



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

2019007039

Datum 07 maart 2019
Betreft Pakketadvies abemaciclib (Verzenios®)

Zorginstituut Nederland

Zorg I
Oncologie
Willem Dudokhof 1
1112 ZA 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)6 21 58 33 54

Onze referentie

2019007039

Geachte heer Bruins,

Abemaciclib is door u op 27 augustus 2018 voor de indicatie kanker in de zogenaamde "sluis" geplaatst, vanwege het verwachte hoge macrokostenbeslag. Zorginstituut Nederland heeft de beoordeling van abemaciclib (Verzenios®) bij de indicatie gemetastaseerde borstkanker inmiddels afgerond.

Abemaciclib is een selectieve remmer van de cyclineafhankelijke kinases 4 en 6 (CDK4/6) en is geïndiceerd voor de behandeling van vrouwen met hormoonreceptor (HR)-positieve, humane epidermale groeifactorreceptor 2 (HER2)-negatieve lokaal gevorderde of metastatische borstkanker:

- in combinatie met een aromataseremmer of fulvestrant als initiële endocrien gebaseerde therapie, of bij vrouwen die eerdere endocriene therapie hebben ontvangen.

Het Zorginstituut heeft abemaciclib beoordeeld aan de hand van de vier pakketcriteria¹ effectiviteit,² kosteneffectiviteit,³ noodzakelijkheid en uitvoerbaarheid. Het Zorginstituut maakt vanuit het oogpunt van het *uit gezamenlijke premies betaalde* basispakket de afweging of de nieuwe zorg beter is dan wat tot op heden beschikbaar is. We kijken hierbij naar de mate van zekerheid dat dit bereikt wordt, zowel in de wetenschappelijk zin, als qua maatschappelijk draagvlak.

Met deze brief informeer ik u over het resultaat van de integrale weging van deze pakketcriteria. Het Zorginstituut is 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 het bepalen van de kosteneffectiviteit en de Adviescommissie Pakket (ACP) voor de maatschappelijke afweging. Tevens zijn belanghebbende partijen tijdens het proces geconsulteerd.

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

Integrale weging pakketcriteria en pakketadvies

Abemaciclib, als toevoeging aan endocriene 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 endocriene therapie zijn behandeld (eerstelijns), alsook bij patiënten die reeds eerder met endocriene therapie zijn behandeld (tweedelijns). Op basis van indirecte vergelijkingen kan worden geconcludeerd dat er waarschijnlijk geen sprake is van klinisch relevante verschillen in gunstige en ongunstige effecten van abemaciclib en de overige CDK4/6 remmers ribociclib (Kisqali®) en palbociclib (Ibrance®), die na eerdere sluisprocedures per 1 augustus 2017 en 1 mei 2018 respectievelijk in het verzekerde pakket zijn ingestroomd. In de praktijk komt het erop neer dat er bij subpopulaties specifieke keuzes voor een bepaald middel gemaakt kunnen worden door de beroepsgroep.

De geneesmiddelkosten per patiënt per dag bedragen voor abemaciclib, ribociclib en palbociclib respectievelijk €96,43, €94,82 en €80,32. De behandelkosten van abemaciclib zijn op basis van de huidige lijstprijzen hoger dan die van ribociclib en palbociclib. De daadwerkelijke prijzen van ribociclib en palbociclib zijn vanwege de vertrouwelijkheid van de overeengekomen financiële arrangementen echter niet bekend.

Toepassing van abemaciclib bij bovengenoemde indicaties zal op basis van de openbare lijstprijzen gepaard gaan met meerkosten die geraamd worden op €3,26 miljoen per jaar. Er is uitgegaan van een gelijke marktpenetratie door de drie middelen. Hierbij zijn er verschillende onzekerheden zoals het aantal patiënten dat daadwerkelijk met een CDK4/6 remmer behandeld zal gaan worden. Daarnaast is het op dit moment onduidelijk wat de marktverhoudingen van abemaciclib, ribociclib en palbociclib zullen worden. Als gevolg daarvan is er ook onduidelijkheid over de omvang van de meerkosten van abemaciclib.

Omdat dit de derde selectieve, reversibele CDK4/6 remmer is en vanwege de aanname dat er geen relevante verschillen zijn tussen de drie middelen, hebben we geen kosteneffectiviteitsanalyse uitgevoerd.

Gegeven de hoge budgetimpact van abemaciclib, en in het licht van de beschikbaarheid van ribociclib en palbociclib, waarvoor een financieel arrangement bestaat, vindt het Zorginstituut de huidige prijs van abemaciclib niet acceptabel. Gehoord hebbende de Adviescommissie Pakket (ACP) adviseren wij u om abemaciclib onder te brengen in hetzelfde financieel arrangement als ribociclib en palbociclib. Zodra dit arrangement afgelopen is per 31 december 2020⁴ zouden de middelen zo snel mogelijk naar de markt moeten worden gebracht, zodat de drie middelen onderling met elkaar kunnen concurreren.

Gepast gebruik

De behandelaren hebben verder aangegeven dat abemaciclib ook zal worden ingezet in de lopende SONIA studie wanneer dit middel in het verzekerde pakket wordt opgenomen. Deze studie onderzoekt het gepast gebruik van de CDK4/6 remmers, waarbij wordt onderzocht of deze middelen het beste als start- dan wel

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Oncologie

Datum
7 maart 2019

Onze referentie
2019007039

⁴ Rijksoverheid, overzicht lopende financiële arrangementen en (lopende) sluisprocedures, 2 oktober 2018. Via: <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/publicaties/2018/10/02/lopende-financiele-arrangementen-en-aangekondigde-sluisprocedures>

vervolgbehandeling kunnen worden ingezet. 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. Het Zorginstituut volgt en monitort dit onderzoek.

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Oncologie

Datum
7 maart 2019

Onze referentie
2019007039

Evaluatie

Indien abemaciclib op basis van de uitkomst van de prijsonderhandeling in het verzekerde pakket zal instromen, zal het Zorginstituut het gebruik ervan, evenals dat van ribociclib en palbociclib, actief gaan volgen. Wij zullen u in 2021 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 abemaciclib;
- 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 abemaciclib binnen het indicatiegebied gemetastaseerde borstkanker te beoordelen.

In de verwachting u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Hoogachtend,



Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur

Bijlagen: Farmacotherapeutisch rapport abemaciclib (Verzenios®)
Budget Impact analyse abemaciclib (Verzenios®)
ACP advies



Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport abemaciclib
(Verzenios®) bij de behandeling van
hormoonreceptor (HR)-positieve, humane
epidermale groeifactorreceptor 2 (HER2)-
negatieve lokaal gevorderde of gemetastaseerde
borstkanker

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische
geneesmiddelen

Datum 26 november 2018
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2018036883
Volgnummer	2018040937
Contactpersoon	mw. J.E. de Boer, arts (niet praktiserend), secretaris
Auteur(s)	mw. F. Diemer
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Oncologie

Inhoud

Colofon-1

Samenvatting-5

Inleiding-7

- 1.1 Achtergrond-7
- 1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek-11

2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies-15

- 2.1 Zoekstrategie-15
- 2.2 Databases & websites-15
- 2.3 Selectiecriteria-15

3 Resultaten-17

- 3.1 Resultaten literatuursearch-17
- 3.2. Gunstige effecten zonder voorafgaande endocriene therapie-17
 - 3.2.1 *Evidentie: in combinatie met een aromataseremmer-17*
- 3.3 Gunstige effecten na eerdere behandeling met endocriene therapie-20
- 3.4 Ongunstige effecten-24
- 3.5 Ervaring-33
- 3.6 Toepasbaarheid-33
- 3.7 Gebruiksgemak-34
- 3.8 Eindconclusie therapeutische waarde-35

4 Stand van de wetenschap en praktijk-37

5 Literatuur-39

Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies-43

Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies-47

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden-49

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de therapeutische waarde van abemaciclib bij de behandeling van hormoonreceptor-positieve, HER2-negatieve lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker. Abemaciclib is daarbij indirect vergeleken met palbociclib en ribociclib, allen in combinatie met een niet-steroïdale aromataseremmer, binnen patiënten nog niet eerder behandeld met endocriene therapie. Voor deze indicatie is abemaciclib tevens indirect vergeleken met ribociclib, beiden in combinatie met fulvestrant. Abemaciclib is ook indirect vergeleken met ribociclib en palbociclib, allen in combinatie met fulvestrant, bij eerder met endocriene therapie behandelde patiënten. Er is gekeken naar verschillen in gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Het Zorginstituut heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Op basis van een indirecte vergelijking tussen abemaciclib en ribociclib / palbociclib, allen in combinatie met een niet-steroïdale aromataseremmer, concluderen we dat abemaciclib tot vergelijkbare klinisch relevante gunstige effecten leidt als ribociclib of palbociclib. Tevens concluderen we, op basis van een indirecte vergelijking, dat het behandeldeffect van abemaciclib, in combinatie met fulvestrant, vergelijkbaar is met het behandeldeffect van ribociclib, in combinatie met fulvestrant, binnen patiënten nog niet eerder behandeld met endocriene therapie.

Op basis van een indirecte vergelijking tussen abemaciclib, ribociclib en palbociclib, allen in combinatie met fulvestrant, concluderen we ook dat de klinisch relevante gunstige effecten vergelijkbaar zijn tussen de behandelingen binnen patiënten reeds eerder behandeld met endocriene therapie.

Het gebruik van abemaciclib ging gepaard met een vergelijkbare incidentie van graad 3-5 ongunstige effecten als gedurende het gebruik van ribociclib of palbociclib, maar onderscheidde zich door een hogere incidentie van diarree en een lagere incidentie van neutropenie. Het aantal stakers als gevolg van graad 3-5 ongunstige effecten was iets hoger bij abemaciclib dan bij ribociclib en palbociclib, maar nog steeds acceptabel.

Zorginstituut Nederland is tot de volgende eindconclusie gekomen:

Patiënten nog niet eerder behandeld met endocriene therapie

Abemaciclib, in combinatie met een niet-steroïdale aromataseremmer, bij patiënten met hormoonreceptor-positieve, HER2-negatieve lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker, die nog niet eerder met endocriene therapie zijn behandeld, heeft een gelijke therapeutische waarde ten opzichte van ribociclib en palbociclib, beiden in combinatie met een niet-steroïdale aromataseremmer. Voor deze indicatie heeft abemaciclib, in combinatie met fulvestrant, tevens een gelijke therapeutische waarde ten opzichte van ribociclib, in combinatie met fulvestrant. Abemaciclib voldoet daarmee aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Patiënten eerder behandeld met endocriene therapie

Abemaciclib, in combinatie met fulvestrant, bij patiënten met hormoonreceptor-positieve, HER2-negatieve lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker, die eerder met endocriene therapie zijn behandeld, heeft een gelijke therapeutische waarde ten opzichte van ribociclib en palbociclib, beiden in combinatie met fulvestrant, en voldoet daarmee 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 27 november 2018 en de gegevens zullen worden verwerkt in het Farmacotherapeutisch Kompas.

Inleiding

1.1 Achtergrond

1.1.1 Pathofysiologie van de aandoening

Het mammacarcinoom ontwikkelt zich in de melkbuisjes (ductuli) of de melklieren (lobuli) van de borst. ^[1] Er kan onderscheid gemaakt worden tussen een carcinoma in situ, waarbij het carcinoom beperkt blijft tot de ductuli of lobuli, en het invasieve carcinoom, waarbij de tumor het omliggende weefsel aantast. Tumorcellen kunnen vervolgens lymfevaten en bloedvaten penetreren, waardoor metastasering kan plaatsvinden (mogelijk al voor de ontdekking van de primaire tumor).

De aan- of afwezigheid van overexpressie (i.e. receptor aanwezig bij >10% van de cellen) van hormoonreceptoren (HR) en humane epidermale receptor-2 (HER2)/neu-receptoren is een belangrijk prognostisch kenmerk. ^[2] Zo is het HR-positieve, HER2-positieve subtype geassocieerd met een langere overleving dan mammacarcinomen zonder een overexpressie van deze receptoren. ^[3] Daarnaast speelt de bepaling van de receptorstatus een belangrijke rol in de gerichte keuze van therapie. ^[2]

1.1.2 Symptomen

De belangrijkste verdachte symptomen bij borstkanker zijn een lokaal palpabele afwijking, veelal door de patiënte zelf ontdekt, lokale pijn of gevoeligheid in één borst, intrekkingen van de huid of tepel, verandering van de contouren van de borst of bruine of bloederige tepeluitvloed. ^[2] Veel carcinomen worden bij screening in het kader van het bevolkingsonderzoek borstkanker ontdekt voordat deze tot symptomen aanleiding geven.

Indien de borstkanker gemetastaseerd is, geven metastasen op afstand in het begin meestal geen of weinig klachten. Naarmate de metastasen groter worden drukken zij vaak op omliggend weefsel. De klachten zijn afhankelijk van de plaats van metastasering. Metastasering komt vaak aan het licht naar aanleiding van deze klachten of bij controle- of screeningonderzoek. ^[2]

1.1.2 Incidentie / Prevalentie

Het mammacarcinoom is de meest voorkomende vorm van kanker bij vrouwen in Nederland. Elke vrouw heeft gedurende haar leven een kans van 1 op 8 (12-13%) op het krijgen van borstkanker. ^[4] Over 2017 bedroeg volgens gegevens van het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) de totale incidentie (i.e. het aantal nieuwe gevallen per jaar) van invasieve borstkanker bij vrouwen 14.740. ^[4]

Ongeveer 60-65% van de tumoren heeft een positieve HR-status en 20-25% heeft een positieve HER2-status. ^[1] Het HR-positieve, HER2-negatieve subtype is het meest voorkomende subtype (~65% van de patiënten met invasieve borstkanker).

1.1.3 Ernst

Bij iets meer dan 70% van alle nieuw gediagnosticeerde patiënten heeft de tumor wel het omliggende weefsel aangetast, maar is deze nog niet uitgezaaid. De 5-jaars overleving voor invasieve borstkanker varieert tussen de 90% voor stadium I en 67% voor stadium III. ^[5] Bij iets minder dan 10% van de patiënten is de ziekte reeds gemetastaseerd (stadium IV) bij diagnose. Op afstand gemetastaseerd mammacarcinoom wordt beschouwd als een niet-curabele ziekte. ^[2] De mediane algehele overleving na vaststelling van gemetastaseerde borstkanker is ~3 jaar en

de 5-jaars overleving is 25%. [6] Na 10 jaar is ongeveer 10% van de patiënten in leven. [1] 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. [2, 7]

1.1.4 Standaardbehandeling / Vergelijkende behandeling

In december 2017 is de Nederlandse richtlijn voor behandeling van borstkanker gepubliceerd op initiatief van het Nationaal Borstkanker overleg (NABON). De module 'gemetastaseerde borstkanker' is gereviseerd in juli 2018. [2]

De behandeling van invasieve nog niet op afstand gemetastaseerde borstkanker (stadium I-III) met een primair mammacarcinoom bestaat in het algemeen uit chirurgie en/of radiotherapie. Deze behandeling kan worden ondersteund met systemische chemotherapie en endocriene therapie (neo-adjuvant: voor operatie; adjuvant: na operatie).

Bij het vermoeden van metastasen dient de diagnose histologisch bevestigd te worden ter uitsluiting van een benigne afwijking of een andere primaire tumor en vanwege mogelijke disconcordantie in hormoonreceptorstatus tussen de primaire tumor en latere metastasen. [2] Verlies van hormoonreceptoren voorspelt ongevoeligheid voor endocriene therapie. 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]

Behandeling van HR-positieve tumoren

Bij een HR-positief mammacarcinoom is endocriene therapie meestal de eerste keus van behandeling (**Tabel 1.1**). [2, 6, 8] Bij snelle progressie, bewezen endocriene resistentie en uitgebreide (progressieve) viscerale metastasering wordt vaak gekozen voor chemotherapie. [2]

Tabel 1.1 Schema endocriene therapie volgens richtlijn (2018) [2]

Endocriene lijn	Therapie	
	Premenopauzaal	Postmenopauzaal
Eerste lijn	Als bij postmenopauzaal, met toevoeging van ovariële suppressie	Niet-steroïdale aromataseremmers (anastrozol, letrozol)* Steroïdale aromataseremmers (exemestaan)* Fulvestrant* Tamoxifen
Tweede lijn en later**	Als bij postmenopauzale patiënten	Anti-oestrogenen (fulvestrant***, tamoxifen)

* Endocriene therapie al dan niet in combinatie met een CDK4/6 remmer.

** Indien exemestaan: al dan niet in combinatie met everolimus.

*** In de richtlijn staat beschreven dat de toevoeging van een CDK4/6 remmer aan fulvestrant in de tweede of latere lijn de progressievrije overleving verbetert.

Zonder voorafgaande endocriene therapie

Onder patiënten die nog niet eerder behandeld zijn met endocriene therapie (initiële endocrien gebaseerde therapie) vallen:

1. Patiënten die nooit eerder behandeld zijn met ((neo)adjuvante) endocriene therapie, of;
2. Patiënten die (neo)adjuvante behandeling met endocriene therapie hebben gekregen en progressie hadden >12 maanden na het moment van staken ('late relapse')

De keuze voor eerstelijns endocriene therapie hangt af van de menopauzale status en adjuvante voorbehandeling en kan bestaan uit een aromataseremmer, fulvestrant of tamoxifen. Bij pre- en perimenopauzale patiënten dient ovariële suppressie aan de therapie toegevoegd te worden. [2]

De plaats van fulvestrant in de Nederlandse richtlijn is recentelijk veranderd. [2] In de richtlijn van 2012 werd fulvestrant ingedeeld als tweede of hogere endocriene lijn, terwijl fulvestrant in de nieuwe richtlijn tevens als initiële endocrien gebaseerde therapie kan worden ingezet. Dit is gebaseerd op de FALCON fase-III studie (2016) waarin 462 postmenopauzale endocrien naïeve (*de novo*) patiënten werden gerandomiseerd (1:1) voor fulvestrant of anastrozol. [9] Na een mediane follow-up van 25 maanden was de progressievrije overleving beter voor patiënten behandeld met fulvestrant: 16,6 maanden vs. 13,8 maanden met anastrozol (HR 0,80; $p=0,049$).

In de praktijk zijn patiënten met gemetastaseerde hormoonreceptor-positieve borstkanker meestal endocrien voorbehandeld in de adjuvante setting en betreft dit dus een kleine groep.

In de Nederlandse richtlijn is sinds juli 2018 een advies ten aanzien van de CDK4/6 remmers opgenomen. Hierin wordt aangegeven dat de toevoeging van een CDK4/6 remmer aan een aromataseremmer de progressievrije overleving van patiënten met HR-positieve gemetastaseerde borstkanker verbeterd. [2] Ook de cieBOM gaf een positief advies voor de toepassing van palbociclib, ribociclib en recentelijk ook abemaciclib in combinatie met een niet-steroidale aromataseremmer binnen patiënten niet eerder behandeld met endocriene therapie. [8, 10, 11] Het Zorginstituut heeft palbociclib en ribociclib reeds beoordeeld en geconcludeerd dat zowel palbociclib als ribociclib in deze lijn in combinatie met een aromataseremmer een therapeutische meerwaarde hebben ten opzichte van alleen een aromataseremmer. [12, 13] Bij de beoordeling van ribociclib is het Zorginstituut tot de conclusie gekomen dat ribociclib in combinatie met een aromataseremmer een gelijke therapeutisch waarde heeft als palbociclib in combinatie met een aromataseremmer binnen patiënten nog niet eerder behandeld met endocriene therapie. [13]

Binnen patiënten die niet eerder met endocriene therapie zijn behandeld komt de voorgestelde plaats van abemaciclib bij de behandeling van HR-positieve, HER2-negatieve lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker geheel overeen met die van de andere CDK4/6 remmers palbociclib en ribociclib, namelijk in combinatie met een aromataseremmer. Tevens zijn abemaciclib en, recentelijk, ribociclib geregistreerd in combinatie met fulvestrant binnen deze patiëntengroep.

Na eerdere behandeling met endocriene therapie

Onder eerdere behandeling met endocriene therapie verstaan we:

1. Patiënten die (neo)adjuvante behandeling met endocriene therapie hebben gekregen en progressie hadden ≤ 12 maanden na het moment van staken ('early relapse'), of;

2. Patiënten die progressief zijn tijdens of binnen 1 maand na staken van de endocriene therapie binnen de gemetastaseerde setting

De standaardbehandeling bij vrouwen met HR-positieve, HER2-negatieve gemetastaseerde borstkanker die progressief zijn na eerdere endocriene therapie in de adjuvante (≤ 12 maanden) of gemetastaseerde setting is meestal een volgende lijn endocriene therapie. De richtlijn spreekt een voorkeur uit voor een anti-oestrogeen (fulvestrant of tamoxifen) in de tweede endocriene lijn, maar specificeert niet welke. [2] De cieBOM geeft in haar beoordeling van palbociclib aan dat in deze tweede endocriene behandellijn fulvestrant een optie is. Een alternatief is behandeling met exemestaan al dan niet in combinatie met everolimus. [14]

In de Nederlandse richtlijn wordt aangegeven dat de toevoeging van een CDK4/6 remmer aan fulvestrant in patiënten die reeds eerder behandeld zijn met endocriene therapie de progressievrije overleving verbetert. [2] Ook de cieBOM gaf een positief advies voor de toepassing in de tweede endocriene lijn van palbociclib en recentelijk ook abemaciclib in combinatie met fulvestrant, en het Zorginstituut concludeerde in een eerder rapport dat de toevoeging van palbociclib aan fulvestrant in de tweede of latere endocriene lijn een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van fulvestrant alleen. [11, 12, 14] Zeer recent is ook ribociclib voor deze behandellijn geregistreerd. [15]

De NABON en NVMO adviseerden om palbociclib in te zetten in combinatie met fulvestrant in de eerste lijn bij patiënten met HR-positief, HER2-negatief mammacarcinoom die metastasen hebben ontwikkeld tijdens of binnen 12 maanden na beëindigen van de adjuvante behandeling met een niet-steroidale aromataseremmer of in hogere lijn bij patiënten die progressief zijn op behandeling met een niet-steroidale aromataseremmer voor gemetastaseerde ziekte. [16]

De voorgestelde plaats voor abemaciclib, in combinatie met fulvestrant, komt overeen met de plaats van ribociclib en palbociclib, in combinatie met fulvestrant, bij patiënten die reeds eerder met endocriene therapie zijn behandeld.

Behandelveelgorde

Omdat de keuze voor endocriene therapie afhangt van de menopauzale status, voorbehandeling en de respons daarop en het toxiciteitsprofiel, zijn veel verschillende behandelvolgordes mogelijk en is niet te spreken van een optimale behandelvolgorde.

De optimale positionering van de CDK4/6 remmers in de Nederlandse behandelsetting is nog onduidelijk. De beroepsgroep heeft daarom een studie opgezet waarin palbociclib in combinatie met een niet-steroidale aromataseremmer (toepassing in de eerste endocriene lijn) gevolgd door fulvestrant wordt vergeleken met eerst een niet-steroidale aromataseremmer gevolgd door palbociclib in combinatie met fulvestrant (toepassing in de tweede endocriene lijn) (SONIA trial – EudracT nr. 2017-002334-23). Ribociclib wordt ook in dit onderzoek toegepast. Volgens de fabrikant zal abemaciclib na toelating tot het verzekerde pakket ook in dit onderzoek worden toegepast.

1.1.5 Abemaciclib (Verzenios®) filmomhulde tabletten

1.1.5.1 Geregistreerde indicatie

Verzenios® is geïndiceerd voor de behandeling van vrouwen met hormoonreceptor (HR)-positieve, humane epidermale groeifactorreceptor 2 (HER2)-negatieve lokaal gevorderde of metastatische borstkanker:

- in combinatie met een aromataseremmer of fulvestrant als initiële endocrien gebaseerde therapie, of bij vrouwen die eerdere endocriene therapie hebben ontvangen.

Bij pre- of perimenopauzale vrouwen moet de endocriene therapie worden gecombineerd met een luteïniserende hormoon-releasing hormoon (LHRH)-agonist.

1.1.5.2 Dosering

De aanbevolen dosis abemaciclib is 150 mg tweemaal daags bij toepassing in combinatie met endocriene therapie. Verzenios® moet continu worden gebruikt zolang de patiënt daar klinisch baat bij heeft of totdat er onaanvaardbare toxiciteit optreedt.

1.1.5.3 Werkingsmechanisme

Abemaciclib is een krachtige en selectieve remmer van de cyclineafhankelijke kinases 4 en 6 (CDK4 en CDK6) en is in enzympalingen het actiefst tegen cycline D1/CDK4. Abemaciclib voorkomt fosforylering van het retinoblastoma-eiwit (Rb), waardoor de progressie van de celcyclus van G1 naar de S-fase van de celdeling wordt geblokkeerd waardoor de tumorgroei wordt onderdrukt. In oestrogeenreceptor-positieve borstkankercellijnen voorkwam aanhoudende doelwitremming met abemaciclib een rebound van de Rb-fosforylering die tot celsenescentie en apoptose leidde. *In vitro*, zijn de Rb-negatieve en Rb-loze kankercellijnen gewoonlijk minder sensitief voor abemaciclib. In xenotransplantaat modellen bij borstkanker leidde abemaciclib als monotherapie, dagelijks zonder onderbreking in klinisch relevante concentraties toegediend, alleen of in combinatie met anti-oestrogenen, tot tumorkrimp.

1.1.5.4 Bijzonderheden

Abemaciclib wordt door het Zorginstituut beoordeeld op verzoek van de minister van VWS vanwege plaatsing in de 'pakketsluit' voor intramurale geneesmiddelen.^[17] Abemaciclib is het derde geneesmiddel uit de farmacotherapeutische klasse van CDK4/6 remmers.

1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek

1.2.1 Vraagstelling

In dit rapport worden twee indicaties voor abemaciclib besproken. Daarom hebben we de vraagstelling en de bijbehorende PICO uitgangspunten opgesplitst in twee delen.

1. Wat is de therapeutische waarde van abemaciclib (Verzenios®) bij niet eerder met endocriene therapie behandelde patiënten met HR-positieve, HER2-negatieve lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker vergeleken met ribociclib en palbociclib, in combinatie met een aromataseremmer of fulvestrant?
2. Wat is de therapeutische waarde van abemaciclib (Verzenios®) bij patiënten

met HR-positieve, HER2-negatieve lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker die eerder endocriene therapie hebben gehad vergeleken met ribociclib en palbociclib, in combinatie met fulvestrant?

1.2.2 Patiëntenpopulatie

1. Patiënten met HR-positieve, HER2-negatieve lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker die nog niet eerder endocriene therapie kregen.
2. Patiënten met HR-positieve, HER2-negatieve lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker die eerder behandeld zijn met endocriene therapie.

1.2.3 Interventie

1. Abemaciclib in combinatie met een aromataseremmer of fulvestrant.
2. Abemaciclib in combinatie met fulvestrant.

1.2.4 Behandeling waarmee wordt vergeleken

1. Ribociclib / palbociclib in combinatie met een aromataseremmer of fulvestrant.
2. Ribociclib / palbociclib in combinatie met fulvestrant.

1.2.5 Relevante uitkomstmaten

De belangrijkste klinische uitkomstmaat voor effectiviteit van het geneesmiddel is de algehele overlevingsduur (OS). De progressievrije overleving (PFS), gedefinieerd als tijd van randomisatie tot hetzij ziekteprogressie hetzij dood ongeacht oorzaak, wordt beschouwd als een surrogaatuitkomst voor de OS. Ziekteprogressie dient radiologisch te worden bepaald middels de RECIST criteria. ^[18, 19] Indien er voor de interventie gegevens over OS beschikbaar zijn, zal de rapportage van PFS slechts descriptief zijn en niet middels GRADE beoordeeld. De NVMO hanteert de PASKWIL-criteria als kwantificering voor de superioriteit van een nieuw oncologisch geneesmiddel. ^[20] Conform de PASKWIL-criteria is de grens voor een positief advies een puntschatting van de relatieve effecten (hazard ratio) van ten minste 0,70 op OS of PFS, of een verlenging van mediane OS of PFS met ten minste 12 weken. ^[20] Kwaliteit van leven-uitkomsten kunnen bijdragen aan de onderbouwing van de klinische relevantie van de effecten op OS en PFS. ^[20]

Daarnaast zijn ernstig ongunstige effecten een cruciale uitkomstmaat. Hiervoor analyseren we de incidentie van graad 3-5 ongunstige effecten en het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten. ^[20]

Kwaliteit van leven beschouwen we als een cruciale uitkomstmaat. Voor de algehele kwaliteit van leven zijn diverse instrumenten beschikbaar zoals de EQ-5D. Hierin wordt de levenskwaliteit beoordeeld in vijf domeinen (mobiliteit, zelfzorg, gebruikelijke activiteiten, pijn/ongemak en angst/depressie). Voor kanker-specifieke kwaliteit van leven zijn instrumenten beschikbaar zoals de EORTC QLQ-C30 en de daarbij behorende borstkankermodule (BR23). De QLQ-C30 en QLQ-B23 geven scores van 0-100 op de schalen functioneren, symptomen en algehele kwaliteit van leven, waarbij een hogere score respectievelijk duidt op beter functioneren, meer symptomen/problemen, en betere algehele kwaliteit van leven. ^[21-23] Er is geen consensus over het minimale verschil waarbij gesproken kan worden over een klinisch relevant effect op de kwaliteit van leven. Wel kan langere instandhouding van kwaliteit van leven klinisch relevant zijn.

1.2.6 Relevante follow-up duur

Om een effect op de OS aan te 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 1 jaar).

1.2.7 Vereiste methodologische studiekenmerken

Voor deze interventie vereisen wij de beschikbaarheid van randomized controlled trials (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) AND (abemaciclib OR ribociclib OR palbociclib) AND (randomized study) Not review.

2.2 Databases & websites

De literatuursearch is doorgevoerd in Medline voor de periode tot november 2018.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende uitgebrachte standpunten/richtlijnen voor gevorderde of gemetastaseerde borstkanker: oncoline, NHG, NVMO en 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 fase III RCT's met abemaciclib, ribociclib en palbociclib zijn geïnccludeerd.

Voor de beoordeling is gebruik gemaakt van de *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) systematiek. ^[24]

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De literatuursearch leverde 30 hits op. Er zijn 10 artikelen geïnccludeerd op basis van 5 verschillende RCT's waarvan de kenmerken zijn weergegeven in bijlage 1. De geëxcludeerde artikelen zijn weergegeven in bijlage 2. De geïnccludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 3.

3.2. Gunstige effecten zonder voorafgaande endocriene therapie

3.2.1 Evidentie: in combinatie met een aromataseremmer

Abemaciclib is niet vergeleken met palbociclib of ribociclib in direct vergelijkende gerandomiseerde studies. Wel kunnen de gunstige effecten van abemaciclib, in combinatie met een aromataseremmer, toegepast binnen patiënten nog niet behandeld met endocriene therapie (MONARCH-3) indirect vergeleken worden met de resultaten van ribociclib, in combinatie met letrozol, (MONALEESA-2) en palbociclib, in combinatie met letrozol (PALOMA-2). Behandeling vond in alle drie de studies plaats tot ziekteprogressie, onacceptabele toxiciteit/staken van behandeling of overlijden. Cross-over tussen behandelarmen was niet toegestaan. Primaire uitkomstmaat was PFS (door onderzoekers gemeten). Een aanvullende analyse werd in de studies gedaan waarbij PFS wel centraal, onafhankelijk en geblindeerd is uitgevoerd. Als secundaire uitkomstmaten werden onder andere OS, QoL en ongunstige effecten gemeten.

De studieopzet, inclusiecriteria en baseline karakteristieken van de drie studiepopulaties komen goed met elkaar overeen (**Tabel 3.1**).

De mediane OS was in de abemaciclib studie nog niet bereikt op het moment van zowel de interim analyse (in totaal 49 sterfgevallen van de beoogde 189 OS events) als de finale analyse (in totaal 93 sterfgevallen van de beoogde 252 OS events). Ook in de ribociclib en palbociclib studies was de mediane OS nog niet bereikt op het moment van de finale analyses.

Progressievrije overleving (PFS)

Omdat de gegevens over OS van abemaciclib nog niet matuur genoeg zijn, berust de onderbouwing van de effectiviteit primair op PFS (**Tabel 3.4a**). Voor de bepaling van de PFS zijn de finale analyses van de drie studies gebruikt. De mediane follow-up was toen 27 maanden in de abemaciclib studie, 20 maanden in de ribociclib studie en 23 maanden in de palbociclib studie.

In alle drie de studies werden statistisch significante effecten gevonden op de PFS, met een mediane PFS van 28,2 maanden voor abemaciclib (14,8 maanden in de controlearm), 25,3 maanden voor ribociclib (16,0 maanden in de controlearm) en 24,8 maanden voor palbociclib (14,5 maanden in de controlearm).

De puntschatting (HR 0,54) en het betrouwbaarheidsinterval (0,42-0,70) van het relatieve effect van abemaciclib op PFS was vergelijkbaar met de puntschattingen (HR 0,57-0,58) en betrouwbaarheidsintervallen (0,46-0,72 en 0,46-0,70) van respectievelijk ribociclib en palbociclib.

Tabel 3.1 Inclusiecriteria en baseline karakteristieken van de fase III studies over de toepassing van CDK4/6 remmers, in combinatie met een aromataseremmer, bij patiënten nog niet eerder behandeld met endocriene therapie

	MONARCH-3	MONALEESA-2	PALOMA-2
Behandelarmen	abemaciclib+NSAR vs placebo+NSAR	ribociclib+letrozol vs placebo+letrozol	palbociclib+letrozol vs placebo+letrozol
N (interventie: controle)	493 (328:165)	668 (334:334)	666 (444:222)
Inclusiecriteria	Nog niet eerder behandeld met endocriene therapie; (neo)adjuvante endocriene therapie was toegestaan mits ziektevrije interval na staking >12 maanden	Nog niet eerder behandeld met endocriene therapie; (neo)adjuvante endocriene therapie was toegestaan mits ziektevrije interval na staking >12 maanden	Nog niet eerder behandeld met endocriene therapie; (neo)adjuvante endocriene therapie was toegestaan mits ziektevrije interval na staking >12 maanden
	ECOG: 0-1	ECOG: 0-1	ECOG: 0-2
Baseline karakteristieken:			
Leeftijd (mediaan)	63 jaar	62 jaar	62 jaar
ECOG (0/1/2)	60% / 40% / 0%	61% / 39% / 0%	54% / 44% / 2%
Viscerale metastasering	63%	59%	49%
(Neo)adjuvante chemotherapie	39%	43%	53%
(Neo)adjuvante ET ('late relapse')	47%	52%	56%
<i>De novo</i> gemetastaseerd	40%	34%	37%

NSAR: niet-steroïdale aromataseremmer; ET, endocriene therapie

De centrale onafhankelijke commissies constateerden in alle drie de studies minder vaak progressie dan de onderzoekers, maar dit was grotendeels vergelijkbaar in de twee behandelarmen. Hierdoor bleef de HR in dezelfde orde van grootte en statistisch significant (HR 0,46 voor abemaciclib [95%BI niet gerapporteerd in EPAR]; HR 0,59 voor ribociclib [95%BI 0,41-0,85]; HR 0,65 voor palbociclib [95%BI 0,51-0,84]).

Kwaliteit van leven

Uitkomsten op kwaliteit van leven (voor abemaciclib uitsluitend gerapporteerd in de EPAR) lieten geen grote verschillen op de EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 en EQ-5D-5L zien tussen beide behandelarmen. Omdat de totale scores voor de verschillende vragenlijsten niet zijn gepubliceerd, is statistiek niet mogelijk (en daarom ook niet weergegeven in het GRADE evidence profile). Ook in de ribociclib en palbociclib studies werden geen grote verbeteringen of verslechtingen in kwaliteit van leven gezien tussen beide behandelarmen. [25, 26]

3.2.2 Evidentie: in combinatie met fulvestrant

Het oorspronkelijke studieprotocol van de MONARCH-2 studie (abemaciclib+fulvestrant) stond ook de inclusie van endocrien naïeve patiënten toe die zich presenteerden met *de novo* lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker. Deze subgroep is op advies van de *Federal Drug Authority* uit de intention-to-treat analyse verwijderd om de homogeniteit te vergroten. [27] De gegevens zijn echter apart aangeleverd en geanalyseerd en dienen ter ondersteuning van de registratie van abemaciclib, in combinatie met fulvestrant, als initiële endocrien gebaseerde therapie. De gunstige effecten van abemaciclib, in combinatie met fulvestrant (subgroepanalyse van de MONARCH-2), kunnen indirect worden vergeleken met ribociclib, in combinatie met fulvestrant (MONALEESA-3), beiden in patiënten nog niet behandeld met endocriene therapie (**Tabel 3.2**). Behandeling vond in beide studies plaats tot ziekteprogressie, onacceptabele toxiciteit/staken van behandeling of overlijden.

Tabel 3.2 Inclusiecriteria en baseline karakteristieken van de fase III studies over de toepassing van CDK4/6 remmers, in combinatie met fulvestrant, bij patiënten nog niet eerder behandeld met endocriene therapie

	MONARCH-2	MONALEESA-3
Behandelarmen	abemaciclib+fulvestrant vs placebo+fulvestrant	ribociclib+fulvestrant vs placebo+fulvestrant
N (interventie: controle)	44 (28:16)	367 (238:129) (van in totaal 726 patiënten)
Inclusiecriteria	Nog niet eerder behandeld met endocriene therapie ECOG: 0-1	Nog niet eerder behandeld met endocriene therapie; (neo)adjuvante endocriene therapie was toegestaan mits ziektevrije interval na staking >12 maanden ECOG: 0-1
Baseline karakteristieken		
Leeftijd (mediaan)	60 jaar	Baseline karakteristieken niet apart gerapporteerd voor patiënten zonder eerdere endocriene therapie
ECOG (0/1)	61% / 39%	
Viscerale metastasering	Niet gerapporteerd	
(Neo)adjuvante chemotherapie	Niet gerapporteerd	
(Neo)adjuvante ET ('late relapse')	0%	
<i>De novo</i> gemetastaseerd	100%	

Primaire uitkomstmaat in beide studies was PFS (door onderzoekers gemeten). In de abemaciclib studie werd een aanvullende analyse gedaan waarbij PFS centraal, onafhankelijk en geblindeerd is uitgevoerd. In de ribociclib studie is alleen de PFS analyse gestratificeerd naar wel of geen voorafgaande endocriene therapie. Over de baselinekarakteristieken, de supplementaire onafhankelijke PFS analyse en secundaire uitkomstmaten, zoals OS, QoL en ongunstige effecten, zijn geen afzonderlijke resultaten beschikbaar binnen patiënten nog niet eerder behandeld met endocriene therapie. Om deze reden zijn abemaciclib en ribociclib alleen op de PFS indirect met elkaar vergeleken.

Progressievrije overleving (PFS)

De mediane absolute PFS was nog niet bereikt voor abemaciclib+fulvestrant en 23,1 maanden voor placebo+fulvestrant (**Tabel 3.4b**). Voor ribociclib zijn deze gegevens over de absolute PFS niet weergegeven. De puntschatting (HR 0,45 [95%BI 0,18-1,15]) van het relatieve effect van abemaciclib op PFS is vergelijkbaar met de puntschatting (HR 0,58 [95%BI 0,42-0,80]) van ribociclib. Echter, door de beperkte groepsgrootte bereikte de PFS analyse van abemaciclib geen significantie. De centrale onafhankelijke commissie in de abemaciclib studie constateerde even vaak progressie, waardoor de HR voor abemaciclib in dezelfde orde van grootte bleef (HR 0,47 [95%BI 0,15-0,1,15]).

3.3 Gunstige effecten na eerdere behandeling met endocriene therapie

3.3.1 Evidentie

De gunstige effecten van abemaciclib, in combinatie met fulvestrant, na eerdere behandeling met endocriene therapie (MONARCH-2) kunnen indirect vergeleken worden met ribociclib en palbociclib, beiden in combinatie met fulvestrant (respectievelijk MONALEESA-3 en PALOMA-3). Behandeling vond plaats tot ziekteprogressie, onacceptabele toxiciteit/staken van behandeling of overlijden. Cross-over tussen behandelarmen was in de studies niet toegestaan. Primaire uitkomstmaat was PFS (door onderzoekers gemeten). Een aanvullende analyse werd in de abemaciclib en palbociclib studies gedaan waarbij PFS centraal, onafhankelijk en geblindeerd is uitgevoerd. Als secundaire uitkomstmaten werden tevens OS, QoL en ongunstige effecten gemeten. In de ribociclib studie is alleen de PFS analyse (door onderzoekers gemeten) gestratificeerd naar wel of geen voorafgaande endocriene therapie. Over de baselinekarakteristieken, de supplementaire onafhankelijke PFS analyse en secundaire uitkomstmaten, zoals OS, QoL en ongunstige effecten, zijn dus geen afzonderlijke resultaten beschikbaar binnen patiënten nog niet eerder behandeld met endocriene therapie.

De studiepopulaties kwamen over het algemeen goed overeen (**Tabel 3.3**). Mogelijk is er enige disbalans in de studiepopulaties waarbij de patiënten in de abemaciclib studie minder vaak zijn behandeld met systemische therapie (i.e. endocriene therapie en/of chemotherapie) in de gemetastaseerde setting. De inclusiecriteria van de ribociclib studie kwamen beter overeen met die van de abemaciclib studie: in beide studies was maximaal één eerdere endocriene lijn en geen chemotherapie toegestaan in de gemetastaseerde setting.

Progressievrije overleving (PFS)

Voor de bepaling van de PFS in de abemaciclib studie is de eerste interim analyse gebruikt (na 379 PFS events) (**Tabel 3.4c**). De mediane follow-up duur was op dat moment 19,5 maanden. In de palbociclib studie zijn voor de bepaling van de PFS door de onderzoekers de finale analyses van de studies gebruikt met een mediane follow-up duur van 15 maanden. In de ribociclib studie is de eerste interim analyse

gebruikt met een mediane follow-up duur van 20,4 maanden.

In de abemaciclib en palbociclib studies werden statistisch significante effecten gevonden op de absolute PFS, met een mediane PFS van 16,4 maanden voor abemaciclib (9,3 maanden in de controlearm) en 11,2 maanden voor palbociclib (4,6 maanden in de controlearm). Bij ribociclib is het effect op de absolute PFS niet weergegeven.

De puntschatting (HR 0,55) en het betrouwbaarheidsinterval (0,45-0,68) van het relatieve effect van abemaciclib op PFS is vergelijkbaar met de puntschattingen (HR 0,50 / HR 0,57) en de betrouwbaarheidsintervallen (0,36-0,59 / 0,43-0,74) van respectievelijk palbociclib en ribociclib.

De centrale onafhankelijke commissie in de abemaciclib studie constateerde minder vaak progressie dan de onderzoekers, maar dit was gelijk verdeeld over beide behandelarmen. Hierdoor bleef de HR voor abemaciclib in dezelfde orde van grootte (HR 0,46 [95%BI 0,36-0,58]). Bij palbociclib werd in een willekeurige steekproef van 211 patiënten (40% van de totale studiebevolking) een supplementaire analyse gedaan door een onafhankelijke commissie. De HR was lager (HR 0,37 [95%BI 0,23-0,59]), maar vergelijkbaar met de puntschatting van abemaciclib.

Kwaliteit van leven

Uitkomsten op kwaliteit van leven (voor abemaciclib uitsluitend beschreven in de EPAR) zijn vergelijkbaar tussen de abemaciclib+fulvestrant arm en de placebo+fulvestrant arm. De totale scores voor de uitkomsten op kwaliteit van leven zijn echter niet gepubliceerd, waardoor statistiek niet mogelijk is. Ook de toevoeging van palbociclib aan fulvestrant leidde niet tot een significante verbetering of verslechtering van kwaliteit van leven. ^[28]

Tabel 3.3 Inclusiecriteria en baseline karakteristieken van de fase III studies over de toepassing van CDK4/6 remmers, in combinatie met fulvestrant, na eerdere behandeling met endocriene therapie

	MONARCH-2	PALOMA-3	MONALEESA-3
Behandelarmen	abemaciclib+fulvestrant vs placebo+fulvestrant	palbociclib+fulvestrant vs placebo+fulvestrant	ribociclib+fulvestrant vs placebo+fulvestrant
N (interventie: controle)	669 (446:223)	521 (347:174)	345 (236:109) (van in totaal 726 patiënten)
Inclusiecriteria	Progressie ≤1 maand op eerdere endocriene therapie in de gemetastaseerde setting; (neo)adjuvante endocriene therapie was toegestaan mits ziektevrije interval na staking ≤12 maanden	Progressie ≤1 maand op eerdere endocriene therapie in de gemetastaseerde setting; (neo)adjuvante endocriene therapie was toegestaan mits ziektevrije interval na staking ≤12 maanden	Progressie ≤1 maand op eerdere endocriene therapie in de gemetastaseerde setting; (neo)adjuvante endocriene therapie was toegestaan mits ziektevrije interval na staking ≤12 maanden
	ECOG: 0-1	ECOG: 0-1	ECOG: 0-1
	Er was geen eerdere chemotherapie en maximaal één eerdere lijn endocriene therapie toegestaan in de gemetastaseerde setting.	Eén eerdere lijn chemotherapie en meerdere lijnen endocriene therapie waren toegestaan in de gemetastaseerde setting.	Er was geen eerdere chemotherapie en maximaal één eerdere lijn endocriene therapie toegestaan in de gemetastaseerde setting.
Baseline karakteristieken:			
Leeftijd (mediaan)	60 jaar	57 jaar	Baseline
ECOG score (0/1)	60% / 40%	60% / 40%	karakteristieken niet apart gerapporteerd voor patiënten reeds eerder behandeld met endocriene therapie
Postmenopauzaal	82%	79%	
Viscerale metastasering	56%	60%	
Kort (≤12 mnd) ziektevrij interval na (neo)adjuvante therapie	9%	3%	
(Neo)adjuvante chemotherapie	60%	42%	
Chemotherapie in gemetastaseerde setting	0%	33%	
(Neo)adjuvante ET ('early relapse')	59%*	22%	
Progressie op ET in gemetastaseerde setting	38%*	78%	
≥2 lijnen ET in gemetastaseerde setting	0%	35%	

*Endocriene therapie (ET) geschiedenis niet bekend bij n=17 patiënten.

3.3.2 Discussie

De drie studies (MONARCH-3, MONALEESA-2, PALOMA-2) gedaan bij nog niet eerder met endocriene therapie behandelde patiënten komen voldoende overeen qua behandelsetting, inclusiecriteria, baseline karakteristieken en follow-up duur om een indirecte vergelijking te kunnen maken.

De subgroepanalyse waarin abemaciclib gecombineerd wordt met fulvestrant binnen *de novo* patiënten laat een vergelijkbare puntschatter zien ten opzichte van de PFS analyses waarin abemaciclib werd gecombineerd met een aromataseremmer binnen patiënten nog niet eerder behandeld met endocriene therapie (HR 0,45 [95%BI 0,18-1,15] *versus* HR 0,54 [95%BI 0,42-0,70]), maar ook ten opzichte van het effect op PFS van abemaciclib, in combinatie met fulvestrant, binnen patiënten reeds eerder behandeld met endocriene therapie (HR 0,45 [95%BI 0,18-1,15] *versus* HR 0,55 [95%BI 0,45-0,68]). Door de kleine groepsgrootte werd significantie niet bereikt in deze subgroepanalyse. Echter, het effect op PFS bij de behandeling met abemaciclib, in combinatie met een aromataseremmer, bij patiënten niet eerder behandeld met endocriene therapie of, in combinatie met fulvestrant, bij patiënten reeds eerder met endocriene therapie behandeld is zeer vergelijkbaar. Ook de gegevens van ribociclib, in combinatie met fulvestrant, als initiële endocrien gebaseerde therapie laten een vergelijkbaar behandel-effect zien tussen patiënten zonder en met voorafgaande endocriene therapie. Dit ondersteunt de aanname dat een afwijkend behandel-effect op PFS voor abemaciclib, in combinatie met fulvestrant, bij endocrien naïeve patiënten niet in de rede ligt.

Bij patiënten die reeds eerder behandeld zijn met endocriene therapie kwamen de twee studiepopulaties van abemaciclib en palbociclib minder goed overeen. Zo waren de patiënten uit de abemaciclib studie in de gemetastaseerde setting nog niet behandeld met chemotherapie en hadden zij minder vaak endocriene therapie gehad. De palbociclib patiëntenpopulatie zou mogelijk zieker kunnen zijn, hetgeen ook teruggezien wordt in het verschil in mediane PFS in de controlegroepen van beide studiepopulaties (9,3 maanden in de abemaciclib studie *versus* 4,6 maanden in de palbociclib studie). Aan de andere kant komen belangrijke prognostische factoren, zoals de ECOG scores, het percentage patiënten met viscerale metastasering en het aantal patiënten met een kort ziektevrij interval, overeen tussen beide studies. Tevens is het relatieve verschil (uitgedrukt in de HR) in PFS vergelijkbaar tussen beide patiëntenpopulaties. De indirecte vergelijking achten wij daarom valide. Overigens had de ribociclib studie dezelfde inclusiecriteria als de abemaciclib studie. Het behandel-effect was vergelijkbaar met het behandel-effect van abemaciclib en palbociclib, allen in combinatie met fulvestrant, bij patiënten reeds eerder behandeld met endocriene therapie.

Meewegende dat het werkingsmechanisme van abemaciclib, ribociclib en palbociclib overeenkomen is het aannemelijk dat, op basis van deze indirecte vergelijkingen, de effectiviteit van abemaciclib vergelijkbaar is met die van ribociclib en palbociclib, in combinatie met een aromataseremmer of fulvestrant, als initiële endocrien gebaseerde therapie en, in combinatie met fulvestrant, na eerdere behandeling met endocriene therapie bij het hormoongevoelige, lokaal gevorderde of gemetastaseerde mammacarcinoom. 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 de effecten op de OS in de praktijk in relevante mate zouden verschillen tussen de drie middelen. Hierdoor hebben we voor de

indirecte vergelijking niet extra gedowngraded voor het gebruik van een surrogaatuitkomstmaat. Recent zijn de gegevens over het effect van behandeling met palbociclib, in combinatie met fulvestrant, op de OS verschenen binnen patiënten reeds eerder behandeld met endocriene therapie. [29] Deze laten een langere mediane OS zien voor palbociclib+fulvestrant (34,9 maanden) vergeleken met placebo+fulvestrant (28,0 maanden), maar bereikte geen statistische significantie (HR 0,81 [95%BI 0,64-1,03]; $p=0.09$). Mogelijke oorzaken hiervoor zijn o.a. cross-over (16% van de patiënten in de placeboarm kreeg palbociclib) en het kleine aantal patiënten dat gedurende de gehele follow-up behandeld werd met palbociclib (10%; *versus* 3% van de placeboarm die nog placebo kreeg). De langere absolute OS gezien bij de behandeling met palbociclib, in combinatie met fulvestrant, kan hoogstwaarschijnlijk ook worden doorgetrokken naar de behandeling met abemaciclib, in combinatie met fulvestrant.

Voor de effectiviteit op basis van PFS van ribociclib en palbociclib, beiden in combinatie met letrozol, concludeerde het Zorginstituut dat voor beide geneesmiddelen het verschil met alleen letrozol klinisch relevant was, en die conclusie trekt het Zorginstituut nu door naar abemaciclib, in combinatie met een niet-steroïdale aromataseremmer. Ook voor de effectiviteit op basis van PFS van palbociclib, in combinatie met fulvestrant, binnen patiënten eerder met endocriene therapie behandeld, concludeerde het Zorginstituut dat het verschil met alleen fulvestrant klinisch relevant was, en die conclusie trekt het Zorginstituut nu ook door naar abemaciclib, in combinatie met fulvestrant.

Onder de aanname dat bij ziekteprogressie de kwaliteit van leven daalt, ondersteunt de bevinding van een vergelijkbare kwaliteit van leven tussen de behandeling met abemaciclib en placebo de langere instandhouding van de kwaliteit van leven. Vanwege de kenmerkende ongunstige effecten van abemaciclib (diarree, myelosuppressie – zie 'Ongunstige effecten') is het aannemelijk dat er geen optimale blinding was. Patiënten kunnen dus hebben vermoed dat zij naar de experimentele arm waren gerandomiseerd. Het effect op de algehele kwaliteit van leven kan hierdoor zijn beïnvloed. Dit was echter ook het geval bij ribociclib en palbociclib, welke een gelijksoortig effect op de kwaliteit van leven lieten zien.

Abemaciclib mocht gecombineerd worden met letrozol of anastrozol (respectievelijk 80% en 20% van de patiënten), terwijl bij ribociclib en palbociclib uitsluitend letrozol mocht worden gebruikt. Omdat de verschillende niet-steroïdale aromataseremmers in sterke mate uitwisselbaar zijn, ligt een verschil in effectiviteit van abemaciclib met letrozol of anastrozol niet in de rede.

Abemaciclib is daarnaast geregistreerd voor pre- of perimenopauzale vrouwen in combinatie met een LHRH-agonist. Omdat met LHRH-agonisten een postmenopauzale status wordt geïnduceerd en gehandhaafd, vinden we dat de effectiviteit naar deze patiëntengroep extrapoleerbaar is.

3.4 Ongunstige effecten

De incidentie van graad 3-5 ongunstige effecten bij de behandeling met abemaciclib, ribociclib en palbociclib toonde geen klinisch relevante verschillen. De kwaliteit van het bewijs hiervoor is redelijk, waarbij het vertrouwen wordt beperkt door de noodzaak voor een indirecte vergelijking.

Het aantal patiënten dat de behandeling staakte als gevolg van ongunstige effecten was iets hoger bij abemaciclib dan bij ribociclib en palbociclib, maar nog steeds acceptabel. De belangrijkste redenen voor staken van de behandeling met

abemaciclib+aromataseremmer waren verhoogde leverenzymen en longinfectie (beiden in 6 van de 54 stakers), en diarree en embolie (beiden in 4 van de 54 stakers). Het staken van de behandeling met abemaciclib+fulvestrant was voornamelijk te wijden aan ernstige diarree (in 6 van 38 stakers). De kwaliteit van het bewijs voor de vergelijking tussen abemaciclib, ribociclib en palbociclib dat de incidentie van stakers als gevolg van ongunstige effecten niet klinisch relevant van elkaar verschilt is laag, waarbij het vertrouwen wordt beperkt door de noodzaak voor een indirecte vergelijking en de grote onnauwkeurigheid door de lage incidentie van stakers.

De ongunstige effecten van abemaciclib waren consistent over beide studies (**Tabel 3.4**). In tegenstelling tot ribociclib en palbociclib waar neutropenie de meest gerapporteerde bijwerking was (74% [waarvan 55% graad 3-4] en 81% [waarvan 60% graad 3-4] respectievelijk), is bij abemaciclib de meest voorkomende bijwerking diarree (82%, waarvan 12% graad 3 en 0% graad 4) terwijl neutropenie minder vaak wordt gemeld (45%, waarvan 23% graad 3 en 3% graad 4).^[30]

Abemaciclib is de enige CDK4/6 remmer die volgens een continu doseringsschema kan worden toegediend. De continue abemaciclib dosering leidt niet tot relevante verschillen in effectiviteit en/of het veiligheidsprofiel.

Door de beperkte groepsgrootte kunnen er geen gedetailleerde conclusies worden getrokken over de ongunstige effecten van abemaciclib, in combinatie met fulvestrant, binnen patiënten niet eerder behandeld met endocriene therapie. Echter, het veiligheidsprofiel van abemaciclib, in combinatie met een aromataseremmer, bij patiënten niet eerder behandeld met endocriene therapie of, in combinatie met fulvestrant, bij patiënten reeds eerder met endocriene therapie behandeld zijn zeer consistent. Het ligt daarom niet in de rede dat de ongunstige effecten voor abemaciclib, in combinatie met fulvestrant, bij endocrien naïeve patiënten erg zullen afwijken.

Tabel 3.4a GRADE evidence profile: in combinatie met een aromataseremmer bij patiënten nog niet eerder behandeld met endocriene therapie

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Effect						Kwaliteit van bewijs	Importantie
							Absoluut			Relatief				
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	abemaciclib+NSAR vs. placebo+NSAR ^a	ribociclib+NSAR vs. placebo+NSAR	palbociclib+NSAR vs. placebo+NSAR	abemaciclib+NSAR vs. placebo+NSAR	ribociclib+NSAR vs. placebo+NSAR	palbociclib+NSAR vs. placebo+NSAR		
Indirecte vergelijking progressievrije overleving														
3	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{a,b}	niet ernstig	niet gevonden	Mediane PFS mnd (95% BI): 28,2 (23,5-nb) vs 14,8 (11,2-19,2) Vershil: 13,4 maanden	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 0,54 (0,42-0,70) ^c	HR 0,57 (0,46-0,70) ^d	HR 0,58 (0,46-0,72) ^e	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
Incidentie patiënten met graad 3-5 ongunstige effecten														
3	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet ernstig	niet gevonden	191/327 (58,4%) Vs 40/161 (24,8%) 340 meer per 1,000 (170 meer tot 510 meer)	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 2,35 (1,77-3,12)	RR 2,48 (2,11-2,92)	RR 2,98 (2,38-3,74)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL

Patiënten die behandeling staken als gevolg van ongunstige effecten

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Effect						Kwaliteit van bewijs	Importantie
							Absoluut			Relatief				
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	abemaciclib+NSAR vs. placebo+NSAR ^a	ribociclib+NSAR vs. placebo+NSAR	palbociclib+NSAR vs. placebo+NSAR	abemaciclib+NSAR vs. placebo+NSAR	ribociclib+NSAR vs. placebo+NSAR	palbociclib+NSAR vs. placebo+NSAR		
3	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	ernstig ^f	niet gevonden	54/327 (16,5%) Vs 5/161 (3,1%) 134 meer per 1,000 (73 meer tot 196 meer)	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 5,32 (2,17-13,03)	RR 3,57 (1,57-8,14)	RR 1,65 (0,91-3,01)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL

NSAR: niet-steroidale aromataseremmer; CI: Confidence interval; MD: Mean difference

a. Het betreft een indirecte vergelijking.

b. Progressievrije overleving (PFS) 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.

c. De onafhankelijke, geblindeerde beoordeling was ten tijde van de finale analyses voor abemaciclib+aromataseremmer vs placebo+aromataseremmer HR 0,46 (95% BI: niet gerapporteerd), waarbij de mediane PFS voor abemaciclib+aromataseremmer nog niet bereikt was (95% BI: niet gerapporteerd in EPAR) en voor placebo+letrozol 19,0 maanden (95% BI: niet gerapporteerd in EPAR) was.


d. De onafhankelijke, geblindeerde beoordeling van PFS is niet beschikbaar voor deze follow-up. De onafhankelijk beoordeling gaf, bij eerdere follow-up (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).

e. 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-niet bereikt) voor palbociclib+letrozol en 19,3 maanden (95% BI: 16,4-30,6) voor placebo+letrozol bij een eerdere analyse met kortere follow-up.

f. De incidentie van staken van de behandeling is klein, waardoor de schattingen van de effecten in vergelijking met placebo+NSAR onzeker zijn en de betrouwbaarheidsintervallen groot. De vergelijking tussen abemaciclib, ribociclib en palbociclib is daardoor onnauwkeurig en daarom hebben we met 1 stap gedowngraded.

g. Bij de abemaciclib studie mocht zowel behandeld worden met letrozol (80%) als anastrozol (20%); bij de ribociclib en palbociclib studies werd uitsluitend behandeld met letrozol. Omdat de niet-steroidale aromataseremmers (NSAR) letrozol en anastrozol onderling sterk uitwisselbaar zijn, verwachten we geen verschillen in effect door toedoen van het gebruik van verschillende NSAR.

Tabel 3.4b GRADE evidence profile: in combinatie met fulvestrant bij patiënten nog niet eerder behandeld met endocriene therapie

Certainty assessment							Effect				Certainty	Importantie
							Absoluut		Relatief			
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	abemaciclib+fulvestrant vs placebo+fulvestrant	ribociclib+fulvestrant vs placebo+fulvestrant	abemaciclib+fulvestrant vs placebo+fulvestrant	ribociclib+fulvestrant vs placebo+fulvestrant		
Indirecte vergelijking progressievrije overleving												
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{a,b}	niet ernstig	niet gevonden	Mediane PFS mnd (95% BI): NB (19,7-NB) Vs 23,1 (2,01-NB) Vershil: nvt	Mediane PFS mnd (95% BI): Niet gerapporteerd ^c Vershil: nvt	HR 0,45 (0,18-1,15) ^d	HR 0,58 (0,42-0,80) ^c	 REDELIJK	CRUCIAAL

CI: Confidence interval; NB, niet bereikt.

a. Het betreft een indirecte vergelijking.

b. Progressievrije overleving (PFS) 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.

c. De resultaten zijn niet apart weergegeven voor de endocrien naïeve patiëntenpopulatie, maar worden alleen getoond voor de totale patiëntenpopulatie. Dit geldt voor de mediane PFS, de beoordeling van PFS door een onafhankelijke commissie en de overige uitkomstmaten (i.e. kwaliteit van leven, ongunstige effecten, incidentie stakers).

d. De onafhankelijke geblindeerde beoordeling was ten tijde van de finale analyses voor abemaciclib+fulvestrant vs placebo+fulvestrant HR 0,47 (95% BI:0,15-1,50). De mediane PFS beoordeeld door de onafhankelijke commissie is niet gerapporteerd in de EPAR.

Tabel 3.4c GRADE evidence profile: in combinatie met fulvestrant bij patiënten reeds eerder behandeld met endocriene therapie

Certainty assessment							Effect						Certainty	Importantie
							Absoluut			Relatief				
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	abemaciclib+fulvestrant vs placebo+fulvestrant	ribociclib+fulvestrant Vs placebo+fulvestrant	palbociclib+fulvestrant vs placebo+fulvestrant	abemaciclib+fulvestrant vs placebo+fulvestrant	ribociclib+fulvestrant Vs placebo+fulvestrant	palbociclib+fulvestrant vs placebo+fulvestrant		
Indirecte vergelijking progressievrije overleving														
3	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{a,b}	niet ernstig	niet gevonden	Mediane PFS mnd (95% BI): 16,4 (14,4-19,3) Vs 9,3 (7,4-11,4) Vershil: 7,1 maanden	Mediane PFS mnd (95% BI): Niet gerapporteerd ^c Vershil: nvt	Mediane PFS mnd (95% BI): 11,2 (9,5-12,9) Vs 4,6 (3,5-5,6) Vershil: 6,6 maanden	HR 0,55 (0,45-0,68) ^d	HR 0,57 (0,43-0,74) ^c	HR 0,50 (0,40-0,62) ^a	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
Incidentie patiënten met graad 3-5 ongunstige effecten														
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet ernstig	niet gevonden	267/441 (60,5%) Vs 51/223 (22,8%) 377 meer per 1000 (van 207 meer naar 547 meer)	Niet gerapporteerd ^c	245/347 (70,6%) Vs 33/174 (19,0%) 516 meer per 1000 (van 336 meer naar 696 meer)	RR 2,65 (2,06-3,41)	Niet gerapporteerd ^c	RR 3,72 (2,72-5,10)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
Patiënten die de behandeling staken als gevolg van ongunstige effecten														
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	ernstig ^f	niet gevonden	18/441 (4,1%) Vs 3/223 (1,3%) 28 meer per 1000 (van 12 minder naar 78 meer)	Niet gerapporteerd ^c	9/347 (2,6%) Vs 3/174 (1,7%) 9 meer per 1000 (van 21 minder naar 39 meer)	RR 3,03 (0,90-10,2)	Niet gerapporteerd ^c	RR 1,50 (0,41-5,49)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL

CI: Confidence interval

a. Het betreft een indirecte vergelijking.

b. Progressievrije overleving (PFS) 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.

c. De resultaten zijn niet apart weergegeven voor de patiënten die reeds behandeld zijn met endocriene therapie, maar worden alleen getoond voor de totale patiëntenpopulatie. Dit geldt voor de mediane PFS, de beoordeling van PFS door een onafhankelijke commissie en de overige uitkomstmaten (i.e. kwaliteit van leven, ongunstige effecten, incidentie stakers).

d. De onafhankelijke geblindeerde beoordeling was ten tijde van de finale analyses voor abemaciclib+fulvestrant vs placebo+fulvestrant HR 0,46 (95% BI: 0,36-0,58), waarbij de mediane PFS voor abemaciclib+fulvestrant 22,4 maanden (95% BI: niet gerapporteerd) was en voor placebo+fulvestrant 10,2 maanden (95% BI: niet gerapporteerd) was.

e. Een willekeurige steekproef van 40% van de patiënten door een geblindeerde, onafhankelijke commissie leidde tot een HR van 0,37 (95% BI: 0,23-0,59). Een gevoeligheidsanalyse door de EMA, waarbij de uitkomsten van de geblindeerde, onafhankelijke commissie werden gecombineerd met die van de onderzoekers, leidde tot een consistente uitkomst voor PFS.

f. De incidentie van staken van de behandeling is klein, waardoor de schattingen van de effecten in vergelijking met placebo+fulvestrant onzeker zijn en de betrouwbaarheidsintervallen groot. De vergelijking tussen abemaciclib en palbociclib is daardoor onnauwkeurig en daarom hebben we met 1 stap gedowngraded.

Tabel 3.4 Ongunstige effecten van abemaciclib vergeleken met ribociclib en palbociclib bij patiënten met HR-positieve, HER2-negatieve lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker

	<i>abemaciclib</i> ^a	<i>ribociclib</i> ^a	<i>palbociclib</i> ^b	<i>letrozol</i>	<i>anastrozol</i>	<i>fulvestrant</i>
meest frequent (≥10%)	Infecties. Neutropenie, leukopenie, anemie, trombocytopenie. Verminderde eetlust. Dysgeusie, duizeligheid. Diarree, braken, misselijkheid. Alopecia, pruritus, huiduitslag. Vermoeidheid, koorts. Verhoogde leverenzymen.	Infecties. Neutropenie, leukopenie, anemie, trombocytopenie. Verminderde eetlust. Hoofdpijn, insomnie. Dyspneu. Misselijkheid, braken, diarree, constipatie, stomatitis, buikpijn. Alopecia, huiduitslag, pruritus. 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, asthenie en malaise.	Opvliegers. Hoofdpijn. Misselijkheid. Huiduitslag. Gewrichtspijn en -stijfheid, artritis, osteoporose. Asthenie.	Misselijkheid. Verhoogde leverenzymen (ALT, ASP, ALT). Asthenie, reactie op plaats injectie.
ernstig (graad 3-4, meer dan 5%)	Infecties. Neutropenie, leukopenie, anemie. Diarree. ALAT verhoogd.	Neutropenie, leukopenie. ALAT en ASAT verhoogd.	Infecties. Neutropenie, leukopenie, anemie.			

^a In combinatie met letrozol, anastrozol of fulvestrant

^b In combinatie met letrozol of fulvestrant.

3.5 Ervaring

Er is beperkte ervaring met abemaciclib, ribociclib en palbociclib, en ruime ervaring met letrozol, anastrozol en fulvestrant (**Tabel 3.5**).

Tabel 3.5 Ervaring met abemaciclib vergeleken met palbociclib, ribociclib, letrozol, anastrozol en fulvestrant

	<i>abemaciclib</i>	<i>ribociclib</i>	<i>palbociclib</i>	<i>letrozol</i>	<i>anastrozol</i>	<i>fulvestrant</i>
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	X	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	X	X

3.6 Toepasbaarheid

Contra-indicaties

Patiënten die abemaciclib, ribociclib of palbociclib krijgen dienen geen borstvoeding te geven. Vrouwen dienen tijdens de behandeling met abemaciclib, ribociclib of palbociclib zeer effectieve anticonceptie toe te passen. Palbociclib is gecontra-indiceerd bij gelijktijdig gebruik van preparaten die sint-janskruid bevatten.

Specifieke groepen

Bij patiënten met ernstige lever- of nierfunctiestoornissen mogen abemaciclib, ribociclib en palbociclib alleen worden gegeven na een zorgvuldige afweging van de te verwachten baten en risico's en onder nauwlettende controle.

Interacties

Gelijktijdig gebruik van krachtige CYP3A4-remmers dient te worden vermeden bij zowel abemaciclib, ribociclib als palbociclib. Abemaciclib en palbociclib mogen niet met grapefruit(sap) worden ingenomen.

Waarschuwingen en voorzorgen

Bij gebruik van abemaciclib, ribociclib en palbociclib is dosisaanpassing, -onderbreking of -uitstel nodig bij neutropenie, afhankelijk van de ernst, of bij graad 3 of 4 andere toxiciteit. Patiënten behandeld met abemaciclib en palbociclib kunnen vatbaarder zijn voor infecties. Bij abemaciclib en ribociclib kan, afhankelijk van de ernst van een verhoging van de levertransaminasen, het nodig zijn de dosis te verlagen of behandeling te staken of uit te stellen. Tevens kan bij de behandeling met abemaciclib de dosis worden verlaagd of uitgesteld bij graad ≥2 diarree en

worden aangevuld met diarree remmende middelen, zoals loperamide, bij de eerste tekenen van waterige ontlasting. Ribociclib mag alleen worden gebruikt bij patiënten met een QTcF-waarde <450 ms.

Abemaciclib en ribociclib kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen. Palbociclib moet altijd met voedsel worden ingenomen.

3.6.1 Conclusie

Er zijn geen relevante verschillen in de toepasbaarheid van abemaciclib, ribociclib en palbociclib.

3.7 Gebruiksgemak

Alle drie geneesmiddelen moeten oraal in zijn geheel, zonder kauwen, worden ingenomen: abemaciclib tweemaal daags volgens een continu doseringsschema en ribociclib en palbociclib eenmaal daags gedurende 21 dagen van een 28-daagse cyclus (**Tabel 3.6**). Er is geen sprake van een klinisch relevant verschil in gebruiksgemak.

Tabel 3.6 Gebruiksgemak van abemaciclib vergeleken met ribociclib en palbociclib

	<i>abemaciclib</i>	<i>ribociclib</i>	<i>palbociclib</i>
Toedieningswijze	oraal	oraal	oraal
Toedieningsfrequentie	2dd	1dd (dag 1-21 van 28-daagse cyclus)	1dd (dag 1-21 van 28-daagse cyclus)

3.8 Eindconclusie therapeutische waarde

Op basis van een indirecte vergelijking tussen abemaciclib en ribociclib / palbociclib, allen in combinatie met een aromataseremmer, concluderen we dat het effect op de progressievrije overleving waarschijnlijk vergelijkbaar is bij de behandeling van HR-positieve, HER2-negatieve lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker bij patiënten die niet eerder behandeld zijn met endocriene therapie. Tevens concluderen we, op basis van een indirecte vergelijking, dat het behandelings-effect van abemaciclib, in combinatie met fulvestrant, waarschijnlijk vergelijkbaar is met het behandelings-effect van ribociclib, in combinatie met fulvestrant, binnen patiënten nog niet eerder behandeld met endocriene therapie. Op basis van een indirecte vergelijking tussen abemaciclib en ribociclib / palbociclib, allen in combinatie met fulvestrant, concluderen we ook dat het effect op de progressievrije overleving waarschijnlijk vergelijkbaar is tussen de behandelingen binnen patiënten reeds eerder behandeld met endocriene therapie met HR-positieve, HER2-negatieve lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker.

In alle gevallen bestaat hierover enige onzekerheid omdat het indirecte vergelijkingen betreffen.

De kwaliteit van leven lijkt in stand te blijven na toevoeging van abemaciclib, ribociclib of palbociclib aan de behandeling.

Vergeleken met ribociclib en palbociclib gaat gebruik van abemaciclib gepaard met een hogere incidentie van ernstige diarree. Ook neutropenie kwam veel voor bij de behandeling met abemaciclib, zij het minder dan bij de behandeling met ribociclib en palbociclib. Beide ongunstige effecten lijken echter goed hanteerbaar in de praktijk. De incidentie van stakers als gevolg van graad 3-5 ongunstige effecten lijkt, met name bij patiënten niet eerder behandeld met endocriene therapie, hoger bij abemaciclib dan bij ribociclib en palbociclib. Het vertrouwen in deze conclusie wordt echter verkleind doordat de groepen indirect met elkaar vergeleken zijn en door onnauwkeurigheid van de puntschatters door de lage incidentie van stakers.

Samengenomen concluderen we dat abemaciclib, ribociclib en palbociclib bij bovengenoemde indicaties een gelijke therapeutische waarde hebben.

4 Stand van de wetenschap en praktijk

Behandeling zonder voorafgaande endocriene therapie

Abemaciclib, in combinatie met een aromataseremmer of fulvestrant, bij patiënten met HR-positieve, HER2-negatieve lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker, die nog niet eerder met endocriene therapie zijn behandeld, voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Behandeling na eerdere endocriene therapie

Abemaciclib, in combinatie met fulvestrant, bij patiënten met HR-positieve, HER2-negatieve lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker, die eerder met endocriene therapie zijn behandeld, voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

5 Literatuur

1. Nederlands Huisartsen Genootschap (2017). Standaard Borstkanker. from <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-borstkanker>.
2. NABON. Landelijke richtlijn borstkanker. 2018.
3. Lobbezoo DvK, RJW; Voogd, AC; Dercksen, WM; van den Berkmortel, F; Smilde, TJ; van de Wouw, AJ; Peters, FPJ; van Riel, JMGH; Peters, NAJB; de Boer, M; Borm, GF; Tjan-Heijnen, VCG. Prognosis of metastatic breast cancer subtypes: the hormone receptor/HER2-positive subtype is associated with the most favorable outcome. *Breast Cancer Research and Treatment* 2013; 141: 507-14.
4. Integraal Kankercentrum Nederland (2017). Cijfers over kanker. from <https://www.cijfersoverkanker.nl>.
5. NKI-AvL. Overlevingscijfers borstkanker per stadium. 2015.
6. European Society of Medical Oncology. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Annals of Oncology* 2018; 29: 1634-57.
7. EBCTCG. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687-717.
8. cieBOM. Letrozol plus palbociclib als eerstelijns behandeling bij gemetastaseerd hormoonreceptorpositief mammacarcinoom. *Medische Oncologie* 2017.
9. Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 388: 2997-3005.
10. cieBOM. Ribociclib plus letrozol als eerstelijns therapie bij gemetastaseerd hormoonreceptorpositief mammacarcinoom. *Medische Oncologie* 2017.
11. cieBOM. Abemaciclib in combinatie met een niet-steroidale aromataseremmer of fulvestrant bij gemetastaseerd HR-positief, HER2-negatief mammacarcinoom. *Medische Oncologie* 2018.
12. Zorginstituut (2017). Farmacotherapeutisch rapport palbociclib (Ibrance®) bij de behandeling van hormoonreceptor-positieve, HER2-negatieve gevorderde of gemetastaseerde borstkanker.
13. Zorginstituut (2017). Farmacotherapeutisch rapport ribociclib (Kisqali®) bij de eerstelijnsbehandeling van hormoonreceptor-positieve, HER2-negatieve gevorderde of gemetastaseerde borstkanker.
14. cieBOM. Fulvestrant plus palbociclib als tweedelijns of hogereelijns therapie bij gemetastaseerd mammacarcinoom. *Medische Oncologie* 2017.
15. EMA/CHMP. Summary of opinion: Kisqali (ribociclib). 2018.
16. NABON/NVMO. Advies NABON en NVMO betreffende toepassing palbociclib bij mammacarcinoom. *Medische Oncologie* 2017.

17. Staatscourant (2017). Regeling van de Minister voor Medische Zorg van 16 augustus 2018, kenmerk 1395453-179662-Z, houdende wijziging van de Regeling zorgverzekering in verband met de geneesmiddelen daratumumab en abemaciclib from <https://zoek.officielebekendmakingen.nl/stcrt-2018-47742.html>.
18. 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.
19. 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.
20. NVMO. PASKWIL-criteria aangepast. *Medische Oncologie* 2016; 12.
21. EORTC Quality of Life Group (2001). EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. Brussels.
22. 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.
23. 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.
24. Zorginstituut Nederland (2015). Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk.
25. Verma S, O'Shaughnessy J, Burris HA, et al. Health-related quality of life of postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer treated with ribociclib + letrozole: results from MONALEESA-2. *Breast Cancer Res Treat* 2018; 170: 535-45.
26. Rugo HS, Dieras V, Gelmon KA, et al. Impact of palbociclib plus letrozole on patient-reported health-related quality of life: results from the PALOMA-2 trial. *Ann Oncol* 2018; 29: 888-94.
27. Eli Lilly and Company. Protocol I3Y-MC-JPBL (b). MONARCH 2: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of fulvestrant with or without abemaciclib, a CDK4/6 inhibitor, for women with hormone receptor positive, HER2 negative locally advanced or metastatic breast cancer. 2015.
28. Harbeck N, Iyer S, Turner N, et al. Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. *Ann Oncol* 2016; 27: 1047-54.
29. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*; 0: null.
30. EMA. SPC abemaciclib. 2018.

31. Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35: 3638-46.
32. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol* 2018; 29: 1541-7.
33. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1925-36.
34. Sledge GW, Jr., Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol* 2017; 35: 2875-84.
35. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 425-39.
36. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol* 2018; 36: 2465-72.
37. EMA. EPAR abemaciclib. 2018.
38. EMA. SPC ribociclib. 2017.
39. EMA. EPAR ribociclib. 2017.
40. EMA. SPC palbociclib. 2016.
41. EMA. EPAR palbociclib. 2016.

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
Zonder voorafgaande endocriene therapie in combinatie met een aromataseremmer						
Goetz, 2018 ^[31] 'MONARCH-3'	Multicenter RCT, dubbelblind, Fase III, F/U-duur: 27 mnd (finale analyse)	493 (2:1 gerandomiseerd)	Postmenopauzale, niet eerder met endocriene therapie behandelde vrouwen met HR+, HER2- uitgezaaide borstkanker (ECOG 0-1)	Abemaciclib+niet-steroidale aromataseremmer Vs Placebo+niet-steroidale aromataseremmer	Primair: PFS Secundair: ORR, DoR, CBR, ongunstige effecten Overig: OS, KvL, farmacokinetiek, biomarker analyse	Eerdere (neo)adjuvante endocriene therapie was alleen toegestaan indien het ziektevrije interval na staking langer dan 12 maanden was. PFS gemeten door onderzoekers als primaire uitkomstmaat; onafhankelijke beoordeling als supplementaire analyse.
Hortobagyi, 2018 ^[32] Verma, 2018 ^[25] 'MONALEESA-2'	Multicenter RCT, dubbelblind, Fase III, F/U-duur: 20.1 mnd (finale analyse)	668 (1:1 gerandomiseerd)	Postmenopauzale, niet eerder met endocriene therapie behandelde vrouwen met HR+, HER2- uitgezaaide borstkanker (ECOG 0-1)	Ribociclib+letrozol Vs Placebo+letrozol	Primair: PFS Secundair: OS, ORR, CBR, ongunstige effecten, biomarkers (verkennend), KvL	Eerdere (neo)adjuvante therapie met niet-steroidale aromataseremmer was alleen toegestaan indien het ziektevrije interval langer dan 12 maanden was. PFS (lokaal) gemeten door (geblindeerde) onderzoekers; onafhankelijke beoordeling als supplementaire analyse.

<p>Finn, 2016^[33] Rugo, 2018^[26]</p> <p>‘PALOMA-2’</p>	<p>Multicenter RCT, dubbelblind, Fase III, F/U duur: 23 mnd (finale analyse)</p>	<p>666 (2:1 gerandomiseerd)</p>	<p>Postmenopauzale, niet eerder met endocriene therapie behandelde vrouwen met HR+, HER2- uitgezaaide borstkanker (ECOG 0-2)</p>	<p>Palbociclib+letrozol Vs Placebo+letrozol</p>	<p>Primair: PFS Secundair: OS, ORR, CBR, KvL, ongunstige effecten, biomarker analyse</p>	<p>Eerdere (neo)adjuvante therapie met niet-steroïdale aromataseremmer was alleen toegestaan indien het ziektevrije interval langer dan 12 maanden was.</p> <p>PFS ongeblindeerd gemeten door onderzoekers als primaire uitkomstmaat; onafhankelijke beoordeling als supplementaire analyse.</p>
<p><u>Na eerdere behandeling met endocriene therapie in combinatie met fulvestrant</u></p>						
<p>Sledge Jr, 2017^[34]</p> <p>‘MONARCH-2’</p>	<p>Multicenter RCT, dubbelblind, Fase III, F/U-duur: 19,5 mnd (1^e interim analyse)</p>	<p>669 (2:1 gerandomiseerd)</p>	<p>Vrouwen, ongeacht menopauzale status, met HR+, HER2- lokaal gevorderd of metastaseerde borstkanker met progressie op eerdere endocriene therapie (ECOG 0-1).</p> <p>>1 eerdere lijn endocriene therapie of eerdere chemotherapie in de gemetastaseerde setting was niet toegestaan.</p>	<p>Abemaciclib+fulvestrant Vs Placebo+fulvestrant</p>	<p>Primair: PFS Secundair: ORR, DoR, CBR, ongunstige effecten Overig: OS, KvL, farmacokinetiek</p>	<p>Patiënten moesten progressief zijn op eerdere (neo)adjuvante endocriene therapie (binnen 12 na staking endocriene therapie) of binnen de gemetastaseerde setting.</p> <p>PFS ongeblindeerd gemeten door onderzoekers als primaire uitkomstmaat; onafhankelijke beoordeling als supplementaire analyse.</p>

<p>Harbeck, 2016^[28] Cristofanilli, 2016^[35] Turner, 2018^[29]</p> <p>'PALOMA-3'</p>	<p>Multicenter RCT, dubbelblind, Fase III, F/U-duur: 15 mnd (finale analyse)</p>	<p>521 (2:1 gerandomiseerd)</p>	<p>Volwassen vrouwen, ongeacht menopauzale status, met HR+, HER2-lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker met progressie op eerdere endocriene therapie (met tamoxifen bij premenopauzale vrouwen, en met aromataseremmer bij postmenopauzale vrouwen) (ECOG 0-1).</p> <p>Eén eerdere lijn chemotherapie en meerdere lijnen endocriene therapie waren toegestaan in de gemetastaseerde setting.</p>	<p>Palbociclib+fulvestrant Vs Placebo+fulvestrant</p>	<p>Primair: PFS Secundair: OS, ORR, tumorweefsel biomarkers, KvL, ongunstige effecten</p>	<p>PFS gemeten door onderzoekers als primaire uitkomstmaat; in willekeurige subgroep (40%) PFS door onafhankelijk instituut bepaald als supplementaire analyse.</p> <p>Studie eerder gestaakt op basis van behaalde vooraf gespecificeerde effectiviteitsgrens.</p>
<p>Zowel bij patiënten zonder als met voorafgaande endocriene therapie</p>						

<p>Slamon, 2018^[36]</p>	<p>Multicenter RCT, dubbelblind, Fase III, F/U duur: 20,4 mnd (1^e interim analyse)</p>	<p>726 (2:1 gerandomiseerd)</p> <p>Bij randomisatie gestratificeerd naar voorafgaande endocriene therapie status: n=354 endocrien naïef vs n=372 reeds met endocriene therapie behandeld</p>	<p>Postmenopauzale vrouwen en mannen met HR+, HER2- lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker.</p> <p>Patiënten waren endocrien naïef bij nieuw gediagnosticeerde ziekte of een ziektevrij interval na staking >12 maanden (late relapse). Patiënten waren eerder behandeld met endocriene therapie bij een ziektevrij interval na staking <12 maanden (early relapse) of na een eerdere lijn endocriene therapie in de gemetastaseerde setting.</p> <p>>1 eerdere lijn endocriene therapie of eerdere chemotherapie in de gemetastaseerde setting was niet toegestaan.</p>	<p>Ribociclib + fulvestrant Vs Placebo + fulvestrant</p>	<p>Primar: PFS Secundair: OS, ORR, CBR, ongunstige effecten</p> <p>Alleen de PFS analyses zijn gestratificeerd naar voorafgaande endocriene therapie status.</p>	<p>PFS gemeten door onderzoekers als primaire uitkomstmaat; in willekeurige subgroep (40%) PFS door onafhankelijk instituut bepaald als supplementaire analyse.</p>
------------------------------------	---	--	---	--	--	---

Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Masuda, 2018	Subgroep-analyse van Japanse patiëntenpopulatie
Diéras, 2018	Lange termijn veiligheidsanalyse van palbociclib in combinatie met endocriene therapie (pooled RCT's: PALOMA-1/-2/-3)
Malorni, 2018	Open-label fase II RCT van palbociclib (monotherapie)
O'Leary, 2018	Biomarker substudie (PALOMA-3)
Janni, 2018	Pijnreductie substudie (MONALEESA-2)
Durairaj, 2018	QTc-substudie (PALOMA-2)
O'Shaughnessy, 2018	Subgroep-analyse 'de novo advanced breast cancer' (MONALEESA-2)
Sonke, 2018	Subgroep-analyse 'elderly patients' (MONALEESA-2)
Loibl, 2017	Subgroep-analyse 'premenopausal women' (PALOMA-3)
Verma, 2016	Gedetailleerde veiligheidsanalyse (PALOMA-3)
Finn, 2016	Subgroep-analyse van open-label fase II trial (PALOMA-1) (geëxcludeerd bij eerdere ZIN beoordelingen vanwege bias)
Curigliano, 2016	Studie van ribociclib bij vroege borstkanker
Fujiwara, 2016	Fase I studie abemaciclib in Japanse patiëntenpopulatie
Fribbens, 2016	ESR1 mutatie analyse (PALOMA-3)
Bromberg, 2016	Case report
Bell, 2016	Patiënt-gerapporteerde uitkomsten (PALOMA-1) (geëxcludeerd bij eerdere ZIN beoordelingen vanwege bias)
Harding, 2015	Editorial
Taylor-Harding, 2015	Genexpressie studie bij ovarium carcinoom
Finn, 2015	Open-label fase II trial (geëxcludeerd bij eerdere ZIN beoordelingen vanwege bias)

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport abemaciclib (Verzenios®) bij de behandeling van hormoonreceptor (HR)-positieve, humane epidermale groeifactorreceptor 2 (HER2)-negatieve lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker | 26 november 2018

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
NVMO / cieBOM ^[11]	2018	Abemaciclib in combinatie met een niet-steroïdale aromataseremmer of fulvestrant bij gemetastaseerd HR-positief, HER2-negatief mammacarcinoom
NVMO / cieBOM ^[10]	2017	Ribociclib plus letrozol als eerstelijns therapie bij gemetastaseerd hormoonreceptorpositief mammacarcinoom
NVMO / cieBOM ^[8]	2017	Letrozol plus palbociclib als eerstelijns behandeling bij gemetastaseerd hormoonreceptorpositief mammacarcinoom
NVMO / cieBOM ^[14]	2017	Fulvestrant plus palbociclib als tweedelijns of hogere lijns therapie bij gemetastaseerd mammacarcinoom
NVMO / NABON ^[16]	2017	Advies NABON en NVMO betreffende toepassing palbociclib bij mammacarcinoom
EMA / CBG ^[30]	2018	Samenvatting van de productkenmerken abemaciclib
EMA / CBG ^[37]	2018	European Public Assessment Report (EPAR) abemaciclib
EMA / CBG ^[38]	2017	Samenvatting van de productkenmerken ribociclib
EMA / CBG ^[39]	2017	European Public Assessment Report (EPAR) ribociclib
EMA / CBG ^[40]	2016	Samenvatting van de productkenmerken palbociclib
EMA / CBG ^[41]	2016	European Public Assessment Report (EPAR) palbociclib
NABON ^[2]	2018	Landelijke Richtlijn Borstkanker
NHG ^[1]	2017	Standaard Borstkanker
Zorginstituut Nederland ^[13]	2017	Pakketadvies ribociclib
Zorginstituut Nederland ^[12]	2017	Pakketadvies palbociclib



Zorginstituut Nederland

Budget impact analyse van abemaciclib
(Verzenios®) voor de behandeling van
hormoonreceptor-positieve, humaan
epidermale groeifactor receptor-2 negatieve,
lokaal gevorderde of gemetastaseerde
borstkanker

Voor initiële beoordeling in het kader van pakketbeheer
specialistische geneesmiddelen

Datum 26 november 2018
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2018036883
Volgnummer	2018054223
	Contactpersoon: J.E. de Boer, secretaris JBoer@zinl.nl
Auteur(s)	S. Knies
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Ontwikkeling & Wetenschap
Fabrikant	Eli Lilly Nederland

Inhoud

Colofon—1

1 Inleiding—5

- 1.1 Geregistreerde indicatie—5
- 1.2 Plaats in het behandelalgoritme—5

2 Uitgangspunten—7

- 2.1 Aantal patiënten—7
 - 2.1.1 Behandeling in de eerste lijn—7
 - 2.1.2 Behandeling in de tweede of latere lijn—8
 - 2.1.3 Totale aantal patiënten en aantal patiënten behandeld met abemaciclib—9
- 2.2 Substitutie—9
- 2.3 Kosten per patiënt per jaar—9
- 2.4 Aannames—10

3 Budget impact analyse—13

- 3.1 Budget impact (alleen geneesmiddelkosten)—13

4 Conclusie—15

5 Referenties—17

1 Inleiding

In het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen zal Zorginstituut Nederland advies uitbrengen over de verwachte kosten voor abemaciclib (Verzenios®) voor de behandeling van hormoonreceptor-positieve, humaan epidermale groeifactor receptor-2 negatieve, lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker.

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/meerwaarde heeft vastgesteld, 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 (in principe alleen geneesmiddelkosten).

1.1 Geregistreerde indicatie

Abemaciclib (Verzenios®) is geregistreerd voor 'de behandeling van vrouwen met hormoonreceptor (HR) positieve, humaan epidermale groeifactor receptor-2 (HER2)negatieve, lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker in combinatie met een aromataseremmer of fulvestrant als initiële endocrien gebaseerd therapie, of bij vrouwen die eerdere endocriene therapie hebben ontvangen'.¹ Bij pre- of perimenopauzale vrouwen moet de endocriene therapie worden gecombineerd met een luteïniserende hormoon (LHRH)-agonist.

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

Op 1 juli 2018 is de meest recente Nederlandse richtlijn voor de behandeling van borstkanker gepubliceerd. In deze nieuwste editie is ook de module over de behandeling van gemetastaseerde borstkanker herzien.²

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. Een belangrijk onderdeel van de behandeling van gemetastaseerd HR+ mammacarcinoom is hormoontherapie. Hierbij wordt de keuze van de hormonale therapie bepaald door de menopauzale status, het type en duur van eerder gegeven adjuvante endocriene therapie en de duur vanaf het einde van de adjuvante therapie. In het geval van een viscerale crisis of bewezen endocriene resistentie is er een indicatie voor chemotherapie.

De keuze voor eerstelijns endocriene therapie hangt af van de adjuvante voorbehandeling en kan bestaan uit een aromataseremmer, tamoxifen of fulvestrant. Bij premenopauzale patiënten dient ovariële suppressie aan de therapie toegevoegd te worden. De toevoeging van een cyclineafhankelijke kinasen (CDK) 4/6 remmer aan een aromataseremmer of een fulvestrant verbetert in respectievelijk eerste of hogere lijn de progressievrije overleving van patiënten met gemetastaseerde HR+ borstkanker.

Abemaciclib is net als ribociclib en palbociclib een CDK 4/6 remmer. Alle drie de middelen zijn geregistreerd als endocriene therapie bij vrouwen die nog niet eerder met hormoontherapie zijn behandeld voor gevorderde of gemetastaseerde ziekte. Daarnaast zijn abemaciclib en palbociclib en sinds kort ook ribociclib geregistreerd voor de toepassing bij vrouwen die eerder zijn behandeld met hormoontherapie voor

gevorderde of gemetastaseerde ziekte.

In onder andere de Nederlandse behandelrichtlijn² is aangegeven dat eerstelijns endocriene therapie voor gevorderde ziekte afhangt van de adjuvante voorbehandeling en kan bestaan uit een aromatasremmer, tamoxifen of fulvestrant al dan niet met een CDK4/6 remmer.

Op basis van een indirecte vergelijking (zie het farmacotherapeutisch rapport) kan aangenomen worden dat de effectiviteit van abemaciclib in combinatie met een aromatasremmer vergelijkbaar is met de effectiviteit van palbociclib en ribociclib bij hormoongevoelige, gemetastaseerde mammacarcinoom.

Volgens de meest recente Nederlandse richtlijn kan fulvestrant zowel als eerstelijns als tweede- of latere lijns behandeling voor gevorderde ziekten worden toegepast. De toepassing van zowel palbociclib als abemaciclib in combinatie met fulvestrant is onderzocht bij zowel patiënten met progressie op hormoontherapie voor gevorderde ziekte (oftewel tweedelijns setting of later voor gevorderde ziekte) als bij patiënten met zogenaamde 'early relapse' tijdens of na adjuvante voorbehandeling (eerstelijns setting). Uit een indirecte vergelijking blijkt (zie het farmacotherapeutisch rapport) dat behandeling met abemaciclib + fulvestrant bij patiënten die eerder hormoontherapie hebben gehad een gelijke therapeutische waarde heeft als de behandeling met palbociclib + fulvestrant.

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

Abemaciclib is geïndiceerd voor de behandeling van hormoonreceptor-positieve, HER2-negatieve lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker in combinatie met een aromataseremmer of fulvestrant bij vrouwen die niet eerder hormoonbehandeling hebben gehad of bij vrouwen die eerder hormoonbehandeling hebben gehad.¹

2.1.1 *Behandeling in de eerste lijn*

Incidentie van borstkanker

Op de website van het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) zijn cijfers te vinden van invasieve borstkanker bij vrouwen.³ Vanaf 2006 is de incidentie ieder jaar licht gestegen. De laatste jaren lijkt het aantal echter steeds meer stabiel, en in 2015 werd zelfs een lichte daling waargenomen. In lijn met de eerdere beoordeling van ribociclib en palbociclib is gebruik gemaakt van de gemiddelde incidentie van 2013, 2014 en 2015. Dit komt neer op een incidentie van **14.476** ((14.393+14.615+14.421) /3) patiënten per jaar.

Patiënten met gemetastaseerde borstkanker

Op basis van 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 $5\% \times 14.476$ patiënten = 724 patiënten plus $95\% \times 20\% \times 14.476$ = 2.750 patiënten. Opgeteld zijn dit **3.474** patiënten met gemetastaseerde borstkanker. In deze budget impact analyse rekenen we ieder jaar met dit aantal patiënten en laten we buiten beschouwing wanneer patiënten precies metastasen ontwikkelen. In de berekening komt het er dus eigenlijk op neer dat er van wordt uitgegaan dat 24% ($5\% + (95\% \times 20\%)$) van de nieuwe patiënten met borstkanker ooit metastasen ontwikkelt.

Patiënten met HR+/HER2-

Niet al deze patiënten komen in aanmerking voor behandeling met een CDK 4/6 remmer. Een publicatie van Lobbezoo et al.⁴ uit 2016 geeft aan dat ongeveer 66% van deze patiënten HR positief & HER2 negatief is, en daarmee dus in aanmerking komt voor een CDK 4/6 remmer.⁴ Dit zijn $3.474 \times 66\% =$ **2.293** patiënten.

Hormoonbehandeling

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 tussen de 344 en 459 patiënten. Vergelijkbaar als met eerdere budget impact analyses van de CDK 4/6 remmers zal gerekend worden met ongeveer het gemiddelde van deze patiëntenaantallen: 400. Wanneer dit aantal wordt afgetrokken van de groep patiënten met HR+/HER2- (2293 patiënten), resulteert dit in **1.893** patiënten.

Patiënten die starten met een CDK 4/6 remmer in de eerste lijn

Tot slot zal er altijd een deel van de patiënten zijn dat niet met een CDK 4/6 remmer behandeld zal kunnen of willen worden. Klinische experts gaven bij de eerdere beoordeling van palbociclib aan dat dit minimaal 10% van de patiënten zal zijn, wat ook het uitgangspunt is in deze budget impact analyse. De totale groep patiënten die naar schatting een CDK4/6 remmer zal gaan gebruiken bestaat uit

ongeveer **1704 patiënten**. Hierbij is nog geen rekening gehouden met de marktpenetratie.

Marktpenetratie

Omdat abemaciclib een gelijke therapeutische waarde heeft ten opzichte van ribociclib en palbociclib wordt hier uitgegaan van een gelijke marktpenetratie van deze drie geneesmiddelen. Bij palbociclib is uitgegaan van een oplopende marktpenetratie van 30%, naar 60% naar 100% in respectievelijk jaar 2017, 2018, en 2019.⁵ De verwachting is dat abemaciclib niet eerder beschikbaar zal komen dan medio 2019. In deze budget impact analyse wordt ervan uitgegaan dat de gezamenlijke marktpenetratie van de drie middelen in 2019 en later 100% zal zijn. Dit betekent dat het aandeel van abemaciclib, ribociclib en palbociclib ieder 33,3% is in 2019. Zie tabel 1 voor een overzicht van de patiëntenaantallen. Uitgaande van deze gelijke marktpenetratie zal 33% van de patiënten worden behandeld met abemaciclib wat neerkomt op **568 patiënten**.

2.1.2

Behandeling in de tweede of latere lijn

Bij deze patiëntengroep gaat het zowel om patiënten met progressie na hormoontherapie voor gevorderde ziekte als patiënten met een zogenaamde 'early relapse' tijdens of na de adjuvante voorbehandeling. Deze laatste groep patiënten zijn volgens de aanvrager meegenomen voor de patiëntenaantallen voor de eerste behandellijn voor gevorderde ziekte. In de berekening van het aantal patiënten dat eerder hormoontherapie heeft gehad en in aanmerking komt voor behandeling met een CDK 4/6 remmer wordt daarom alleen uitgegaan van de tweede of latere lijns setting voor gevorderde ziekte.

Patiënten die doorstromen vanuit de eerste lijn

Patiënten die niet in de eerste lijn met een CDK 4/6 remmer zijn behandeld zullen mogelijk in de tweede lijn met abemaciclib of palbociclib behandeld kunnen worden. Dit zijn met name de patiënten die in de eerste lijn chemotherapie hebben gehad. Zoals hierboven aangegeven in paragraaf 2.1.1 zijn dit ongeveer 400 patiënten per jaar. Een deel van deze patiënten zal overleden zijn voordat aan een tweedelijnsbehandeling begonnen kan worden. Net zoals bij de eerder gepubliceerde budget impact analyse van palbociclib gaat het Zorginstituut er vanuit dat 10% van de patiënten overlijdt voordat een tweedelijnsbehandeling gestart kan worden. In deze budget impact analyse wordt dus uitgegaan van 90% van 400 patiënten dat per jaar zal starten met een tweedelijnsbehandeling, dit zijn **360 patiënten**.

Hormoonbehandeling

Klinische experts schatten in dat een deel van deze patiënten zal kiezen voor een tweede chemokuur (25%), een deel zal niet behandeld worden (5%) en het overige deel zal een hormoonbehandeling starten (70%). Deze laatste groep komt in aanmerking voor abemaciclib, dit zijn dus ongeveer $360 \times 70\% =$ **252 patiënten**.

Patiënten die starten met een CDK 4/6 remmer in tweede of latere lijn

Hier zal ook een deel van de patiënten niet starten met de behandeling met abemaciclib of palbociclib (wederom minimaal 10%). Deze groep komt in totaal dus op $90\% \times 252$ patiënten = **227 patiënten**.

Marktpenetratie

Aangezien abemaciclib in de tweede of hogere behandellijn een gelijke therapeutische waarde heeft ten opzichte van palbociclib wordt er ook uitgegaan van een gelijke marktpenetratie, zijnde 50% voor beide middelen vanaf 2019. Het aantal patiënten dat zal worden behandeld met abemaciclib komt daarmee op **113 patiënten**, zoals te zien is in tabel 1.

2.1.3

Totale aantal patiënten en aantal patiënten behandeld met abemaciclib

In totaal komen er dus per jaar **1.931** patiënten (1.704+227) in aanmerking voor behandeling met een CDK 4/6 remmer. Als ervan wordt uitgegaan dat de verdeling van het aantal patiënten per type CDK 4/6 remmer gelijk is dan zullen er in het eerste jaar **681** patiënten behandeld worden met abemaciclib. In jaar 2 en 3 zullen in totaal **1.249** patiënten behandeld worden met abemaciclib. Hierbij is er rekening gehouden met de behandelduur van 603 dagen in de eerste lijn en een behandelduur van 232 dagen in de tweede of latere lijn (zie tabel 1). Meer uitleg over de behandelduur is te vinden in paragraaf 2.3.

Tabel 1: Geschatte aantal patiënten met hormoonreceptor-positieve, HER2-negatieve gevorderde of gemetastaseerde borstkanker dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met abemaciclib– rekening houdend met de marktpenetratie. In de eerste lijn duurt de behandeling 603 dagen, in de tweede lijn is dat 232 dagen

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Eerste lijn			
behandeling 1e jaar: 365 dagen	568	568	568
behandeling 2e jaar: 238 dagen		568	568
Tweede lijn of latere lijn			
behandelduur: 232 dagen	113	113	113
Totale aantal patiënten dat jaarlijks voor abemaciclib in aanmerking komt	681	1.249	1.249

2.2

Substitutie

Het gebruik van abemaciclib bij vrouwen die niet eerder met hormoontherapie zijn behandeld voor gevorderde ziekte, ook wel eerste lijn genoemd, substitueert het gebruik van palbociclib en ribociclib.

Het gebruik van abemaciclib bij vrouwen die eerder hormoontherapie hebben gehad, ook wel tweede of latere lijn genoemd, substitueert het gebruik van palbociclib en ribociclib.

2.3

Kosten per patiënt per jaar

Dosering en prijs abemaciclib

De aanbevolen dosering van abemaciclib is tweemaal daags één tablet van 150 mg.¹ De behandelcyclus bestaat uit 28 dagen waarbij alle dagen abemaciclib geslikt moet worden. De apotheekinkoopprijs (AIP) van abemaciclib 180 mg is €2.700 per verpakking van 56 stuks wat voldoende is voor een behandelcyclus. De kosten per dag van abemaciclib zijn €96,43 per dag.

Dosering en prijs ribociclib

De aanbevolen dosering van ribociclib is éénmaal daags 3 tabletten van 200 mg.⁶ De totale dagelijkse dosering is daarmee 600 mg. Ribociclib dient 21 dagen achtereenvolgens geslikt worden, waarna een rustperiode van 7 dagen volgt. De prijs van ribociclib is gedaald en is nu €2.655 per verpakking van 63 stuks.⁷ 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 €94,82.

Dosering en prijs palbociclib

De aanbevolen dosering van palbociclib is 1 capsule van 125 mg per dag.⁵ Deze capsule moet 21 dagen achtereenvolgens geslikt worden, waarna een rustperiode van 7 dagen volgt. De prijs van palbociclib is gedaald en is nu €2.249 per verpakking van 21 stuks.⁷ Omdat de patiënt met 21 capsules in een periode van 28 dagen behandeld wordt, komen de dagelijkse kosten daarmee op €80,32.

Omdat er geen reden is om aan te nemen dat de behandelduur van de verschillende CKD 4/6 remmers verschilt, wordt er hier voor de behandelduur bij de eerste lijn uitgegaan van de gemiddelde behandelduur van palbociclib: 603 dagen. Voor de behandelduur in de tweede lijn wordt er ook uitgegaan van de gemiddelde behandelduur van palbociclib, zijnde 232 dagen.

De behandelkosten per patiënt van abemaciclib in de eerste lijn worden daarmee geschat op €35.197 in het eerste jaar en €22.950 in het tweede jaar. In totaal kost de behandeling met abemaciclib in de eerste lijn €58.187. De behandelkosten voor abemaciclib in de tweede of latere lijn worden daarmee geschat op €22.372.

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 abemaciclib, ribociclib en palbociclib bij hormoonreceptor-positieve, HER2-negatieve gevorderde of gemetastaseerde borstkanker.

	abemaciclib	ribociclib	palbociclib
Dagelijkse dosering	2 x 150 mg gedurende 28 dagen*	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	€2.700 per 56 stuks	€2.655 per 63 stuks	€2.249 per 21 stuks
Kosten per dag	€96,43	€94,82	€80,32
Behandelduur eerste lijn	603 dagen	603 dagen	603 dagen
Eerste lijn: Behandelkosten 1^e jaar	€35.197	€34.609	€29.317
Eerste lijn : Behandelkosten 2^e jaar	€22.950	€22.567	€19.116
Totale behandelkosten eerste lijn	€58.147	€57.176	€48.433
Behandelduur tweede lijn of later	232 dagen	232 dagen	232 dagen
Tweede lijn: Behandelkosten eerste jaar	€22.372	€21.998	€18.634

* gebaseerd op de DDD van de WHO

De behandelkosten van abemaciclib zijn op basis van de huidige prijs hoger dan de huidige (openbare) prijzen van ribociclib en palbociclib. De daadwerkelijke prijzen van ribociclib en palbociclib zijn vanwege de vertrouwelijkheid van de overeengekomen financiële arrangementen niet bekend.

Er wordt in deze BIA geen berekening gemaakt van kosten buiten het geneesmiddelbudget. De kosten voor toediening zijn voor alle CDK 4/6 remmers niet van toepassing, omdat het allemaal om een orale toediening gaat.

2.4

Aannames

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 behandeling met een CDK 4/6 remmers zal in de eerste lijn kiezen voor chemotherapie. In de tweede lijn is dit 25%.
- Ongeveer 10% van de patiënten die in aanmerking komt voor een CDK 4/6 remmer kan of wil niet hiermee niet behandeld worden
- De gemiddelde behandelduur in de klinische studies is even lang als de gemiddelde behandelduur in de Nederlandse praktijksituatie.
- De marktpenetratie is voor alle drie de CKD 4/6 remmers hetzelfde, oftewel gelijk verdeeld. De algehele marktpenetratie is vanaf jaar 1 100%.
- Er is geen risico op off-label gebruik.
- In de berekening van de kosten wordt er uitgegaan van de kosten per behandeldag. Er wordt dus geen rekening gehouden met eventuele verspilling of niet volledig gebruikte verpakkingen
- Er wordt uitgegaan van een therapietrouw van 100%.
- Bij zowel de eerstelijns als de tweedelijns behandeling zal abemaciclib de behandeling met ribociclib en palbociclib substitueren. De verdeling van de substitutie over deze twee middelen zal gelijk zijn dus 50% elk.
- Net zoals bij de budget impact analyses van palbociclib en ribociclib is ervan uitgegaan dat alle patiënten vanaf dag 1 in jaar 1 zullen worden behandeld in plaats van dat gemiddeld gezien incidentele patiënten halverwege het jaar worden behandeld.

3 Budget impact analyse

3.1 Budget impact (alleen geneesmiddelkosten)

In tabel 3 en tabel 4 staat een overzicht van de totale budget impact wanneer abemaciclib aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie hormoonreceptor-positieve, humaan epidermale groeifactor receptor-2 negatieve, lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker.

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

In tabel 3 zijn de kosten geraamd voor de behandeling van eerstelijns behandeling voor gevorderde ziekte en zijn de besparingen op behandeling met ribociclib en palbociclib meegenomen. Hierbij is ervan uitgegaan dat de helft van de patiënten anders zal worden behandeld met ribociclib en de andere helft met palbociclib.

Tabel 3: Raming van de totale kosten van de toevoeging van abemaciclib aan het behandelarsenaal voor hormoonreceptor-positieve, humaan epidermale groeifactor receptor-2 negatieve, lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker (eerstelijns behandeling voor gevorderde ziekte)

Jaar	Aantal patiënten	Totale kosten/jaar abemaciclib	Besparingen door substitutie ribociclib en palbociclib		Totale kosten/jaar rekening houdend met substitutie
			Totale kosten/jaar ribociclib	Totale kosten/jaar palbociclib	
1	568 ^a	€ 19.991.896	€ 9.828.956	€ 8.326.028	€ 1.836.912
<i>Totale kosten</i>		€ 19.991.896	€ 9.828.956	€ 8.326.028	€ 1.836.912
2	568 ^a	€ 19.991.896	€ 9.828.956	€ 8.326.028	€ 1.836.912
	568 ^b	€ 13.035.600	€ 6.409.028	€ 5.428.944	€ 1.197.628
<i>Totale kosten</i>		€ 33.027.496	€ 16.237.984	€ 13.754.972	€ 3.034.540
3	568 ^a	€ 19.991.896	€ 9.828.956	€ 8.326.028	€ 1.836.912
	568 ^b	€ 13.035.600	€ 6.409.028	€ 5.428.944	€ 1.197.628
<i>Totale kosten</i>		€ 33.027.496	€ 16.237.984	€ 13.754.972	€ 3.034.540

^a eerste 365 dagen van behandeling

^b laatste 238 dagen van behandeling

In tabel 4 zijn de kosten geraamd voor de tweedelijns behandeling van gevorderde ziekte en zijn de besparingen op behandeling met palbociclib of ribociclib meegenomen.

Tabel 4: Raming van de totale kosten van de toevoeging van abemaciclib aan het behandelarsenaal voor hormoonreceptor-positieve, humaan epidermale groeifactor receptor-2 negatieve, lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker (tweedelijns behandeling voor gevorderde ziekte)

Jaar	Aantal patiënten	Totale kosten/jaar abemaciclib	Besparingen door substitutie ribociclib en palbociclib		Totale kosten/jaar rekening houdend met substitutie
			Totale kosten/jaar ribociclib	Totale kosten/jaar palbociclib	
1	113	€2.528.036	€1.242.887	€1.052.821	€232.328
2	113	€2.528.036	€1.242.887	€1.052.821	€232.328
3	113	€2.528.036	€1.242.887	€1.052.821	€232.328

4 Conclusie

In deze budget impact analyse worden de meerkosten geraamd als gevolg van toepassing van abemaciclib (Verzenios®). Toepassing van abemaciclib (Verzenios®) bij de behandeling van hormoonreceptor-positieve, humaan epidermale groeifactor receptor-2 negatieve, lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker zal gepaard gaan met meerkosten die geraamd worden op €3,26 miljoen per jaar.

Hierbij zijn er verschillende onzekerheden zoals het aantal patiënten dat daadwerkelijk met een CDK 4/6 remmer behandeld zal gaan worden. Daarnaast is het op dit moment onduidelijk wat de marktverhoudingen van abemaciclib, ribociclib en palbociclib zullen worden. Als gevolg daarvan is er ook onduidelijkheid over de omvang van de meerkosten van abemaciclib.

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

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 26 november 2018.

5 Referenties

- ¹ Samenvatting van de productkenmerken. Verzenios filmomhulde tabletten. EMA 2018.
- ² NABON/VIKC/CBO. Landelijke richtlijn borstkanker. Versie 1.0. Laatst gewijzigd: 01-07-2018. Beschikbaar via www.oncoline.nl
- ³ IKCNet.nl Cijfers over kanker in Nederland. Geraadpleegd op 10 juni 2018 via www.cijfersoverkanker.nl
- ⁴ Lobbezoo DJA, van Kampen RJW, Voogd AC, 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;27:256-62.
- ⁵ Budget impact analyse van palbociclib (Ibrance®) voor de behandeling van hormoonreceptor-positieve, HER2-negatieve gevorderde of gemetastaseerde borstkanker. Zorginstituut Nederland, 03 maart 2017.
- ⁶ Budget impact analyse van ribociclib (Kisqali®) bij de eerstelijnsbehandeling van hormoonreceptor-positieve, HER2-negatieve gevorderde of gemetastaseerde borstkanker. Zorginstituut Nederland, 25 oktober 2017.
- ⁷ Inkoopprijs Ibrance en Kisqali. Medicijnkosten.nl Geraadpleegd: 28 september 2018.

2019005223

Advies van de ACP aan de Raad van Bestuur van het Zorginstituut over de beoordeling van abemaciclib bij de behandeling van hormoonreceptor (HR)-positieve, humane epidermale groeifactorreceptor 2 (HER2)-negatieve lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker.

De Adviescommissie Pakket (ACP) adviseert de Raad van Bestuur (RvB) van het Zorginstituut over voorgenomen pakketadviezen. Zij toetst deze adviezen aan de pakketcriteria en kijkt of de uitkomsten daarvan maatschappelijk wenselijk zijn. Daarbij kijkt zij zowel naar de belangen van de patiënten die in aanmerking komen voor vergoeding van een bepaalde interventie, als naar de belangen van patiënten met andere aandoeningen (die ook graag willen dat de behandeling van hun aandoening wordt vergoed) en van premiebetalers. Zij doet dit vanuit het principe dat de basisverzekering maximale gezondheidswinst dient op te leveren voor de gehele bevolking.

De commissie heeft in haar vergadering van 1 februari 2019 gesproken over de vraag of het 'sluismiddel' abemaciclib opgenomen moet worden in de basisverzekering.

Van belang is dat abemaciclib het derde middel is bij deze indicatie dat in de sluis is geplaatst. In de eerdere gevallen, palbociclib en ribociclib, heeft de commissie geadviseerd ze niet te vergoeden vanwege een ongunstige kosteneffectiviteit. Een belangrijk aspect daarbij was dat er voor de commissie een aantal redenen was om een lagere referentiewaarde te hanteren dan de maximale €80.000 per QALY. De commissie verwijst hierbij naar de twee eerdere adviezen.

In de discussie over abemaciclib stond centraal of het middel voldoende vergelijkbaar met met de andere twee middelen om in te zetten op prijsverlaging als gevolg van onderlinge concurrentie.

De commissie concludeert dat alle drie de middelen even effectief zijn, maar dat zij een verschillend bijwerkingenprofiel hebben. Die verschillen zullen alleen in een beperkt aantal gevallen allesbepalend zijn voor de keuze, zodat de commissie verwacht dat in de toekomst veldpartijen kunnen inzetten op concurrentie. Zij beveelt daarbij aan dat de beroepsgroep de subgroepen helder definieert waar een individuele keuze noodzakelijk is.

Omdat er net als bij palbociclib en ribociclib sprake is van een ongunstige kosteneffectiviteit, adviseert de commissie om ook voor abemaciclib prijsafspraken te maken en daarbij aan te sluiten bij de afspraken die reeds voor de middelen palbociclib en ribociclib zijn gemaakt. Ook adviseert de commissie om periode waarover die prijsafspraken worden gemaakt zo te kiezen dat veldpartijen zo snel mogelijk in staat worden gesteld scherpere prijzen te onderhandelen.