

Mini-MTV skema til Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin (KRIS)

Mini-MTV skemaet er til brug for KRIS' vurdering af, hvorvidt et lægemiddel skal tages i brug som standardbehandling. Med standardbehandling menes, at lægemidlet indføres som et alment anvendt behandlingstilbud til en patientgruppe, og at lægemidlet er umiddelbart tilgængeligt på de behandlende sygehusafdelinger.

Der kan ansøges til KRIS, når lægemidlet er godkendt af det europæiske lægemiddelagentur (EMA). Derudover skal lægemidlet være optaget i Sundhedsstyrelsens lægemiddeltakst inden den dag, hvor det bliver behandlet på KRIS' møde. Der skal som udgangspunkt foreligge videnskabelige peer review studier.

Mini-MTV'en skal medvirke til at sikre et alsidigt og systematisk beslutningsgrundlag. Det anbefales, at besvarelsen af de enkelte spørgsmål i mini-MTV'en følger principperne for medicinsk teknologivurdering, jf. Sundhedsstyrelsens publikation 'Introduktion til mini-MTV – et ledelses- og beslutningsstøtteværktøj til sygehusvæsnet' på http://www.sst.dk/publ/Publ2005/CEMTV/Mini_MTV/Mini_MTV.pdf.

Skemaet er opdelt i en kort indledning og spørgsmål vedrørende teknologi, patientforhold, organisatoriske konsekvenser og økonomiske konsekvenser. Under hvert spørgsmål findes en kort vejledning til besvarelse af spørgsmålet. Appendiks 1 er en vejledning i litteratursøgning- og vurdering. Appendiks 2 indeholder en oversigt med beskrivelse af evidensniveauer baseret på "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations". Appendiks 3 indeholder en evidenstabel, som skal udfyldes for at give en skematisk oversigt over inkluderede studier i mini-MTV'en.

Et beslutningsgrundlag i form af mini-MTV er mindre omfattende end traditionelle MTV-beskrivelser af nye teknologier. Derfor har de, der besvarer spørgsmålene, en særlig forpligtigelse til at synliggøre usikkerheden og eventuelle svagheder i beskrivelsen af lægemidlets konsekvenser.

Det gælder for samtlige spørgsmål i mini-MTV'en, at besvarelsen bør skrives i et letforståeligt sprog, og at det ikke er tilstrækkeligt at svare ja eller nej.

23.12.16

Lægemidlets navn: palbociclib (Ibrance®)

Kontaktperson:

Navn: Ann Sjøgaard Knop

Institution: Dansk Brystkræft Gruppe (DBCG) – medicinsk udvalg (MU)

Stilling: Overlæge, PhD, sekretær i MU_DBCG

Adresse: Blegdamsvej 9, 2100 Kbh Ø

Telefonnummer: 3545 9686

E-mailadresse: ann.soegaard.knop@regionh.dk

Spørgsmål 1-2: Indledning

1: Hvem er mini-MTV'en udarbejdet af og hvornår? Og hvilke relevante parter repræsenterer vedkommende?
Ann Knop, overlæge Ph.D. og Michael Andersson, overlæge dr.med., Onkologisk Klinik 5073, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø på vegne af Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG) Medicinsk Udvalg.
2: Hvem har været medinddraget i udarbejdelsen af mini-MTV'en?
Medlemmer af DBCG' medicinske udvalg, der er udpeget af de kliniske afdelinger, der varetager onkologisk brystkræftbehandling og derfor repræsenterer hele Danmark samt medicinalfirmaet Pfizer vedrørende oplysning om pris.

Spørgsmål 3-12: Teknologi

3: På hvilken indikation anvendes behandling med lægemidlet?
Produktresumé samt vurdering fra det europæiske lægemiddelagentur (EMA) vedlægges. I henhold til indikationsområdet fra EMA ønskes palbociclib gjort tilgængeligt som behandling af kvinder med hormonreceptorpositiv, HER2-negativ lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft (ER+ HER2-ABC): <ul style="list-style-type: none">- i kombination med en aromatasehæmmer hos kvinder, som ikke forudgående har modtaget behandling for ABC, og- i kombination med fulvestrant hos kvinder, som forudgående har fået anden endokrin terapi og progredieret under og op til et år efter afsluttet adjuverende behandling eller under behandling for ABC
4: Hvor stort et antal patienter på landsplan forventes at kunne modtage behandlingen?
Angiv det forventede antal patienter på landsplan, både som antal nye patienter (og/eller procedurer) pr. år og det samlede patientantal (og/eller procedurer) pr. år. Angiv i den sammenhæng en udførlig behandlings algoritme for udregningen af antallet. Under antagelse af, at der årligt diagnosticeres ca. 4600 ny tilfælde af brystkræft i Danmark, og <ul style="list-style-type: none">- Ca. 20% har eller får ABC- Ca. 70% er ER+ HER2-- Ca. 75% er egnede til behandling (dvs 25% er uegnede til behandling)- Ca. 50% modtager endokrin behandling (i modsætning til kemoterapi) vil der årligt være ca. 240 patienter egnede til behandling med palbociclib kombineret med aromatasehæmmer eller fulvestrant. Det må antages, at de behandlende læger ikke vil anbefale behandlingen til alle egnede, men snarere til selekterede patienter med dårlig prognose, hvorfor et sandsynligt estimat er ca. 150 patienter årligt.
5: På hvilken måde er behandling med lægemidlet ny i forhold til gængs praksis? (se også spørgsmål 8)
Palbociclib (IBRANCE) er en ny selektiv reversibel hæmmer af CDK 4/6 til oral administration. CDK 4/6 og cyclin D har en afgørende rolle i regulering af G1/S overgangen i cellecyklussen. Gennem hæmning af CDK4/6 reducerer palbociclib celleproliferation ved at blokere cellens progression fra G1-fasen til S-fasen i cellecyklussen. Afprøvning af palbociclib i et panel af brystkræftceller har viste en høj aktivitet på luminal brystkræft, dvs. især ER-positiv brystkræft (Finn RS, et al. 2009; Palbociclib produktresumé). I 3 randomiserede studier er det vist, at tillæg af palbociclib til endokrin behandling medførte statistisk og klinisk signifikant forbedring af median progressionsfri overlevelse (PFS) <ul style="list-style-type: none">- 10 mdr.: I et fase 3 studie hos kvinder med ER+ HER2- ABC, som ikke havde modtaget behandling for ABC, i kombination med letrozol: median PFS 24,8 vs 14,5 måneder, hazardratio (HR) 0,576

p<0,000001 (PALOMA 2).

- 10 mdr.: Et randomiseret fase 2 forsøg i samme patient population viste sammenlignelige resultater (20,2 vs 10,2 måneder, HR 0,488 p=0,0004 (PALOMA 1), og
- 4.5 mdr.: I et fase 3 forsøg hos kvinder med ER+ HER2- ABC der progredieret under adjuverende endokrin behandling eller under endokrin behandling for ABC i kombination med fulvestrant median 9,2 vs 3,8 måneder, HR 0,42 p<0,001 (PALOMA 3)

(se i øvrigt spørgsmål 10).

6: Beskriv processen for litteratursøgning og -vurdering.

Litteratursøgningen har taget udgangspunkt i Appendiks 1 og inkluderer således søgninger i Cochraine library, PubMed og ClinicalTrial.gov. De anvendte søgeord var "palbociclib", "palbociclib and breast cancer", "palbociclib and hormone receptor positive metastatic breast cancer" og eventuelt "palbociclib and hormone receptor positive and Her2 negative metastatic breast cancer".

- ❖ Database of Systematic Reviews, CDSR (via Cochrane Library). Søgning i cochraine library d. 24. november 2016 med søgeordene:
 - "palbociclib": 25 resultater
 - "palbociclib and breast cancer": 22 resultater
 - "palbociclib and metastatic breast cancer": 11 resultater
 - "palbociclib and hormone receptor positive metastatic breast cancer": 7 resultater
- ❖ Søgning på Medline (PubMed) d. 24. november 2016 med søgeordene:
 - "palbociclib": 242 resultater
 - "palbociclib and breast cancer": 129 resultater
 - "palbociclib and metastatic breast cancer": 51 resultater
 - "palbociclib and hormone receptor positive metastatic breast cancer: 54 resultater
 - "palbociclib and hormone receptor and Her2 negative metastatic breast cancer": 13 resultater
- ❖ Søgning på Clinicaltrials.gov d. 24. november 2016 med søgeordene:
 - "palbociclib": 111 resultater
 - "palbociclib and breast cancer": 62 resultater
 - "palbociclib and metastatic breast cancer": 33 resultater
 - "palbociclib and hormone receptor positive metastatic breast cancer": 26 resultater

7: Angiv den samlede vurderede styrke af evidensen.

Den samlede styrke af evidens vurderes til at være 1b (se appendiks 2 for definition).

8: Beskriv i hvilket omfang studierne behandlingsregimer er lig med eller sammenlignelige med dansk behandlingsregime (se også spørgsmål 5)

I DBCG's retningslinier anbefales ved ER+ HER2- ABC:

"...postmenopausale patienter med metastaserende cancer mammae, som har ER positiv og HER2 negativ tumor, bør primært tilbydes endokrin behandling i form af en aromatasehæmmer eller fulvestrant. Patienter, der forsat er præmenopausale, bør tilbydes tamoxifen eller ovariel suppression f.eks. med en LHRH agonist kombineret med en aromatasehæmmer. Patienter, der har effekt af endokrin behandling bør tilbydes yderligere endokrin behandling, før der eventuelt skiftes til kemoterapi..." (www.dbcg.dk) kap. 18, side 1.

Disse retningslinjer er i tråd med Internationale rekommandationer fra både ESMO og ASCO. Studierne behandlingsregimer er således i overensstemmelse med de danske retningslinier, hvor den anvendte behandling i standard armen svarer til de danske anbefalinger. Således må tilsvarende gevinster forventes i en dansk population.

9: Hvilke inklusions- og eksklusionskriterier opstiller de inkluderede studier?

PALOMA 2 (Finn RS, et al. 2016)

Inklusionskriterier:

- Postmenopausale kvinder med ER-positiv, HER2-negativ lokalt fremskreden brystkræft, hvor kurativ resektion eller strålebehandling ikke var muligt, eller metastatisk brystkræft, som ikke forudgående havde fået systemisk behandling for deres fremskredne sygdom
- ECOG performance status 0-2
- Målbarsygdom (i henhold til RECIST version 1.1) eller bone-only disease

Eksklusionskriterier:

- Forudgående neoadjuverende eller adjuverende behandling med en non-steroidal aromatase hæmmer (f.eks. anastrozol eller letrozol) med sygdom tilbagefald enten under eller inden for 12 måneder efter afslutning af behandling.
- Forudgående behandling med en CDK hæmmer
- Patienter med fremskreden symptomatisk visceral spredning med risiko for livstruende komplikationer på kort sigt (herunder patienter med massive ukontrollerede effusioner (pleural, perikardial, peritoneal), pulmonal lymfangitis og mere end 50% leverinvolvering)

PALOMA 1 (Finn RS, et al. 2015)

Inklusionskriterier:

- Postmenopausale kvinder med ER-positiv, HER2-negativ fremskreden brystkræft
- Postmenopausale kvinder med dokumenteret diagnose af adenokarcinom i brystet med tegn på lokoregionalt recidiverende eller metastatisk sygdom, ikke tilgængelig for radikal resektion eller strålebehandling med kurativt sigte og for hvem kemoterapi ikke er klinisk indiceret
- Ingen forudgående behandling af deres fremskredne brystkræft var tilladt
- ECOG performance status 0-1
- Målbarsygdom (i henhold til RECIST version 1.1) eller bone-only disease

Eksklusionskriterier:

- Forudgående neoadjuverende eller adjuverende behandling med letrozol inden for 12 måneder før studiestart
- Forudgående behandling af fremskredne sygdom

- Hjernemetastaser
- Forudgående behandling med en CDK hæmmer

PALOMA-3 (Turner NC, et al. 2015)

Inklusionskriterier:

- Kvinder med HR-positiv, HER2-negativ lokalt fremskreden brystkræft, hvor kurativ resektion eller strålebehandling ikke var muligt, eller metastatisk brystkræft ECOG 0-1
- Målbar sygdom ((i henhold til RECIST version 1.1) eller bone-only disease
- Kvinder med HR-positiv, HER2-negativ fremskreden brystkræft, uafhængigt af menopausal status, hvor sygdommen havde progredieret efter forudgående endokrin terapi i det (neo)-adjuverende eller metastatiske forløb
- En tidligere linje af kemoterapi for fremskreden sygdom var tilladt

Eksklusionskriterier:

- Forudgående behandling med CDK hæmmer, fulvestrant eller everolimus
- Patienter med fremskreden/ metastaserende symptomatisk visceral spredning, der var i risiko for livstruende komplikationer eller patienter med ukontrolleret CNS metastaser

10: Hvad er effekten, herunder effektstørrelsen, af behandling med lægemidlet?

Produktresumé for palbociclib er baseret på PALOMA 2- og PALOMA 3-studierne. I nedenstående gives også data fra det randomiserede fase 2 studie PALOMA 1.

PALOMA-2 (Finn RS, et al. 2016)

PALOMA-2 er et fase 3 studie, der evaluerede palbociclib i kombination med letrozol som primær behandling hos kvinder med enten ER-positiv, HER2-negativ lokalt fremskreden brystkræft, hvor kurativ operation eller strålebehandling ikke var muligt, eller metastatisk brystkræft, som ikke forudgående havde fået systemisk behandling for deres fremskredne sygdom.

I alt 666 postmenopausale kvinder blev randomiseret i forholdet 2:1 til palbociclib plus letrozol eller placebo plus letrozol og blev stratificeret iht. sygdomslokalisering (*visceral versus ikke-visceral*), sygdomsfrit interval fra slutningen af (neo)-adjuverende behandling til sygdomsrecidiv (*de novo metastatisk versus ≤ 12 måneder versus > 12 måneder*), og iht. typen af forudgående (neo) adjuverende kræftbehandling (forudgående hormonbehandling *versus* ingen forudgående hormonbehandling). Patienterne fortsatte behandling til objektiv sygdomsprogression, symptomatisk forværring, uacceptabel toksicitet, død eller tilbagetrækning af samtykke, uanset hvad der indtraf først. Cross-over mellem de to behandlingsarme var ikke tilladt.

Studiets primære endepunkt var investigator vurderet progressionsfri overlevelse (PFS) i henhold til Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1. Sekundære effektendepunkter omfattede objektiv respons (OR), clinical benefit response (CBR), sikkerhed og ændring i livskvalitet (QoL).

Studiet nåede sit primære endepunkt og påviste, at palbociclib, i kombination med letrozol, signifikant forlængede den progressionsfri overlevelse (PFS) sammenlignet med letrozol alene hos postmenopausale kvinder med ER+, HER2-normal fremskreden eller metastatisk brystkræft. Den observerede *hazard ratio* (HR) var 0,576 (95 % CI: 0,46-0,72) til fordel for palbociclib plus letrozol med en p-værdi på < 0,000001 (1-sidet stratificeret log-rank test). Den mediane PFS for patienter i palbociclib/letrozol beh. var 24,8 måneder (95 % CI: 22,1-ikke estimerbart) og 14,5 måneder (95 % CI: 12,9-17,1) for patienter i placebo/letrozol beh.

Effektdata fra PALOMA-2 studiet er sammenfattet i det nedenstående skema (kopieret fra palbociclib produktresumé)

	26. februar 2016 som skæringsdato	
	IBRANCE plus letrozol (N = 444)	Placebo plus letrozol (N = 222)
Progressionsfri overlevelse		
Investigators vurdering, antal hændelser (%)	194 (43,7)	137 (61,7)
Median (måneder) (95% CI)	24,8 (22,1 - NE)	14,5 (12,9 - 17,1)
<i>Hazard ratio</i> (95 % CI) 1-sidet p-værdi	0,576 (0,46 - 0,72), p<0,000001	
Uafhængig radiografisk gennemgang, antal hændelser (%)	152 (34,2)	96 (43,2)
Median PFS (måneder) (95 % CI)	30,5 (27,4 - NE)	19,3 (16,4 - 30,6)
<i>Hazard ratio</i> (95 % CI) 1-sidet p-værdi	0,653 (0,505 - 0,84), p=0,000532	
Sekundære effektendepunkter *(investigators vurdering)		
OR % (95 % CI)	42,1 (37,5 - 46,9)	34,7 (28,4 - 41,3)
OR (målbar sygdom) % (95 % CI)	55,3 (49,9 - 60,7)	44,4 (36,9 - 52,2)
DOR (målbar sygdom) måneder (95 % CI)	22,5 (19,8 - 28,0)	16,8 (15,4 - 28,5)
CBR % (95 % CI)	84,9 (81,2 - 88,1)	70,3 (63,8 - 76,2)

Effekten af kombinationsbehandlingen i forhold til behandling med letrozol alene, var konsistent på tværs af alle demografiske subgrupper, primær tumors karakteristika og patientens prognostiske faktorer ved baseline.

PALOMA 1 (Finn RS, et al. 2015)

PALOMA-1 (n = 165) var et fase 2 studie, designet til at vurdere progressionsfri overlevelse (PFS) hos postmenopausale kvinder med ER-positiv, HER2-negativ lokalt fremskreden brystkræft, hvor kurativ operation eller strålebehandling ikke var muligt, eller metastatisk brystkræft, som ikke forudgående havde fået systemisk behandling for deres fremskredne sygdom. Studiets primære endepunkt var investigator vurderet progressionsfri overlevelse (PFS) i henhold til Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1. Sekundære effektmål for PALOMA-1 omfattede varighed af respons, clinical benefit rate (CBR), objektiv responsrate, gennemsnitlig overlevelse, sikkerhed og korrelerende biomarkøranalyser. PALOMA-1 nåede sit primære endepunkt og påviste, at palbociclib, i kombination med letrozol, signifikant forlængede den progressionsfri overlevelse (PFS) sammenlignet med letrozol alene hos postmenopausale kvinder med ER-positiv, HER2-negativ lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft. Hos kvinder behandlet med kombinationen palbociclib og letrozol, var den mediane PFS 20,2 måneder (95 % CI: 13,8-27,5) og 10,2 måneder (5,7-12,6) for patienter i placebo plus letrozol-armen. Den observerede *hazard ratio* (HR) var 0,488 (95 % CI: 0,319-0,748); p-værdi = 0,0004 (1-sidet stratificeret log-rank test).

Effekten af kombinationsbehandlingen, set i forhold til behandling med letrozol alene, var konsistent på tværs af alle demografiske subgrupper, primær tumors karakteristika og patientens prognostiske faktorer ved baseline, bortset fra subgruppen med sygdomstilbagefald 12 måneder eller mindre fra afslutning af den endokrine behandling. Resultaterne af de præspecificerede sensitivitetsanalyser var i overensstemmelse med resultater fra hovedanalysen.

En større andel af patienterne i behandling med palbociclib plus letrozol end letrozol alene, havde et objektivt respons, både i intention-to-treat populationen, (ORR (95%CI) 43% (32-54) vs 33% (23-45) og i gruppen af patienter med målbar sygdom, 55% (43-68) vs 39% (28-52). Ligeledes opnåede en større andel af patienterne i intention-to-treat populationen klinisk nytte af behandlingen (CBR), hvis de var i kombinationsbehandlingen palbociclib+letrozol vs letrozol, 81% (71-89) vs 58% (47-69).

PALOMA 3 (Turner NC, et al. 2015)

PALOMA 3 er internationalt, randomiseret, dobbeltblindet multicenterstudie hos kvinder med HR-positiv,

HER2-normal lokalt fremskreden brystkræft, hvor operation eller strålebehandling ikke var muligt, eller metastatisk brystkræft, uanset deres menopausale status, hvor sygdommen havde progredieret efter forudgående endokrin terapi i det (neo)-adjuverende eller metastatiske scenarier hvor virkningen af palbociclib i kombination med fulvestrant vs fulvestrant plus placebo blev evalueret.

Studiet inkluderede 521 præ-, peri og postmenopausale kvinder, hvor sygdommen havde progredieret under eller inden for 12 måneder efter afslutning af adjuverende endokrin terapi eller under eller inden for 1 måned efter forudgående endokrin terapi for fremskreden sygdom, som blev randomiseret i forholdet 2:1 til palbociclib+fulvestrant eller placebo+fulvestrant.

Patienterne blev stratificeret i henhold til dokumenteret følsomhed over forudgående hormonbehandling, menopausal status ved inklusion i studiet (præ-/peri - vs postmenopausal) samt tilstedeværelse af viscerale metastaser. Præ-/perimenopausale kvinder fik LHRH-agonisten goserelin.

Studiets primære endepunkt var investigatorvurderet progressionsfri overlevelse (PFS) i henhold til RECIST 1.1. Studiet opfyldte det primære endepunkt mht. forlængelse af investigatorvurderet progressionsfri overlevelse (PFS) ved interim-analysen, som blev foretaget efter der var opnået 82 % af de planlagte PFS-hændelser. Den mediane PFS for patienter i palbociclib+fulvestrant vs fulvestrant+placebo armen var 9,2 måneder (95 % CI: 7,5 til ikke estimerbart) vs 3,8 måneder (95 % CI: 3,5 -5,5). Hazard ratio (HR) var 0,42 (95 % CI: 0,32-0,56; $p < 0,001$).

En senere opdatering af effektdata er sammenfattet i det nedenstående skema (kopieret fra palbociclib produktresumé)

(investigatorvurderet, intent-to-treat-population)

	Opdateret analyse (23. oktober 2015 som skæringsdato)	
	Palbociclib plus fulvestrant (N = 347)	Placebo plus fulvestrant (N = 174)
Progressionsfri overlevelse (PFS)		
Antal hændelser (%)	200 (57,6)	133 (76,4)
Median måneder (95 % CI)	11,2 (9,5-12,9)	4,6 (3,5-5,6)
<i>Hazard ratio</i> (95 % CI) og p-værdi	0,497 (0,398-0,620), $p < 0,000001$	
Sekundære endepunkter*		
OR % (95 % CI)	21,0 (16,9-25,7)	8,6 (4,9-13,8)
OR (målbar sygdom) % (95 % CI)	27,3 (22,1-33,1)	10,9 (6,2-17,3)
DOR (målbar sygdom) måneder (95 % CI)	10,4 (8,3, NE)	9,0 (5,6, NE)
CBR % (95 % CI)	66,3 (61,0-71,2)	39,7 (32,3-47,3)
*Respons endepunkter baseret på bekræftet respons. N = antal patienter, CI = konfidensinterval, NE = ikke estimerbart, OR = objektiv respons, CBR = positiv klinisk respons (clinical benefit response), DOR = responsvarighed, PFS = progressionsfri overlevelse.		

Effekten af kombinationsbehandlingen (palbociclib+fulvestrant) vs behandling med fulvestrant+placebo, var konsistent på tværs af alle demografiske subgrupper, primær tumors karakteristika og patientens prognostiske faktorer ved baseline.

Kun PALOMA 3 er dimensioneret til at vurdere det sekundære endepunkt overlevelse – disse data var på

analyse tidspunktet ikke modne, men vil blive analyseret når 390 pt. i protokollen er døde.

11: Hvilke risici, bivirkninger eller andre uønskede konsekvenser er der ved behandling med lægemidlet?

Følgende er kopieret fra produktresumé for palbociclip:

IBRANCEs samlede sikkerhedsprofil er baseret på puljede data fra 872 patienter, som fik palbociclib i kombination med endokrinterapi (N = 527 i kombination med letrozol og N = 345 i kombination med fulvestrant) i randomiserede kliniske studier hos patienter med HR-positiv, HER2-negativ fremskreden eller metastatisk brystkræft.

De hyppigste ($\geq 20\%$) bivirkninger af enhver grad, der er rapporteret hos patienter, som fik palbociclib i randomiserede kliniske studier, var neutropeni, infektioner, leukopeni, træthed, kvalme, stomatitis, anæmi, alopeci og diarré. De hyppigste ($\geq 2\%$) bivirkninger, grad ≥ 3 var: neutropeni, leukopeni, anæmi, træthed og infektioner.

Dosisnedsættelse eller doseringsændringer på grund af bivirkninger forekom hos 34,4 % af patienter, som fik IBRANCE i randomiserede kliniske studier, uafhængigt af kombinationen.

4,1 % af patienter, som fik IBRANCE i randomiserede kliniske studier, fik seponeret behandlingen permanent på grund af en bivirkning uafhængigt af kombinationen.

Skema over bivirkninger

Skema 4 viser bivirkningerne fra det puljede datasæt fra tre randomiserede studier. Den mediane behandlingsvarighed af palbociclib i alle puljede datasæt var 12,7 måneder.

Bivirkningerne er opstillet efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppigheden er inddelt i følgende grupperinger: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$).

Skema 4. Bivirkninger baseret på puljede datasæt fra 3 randomiserede studier (N = 872)

Systemorganklasse	Alle grader	Grad 3	Grad 4
Hypighed	n (%)	n (%)	n (%)
Foretrukken term^a	n (%)	n (%)	n (%)
Infektioner og parasitære sygdomme			
<i>Meget almindelig</i>			
Infektioner ^b	477 (54,7)	39 (4,5)	6 (0,7)
Blod og lymfesystem			
<i>Meget almindelig</i>			
Neutropeni ^c	703 (80,6)	482 (55,3)	88 (10,1)
Leukopeni ^d	394 (45,2)	228 (26,1)	5 (0,6)
Anæmi ^e	241 (27,6)	38 (4,4)	2 (0,2)
Trombocytopeni ^f	166 (19,0)	14 (1,6)	3 (0,3)
<i>Almindelig</i>			
Febril neutropeni	14 (1,6)	10 (1,1)	1 (0,1)
Metabolisme og ernæring			
<i>Meget almindelig</i>			
Appetitløshed	138 (15,8)	7 (0,8)	0 (0,0)
Nervesystemet			
<i>Almindelig</i>			

Dysgeusi	74 (8,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Øjne			
<i>Almindelig</i>			
Sløret syn	38 (4,4)	1 (0,1)	0 (0,0)
Tåreflåd	50 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tørre øjne	31 (3,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Luftveje, thorax og mediastinum			
<i>Almindelig</i>			
Næseblod	73 (8,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Mave-tarm-kanalen			
<i>Meget almindelig</i>			
Stomatitis ^g	252 (28,9)	6 (0,7)	0 (0,0)
Kvalme	298 (34,2)	3 (0,3)	0 (0,0)
Diarré	214 (24,5)	9 (1,0)	0 (0,0)
Opkastning	149 (17,1)	4 (0,5)	0 (0,0)
Hud og subkutane væv			
<i>Meget almindelig</i>			
Udslæt ^h	144 (16,5)	6 (0,7)	0 (0,0)
Alopeci	226 (25,9)	Ikke relevant	Ikke relevant
<i>Almindelig</i>			
Tør hud	82 (9,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet			
<i>Meget almindelig</i>			
Træthed	342 (39,2)	20 (2,3)	2 (0,2)
<i>Almindelig</i>			
Asteni	112 (12,8)	12 (1,4)	0 (0,0)
Pyreksi	108 (12,4)	1 (0,1)	0 (0,0)
Undersøgelser			
<i>Almindelig</i>			
Forhøjet ALAT	70 (8,0)	15 (1,7)	1 (0,1)
Forhøjet ASAT	75 (8,6)	22 (2,5)	0 (0,0)

ALAT = alanine aminotransferase; ASAT = aspartate aminotransferase; N/n = antal patienter.

- a. Foretrukne termer er angivet i henhold til MedDRA 17.1.
- b. Infektioner omfatter alle foretrukne termer, der er en del af systemorganklassen Infektioner og infestationer.
- c. Neutropeni omfatter følgende foretrukne termer: Neutropeni, nedsat neutrofil.
d. Leukopeni omfatter følgende foretrukne termer: Leukopeni, nedsat antal leukocytter.
- e. Anæmi omfatter følgende foretrukne termer: Anæmi, nedsat hæmoglobin, nedsat hæmatokrit.
- f. Trombocytopeni omfatter følgende foretrukne termer: Trombocytopeni, nedsat trombocyt.
g. Stomatitis omfatter følgende foretrukne termer: Aftøs stomatitis, cheilitis, glossitis, glossalgi, mundsår, slimhindeinflammation, orale smerter, orofaryngealt ubehag, orofaryngeal smerte, stomatitis.
- h. Udslæt omfatter følgende foretrukne termer: Pruritus, makulopapuløst udslæt, kløende udslæt, erytematøst udslæt, papuløst udslæt, dermatitis, akneiform dermatitis, toksisk hududslæt.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Neutropeni af enhver grad blev rapporteret hos 703 (80,6 %) patienter, som fik IBRANCE, uanset kombinationen; neutropeni grad 3 blev rapporteret hos 482 (55,3 %) patienter og neutropeni grad 4 hos 88 (10,1 %) patienter (se skema 4).

Mediantiden til første episode af enhver grad af neutropeni var 15 dage (13-317), og medianvarigheden af neutropeni grad ≥ 3 var 7 dage på tværs af 3 randomiserede kliniske studier.

Febril neutropeni er blevet rapporteret hos 0,9 % af de patienter, som fik IBRANCE i kombination med fulvestrant, og hos 2,1 % af de patienter, der fik palbociclib i kombination med letrozol.

Febril neutropeni blev rapporteret hos ca. 2 % af de patienter, som fik IBRANCE på tværs af det samlede kliniske program.

12: Kendes der til eventuelle igangværende undersøgelser af lægemidlets effekt?

Udover PALOMA-2 og PALOMA-3 (aktive studier på clinical.gov) er der fire andre igangværende fase 3 studier og et igangværende fase 2 studie (se nedenfor):

1) PALOMA-4 (n=330)

Fase 3 studie

Study NCT02297438: A Phase 3 study of palbociclib + letrozole versus placebo + letrozole for first line treatment of Asian postmenopausal women with ER+/HER2- advanced breast cancer
(<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02297438>)

2) PEARL (n=600)

Fase 3 studie

Study NCT02028507: A Phase 3 Study of palbociclib (PD-0332991) in Combination With Endocrine Therapy (Exemestane or Fulvestrant) Versus Chemotherapy (Capecitabine) in Hormonal Receptor (HR) Positive/HER2 Negative Metastatic Breast Cancer (MBC) Patients With Resistance to Non-steroidal Aromatase Inhibitors
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02028507?term=PEARL+PALBOCICLIB&rank=1>

3) PENELOPE-B (n=1.100)

Fase 3 studie

Study NCT01864746: A Study of palbociclib in Addition to Standard Endocrine Treatment in Hormone Receptor Positive Her2 Normal Patients With Residual Disease After Neoadjuvant Chemotherapy and

Surgery.

<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01864746?term=PENELOPE-B&rank=1>

4) PALLAS (n=4.600)

Fase 3 studie

Study NCT02513394: Palbociclib Collaborative Adjuvant Study: A Randomized Phase III Trial of palbociclib With Standard Adjuvant Endocrine Therapy Versus Standard Adjuvant Endocrine Therapy Alone for Hormone Receptor Positive (HR+) / Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Negative Early Breast Cancer

<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02513394?term=pallas+palbociclib&rank=1>

5) PARSIFAL (n = 304)

Fase 2 studie

Study NCT02491983: A Phase 2 randomized, multicenter, open-label trial to evaluate the efficacy and safety of palbociclib in combination with fulvestrant or letrozole in patients with ER+/HER2- metastatic breast cancer

<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02491983>

Spørgsmål 13-14: Patient

13: Medfører behandling med lægemidlet særlige etiske eller psykologiske overvejelser?

Behandling med Palbociclib antages ikke at medføre særlige etiske eller psykologiske overvejelser.

14: Angiv om patienternes livskvalitet, sociale eller beskæftigelsesmæssige situation påvirkes af behandling med lægemidlet?

I Paloma 2 blev livskvalitet målt ved FACT-B, men idet antallet af respondenter falder markant under studiet (99% response rate ved baseline og <1% ved 37. cyklus), skal resultaterne fortolkes med forsigtighed. I Paloma 2 fandt man ingen statistisk forskel i livskvalitet mellem palbociclib+ letrozole og placebo+letrozole (Rugo H.S. 2016).

I Paloma 1 blev livskvalitet ikke undersøgt. Man undersøgte dog "smerte-niveau" vha den validerede Brief Pain Inventory (BPI) skala og fandt, at der ikke var signifikant forskel i smerte mellem de to behandlinger (Bell et al. 2016).

I Paloma 3 blev livskvalitet undersøgt vha. EORTC30/23 og man fandt, at der for patienter behandlet med palbociclib+fulvestrant vs. fulvestrant alene var en signifikant forbedret livskvalitet (Quality of Life - QoL) samt en signifikant forbedring af selvrapporeret smerte. Desuden viste studiet, at palbociclib+fulvestrant signifikant forsinkede et fald i livskvalitet samt smerte udvikling sammenlignet fulvestrant alene (Harbeck N, et al. 2016).

Spørgsmål 15-20: Organisation

15: Har behandling med lægemidlet konsekvenser for personalet, hvad angår information, uddannelse og arbejdsmiljø?

Nej. Mange afdelinger i Danmark har deltaget i studier vedrørende behandling og bivirkningshåndtering af CDK 4/6-inhibitorer.

16: Kræves der særlige fysiske rammer for at varetage behandling med lægemidlet?

Nej, der er ingen forventninger til særlige fysiske rammer.

17: Hvilke afledte konsekvenser kan varetagelse af behandling med lægemidlet få for den konkrete afdeling?

Letrozol gives som standard peroralt dagligt med fremmøde til lægelig kontrol hver 3. måned. Faslodex, gives som standard hver 4. uge som intramuskulær injektion med fremmøde til lægelig kontrol hver 3. måned.

<p>Palbociclib administreres peroralt dagligt i tre uger efterfulgt af en uges pause fremmøde til lægelig kontrol hver 3. måned. Herudover anbefales blodprøvekontrol (af leukocytter aht. evt. dosisreduktion) hver 14. dag de første otte uger.</p>
<p>18: Hvilke afledte konsekvenser kan varetagelse af behandling med lægemidlet få for andre afdelinger?</p>
<p>Palbociclib administreres per oralt i kapselform i modsætning til hovedparten af kemoterapimidlerne. Da behandling med Palbociclib udsætter tiden til behandling med kemoterapi, vil det give en afledt besparelse i tid for sygehusapotekerne.</p>
<p>19: Hvordan påvirker ibrugtagningen af lægemidlet samarbejdet med andre sygehuse, regioner, primærsektoren m.v. (f.eks. som følge af ændringer i patientforløbet)?</p>
<p>Det må antages, at den af pablociclip betingede forlængelse af PFS (i PALOMA 2 ca. 10 måneder) vil medføre færre kontakter med primærsektoren og færre indlæggelser.</p>

Spørgsmål 20-24: Økonomi

<p>20: Er der etableringsudgifter til apparatur, ombygning, uddannelse m.v.?</p>
<p>Nej</p>
<p>21: Hvad er de aktivitetmæssige konsekvenser de nærmeste år?</p>
<p>Behandlingen med palbociclib vil ikke medføre implementering af yderligere aktiviteter, men ifølge doserings- og administrationsanbefalingerne af palbociclib, anbefales det, at der tages blodprøver på dag 14 i cyklus 1 og 2.</p>
<p>22: Hvad er mer-/mindreudgiften pr. patient pr. år?</p>
<p>Der er indgået en såkaldt innovativ aftale mellem Amgros og leverandøren, hvorfor behandlingsprisen ikke kan offentliggøres.</p>
<p>23: Hvilken mer-/mindreudgift kan ventes for andre sygehuse, sektorer mv.?</p>
<p>Det antages ikke, at ibrugtagningen vil medføre merudgifter for andre sygehuse, regioner eller primærsektoren</p>
<p>24: Hvilke usikkerheder er der ved ovenstående beregninger?</p>
<p>Estimatet af forventet antal patienter er nødvendigvis behæftet med nogen usikkerhed.</p>

Øvrige kommentarer

Referencer

Bell T, J.P. Crown, I. Lang, H. Bhattacharyya, G. Zanotti, S. Randolph, S. Kim, X. Huang, C. Huang Bartlett, R.S. Finn and D. Slamon. *Impact of palbociclib plus letrozole on pain severity and pain interference with daily activities in patients with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer as first-line treatment*. Current Medical Research and Opinion, 2016. VOL. 32, NO. 5, 959–965

Cristofanilli M, Turner NC et al. *Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicenter, double-blind, phase 3 randomized controlled trial*. The Lancet Oncology, vol. 17, no. 4, 425-439.

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 randomized phase 2 study*. Lancet Oncol.2015; 16(1):25–35.

Finn RS, Crown JP, Ettl J, 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*. J. Breast Cancer Res. 2016 Jun 28; 18(1):67.

Harbeck N. , S. Iyer, , S. Loi, S. Verma, H. Iwata, H. Bhattacharyya, K. Puyana Theall, C. H. Bartlett and S. Loibl: *Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial* Ann Oncol (2016) doi: 10.1093/annonc/mdw139 First published online: March 30, 2016

Rugo H.S., V. Diéras, K. Gelmon, R. S. Finn, D. J. Slamon, M. Martin, P. Neven, J. Ettl, Y. Shparyk, A. Mori, D. R. Lu, H. Bhattacharyy, C. H. Bartlett, S. Iyer, S. Johnston, N. Harbeck. *Impact of Palbociclib Plus Letrozole on Health-Related Quality of Life Compared With Letrozole Alone in Treatment-Naive Postmenopausal Patients With ER+ HER2– Advanced/Metastatic Breast Cancer: Results From PALOMA-2*. ESMO conference 2016.

Turner NC, Ro J, Andre F, Loi S, Verma S, Iwata H, et al. *Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer*. N. Engl. J Med.2015;373(3): 209–19.

Appendiks 1

Litteratursøgning og – vurdering ved mini-MTV af lægemidler

(Links er opdaterede pr. 30. juni 2010)

I en Medicinsk Teknologivurdering (MTV) er litteraturvurdering grundlæggende. Dette gælder også for mini-MTV'er. Det første led er derfor at foretage en litteratursøgning. Derefter foretages en vurdering og sammenfatning af litteraturen.

Litteratursøgning

En kortfattet systematisk litteratursøgning i Mini-MTV skal som minimum indeholde følgende trin:

- 1) Søgning på afsluttede eller igangværende *MTV-projekter og tidlige varsler*, lokalt, nationalt og internationalt, fx:
 - Den Nationale Mini-MTV database <http://www.minimtv.dk>
 - The HTA Database <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>
 - MedNytt. Tidlig vurdering - ny diagnostikk og behandling <http://www.mednytt.no/>
 - EuroScan Database <http://www.euroscan.org.uk/technologies/public/search?advance-search=on>
- 2) Søgning på *systematiske oversigtsartikler og meta-analyser*, fx:
 - Database of Systematic Reviews, CDSR (via Cochrane Library) <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/mrwhome/106568753/HOME?CRETRY=1&SRETRY=0>
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) The HTA Database <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>
 - Medline (PubMed) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi> (anvend eventuelt 'Clinical Queries', specifikt ved afgrænsning til 'Systematic Reviews')
 - Embase: adgang via sundhedsfaglige biblioteker
- 3) Søgning efter *igangværende kliniske forsøg*, fx:
 - ClinicalTrials <http://clinicaltrials.gov/>
 - Current Controlled Trials <http://www.controlled-trials.com/>
 - Clinical Trials, The National Cancer Institute <http://www.cancer.gov/clinicaltrials>
 - Medicinalfirmaernes hjemmesider
- 4) Søgning på nyere *randomiserede kontrollerede undersøgelser* indenfor de senere år, fx:
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials, CENTRAL (via Cochrane Library – se pkt. 2)
 - Medline (PubMed) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>
 - Embase: adgang via sundhedsfaglige biblioteker

En informationsspecialist eller bibliotekar kan med fordel inddrages i valg af informationskilder og søgning deri.

Dokumentation af litteratursøgning

Med henblik på at dokumentere hvor og hvordan litteraturen er søgt identificeret er det vigtigt, at der ved hver enkelt søgning gemmes oplysninger om

- Hvilke kilder, der er benyttet (databaser, hjemmesider osv.)
- Hvilken periode søgningen dækker
- Hvordan søgningen er gennemført (hvilke søgeord er anvendt, i hvilke felter, hvordan

- søgeordene er kombinerede)
- Dato for gennemførelse af søgningen

Udvælgelse og vurdering af den fundne litteratur

1. Gennemgang og udvælgelse af de identificerede studier ud fra inklusions- og eksklusionskriterier
2. Vurdering af de inkluderede studier. Først vurderes relevansen, derefter validiteten. Her kan med fordel anvendes tjeklister
3. Angivelse af evidensniveau baseret på "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations" fra 2001 (Appendiks 2). Oplysningerne for de inkluderede studier anføres i evidenstabellen (Appendiks 3)

Appendiks 2
Evidensniveauer

Anbefaling	Evidens-niveau	Behandling/forebyggelse	Prognose	Diagnose	Sundhedsøkonomisk analyse
A	1a	Systematisk review eller metaanalyse af homogene randomiserede kontrollerede forsøg.	Systematisk review af prospektive kohorte studier eller en klinisk beslutningsregel der er valideret på en testpopulation.	Systematisk review af homogene niveau 1 diagnostiske studier eller en klinisk beslutningsregel der er valideret på en testpopulation.	Systematisk review af homogene niveau 1 økonomiske studier.
	1b	Randomiseret kontrolleret forsøg.	Prospektivt kohortestudie med > 80 % follow-up.	Uafhængig blind sammenligning af konsekutive patienter med relevant klinisk problemstilling, som alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og reference testen.	Analyse, der sammenligner alle alternative kliniske resultater med hensyn til relevante omkostninger, og som også omfatter en sensitivitetanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable.
	1c	Absolut effekt. ("Alt eller intet")	Absolut effekt ("Alt eller intet")	"Patognomoniske" testresultater.	Klart god eller bedre, men billigere. Klart dårlig eller værre, men dyrere. Klart bedre eller værre, men til samme pris.
B	2a	Systematisk review af homogene kohortestudier.	Systematisk review af homogene retrospektive kohortestudier eller af ubehandlede kontrolgrupper fra randomiserede kontrollerede forsøg.	Systematisk review af homogene niveau 1 og 2 diagnostiske studier.	Systematisk review af homogene niveau 1 og 2 økonomiske studier.

	2b	Kohortestudie.	Retrospektivt kohortestudie eller den ubehandlede kontrolgruppe fra et randomiseret kontrolleret forsøg; eller en klinisk beslutningsregel, som ikke er valideret i en testpopulation.	Uafhængig sammenligning af ikke-konsekutive patienter eller et snævert spektrum af patienter, som alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og referencetesten; eller en klinisk beslutningsregel, som ikke er valideret i en testpopulation.	Analyse, der sammenligner et mindre antal alternative kliniske resultater med hensyn til relevante omkostninger, og som også omfatter en sensitivitetanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable.
	2c	Databasestudier.	Databasestudier.		
	3a	Systematisk review af case-control undersøgelser.			
	3b	Case-control undersøgelse.		Uafhængig sammenligning af konsekutive patienter med relevant klinisk problemstilling, men hvor ikke alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og referencetesten.	Analyser uden præcise opgørelser for relevante omkostninger, men som også omfatter en sensitivitetanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable.
C	4	Opgørelser, kasuistikker.	Opgørelser, kasuistikker.	Referencetesten er ikke anvendt blindt og uafhængigt.	Analyse uden sensitivitetanalyse.
D	5	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorie forskning eller tommelfingerregler.	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorieforskning eller tommelfingerregler.	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorieforskning eller tommelfingerregler.	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret økonomisk teori.

Udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations" (May 2001). Sundhedsstyrelsen overvejer pt. ibrugtagning af den nyeste version fra 2010.

Appendiks 3

Evidenstabel over inkluderede studier i mini-MTV'en

Studie (forfatter, forfattetitel, år, land, ref. nr.)	Formål	Studiedesign	Studieperi ode	Population	Resultater (effektstørrelse og 95% konfidensinterval)	Kommentarer (centrale bias, styrker og svagheder ved studiet)	Evidensnive au (Oxford) ¹
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 randomized phase 2 study. Lancet Oncol.2015; 16(1):25–35.	PALOMA-1 (n = 164) et fase 2 studie i postmenopausale kvinder med østrogen receptor positiv (ER+), human epidermal growth factor receptor 2 negativ (HER2-) avanceret eller metastatisk brystcancer. Det primære endepunkt af studiet er investigator assesed progressionsfri overlevelse (PFS).	PALOMA-1 er et randomiseret, fase 2, open label, multicenter studie (n = 164). Patienterne fik palbociclib i kombination med letrozol versus letrozol alene. Patienterne blev randomiseret 1:1 enten til at modtage palbociclib +letrozol (n = 84) eller letrozol alene (n = 81).	December 22, 2009 – maj 12, 2012	Patienterne fik palbociclib i kombination med letrozol versus letrozol alene. Patienterne blev randomiseret 1:1 enten til at modtage palbociclib +letrozol (n = 84) eller letrozol alene (n = 81). Patienter havde ikke tidligere modtaget behandling for deres fremskredne sygdom	palbociclib, i kombination med letrozol, forlængede signifikant den progressionsfri overlevelse (PFS). For kvinder, der blev behandlet med kombinationen af palbociclib og letrozol, var den mediane PFS 20,2 måneder, hvilket var en statistisk signifikant forbedring i forhold til de 10,2 måneders PFS hos kvinder, der fik letrozol monoterapi (HR = 0,488 [95 % CI: 0,319, 0,748]; p = 0,0004).	Open label studie. Retrospektiv, blindet uafhængig gennemgang efter patient rekruttering	Randomiseret fase 2 studie
Turner NC, Ro J, Andre F, Loi S, Verma S, Iwata H, et al.	PALOMA-3 er et internationalt, randomiseret, fase 3 studie i postmenopausale kvinder med HER2-positiv, avanceret brystcancer. Det primære endepunkt er progressionfri overlevelse (PFS).	521 præ, peri og postmenopausale kvinder, hvor	Oktober 7, 2013 – august 26, 2014	PALOMA-3 er et fase 3 studie hos kvinder med	Median follow up af studiet er 5,6 måneder samt data cut-off	Dobbeltblindet, multicenter randomiseret	Randomiseret fase 3 studie

¹ Se appendiks 2 "Evidensniveauer"

<p>al. palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. N. Engl. J. Med.2015; 373(3):209–19.</p>	<p>randomiseret, dobbeltblind multicenterstudie hos kvinder med HR-positiv, HER2-negativ lokalt fremskreden brystkræft, hvor kurativ resektion eller strålebehandling ikke var muligt, eller metastatisk brystkræft, uanset deres menopausale status, hvor sygdommen havde progredieret efter forudgående endokrin terapi i det (neo)-adjuverende eller metastatiske scenario.</p>	<p>sygdommen havde progredieret ved eller inden for 12 måneder efter afslutning af adjuverende endokrin terapi eller ved eller inden for 1 måned efter forudgående endokrin terapi for fremskreden sygdom, blev randomiseret i forholdet 2:1 til palbociclib plus fulvestrant eller placebo plus fulvestrant.</p>	<p>2014</p>	<p>HR-positiv, HER2-negativ lokalt fremskreden brystkræft, hvor kurativ resektion eller strålebehandling ikke var muligt, eller metastatisk brystkræft, uanset deres menopausale status, hvor sygdommen havde progredieret efter forudgående endokrin terapi i det (neo)-adjuverende eller metastatiske forløb. Studiets primære endepunkt var investigatorvurderet progressionsfri overlevelse (PFS) i henhold til RECIST 1.1. Studiet opfyldte det primære endepunkt mht. forlængelse af investigatorvurderet progressionsfri overlevelse (PFS)</p>	<p>december 2014. Studiet nåede sit primære endepunkt ved at påvise, at palbociclib i kombination med fulvestrant signifikant forlængede den mediane progressionsfri overlevelse (mPFS) til 9,2 måneder (95 % konfidens interval [CI], 7,5 til ikke estimerbart) sammenlignet med 3,8 måneder i fulvestrant+ placebo armen (95 % konfidens interval [CI], 3,5-5,5). HR for død eller sygdoms progression var 0,42; CI, 0,32 til 0,56; p < 0,001.</p>	<p>fase 3 studie. Studiet inkluderet både præ/perimenopausale og postmenopausale kvinder.</p>	
--	--	---	-------------	---	---	---	--

				ved interim-analysen, som blev foretaget med 82 % af de planlagte PFS-hændelser.			
Cristofanilli M, Turner NC et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicenter, double-blind, phase 3 randomized controlled trial. The Lancet Oncology, Vol. 17, No. 4, 425–439	PALOMA-3 er et internationalt, randomiseret, dobbeltblind multicenterstudie hos kvinder med HR-positiv, HER2-negativ lokalt fremskreden brystkræft, hvor kurativ resektion eller strålebehandling ikke var muligt, eller metastatisk brystkræft, uanset deres menopausale status, hvor sygdommen havde progredieret efter forudgående endokrin terapi i det (neo)-adjuverende	521 præ-, peri og postmenopausale kvinder, hvor sygdommen havde progredieret ved eller inden for 12 måneder efter afslutning af adjuverende endokrin terapi eller ved eller inden for 1 måned efter forudgående endokrin terapi for fremskreden sygdom, blev randomiseret i forholdet 2:1 til palbociclib plus fulvestrant eller placebo plus fulvestrant.	Oktober 7, 2013 – august 26, 2014	PALOMA-3 er et fase 3 studie hos kvinder med HR-positiv, HER2-negativ lokalt fremskreden brystkræft, hvor kurativ resektion eller strålebehandling ikke var muligt, eller metastatisk brystkræft, uanset deres menopausale status, hvor sygdommen havde progredieret efter forudgående endokrin terapi i det (neo)-adjuverende eller metastatiske forløb. Studiets primære endepunkt var investigatorvurderet progressionsfri overlevelse (PFS) i	Efter en median follow up på 8,9 måneder (data cut-off March 2015) kunne man se at kvinder, der blev behandlet med kombinationen af palbociclib og fulvestrant havde en mPFS på 9.5 måneder (95 % CI 9.2 - 11.0 måneder) i forhold til de 4.6 måneders mPFS (3,5 – 5,6) hos kvinder, der fik fulvestrant i kombination med placebo (HR = 0,46 [95 % CI: 0,36 - 0,59]; p < 0,0001). I det tidligere studie med en median follow på 5,6 måneder (Turner et al 2015) var mPFS i kontrol armen (fulvestrant + placebo) 3,8 måneder, med en follow up studiet efter 8,9 måneder steg mPFS til 4,6 måneder.	Dobbeltblindet, multicenter randomiseret fase 3 studie. Studiet inkluderet både præ/perimenopausale og postmenopausale kvinder. PALOMA-3 er det første studie der havde "protocol-mandated biopsy samples" fra patienter med tilbagefald eller avanceret sygdom til vurdering af hormonfølsomhed.	Randomiseret fase 3 studie

	eller metastatiske scenario. Studiet havde en median follow up 8.9 måneder. Data cut off marts 2015.			henhold til RECIST 1.1.			
Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and Letrozol in advanced breast cancer (PALOMA2). NEJM 2016;375(20) ; 1925 -1936	PALOMA-2 er et internationalt, randomiseret, dobbeltblind, placebokontrolleret, multicenterstudie hos kvinder med ER-positiv, HER2-negativ lokalt fremskreden brystkræft, hvor kurativ resektion eller strålebehandling ikke var mulig, eller metastatisk brystkræft, som ikke forudgående havde fået systemisk behandling for deres	I alt 666 postmenopausale kvinder blev randomiseret i forholdet 2:1 til palbociclib plus letrozol-armen eller placebo plus letrozol-armen. Studiets primære endepunkt var investigator vurderet progressionsfri overlevelse (PFS) iht. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1. Sekundære effektendepunkter omfattede objektiv respons (OR), (clinical benefit response - CBR), sikkerhed	Feb 2013 – July 2014	I alt 666 postmenopausale kvinder blev randomiseret i forholdet 2:1 til palbociclib plus letrozol-armen eller placebo plus letrozol-armen.	Studiet nåede sit primære endepunkt ved at påvise, at palbociclib, i kombination med letrozol, signifikant forlængede den progressionsfri overlevelse (PFS) sammenlignet med letrozol alene hos postmenopausale kvinder med ER+, HER2-lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft. Den observerede <i>hazard ratio</i> (HR) var 0,576 (95 % CI: 0,46-0,72) til fordel for palbociclib plus letrozol med en p-værdi på < 0,000001 (1-sidet stratificeret log-rank test). Den mediane PFS for patienter i palbociclib plus letrozol-armen var 24,8 måneder (95 % CI: 22,1-ikke estimerbart) og 14,5 måneder (95 % CI: 12,9-17,1) for patienter i	PALOMA-2 er et randomiseret, dobbeltblind, placebokontrolleret, multicenterstudie.	Randomiseret fase 3 studie.

	fremskredne sygdom.	og ændring i livskvalitet (QoL).			placebo plus letrozol-armen.		
Harbeck N. , S. Iyer, , S. Loi, S. Verma, H. Iwata, H. Bhattacharyya, K. Puyana Theall, C. H. Bartlett and S. Loibl: Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial Ann Oncol (2016)	I PALOMA-3 viste palbociclib plus fulvestrant en forbedret progressionsfri overlevelse sammenlignet med fulvestrant plus placebo i HR +/- HER2-endokrine-resistente metastatisk brystkræft (MBC). Denne analyse sammenlignede patient rapporterede resultater (PROs) mellem de to behandlingsgrupper	(se Turner et al). PROs blev vurderet på dag 1 af cykler 1 – 4 og af alle andre efterfølgende cyklus starter med cyklus 6. Man anvendte EORTC QLQ-C30 og QLQ-BR23 til måling af livskvalitet.	Oktober 7, 2013 – august 26, 2014	PALOMA-3 er et fase 3 studie hos kvinder med HR-positiv, HER2-negativ lokalt fremskreden brystkræft, hvor kurativ resektion eller strålebehandling ikke var muligt, eller metastatisk brystkræft, uanset deres menopausale status, hvor sygdommen havde progredieret efter forudgående endokrin terapi i det (neo)-adjuverende eller metastatiske forløb.	Global QoL scoring var betydeligt bedre for palbociclib plus fulvestrant (66,1, 95% konfidensinterval [CI]: 64,5, 67.7 vs 63.0, 95% CI: 60.6,65.3; P = 0.0313). Der var desuden en betydeligt større forbedring fra baseline i smerte i denne gruppe (-3.3, 95% CI: -5.1, -1.5 vs 2.0, 95% CI: -0.6, 4.6; P = 0.0011). Behandling med palbociclib plus fulvestrant medfører en betydeligt forsinket forringelse i globale QoL (P < 0.025) og smerte (P < 0,001) sammenlignet med fulvestrant alene.	Dobbeltblindet, multicenter randomiseret fase 3 studie. Studiet inkluderet både præ/perimenopausale og postmenopausale kvinder.	Randomiseret fase 3 studie