ORR            | Objektiv respons rate                                    |
| OS             | Totaloverlevelse   |
| PAL            | Palbociklib  |
| PAL-FUL        | Palbociklib-fulvestrant                                  |
| PFS            | Progresjonsfri overlevelse                               |
| PICO           | Pasientpopulasjon- intervensjon- komparator- utfalls mål |



|         |   |
|---------|---|
| QALY    | Kvalitetsjustert leveår                       |
| RECIST  | Response Evaluation Criteria in Solid Tumours |
| RIB     | Ribosiklib                                    |
| RIB-FUL | Ribosiklib-fulvestrant                        |
| TEAE    | Behandlingsindusert bivirkning                |

# 1 BAKGRUNN

---

## 1.1 BAKGRUNN OG PROBLEMSTILLING

Abemaciclib (Verzenio) er et peroralt legemiddel til behandling av hormonreseptor (HR) positiv, human epidermal vekstfaktorreseptor 2 (HER2) negativ, lokalavansert eller metastatisk brystkreft.

Legemiddelverket har tidligere metodevurdert abemaciclib i kombinasjon med aromatasehemmer (AI) ([ID2018\\_027](#)). Konklusjon i den metodevurderingen var at det ikke er dokumentert noen forskjell i effekt mellom de tre regimene abemaciclib/palbociclib/ribosiclib i kombinasjon med AI i den indirekte sammenligningen som ble fremlagt, men at det er noen forskjeller i bivirkningsprofil som kan være klinisk relevante. Det ble besluttet at abemaciclib i kombinasjon med aromatasehemmer (ABE-AI) kan innføres til behandling fra 01.11.2019.

Aktuell indikasjon for denne metodevurderingen (ID2018\_135) er abemaciclib i kombinasjon med fulvestrant (ABE-FUL) hos kvinner som tidligere har fått endokrin behandling. Hovedstudien EMA (5) vurderte ved innvilgelse av MT for den aktuelle indikasjonen var MONARCH-2 (M-2) studien, en fase III RCT som sammenligner effekt og sikkerhet av ABE-FUL med fulvestrant monoterapi (FUL).

Metodevurderingen av ABE-FUL ble bestilt før det var vurdert noen kostnad-nytte analyser (CUA) av CDK4/6 hemmere til slik kombinasjonsbehandling. Lilly har tidligere levert to CUA til Legemiddelverket; en med eksemestan/everolimus (EXE/EVE) som komparator, og en med fulvestrant som komparator.

Sammenligningen med EXE/EVE ble ikke regnet som relevant ettersom det på tidspunktet for innsendelse (21.03.2019) ble vurdert at fulvestrant og ikke EXE/EVE var riktig komparator for norsk klinisk praksis.

Ny CUA med fulvestrant som komparator ble mottatt (20.08.2019), også her ba legemiddelverket om en ny analyse, ettersom firma hadde valgt å bruke effektdata fra en indirekte sammenligning (NMA) i modellen, fremfor effektdata fra den relevante, direkte sammenlignede studien M2. I tillegg inkluderte NMAen studier som delvis var av dårlig kvalitet og/eller var utført på heterogene populasjoner som også inkluderte bla. pasienter med ukjent og/eller henholdsvis negativ HR- eller positiv HER2-status.

Anbefalt markedsført dose for abemaciclib er 150 mg x 2. I M-2 studien startet de første pasientene imidlertid på abemaciclib 200 mg x 2 (pre-amendment populasjon, utgjør ca en fjerdedel av ITT populasjonen), men etter en protokollendring startet pasientene på 150 mg x 2 (post-amendment populasjon). Pasienter innrullert i M-2 studien, og som ikke allerede hadde dosejustert behandlingen, ble nedjustert til abemaciclib 150 mg x 2 ved protokollendringen. Median behandlingstid med dose 200 mg x 2 for disse pasientene var 34 dager. Protokollendring ble gjort som følge av en gjennomgang av sikkerhetsdata og rater for dosereduksjoner etter at de første pasientene ble inkludert. Antallet studiepasienter ble som følge av protokollendringen økt slik at det var samme statistiske styrke for post-amendment gruppen, som det som var tiltenkt for totalpopulasjonen før protokollendringen (4). I de helseøkonomiske modellene Legemiddelverket har mottatt har det ikke vært mulig å gjøre en analyse kun på post-amendment populasjonen som hadde mottatt markedsført startdose av abemaciclib (150 mg x 2).

Legemiddelverket har flere ganger etterspurt dokumentasjon/analyser fra firma på post-amendment populasjonen, og meddelt firma Lilly at en analyse på en populasjon som inkluderer pasienter som startet på styrken 200 mg x 2 ikke er relevant, ettersom vi antar at ingen pasienter i norsk klinisk praksis kommer til å starte behandling på en høyere styrke enn hva som er markedsført. Figur 3 i denne rapporten er en subgruppeanalyse som viser numerisk bedre punkttestimat for PFS for asiatiske pasienter. Det var en betydelig høyere andel asiatiske pasienter (om lag 48 %) i pre-amendment populasjonen, sammenlignet med post-amendment populasjonen (om lag 28 %). Post-amendment populasjonen er trolig mer representativ for norske forhold med tanke på pasientkarakteristika. Ved siste datakutt (14. februar 2017) på tidspunktet for innsendelsene av de to CUA modellene, var hasard ratio (HR) for progresjonsfri overlevelse (PFS) 0,450 for pre-amendment populasjonen, mens den var 0,588 for post-amendment populasjonen og 0,553 for ITT populasjonen. Forskjellene var ikke statistisk signifikante ( $p=0,196$ ) (kilde Lilly og (6)), men Legemiddelverket mener likevel at disse punkttestimatene skaper unødvendig usikkerhet i vurderingen av relativ effekt mellom ABE-FUL og FUL, dersom det ikke justeres for bidraget av «200 mg x 2» startdose og den høye andelen asiatiske pasienter.

09.06.2020 mottok Legemiddelverket en ny analyse av ABE-FUL basert på et oppdatert datakutt (20. juni 2019), denne gangen basert på en indirekte sammenligning mot palbociklib/ribosiklib i kombinasjon med fulvestrant (PAL-FUL og RIB-FUL). Disse behandlingene fikk positiv beslutning for tilsvarende indikasjoner ([ID2018\\_090](#) og [ID2019\\_007](#)) i oktober 2019, og dette danner grunnlaget for en kostnad-minimeringsanalyse fra Lilly. Også i denne sist innsendte indirekte sammenligningen inngår data fra ITT populasjonen fra M-2, til tross for at Lilly spesifikt ble bedt om å levere en analyse for post-amendment populasjonen.

Legemiddelverket vurderer at den indirekte sammenligningen mot RIB-FUL og PAL-FUL ikke kan aksepteres ettersom den ikke er basert på populasjonen som er relevant for norske forhold eller er basert på en bruk som samsvarer med godkjent preparatomtale. Lilly har fått gjentatte muligheter til å levere etterspurt dokumentasjon uten at dette har blitt gjort.

Legemiddelverket har ferdigstilt denne metodevurderingen i forenklet form basert på foreliggende dokumentasjon. Formålet er å oppsummere relativ effekt og sikkerhet for ABE-FUL utifra tilgjengelig informasjon.

## **1.2 LOKALAVANSERT/METASTATISK BRYSTKREFT**

Brystkreft er den hyppigste kreftformen hos kvinner og utgjør 22 % av alle krefttilfeller hos denne gruppen (1).

Sykdommen karakteriseres av svært varierende forløp, fra raskt voksende tumorer med tidlig fjernmetastasering, til langsomt voksende tumorer som holder seg til brystkjertelen uten å metastasere. 25–30 % av tilfellene er aggressive (7). Det vanligste er at tumorceller invaderer lymfekar og metastaserer

til perifere lymfeknuter, primært i armhulen. Dette gjelder ca. 25 % av pasientene ved 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. Cirka 10 % av all brystkreft er lokalavansert eller stadium 3. Metastatisk brystkreft innebærer at kreftcellene har spredd seg via blodbanen og ført til nye svulster/metastaser til andre organer. Kun en liten andel av totalpopulasjonen som blir diagnostisert med brystkreft har fjernspredning ved diagnosetidspunktet. Per i dag finnes ikke kurativ behandling ved metastatisk brystkreft.

De fleste som rammes av brystkreft er kvinner over 50 år, men også noen yngre kvinner og noen menn rammes. Gjennomsnittsalderen ved diagnose er 63 år. I følge kliniker konferert ved metodevurderingen av palbosiklib vil pasienter som behandles med endokrin behandling være omtrentlig like gamle i 1. og 2. linje, kanskje litt eldre i 2. linje. I Norge er 87 % av brystkrefttilfellene østrogenreseptor-positive (ER+), 68 % er progesteronreseptor-positive (PR+), og 86 % av pasientene er HER2-negative (8). I 2019 mottok om lag 750 pasienter CDK4/6 hemmer (9).

### 1.2.1 Pasientgrunnlag

Om lag 100 (-200) pasienter er aktuelle for behandling med CDK4/6 hemmer i andre linje hvert år i Norge. På generelt grunnlag vurderes tolerabiliteten av CDK4/6 hemmerne ribociklib og palbociklib å være bedre enn for abemaciklib. Det antas derfor at kun en mindre andel pasienter som har problemer knyttet til beinmargsdepresjon vil motta abemaciklib (1, 2). Tall fra Reseptregisteret viser at ingen pasienter hentet ut abemaciklib på resept i 2019. Tall fra Farmalogg viser at det mellom 1. januar og 31. mai 2020 var hentet ut 18 pakker, dette tilsvarer bruk av abemaciklib for ca. 10 pasienter, mens totalt 750 pasienter benyttet CDK4/6 hemmer i første og andre linje i 2019 (sistnevnte i henhold til Reseptregisteret).

## 1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorlighetsgraden til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Dette kriteriet får kun betydning dersom kostnadseffektivitet dokumenteres ved hjelp av en kostnad-per-QALY-analyse.

Ettersom dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere relativ effekt og sikkerhet av det aktuelle legemidlet, har Legemiddelverket ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

I tidligere metodevurdering av ribosiklib og palbociklib i kombinasjon med fulvestrant ble det beregnet et absolutt prognosetap (APT) på ca. 13-14 og 17 QALY (2).

## **1.4 BEHANDLING AV LOKALAVANSERT/METASTATISK BRYSTKREFT I 1. LINJE**

### **1.4.1 Behandling med abemaciclib**

- Indikasjon

Abemaciclib 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.

Det er bestilt en metodevurdering av abemaciclib i kombinasjon med fulvestrant til behandling av hormonreseptor positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft. Metoden abemaciclib i kombinasjon med AI er allerede innført på bakgrunn av en tidligere metodevurdering (10).

- Virkningsmekanisme

Abemaciclib 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 abemaciclib er en tablett à 150 mg to ganger daglig i kombinasjon med endokrin behandling. Abemaciclib 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 doseavbrudd og/eller dosereduksjon være aktuelt, se preparatomtalen for nærmere beskrivelse.

- Bivirkninger

Sikkerhetsdata for abemaciclib i kombinasjon med fulvestrant skrives fra MONARCH-2 studien. De vanligste bivirkningene i studien var diaré (86%), neutropeni (46%), kvalme (45%), fatigue (40%), magesmerter (35%), anemi (29%), leukopeni (28%), oppkast (26%), hodepine (20%) og alopeci (16%) (5).

For mer detaljert informasjon, se preparatomtale for Verzenio (11).

### **1.4.2 Behandlingsretningslinjer og plassering av ABE-FUL i behandlingstilbudet**

Det er utarbeidet nasjonale retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft (12), sist oppdatert i 2020. Behandlingsretningslinjer for brystkreft er også beskrevet av Norsk bryst cancer gruppe (NBCG). Tabellen under angir plassering av CDK4/6 hemmere i kombinasjon med fulvestrant i den norske algoritmen for behandling av endokrinfølsom, metastatisk brystkreft.

I norsk klinisk praksis (12) behandler man med LRHR analog for å indusere menopause hos pre- og perimenopausale kvinner, og disse pasientene mottar endokrin behandling som beskrevet i algoritmen på lik linje med postmenopausale kvinner.

Angående valg av CDK4/6 hemmer skriver retningslinjene (1) at «*Ut i fra responsrater og overlevelse er der ingen sikre forskjeller mellom abemaciclib, ribociclib og palbociclib. Der er likevel klare forskjeller mellom abemaciclib på ene siden og ribociclib/palbociclib på andre siden når det gjelder bivirkninger. Mens ribociclib/palbociclib gir en høyere forekomst av nøytropeni/beinmargsdepresjon, gir abemaciclib en høyere forekomst av diaré. Mens pasientene generelt merker svært lite til beinmargsdepresjonen, kan det være mer utfordrende å gjennomføre behandling med abemaciclib pga. diaréproblematikken... På generelt grunnlag vurderes tolerabiliteten av ribociclib/palbociclib å være bedre enn abemaciclib, derfor anbefales vanligvis palbociclib/ribociclib fremfor abemaciclib. Dersom pasienten har problemer knyttet til beinmargsdepresjon, slik som repeterende nøytropene infeksjoner, transfusjonsbehov eller lignende kan abemaciclib være å foretrekke.*»

Tabell 1 Behandlingsalgoritme for endokrin behandling ved metastatisk brystkreft (12)

| Behandlingslinje             | Medikament   | Spesifikasjon  | Kommentar   |
|------------------------------|--|--|---|
| Behandlingslinje 1           | Aromatasehemmer (AI) + CDK4/6 hemmer                     | Dersom AI ikke ble benyttet i adjuvant eller metastaser ble påvist >12 mnd etter avsluttet behandling  | Dersom det er langt sykdomsfritt intervall mellom adjuvant behandling og metastasesituasjon, lavgradig biologi, eller eldre pasienter med behov for enkelt behandlingsopplegg, kan CDK4/6 hemmer avventes og heller benyttes i 2. linje |
|                              | Fulvestrant (500 mg) + CDK4/6 hemmer                     | Dersom AI ble benyttet i adjuvant situasjon med påvisning av metastaser under eller innen 12 mnd etter avsluttet adjuvant behandling, eller behandlingsnaive pasienter |   |
|                              | Aromatasehemmer  | Ikke aktuell ved kort sykdomsfritt intervall etter adjuvant AI.  | Effekten av fulvestrant oppfattes sammenlignbar med AI. Tamoxifen er et sekundært alternativ, og oppfattes å ha noe mindre effekt sammenlignet med AI   |
|                              | Fulvestrant (500 mg)                                     | Ikke førstevalg ved kort sykdomsfritt intervall etter adjuvant tamoxifen   |   |
|                              | Aromatasehemmer + Fulvestrant (250 mg)                   | Dersom det vurderes at CDK4/6 hemmer ikke er aktuell behandling i noen av behandlingslinjene og pasienten ikke har mottatt endokrin behandling tidligere               | Oftest vil sekvensiell behandling (endokrin monoterapi) foretrekkes foran konkomitant behandling  |
| Behandlingslinje 2+3         | Eksemestan + everolimus                                  | Dersom CDK4/6 hemmer ble benyttet i 1. linje   | Det foreligger også data på effekt av everolimus i kombinasjon med tamoxifen og fulvestrant   |
|                              | Fulvestrant (500 mg) + CDK4/6 hemmer                     | Dersom CDK4/6 hemmer ikke ble benyttet i 1. linje  |   |
|                              | Aromatasehemmer  | Dersom ikke-steroidal AI er benyttet tidligere, kan det skiftes til steroidale AI, eller motsatt.  | Effekten av fulvestrant oppfattes sammenlignbar med AI. Tamoxifen er et sekundært alternativ, og oppfattes å ha noe mindre effekt sammenlignet med AI   |
|                              | Fulvestrant (500 mg) (eller tamoxifen)                   | Dersom tidligere ikke benyttet   |   |
| Behandlingslinje 4 og senere | Ett av de behandlingsvalg som ikke er benyttet tidligere |  |   |
|                              | Megestrol Acetat   |  |   |
|                              | Østradiol  |  | Hvis aktuelt, bør slik behandling styres av onkolog med spesialkompetanse i endokrin terapi   |

\* effektene av palbociclib, ribociclib og abemaciclib er sammenlignbare og oppfattes å være en klasseeffekt. Valg av medikament kan vurderes ut i fra bivirkningsprofil på individuelt grunnlag. På generelt grunnlag anbefales at pasienter starter med ribociclib/palbociclib fremfor abemaciclib, da bivirkninger i form av diare ved abemaciclib er mer utfordrende enn neutropenien ved ribociclib/palbociclib. Dersom pasienten har problemer knyttet til beinmargdepresjon, slik som repeterende nøytropene infeksjoner, transfusjonsbehov e.l. kan abemaciclib være å foretrekke.

Vedrørende bruk av ribociclib: Behandling med ribociclib skal kun initieres ved QT cF <450 millisekunder. Bruk bør unngås ved eksisterende eller signifikant risiko for utvikling av QTc-forlengelse. Samtidig bruk av legemidler som gir QTc-forlengelse og/eller er sterke CYP3A4-hemmere bør unngås. Det henvises til felleskatalogtekst vedrørende EKG-monitorering og overvåking av leverprøver i starten av behandlingen.

## 2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

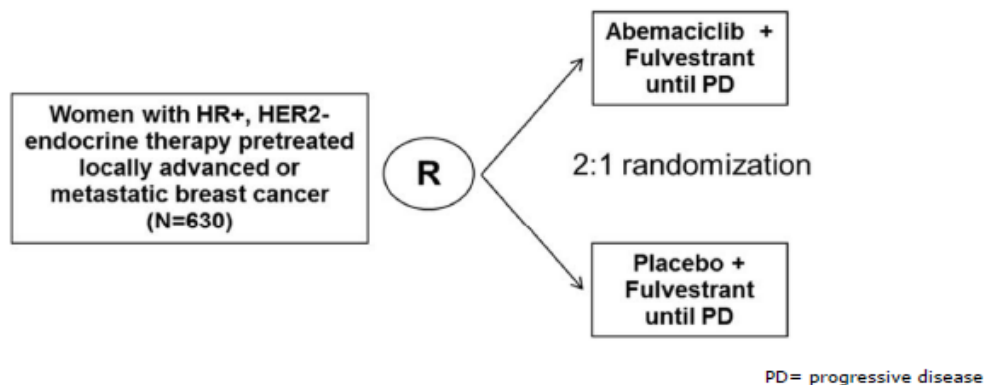
Hovedstudien EMA (5) vurderte ved innvilgelse av MT for den aktuelle indikasjonen var MONARCH-2 (M-2) studien; en randomisert, dobbelblindet, fase III studie blant hormonreseptor-positive, HER2-negative kvinner med lokoregional eller metastatisk brystkreft, som har progrediert på tidligere endokrin behandling (ET), og som har naturlig eller induisert postmenopausal status. Progresjon på tidligere behandling var definert som progresjon under neoadjuvant eller adjuvant behandling,  $\leq 12$  mnd. etter adjuvant behandling, eller under behandling med ET for avansert brystkreft.

I M-2 studien undersøkes relativ effekt og sikkerhet ved behandling med ABE-FUL sammenlignet med FUL (fulvestrant monoterapi).

### 2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Hovedstudien som dokumenterte effekt og sikkerhet av ABE-FUL vs. FUL var M-2 studien (6). Abemaciclib 200 mg x 2, og senere (etter en protokollendring) abemaciclib 150 mg x 2 ble gitt hver dag i 28-dagers sykluser, sammen fulvestrant 500 mg administrert intramuskulært dag 1, 15 og 29, og deretter 1 gang månedlig. Placebo ble administrert etter tilsvarende regime som abemaciclib.

#### Study design



Figur 1 Studiedesign MONARCH-2 (5)



Tabell 2: Oversikt over relevante, innsendte studier

| Studie (akronym, id nr.)  | Populasjon   | Intervensjon  | Sammenlikning/kontrollarmen                           | Primære utfallsmål | Sekundære utfallsmål                                  |
|---|--|---|---|--------------------|---|
| <b>MONARCH-2</b><br><a href="#">(NCT02107703)</a><br><br><b>RCT, fase III</b><br><b>Blindet (6)</b> | HR+, HER2-kvinner med lokalavansert eller metastatisk brystkreft, som har progrediert på tidligere ET, og som har naturlig eller induisert postmenopausal status.<br>N=669 | Abemaciclib i kombinasjon med fulvestrant 500 mg<br>N=446 | Placebo i kombinasjon med fulvestrant 500 mg<br>N=223 | PFS                | OS, ORR, DoR, DCR, CBR, sikkerhet, toleranse og HRQoL |

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

### Studier som pågår

Tabell 3 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 following surgery in participants with breast cancer (monarchE) <a href="#">NCT03155997</a> | Patients with high risk, node positive, early stage, HR+, HER2-breast cancer.           | Abemaciclib + standard adjuvant endocrine therapy                              | Standard adjuvant endocrine therapy         | Invasive disease free survival (IDFS) | May 16, 2017     | Estimated primary completion: April 12, 2021<br>Estimated study completion: June 10, 2027 |
| A study of abemaciclib in participants with breast cancer (MONARCH plus) <a href="#">NCT02763566</a>                                      | Postmenopausal women with HR+, HER2-locregionally recurrent or metastatic breast cancer | Abemaciclib + NSAI (anastrozole or letrozole)<br><br>Abemaciclib + fulvestrant | NSAI + placebo<br><br>Fulvestrant + placebo | PFS                                   | December 5, 2016 | Primary completion date: January 31, 2019<br><br>Study completion date: november 27, 2019 |

**Innsendt klinisk dokumentasjon****MONARCH-2****Pasientpopulasjon:**

Tabell 4 Utvalgte demografiske karakteristika og doseintensitet for pre-amendment (startdose 200 mg x 2), post-amendment (startdose 150 mg x 2) og ITT (pre- og post-amendment) populasjonen fra MONARCH-2 (kilde Lilly)

|  | Pre-amendment (a)<br>Population |                          | Post-amendment (a)<br>Population |                          | Intent-to-Treat Population |                          |
|--|---------------------------------|--------------------------|----------------------------------|--------------------------|----------------------------|--------------------------|
|  | Abemaciclib<br>200 mg           | Placebo<br>200 mg        | Abemaciclib<br>150 mg            | Placebo<br>150 mg        | Abemaciclib                | Placebo                  |
| Keybaseline characteristics (N)              | 121                             | 57                       | 325                              | 166                      | 446                        | 223                      |
| Median age (min, max)                        | 58.0<br>(36.0,83.0)             | 61.0<br>(35.0, 87.0)     | 60.0<br>(32.0, 91.0)             | 62.0<br>(32.0, 85.0)     | 59.0<br>(32.0, 91.0)       | 62.0<br>(32.0, 87.0)     |
| Race ≥ 10 %, n (%)                           |                                 |                          |                                  |                          |                            |                          |
| White  | 53 (43.8)                       | 32 (56.1)                | 184 (56.6)                       | 104 (62.7)               | 237 (53.1)                 | 136 (61.0)               |
| Asian  | 58 (47.9)                       | 23 (40.4)                | 91 (28.0)                        | 42 (25.3)                | 149 (33.4)                 | 65 (29.1)                |
| Menopausal status, n (%)                     |                                 |                          |                                  |                          |                            |                          |
| Postmenopausal                               | 101 (83.5)                      | 47 (82.5)                | 270 (83.1)                       | 133 (80.1)               | 371 (83.2)                 | 180 (80.7)               |
| Pre- or perimenopausal (ovarian suppression) | 20 (16.5)                       | 10 (17.5)                | 52 (16.0)                        | 32 (19.3)                | 72 (16.1)                  | 42 (18.8)                |
| Missing                                      | 1 (4.8)                         | 0                        | 3 (0.1)                          | 1 (0.6)                  | 3 (0.7)                    | 1 (0.4)                  |
| Primary resistance                           | 34 (28.1)                       | 13 (22.8)                | 77 (23.7)                        | 45 (27.1)                | 111 (24.9)                 | 58 (26.0)                |
| Visceral disease                             | 75 (62.0)                       | 37 (64.9)                | 170 (52.3)                       | 91 (54.8)                | 245 (54.9)                 | 128 (57.4)               |
| Bone only disease                            | 26 (21.5)                       | 10 (17.5)                | 97 (29.8)                        | 47 (28.3)                | 123 (27.6)                 | 57 (25.6)                |
| Exposure (N)                                 | 121                             | 57                       | 320                              | 166                      | 441                        | 223                      |
| Median dose intensity (Q1-Q3) (mg/day)       | 278.9<br>(220.79-311.29)        | 337.6<br>(310.49-373.08) | 272.4<br>(200.77-294.08)         | 294.7<br>(285.17-299.79) | 273.1<br>(202.90-296.22)   | 298.2<br>(289.39-314.97) |

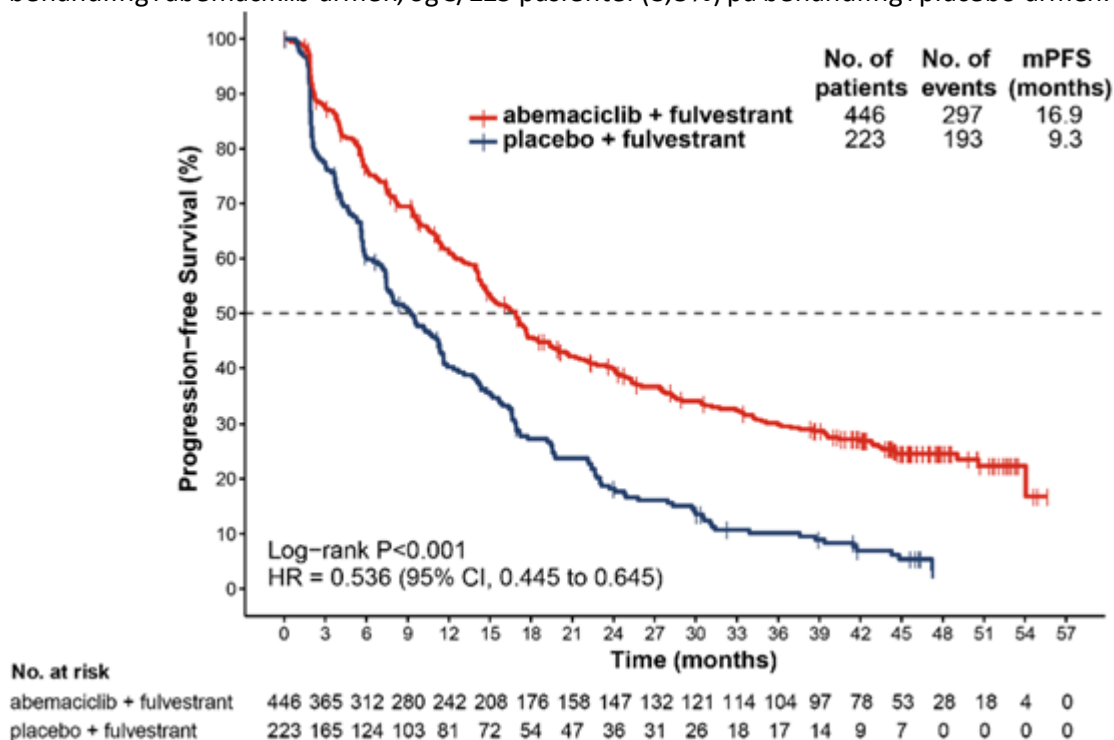
CI = confidence interval; N = number of patients in the respective population; NA = not applicable; Q1-Q3 = interquartile range.

For ITT populasjonen er det i tillegg kjent at om lag 60 % av pasientene hadde ECOG = 0, og om lag 40% hadde en ECOG = 1.

## Resultater

### PFS:

Ved siste datakutt 20. juni 2019 var median oppfølgingstid 47,7 mnd (3). For ITT populasjonen var median utprøvervurdert PFS 16,9 mnd. for abemaciklib-armen sammenlignet med 9,3 mnd. for placebo-armen. Økningen i PFS var statistisk signifikant. På dette tidspunktet stod fremdeles 77/446 pasienter (17,3%) på behandling i abemaciklib-armen, og 8/223 pasienter (3,8%) på behandling i placebo-armen.



Figur 2 Oppdaterte KM kurver for utprøvervurdert PFS for ITT populasjonen. Datakutt 20. juni 2019 (3).

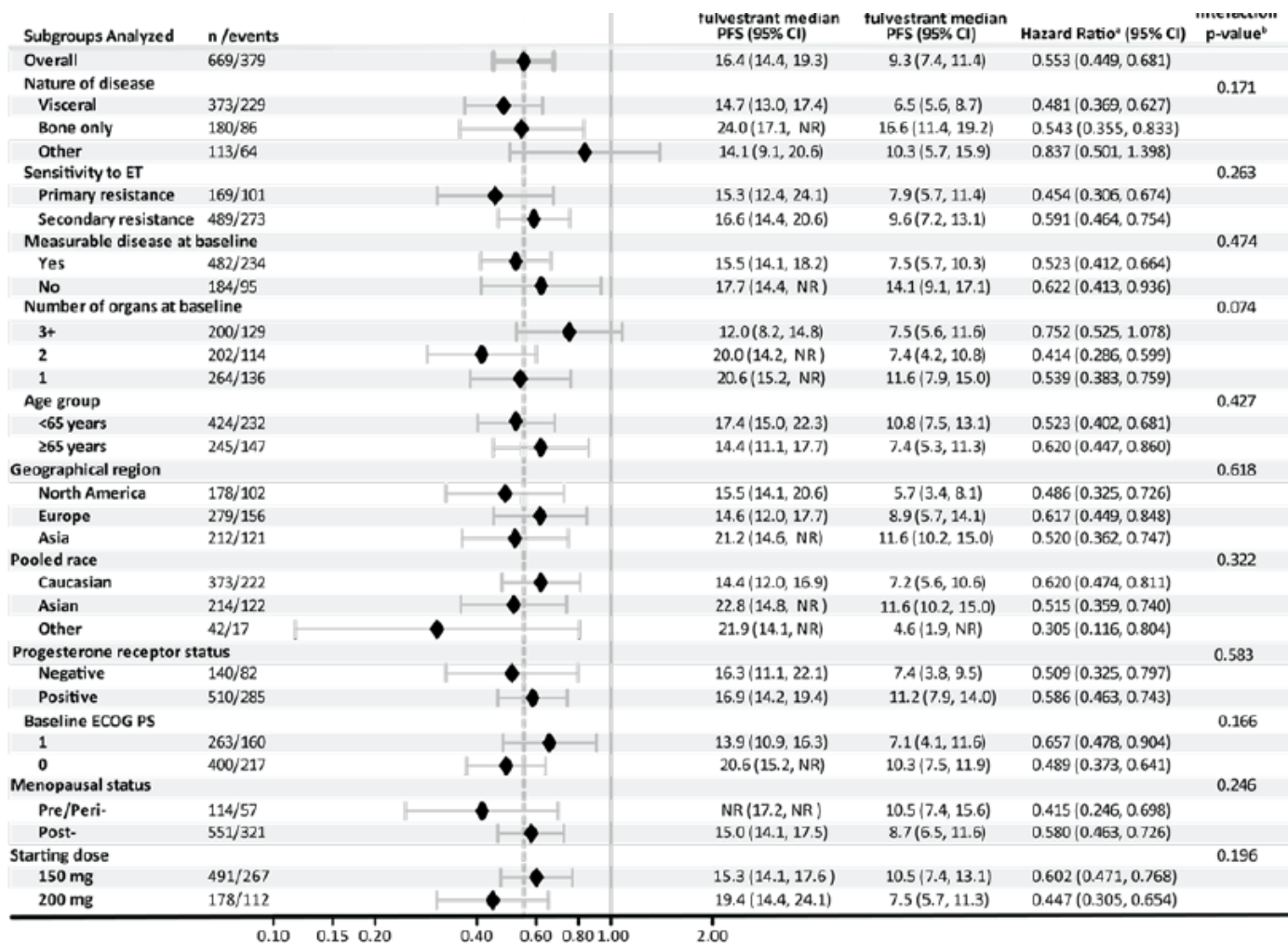
I tabellen under vises effektresultater ved et tidligere datakutt (14. februar 2017) for pasienter som startet på behandling med abemaciklib/placebo 200 mg og 150, samt for ITT populasjonen. For PFS er det utprøvervurderte resultater som vises.

Tabell 5 Efficacy Results by Pre-amendment and Post-amendment Populations. Datakutt 14. februar 2017 (Kilde Lilly).

|                               | Pre-amendment (a)<br>Population |                   | Post-amendment (a)<br>Population |                   | Intent-to-Treat<br>Population |         |
|-------------------------------|---------------------------------|-------------------|----------------------------------|-------------------|-------------------------------|---------|
|                               | Abemaciclib<br>200 mg           | Placebo<br>200 mg | Abemaciclib<br>150 mg            | Placebo<br>150 mg | Abemaciclib                   | Placebo |
| Overall efficacy (N)          | 121                             | 57                | 325                              | 166               | 446                           | 223     |
| Progression-free survival     |                                 |                   |                                  |                   |                               |         |
| Median (months)               | 19.4                            | 7.5               | 15.3                             | 10.5              | 16.4                          | 9.3     |
| Hazard ratio (95% CI)         | 0.450 (0.303, 0.668)            |                   | 0.588 (0.458, 0.754)             |                   | 0.553 (0.449, 0.681)          |         |
| ORR in measurable disease (%) | 41.9                            | 26.1              | 50.7                             | 19.5              | 48.1                          | 21.3    |
| CBR in measurable disease (%) | 66.7                            | 58.7              | 76.0                             | 49.2              | 73.3                          | 51.8    |
| Efficacy in first 6 months    |                                 |                   |                                  |                   |                               |         |
| PFS HR                        | 0.540 (0.312, 0.933)            |                   | 0.488 (0.346, 0.688)             |                   | 0.503 (0.376, 0.673)          |         |
| ORR in measurable disease (%) | 35.5                            | 19.6              | 42.2                             | 12.7              | 40.3                          | 14.6    |

CBR = clinical benefit rate; CI = confidence interval; HR = hazard ratio; max = maximum; min = minimum; N = number of patients in the respective population; ORR = overall response rate; PFS = progression-free survival

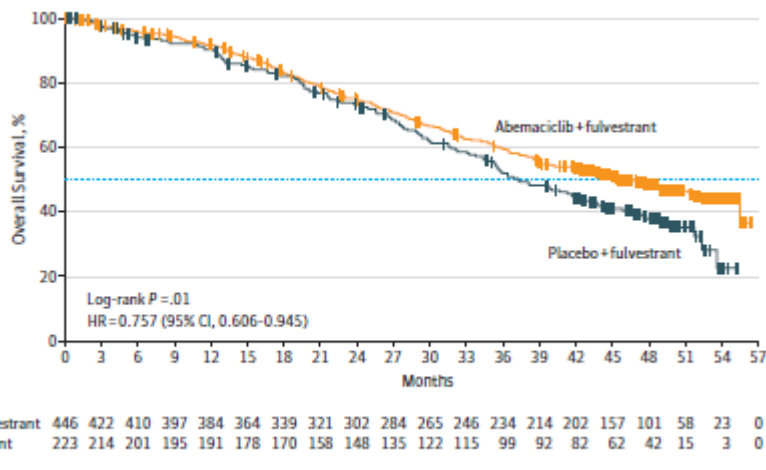
HR for utprøvervurdert PFS var 0,553 (KI:0,449 – 681,  $p < 0,001$ ) for ITT populasjonen. Til sammenligning var HR 0,450 (0,303 – 0,668) hos «200 mg × 2» subpopulasjonen og 0,588 (0,458 – 0,754) hos «150 mg × 2» subpopulasjonen. PFS gevinsten var numerisk bedre for ITT populasjonen sammenlignet med «150 mg × 2» subpopulasjonen, men denne forskjellen var ikke statistisk signifikant i en interaksjonstest ( $p = 0,196$ ) (kilde Lilly). Disse resultatene samsvarer med tall rapportert i en publikasjon av Sledge et al., 2018 (6).



Figur 3 Subgruppeanalyser av utprøvdert PFS i ITT populasjonen. Datakutt 14. februar 2017 (5).

### OS:

Ved siste datakutt for OS, 20. juni 2019, var median oppfølgingstid 47,7 mnd (3). På dette tidspunktet var 338 av 669 pasienter døde. Median OS i ITT populasjonen var 46,7 mnd. for abemaciclib sammenlignet med 37,3 mnd. for placebo. Forskjellen var statistisk signifikant med HR 0,757 (0,606 – 0,945,  $p=0,01$ ).



Figur 4 KM-kurver for OS for ITT populasjonen i MONARCH-2, datakutt 20. juni 2019 (3)

### Bivirkninger

Det var observert flere bivirkninger (uavhengig av alvorlighetsgrad) i abemaciclib-armen sammenlignet med placebo-armen i MONARCH-2.

De vanligste bivirkningene (uavhengig av alvorlighetsgrad) her var diaré (86%), neutropeni (46%), kvalme (45%), fatigue (40%), magesmerter (35%), anemi (29%), leukopeni (28%), oppkast (26%), hodepine (20%) og alopeci (16%) (13).

Tabell 6 Bivirkninger hos  $\geq 10\%$  av pasientene i MONARCH-2 (14)

| Preferred Term                     | Abemaciclib + Fulvestrant<br>N=441 |            |            |          |            | Placebo + Fulvestrant<br>N=223 |           |           |         |            |
|------------------------------------|------------------------------------|------------|------------|----------|------------|--------------------------------|-----------|-----------|---------|------------|
|                                    | CTCAE Grade                        |            |            |          |            |                                |           |           |         |            |
|                                    | Grade 1                            | Grade 2    | Grade 3    | Grade 4  | All        | Grade 1                        | Grade 2   | Grade 3   | Grade 4 | All        |
| Patients with $\geq 1$ TEAE, n (%) | 26 (5.9)                           | 133 (30.2) | 241 (54.6) | 26 (5.9) | 435 (98.6) | 64 (28.7)                      | 82 (36.8) | 46 (20.6) | 5 (2.2) | 199 (89.2) |
| Diarrhea                           | 182 (41.3)                         | 140 (31.7) | 59 (13.4)  | 0        | 381 (86.4) | 43 (19.3)                      | 11 (4.9)  | 1 (0.4)   | 0       | 55 (24.7)  |
| Neutropenia                        | 23 (5.2)                           | 63 (14.3)  | 104 (23.6) | 13 (2.9) | 203 (46.0) | 4 (1.8)                        | 1 (0.4)   | 3 (1.3)   | 1 (0.4) | 9 (4.0)    |
| Nausea                             | 129 (29.3)                         | 58 (13.2)  | 12 (2.7)   | NA       | 199 (45.1) | 38 (17.0)                      | 11 (4.9)  | 2 (0.9)   | NA      | 51 (22.9)  |
| Fatigue                            | 100 (22.7)                         | 64 (14.5)  | 12 (2.7)   | NA       | 176 (39.9) | 48 (21.5)                      | 11 (4.9)  | 1 (0.4)   | NA      | 60 (26.9)  |
| Abdominal pain                     | 103 (23.4)                         | 42 (9.5)   | 11 (2.5)   | NA       | 156 (35.4) | 24 (10.8)                      | 9 (4.0)   | 2 (0.9)   | NA      | 35 (15.7)  |
| Anemia                             | 29 (6.6)                           | 67 (15.2)  | 31 (7.0)   | 1 (0.2)  | 128 (29.0) | 4 (1.8)                        | 2 (0.9)   | 2 (0.9)   | 0       | 8 (3.6)    |
| Leukopenia                         | 24 (5.4)                           | 62 (14.1)  | 38 (8.6)   | 1 (0.2)  | 125 (28.3) | 2 (0.9)                        | 2 (0.9)   | 0         | 0       | 4 (1.8)    |
| Decreased appetite                 | 69 (15.6)                          | 43 (9.8)   | 5 (1.1)    | 0        | 117 (26.5) | 23 (10.3)                      | 2 (0.9)   | 1 (0.4)   | 0       | 27 (12.1)  |
| Vomiting                           | 79 (17.9)                          | 31 (7.0)   | 4 (0.9)    | 0        | 114 (25.9) | 15 (6.7)                       | 4 (1.8)   | 4 (1.8)   | 0       | 23 (10.3)  |
| Headache                           | 62 (14.1)                          | 24 (5.4)   | 3 (0.7)    | NA       | 89 (20.2)  | 23 (10.3)                      | 10 (4.5)  | 1 (0.4)   | NA      | 34 (15.2)  |
| Dysgeusia                          | 60 (13.6)                          | 19 (4.3)   | NA         | NA       | 79 (17.9)  | 5 (2.2)                        | 1 (0.4)   | NA        | NA      | 6 (2.7)    |
| Alopecia                           | 60 (13.6)                          | 9 (2.0)    | NA         | NA       | 69 (15.9)  | 4 (1.8)                        | 0         | NA        | NA      | 4 (1.8)    |
| Thrombocytopenia                   | 35 (7.9)                           | 19 (4.3)   | 9 (2.0)    | 6 (1.4)  | 69 (15.6)  | 4 (1.8)                        | 1 (0.4)   | 0         | 1 (0.4) | 6 (2.7)    |
| Stomatitis                         | 48 (10.9)                          | 17 (3.9)   | 2 (0.5)    | 0        | 67 (15.2)  | 18 (8.1)                       | 5 (2.2)   | 0         | 0       | 23 (10.3)  |
| Constipation                       | 47 (10.7)                          | 10 (2.3)   | 3 (0.7)    | 0        | 60 (13.6)  | 26 (11.7)                      | 3 (1.3)   | 1 (0.4)   | 0       | 30 (13.5)  |
| ALT increased                      | 23 (5.2)                           | 18 (4.1)   | 17 (3.9)   | 1 (0.2)  | 59 (13.4)  | 5 (2.2)                        | 3 (1.3)   | 4 (1.8)   | 0       | 12 (5.4)   |
| Cough                              | 44 (10.0)                          | 15 (3.4)   | 0          | NA       | 59 (13.4)  | 21 (9.4)                       | 4 (1.8)   | 0         | NA      | 25 (11.2)  |
| Pruritus                           | 49 (11.1)                          | 8 (1.8)    | 0          | NA       | 57 (12.9)  | 12 (5.4)                       | 1 (0.4)   | 0         | NA      | 13 (5.8)   |
| Dizziness                          | 45 (10.2)                          | 7 (1.6)    | 3 (0.7)    | NA       | 55 (12.5)  | 11 (4.9)                       | 2 (0.9)   | 0         | NA      | 13 (5.8)   |
| AST increased                      | 25 (5.7)                           | 19 (4.3)   | 10 (2.3)   | 0        | 54 (12.2)  | 7 (3.1)                        | 2 (0.9)   | 6 (2.7)   | 0       | 15 (6.7)   |
| Blood creatinine increased         | 27 (6.1)                           | 21 (4.8)   | 4 (0.9)    | 0        | 52 (11.8)  | 1 (0.4)                        | 0         | 0         | 0       | 1 (0.4)    |

| Preferred Term                    | Abemaciclib + Fulvestrant<br>N=441 |           |          |         |           | Placebo + Fulvestrant<br>N=223 |          |         |         |           |
|-----------------------------------|------------------------------------|-----------|----------|---------|-----------|--------------------------------|----------|---------|---------|-----------|
|                                   | CTCAE Grade                        |           |          |         |           |                                |          |         |         |           |
|                                   | Grade 1                            | Grade 2   | Grade 3  | Grade 4 | All       | Grade 1                        | Grade 2  | Grade 3 | Grade 4 | All       |
| Arthralgia                        | 34 (7.7)                           | 16 (3.6)  | 1 (0.2)  | NA      | 51 (11.6) | 24 (10.8)                      | 7 (3.1)  | 1 (0.4) | NA      | 32 (14.3) |
| Oedema peripheral                 | 41 (9.3)                           | 10 (2.3)  | 0        | NA      | 51 (11.6) | 12 (5.4)                       | 3 (1.3)  | 0       | NA      | 15 (6.7)  |
| Rash                              | 35 (7.9)                           | 9 (2.0)   | 5 (1.1)  | 0       | 49 (11.1) | 8 (3.6)                        | 2 (0.9)  | 0       | 0       | 10 (4.5)  |
| Upper respiratory tract infection | NA                                 | 49 (11.1) | 0        | 0       | 49 (11.1) | 1 (0.4)                        | 14 (6.3) | 2 (0.9) | 0       | 17 (7.6)  |
| Dyspnea                           | 22 (5.0)                           | 14 (3.2)  | 11 (2.5) | 1 (0.2) | 48 (10.9) | 15 (6.7)                       | 7 (3.1)  | 3 (1.3) | 0       | 25 (11.2) |
| Pyrexia                           | 38 (8.6)                           | 7 (1.6)   | 2 (0.5)  | 1 (0.2) | 48 (10.9) | 10 (4.5)                       | 2 (0.9)  | 1 (0.4) | 0       | 13 (5.8)  |
| Muscular weakness                 | 23 (5.2)                           | 20 (4.5)  | 4 (0.9)  | NA      | 47 (10.7) | 10 (4.5)                       | 3 (1.3)  | 0       | NA      | 13 (5.8)  |
| Hot flush                         | 39 (8.8)                           | 7 (1.6)   | 0        | NA      | 46 (10.4) | 15 (6.7)                       | 7 (3.1)  | 0       | NA      | 22 (9.9)  |
| Weight decreased                  | 22 (5.0)                           | 23 (5.2)  | 1 (0.2)  | NA      | 46 (10.4) | 3 (1.3)                        | 1 (0.4)  | 1 (0.4) | NA      | 5 (2.2)   |
| Back pain                         | 24 (5.4)                           | 15 (3.4)  | 3 (0.7)  | NA      | 42 (9.5)  | 14 (6.3)                       | 12 (5.4) | 2 (0.9) | NA      | 28 (12.6) |

Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; NA = not applicable per CTCAE; N = number of patients in the safety population; n = number of patients in the specified category; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Source: home/lillyce/prd/ly2835219/i3y\_mc\_jpbl/csr1/programs\_nonsdd/tfl\_output/ae\_pt\_345\_ly.rtf

42,9 % av pasientene i MONARCH-2 ITT populasjonen hadde en dosereduksjon grunnet bivirkninger, og 21,1 % av pasientene trengte  $\geq 3$  dose reduksjoner. De vanligste bivirkningene som førte til dosereduksjon var diaré (18,8 %) og nøytropeni (16,3 %). Median antall dager før dosereduksjon grunnet diaré var 16,5 dager og 38 dager for populasjoenene som startet på hhv. 200 mg og 150 mg abemaciclib.

Tabell 7 Key Safety Results by Pre-amendment and Post-amendment Populations (Kilde Lilly)

|   | Pre-amendment<br>(a)<br>Population | Post-amendment<br>(a) Population | Intent-to-Treat Population |            |
|---|------------------------------------|----------------------------------|----------------------------|------------|
|   | Abemaciclib<br>200 mg              | Abemaciclib<br>150 mg            | Abemaciclib                | Placebo    |
| <b>Other parameters (N)</b>               | <b>121</b>                         | <b>320</b>                       | <b>441</b>                 | <b>223</b> |
| Discontinued any study drug due to AE (%) | 24.0                               | 12.8                             | 15.9                       | 3.1        |
| Discontinued due to diarrhoea             | 6.6                                | 1.6                              | 2.9                        | 0          |
| Discontinued due to neutropenia           | 3.3                                | 0.9                              | 1.6                        | 0          |
| Dose reductions due to AEs (%)            | 56.2                               | 37.8                             | 42.9                       | 1.3        |
| Dose reduced due to diarrhoea (%)         | 31.4                               | 14.1                             | 18.8                       | 0.4        |
| Dose reduced due to neutropenia (%)       | 13.2                               | 8.8                              | 10.0                       | 0          |
| <b>Incidence of diarrhoea, (N)</b>        | <b>121</b>                         | <b>320</b>                       | <b>441</b>                 | <b>223</b> |
| Grade 2 (%)                               | 43.8                               | 27.2                             | 31.7                       | 4.9        |
| Grade 3 (%)                               | 19.0                               | 11.3                             | 13.4                       | 0.4        |
| <b>Incidence of neutropenia, (N)</b>      | <b>121</b>                         | <b>320</b>                       | <b>441</b>                 | <b>223</b> |
| Grade 3 (%)                               | 28.9                               | 21.6                             | 23.6                       | 1.3        |
| Grade 4 (%)                               | 5.0                                | 2.2                              | 2.9                        | 0.4        |

Abbreviations: AE = adverse event; N = number of patients in the population.

#### Avsluttende merknader

Legemiddelverket kan ikke konkludere med effektivitet mellom abemaciclib og ribosiclib eller palbociclib i kombinasjon med fulvestrant basert på innsendt dokumentasjon. Legemiddelverket har gjentatte ganger etterspurt analyser basert på post-amendment populasjonen fra M-2 studien, ettersom det vurderes at denne i størst grad representerer norsk klinisk praksis med tanke på pasientkarakteristika (28% asiatiske pasienter vs. 48% i pre-amendment populasjon) og ettersom denne populasjonen mottok markedsført



startdose av abemaciclib (150 mg x 2). Lilly har ikke imøtekommet disse forespørselene. Det er dermed i innsendt dokumentasjon avvik i den inkluderte populasjonen og fra norsk klinisk praksis som er problematisk. Firma har dermed ikke vist effektivitet med ribosiclib og palbociclib i den populasjonen som er aktuell i norsk klinisk praksis.

De nasjonale behandlingsretningslinjer for brystkreft som nylig er blitt oppdatert (mai 2020) omtaler de tre CDK4/6 hemmer på følgende måte «*Ut ifra responsrater og overlevelse er der ingen sikre forskjeller mellom abemaciclib, ribociclib og palbociclib. Der er likevel klare forskjeller mellom abemaciclib på ene siden og ribociclib/palbociclib på andre siden når det gjelder bivirkninger. Mens ribociclib/palbociclib gir en høyere forekomst av nøytropeni/beinmargsdepresjon, gir abemaciclib en høyere forekomst av diaré. Mens pasientene generelt merker svært lite til beinmargsdepresjonen, kan det være mer utfordrende å gjennomføre behandling med abemaciclib pga. diaréproblematikken... På generelt grunnlag vurderes tolerabiliteten av ribociclib/palbociclib å være bedre enn abemaciclib, derfor anbefales vanligvis palbociclib/ribociclib fremfor abemaciclib. Dersom pasienten har problemer knyttet til beinmargsdepresjon, slik som repeterende nøytropene infeksjoner, transfusjonsbehov eller lignende kan abemaciclib være å foretrekke.*»

Abemaciclib i kombinasjon med aromatasehemmer er besluttet inført og tatt i bruk i denne kombinasjonen fra 01.11.2019. I gjeldende LIS anbud er ikke abemaciclib satt i direkte konkurranse med ribosiclib og palbociclib, men inkludert som ikke rangert alternativ. Abemaciclib har i dag om lag 1-2% av det samlede markedet.

Legemiddelverket har på denne samlede bakgrunn valgt å ferdigstille denne metodevurderingen i forenklet form basert på foreliggende informasjon.

En oppsummering av behandlingstkostnader og budsjettkonsekvenser ved bruk av abemaciclib til behandling av aktuell pasientpopulasjon vil fremkomme i et separat notat fra LIS.

Statens legemiddelverk, 09-07-2020

Camilla Hjelm  
Fungerende enhetsleder

Reidun Os Husteli  
Saksutreder

## REFERANSER

---

1. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft. 2020.
2. Legemiddelverk S. Palbociklib i kombinasjon med fulvestrant til behandling av HR-positiv, HER2-negativ metastatisk brystkreft som har progrediert etter endokrin behandling. ID2018\_090 2019.
3. Sledge G. W. et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2. JAMA Oncol. 2019.
4. Statens Legemiddelverk. Ribosiklib i kombinasjon med aromatasehemmer eller fulvestrant til første- og andrelinjebehandling av HR-positiv, HER2-negativ lokalavansert, metastatisk brystkreft. ID2019\_005 og ID2019\_0072019.
5. EMA. Public Assessment Report for Verzenios. Procedure No EMEA/H/C/004302/00002018.
6. Sledge G. W Jr. et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. J Clin Oncol. 2017;35:2875-84.
7. Oncolex. Brystkreft 2017 [30.11.2017]. Available from: <http://oncolex.no/Bryst>.
8. Krefregisteret. Årsrapport for brystkreft 2016. 2017.
9. Rapport over antall pasienter i ulike aldersgrupper som mottok L01XE33 og L01XE42 i 2018 [Internet]. 2018.
10. Statens Legemiddelverk. Abemaciclib i kombinasjon med aromatasehemmer til behandling av hormonreseptor positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft. ID2018\_0272019.
11. EMA. Preparatomtale for Verzenios. 2018.
12. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft. 2019.
13. Johnston S et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study og abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. npjbcancer. 2019;5(5).
14. 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.

## VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

---

Lilly vil takke for anledningen til å kommentere på rapporten for abemaciclib i kombinasjon med fulvestrant for pasienter med HER2-, HR+, lokalavansert eller metastatisk brystkreft med progresjon under eller innen 12 måneder etter adjuvant behandling eller på første endokrine behandling for metastatisk sykdom.

MONARCH-2 viste at abemaciclib i kombinasjon med fulvestrant økte totaloverlevelse med median 9.4 måneder sammenliknet med fulvestrant alene, noe som er statistisk signifikant og av flere vurdert som klinisk relevant for denne populasjonen.

Doseringsregimet for abemaciclib er kontinuerlig med *ad hoc* behandlingspause ved toksisitet (i henhold til gjeldende SmPC) sammenliknet med obligatorisk behandlingsstopp for toksisitet hver syklus i tillegg til *ad hoc* behandlingspause (i henhold til gjeldende SmPC) ved toksisitet for andre CDK4/6-hemmere.

MONARCH2 viser at kontinuerlig dosering med abemaciclib sammen med fulvestrant bibeholdt livskvalitet sammenliknet med fulvestrant alene målt i EQ-5D eller 'global health status' i EORTC QLQ-C30, selv om pasientene rapporterte diare. Vi mener dette er relevant informasjon som kunne fått plass i rapporten for å belyse tolerabilitet som supplement til andre kilder.

Med bakgrunn i disse resultatene mener vi det er viktig at norske pasienter, uavhengig av hematologisk status, har tilgang til abemaciclib, slik at behandlingsvalg kan gjøres ut fra økonomi, retningslinjer, pasientens preferanse og behandelende leges innsikt.

Vi benytter derfor anledningen til å kommentere Legemiddelverkets beskrivelse av MONARCH-2 med fokus på dosering og populasjon. Legemiddelverket skriver at populasjonen etter protokollendring vurderes mer relevant for norsk praksis på grunn av startdose og andel asiatiske pasienter.

Analysene av MONARCH2 viser at faktisk dosering var sammenfallende før protokollendring, etter protokollendring og i intention-to-treat (ITT). Det var ingen statistisk interaksjon for effektforskjell selv før korrigering for antall utførte analyser (tabell 4).

Når det gjelder andel asiatiske pasienter inkludert i studien kan ikke Lilly se at ITT-populasjonen er mindre relevant for norske forhold fordi 33.4% er av asiatisk opprinnelse sammenliknet med 28.0% etter protokollendring. Heller ikke i denne gruppen fremkommer en statistisk interaksjon for effekt (figur 3) mellom regionene.

Subgruppe analyser bør baseres på kombinasjon av prespesifisert populasjon, biologisk plausibel forklaring samt statistisk evidens for forskjeller. Ettersom rapporterte data ikke tilfredsstiller dette, har Lilly derfor brukt resultatene fra ITT-populasjonen i alle land, inkludert de med sammenlignbar demografi og prosess, for å komme frem til positiv refusjonsbeslutning (ikke utfyllende liste) i:

- Danmark, hvor Medicinrådet og AMGROS har likestilt alle CDK4/6-hemmerene i kommende anbud og Verzenios er utpekt anbefalt behandling
- Finland
- Sverige
- England og Wales
- Scotland

Vi mener derfor at usikkerheten som omtales av Legemiddelverket er dokumentert kvantitativt og kvalitativt i innsendt klinisk data, indirekte sammenlikninger og helseøkonomiske modeller, hvor store deler velges bort for denne rapporten.