



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister voor Medische Zorg en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

2017056001

Datum 21 december 2017
Betreft Pakketadvies ribociclib (Kisqali®)

Zorginstituut Nederland

Oncologie

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

Mw. J.E. de Boer
T +31 (0)20 797 85 23

Onze referentie

2017056001

Geachte heer Bruins,

Zorginstituut Nederland heeft de beoordeling van ribociclib (Kisqali®) bij de indicatie gemetastaseerd borstkanker afgerond. Ribociclib is door uw ambtsvoorganger voor de genoemde indicatie in de zogenaamde "sluis" geplaatst.

Het Zorginstituut heeft ribociclib beoordeeld aan de hand van de vier pakketcriteria¹ effectiviteit,² kosteneffectiviteit,³ noodzakelijkheid en uitvoerbaarheid. Met deze brief informeer ik u over het resultaat van de integrale weging van deze pakketcriteria.

Conclusie pakketadvies

Ribociclib, in combinatie met hormonale therapie, voldoet aan het wettelijk criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk' bij patiënten met hormoonreceptorpositieve, HER2-negatieve gevorderde of gemetastaseerde borstkanker die nog niet eerder met hormonale therapie zijn behandeld (eerstelijns). De effectiviteit van ribociclib is overeenkomstig met die van palbociclib, dat na een eerdere sluisprocedure per 1 augustus jl. in het verzekerde pakket is ingestroomd. In tegenstelling tot palbociclib is ribociclib (nog) niet geregistreerd voor gebruik in de tweede lijn.

De kosten van ribociclib zijn, op basis van de lijstprijs, even hoog als die van palbociclib. Ribociclib en palbociclib, voor de eerstelijnsbehandeling, zullen ingezet worden bij dezelfde patiëntenpopulatie. Uitgaande van een 50% marktaandeel zal de budgetimpact van ribociclib dan ongeveer €66 miljoen bedragen.

Vanwege de overeenkomende gunstige en ongunstige effecten hebben we geen kosteneffectiviteitsanalyse uitgevoerd. Aangezien de effectiviteit en kosten vergelijkbaar zijn voor beide middelen verwachten we geen wezenlijke verschillen in kosteneffectiviteit tussen ribociclib en palbociclib, wederom uitgaande van de lijstprijzen.

¹ Pakketbeheer in de praktijk 3 (2013). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl

² Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk: geactualiseerde versie (2015). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl

³ Rapport kosteneffectiviteit (2015). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl

Omdat er bij palbociclib, maar niet bij ribociclib, sprake is van 'flat pricing' kunnen de kosten voor ribociclib lager uitvallen dan voor palbociclib indien er sprake is van dosisreductie (bijvoorbeeld om ongunstige effecten te managen). We zien in de klinische studie een dosisreductie worden toegepast. Mocht er in de praktijk in dezelfde mate dosisreductie plaatsvinden als in de klinische studie, en uitgaande van een 50% marktaandeel van ribociclib, zou de budgetimpact met ca. €12 miljoen afnemen.

Gegeven de hoge budgetimpact van ribociclib, en in het licht van de beschikbaarheid van palbociclib, waarvoor een financieel arrangement bestaat, vindt het Zorginstituut de huidige prijs van ribociclib niet acceptabel. Het Zorginstituut vindt dat de beschikbaarheid van onderling uitwisselbare alternatieven een verder prijsdempend effect moeten hebben. Gegeven de beperkingen aan de groei van het zorgbudget is de kans groot dat de vergoeding van ribociclib vanuit het basispakket tegen de huidige prijs leidt tot impliciete verdringing van andere, kosteneffectievere zorg. Op populatieniveau leidt dit tot gezondheidsverlies.

Gezien het bovenstaande adviseer ik u om ribociclib niet op te nemen in het verzekerde pakket, tenzij u door prijsonderhandeling de kosteneffectiviteit van het middel kunt verbeteren en de impact op het zorgbudget kunt reduceren. In het algemeen pleit het Zorginstituut ervoor om het onderhandelingsresultaat transparant te maken.

Verder wil ik u de volgende suggestie van de Adviescommissie pakket meegeven. Met de komst van ribociclib, en mogelijk in de toekomst ook abemaciclib, ontstaat er meer onderhandelingsruimte voor deze middelen. Naast het bedingen van een aanzienlijke prijsreductie voor ribociclib, zouden ook andere onderhandelingsstrategieën onderzocht kunnen worden bij deze middelen. Een 'veiling' zou tot de mogelijkheden kunnen behoren wanneer de drie middelen beschikbaar zijn gekomen voor zowel de eerste als tweede lijn. Er kan dan marktexclusiviteit worden verstrekt of een middel preferent worden verklaard voor een bepaalde periode aan de fabrikant die het middel tegen de laagste prijs beschikbaar stelt. Indien het prijsarrangement van palbociclib dit toelaat zou ook de prijs van dit middel heronderhandeld kunnen worden. De haalbaarheid van de verschillende onderhandelingsmogelijkheden dient verder verkend te worden.

Voor palbociclib is de SONIA-studie gestart, dat tot hoofddoel heeft om te onderzoeken of de inzet als tweedelijnsbehandeling even effectief is als de eerstelijnsbehandeling. In deze studie worden ook overleving, ongunstige effecten, kwaliteit van leven en de kosteneffectiviteit onderzocht voor beide behandelstrategieën. De beroepsgroep heeft aangegeven dat inzet van ribociclib (bij pakkettoelating) in de studie is voorzien. Dit is dan overeenkomstig de geregistreerde indicatie vooralsnog beperkt tot de eerste lijn. Deze studie ondervangt naar het oordeel van het Zorginstituut de belangrijkste vragen omtrent gepast gebruik en (kosten)effectiviteit.

Wij lichten ons advies hieronder in meer detail toe.

Achtergrond

Op 21 juli 2017 heeft uw ambtsvoorganger het geneesmiddel ribociclib (Kisqali®)

bij de indicatie gemetastaseerde borstkanker in de sluis geplaatst.⁴ De motivering daarvoor is te vinden in de kamerbrief van 16 maart 2017.⁵ In het kort komt het erop neer, dat voor intramurale geneesmiddelen met een voorzienbaar groot kostenbeslag, bij wijze van uitzondering, een product niet automatisch instroomt in het verzekerde pakket, maar in een "sluis" wordt geplaatst. Dit houdt dus in dat het geneesmiddel eerst expliciet wordt uitgesloten van vergoeding. Instroom kan pas volgen na een positieve beoordeling door het Zorginstituut, succesvolle prijsonderhandelingen en afspraken over gepast gebruik.

Zorginstituut Nederland
Oncologie

Datum
21 december 2017

Onze referentie
2017056001

Korte beschrijving van het beoordelingsproces

Bij een beoordeling kijkt het Zorginstituut eerst of het geneesmiddel voldoet aan het wettelijke criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk' (ofwel de effectiviteit). Als een interventie voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk', toetst het Zorginstituut vervolgens of het geneesmiddel voldoet aan de overige pakketcriteria en weegt deze criteria vervolgens tegen elkaar af. Het Zorginstituut wordt daarbij geadviseerd door twee onafhankelijke commissies: de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR - voor de toetsing van de gegevens aan de stand van de wetenschap en praktijk en, indien van toepassing, het bepalen van de kosteneffectiviteit) en de Adviescommissie Pakket (ACP - voor de maatschappelijke afweging). Tevens zijn belanghebbende partijen tijdens het proces geconsulteerd.

Bevindingen

De rapporten waarin het Zorginstituut de beoordeling van ribociclib heeft beschreven zijn als bijlage aan deze brief toegevoegd.

Effectiviteit

Ribociclib, een selectieve, reversibele remmer van de cyclineafhankelijke kinasen (CDK) 4 en 6, is geregistreerd voor de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerde borstkanker bij hormoonreceptor-positieve (HR+) en humaan epidermale receptor 2 negatieve (HER-2-) tumoren. Het wordt ingezet als toevoeging aan de behandeling met een aromataseremmer (hormoontherapie).

Op basis van een indirecte vergelijking is het waarschijnlijk dat de effecten op progressievrije overleving (d.w.z. tijd tot progressie of overlijden) van ribociclib+letrozol en palbociclib+letrozol bij de genoemde indicatie vergelijkbaar zijn. Beide middelen laten in vergelijking met letrozol een effect op progressievrije overleving zien. Dit effect is, op zichzelf, klinisch relevant. Dit wordt ook door de beroepsgroep en patiëntenvereniging onderschreven. Voor ribociclib in combinatie met letrozol is geen verschil aangetoond in kwaliteit van leven in vergelijking met alleen letrozol. Het is zeer wenselijk dat er gegevens over algehele overleving beschikbaar zijn, maar deze ontbreken echter voor beide middelen. Het is de vraag of een verschil in algehele overleving kan worden aangetoond vanwege de lange post-progressieperiode en de mogelijkheid van vervolgbehandeling met een (andere) CDK4/6-remmer. Daarom oordelen we dat de onderbouwing van de effectiviteit op basis van progressievrije overleving voldoende is.

⁴ Staatscourant 2017, nr. 41358. Via: <https://zoek.officielebekendmakingen.nl/stcrt-2017-41358.html>

⁵ Kamerbrief aankondiging twee kandidaten voor pakkeetsluit geneesmiddelen, 16 maart 2017, kenmerk 1108529-162016-GMT. Via: <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/kamerstukken/2017/03/16/kamerbrief-over-aankondiging-2-kandidaten-voor-pakkeetsluit-geneesmiddelen>

Zowel palbociclib als ribociclib is geassocieerd met het frequent optreden van onder andere graad 3-4 neutropenie. Febriële neutropenie kwam echter niet vaak voor, waardoor de optredende neutropenie goed hanteerbaar lijkt.

Zorginstituut Nederland
Oncologie

Datum
21 december 2017

Onze referentie
2017056001

Zorginstituut Nederland is, samengenomen, tot de eindconclusie gekomen dat bij de behandeling van patiënten met hormoonreceptor positieve, HER2-negatieve gevorderde of gemetastaseerde borstkanker die nog niet eerder een behandeling met hormoontherapie hebben ontvangen voor gemetastaseerde ziekte, ribociclib in combinatie met letrozol een gelijke therapeutische waarde heeft ten opzichte van palbociclib in combinatie met letrozol en daarmee voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Noodzakelijkheid

Gemetastaseerde borstkanker betreft een niet-curatieve ziekte met een beperkte levensverwachting van 4-5 jaar. De ziektelast is hoog en bevindt zich tussen de 0,7 en 0,9. De kosten van de behandeling zijn dermate hoog dat deze niet voor eigen rekening kunnen komen.

Kosteneffectiviteit

Voor ribociclib heeft het Zorginstituut geen kosteneffectiviteitsanalyse uitgevoerd omdat de kosteneffectiviteit, vanwege de overeenkomende effectiviteit en kosten, niet wezenlijk zal afwijken van die van palbociclib.

Voor palbociclib rapporteerde het Zorginstituut dat, bij een voor gemetastaseerde borstkanker relevante referentiewaarde van €80.000 per QALY, de kans dat palbociclib kosteneffectief kan worden ingezet als toevoeging aan hormoontherapie $\leq 4\%$ is. De deterministische incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) was ongeveer €160.000 per QALY voor de eerstelijnsbehandeling. De afwezigheid van zorgvuldig verzamelde data omtrent gehele overleving zorgde voor grote onzekerheid rondom de uitkomsten.⁶

Uitvoerbaarheid

Uitgaande van de lijstprijzen van beide middelen ramen we dat de kosten van ribociclib precies even groot zijn als die van palbociclib. Uitgaande van een marktaandeel van 50% voor beide middelen betekent dat dat de budgetimpact van ribociclib ongeveer €66 miljoen zal zijn in 2020.

In de praktijk zal er echter sprake zijn van dosisreductie om ongunstige effecten te managen. Omdat palbociclib geprijsd is aan de hand van 'flat pricing' ramen we de kosten van ribociclib in de praktijk door dosisreductie lager in dan die van palbociclib (op basis van de lijstprijzen). Aannemende dat in de praktijk dezelfde mate van dosisreductie optreedt als in de klinische studie en dat het marktaandeel van ribociclib en palbociclib even groot is zal de budgetimpact dan neerkomen op een kleine €54 miljoen per jaar voor ribociclib.

Door de verwachte kosten heeft toelating van ribociclib in het pakket een belangrijke impact op het zorgbudget als er niet, evenals bij palbociclib, een significant onderhandelingsresultaat wordt geboekt. Er zijn door verschillende partijen zorgen geuit over de toegankelijkheid van nieuwe, dure (oncolytische)

⁶ Zorginstituut Nederland (2017) Pakketadvies palbociclib voor patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker. Via: <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2017/04/11/pakketadvies-palbociclib>

geneesmiddelen.^{7,8,9} Er bestaat geen transparantie over de prijsvorming van ribociclib door de fabrikant. Gezien de verwachte hoge kosten en de beschikbaarheid van palbociclib vindt het Zorginstituut de huidige prijsstelling van ribociclib niet acceptabel. Een gunstiger prijsstelling bevordert de uitvoerbaarheid van toepassing van het middel.

Zorginstituut Nederland
Oncologie

Datum
21 december 2017

Onze referentie
2017056001

Gepast gebruik

Het Zorginstituut meent dat er meer onderzoek nodig is naar deze middelen ten aanzien van effectiviteit en gepast gebruik. Ik heb u geïnformeerd over de SONIA-studie die is opgezet naar aanleiding van de introductie van palbociclib. De beroepsgroep heeft aangegeven dat de inzet van ribociclib in de studie is voorzien bij pakkettoelating. Dit is dan vooralsnog, overeenkomstig de geregistreerde indicatie, beperkt tot de eerste lijn. Korthedshalve verwijs ik u voor details over de achtergrond van deze studie naar het pakketadvies van palbociclib.⁶

Hoewel de SONIA-studie niet is opgezet om de effectiviteit tussen de verschillende middelen te onderzoeken concludeert het Zorginstituut dat deze studie de belangrijkste vragen omtrent gepast gebruik en (kosten)effectiviteit ondervangt.

Evaluatie

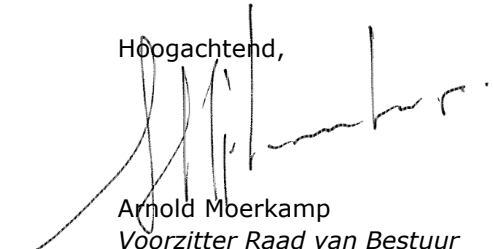
Indien ribociclib op basis van de uitkomst van de prijsonderhandeling in het verzekerde pakket zal instromen, zal het Zorginstituut het gebruik ervan, evenals dat van palbociclib, actief gaan volgen. Wij zullen u in 2020 informeren over het resultaat van deze metingen. Zorginstituut Nederland kijkt hierbij naar de volgende punten:

- De overeenkomst van de oorspronkelijke schatting van het aantal patiënten met het feitelijk behandelde aantal;
- De kostenontwikkeling ten opzichte van de oorspronkelijke raming, onderdeel daarvan vormt de monitoring van het werkelijke prijsniveau van ribociclib;
- Duur van de behandeling en zorggebruik ten behoeve van een toets op de uitgangspunten van gepast gebruik.

Indien uit deze monitoring signalen naar voren komen die sterk afwijken van de huidige ramingen kan dit aanleiding zijn voor het Zorginstituut om opnieuw de positie van ribociclib binnen het indicatiegebied borstkanker te beoordelen.

In de verwachting u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd,

Hoogachtend,



Arnold Moerkamp
Voorzitter Raad van Bestuur

⁷ <http://www.kwf.nl/SiteCollectionDocuments/Advies-KWF-werkgroep-Dure-Kankergeneesmiddelen-2015.pdf>

⁸ <http://www.nvz-ziekenhuizen.nl/library/25550>

⁹ http://www.nza.nl/1048076/1048181/Onderzoeksrapport_Toegankelijkheid_en_betaalbaarheid_van_geneesmiddelen_in_de_medisch_specialistis.pdf



Zorginstituut Nederland

Budget impact analyse van ribociclib (Kisqali®)
bij de eerstelijnsbehandeling van
hormoonreceptor-positieve, HER2-negatieve
gevorderde of gemetastaseerde borstkanker

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische
geneesmiddelen

Datum 25 oktober 2017
Status Definitief

Colofon

Volgnummer	2017041383
Contactpersoon	mevr. J.E. de Boer, arts, secretaris +31 (0)20 797 85 23
Auteur(s)	mw. dr. C. Sweegers
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Fabrikant	Novartis Pharma B.V.

Inhoud

Colofon—1

	1	Inleiding—5
	1.1	Geregistreerde indicatie—5
5	1.2	Plaats in het behandelalgoritme—5
	2	Uitgangspunten—7
	2.1	Aantal patiënten—7
	2.2	Substitutie—9
	2.3	Kosten per patiënt per jaar—9
10	2.4	Aannames—11
	3	Budget impact analyse—13
	4	Conclusie—17
	5	Referenties—19
15	6	Bijlagen—20

1 Inleiding

5 In het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen zal Zorginstituut Nederland advies uitbrengen over de verwachte kosten voor ribociclib (Kisqali®) voor de behandeling van hormoonreceptor-positieve, HER2-negatieve gevorderde of gemetastaseerde borstkanker.

10 Het doel van deze budget impact analyse is een schatting te maken van de kosten die met het gebruik van het middel gepaard gaan. Hierbij wordt uitgegaan van de kosten wanneer alle patiënten met de indicatie waarvoor de Wetenschappelijke Advies Raad (WAR) een therapeutische gelijke waarde heeft geadviseerd, ook daadwerkelijk met dit middel behandeld zouden worden. Indien relevant, wordt hierbij ook rekening gehouden met een eventuele kostenbesparing door substitutie van de huidige behandeling.

1.1 Geregistreerde indicatie

15 Ribociclib (Kisqali®) in combinatie met een aromataseremmer is geïndiceerd als eerste endocrien-gebaseerde therapie voor de behandeling van postmenopauzale vrouwen met gevorderde of gemetastaseerde hormoonreceptor-positieve (HR-positieve), humane epidermale-groefactorreceptor 2-negatieve (HER2-negatieve) borstkanker.¹

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

20 De behandeling van (ver)gevorderde of gemetastaseerde borstkanker is palliatief en gericht op symptoomcontrole en levensverlenging onder handhaving van een zo hoog mogelijke kwaliteit van leven.² De aanwezigheid of afwezigheid van overexpressie van hormoonreceptoren (progesteronreceptor en/of
25 oestrogeenreceptor) en van de humane epidermale receptor-2 (HER2)/neu-receptor is een belangrijk prognostisch kenmerk. Bovendien geven afwijkingen van deze receptoren aanleiding voor gerichte keuze van therapie. Ongeveer 80% van de tumoren is HER2 negatief.

30 De keuze van de hormonale therapie wordt bepaald door de menopauzale status van de patiënt, het toxiciteitsprofiel van de therapie en het interval na adjuvante hormonale therapie, aldus de richtlijn.

35 Chemotherapie is de behandeling van eerste keuze indien:

- hormonale therapie niet meer effectief lijkt te zijn;
- de ziekte snel progressief is;
- uitgebreide en snelgroeiende viscerale metastasen zijn opgetreden (long, lever, lymfangitis);
- ernstige cytopenie als gevolg van massale beenmerg metastasering
40 aanwezig is;
- de hormoonreceptoren negatief (HR-) zijn.

45 Bij chemotherapie is de kans op respons even groot als bij hormonale therapie, maar er wordt vaak sneller een effect gezien.²

Ribociclib is net als palbociclib een selectieve, reversibele remmer van de cyclineafhankelijke kinasen (CDK) 4 en 6. Het zijn beiden hormonale behandelingen. Palbociclib kan zowel in de eerste als in de tweede lijn ingezet worden. Ribociclib is alleen geregistreerd als eerstelijnsbehandeling.

5

In de Nederlandse behandelrichtlijn wordt geadviseerd om aromataseremmers als eerstelijns behandeling in te zetten bij postmenopauzale patiënten. Er wordt geen voorkeur uitgesproken voor een specifieke aromataseremmer.² In de 1^e lijn kan palbociclib of ribociclib toegevoegd worden aan een aromataseremmer. Op basis van een indirecte vergelijking (zie het farmacotherapeutisch rapport) kan aangenomen worden dat de effectiviteit van palbociclib en ribociclib als eerstelijnsbehandeling van het hormoongevoelige, gemetastaseerde mammacarcinoom vergelijkbaar is.

10

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

5 Ribociclib is geïndiceerd voor de behandeling van hormoonreceptor-positieve, HER2-negatieve gevorderde of gemetastaseerde borstkanker¹ in combinatie met een aromataseremmer bij vrouwen die niet eerder hormoonbehandeling hebben gehad.

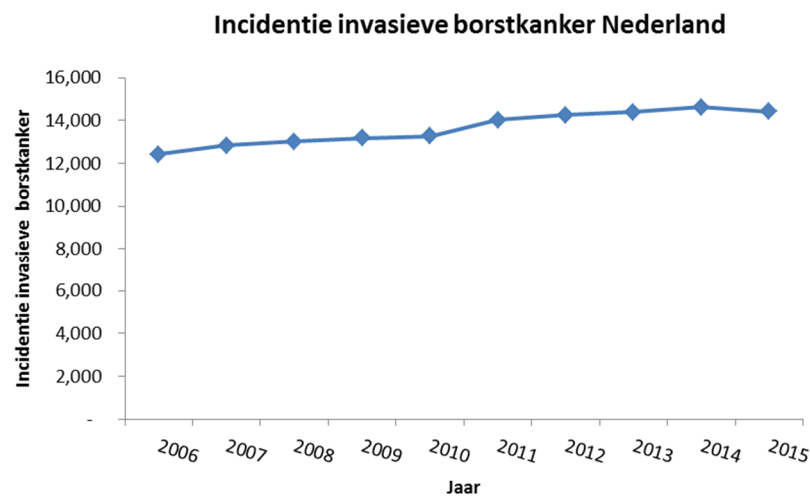
10 Ribociclib is alleen geregistreerd voor behandeling van postmenopauzale vrouwen. Voor palbociclib is in de registratietekst specifiek aangegeven dat bij pre- en perimenopauzale vrouwen de hormoonbehandeling dient te worden gecombineerd met een LHRH-agonist om postmenopauzale status te induceren. Aangenomen kan worden dat hetzelfde mogelijk is bij ribociclib omdat een dergelijke benadering gangbare praktijk is bij toepassing van hormoontherapie.

15 *Incidentie per jaar*

20 Het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) presenteert op haar website cijfers over de incidentie (totaal aantal nieuwe patiënten per jaar) van invasieve borstkanker bij vrouwen.³ Vanaf 2006 is de incidentie ieder jaar licht gestegen, zie figuur 1. De laatste jaren lijkt het aantal echter steeds meer stabiel, en in 2015 werd zelfs een lichte daling waargenomen. Om een inschatting te maken van de incidentie in de komende 3 jaar, is besloten om de gemiddelde incidentie van 2013, 2014 en 2015 te nemen. Dit komt neer op een incidentie van 14.476 $((14.393+14.615+14.421) / 3)$ patiënten per jaar.

25 Op de website 'www.cijfersoverkanker.nl' staan inmiddels ook gegevens over het jaar 2016, toen was de incidentie 14640 patiënten. Omdat deze cijfers echter nog niet definitief zijn, wordt hier gerekend met de cijfers tot en met het jaar 2015. De berekeningen van de patiëntenaantallen zijn daarmee vergelijkbaar met de cijfers die ook zijn gepresenteerd in de budget impact analyse van palbociclib.

30



35 **Figuur 1: Incidentie van borstkanker in Nederland, zoals gepresenteerd op de website van het IKNL.**

Patiënten met gemetastaseerde borstkanker

5 Gebaseerd op data van de Nederlandse Kankerregistratie³ wordt aangenomen dat het in circa 95% van deze gevallen vroege borstkanker betreft en in 5% van de gevallen gemetastaseerde borstkanker. In ongeveer 20% van de patiënten met vroege borstkanker zal de ziekte terugkeren als gemetastaseerde ziekte. In totaal gaat het dus om 5% x 14.476 patiënten = 724 patiënten plus 95% x 20% x 14.476 = 2.750 patiënten. Samengenomen zijn dit 3474 patiënten met gemetastaseerde borstkanker. In deze budget impact analyse rekenen we ieder jaar met dit patiëntenaantal en laten we buiten beschouwing wanneer patiënten precies metastasen ontwikkelen. In de berekening komt het er dus eigenlijk op neer dat we hier uitgaan van 24% (5% + (95% x 20%)) van de nieuwe patiënten met borstkanker die ooit metastasen ontwikkelt.

Patiënten met HR+/HER2-

15 Niet al deze patiënten komen in aanmerking voor ribociclib. Een recente publicatie van Lobbezoo et al. in 2016 geeft aan dat ongeveer 66% van deze patiënten HR positief & HER2 negatief is,⁴ en daarmee dus in aanmerking komt voor ribociclib. Dit zijn 3474 x 66% = 2293 patiënten.

Hormoonbehandeling

20 Niet al deze patiënten zullen starten met hormoontherapie, voor sommige patiënten wordt gekozen voor chemotherapie. Klinische experts geven aan dat dit in de eerste lijn ongeveer 15 à 20% van de patiënten is, dus 344 à 459 patiënten. In deze budget impact analyse zal gerekend worden met ongeveer het gemiddelde van deze patiëntaantallen: 400. Wanneer deze patiënten van de groep van 2293 wordt afgetrokken, resulteert dit in 1893 patiënten.

Patiënten die starten met ribociclib

30 Tot slot zal er altijd een deel van de patiënten zijn dat niet met ribociclib behandeld zal kunnen of willen worden. Klinische experts gaven bij palbociclib aan dat dit minimaal 10% van de patiënten zal zijn - hier wordt ook uitgegaan van dit percentage. De totale groep patiënten die naar schatting ribociclib zal gaan gebruiken bestaat uit ongeveer **1704 patiënten**. Hierbij is nog geen rekening gehouden met de marktpenetratie.

Marktpenetratie

35 Omdat ribociclib een gelijke therapeutische waarde heeft ten opzichte van palbociclib wordt hier uitgegaan van een gelijke marktpenetratie van beide geneesmiddelen. Bij palbociclib is uitgegaan van een oplopende marktpenetratie van 30%, naar 60% naar 100% in respectievelijk jaar 2017, 2018, en 2019. De verwachting is dat ribociclib niet (veel) eerder beschikbaar zal komen dan 2018. In deze budget impact analyse wordt ervan uitgegaan dat de gezamenlijke marktpenetratie van beide middelen in 2018 60% zal zijn en in 2019 en 2020 100%. Dit betekent dat het aandeel van ribociclib en palbociclib ieder 30% is in 2018 en 50% in 2019 en 2020. Zie tabel 1 voor een overzicht van de patiëntenaantallen, en het figuur in de bijlage voor een overzicht van de "patiëntenflow".

50 **Tabel 1: Geschatte aantal patiënten met hormoonreceptor-positieve, HER2-negatieve gevorderde of gemetastaseerde borstkanker dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met ribociclib – rekening houdend met de marktpenetratie. De behandeling duurt bijna 2 jaar. Zie paragraaf 2.3 voor meer uitleg.**

	2018	2019	2020
--	------	------	------

behandeling 1e jaar	511	852	852
behandeling 2e jaar		511	852
Totale aantal patiënten dat jaarlijks voor ribociclib in aanmerking komt	511	1363	1704

* Rekenvoorbeeld: in 2018 zal 30% van de 1704 patiënten starten met ribociclib ($0,3 \times 1704 = 511$). Hoewel niet in de tabel opgenomen, zal ook 30% starten met palbociclib – dit maakt de totale marktpenetratie in 2018 dus 60%. In 2019 en 2020 is de totale marktpenetratie 100%, met 50% voor ribociclib ($0,5 \times 1704 = 852$) en 50% voor palbociclib.

5

2.2 Substitutie

Er kan substitutie berekend worden van palbociclib. Beide middelen hebben een gelijke therapeutische waarde.

10

2.3 Kosten per patiënt per jaar

Er zullen hier 2 scenario's gepresenteerd worden.

15

Het eerste scenario ("voorgeschreven dosering") betreft een berekening van de kosten per patiënt per jaar wanneer wordt uitgegaan van de voorgeschreven dosering zoals vermeld in de SmPC. Dit is de standaardmanier waarop het Zorginstituut de budget impact uitrekent.

20

Het tweede scenario ("verlaagde dosisintensiteit") betreft een berekening waarbij in acht wordt genomen dat er patiënten zijn die een lagere dosering zullen gebruiken. De aanvrager heeft hiervoor een berekening gemaakt van de gemiddelde relatieve dosisintensiteit. In deze berekening zijn dosisonderbrekingen en het niet innemen van tabletten niet meegenomen. Het gaat hier dus om dosisreducties die aanbevolen worden in de SmPC, met name wanneer de patiënt last heeft van bijwerkingen. Gedurende de looptijd van de pivotal studie is voor elke patiënt, per cyclus (4 weken), bijgehouden hoeveel pillen hij of zij per dag gebruikte. De gemiddelde relatieve dosisintensiteit is berekend aan de hand van het percentage patiënten dat ofwel 1, 2 of 3 pillen per dag gebruikte. Dit tweede scenario is toegevoegd omdat de behandeling met ribociclib goedkoper wordt wanneer patiënten een lagere dosering gebruiken – terwijl dit bij palbociclib niet het geval is (hier is sprake van een zogenaamd 'flat pricing system': tabletten met verschillende doseringen palbociclib zijn even duur).

25

30

Scenario 1: voorgeschreven dosering

35

De aanbevolen dosering van ribociclib is éénmaal daags 3 tabletten van 200mg.¹ De totale dagelijkse dosering is daarmee 600mg. Ribociclib dient 21 dagen achtereenvolgens geslikt worden, waarna een rustperiode van 7 dagen volgt.

40

De prijs van ribociclib is €3.600 per verpakking van 63 stuks. Hiermee kan dus 21 dagen behandeld worden. Omdat na deze 21 dagen een rustperiode van 7 dagen volgt, komen de gemiddelde kosten per dag op €128,57.

45

De aanbevolen dosering van palbociclib is 1 capsule van 125mg per dag.⁵ Deze capsule moet ook 21 dagen achtereenvolgens geslikt worden, waarna een rustperiode van 7 dagen volgt. De prijs van palbociclib is €3.600 per verpakking van 21 stuks. Omdat de patiënt met 21 capsules in een periode van 28 dagen behandeld

wordt, komen de dagelijkse kosten daarmee op €128,57.

Wanneer wordt uitgegaan van de voorgeschreven dosering is de behandeling met ribociclib en palbociclib precies even duur. Omdat er geen reden is om aan te nemen dat de behandelduur van ribociclib en palbociclib verschilt, wordt hier uitgegaan van de gemiddelde behandelduur van palbociclib: 603 dagen. De behandelkosten per patiënt zijn daarmee in het eerste jaar: 365 dagen x €128,57 = €46.928,57 en in het tweede jaar 238 dagen x €128,57 = €30.600. In totaal kost de behandeling €77.528,57 per patiënt.

Scenario 2: verlaagde dosisintensiteit

De aanvrager geeft aan dat de gemiddelde relatieve dosisintensiteit voor ribociclib 81,59% is. Dit percentage wordt vermenigvuldigd met de gemiddelde kosten per dag. De aangepaste kosten per dag komen daarmee op 81,59% x €128,57 = €104,90.

Palbociclib is weliswaar beschikbaar in verschillende doseringen (75mg, 100mg en 125mg), maar de prijs van deze tabletten is hetzelfde. Het verlagen van de dosering heeft dus geen prijsverlaging tot gevolg. Wanneer er dus uitgegaan wordt van een verlaagde dosisintensiteit zijn de dagelijkse kosten van ribociclib €23,67 lager dan die van palbociclib.

De jaarlijkse kosten bij deze verlaagde dosisintensiteit komen voor ribociclib op €38.289,02 in het eerste jaar en €24.966,54 in het tweede jaar. In totaal kost de behandeling met ribociclib per patiënt: €63.255,56. In dit scenario liggen de totale kosten per patiënt voor ribociclib ruim €14.000 lager dan bij de behandeling met palbociclib.

Er wordt uitgegaan van 100% therapietrouw. Tabel 2 bevat een overzicht van de kosten per patiënt per jaar. Er wordt hier geen rekening gehouden met het eigen risico en/of eigen bijdragen.

Tabel 2: Kosten per patiënt voor toepassing van ribociclib en palbociclib bij hormoonreceptor-positieve, HER2-negatieve gevorderde of gemetastaseerde borstkanker. Er worden 2 scenario's gepresenteerd.*

	ribociclib: scenario 1	ribociclib: scenario 2	palbociclib (scenario 1 en 2)
Dagelijkse dosering	3 x 200 mg gedurende 21 dagen gevolgd door 7 dagen rust*	3 x 200 mg gedurende 21 dagen gevolgd door 7 dagen rust*	125 mg (1 capsule) gedurende 21 dagen gevolgd door 7 dagen rust*
Kosten per verpakking	€3600 per 63 stuks	€3600 per 63 stuks	€3600 per 21 stuks
Kosten per dag	€ 128,57	81,59% x €128,57= €104,90	€ 128,57
Behandelduur	603 dagen	603 dagen	603 dagen
Behandelkosten 1^e jaar	€ 46.929	€ 38.289	€ 46.929
Behandelkosten 2^e jaar	€ 30.600	€ 24.967	€ 30.600

Scenario 1 gaat uit van de voorgeschreven dosering, scenario 2 gaat uit van de gemiddelde relatieve dosisintensiteit (zie tekst).

* gebaseerd op de DDD van de WHO

2.4 Aannames

- 5 De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:
- De incidentie van borstkanker blijft de komende jaren stabiel
 - Ongeveer 15 à 20% van de patiënten die in aanmerking komt voor ribociclib zal in de eerste lijn kiezen voor chemotherapie.
 - Ongeveer 10% van de patiënten die in aanmerking komt voor ribociclib kan of
10 wil niet met ribociclib behandeld worden
 - De gemiddelde behandelduur in de klinische studies is even lang als de gemiddelde behandelduur in de Nederlandse praktijksituatie.
 - Voor palbociclib is een marktpenetratie geschat van 30%, 60% en 100% in respectievelijk 2017, 2018 en 2019. Het Zorginstituut heeft geen reden om aan
15 te nemen dat het beschikbaar komen van ribociclib zal leiden tot een versnelde marktpenetratie van deze beide middelen. Gezien de gelijke therapeutische waarde, is de verwachting dat beide middelen uiteindelijk een gelijk marktaandeel zullen verwerven. In deze budget impact analyse wordt ervan uitgegaan dat het totale marktaandeel van 60% in 2018 en 100% in 2019 en
20 2020 gelijk wordt verdeeld over deze twee middelen.
 - Er is geen risico op off-label gebruik.
 - De gemiddelde relatieve dosisintensiteit zoals berekend in de pivotal studie is representatief voor de Nederlandse praktijksituatie.
 - De verlaagde dosisintensiteit is direct gerelateerd aan verlaagde
25 behandelkosten.

3 Budget impact analyse

5 In Tabel 3 staat een overzicht van de totale budget impact wanneer ribociclib aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie hormoonreceptor-positieve, HER2-negatieve gevorderde of gemetastaseerde borstkanker.

10 In de tabel zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

15 Er worden twee scenario's gepresenteerd. Het eerste scenario gaat uit van de voorgeschreven dosering van zowel ribociclib als palbociclib. Het tweede scenario gaat uit van een lagere gemiddelde dosering per patiënt. Het effect hiervan is dat de kosten voor ribociclib omlaag gaan, maar die van palbociclib gelijk blijven.

20 Scenario 1 toont aan dat wanneer er uitgegaan wordt van de voorgeschreven dosering, de behandeling met ribociclib precies even duur is als de behandeling met palbociclib. Wanneer ribociclib wordt opgenomen in het basispakket zal dit dus niet gepaard gaan met extra kosten.

25 De totale kosten voor de behandeling met ribociclib liggen in dit scenario op ongeveer €66,1 miljoen euro in 2020. Dit bedrag is lager dan de kosten die eerder dit jaar zijn berekend voor de eerstelijnsbehandeling met palbociclib (> 100 miljoen). Dit komt niet doordat de lijstprijs van ribociclib lager is, maar dit heeft ermee te maken dat de marktpenetratie van ribociclib in 2020 op 50% geschat wordt (net als die van palbociclib – in dit rapport). In de eerder opgestelde budget impact analyse van palbociclib werd nog uitgegaan van 100% marktpenetratie van palbociclib omdat dit toen het eerste middel was in deze klasse. Voor de berekening van ribociclib wordt dus uitgegaan van de helft van het aantal patiënten dat destijds bij palbociclib is meegenomen in de berekening.

35 Scenario 2 toont aan dat wanneer er wordt uitgegaan van een lagere gemiddelde dosisintensiteit, de totale kosten van ribociclib in 2020 lager zijn, namelijk ongeveer €53,9 miljoen. Omdat de kosten van palbociclib wel gelijk blijven, zou de inzet van ribociclib zelfs tot besparingen kunnen leiden. In 2020 kan dit oplopen tot ongeveer €12,2 miljoen.

40

45

50

Tabel 3: Raming van de totale kosten van de toevoeging van ribociclib aan het behandelarsenaal voor hormoonreceptor-positieve, HER2-negatieve gevorderde of gemetastaseerde borstkanker. Er worden 2 scenario's gepresenteerd (zie tekst).

		Ribociclib						Besparingen door substitutie palbociclib						Totale meerkosten van ribociclib*
		Jaar 1			Jaar 2			Jaar 1			Jaar 2			
	marktpenetratie	aantal patiënten	kosten per jaar	totale kosten	aantal patiënten	kosten per jaar	totale kosten	aantal patiënten	kosten per jaar	totale kosten	aantal patiënten	kosten per jaar	totale kosten	
Scenario 1														
2018	30%	511	€ 46.929	€ 23.980.500				511	€ 46.929	€ 23.980.500				€ 0
2019	50%	852	€ 46.929	€ 39.983.143	511	€ 30.600	€ 15.636.600	852	€ 46.929	€ 39.983.143	511	€ 30.600	€ 15.636.600	€ 0
2020	50%	852	€ 46.929	€ 39.983.143	852	€ 30.600	€ 26.071.200	852	€ 46.929	€ 39.983.143	852	€ 30.600	€ 26.071.200	€ 0
Scenario 2														
2018	30%	511	€ 38.289	€ 19.565.690				511	€ 46.929	€ 23.980.500				-€ 4.414.810
2019	50%	852	€ 38.289	€ 32.622.246	511	€ 24.967	€ 12.757.902	852	€ 46.929	€ 39.983.143	511	€ 30.600	€ 15.636.600	-€ 10.239.595
2020	50%	852	€ 38.289	€ 32.622.246	852	€ 24.967	€ 21.271.492	852	€ 46.929	€ 39.983.143	852	€ 30.600	€ 26.071.200	-€ 12.160.605

*Rekenvoorbeeld: De totale meerkosten van ribociclib worden berekend door de totale kosten van jaar 1 + 2 bij elkaar op te tellen, en hier de totale substitutie van palbociclib (jaar 1 + 2) vanaf te trekken. Dit resulteert bij scenario 1 voor alle jaren op 0 euro, bij scenario 2 levert dit voor alle jaren besparingen op.

4 Conclusie

5 In deze budget impact analyse worden de meerkosten geraamd als gevolg van toepassing van ribociclib (Kisqali®) bij de behandeling van hormoonreceptor-positieve, HER2-negatieve gevorderde of gemetastaseerde borstkanker.

10 Er zijn twee scenario's berekend. Het eerste scenario gaat uit van de voorgeschreven dosering van zowel ribociclib als palbociclib. Dit is de standaardaanpak voor het opstellen van budget impact analyses. Het tweede scenario gaat uit van een lagere gemiddelde dosering per patiënt. Dit scenario is relevant omdat het aanpassen van de dosering bij ribociclib direct tot minder kosten leidt, terwijl dit bij palbociclib niet het geval is.

15 Het eerste scenario, waarbij wordt uitgegaan van de standaarddosering, toont aan dat de inzet van ribociclib precies even duur is als de behandeling met palbociclib. Er zijn dus geen meerkosten.

20 Het tweede scenario, waarbij de gemiddelde dosering per patiënt verlaagd is, toont aan dat de inzet van ribociclib tot besparingen kan leiden van ongeveer €12,2 miljoen in het derde jaar na marktintroductie. Daarbij bestaat enige onzekerheid of deze besparingen in de praktijk worden gerealiseerd. Er is namelijk aangenomen dat de dosisreducties in de klinische studie overeenkomen met de dosisreducties in de dagelijkse praktijk in Nederland. Bovendien wordt er vanuit gegaan dat deze dosisreducties direct leiden tot besparingen (en er bijvoorbeeld geen spillage optreedt).

30 Het is op dit moment onduidelijk wat de marktverhoudingen van ribociclib en palbociclib zullen zijn, en hoe groot de daadwerkelijke besparingen kunnen zijn.

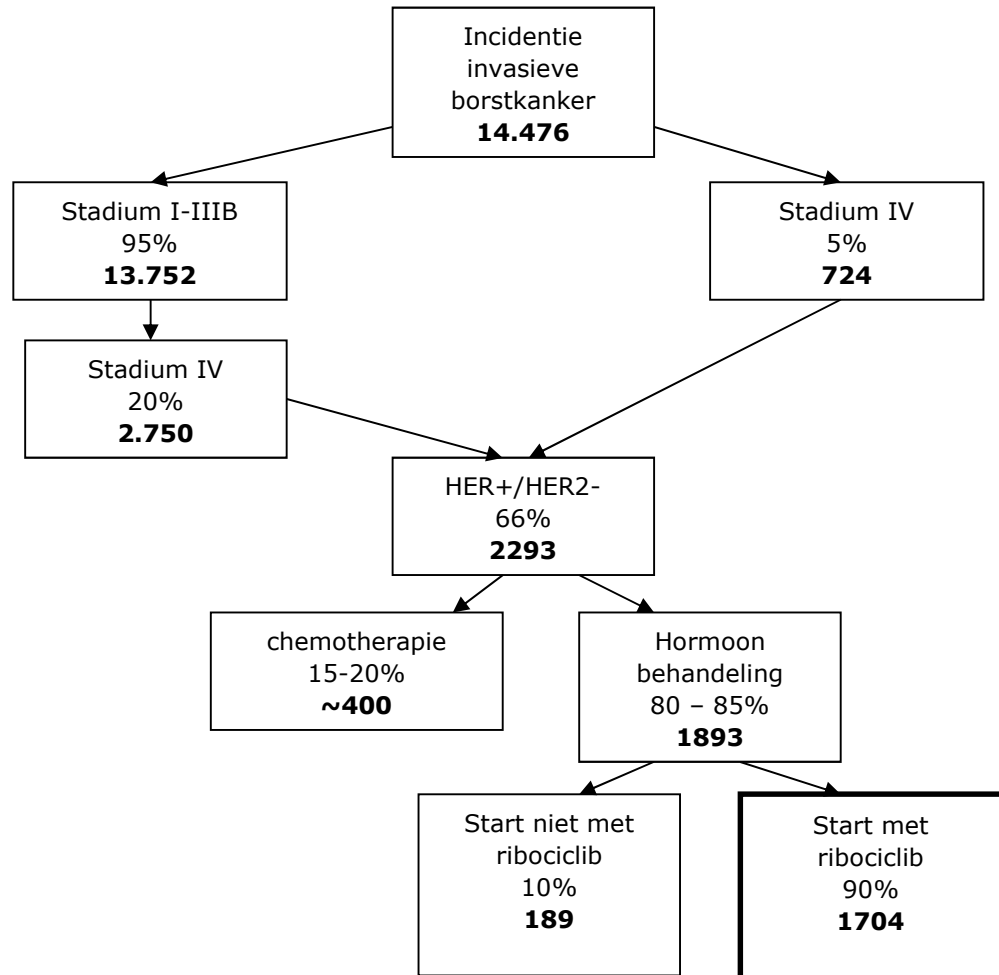
In deze budget impact analyses zijn de effecten van prijsonderhandelingen met betrekking tot palbociclib niet meegenomen. Het is onbekend wat de daadwerkelijke prijs is van palbociclib.

35 *De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 25 september 2017.*

5 Referenties

- 5
- 1 Samenvatting van de productkenmerken ribociclib.
- 2 NABON/VIKC/CVO. Richtlijn Mammacarcinoom. VIKC: 2.0. 2012. via www.oncoline.nl.
- 3 Integraal Kankercentrum Nederland. Cijfers over kanker via www.cijfersoverkanker.nl. De cijfers voor de berekening zijn overgenomen uit het budget impact dossier van palbociclib.
- 10
- 4 Lobbezoo, D.J., et al., In real life, one-quarter of patients with hormone receptor-positive metastatic breast cancer receive chemotherapy as initial palliative therapy: a study of the Southeast Netherlands Breast Cancer Consortium. *Ann Oncol*, 2016. 27(2): p. 256-62.
- 15
- 5 Samenvatting van de productkenmerken palbociclib.
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50

6 Bijlage





Zorginstituut Nederland

Budget impact analyse van ribociclib (Kisqali®)
bij de eerstelijnsbehandeling van
hormoonreceptor-positieve, HER2-negatieve
gevorderde of gemetastaseerde borstkanker

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische
geneesmiddelen

Datum 25 oktober 2017
Status Definitief

Colofon

Volgnummer	2017041383
Contactpersoon	mevr. J.E. de Boer, arts, secretaris +31 (0)20 797 85 23
Auteur(s)	mw. dr. C. Sweegers
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Fabrikant	Novartis Pharma B.V.

Inhoud

Colofon—1

	1	Inleiding—5
	1.1	Geregistreerde indicatie—5
5	1.2	Plaats in het behandelalgoritme—5
	2	Uitgangspunten—7
	2.1	Aantal patiënten—7
	2.2	Substitutie—9
	2.3	Kosten per patiënt per jaar—9
10	2.4	Aannames—11
	3	Budget impact analyse—13
	4	Conclusie—17
	5	Referenties—19
15	6	Bijlagen—20

1 Inleiding

5 In het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen zal Zorginstituut Nederland advies uitbrengen over de verwachte kosten voor ribociclib (Kisqali®) voor de behandeling van hormoonreceptor-positieve, HER2-negatieve gevorderde of gemetastaseerde borstkanker.

10 Het doel van deze budget impact analyse is een schatting te maken van de kosten die met het gebruik van het middel gepaard gaan. Hierbij wordt uitgegaan van de kosten wanneer alle patiënten met de indicatie waarvoor de Wetenschappelijke Advies Raad (WAR) een therapeutische gelijke waarde heeft geadviseerd, ook daadwerkelijk met dit middel behandeld zouden worden. Indien relevant, wordt hierbij ook rekening gehouden met een eventuele kostenbesparing door substitutie van de huidige behandeling.

1.1 Geregistreerde indicatie

15 Ribociclib (Kisqali®) in combinatie met een aromataseremmer is geïndiceerd als eerste endocrien-gebaseerde therapie voor de behandeling van postmenopauzale vrouwen met gevorderde of gemetastaseerde hormoonreceptor-positieve (HR-positieve), humane epidermale-groefactorreceptor 2-negatieve (HER2-negatieve) borstkanker.¹

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

20 De behandeling van (ver)gevorderde of gemetastaseerde borstkanker is palliatief en gericht op symptoomcontrole en levensverlenging onder handhaving van een zo hoog mogelijke kwaliteit van leven.² De aanwezigheid of afwezigheid van overexpressie van hormoonreceptoren (progesteronreceptor en/of

25 oestrogeenreceptor) en van de humane epidermale receptor-2 (HER2)/neu-receptor is een belangrijk prognostisch kenmerk. Bovendien geven afwijkingen van deze receptoren aanleiding voor gerichte keuze van therapie. Ongeveer 80% van de tumoren is HER2 negatief.

30 De keuze van de hormonale therapie wordt bepaald door de menopauzale status van de patiënt, het toxiciteitsprofiel van de therapie en het interval na adjuvante hormonale therapie, aldus de richtlijn.

35 Chemotherapie is de behandeling van eerste keuze indien:

- hormonale therapie niet meer effectief lijkt te zijn;
 - de ziekte snel progressief is;
 - uitgebreide en snelgroeiende viscerale metastasen zijn opgetreden (long, lever, lymfangitis);
 - ernstige cytopenie als gevolg van massale beenmerg metastasering aanwezig is;
 - de hormoonreceptoren negatief (HR-) zijn.
- 40

45 Bij chemotherapie is de kans op respons even groot als bij hormonale therapie, maar er wordt vaak sneller een effect gezien.²

Ribociclib is net als palbociclib een selectieve, reversibele remmer van de cyclineafhankelijke kinasen (CDK) 4 en 6. Het zijn beiden hormonale behandelingen. Palbociclib kan zowel in de eerste als in de tweede lijn ingezet worden. Ribociclib is alleen geregistreerd als eerstelijnsbehandeling.

5

In de Nederlandse behandelrichtlijn wordt geadviseerd om aromataseremmers als eerstelijns behandeling in te zetten bij postmenopauzale patiënten. Er wordt geen voorkeur uitgesproken voor een specifieke aromataseremmer.² In de 1^e lijn kan palbociclib of ribociclib toegevoegd worden aan een aromataseremmer. Op basis van een indirecte vergelijking (zie het farmacotherapeutisch rapport) kan aangenomen worden dat de effectiviteit van palbociclib en ribociclib als eerstelijnsbehandeling van het hormoongevoelige, gemetastaseerde mammacarcinoom vergelijkbaar is.

10

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

5 Ribociclib is geïndiceerd voor de behandeling van hormoonreceptor-positieve, HER2-negatieve gevorderde of gemetastaseerde borstkanker¹ in combinatie met een aromataseremmer bij vrouwen die niet eerder hormoonbehandeling hebben gehad.

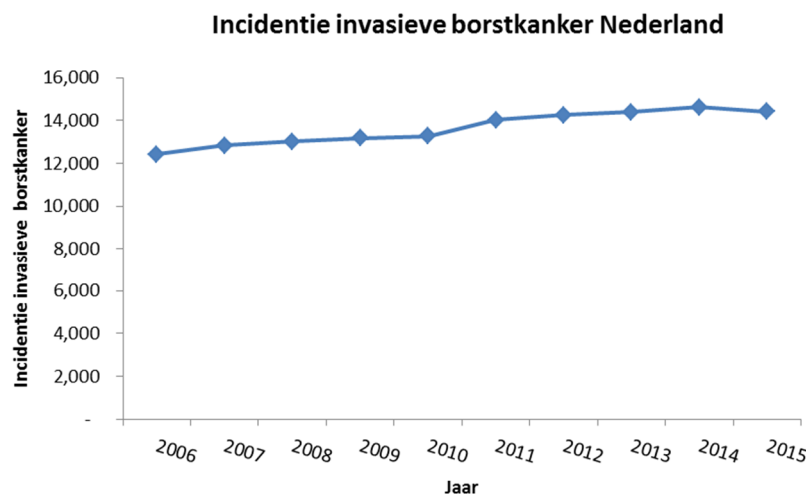
10 Ribociclib is alleen geregistreerd voor behandeling van postmenopauzale vrouwen. Voor palbociclib is in de registratietekst specifiek aangegeven dat bij pre- en perimenopauzale vrouwen de hormoonbehandeling dient te worden gecombineerd met een LHRH-agonist om postmenopauzale status te induceren. Aangenomen kan worden dat hetzelfde mogelijk is bij ribociclib omdat een dergelijke benadering gangbare praktijk is bij toepassing van hormoontherapie.

15 *Incidentie per jaar*

20 Het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) presenteert op haar website cijfers over de incidentie (totaal aantal nieuwe patiënten per jaar) van invasieve borstkanker bij vrouwen.³ Vanaf 2006 is de incidentie ieder jaar licht gestegen, zie figuur 1. De laatste jaren lijkt het aantal echter steeds meer stabiel, en in 2015 werd zelfs een lichte daling waargenomen. Om een inschatting te maken van de incidentie in de komende 3 jaar, is besloten om de gemiddelde incidentie van 2013, 2014 en 2015 te nemen. Dit komt neer op een incidentie van 14.476 $((14.393+14.615+14.421) / 3)$ patiënten per jaar.

25 Op de website 'www.cijfersoverkanker.nl' staan inmiddels ook gegevens over het jaar 2016, toen was de incidentie 14640 patiënten. Omdat deze cijfers echter nog niet definitief zijn, wordt hier gerekend met de cijfers tot en met het jaar 2015. De berekeningen van de patiëntenaantallen zijn daarmee vergelijkbaar met de cijfers die ook zijn gepresenteerd in de budget impact analyse van palbociclib.

30



35 **Figuur 1: Incidentie van borstkanker in Nederland, zoals gepresenteerd op de website van het IKNL.**

Patiënten met gemetastaseerde borstkanker

5 Gebaseerd op data van de Nederlandse Kankerregistratie³ wordt aangenomen dat het in circa 95% van deze gevallen vroege borstkanker betreft en in 5% van de gevallen gemetastaseerde borstkanker. In ongeveer 20% van de patiënten met vroege borstkanker zal de ziekte terugkeren als gemetastaseerde ziekte. In totaal gaat het dus om 5% x 14.476 patiënten = 724 patiënten plus 95% x 20% x 14.476 = 2.750 patiënten. Samengenomen zijn dit 3474 patiënten met gemetastaseerde borstkanker. In deze budget impact analyse rekenen we ieder jaar met dit patiëntenaantal en laten we buiten beschouwing wanneer patiënten precies metastasen ontwikkelen. In de berekening komt het er dus eigenlijk op neer dat we hier uitgaan van 24% (5% + (95% x 20%)) van de nieuwe patiënten met borstkanker die ooit metastasen ontwikkelt.

Patiënten met HR+/HER2-

15 Niet al deze patiënten komen in aanmerking voor ribociclib. Een recente publicatie van Lobbezoo et al. in 2016 geeft aan dat ongeveer 66% van deze patiënten HR positief & HER2 negatief is,⁴ en daarmee dus in aanmerking komt voor ribociclib. Dit zijn 3474 x 66% = 2293 patiënten.

Hormoonbehandeling

20 Niet al deze patiënten zullen starten met hormoontherapie, voor sommige patiënten wordt gekozen voor chemotherapie. Klinische experts geven aan dat dit in de eerste lijn ongeveer 15 à 20% van de patiënten is, dus 344 à 459 patiënten. In deze budget impact analyse zal gerekend worden met ongeveer het gemiddelde van deze patiëntaantallen: 400. Wanneer deze patiënten van de groep van 2293 wordt afgetrokken, resulteert dit in 1893 patiënten.

Patiënten die starten met ribociclib

30 Tot slot zal er altijd een deel van de patiënten zijn dat niet met ribociclib behandeld zal kunnen of willen worden. Klinische experts gaven bij palbociclib aan dat dit minimaal 10% van de patiënten zal zijn - hier wordt ook uitgegaan van dit percentage. De totale groep patiënten die naar schatting ribociclib zal gaan gebruiken bestaat uit ongeveer **1704 patiënten**. Hierbij is nog geen rekening gehouden met de marktpenetratie.

Marktpenetratie

35 Omdat ribociclib een gelijke therapeutische waarde heeft ten opzichte van palbociclib wordt hier uitgegaan van een gelijke marktpenetratie van beide geneesmiddelen. Bij palbociclib is uitgegaan van een oplopende marktpenetratie van 30%, naar 60% naar 100% in respectievelijk jaar 2017, 2018, en 2019. De verwachting is dat ribociclib niet (veel) eerder beschikbaar zal komen dan 2018. In deze budget impact analyse wordt ervan uitgegaan dat de gezamenlijke marktpenetratie van beide middelen in 2018 60% zal zijn en in 2019 en 2020 100%. Dit betekent dat het aandeel van ribociclib en palbociclib ieder 30% is in 2018 en 50% in 2019 en 2020. Zie tabel 1 voor een overzicht van de patiëntenaantallen, en het figuur in de bijlage voor een overzicht van de "patiëntenflow".

50 **Tabel 1: Geschatte aantal patiënten met hormoonreceptor-positieve, HER2-negatieve gevorderde of gemetastaseerde borstkanker dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met ribociclib – rekening houdend met de marktpenetratie. De behandeling duurt bijna 2 jaar. Zie paragraaf 2.3 voor meer uitleg.**

	2018	2019	2020
--	------	------	------

behandeling 1e jaar	511	852	852
behandeling 2e jaar		511	852
Totale aantal patiënten dat jaarlijks voor ribociclib in aanmerking komt	511	1363	1704

* Rekenvoorbeeld: in 2018 zal 30% van de 1704 patiënten starten met ribociclib ($0,3 \times 1704 = 511$). Hoewel niet in de tabel opgenomen, zal ook 30% starten met palbociclib – dit maakt de totale marktpenetratie in 2018 dus 60%. In 2019 en 2020 is de totale marktpenetratie 100%, met 50% voor ribociclib ($0,5 \times 1704 = 852$) en 50% voor palbociclib.

5

2.2 Substitutie

Er kan substitutie berekend worden van palbociclib. Beide middelen hebben een gelijke therapeutische waarde.

10

2.3 Kosten per patiënt per jaar

Er zullen hier 2 scenario's gepresenteerd worden.

15

Het eerste scenario ("voorgeschreven dosering") betreft een berekening van de kosten per patiënt per jaar wanneer wordt uitgegaan van de voorgeschreven dosering zoals vermeld in de SmPC. Dit is de standaardmanier waarop het Zorginstituut de budget impact uitrekent.

20

Het tweede scenario ("verlaagde dosisintensiteit") betreft een berekening waarbij in acht wordt genomen dat er patiënten zijn die een lagere dosering zullen gebruiken. De aanvrager heeft hiervoor een berekening gemaakt van de gemiddelde relatieve dosisintensiteit. In deze berekening zijn dosisonderbrekingen en het niet innemen van tabletten niet meegenomen. Het gaat hier dus om dosisreducties die aanbevolen worden in de SmPC, met name wanneer de patiënt last heeft van bijwerkingen. Gedurende de looptijd van de pivotal studie is voor elke patiënt, per cyclus (4 weken), bijgehouden hoeveel pillen hij of zij per dag gebruikte. De gemiddelde relatieve dosisintensiteit is berekend aan de hand van het percentage patiënten dat ofwel 1, 2 of 3 pillen per dag gebruikte. Dit tweede scenario is toegevoegd omdat de behandeling met ribociclib goedkoper wordt wanneer patiënten een lagere dosering gebruiken – terwijl dit bij palbociclib niet het geval is (hier is sprake van een zogenaamd 'flat pricing system': tabletten met verschillende doseringen palbociclib zijn even duur).

25

30

Scenario 1: voorgeschreven dosering

35

De aanbevolen dosering van ribociclib is éénmaal daags 3 tabletten van 200mg.¹ De totale dagelijkse dosering is daarmee 600mg. Ribociclib dient 21 dagen achtereenvolgens geslikt worden, waarna een rustperiode van 7 dagen volgt.

40

De prijs van ribociclib is €3.600 per verpakking van 63 stuks. Hiermee kan dus 21 dagen behandeld worden. Omdat na deze 21 dagen een rustperiode van 7 dagen volgt, komen de gemiddelde kosten per dag op €128,57.

45

De aanbevolen dosering van palbociclib is 1 capsule van 125mg per dag.⁵ Deze capsule moet ook 21 dagen achtereenvolgens geslikt worden, waarna een rustperiode van 7 dagen volgt. De prijs van palbociclib is €3.600 per verpakking van 21 stuks. Omdat de patiënt met 21 capsules in een periode van 28 dagen behandeld

wordt, komen de dagelijkse kosten daarmee op €128,57.

Wanneer wordt uitgegaan van de voorgeschreven dosering is de behandeling met ribociclib en palbociclib precies even duur. Omdat er geen reden is om aan te nemen dat de behandelduur van ribociclib en palbociclib verschilt, wordt hier uitgegaan van de gemiddelde behandelduur van palbociclib: 603 dagen. De behandelkosten per patiënt zijn daarmee in het eerste jaar: 365 dagen x €128,57 = €46.928,57 en in het tweede jaar 238 dagen x €128,57 = €30.600. In totaal kost de behandeling €77.528,57 per patiënt.

Scenario 2: verlaagde dosisintensiteit

De aanvrager geeft aan dat de gemiddelde relatieve dosisintensiteit voor ribociclib 81,59% is. Dit percentage wordt vermenigvuldigd met de gemiddelde kosten per dag. De aangepaste kosten per dag komen daarmee op 81,59% x €128,57 = €104,90.

Palbociclib is weliswaar beschikbaar in verschillende doseringen (75mg, 100mg en 125mg), maar de prijs van deze tabletten is hetzelfde. Het verlagen van de dosering heeft dus geen prijsverlaging tot gevolg. Wanneer er dus uitgegaan wordt van een verlaagde dosisintensiteit zijn de dagelijkse kosten van ribociclib €23,67 lager dan die van palbociclib.

De jaarlijkse kosten bij deze verlaagde dosisintensiteit komen voor ribociclib op €38.289,02 in het eerste jaar en €24.966,54 in het tweede jaar. In totaal kost de behandeling met ribociclib per patiënt: €63.255,56. In dit scenario liggen de totale kosten per patiënt voor ribociclib ruim €14.000 lager dan bij de behandeling met palbociclib.

Er wordt uitgegaan van 100% therapietrouw. Tabel 2 bevat een overzicht van de kosten per patiënt per jaar. Er wordt hier geen rekening gehouden met het eigen risico en/of eigen bijdragen.

Tabel 2: Kosten per patiënt voor toepassing van ribociclib en palbociclib bij hormoonreceptor-positieve, HER2-negatieve gevorderde of gemetastaseerde borstkanker. Er worden 2 scenario's gepresenteerd.*

	ribociclib: scenario 1	ribociclib: scenario 2	palbociclib (scenario 1 en 2)
Dagelijkse dosering	3 x 200 mg gedurende 21 dagen gevolgd door 7 dagen rust*	3 x 200 mg gedurende 21 dagen gevolgd door 7 dagen rust*	125 mg (1 capsule) gedurende 21 dagen gevolgd door 7 dagen rust*
Kosten per verpakking	€3600 per 63 stuks	€3600 per 63 stuks	€3600 per 21 stuks
Kosten per dag	€ 128,57	81,59% x €128,57= €104,90	€ 128,57
Behandelduur	603 dagen	603 dagen	603 dagen
Behandelkosten 1^e jaar	€ 46.929	€ 38.289	€ 46.929
Behandelkosten 2^e jaar	€ 30.600	€ 24.967	€ 30.600

Scenario 1 gaat uit van de voorgeschreven dosering, scenario 2 gaat uit van de gemiddelde relatieve dosisintensiteit (zie tekst).

* gebaseerd op de DDD van de WHO

2.4 Aannames

- 5 De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:
- De incidentie van borstkanker blijft de komende jaren stabiel
 - Ongeveer 15 à 20% van de patiënten die in aanmerking komt voor ribociclib zal in de eerste lijn kiezen voor chemotherapie.
 - Ongeveer 10% van de patiënten die in aanmerking komt voor ribociclib kan of
10 wil niet met ribociclib behandeld worden
 - De gemiddelde behandelduur in de klinische studies is even lang als de gemiddelde behandelduur in de Nederlandse praktijksituatie.
 - Voor palbociclib is een marktpenetratie geschat van 30%, 60% en 100% in
15 respectievelijk 2017, 2018 en 2019. Het Zorginstituut heeft geen reden om aan te nemen dat het beschikbaar komen van ribociclib zal leiden tot een versnelde marktpenetratie van deze beide middelen. Gezien de gelijke therapeutische waarde, is de verwachting dat beide middelen uiteindelijk een gelijk marktaandeel zullen verwerven. In deze budget impact analyse wordt ervan uitgegaan dat het totale marktaandeel van 60% in 2018 en 100% in 2019 en
20 2020 gelijk wordt verdeeld over deze twee middelen.
 - Er is geen risico op off-label gebruik.
 - De gemiddelde relatieve dosisintensiteit zoals berekend in de pivotal studie is representatief voor de Nederlandse praktijksituatie.
 - De verlaagde dosisintensiteit is direct gerelateerd aan verlaagde
25 behandelkosten.

3 Budget impact analyse

5 In Tabel 3 staat een overzicht van de totale budget impact wanneer ribociclib aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie hormoonreceptor-positieve, HER2-negatieve gevorderde of gemetastaseerde borstkanker.

10 In de tabel zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

15 Er worden twee scenario's gepresenteerd. Het eerste scenario gaat uit van de voorgeschreven dosering van zowel ribociclib als palbociclib. Het tweede scenario gaat uit van een lagere gemiddelde dosering per patiënt. Het effect hiervan is dat de kosten voor ribociclib omlaag gaan, maar die van palbociclib gelijk blijven.

20 Scenario 1 toont aan dat wanneer er uitgegaan wordt van de voorgeschreven dosering, de behandeling met ribociclib precies even duur is als de behandeling met palbociclib. Wanneer ribociclib wordt opgenomen in het basispakket zal dit dus niet gepaard gaan met extra kosten.

25 De totale kosten voor de behandeling met ribociclib liggen in dit scenario op ongeveer €66,1 miljoen euro in 2020. Dit bedrag is lager dan de kosten die eerder dit jaar zijn berekend voor de eerstelijnsbehandeling met palbociclib (> 100 miljoen). Dit komt niet doordat de lijstprijs van ribociclib lager is, maar dit heeft ermee te maken dat de marktpenetratie van ribociclib in 2020 op 50% geschat wordt (net als die van palbociclib – in dit rapport). In de eerder opgestelde budget impact analyse van palbociclib werd nog uitgegaan van 100% marktpenetratie van palbociclib omdat dit toen het eerste middel was in deze klasse. Voor de berekening van ribociclib wordt dus uitgegaan van de helft van het aantal patiënten dat destijds bij palbociclib is meegenomen in de berekening.

35 Scenario 2 toont aan dat wanneer er wordt uitgegaan van een lagere gemiddelde dosisintensiteit, de totale kosten van ribociclib in 2020 lager zijn, namelijk ongeveer €53,9 miljoen. Omdat de kosten van palbociclib wel gelijk blijven, zou de inzet van ribociclib zelfs tot besparingen kunnen leiden. In 2020 kan dit oplopen tot ongeveer €12,2 miljoen.

40

45

50

Tabel 3: Raming van de totale kosten van de toevoeging van ribociclib aan het behandelarsenaal voor hormoonreceptor-positieve, HER2-negatieve gevorderde of gemetastaseerde borstkanker. Er worden 2 scenario's gepresenteerd (zie tekst).

		Ribociclib						Besparingen door substitutie palbociclib						Totale meerkosten van ribociclib*
		Jaar 1			Jaar 2			Jaar 1			Jaar 2			
	marktpenetratie	aantal patiënten	kosten per jaar	totale kosten	aantal patiënten	kosten per jaar	totale kosten	aantal patiënten	kosten per jaar	totale kosten	aantal patiënten	kosten per jaar	totale kosten	
Scenario 1														
2018	30%	511	€ 46.929	€ 23.980.500				511	€ 46.929	€ 23.980.500				€ 0
2019	50%	852	€ 46.929	€ 39.983.143	511	€ 30.600	€ 15.636.600	852	€ 46.929	€ 39.983.143	511	€ 30.600	€ 15.636.600	€ 0
2020	50%	852	€ 46.929	€ 39.983.143	852	€ 30.600	€ 26.071.200	852	€ 46.929	€ 39.983.143	852	€ 30.600	€ 26.071.200	€ 0
Scenario 2														
2018	30%	511	€ 38.289	€ 19.565.690				511	€ 46.929	€ 23.980.500				-€ 4.414.810
2019	50%	852	€ 38.289	€ 32.622.246	511	€ 24.967	€ 12.757.902	852	€ 46.929	€ 39.983.143	511	€ 30.600	€ 15.636.600	-€ 10.239.595
2020	50%	852	€ 38.289	€ 32.622.246	852	€ 24.967	€ 21.271.492	852	€ 46.929	€ 39.983.143	852	€ 30.600	€ 26.071.200	-€ 12.160.605

*Rekenvoorbeeld: De totale meerkosten van ribociclib worden berekend door de totale kosten van jaar 1 + 2 bij elkaar op te tellen, en hier de totale substitutie van palbociclib (jaar 1 + 2) vanaf te trekken. Dit resulteert bij scenario 1 voor alle jaren op 0 euro, bij scenario 2 levert dit voor alle jaren besparingen op.

4 Conclusie

5 In deze budget impact analyse worden de meerkosten geraamd als gevolg van toepassing van ribociclib (Kisqali®) bij de behandeling van hormoonreceptor-positieve, HER2-negatieve gevorderde of gemetastaseerde borstkanker.

10 Er zijn twee scenario's berekend. Het eerste scenario gaat uit van de voorgeschreven dosering van zowel ribociclib als palbociclib. Dit is de standaardaanpak voor het opstellen van budget impact analyses. Het tweede scenario gaat uit van een lagere gemiddelde dosering per patiënt. Dit scenario is relevant omdat het aanpassen van de dosering bij ribociclib direct tot minder kosten leidt, terwijl dit bij palbociclib niet het geval is.

15 Het eerste scenario, waarbij wordt uitgegaan van de standaarddosering, toont aan dat de inzet van ribociclib precies even duur is als de behandeling met palbociclib. Er zijn dus geen meerkosten.

20 Het tweede scenario, waarbij de gemiddelde dosering per patiënt verlaagd is, toont aan dat de inzet van ribociclib tot besparingen kan leiden van ongeveer €12,2 miljoen in het derde jaar na marktintroductie. Daarbij bestaat enige onzekerheid of deze besparingen in de praktijk worden gerealiseerd. Er is namelijk aangenomen dat de dosisreducties in de klinische studie overeenkomen met de dosisreducties in de dagelijkse praktijk in Nederland. Bovendien wordt er vanuit gegaan dat deze dosisreducties direct leiden tot besparingen (en er bijvoorbeeld geen spillage optreedt).

30 Het is op dit moment onduidelijk wat de marktverhoudingen van ribociclib en palbociclib zullen zijn, en hoe groot de daadwerkelijke besparingen kunnen zijn.

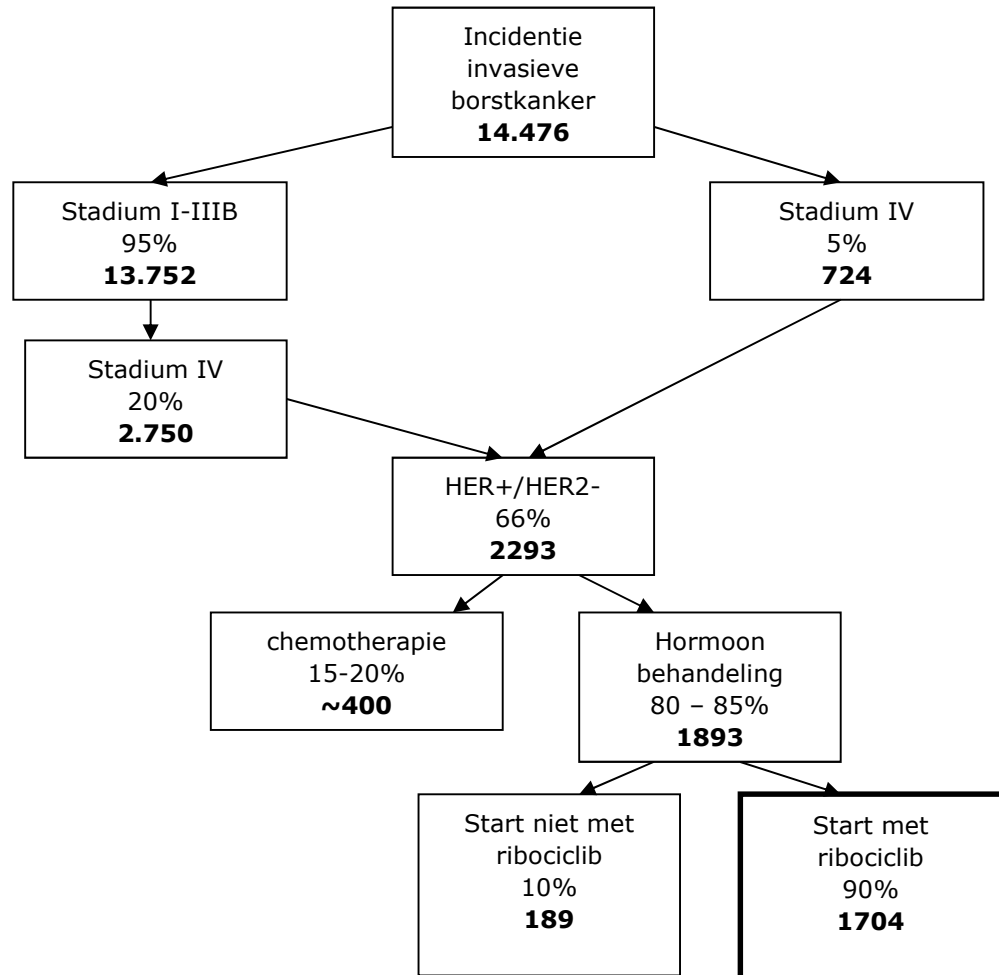
In deze budget impact analyses zijn de effecten van prijsonderhandelingen met betrekking tot palbociclib niet meegenomen. Het is onbekend wat de daadwerkelijke prijs is van palbociclib.

35 *De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 25 september 2017.*

5 Referenties

- 5
- 1 Samenvatting van de productkenmerken ribociclib.
- 2 NABON/VIKC/CVO. Richtlijn Mammacarcinoom. VIKC: 2.0. 2012. via www.oncoline.nl.
- 3 Integraal Kankercentrum Nederland. Cijfers over kanker via www.cijfersoverkanker.nl. De cijfers voor de berekening zijn overgenomen uit het budget impact dossier van palbociclib.
- 10
- 4 Lobbezoo, D.J., et al., In real life, one-quarter of patients with hormone receptor-positive metastatic breast cancer receive chemotherapy as initial palliative therapy: a study of the Southeast Netherlands Breast Cancer Consortium. *Ann Oncol*, 2016. 27(2): p. 256-62.
- 15
- 5 Samenvatting van de productkenmerken palbociclib.
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50

6 Bijlage





Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport ribociclib
(Kisqali®) bij de eerstelijnsbehandeling van
hormoonreceptor-positieve, HER2-negatieve
gevorderde of gemetastaseerde borstkanker

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische
geneesmiddelen

Datum 30 oktober 2017
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2017017810
Volgnummer	2017033010
Contactpersoon	Mw. J.E. de Boer, arts +31 (0)20 797 85 23
Auteur(s)	R. Dupree, MSc
Afdeling Team	Sector Zorg Oncologie

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

1 Inleiding—7

1.1 Achtergrond—7

1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek—10

2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies—12

2.1 Zoekstrategie—12

2.2 Databases & websites—12

2.3 Selectiecriteria—12

3 Resultaten—13

3.1 Resultaten literatuursearch—13

3.2 Gunstige effecten—13

3.3 Ongunstige effecten—15

3.4 Ervaring, gebruiksgemak en toepasbaarheid—15

3.5 Eindconclusie therapeutische waarde—21

4 Stand van de wetenschap en praktijk—22

5 Literatuur—23

Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies—27

Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies—28

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden—29

Bijlage 4: Response—31

Bijlage 5: Ervaring en gebruiksgemak—32

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de therapeutische waarde van ribociclib in combinatie met letrozol bij de behandeling van patiënten met nog niet eerder voor gemetastaseerde ziekte met hormoontherapie behandelde, hormoonreceptor positieve, HER2-negatieve gevorderde of gemetastaseerde borstkanker. Ribociclib in combinatie met letrozol is daarbij vergeleken met palbociclib in combinatie met letrozol op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Het Zorginstituut heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Ribociclib heeft een vergelijkbaar werkingsmechanisme, en kan tevens worden ingezet in dezelfde behandelijn als, het eerder op de markt gekomen palbociclib. Het Zorginstituut concludeerde eerder dat palbociclib in combinatie met letrozol een therapeutische meerwaarde heeft vergelijken met letrozol alleen.

Op basis van een indirecte vergelijking is het waarschijnlijk dat de effecten op progressievrije overleving (d.w.z. tijd tot progressie of overlijden) van ribociclib+letrozol en palbociclib+letrozol bij de genoemde indicatie vergelijkbaar zijn. Beide middelen laten in vergelijking met letrozol een klinisch relevante verbetering op progressievrije overleving zien. Voor ribociclib in combinatie met letrozol is geen verschil aangetoond in kwaliteit van leven in vergelijking met alleen letrozol.

Er zijn geen gegevens gepubliceerd over algehele overleving, maar het is de vraag of een verschil in algehele overleving kan worden aangetoond vanwege de lange post-progressieperiode en de mogelijkheid van vervolgbehandeling met een (andere) CDK4/6-remmer.

Zowel palbociclib als ribociclib is geassocieerd met het frequent optreden van onder andere graad 3-4 neutropenie. Febriële neutropenie kwam echter niet vaak voor, waardoor de optredende neutropenie goed hanteerbaar lijkt.

Zorginstituut Nederland is, samengenomen, tot de eindconclusie gekomen dat bij de behandeling van patiënten met hormoonreceptor positieve, HER2-negatieve gevorderde of gemetastaseerde borstkanker die nog niet eerder een behandeling met hormoontherapie hebben ontvangen voor gemetastaseerde ziekte, ribociclib in combinatie met letrozol een gelijke therapeutische waarde heeft ten opzichte van palbociclib in combinatie met letrozol en daarmee voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 25 september 2017.

1 Inleiding

1.1 Achtergrond

1.1.1 *Pathofysiologie aandoening*

Het mammacarcinoom ontwikkelt zich uit het epitheel van de afvoergangen (ductuli) en klierbuisjes (lobuli) in de borst. Aanvankelijk is vooral sprake van intraluminale groei zonder infiltratie (carcinoma in situ). Soms wordt dit stadium overgeslagen en leiden één of meer mutaties direct tot een invasief carcinoom. Tumorcellen kunnen lymfevaten en bloedvaten op dezelfde wijze als witte bloedcellen penetreren, waardoor metastasering kan plaatsvinden al voor ontdekking van de tumor. De belangrijkste gebieden waar metastasen op afstand voorkomen zijn lymfeklieren, longen, lever en bot. Het gemetastaseerd mammacarcinoom wordt beschouwd als een niet-curabele ziekte.¹

De aanwezigheid of afwezigheid van overexpressie van hormoonreceptoren (progesteronreceptor; PgR en/of oestrogeenreceptor; ER) en van de humane epidermale receptor-2 (HER2)/neu-receptor is een belangrijk prognostisch kenmerk. HER2-overexpressie is geassocieerd met kortere overleving. Afwijkingen van deze receptoren geven aanleiding voor gerichte keuze van therapie. Ongeveer 20% van de patiënten heeft een tumor met overexpressie van HER2 (IHC 3+; >10% van de cellen)^{1,2}

1.1.2 *Symptomen*

De belangrijkste verdachte symptomen zijn een palpabele tumor, veelal door de patiënte zelf ontdekt, intrekkingen van huid of tepel en verandering van de contouren van de borst of bloederige tepeluitvloed. Veel carcinomen worden bij screening in het kader van het bevolkingsonderzoek borstkanker ontdekt voordat deze tot symptomen aanleiding geven. Bij bepaalde risicofactoren, zoals dragerschap van BRCA1 of BRCA2 mutaties bestaat er voor de huisarts ook een indicatie voor verwijzing buiten het landelijke bevolkingsonderzoek om.

1.1.3 *Incidentie / Prevalentie*

Van alle maligne ziekten komt borstkanker bij vrouwen in Nederland het meest voor. Voor vrouwen van 35-50 jaar is het de belangrijkste doodsoorzaak. Over 2012 bedroeg volgens gegevens van de Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) de totale incidentie (i.e. het aantal nieuwe gevallen per jaar) van invasieve borstkanker 14.296.³

1.1.4 *Ernst*

Bij iets minder dan 10% van alle nieuw gediagnosticeerde patiënten is de ziekte reeds gemetastaseerd. Bij een deel van de patiënten heeft de tumor bij diagnose het omliggende weefsel niet aangetast noch is deze uitgezaaid (carcinoma in situ). Deze patiënten worden alleen operatief behandeld. Bij iets meer dan 70% van de patiënten heeft de tumor het omliggende weefsel wel aangetast maar is deze nog niet uitgezaaid. Bij deze patiënten met een primair mammacarcinoom (stadium I-III) wordt de tumor operatief verwijderd. Deze behandeling wordt ondersteund met hormonale therapie, systemische chemotherapie (neo-adjuvant: voor operatie; adjuvant: na operatie) en radiotherapie. Sinds de introductie van de adjuvante chemotherapie in het begin van de jaren zeventig is de prognose van de ziekte onder meer door het gebruik van tamoxifen, aromataseremmers en taxanen aanmerkelijk verbeterd. Ondanks de toenemende incidentie van borstkanker is het

relatieve risico op metastasering en overlijden met meer dan 50% gedaald over een periode van meer dan 15 jaar (EBCTCG evaluatie 2005).¹

1.1.5

Standaardbehandeling / Vergelijkende behandeling

De behandeling van vroege borstkanker bestaat in het algemeen uit chirurgie en/of radiotherapie. Bij het vermoeden van metastasen dient de diagnose (indien mogelijk) histologisch geverifieerd te worden om gemetastaseerde ziekte te bevestigen en te karakteriseren. Hormoonreceptor (HR) en humane epidermale receptor-2 (HER2) overexpressie kan een dynamisch patroon tonen in het beloop van gemetastaseerde ziekte. Verlies van hormoonreceptoren voorspelt ongevoeligheid voor hormonale behandeling. De behandeling van (ver)gevorderde of gemetastaseerde borstkanker is palliatief en gericht op symptoomcontrole en levensverlenging onder handhaving van een zo hoog mogelijke kwaliteit van leven.¹

Hormoonreceptor-positieve tumoren

Hormonale therapie is een belangrijke therapie bij het gemetastaseerd hormoonreceptor-positief (HR+) mammacarcinoom. De keuze van de hormonale therapie wordt bepaald door de menopauzale status van de patiënte, het toxiciteitsprofiel van de therapie en het interval na adjuvante hormonale therapie, aldus de richtlijn (tabel 1).

In plaats van hormoontherapie is chemotherapie de behandeling van eerste keuze indien:

- hormonale therapie niet meer effectief lijkt te zijn;
- de ziekte snel progressief is;
- uitgebreide en snelgroeiende viscerale metastasen zijn opgetreden (long, lever, lymfangitis);
- ernstige cytopenie als gevolg van massale beenmerg metastasering aanwezig is;
- de hormoonreceptoren negatief (HR-) zijn.

Bij chemotherapie is de kans op respons even groot als bij hormonale therapie, maar er wordt vaak sneller een effect gezien.¹

Eerste lijn bij hormoonbehandeling

Fase III studies hebben aangetoond dat de niet-steroïdale aromataseremmers (anastrozol, letrozol) en de steroïdale aromataseremmer exemestaan, die de vorming van oestrogenen in perifere weefsels remmen, als eerstelijns therapie bij postmenopauzale patiënten effectiever zijn dan het anti-oestrogeen (oestrogeenreceptorantagonist) tamoxifen. Daarom wordt in de Nederlandse behandelrichtlijn geadviseerd om aromataseremmers als eerstelijns hormonale behandeling in te zetten bij postmenopauzale patiënten. Er wordt geen voorkeur uitgesproken voor een specifieke aromataseremmer.¹ De cieBOM en de ESMO gaven een positief advies voor de behandeling in deze lijn met palbociclib in combinatie met een aromataseremmer.⁴⁻⁶ Het Zorginstituut heeft palbociclib beoordeeld en geconcludeerd dat palbociclib in deze lijn in combinatie met een aromataseremmer een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van alleen een aromataseremmer.⁷ Voor ribociclib, het onderwerp van de voorliggende beoordeling, is eveneens een positief advies door de cieBOM uitgebracht.⁸

Tweede en latere lijn bij hormoonbehandeling

De richtlijn spreekt een voorkeur uit voor een anti-oestrogeen (tamoxifen, fulvestrant) in de tweede lijn, maar specificeert niet welke. Het anti-oestrogeen fulvestrant is vrijwel even effectief als anastrozol in de tweede lijn. Ook toont fulvestrant activiteit in de derde of vierde lijn.^{9,10} De cieBOM en de ESMO gaven een positief advies voor de combinatie fulvestrant met palbociclib in deze behandelingslijn,

en het Zorginstituut oordeelde dat die combinatie een therapeutische meerwaarde heeft in vergelijking met fulvestrant alleen.^{4,5,7,10}

Behandelveelgorde

Omdat de keuze voor een hormonale therapie afhangt van menopauzale status, eerdere behandeling en respons daarop en het toxiciteitsprofiel, zijn veel verschillende behandelvelgordes mogelijk en is niet te spreken van één optimale velgorde van behandelingen op grond van de verschillende hormonale aangrijpingspunten. De NABON en NVMO gaven het advies om palbociclib in te zetten na eerdere hormoonbehandeling (d.w.z., in combinatie met fulvestrant bij patiënten (HR+, HER2-) die behandeld worden in tweede of hogere lijn en die progressief zijn op een behandeling met een niet-steroïdale aromataseremmer, of in de eerste lijn bij patiënten die metastasen hebben ontwikkeld tijdens of binnen 12 maanden na beëindigen van de adjuvante behandeling met een steroïdale aromataseremmer voor gemetastaseerde ziekte.¹¹

Tabel 1. Schema hormonale therapie volgens richtlijn (2012)¹

Hormonale lijn	Therapie	
	Premenopauzaal	Postmenopauzaal
1	Inductie postmenopauzale status (bij LHRH liefst combineren met tamoxifen)	A: Niet-steroïdale aromataseremmers (anastrozol; letrozol) B: Steroïdale aromataseremmers ^a (exemestaan)
2	Als bij postmenopauzale patiënten	Anti-oestrogenen (tamoxifen, fulvestrant)
3^b	Indien een postmenopauzale status is bereikt, is combinatie/behandeling met aromataseremmers mogelijk	A: Niet-steroïdale aromataseremmers B: Steroïdale aromataseremmers ^a Progestagenen Fulvestrant

LHRH: Luteinizing-hormone-releasing hormone

^a Er zijn geen studies die superioriteit voor steroïdale versus niet-steroïdale aromataseremmers hebben aangetoond.

^b Er zijn onvoldoende gegevens over de optimale velgorde van hormonale interventie in de derde lijn. In uitzonderlijke situaties kan nog overwogen worden in laatste instantie farmacologische doseringen oestrogenen of androgenen te geven

Voor het bepalen van de therapeutische waarde van ribociclib in combinatie met een aromataseremmer als eerstelijnsbehandeling is een vergelijking aangewezen met palbociclib in combinatie met een aromataseremmer.

1.1.6 *Ribociclib (Kisqali®) filmomhulde tablet*

1.1.6.1 Geregistreeerde indicatie

"(...) in combinatie met een aromataseremmer (...) als eerste endocriene therapie voor de behandeling van postmenopauzale vrouwen met gevorderde of gemetastaseerde hormoonreceptor-positieve (HR-positieve), humane epidermale-groefactorreceptor 2-negatieve (HER2-negatieve) borstkanker."

1.1.6.2 Dosering

600 mg 1dd gedurende 21 achtereenvolgende dagen, gevolgd door 7 dagen geen behandeling. Ribociclib wordt gegeven in combinatie met letrozol 2,5 mg 1dd of een andere aromataseremmer, gedurende de hele cyclus van 28 dagen.

1.1.6.3 **Werkingsmechanisme**
Ribociclib is een selectieve remmer van cyclineafhankelijke kinase (CDK) 4 en 6. Deze kinasen worden geactiveerd na binding met typen van cycline D en spelen een zeer belangrijke rol in signaaltransductieroutes die leiden tot progressie van de celcyclus en celproliferatie. Het cycline D-CDK4/6-complex reguleert de progressie van de celcyclus via fosforylering van het retinoblastoomeiwit (pRb).

1.1.6.4 **Bijzonderheden**
Ribociclib wordt door het Zorginstituut beoordeeld op verzoek van de minister van VWS vanwege plaatsing in de 'pakketsluis' voor intramurale geneesmiddelen.¹²

1.2 **Vraagstelling literatuuronderzoek**

1.2.1 *Vraagstelling*

Wat is de therapeutische waarde van ribociclib in combinatie met een aromataseremmer bij de eerstelijnsbehandeling van hormoonreceptor positieve, HER2-negatieve gevorderde of gemetastaseerde borstkanker, vergeleken met palbociclib in combinatie met een aromataseremmer?

1.2.2 *Patiëntenpopulatie*

Postmenopauzale vrouwen met hormoonreceptor positieve, HER2-negatieve gevorderde of gemetastaseerde borstkanker die nog niet eerder hormonale behandeling kregen voor gevorderde of gemetastaseerde ziekte.

1.2.3 *Interventie*

Ribociclib in combinatie met een aromataseremmer.

1.2.4 *Behandeling waarmee wordt vergeleken*

Palbociclib in combinatie met een aromataseremmer.

1.2.5 *Relevante uitkomstmaten*

Cruciale uitkomstmaat voor effectiviteit is de overlevingsduur. Hiervoor kan algehele overleving (OS) worden gemeten. Progressievrije overleving (PFS), gedefinieerd als tijd van randomisatie tot hetzij ziekteprogressie hetzij dood ongeacht oorzaak, beschouwen we als een surrogaatuitkomstmaat voor overleving. Indien er gegevens over OS beschikbaar zijn, zal rapportage van PFS slechts descriptief zijn en niet middels GRADE beoordeeld. Tevens zijn ernstige ongunstige effecten een cruciale uitkomstmaat. Hiervoor analyseren we de incidentie van graad 3-5 ongunstige effecten en aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten. De commissie Beoordeling Oncologische Middelen (cieBOM) van de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO) hanteert voor de grens voor een positief advies een puntschatting van de relatieve effecten (hazard ratio) van ten minste 0,70 op overleving of PFS, of een verlenging van mediane overleving of PFS met ten minste drie maanden. Kwaliteit van leven-uitkomsten kunnen bijdragen aan het onderbouwen van de klinische relevantie van effecten op PFS.¹³

Kwaliteit van leven beschouwen we als cruciale uitkomstmaat. Voor de generieke kwaliteit van leven zijn diverse instrumenten beschikbaar zoals de EQ-5D. Hierin wordt de levenskwaliteit beoordeeld in vijf dimensies (mobiliteit, zelfzorg, gebruikelijke activiteiten, pijn/ongemak en angst/depressie). Voor kankerspecifieke kwaliteit van leven zijn instrumenten beschikbaar zoals de EORTC QLQ-C30 en de borstkankermodule daarbij (BR23). De QLQ-C30 en QLQ-BR23 geven scores van 0-100 op de schalen functioneren, symptomen en algehele kwaliteit van leven, waarbij een hogere score duidt op beter functioneren of betere algehele kwaliteit van leven, maar een grotere mate van symptomatologie/problemen (zie bijlage 6).¹⁴⁻¹⁶

Daarnaast wordt ook de FACT-B(reast) gebruikt. Laatstgenoemde omvat de FACT-G(eneral) alsmede de *breast cancer subset*. Er is geen consensus over het minimale verschil waarbij gesproken kan worden van een klinisch relevant effect op kwaliteit van leven. Wel kan langere instandhouding van kwaliteit van leven klinisch relevant zijn.

Ziekteprogressie dient radiologisch te worden bepaald middels de RECIST criteria.^{17,18} Tumorrespons (complete respons, partiële respons en stabiele ziekte) is eveneens gedefinieerd volgens de RECIST criteria. De 'overall response rate' is de som van complete en partiële respons. Deze uitkomstmaat is niet doorslaggevend voor besluitvorming en daarom geassocieerd als 'niet belangrijk'.

1.2.6 Relevante follow-up duur

De overleving bij dit stadium en type borstkanker is relatief lang. Om een effect op overleving aan te kunnen tonen, is naar verwachting een lange follow-up nodig (> 2 jaar). Voor het aantonen van effecten op PFS is naar verwachting een minder lange follow-up nodig (ongeveer een jaar).

1.2.7 Vereiste methodologische studiekekenmerken

Voor deze interventie vereisen we de beschikbaarheid van RCT's. Er zijn geen zwaarwegende redenen waarom RCT's in deze setting niet haalbaar of niet ethisch zouden zijn.

2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

2.1 Zoekstrategie

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA). Tevens is er een literatuursearch verricht met de zoektermen: breast cancer, ribociclib, palbociclib.

2.2 Databases & websites

De literatuursearch is doorgevoerd in Medline zonder limiet voor publicatiedatum.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende richtlijnen voor gevorderde/gemetastaseerde borstkanker: Oncoline, NVMO, ESMO.

2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van de abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

Publicaties over RCT's met ribociclib en palbociclib zijn geïncludeerd.

Voor de beoordeling is gebruik gemaakt van de *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) systematiek.¹⁹

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

Er zijn 2 studies geïnccludeerd op basis van de literatuursearch. De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 1. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geïnccludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 3.

3.2 Gunstige effecten

Ribociclib en palbociclib zijn niet in gerandomiseerd, direct vergelijkende studies met elkaar vergeleken. Wel zijn er twee dubbelblinde, placebogecontroleerde RCT's van ribociclib en palbociclib als eerstelijnsbehandeling gepubliceerd: de MONALEESA-2 (ribociclib) en PALOMA-2 (palbociclib).²⁰⁻²³ Ribociclib en palbociclib werden, in combinatie met letrozol, vergeleken met placebo in combinatie met letrozol. Behandeling vond plaats tot ziekteprogressie, onacceptabele toxiciteit of overlijden. Palbociclib, maar niet ribociclib, mocht worden gecontinueerd na ziekteprogressie naar oordeel van de behandelaar. Crossover was in beide studies niet toegestaan. Primaire uitkomstmaat was progressievrije overleving (PFS), secundair werd onder andere overall survival en kwaliteit van leven gemeten.

In beide studies kwamen patiënten in aanmerking voor inclusie wanneer zij hormoonreceptor positieve, HER2-negatieve gevorderde of gemetastaseerde borstkanker hadden en nog geen eerdere systemische behandeling hadden ondergaan voor gevorderde ziekte. Eerdere (neo)adjuvante behandeling met een aromataseremmer was niet toegestaan, tenzij het ziektevrije interval meer dan 12 maanden bedroeg na staken van die behandeling. Patiënten dienden postmenopauzale status te hebben. In de PALOMA-2 konden patiënten met ECOG performance status 0-2 worden geïnccludeerd, in de MONALEESA-2 was dit beperkt tot ECOG 0-1.

In de MONALEESA-2 werden 668, en in PALOMA-2 werden 666 patiënten geïnccludeerd. In beide studies was de mediane leeftijd ongeveer 62 jaar. In de MONALEESA-2 had 61% van de patiënten ECOG performance status 0 en 39% PS 1, in de PALOMA-2 was dit 54% resp. 44%, en 2% van de patiënten in die studie had PS 2. Viscerale metastasen waren aanwezig bij 59% van de patiënten in de MONALEESA-2 vergeleken met 49% in de PALOMA-2, (neo)adjuvante chemotherapie was gegeven bij 44% resp. 48% en (neo)adjuvante hormonale therapie bij 52% resp. 56% van de patiënten. In de MONALEESA-2 had 34% van de patiënten *de novo* metastatische ziekte vergeleken met 37% in de PALOMA-2, waarbij het ziektevrije interval minder dan een jaar bedroeg bij 2% van de patiënten in de MONALEESA-2 vergeleken met 22% in de PALOMA-2.

Van beide studies is de follow-up nog te kort voor analyses van de overall survival. De onderbouwing voor de effectiviteit berust primair op PFS (tabel 1; figuur 1a). De mediane follow-up was 20,1 maanden in MONALEESA-2 en 23 maanden in PALOMA-2. Voor de bepaling van PFS zijn bij beide studies geüpdate analyses gebruikt.

In zowel de MONALEESA-2 als de PALOMA-2 werden statistisch significante effecten gevonden op progressievrije overleving, met een mediane PFS van 25,3 maanden voor ribociclib (16,0 maanden in de controlearm) en 24,8 maanden voor palbociclib (14,5 maanden in de controlearm). De puntschattingen (HR 0,57-0,58) en 95% betrouwbaarheidsintervallen (0,46-0,70 en 0,46-0,72) van de relatieve effecten

waren nagenoeg identiek tussen de studies. Hoewel het de vraag is of er in deze behandelsetting, door een verscheidenheid aan mogelijke vervolgbehandelingen, verschillen in algehele overleving aantoonbaar zullen zijn, laat dit onverlet dat uitkomsten op de surrogaatparameter PFS slechter zijn te interpreteren dan die van een 'harde' uitkomstmaat. De PFS die bepaald is op basis van centrale, geblindeerde beoordeling was vergelijkbaar met die van de onderzoekers, hoewel de centrale review in ongeveer 60% van de gevallen geen progressie-event constateerde waar de onderzoekers dit wel deden. Dit percentage kwam overeen tussen beide groepen waardoor de kans op bias gering is.

Uitkomsten op kwaliteit van leven (uitsluitend gerapporteerd in de EPAR) lieten geen statistisch significante verschillen zien op de EORTC-QLQ C30 tussen beide groepen evenmin als de tijd tot 10% verslechtering op deze schaal.²⁴ De werkzaamheid, gebaseerd op de response rates, is opgenomen in bijlage 4.

Omdat de MONALEESA-2 en PALOMA-2 sterk overeenkomen qua setting, inclusiecriteria, kenmerken van geïnccludeerde patiënten, uitkomsten en meewegende dat het werkingsmechanisme van ribociclib en palbociclib overeenkomt is het aannemelijk dat, op basis van deze indirecte vergelijking, de effectiviteit van deze twee middelen als eerstelijnsbehandeling van het hormoongevoelige, gemetastaseerde mammacarcinoom vergelijkbaar is. We hebben een redelijk vertrouwen hierin, waarbij het vertrouwen verkleind is vanwege de noodzaak voor een indirecte vergelijking. Hoewel PFS een surrogaatuitkomstmaat is achten we het onwaarschijnlijk dat bij overeenkomende effecten op PFS (tussen ribociclib en palbociclib) de effecten in de praktijk op harde uitkomstmaten in relevante mate zouden verschillen tussen beide middelen, waardoor we in dit geval niet extra hebben gedowngraded. Voor de effectiviteit op basis van PFS van palbociclib in combinatie met letrozol concludeerde het Zorginstituut dat het verschil met letrozol alleen klinisch relevant was, en die conclusie trekt het Zorginstituut, gegeven het voorgaande, door naar ribociclib in combinatie met letrozol in vergelijking met letrozol. Onder de aanname dat bij progressie de kwaliteit van leven daalt, ondersteunt de bevinding dat er geen verschil in kwaliteit van leven is tussen ribociclib+letrozol en placebo+letrozol de klinische relevantie van verlenging van PFS: deze leidt dan tot langere instandhouding van kwaliteit van leven.

Ribociclib noch palbociclib zijn onderzocht in vergelijking met (of in combinatie met) chemotherapie bij patiënten met snel progressieve ziekte of viscerale metastasen.

Ribociclib is geregistreerd voor behandeling van postmenopauzale vrouwen. Voor palbociclib is in de registratietekst specifiek aangegeven dat bij pre- en perimenopauzale vrouwen de hormoonbehandeling dient te worden gecombineerd met een LHRH-agonist om postmenopauzale status te induceren. Aangenomen kan worden dat hetzelfde mogelijk is bij ribociclib omdat een dergelijke benadering gangbare praktijk is bij toepassing van hormoontherapie.

Hoewel in de PALOMA-2 met palbociclib ook patiënten waren geïnccludeerd met ECOG performance status 2 was dit slechts een zeer klein deel van de studiepopulatie (2%). Dit lijkt overeen te komen met de verdeling in de dagelijkse praktijk, maar beperkt conclusies over de effectiviteit bij deze patiënten bij palbociclib.

Extrapolatie van de effectiviteit is mogelijk naar (combinaties met) andere niet-steroïdale aromataseremmers dan letrozol, ondanks dat in de studie uitsluitend letrozol als vergelijkende behandeling is gekozen. De verschillende beschikbare niet-steroïdale aromataseremmers zijn in sterke mate onderling uitwisselbaar, dus ligt

een verschil in effectiviteit van ribociclib of palbociclib met andere niet-steroïdale aromataseremmers niet in de rede.

3.3 Ongunstige effecten

Ribociclib en palbociclib, gecombineerd met letrozol, leiden vaker tot (ernstige) ongunstige effecten dan bij behandeling met alleen letrozol. Bij ribociclib was de kans op graad 3-4 ongunstige effecten 2,5x en bij palbociclib 3x zo groot als bij letrozol alleen (tabel 1; figuur 1b). Het absolute effect is dat er per 2 behandelde patiënten met ribociclib of palbociclib er één meer een graad 3 of 4 ongunstige effect krijgt, vergeleken met letrozol (*number needed to harm* = 2). De kwaliteit van het bewijs voor de vergelijking tussen ribociclib en palbociclib dat de incidentie graad 3-4 ongunstige effecten niet klinisch relevant van elkaar verschilt is redelijk, waarbij het vertrouwen wordt beperkt door de noodzaak voor een indirecte vergelijking.

De bijwerkingenprofielen van ribociclib en palbociclib kennen veel overeenkomsten (tabel 2), voor een belangrijk deel voortkomend uit myelosuppressie (vooral neutropenie en leukopenie). Neutropenie trad op bij 74% van de patiënten behandeld met ribociclib en bij 80% van de patiënten met een behandeling met palbociclib. Bij ribociclib kwam graad 3-4 neutropenie voor bij 60% van de patiënten, bij palbociclib was dit 66%. In beide studies kwam neutropenie in de letrozol + placebo-arm bij ongeveer 1% van de patiënten voor. De incidentie febriële neutropenie is echter bij ribociclib en palbociclib zeer beperkt, waardoor de neutropenie in de praktijk goed hanteerbaar lijkt te zijn.

Bij ribociclib kwam graad 3 leukopenie voor bij 20% van de patiënten en bij palbociclib bij 24% van de patiënten. Graad 4 leukopenie kwam voor bij ongeveer 1% bij beide middelen. In de letrozol-armen kwam graad 3-4 leukopenie bij <1% van de patiënten voor.

Het aantal patiënten dat de behandeling staakte als gevolg van ongunstige effecten was klein: 7,5% bij ribociclib + letrozol en 9,7% bij palbociclib + letrozol. In de MONALEESA-2 staakte 2,1% van de patiënten in de letrozol-arm de behandeling als gevolg van ongunstige effecten terwijl dit 5,9% was in de PALOMA-2. Dit leidde tot een verschil in het relatieve effect van ribociclib in relatie tot letrozol alleen (RR=3,6), vergeleken met palbociclib in relatie tot letrozol alleen (RR=1,7; tabel 1). Het absolute risicoverschil is echter beperkt vanwege de lage incidenties van staken. Er is daardoor ook een vrij grote mate van onnauwkeurigheid in de schattingen van beide middelen in vergelijking met letrozol + placebo met betrekking tot staken van de behandeling (figuur 1c). Omdat er tevens sprake is van een indirecte vergelijking is de kwaliteit van het bewijs voor de vergelijking van ribociclib en palbociclib met betrekking tot het aantal stakers van de behandeling als gevolg van ongunstige effecten laag.

Dosisreductie was noodzakelijk bij 36% van de patiënten behandeld met palbociclib + letrozol (vooral als gevolg van neutropenie), vergeleken met 1% bij placebo + letrozol. Bij ribociclib+letrozol was dosisreductie bij 54% van de patiënten nodig, in vergelijking met 7% bij de patiënten behandeld met placebo+letrozol.

3.4 Ervaring, gebruiksgemak en toepasbaarheid

De ervaring met ribociclib en palbociclib is beperkt, die met letrozol is ruim (bijlage 5, tabel 5.1). Het gebruiksgemak van ribociclib en palbociclib is even groot (bijlage 5, tabel 5.2).

Contra-indicaties

Letrozol is bij gebruik van borstvoeding en tijdens zwangerschap gecontra-indiceerd en vrouwen moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens het gebruik.²⁵ Patiënten die ribociclib of palbociclib krijgen dienen geen borstvoeding te geven. Vrouwen dienen effectieve anticonceptie te gebruiken bij gebruik met ribociclib of palbociclib. Palbociclib is gecontra-indiceerd bij gelijktijdig gebruik met preparaten die sint-janskruid bevatten.^{24,26}

Interacties

Gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4-remmers dient te worden vermeden bij zowel ribociclib als palbociclib.^{24,26}

Voorzichtigheid is geboden bij het gelijktijdig toedienen van letrozol met geneesmiddelen waarvan de eliminatie voornamelijk afhankelijk is van de cytochroom P450 isoenzymen 2A6 en 2C19 en waarvan de therapeutische index klein is.²⁵

Waarschuwingen en voorzorgen

Bij gebruik van ribociclib en palbociclib is dosisaanpassing, -onderbreking of -uitstel nodig bij neutropenie, afhankelijk van de ernst. Patiënten behandeld met palbociclib kunnen vatbaarder zijn voor infecties. Bij ribociclib kan, afhankelijk van de ernst van een verhoging van de transaminasen, bij verlenging van de QT-tijd of bij graad 3 of 4 andere toxiciteit, het nodig zijn de dosis te verlagen of behandeling te staken of uit te stellen. Bij matige of ernstige lever- of nierinsufficiëntie mag palbociclib alleen worden gegeven na een zorgvuldige afweging van de te verwachten baten en risico's en onder nauwlettende controle.^{24,26}

Ribociclib mag alleen worden gebruikt bij patiënten met een QTcF-waarde <450 ms. Gebruik van ribociclib dient te worden vermeden bij patiënten bij wie er al verlenging van de QTc-tijd bestaat of bij patiënten die een aanzienlijk risico lopen op verlenging van de QTc-tijd. Gebruik van ribociclib met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de QTc-tijd verlengen en/of sterke CYP3A4-remmers dient te worden vermeden, omdat dat kan leiden tot klinisch relevante verlenging van de QTcF-tijd.^{24,26}

Conclusie

Er zijn geen relevante verschillen in de ervaring, het gebruiksgemak en de toepasbaarheid van ribociclib en palbociclib.

Tabel 1: Indirecte vergelijking ribociclib met palbociclib: GRADE evidence profile

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Effect				Kwaliteit van bewijs ^e	Importantie
							Absoluut		Relatief			
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	ribociclib+letrozol vs. placebo+letrozol	palbociclib+letrozol vs. placebo+letrozol	Ribociclib+letrozol vs. placebo+letrozol (95% BI)	Palbociclib+letrozol vs. placebo+letrozol (95% BI)		
Indirecte vergelijking progressievrije overleving												
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{a,b}	niet ernstig ^f	niet gevonden	Mediane PFS mnd (95% BI) 25,3 (23,0-30,3) vs 16,0 (13,4-18,2) Vershil: 9,3 maanden	Mediane PFS mnd (95% BI): 24,8 (22,1-nb) vs 14,5 (12,9-17,1) Vershil: 10,3 maanden	HR 0,57 (0,46 tot 0,70) ^c	HR 0,58 (0,46 tot 0,72) ^d	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
Indirecte vergelijking incidentie patiënten met graad 3-4 ongunstige effecten												
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet ernstig ^f	niet gevonden	271/334 (81,1%) vs 108/330 (32,7%) 484 meer per 1.000 (van 363 meer tot 628 meer)	346/444 (77,9%) vs 58/222 (26,1%) 517 meer per 1.000 (van 361 meer tot 716 meer)	RR 2,48 (2,11 tot 2,92)	RR 2,98 (2,38 tot 3,74)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL

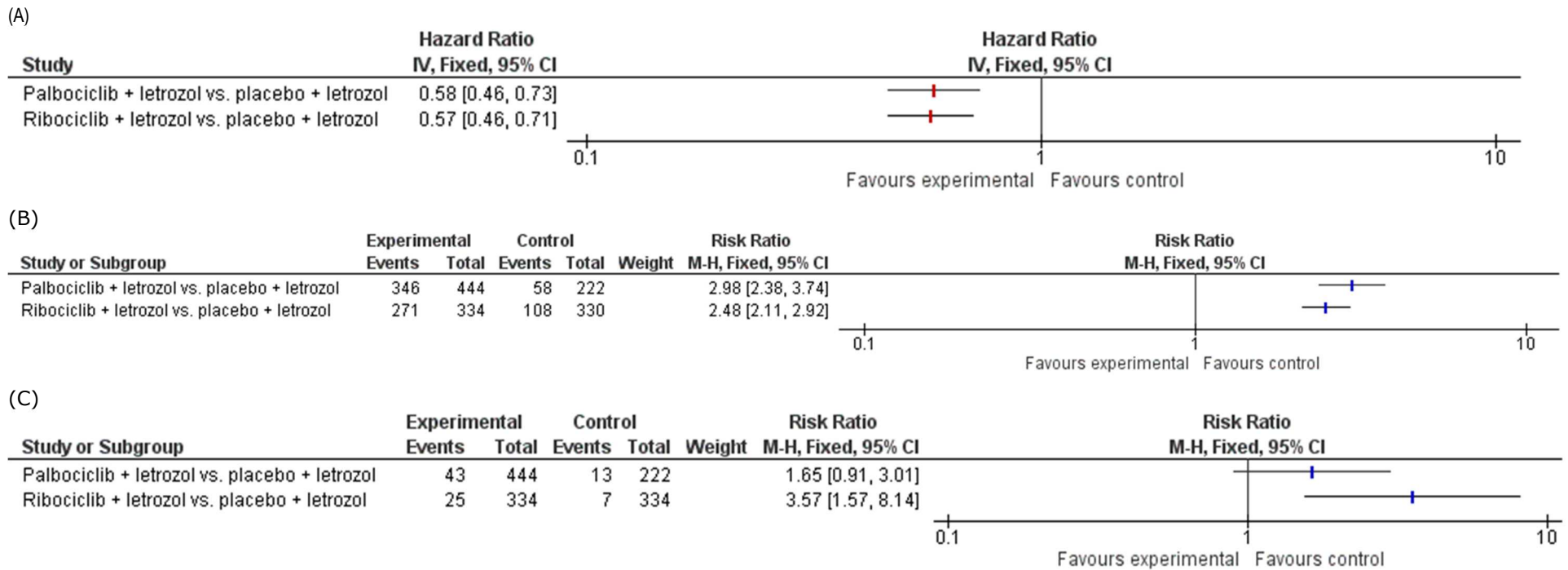
Vervolg tabel 2 op volgende pagina

Tabel 2 (vervolg)

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Effect				Kwaliteit van bewijs ^e	Importantie
							Absoluut		Relatief			
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	ribociclib+letrozol vs. placebo+letrozol	palbociclib+letrozol vs. placebo+letrozol	Ribociclib+letrozol vs. placebo+letrozol (95% BI)	Palbociclib+letrozol vs. placebo+letrozol (95% BI)		
Indirecte vergelijking patiënten die de behandeling staken als gevolg van ongunstige effecten												
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	ernstig ^g	niet gevonden	25/334 (7,5%) vs 7/334 (2,1%) 54 meer per 1.000 (van 12 meer tot 150 meer)	43/444 (9,7%) vs 13/222 (5,9%) 38 meer per 1.000 (van 5 minder tot 118 meer)	RR 3,57 (1,57 tot 8,14)	RR 1,65 (0,91 tot 3,01)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL

BI: Betrouwbaarheidsinterval; **HR:** Hazard ratio; **RR:** Relatief risico; **mnd:** maanden; **nb:** niet bereikt; **PFS:** progressievrije overleving

- a. Progressievrije overleving is een surrogaatuitkomstmaat voor algehele overleving en/of kwaliteit van leven, maar hiervoor downgraden we niet extra omdat we aannemen dat de overeenkomende effecten van beide middelen op PFS niet leiden tot verschillen in harde uitkomstmaten
- b. Het betreft een indirecte vergelijking.
- c. De onafhankelijke, geblindeerde beoordeling van PFS is niet beschikbaar voor deze follow-up. De onafhankelijke beoordeling gaf, bij eerdere follow-up (mediaan 20,1 maanden) voor PFS een HR van 0,59 (95% BI: 0,41-0,82) met een mediane PFS van 22,9 maanden voor ribociclib + letrozol (placebo + letrozol: niet bereikt).
- d. De onafhankelijke, geblindeerde beoordeling van PFS gaf een HR van 0,65 (95% BI: 0,51-0,84) en een mediane PFS van 30,5 maanden (95% BI: 24,7-nb) voor palbociclib + letrozol en 19,3 maanden (95% BI: 16,4-30,6) voor placebo + letrozol bij een eerdere analyse met kortere follow-up.
- e. Betreft de kwaliteit van bewijs van de indirecte vergelijking tussen ribociclib en palbociclib
- f. Uitgaande van een vergelijkbare effectiviteit tussen ribociclib en palbociclib.
- g. De incidentie van staken van de behandeling is klein, waardoor de schattingen van de effecten in vergelijking met letrozol+placebo onzeker zijn. De vergelijking tussen ribociclib en palbociclib is daardoor onnauwkeurig en daarom hebben we met 1 stap downgraded.



Figuur 1: Forest plots van de relatieve effecten van ribociclib+letrozol vs. placebo+letrozol, en palbociclib+letrozol vs. placebo+letrozol voor PFS (A), incidentie graad 3-4 ongunstige effecten (B) en stakers van de behandeling als gevolg van ongunstige effecten (C)

Tabel 2: Ongunstige effecten van ribociclib vergeleken met palbociclib en letrozol

	<i>ribociclib</i>	<i>palbociclib</i>	<i>letrozol</i>
meest frequent (zeer vaak voorkomend)	Infecties. Neutropenie, leukopenie, anemie, lymfopenie. Verminderde eetlust. Hoofdpijn, insomnia. Dyspneu. Misselijkheid, braken, diarree, constipatie, stomatitis, buikpijn. Alopecia, huiduitslag, pruritis. Rugpijn. Vermoeidheid, perifeer oedeem, asthenie, pyrexie. Afwijkende leverfunctietests.	Infecties. Neutropenie, leukopenie, anemie, trombocytopenie. Verminderde eetlust. Stomatitis, misselijkheid, diarree braken. Huiduitslag, alopecia. Vermoeidheid.	Hypercholesterolemie. Opvliegers. Toegenomen transpiratie. Artralgie. Vermoeidheid (inclusief asthenie en malaise).
ernstig (graad 3 of 4, meer dan 5%)	Neutropenie, leukopenie. ALAT en ASAT verhoogd.	Infecties. Neutropenie, leukopenie, anemie.	

3.5

Eindconclusie therapeutische waarde

Op basis van een indirecte vergelijking tussen ribociclib + letrozol en palbociclib + letrozol, bij de behandeling van het gevorderde of gemetastaseerde hormoonreceptor positieve en HER2-negatieve mammacarcinoom bij patiënten die niet eerder hormoontherapie ontvingen voor gemetastaseerde ziekte, zijn de effecten op progressievrije overleving waarschijnlijk vergelijkbaar tussen beide behandelingen. Er is hierover enige onzekerheid omdat het een indirecte vergelijking betreft. Op basis van deze uitkomst is het waarschijnlijk dat ook de algehele overleving tussen de beide middelen niet relevant verschilt, hoewel de follow-up van de studies met ribociclib en palbociclib nog niet lang genoeg is om uitspraken te doen over het effect van de middelen op overleving. Het is daarbij de vraag of een verschil in algehele overleving kan worden aangetoond vanwege de lange post-progressieperiode en de mogelijkheid van vervolgbehandeling met een (andere) CDK4/6-remmer. Er is voor ribociclib+letrozol, in vergelijking met alleen letrozol, geen effect op kwaliteit van leven aangetoond. Zowel bij gebruik van ribociclib als palbociclib is er een aanzienlijk risico op graad 3-4 neutropenie, maar dit lijkt hanteerbaar gezien de beperkte incidentie febriele neutropenie in het klinische onderzoek. We concluderen daarom dat deze middelen bij bovengenoemde indicatie een gelijke therapeutische waarde hebben.

4 Stand van de wetenschap en praktijk

Ribociclib in combinatie met letrozol, bij de behandeling van het gemetastaseerde, hormoonreceptor positieve en HER2-negatieve mammacarcinoom bij patiënten die niet eerder hormoontherapie ontvingen voor gemetastaseerde ziekte, voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

5 Literatuur

1. NABON/VIKC/CVO. Richtlijn Mammacarcinoom. VIKC: 2.0. 2012. via www.oncoline.nl.
2. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015;26 Suppl 5:v8-30.
3. Integraal Kankercentrum Nederland. Cijfers over kanker. www cijfersoverkanker.nl, 2013. Geraadpleegd in September 2013 via www.cijfersoverkanker.nl.
4. Cardoso F, Costa A, Senkus E, et al. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). Ann Oncol 2017;
5. ESMO. eUpdate - Advanced Breast Cancer Treatment Recommendations. 2017. via <http://www.esmo.org/Guidelines/Breast-Cancer/3rd-ESO-ESMO-International-Consensus-Guidelines-for-Advanced-Breast-Cancer-ABC-3/eUpdate-Advanced-Breast-Cancer-Treatment-Recommendations>.
6. CieBOM. Letrozol plus palbociclib als eerstelijns behandeling bij gemetastaseerd hormoonreceptorpositief mammacarcinoom. 2017. via <http://www.nvmo.org/files/adviezen%20commissie%20BOM/Mammacarcinoom/MO%20nr%201%20feb%202017%20-%20Letrozol%20plus%20palbociclib%20bij%20mammacarcinoom.pdf>.
7. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies palbociclib. 2017. via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2017/04/11/pakketadvies-palbociclib>.
8. NVMO. Ribociclib plus letrozol als eerstelijns therapie bij gemetastaseerd hormoonreceptorpositief mammacarcinoom. via <https://medischeoncologie.nl/res/download.html?id=33203&att=1>.
9. NVMO. Everolimus gecombineerd met endocriene therapie bij de behandeling van het mammacarcinoom. 2012. via <http://www.nvmo.org/files/adviezen%20commissie%20BOM/Mammacarcinoom/MO%20nr%203%20juli%202012%20-%20Everolimus%20bij%20het%20mammacarcinoom.pdf>.
10. CieBOM. Fulvestrant plus palbociclib als tweedelijns of hogereelijns therapie bij gemetastaseerd mammacarcinoom. 2017. via <http://www.nvmo.org/files/adviezen%20commissie%20BOM/Mammacarcinoom/MO%20nr%201%20feb%202017%20-%20Fulvestrant%20plus%20palbociclib%20bij%20mammacarcinoom.pdf>.
11. NVMO/NABON. Advies NABON en NVMO betreffende toepassing palbociclib bij mammacarcinoom. 2017. via <https://medischeoncologie.nl/res/download.html?id=31886&att=1>.
12. Staatscourant. Regeling van de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport van 11 oktober 2016, kenmerk 1028552-156006-Z, houdende wijziging van de

Regeling zorgverzekering in verband met het geneesmiddel palbociclib. 2016. via <https://zoek.officielebekendmakingen.nl/stcrt-2016-54819.pdf>.

13. NVMO. PASKWIL-criteria aangepast. Medische Oncologie 2016;12.

14. Fayers PM ANBKGMCDBAobotEQoLG. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels 2001;

15. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst 1993;85:365-76.

16. Sprangers MA, Groenvold M, Arraras JI, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer breast cancer-specific quality-of-life questionnaire module: first results from a three-country field study. J Clin Oncol 1996;14:2756-68.

17. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. J Natl Cancer Inst 2000;92:205-16.

18. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009;45:228-47.

19. Zorginstituut Nederland. Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk (geactualiseerde versie). 2015. via <https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/rapporten-en-standpunten/2015/1501-beoordeling-stand-van-de-wetenschap-en-praktijk/Beoordeling+stand+van+de+wetenschap+en+praktijk.pdf>.

20. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2016;375:1738-48.

21. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2016;375:1925-36.

22. EMA. EPAR palbociclib. 2016. via http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003853/WC500217198.pdf.

23. EMA. EPAR ribociclib. 2017. via http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004213/WC500233999.pdf.

24. EMA. SPC ribociclib. 2017. via http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004213/human_med_002149.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.

25. CBG. SPC letrozol. 2014. via <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h20755.pdf>.

26. EMA. SPC palbociclib. 2016. via

http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003853/WC500217196.pdf.

27. Finn RS, Crown JP, Lang I, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16:25-35.

28. 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. *Breast Cancer Res* 2016;18:67.

29. Bell T, Crown JP, Lang I, et al. 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. *Curr Med Res Opin* 2016;32:959-65.

30. EMA. SPC fulvestrant. 2016. via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000540/WC500021174.pdf.

31. Zorginstituut Nederland. Everolimus (Afinitor) bij gevorderde borstkanker. 2014. via <https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/zinl/documenten/rapport/2014/12/19/everolimus-afinitorbij-gevorderde-borstkanker/Everolimus+%28Afinitor%29bij+gevorderde+borstkanker.pdf>.

Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
Hortobagyi, 2016 ²⁰ 'MONALEESA-2'	Multicenter RCT, dubbelblind, fase 3	668 (1:1 gerandomiseerd)	Postmenopauzale, niet eerder voor gevorderde ziekte behandelde vrouwen met HR+, HER2-negatieve gemetastaseerde borstkanker, WHO ECOG 0-1.	Ribociclib+letrozol Vs Placebo+letrozol	Primair: PFS (lokaal gemeten) Secundair: OS, ORR, KvL (EORTC-QLQ C30), veiligheid	Eerdere (neo)adjuvante behandeling met niet-steroidale aromataseremmer was alleen toegestaan indien het ziektevrije interval meer dan 12 maanden was. PFS (lokaal) gemeten door (geblindeerde) onderzoekers, onafhankelijke beoordeling als supplementaire analyse
Finn, 2016 ²¹ 'PALOMA-2'	Multicenter RCT, dubbelblind, fase 3	666 (2:1 gerandomiseerd)	Postmenopauzale, niet eerder voor gevorderde ziekte behandelde vrouwen met ER+, HER2-negatieve gemetastaseerde borstkanker, WHO ECOG 0-2.	Palbociclib+letrozol Vs Placebo+letrozol	Primair: PFS Secundair: OS, ORR, KvL (EQ-5D, FACT-B), veiligheid	Eerdere (neo)adjuvante behandeling met niet-steroidale aromataseremmer was alleen toegestaan indien het ziektevrije interval meer dan 12 maanden was. PFS ongeblindeerd gemeten door onderzoekers als primaire uitkomstmaat; door onafhankelijk instituut als supplementaire analyse

Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Finn, 2015 ('PALOMA-1') ²⁷	Bias in het voordeel van palbociclib in de beoordeling van PFS ^{7,22}
Finn, 2016 ²⁸	Aanvullende analyse PALOMA-1
Bell, 2016 ²⁹	Aanvullende analyse PALOMA-1

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
NVMO ⁸	2017	Ribociclib plus letrozol als eerstelijns therapie bij gemetastaseerd hormoonreceptorpositief mammacarcinoom
NVMO ⁶	2017	Letrozol plus palbociclib als eerstelijns behandeling bij gemetastaseerd hormoonreceptorpositief mammacarcinoom
NVMO ¹⁰	2017	Fulvestrant plus palbociclib als tweedelijns of hogereijns therapie bij gemetastaseerd mammacarcinoom
NVMO/NABON ¹¹	2017	Advies NABON en NVMO betreffende toepassing palbociclib bij mammacarcinoom
ESMO ⁴	2017	3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC3)
ESMO ⁵	2017	eUpdate Advanced Breast Cancer Treatment Recommendations
EMA ²⁴	2017	Samenvatting van de productkenmerken ribociclib
EMA ²³	2017	European Public Assessment Report (EPAR) ribociclib
EMA ²⁶	2016	Samenvatting van de productkenmerken palbociclib
EMA ²²	2016	European Public Assessment Report (EPAR) palbociclib
CBG ²⁵	2014	Samenvatting van de productkenmerken letrozol
EMA ³⁰	2016	Samenvatting van de productkenmerken fulvestrant
IKNL/NABON ¹	2012	Richtlijn mammacarcinoom 2.0
NVMO ⁹	2012	Everolimus gecombineerd met endocriene therapie bij de behandeling van het mammacarcinoom
Zorginstituut Nederland ⁷	2017	Pakketadvies palbociclib
Zorginstituut Nederland ³¹	2014	Beoordeling everolimus bij gevorderde borstkanker

Bijlage 4: Response

	Palbociclib + letrozol n=444	Placebo + letrozol n=222	Odds ratio; p- waarde (1- sided)	Ribociclib + letrozol n=334	Placebo + letrozol n=334	Odds ratio; p- waarde
Overall response % (95% BI)²²	42,1 (37,5-46,9)	34,7 (28,4-41,3)	1,40 (0,98-2,01); 0,0310	40,7 (35,4-46,0)	27,5 (22,8-32,2)	1,81 (1,31-2,50); <0,001
Mediane responseduur maanden (95% BI)	22,5 (19,8-28,0)	16,8 (14,2-28,5)	n.v.t.	n.b.	n.b.	n.v.t.

Overall response: aantal patienten met complete of partiële response volgens RECIST-criteria

Afkortingen: BI: betrouwbaarheidsinterval; n.b.: niet bekend; n.v.t.: niet van toepassing

Bijlage 5: Ervaring en gebruiksgemak

Tabel 5.1: Ervaring met ribociclib vergeleken met palbociclib en letrozol

	<i>ribociclib</i>	<i>palbociclib</i>	<i>letrozol</i>
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	x	x	
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren			
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt			x

Tabel 5.2: Gebruiksgemak van ribociclib vergeleken met palbociclib

	<i>ribociclib</i>	<i>palbociclib</i>
Toedieningswijze	Oraal	Oraal
Toedieningsfrequentie	1dd (dag 1-21 van 28-daagse cyclus)	1dd (dag 1-21 van 28-daagse cyclus)