



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2023004477

Datum 13 december 2023  
Betreft Advies sluisgeneesmiddel abemaciclib (Verzenios®) bij de behandeling van volwassen patiënten met hormoonreceptor (HR)-positieve, humane epidermale groeifactorreceptor 2 (HER2)-negatieve, klierpositieve vroege borstkanker met een hoog risico op recidief.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen  
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**  
K.Watson  
warcg@zinl.nl

**Onze referentie**  
2023004477

Geachte heer Kuipers,

Hierbij zendt het Zorginstituut u het pakketadvies abemaciclib (Verzenios®) voor de behandeling van 'hormoonreceptor (HR)-positieve, humane epidermale groeifactorreceptor 2 (HER2)-negatieve, klierpositieve vroege borstkanker met een hoog risico op recidief'. Aanleiding voor dit advies vormde de plaatsing van abemaciclib in de pakketsluis voor dure geneesmiddelen.

#### *Geregistreerde indicatie*

Abemaciclib, in combinatie met endocriene therapie, is geïndiceerd voor de adjuvante behandeling van volwassen patiënten met HR-positieve, HER2-negatieve, klierpositieve vroege borstkanker met een hoog risico op recidief.

#### *Claim registratiehouder*

De registratiehouder claimt voor deze indicatie een therapeutische meerwaarde voor abemaciclib (Verzenios®) ten opzichte van endocriene therapie alleen.

#### **Pakketadvies**

Het Zorginstituut adviseert u om abemaciclib niet op te nemen in het basispakket voor de indicatie HR-positieve, HER2-negatieve, klierpositieve vroege borstkanker met een hoog risico op recidief. Abemaciclib voldoet bij deze indicatie niet aan het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'. De totstandkoming van ons pakketadvies wordt hieronder nader toegelicht.

#### Algemeen

Het Zorginstituut maakt op uw verzoek vanuit het oogpunt van het uit gezamenlijke premies betaalde basispakket, de afweging of zorg onderdeel zou moeten zijn van het verzekerde pakket. Het Zorginstituut doet hiertoe een beoordeling aan de hand van de vier pakketcriteria<sup>1</sup>: effectiviteit<sup>2</sup>,

<sup>1</sup> Pakketbeheer in de praktijk 4 (2023). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl).

<sup>2</sup> Beoordeling Stand van de Wetenschap en Praktijk (2023). Zorginstituut Nederland. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl).

kosteneffectiviteit<sup>3</sup>, noodzakelijkheid<sup>4</sup> en uitvoerbaarheid<sup>5</sup>. De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) adviseert het Zorginstituut over de (wetenschappelijke) onderbouwing en de conclusie van de beoordeling. Indien er risico's zijn voor de toegankelijkheid en betaalbaarheid wordt de beoordeling ten aanzien van het pakketcriterium effectiviteit (stand van de wetenschap en praktijk) in het grotere maatschappelijke geheel van de vier pakketcriteria geplaatst. Hierbij adviseert de Adviescommissie Pakket (ACP) de Raad van Bestuur van het Zorginstituut. Deze *appraisal* resulteert in het pakketadvies. Belanghebbende partijen worden tijdens het proces geconsulteerd.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**  
13 december 2023

**Onze referentie**  
2023004477

Aangezien abemaciclib bij de voorliggende indicatie niet voldoet aan het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' is integrale weging van de vier pakketcriteria en advisering door de Adviescommissie Pakket (ACP) niet aan de orde.

#### *Effectiviteit*

##### *Stand van de wetenschap en praktijk*

Patiënten met HR-positieve en HER2-negatieve vroege borstkanker met een hoog recidiefrisico hebben ondanks standaardbehandeling een 5-jaarsrecidiefrisico van 22%. Bij deze specifieke patiëntenpopulatie is er nog altijd een onvervulde medische behoefte aan een klinisch effectievere adjuvante behandeling. In dit kader is abemaciclib toegevoegd aan adjuvante endocriene therapie, die beschouwd wordt als standaard adjuvante behandeling voor de voorliggende indicatie, onderzocht in één direct vergelijkende open-label, gerandomiseerde fase III multicenterstudie (MonarchE). Het primaire eindpunt was invasieve ziektevrije overleving (IDFS). Belangrijke secundaire eindpunten waren algehele overleving (OS) en kwaliteit van leven (KvL).

Op basis van de studieresultaten concludeert het Zorginstituut dat vroege behandeling van HR+/HER2- borstkanker met abemaciclib toegevoegd aan standaard endocriene therapie niet leidt tot een statistisch significant en klinisch relevant effect op overleving (OS). Deze conclusie berust op de uitkomst van een geplande interim analyse over een mediane follow-up duur van 42 maanden (3,5 jaar) met een datamaturiteit van 51% en een groot aantal events (in totaal 330 events in beide studiemerms). Door dit grote aantal events, alsmede conform de uitkomst van aanvullende door het Zorginstituut uitgevoerde statistische analyses en validaties kan een klinisch relevant effect op OS over deze follow-up periode zelfs met zeer grote mate van zekerheid (97,5%) worden uitgesloten voor zowel het relatieve als het absolute effectverschil. Hierbij is het Zorginstituut, zoals gebruikelijk bij zijn beoordeling van oncologische geneesmiddelen, uitgegaan van de door de beroepsgroep (CieBOM) vastgestelde PASKWIL-criteria (2023). Deze staan voor adjuvante behandelingen een oordeel over de klinische relevantie van het verschil in overleving toe na een mediane follow-up duur van tenminste 3 jaar.

---

<sup>3</sup> Rapport kosteneffectiviteit (2015). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl).

<sup>4</sup> Noodzakelijkheid gaat zowel over de medische noodzaak als gevolg van de ernst van een ziekte voor de patiënt (ziektelast) als over de noodzaak om iets te verzekeren. Zie pakketbeheer in de praktijk 4 (2023).

<sup>5</sup> Het pakketcriterium uitvoerbaarheid gaat over de vraag of het haalbaar of houdbaar is om een bepaalde zorgvorm in het basispakket op te nemen. Het is dus vooral een toets op een aantal uitvoeringsaspecten zoals de zorgorganisatie, het draagvlak, ethische en juridische aspecten, budgetimpact en dergelijke. Zie pakketbeheer in de praktijk 4 (2023).

Op bovenstaande gronden concludeert het Zorginstituut dat er bewijs van hoge kwaliteit is dat OS niet toeneemt door toevoeging van abemaciclib aan endocriene therapie in vergelijking met endocriene therapie alleen. Aangezien curatie [dus overleving (OS)] bij de behandeling van vroege borstkanker als belangrijkste behandeldoel beschouwd wordt én het Zorginstituut het effect van abemaciclib op OS wetenschappelijk (voldoende) betrouwbaar kan beoordelen om daar conclusies aan te verbinden, heeft uitgebreide beoordeling van het effect van abemaciclib op IDFS (als surrogaatuitkomstmaat voor OS) hiervoor geen toegevoegde waarde.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**  
13 december 2023

**Onze referentie**  
2023004477

De kwaliteit van leven van patiënten, die behandeld zijn met abemaciclib in combinatie met endocriene therapie, lijkt vergelijkbaar met die van patiënten die behandeld zijn met endocriene therapie alleen; met uitzondering van het item "ik heb diarree" (FACT-ES C5). Dit was significant verhoogd in de abemaciclib-arm in de eerste 12 maanden van de behandeling.

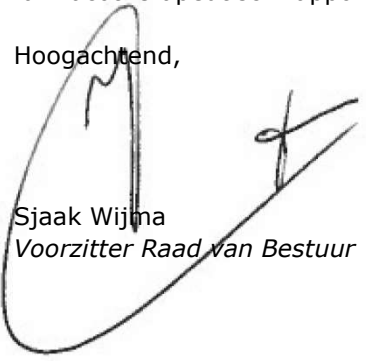
Daarnaast resulteert behandeling met abemaciclib waarschijnlijk in een klinisch relevant verhoogde incidentie van ernstige ongunstige effecten, ongeacht of die gerelateerd zijn aan de studiemedicatie, en een toename van het aantal stakers vanwege ongunstige effecten. Tenslotte kent abemaciclib additionele waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen op het gebied van ernstige lever- of nierfunctiestoornissen, afwijkende bloedwaarden (neutropenie) of infecties. Het heeft wel een vergelijkbaar gebruiksgemak als endocriene therapie.

Alles tezamen genomen komt Zorginstituut tot de eindconclusie dat abemaciclib bij de behandeling van volwassen patiënten met HR-positieve, HER2-negatieve, klierpositieve vroege borstkanker met een hoog risico op recidief, niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Het Zorginstituut realiseert zich dat patiënten met deze vorm van borstkanker als gevolg hiervan een eventuele behandeling met abemaciclib in Nederland waarschijnlijk niet vergoed (zullen) krijgen. Tegelijkertijd voorkomt het Zorginstituut hiermee dat zij gedurende lange tijd een geneesmiddel gebruiken, dat geen uitzicht biedt op genezing maar wel hun kwaliteit van leven nadelig kan beïnvloeden. Dit dient zowel hun persoonlijk belang als het maatschappelijk belang.

Het Zorginstituut is uiteraard bereid om de pakketwaardigheid van abemaciclib bij de voorliggende indicatie opnieuw te overwegen als nieuwe, niet eerder door het Zorginstituut beoordeelde aanvullende onderzoeksgegevens leiden tot wetenschappelijke publicaties, die dit rechtvaardigen.

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd. Het farmacotherapeutisch rapport is als bijlage toegevoegd.

Hoogachtend,

  
Sjaak Wijna  
Voorzitter Raad van Bestuur



Farmacotherapeutisch rapport abemaciclib  
(Verzenios®) bij de behandeling van  
hormoonreceptor (HR)-positieve, humane  
epidermale groeifactorreceptor 2 (HER2)-  
negatieve, klierpositieve vroege borstkanker  
met een hoog risico op recidief

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische  
geneesmiddelen

Datum 4 december 2023  
Status Definitief

## Colofon

Zaaknummer	2022034539
Volgnummer	2023024559
Contactpersoon	Dhr. drs. mr. K.G. Watson, MD; plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) KWatson@zinl.nl
Auteur(s)	Mw. drs. R. Al Dulaimi
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket



## Inhoud

### **Colofon 1**

### **Afkortingen 5**

### **Samenvatting 7**

#### **1 Inleiding 9**

1.1 Aanleiding 9

1.2 Achtergronden 9

#### **2 Methode systematisch literatuuronderzoek 13**

2.1 Vraagstelling 13

2.2 Zoekstrategie 14

2.3 Selectiecriteria 15

#### **3 Resultaten 17**

3.1 Resultaten literatuursearch 17

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies 17

3.3 Gunstige effecten interventie 19

3.4 Ongunstige effecten 21

3.5 Ervaring 22

3.6 Toepasbaarheid 22

3.7 Gebruiksgemak 23

#### **4 Eindbeoordeling 25**

4.1 Bespreking relevante aspecten 25

4.2 Eindconclusie 26

### **Bijlage 1: Zoekstrategie 27**

### **Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 29**

### **Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies 31**

### **Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 32**

### **Bijlage 5: Baseline tabel 33**

### **Bijlage 6: Beoordeling risico op bias 36**

### **Bijlage 7: GRADE evidence profiel 37**

### **Bijlage 8: statistische analyse overall survival in de MonarchE studie 39**

### **Literatuur 44**





## Afkortingen

<b>Afkorting</b>	<b>Omschrijving</b>
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CDK	Cycline-afhankelijke kinase
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
DFS	<i>Disease free survival</i> ; ziektevrije overleving
DMC	<i>Independent Data Monitoring Committee</i>
DMFS	<i>Distant metastasis free survival</i> ; afstandsmetastasevrije overleving
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European public assessment reports
ET	Endocriene therapie
FU	Follow up
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HER2	Humane epidermale groeifactorreceptor
HR	Hazard ratio
HR-	Hormoonreceptor
IDFS	<i>Invasive disease free survival</i> ; invasieve ziektevrije overleving
ITT	<i>Intention-to-treat</i>
NABON	Nationaal Borstkanker Overleg Nederland
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil ( <i>minimal clinically important difference</i> )
OS	<i>Overall survival</i> ; algehele overleving
QoL	<i>Quality of life</i> ; kwaliteit van leven
Rb	Retinoblastoomeiwit
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatief risico ( <i>risk ratio</i> )
SMD	Gestandaardiseerd gemiddelde verschil ( <i>standardized mean difference</i> )
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken



## Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van abemaciclib (Verzenios®) bij de behandeling van hormoonreceptor (HR)-positieve, humane epidermale groeifactorreceptor 2 (HER2)-negatieve, klierpositieve vroege borstkanker met een hoog risico op recidief. Abemaciclib is daarbij vergeleken met endocriene therapie op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door zijn Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Mammacarcinoom (borstkanker) is de meest gediagnostiseerde vorm van kanker, en verantwoordelijk voor de meeste gevallen van overlijden ten gevolge van kanker wereldwijd. De overleving van borstkanker is afhankelijk van het stadium op het moment van diagnose. Zo bedraagt de 10-jaarsoverleving voor stadium I, II, III en IV respectievelijk 95%, 83%, 58% en 7%. De 5-jaarsoverleving voor alle stadia samen is 88%.<sup>[1, 2]</sup> Volgens de geregistreerde indicatie komen voor adjuvante behandeling met abemaciclib volwassen patiënten in aanmerking met HR-positieve, HER2-negatieve, klierpositieve vroege borstkanker met een hoog risico op recidief, gedefinieerd als het hebben van  $\geq 4$  positieve okselklieren, of 1 - 3 positieve okselklieren én een van de volgende kenmerken: een tumorgraad 3 op histopathologie of een tumor van 5 cm of groter. Volgens de NABON is endocriene therapie de huidige standaard adjuvante behandeling voor deze populatie. De door de registratiehouder voorgestelde plaats van abemaciclib is '*aanvulling op de huidige adjuvante endocriene therapie*'.

Abemaciclib toegevoegd aan adjuvante endocriene therapie is onderzocht in de open-label, gerandomiseerde, multicenter fase III MonarchE-studie. Daarbij werden patiënten van 18 jaar en ouder geïncludeerd met HR-positieve, HER2-negatieve, klierpositieve borstkanker met een ECOG-performance status van 0 of 1 met een hoog risico op recidief. De studiepopulatie bestond uit twee cohorten. Cohort 1 bestond uit patiënten met minstens vier positieve okselklieren of 1 - 3 positieve borstklieren en ofwel een tumordiameter van tenminste 5 centimeter ofwel een tumorgraad 3. Cohort 2 bestond uit patiënten met 1 - 3 positieve okselklieren, een tumordiameter kleiner dan 5 centimeter en een tumorgraad 1 of 2, maar met een Ki-67 van tenminste 20%. In totaal includeerde de MonarchE studie 5.637 patiënten uit 603 locaties in 38 landen (*intention-to-treat* (ITT) populatie), waarvan 5.120 patiënten in cohort 1 (91% van ITT-populatie).

Op basis van de studieresultaten concludeert het Zorginstituut dat vroege behandeling van HR+/HER2- borstkanker met abemaciclib toegevoegd aan standaard endocriene therapie niet leidt tot een statistisch significant en klinisch relevant effect op overleving (OS). Deze conclusie berust op de uitkomst van een geplande interim analyse over een mediane follow-up duur van 42 maanden (3,5 jaar) met een datamaturiteit van 51% en een groot aantal events (in totaal 330 events in beide studiearmen). Door dit grote aantal events, alsmede conform de uitkomst van aanvullende door het Zorginstituut uitgevoerde statistische analyses en validaties kan een klinisch relevant effect op OS over deze follow-up periode zelfs met zeer grote mate van zekerheid (97,5%) worden uitgesloten voor zowel het relatieve als het absolute effectverschil. Hierbij houdt het Zorginstituut rekening met de aangescherpte PASKWIL-criteria (2023) van de CieBOM voor adjuvante behandeling, die een oordeel over de klinische relevantie van het verschil in

overleving toelaten na een mediane follow-up duur van tenminste 3 jaar.

De kwaliteit van leven van patiënten, die behandeld zijn met abemaciclib in combinatie met endocriene therapie, lijkt vergelijkbaar met die van patiënten die behandeld zijn met endocriene therapie alleen; met uitzondering van het item "*ik heb diarree*" (FACT-ES C5). Dit was significant verhoogd in de abemaciclib-arm in de eerste 12 maanden van de behandeling.

Daarnaast resulteert behandeling met abemaciclib waarschijnlijk in een klinisch relevant verhoogde incidentie van ernstige ongunstige effecten, ongeacht of die gerelateerd zijn aan de studiemedicatie, en een toename van het aantal stakers vanwege ongunstige effecten. Tenslotte kent abemaciclib additionele waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen op het gebied van ernstige lever- of nierfunctiestoornissen, afwijkende bloedwaarden (neutropenie) of infecties. Het heeft wel een vergelijkbaar gebruiksgemak als endocriene therapie.

Alles tezamen genomen concludeert het Zorginstituut, dat abemaciclib niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij HR-positieve, HER2-negatieve, klierpositieve vroege borstkanker met een hoog risico op recidief.

*De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 6 november 2023*

# 1 Inleiding

## 1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van abemaciclib in combinatie met endocriene therapie bij hormoonreceptor (HR)-positieve, humane epidermale groeifactorreceptor 2 (HER2)-negatieve, klierpositieve vroege borstkanker met een hoog risico op recidief t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

<i>Stofnaam abemaciclib (Verzenios®) type toedieningsvorm<sup>[3, 4]</sup></i>
<i>Geregistreerde indicatie:</i> Abemaciclib, in combinatie met endocriene therapie, is geïndiceerd voor de adjuvante behandeling van volwassen patiënten met hormoonreceptor (HR)-positieve, humane epidermale groeifactorreceptor 2 (HER2)-negatieve, klierpositieve vroege borstkanker met een hoog risico op recidief.
<i>Claim van de registratiehouder:</i> Abemaciclib, in combinatie met endocriene therapie, heeft een meerwaarde ten opzichte van endocriene therapie bij de adjuvante behandeling van volwassen patiënten met HR-positieve, HER2-negatieve, klierpositieve vroege borstkanker met een hoog risico op recidief.
<i>Doseringsadvies:</i> De aanbevolen dosering abemaciclib is 150 mg tweemaal daags bij toepassing in combinatie met endocriene therapie. Abemaciclib moet continu worden ingenomen gedurende twee jaar, of totdat de ziekte terugkeert of totdat er onaanvaardbare toxiciteit optreedt.
<i>Samenstelling:</i> Elk filmomhulde tablet bevat 150 mg abemaciclib. Daarnaast bevat het 42 mg lactosemonohydraat als hulpstof met een bekend effect.
<i>Werkingsmechanisme:</i> Abemaciclib is een krachtige en selectieve remmer van cycline-afhankelijke kinases 4 en 6 (CDK4 en CDK6) en is in enzymbepalingen het actiefst tegen cycline D1/CDK4. Abemaciclib voorkomt fosforylering van het retinoblastoom-eiwit (Rb), waardoor de progressie van de celcyclus van G1 naar de S-fase van de celdeling wordt geblokkeerd. Daardoor wordt de tumorgroei onderdrukt. In oestrogeenreceptor-positieve borstkankercellijnen voorkwam aanhoudende doelwitremming met abemaciclib een rebound van de Rb-fosforylering wat tot celsenescentie en apoptose leidde. In xenotransplantaatmodellen bij borstkanker leidde dagelijkse toediening van abemaciclib zonder onderbrekingen in klinisch relevante concentraties alleen of in combinatie met antioestrogenen, tot tumorreductie.
<i>Bijzonderheden:</i> Ten tijde van de EMA beoordeling waren gegevens met betrekking tot de algehele overleving (OS) nog immatuur. De CHMP heeft derhalve geconcludeerd dat de studieresultaten van de registratiestudie MonarchE na een follow-up duur van 5 jaar herbeoordeeld dienen te worden. De positieve opinie van de CHMP is echter geen conditionele marketingautorisatie.

## 1.2 Achtergronden

### 1.2.1 Aandoening

Mammacarcinoom (borstkanker) is de meest gediagnostiseerde vorm van kanker, en verantwoordelijk voor de meeste gevallen van overlijden ten gevolge van kanker

wereldwijd.<sup>[4]</sup> Het ontstaat in de melkklieren (lobuli) of melkbuisjes (ductuli) van de borst. Indien de tumor zich beperkt tot de lobuli of ductuli is de tumor non-invasief en spreekt men van respectievelijk lobulair carcinoma in situ (LCIS) en ductaal carcinoma in situ (DCIS). De borstkanker is invasief wanneer de tumor zich in het omliggende borstweefsel heeft verspreid. Tumorcellen kunnen dan lymfevaten en bloedvaten penetreren, waardoor metastasering kan plaatsvinden; mogelijk al voor ontdekking van de primaire tumor.<sup>[5]</sup>

#### Vroege borstkanker

Borstkanker wordt "vroeg" genoemd indien nog geen metastasering op afstand heeft plaatsgevonden. Er wordt dan gesproken van stadium I-II borstkanker. Bij stadium III is dat onzeker.<sup>1</sup> De behandelintentie is curatief. Bij vroege borstkanker is een belangrijk behandeldoel het voorkomen van recidieven of metastasen op afstand. Dit vergroot de kans op genezing.<sup>[6]</sup>

#### HER2- en HR-expressie

Het humaan epidermale groeifactorreceptor-2 gen (HER2) komt tot overexpressie in ongeveer 15-20% van de borsttumoren. HER2 behoort tot de humaan epidermale groeifactor receptor groep, die bestaat uit vier receptoren met tyrosine kinase activiteit. Deze receptoren reguleren cellulaire processen als proliferatie, celmotiliteit en overleving. De HER2-receptor is een membraaneiwit dat betrokken is bij de groei en deling van tumorcellen. Bij carcinomen met HER2 over-expressie is deze receptor in overmaat aanwezig. De aan- of afwezigheid van HER2-receptoren is een belangrijke prognostische factor en heeft consequenties voor de keuze van de behandeling. Een andere factor die van belang is voor de diagnose en keuze van behandeling, is de overexpressie van hormoonreceptoren (progesteron en oestrogeen). Patiënten die HER2-negatief zijn kunnen wel hormoonreceptor (HR) expressie hebben en zijn HR-positief.<sup>[6]</sup>

### 1.2.2

#### *Symptomen en ernst*

De belangrijkste verdachte symptomen bij borstkanker zijn een lokaal palpabele afwijking, veelal door de patiënten 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. Veel mammacarcinomen worden bij screening in het kader van het bevolkingsonderzoek borstkanker ontdekt voordat deze tot symptomen aanleiding geven. Gemetastaseerde borstkanker geeft 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 screeningsonderzoek.<sup>[6]</sup>

De overleving van borstkanker is afhankelijk van het stadium op het moment van diagnose. De 10-jaarsoverleving voor stadium I, II, III en IV is respectievelijk 95%, 83%, 58% en 7%. De 5-jaarsoverleving voor alle stadia samen is 88%.<sup>[1, 2]</sup> HR+/HER2- patiënten met een hoog recidief risico hebben ondanks de huidige standaardbehandeling(en) een 5-jaarsrecidief risico van 22%. Er is nog altijd een *unmet medical need* voor een klinisch effectievere adjuvante behandeling van deze hoog risicogroep. <sup>[4]</sup>

### 1.2.3

#### *Prevalentie en incidentie*

Jaarlijks worden in Nederland 18.000 vrouwen en 135 mannen gediagnostiseerd met borstkanker. De 10-jaarsprevalentie van borstkanker was 120.000 vrouwen en

<sup>1</sup> Als de tumor in doorsnede groter is dan 5 cm óf ongeacht de grootte de thoraxwand of huid is ingegroeid, is sprake van een lokaal gevorderd carcinoom (stadium III). Er kunnen zich in dit stadium metastasen in de lymfeklieren van de oksel bevinden, maar er zijn geen metastasen aantoonbaar in andere lichaamsdelen.

769 mannen in 2020. De tumor bevindt zich bij diagnose in 41% van de gevallen in stadium 1, 33% in stadium II, 10% in stadium III en 5% in stadium IV.<sup>[1]</sup>

Van het aantal incidentie patiënten heeft op het moment van diagnose 83% vroege borstkanker (stadium I – III) en circa 5% gemetastaseerde borstkanker (stadium IV). Uiteindelijk ontwikkelt gedurende de follow-up ca. 20% van de patiënten alsnog metastasen op afstand, waarmee de ziekte incurabel wordt.<sup>[1]</sup>

#### 1.2.4

##### *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

De behandeling van vroege borstkanker staat beschreven in de landelijke richtlijn 'Borstkanker' van de Nationaal Borstkanker Overleg Nederland (NABON).<sup>[6]</sup> Het belangrijkste behandeldoel in de vroege setting is curatie en dus een langere overleving. De standaardbehandeling varieert afhankelijk van het risico op recidief en omvat combinaties van chirurgie, radiotherapie, adjuvante/neoadjuvante chemotherapie, gerichte therapie en endocriene therapie (ET).

##### *Neoadjuvante therapie*

###### Chemotherapie

Gebruikelijke regimes bij hormoongevoelige HER2-negatieve tumoren zijn de volgende sequentiële schema's:

1. Vier keer AC-kuur (adriamycine (A) en cyclofosfamide (C)); cyclus van 3 weken) gevolgd door 12 wekelijks paclitaxel
2. Vier keer AC-kuur gevolgd door vier keer driewekelijks docetaxel (T)
3. Zes keer het TAC-schema, waarbij alle drie middelen samen gegeven worden.

De voordelen van sequentiële toediening zijn a) dat er minder potentieel cardiotoxische medicatie (adriamycine) wordt gegeven, b) standaardtoediening van koloniestimulerende factoren (G-CSF) niet nodig is en c) het te combineren is met hoofdhuidkoeling.

###### Endocriene therapie

Endocriene therapie met een aromataseremmer is een alternatieve neoadjuvante behandeling bij oudere en fragiele patiënten met een HR-positieve tumor.

##### *Adjuvante therapie*

###### Chemotherapie

Volgens de richtlijn kunnen patiënten met HR-positieve, HER2-negatieve klierpositieve vroege borstkanker met hoog risico op recidief baat hebben bij adjuvante chemotherapiebehandeling voorafgaand aan de standaard adjuvante endocriene therapie. Dit betreft patiënten die geen neoadjuvante chemotherapie hebben gehad, maar postoperatief wel een indicatie voor chemotherapie blijken te hebben vanwege alsnog aangetoonde ongunstige prognostische kenmerken. De bovenstaande sequentiële regimes zijn ook voor deze patiënten geïndiceerd.

###### Endocriene therapie

Adjuvante endocriene therapie is de standaardbehandeling van HR-positieve, HER2-negatieve klierpositieve vroege borstkanker en is in verband gebracht met vermindering van het risico op recidief en overlijden. Endocriene therapie bij postmenopauzale vrouwen bestaat uit een anti-oestrogeen (tamoxifen) gedurende 5 jaar in combinatie met ovariumsuppressie. Bij premenopauzale vrouwen met lymfeklier-positieve borstkanker kan overwogen worden om de behandelduur naar 10 jaar te verlengen. Bij postmenopauzale vrouwen bestaat de endocriene therapie uit een sequentiële behandeling van 2 - 3 jaar met tamoxifen, gevolgd door 2 - 3 jaar een aromataseremmer (exemestaan, letrozol, anastrozol) (of de omgekeerde volgorde), of een aromataseremmer gedurende 5 jaar.

*1.2.5 Voorgestelde plaats in de behandeling*

De beroepsgroep heeft voor abemaciclib nog geen plaatsbepaling vastgesteld. De door de registratiehouder voorgestelde plaats is als adjuvante behandeling in combinatie met standaard adjuvante endocriene therapie voor volwassen patiënten met HR-positieve, HER2-negatieve klierpositieve vroege borstkanker met een hoog risico op een recidief. De EMA heeft "hoog risico" gedefinieerd als het hebben van  $\geq 4$  positieve okselklieren, of 1 - 3 positieve okselklieren én een van de volgende kenmerken: een tumorgraad 3 op histopathologie of een tumor van 5 cm of groter.

*1.2.6 Advies Commissie BOM*

De Commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (CieBOM) bracht in juli 2023 advies uit over de adjuvante behandeling met abemaciclib voor patiënten met HR-positieve, HER2-negatieve klierpositieve vroege borstkanker met hoog risico op recidief. Het advies luidt dat de overlevingscijfers nog niet matuur zijn en dat de MonarchE studie niet voldoet aan de PASKWIL-criteria 2023 voor een voorlopig positief advies voor adjuvante studies. De CieBOM zal de MonarchE studie herbeoordelen, zodra daarvan de overlevingscijfers bekend zijn.



## 2 Methode systematisch literatuuronderzoek

### 2.1 Vraagstelling

Voldoet abemaciclib (Verzenios®) aan de stand van de wetenschap en praktijk bij hormoonreceptor (HR)-positieve, humane epidermale groeifactorreceptor 2 (HER2)-negatieve, klierpositieve vroege borstkanker met een hoog risico op recidief?

#### 2.1.1 PICO

Tabel 1 PICO

Patiëntenpopulatie	Volwassen patiënten met HR+/HER2-, klierpositieve vroege borstkanker met een hoog risico op recidief, gedefinieerd als het hebben van $\geq 4$ positieve okselklieren, of 1-3 positieve okselklieren én een van de volgende kenmerken: een tumorgraad 3 op histopathologie of een tumor van 5 cm of groter
Interventie	Abemaciclib toegevoegd aan de standaard adjuvante therapie bestaande uit endocriene therapie met een aromataseremmer en/of antioestrogeen met of zonder ovariumsuppressie)
Controle-interventie	Standaard adjuvante therapie bestaande uit endocriene therapie met een aromataseremmer en/of antioestrogeen met of zonder ovariumsuppressie)
Cruciale uitkomsten	Overleving Kwaliteit van leven Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten Percentage stakers door ongunstige effecten
Relevante follow-up duur	Volgens het PASKWIL-criterium is een mediane follow-up duur van 3 jaar minimaal vereist. Het Zorginstituut acht daarnaast een follow-up duur van 10 jaar relevant, gezien de lange 10-jaarsoverleving van vroege borstkanker. <sup>[1]</sup>
Studiedesign	Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat een gerandomiseerde, gecontroleerde dubbelblinde klinische trial (RCT) wenselijk en haalbaar is.

#### 2.1.2 *Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen*

##### Overleving

Een cruciale uitkomstmaat voor de effectiviteit in de adjuvante behandeling is de overlevingsduur. De voorkeur gaat hierbij uit naar algehele overleving (OS) als uitkomstmaat. Indien de gegevens over OS niet voldoende zekerheid geven, kan gekeken worden naar *disease-free survival* (DFS) in de adjuvante setting als surrogaatuitkomstmaat. DFS is gedefinieerd als tijd van randomisatie tot ziekterecidief hetzij overlijden ongeacht oorzaak. Indien er bruikbare gegevens met betrekking tot de OS beschikbaar zijn en deze wetenschappelijk voldoende betrouwbaar geacht worden om een advies op te baseren, zal rapportage van DFS slechts descriptief zijn en niet middels GRADE worden beoordeeld. Ziekteprogressie dient radiologisch te worden bepaald middels de RECIST criteria.

#### Klinische relevantiegrens:

De CieBOM hanteert voor adjuvante behandelingen een winst op OS na minstens 3 jaar mediane follow-up van >5% als grens voor een positief advies. Een winst op OS van >3% is ook klinisch relevant als de HR <0,7 is<sup>[7]</sup>. Voor DFS hanteert de CieBOM als klinische relevantiegrens een HR van <0,6 voor een voorlopig positief advies met een herbeoordeling zodra gegevens over OS beschikbaar zijn, maar na een maximale mediane follow-up duur van 10 jaar.<sup>[8]</sup>

#### Kwaliteit van leven (QoL)

Kwaliteit van leven wordt als cruciale uitkomstmaat beschouwd. Voor de generieke QoL 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 bepaling van kankerspecifieke QoL zijn ook andere instrumenten beschikbaar, zoals de EORTC QLQ-C30 met een borstkankerspecifieke module BR12, en de *Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) scale*.<sup>[9]</sup> De verschillende FACT-vragenlijsten zijn:

- Functionele Beoordeling van Kankertherapie (*Functional Assessment of Cancer Therapy*) - Borst (FACT-B);
- Functionele Beoordeling van Chronische Ziektetherapie (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*) - Vermoeidheid (FACIT-Fatigue);
- Functionele Beoordeling van Kankertherapie (*Functional Assessment of Cancer Therapy*) – Endocriene Symptomen (FACT-ES), 2 FACIT-items van Cognitieve Symptomen (items HI9 en M9), en 3 FACIT-items (items BL1, BL2 en P8) voor Blaassymptomen.

Alle FACT/FACIT-vragenlijsten, subschalen en items zijn geschaald met behulp van een 5-punts Likert-score variërend van 0 'helemaal niet' tot 4 'heel erg'.

#### Klinische relevantiegrens:

Het minimale klinisch relevante verschil (*minimal clinically important difference; MCID*) voor EQ-5D is 0,08 voor kanker op basis van de UK-index scores<sup>[10]</sup>, voor de EORTC QLQ-C30 5-10 punten<sup>[11]</sup>, voor de FACT-F 3-7 punten<sup>[9]</sup> en voor de FACT-B 7-8 punten.<sup>[12]</sup>

#### Ongunstige effecten

Voor de weging van de ongunstige effecten neemt het Zorginstituut respectievelijk 'incidentie ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten' en 'percentage stakers vanwege ongunstige effecten' als cruciale uitkomstmaten mee in de beoordeling.

Voor de uitkomstmaten waarvoor geen gepubliceerde of door de beroepsgroep vastgestelde en gedragen *minimal important differences* (MIDs) beschikbaar zijn, worden de volgende waarden als uitgangspunt genomen voor bepaling van de klinische relevantie: voor dichotome uitkomstmaten een relatief risico (RR) van 0,75 of 1,25 en voor continue uitkomsten een *standardized mean difference* (SMD) van 0,5. Deze waarden weerspiegelen een matig tot redelijk effect.

## 2.2

### **Zoekstrategie**

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in juli 2023 een literatuursearch gedaan naar publicaties over abemaciclib en endocriene therapie bij hormoonreceptor (HR)-positieve, humane epidermale groeifactorreceptor 2 (HER2)-negatieve, klierpositieve vroege borstkanker met een hoog risico op recidief. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling 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).

## 2.3

### Selectiecriteria

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

Het volgende inclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Gerandomiseerde onderzoeken
- Systematische reviews
- Engelstalige artikelen

Het volgende exclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

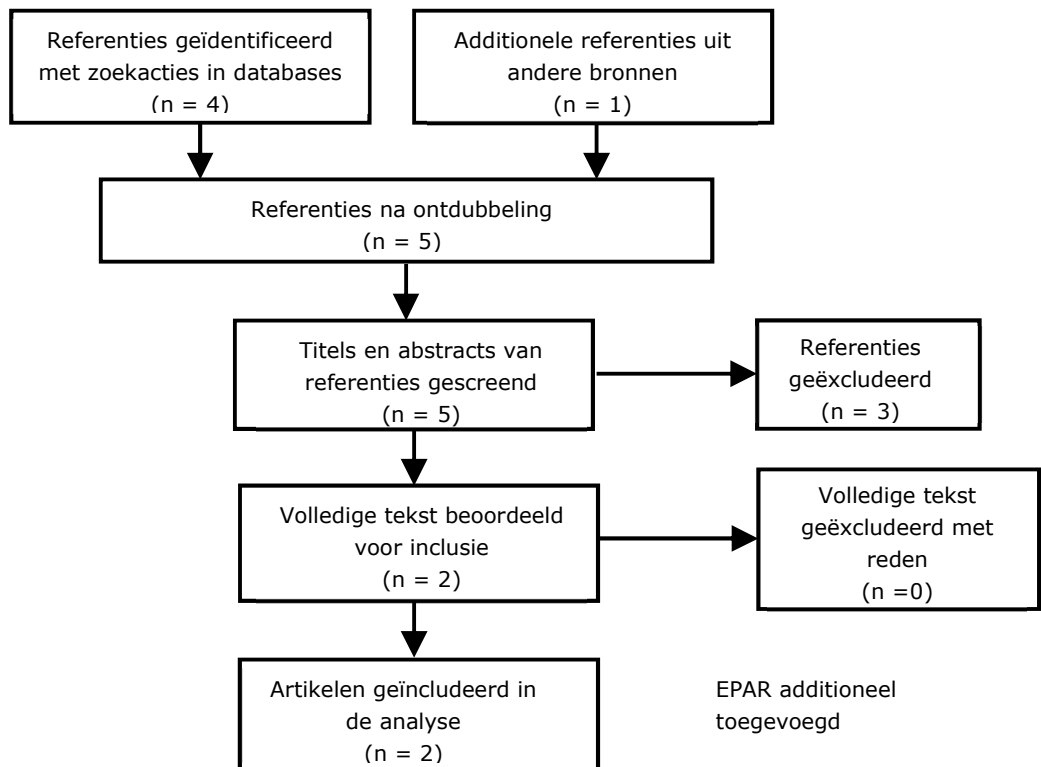
- Voldoet niet aan PICO
- Congresbijdragen
- Beschouwende artikelen (expert opinion, narrative reviews)



## 3 Resultaten

### 3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 4 referenties, waarvan 1 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria. De onderstaande PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 2, de geëxcludeerde studies in bijlage 3, en de geïnccludeerde richtlijnen & overige bronnen in bijlage 4.

### 3.2 Kenmerken geïnccludeerde studies

#### *Abemaciclib + endocriene therapie versus endocriene therapie alleen (MonarchE studie)<sup>[13]</sup>*

Abemaciclib toegevoegd aan adjuvante endocriene therapie is onderzocht in een open-label, gerandomiseerde, multicenter fase III MonarchE-studie. Hierbij werden patiënten geïnccludeerd van 18 jaar en ouder met HR-positieve, HER2-negatieve, klierpositieve borstkanker met een ECOG-performance status van 0 of 1 en met een hoog risico op recidief. De studiepopulatie bestond uit twee cohorten. Cohort 1 bestond uit patiënten met minstens vier positieve okselklieren of 1-3 positieve borstklieren en ofwel een tumordiameter van ten minste 5 centimeter ofwel een tumorgraad 3. Cohort 2 bestond uit patiënten met 1-3 positieve okselklieren, een tumordiameter kleiner dan 5 centimeter en een tumorgraad 1 of 2, maar met een Ki-67 van tenminste 20%. Geïnccludeerde patiënten mochten reeds gestart zijn met endocriene therapie voor een maximale periode van 12 weken en chirurgische verwijdering van het invasieve mammacarcinoom mocht maximaal 16 maanden

geleden hebben plaatsgevonden. Ook waren radiotherapie, okselchirurgie en (neo)adjuvante chemotherapie toegestaan. Belangrijke exclusiecriteria waren occult, kliernegatief of inflammatoir mammacarcinoom, gemetastaseerde ziekte en voorgeschiedenis van trombo-embolische gebeurtenissen.

Patiënten werden 1:1 gerandomiseerd naar behandeling met abemaciclib toegevoegd aan endocriene therapie of naar behandeling met endocriene therapie alleen. Abemaciclib werd gegeven in een dosis van tweemaal daags 150 mg per os voor een behandelperiode van twee jaar of korter bij eerdere progressie of ernstige toxiciteit. Endocriene therapie bestond uit tamoxifen of een aromataseremmer (bij premenopauzale vrouwen werd een LHRH-agonist toegevoegd aan de aromataseremmer) en werd toegediend volgens lokale<sup>2</sup> behandelrichtlijnen voor een periode van 5 tot maximaal 10 jaar. Cross-over was op geen enkel moment toegestaan. Dosisverlaging van abemaciclib was toegestaan bij hematologische en niet-hematologische toxiciteit zoals interstitiële longaandoening /pneumonitis, diarree, verhoogde aminotransferasespiegel of veneuze trombo-embolische gebeurtenissen. In dat geval moest abemaciclib met telkens één dosisniveau van 50 mg verlaagd worden totdat de ongewenste effecten verminderd waren. Indien meer dan twee dosisverlagingen van 50 mg vereist waren, diende de behandeling met abemaciclib gestaakt te worden.

Controlebezoeken bestonden uit gerichte anamneses die in de eerste twee maanden elke twee weken plaatsvonden. In maand 3-6 waren controles maandelijks, gevolgd door controles om de 3 maanden tot het einde van de behandelingsperiode van twee jaar. In de daaropvolgende follow-up periode vonden de controles elke 6 maanden plaats in de eerste 5 jaar na de behandeling en jaarlijks in jaar 6-10. Het primair eindpunt van de studie was invasieve ziektevrije overleving<sup>3</sup> (*invasive disease-free survival; IDFS*) gedefinieerd als de tijd van randomisatie tot het optreden van lokaal of locoregionaal recidief, afstandsmetastase, contralateraal mammacarcinoom, een nieuwe invasieve maligniteit of overlijden. Secundaire eindpunten waren IDFS in patiënten met een hoge Ki-67 index ( $\geq 20\%$ ), afstandsmetastasevrije overleving (*distant metastasis free survival; DMFS*), OS (gedefinieerd als de tijd van randomisatie tot overlijden ongeacht oorzaak), kwaliteit van leven en veiligheid. De studie moest 4570 patiënten includeren en 390 events rapporteren om met 85% power en een tweezijdige alfa van 0,05 een hazard ratio (HR) van 0,73 voor IDFS vast te stellen. In totaal waren 5 analyses gepland. Tot nu toe zijn daarvan 4 uitgevoerd: 2 interim analyses voor het primair eindpunt, de finale analyse van het primair eindpunt en een interim analyse voor het secundaire eindpunt algehele overleving, 2 jaar na de finale analyse van het primaire eindpunt.

De registratiehouder koos op advies van de CHMP voor een open-label design vanwege de bijwerkingen en de laboratoriumafwijkingen gerelateerd aan behandeling met abemaciclib. Behandelaren en patiënten waren niet geblindeerd; de sponsor van de studie wel. Een Independent Data Monitoring Committee (IDMC) was verantwoordelijk voor het beoordelen van de ongeblindeerde veiligheids- en effectiviteitsanalyses.

In totaal includeerde de MonarchE studie 5.637 patiënten uit 603 locaties in 38 landen (*intention-to-treat* (ITT) populatie), waarvan cohort 1 5.120 patiënten (91% van ITT-populatie).

<sup>2</sup> 'Per physician's choice'

<sup>3</sup> Het primair eindpunt geeft aan dat de terugkeer van de tumor van invasieve aard moet zijn (d.w.z. de tumor heeft zich in het omliggende borstweefsel verspreid) om als event aangemerkt te worden. Dit komt overeen met het type borstkanker bij diagnose, namelijk invasieve borstkanker. Het Zorginstituut spreekt in de rest van het rapport daarom over *invasieve ziektevrije overleving* (IDFS) i.p.v. ziektevrije overleving (DFS).

Bijlage 5 vermeldt de baselinekenmerken van de geïncludeerde patiënten. Deze waren voor beide behandelgroepen vergelijkbaar: mediane leeftijd was 51 jaar, 56% was postmenopauzaal, 60% had tenminste 4 positieve okselklieren en 95% was behandeld met chemotherapie in neoadjuvante (37%) of adjuvante (58%) setting. De grootste groep startte met een aromataseremmer als endocriene therapie (68%) en 31% startte met tamoxifen.

### 3.3 Gunstige effecten interventie

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: Cochrane risk of bias tool. De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 6. De effecten van de interventie en de kwaliteit van de evidence zijn samengevat in het *GRADE evidence* profiel (bijlage 7). De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de GRADE methode. Bij GRADE wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risk of bias, een aantal factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig is/zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: hoog, redelijk, laag of zeer laag.

#### Overleving<sup>[13]</sup>

Ten tijde van de data cut off van 1 juli 2022 voor de geplande interim analyse was met een mediane follow-up duur van 42 maanden van de ITT populatie de datamaturiteit van OS-data ongeveer 51%<sup>4</sup>. In totaal waren 157 (5,6%) van de 2808 patiënten in 'de abemaciclib + endocriene therapie arm' overleden vergeleken met 173 (6,1%) van de 2829 patiënten in 'de endocriene therapie alleen arm'. Volgens de interim analyse is noch het absolute en noch het relatieve effect statistisch significant (0,5%; HR 0,92; 95%-BI 0,75 – 1,15; p= 0,50) of klinisch relevant. Deze interim analyse omvat een groot aantal events; 330 events in beide behandelarmen. Desondanks is een klinisch relevant relatief effect onvoldoende aannemelijk gemaakt. Integendeel, een klinisch relevant effect (= relatief verschil van HR < 0,7 en een absoluut verschil van > 3% na 3 jaar of na 5 jaar) op overleving bij een minimale follow-up van 3 jaar kan zelfs met voldoende zekerheid worden uitgesloten. Op basis van een aanvullende, door het Zorginstituut uitgevoerde statistische analyse (zie bijlage 8) concludeert het Zorginstituut dit eveneens voor een verschil in absoluut effect. Bij de uitvoering van deze analyses bleken er voldoende gegevens te zijn om tot deze conclusies te kunnen komen. Deze analyses zijn bovendien uitgevoerd op de huidige data met daarin een mogelijke overschatting (risico op bias) van het effect in de abemaciclib + endocriene therapie arm, aangezien uit een recente wetenschappelijke publicatie blijkt dat er mogelijk sprake is van *informative censoring* in het voordeel van abemaciclib.<sup>[14]</sup>

Op bovenstaande gronden concludeert het Zorginstituut dat er bewijs van hoge kwaliteit is dat OS niet toeneemt door toepassing van abemaciclib in combinatie met endocriene therapie in vergelijking met endocriene therapie alleen. Aangezien curatie [dus overleving (OS)] als belangrijkste behandeldoel beschouwd wordt bij de behandeling van vroege borstkanker én het Zorginstituut het effect van abemaciclib op OS wetenschappelijk (voldoende) betrouwbaar kan beoordelen, laat het Zorginstituut het effect op IDFS<sup>5</sup> (als surrogaatuitkomstmaat voor OS) hier in de

<sup>4</sup> De finale OS analyse is gepland bij 650 OS events of 10 jaar na randomisatie van de laatste patiënt.<sup>[4]</sup> De interim analyse is uitgevoerd met 330 OS events (interventie-arm plus controle arm van de MonarchE-studie).<sup>[12]</sup> Dit komt neer op 330 van de geplande 650 OS events in de finale analyse (→ 50,7%).

<sup>5</sup> Volgens PASKWIL2023 criteria is beoordeling op basis van DFS ook mogelijk en kan dit bij immaturiteit van de OS data betrokken worden in een voorlopig advies.

bespreking van de cruciale uitkomstmaten buiten beschouwing. Het effect op IDFS wordt wel besproken in de overige overwegingen (§3.3.1.)

GRADE-conclusie:

Abemaciclib heeft (bewijs van hoge kwaliteit) geen statistisch significant en klinisch relevant effect op de uitkomst OS.

Kwaliteit van leven<sup>[15]</sup>

De kwaliteit van leven werd geëvalueerd in cohort 1 (91% van de ITT populatie) tijdens de eerste geüpdatete IDFS-analyse (data-cut off 1 april 2021; 27 maanden mediane follow-up duur). Na de baselinebeoordeling werden achtereenvolgens FACT-B, FACT-ES, twee FACIT-items van cognitieve symptomen, drie van de FACIT-afkomstige items voor blaassymptomen, FACIT-F en EQ-5D-5L-vragenlijsten voorgelegd aan patiënten bij bezoeken 6, 9, 15 en 21, die plaats hadden na een follow-up periode van respectievelijk 3, 6, 12, en 18 maanden. Alle vragenlijsten werden eveneens gebruikt bij bezoek 27, dat het einde markeert van de behandelperiode van het onderzoek.

Gemiddelde scores en verandering ten opzichte van baselinescores in beide armen leken vergelijkbaar voor FACT-B, FACT-ES, en EQ-5D-5L index (<1 *minimal important difference*; MID). In de eerste 12 maanden van de behandelperiode werden wel verschillen waargenomen tussen beide armen voor het item "ik heb diarree" (FACT-ES C5). Dit verschil was groter dan 1. Na 12 maanden werd dit verschil kleiner dan 1 (onder de MID). Daarnaast waren de gemiddelde scores voor het FACT-B GP5-item, "ik heb last van de bijwerkingen van de behandeling", uitgedrukt in vergelijkbare veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde tussen behandelarmen (<1 MID), numeriek vergelijkbaar.

Door de timing van het verzamelen van gegevens over de kwaliteit van leven konden veranderingen met betrekking tot het effect van bijwerkingen van de behandeling (FACT-B GP5) niet worden beoordeeld in de eerste drie maanden, de periode waarin de meeste bijwerkingen ervaren worden.

GRADE-conclusie: er was geen sprake van één geaggregeerd oordeel over het verschil in kwaliteit van leven. De kwaliteit van het verzamelde bewijs is niet te beoordelen omdat gegevens over de kwaliteit van leven descriptief zijn weergegeven of per individueel domein van de vragenlijst numeriek zijn uitgedrukt (geen gemiddelde van alle domeinen samen). Hierdoor kan niet worden bepaald of het behandel-effect onnauwkeurig is. Daardoor kan het vertrouwen in het bewijs niet worden bepaald.

### 3.3.1

#### *Overige overwegingen*

Uit de wetenschappelijke literatuur blijkt dat het niet duidelijk is of IDFS een valide surrogaatuitkomstmaat is voor OS. Volgens Ng et al. (2008) bestaat een matige correlatie tussen het eindpunt IDFS en OS in adjuvante studies voor borstkanker.<sup>[16]</sup> Deze correlatie is echter wetenschappelijk niet onomstreden, omdat alleen bij (patiënten met) HER2-positieve borstkanker een duidelijke correlatie is aangetoond tussen het eindpunt IDFS en OS.<sup>[17]</sup> Die populatie is echter geëxcludeerd in de MonarchE studie. Volgens Gogate et al. (2023) bestaat echter ook een matige correlatie tussen IDFS en OS voor HR+/HER2-negatieve borstkanker.<sup>[18]</sup> Rekening houdend met enerzijds deze tegenstrijdige observaties over de validiteit van de surrogaatuitkomstmaat IDFS voor OS bij de voorliggende indicatie en anderzijds het beschikbare bewijs voor OS, dat het Zorginstituut als bewijs van hoge kwaliteit beschouwt, heeft uitgebreide beoordeling van de effectiviteit van abemaciclib op de uitkomstmaat IDFS volgens het Zorginstituut geen of slechts beperkte toegevoegde



waarde.

In de ITT populatie werd een IDFS<sup>6</sup> geobserveerd bij 336 (12,0%) van de 2808 patiënten in de abemaciclib-arm en bij 499 (17,6%) van de 2829 patiënten in de controle arm. De mediane IDFS was in beide armen nog niet bereikt. Toevoeging van abemaciclib aan standaard endocriene therapie vermindert het risico op het ontwikkelen van een invasieve ziektevrije overlevingsevent (HR 0,66; 95%-BI 0,58 – 0,76; p<0,0001). Hoewel dit verschil statistisch significant is, is het op basis van de PASKWIL-criteria 2023 voor adjuvante behandeling niet klinisch relevant. De geschatte 4-jaars IDFS was 85,8% (95%-BI: 84,2 – 87,3%) in de abemaciclib-arm t.o.v. 79,4% (95%-BI: 77,5 – 81,1) in de controle arm. Dit resulteert in een absoluut verschil van 6,4%.

### 3.4 Ongunstige effecten

De bijwerkingen die het meest optreden bij behandeling van abemaciclib zijn diarree, infecties, neutropenie, leukopenie, anemie, vermoeidheid, braken, alopecia en verminderde eetlust. Van de meest voorkomende bijwerkingen was minder dan 5% van alle gevallen een graad 3 of hoger, met uitzondering van neutropenie, leukopenie en diarree. In tabel 2 staan de overige ongunstige effecten van abemaciclib en endocriene therapie.

Tabel 2: Ongunstige effecten van abemaciclib vergeleken met endocriene therapie bij patiënten met hormoonreceptor (HR)-positieve, humane epidermale groeifactorreceptor 2 (HER2)-negatieve, klierpositieve vroege borstkanker met een hoog risico op recidief

	abemaciclib <sup>[3]</sup>	endocriene therapie <sup>[19-22]</sup>
meest frequent (≥1/10)	Infecties, neutropenie, leukopenie, anemie, trombocytopenie, lymfocytopenie, verminderde eetlust, hoofdpijn, dysgeusie, duizeligheid, diarree, braken, misselijkheid, stomatitis, alopecia, pruritus, huiduitslag, koorts, vermoeidheid, verhoogde alanine aminotransferase en verhoogde aspartaataminotransferase.	<i>Aromataseremmers:</i> Opvliegers, hoofdpijn, misselijkheid, buikpijn, huiduitslag, gewrichtspijn en stijfheid, artritis, osteoporose, asthenie, depressie, artralgie en carpaal tunnel syndroom, alopecia, hypercholesterolemie, hypertensie. <i>Tamoxifen:</i> irregulaire menses, vaginaal bloedverlies, vaginale afscheiding, pruritus vulvae, transpireren en opvliegers.
ernstig (treatment emergent serious adverse events)	Infecties, gastro-intestinale bijwerkingen en respiratoire bijwerkingen	Infecties en gastro-intestinale bijwerkingen.

#### Incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten

De incidentie ernstige ongunstige effecten was in de abemaciclib plus endocriene therapie arm 15,5% ten opzichte van 9,1% in de endocriene therapie arm alleen.<sup>[13]</sup> Het Zorginstituut heeft hiervoor een relatief risico (RR) berekend van 1,70 (95%-BI: 1,47-1,96). Dit verschil is statistisch significant en klinisch relevant. Het is door de onderzoeker niet beoordeeld of deze ernstige bijwerkingen gerelateerd zijn aan de studiemedicatie.

<sup>6</sup> Het primair eindpunt geeft aan dat de terugkeer van de tumor van invasieve aard moet zijn (d.w.z. de tumor heeft zich in het omliggende borstweefsel verspreid) om als event aangemerkt te worden. Dit komt overeen met het type borstkanker bij diagnose, namelijk invasieve borstkanker.

**GRADE-conclusie:** abemaciclib resulteert waarschijnlijk (bewijs van middelmatige kwaliteit) in een klinisch relevant verhoogde incidentie van ernstige ongunstige effecten, ongeacht of die gerelateerd zijn aan de studiemedicatie.

#### Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

Het percentage van patiënten, die behandeling met de combinatie van abemaciclib en endocriene therapie stakten, is 6,4%. Het percentage van patiënten, die de behandeling met alleen endocriene therapie stakten, is 1,1%.<sup>[13]</sup> De meest voorkomende reden om behandeling met de combinatie van abemaciclib en endocriene therapie te staken waren de bijwerkingen diarree (2,4%) en vermoeidheid (1,0%). In de endocriene therapie arm was dat de bijwerking artralgie (gewrichtsklachten; 0,2%). Het door het Zorginstituut berekende RR is 6,02 (95%-BI: 4,10-8,83). Dit is statistisch significant en klinisch relevant.

**GRADE-conclusie:** abemaciclib toegevoegd aan endocriene therapie resulteert waarschijnlijk (bewijs van middelmatige kwaliteit) in een klinisch relevante toename van het aantal stakers vanwege ongunstige effecten ten opzichte van endocriene therapie alleen.

### 3.5

#### **Ervaring**

De ervaring met abemaciclib is weergegeven in tabel 3.

**Tabel 3: Ervaring met abemaciclib vergeleken met endocriene therapie**

	<i>abemaciclib</i>	<i>endocriene therapie</i> <sup>[19-22]</sup>
<i>beperkt: &lt; 3 jaar op de markt of &lt; 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>		
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en &gt; 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>	2018	
<i>ruim: &gt; 10 jaar op de markt</i>		Letrozol (1997) Anastrozol (1996) Exemestaan (1999) Tamoxifen (1994)

### 3.6

#### **Toepasbaarheid**

Abemaciclib wordt voor de voorliggende indicatie altijd gebruikt in combinatie met endocriene therapie. Derhalve worden hier alleen de *additionele* relevante toepasbaarheidsaspecten besproken. Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid van abemaciclib en endocriene therapie (zijnde letrozol, anastrozol, exemestaan, tamoxifen) is te vinden in de SmPCs van de betreffende geneesmiddelen.

#### *Specifieke groepen*

Bij patiënten met ernstige lever- of nierfunctiestoornissen mag abemaciclib alleen worden gegeven na een zorgvuldige afweging van de te verwachten baten en risico's, en onder nauwlettende controle. De dosis van abemaciclib hoeft niet te worden aangepast op basis van leeftijd.

#### *Interacties*

Gelijktijdig gebruik van CYP3A4-inductoren moet worden vermeden gezien het risico op verminderde werkzaamheid van abemaciclib. Abemaciclib mag niet met

grapefruit(sap) worden ingenomen.

#### *Waarschuwingen en voorzorgen*

Bij gebruik van abemaciclib is dosisaanpassing, -onderbreking of -uitstel nodig bij neutropenie, afhankelijk van de ernst, of bij graad 3 of 4 andere toxiciteit. Patiënten behandeld met abemaciclib kunnen vatbaarder zijn voor infecties. Bij abemaciclib 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  $\geq 2$  diarree en worden aangevuld met diarree-remmende middelen, zoals loperamide, bij de eerste tekenen van waterige ontlasting. Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen geen abemaciclib gebruiken

#### *Conclusie toepasbaarheid*

Abemaciclib kent additionele waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen ten opzichte van endocriene therapie. Dit geldt vooral voor patiënten met een ernstige lever- of nierfunctiestoornissen, waarvoor monitoring vereist is, en afwijkende bloedwaarden (neutropenie) of infectie, waarvoor dosisreductie noodzakelijk kan zijn.

### **3.7**

#### **Gebruiksgemak**

Het gebruiksgemak van abemaciclib is weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: Gebruiksgemak van abemaciclib vergeleken met endocriene therapie

	<i>abemaciclib</i>	<i>endocriene therapie</i>
Toedieningswijze	Per os	Per os
Toedieningsfrequentie	Twee maal daags voor 2 jaar	Eenmaal daags voor 5-10 jaar



## 4 Eindbeoordeling

### 4.1 Bespreking relevante aspecten

Abemaciclib, in combinatie met endocriene therapie, is geïndiceerd voor de adjuvante behandeling van volwassen patiënten met HR-positieve, HER2-negatieve klierpositieve vroege borstkanker met een hoog risico op recidief. De EMA definieerde een 'hoog risico' als het hebben van  $\geq 4$  positieve okselklieren, of 1 - 3 positieve okselklieren én een van de volgende kenmerken: een tumorgraad 3 op histopathologie of een tumor van 5 cm of groter. Volgens de NABON is endocriene therapie de huidige standaard adjuvante behandeling voor deze populatie.

Abemaciclib heeft nog geen plaats in het behandelalgoritme in de Nederlandse klinische praktijk. De door de registratiehouder voorgestelde plaats van abemaciclib is als adjuvante behandeling in combinatie met standaard adjuvante endocriene therapie voor volwassen patiënten met HR-positieve, HER2-negatieve klierpositieve vroege borstkanker met een hoog risico op een recidief. De CieBOM bracht in juli 2023 advies uit over adjuvante behandeling met abemaciclib waarin geconcludeerd werd dat de overlevingscijfers (nog) niet matuur zijn en de MonarchE-studie (nog) niet aan de PASKWIL-criteria 2023 voldoet voor een voorlopig positief advies voor adjuvante studies. De CieBOM zal de MonarchE-studie herbeoordelen zodra de overlevingscijfers bekend zijn.

Op basis van de resultaten van de open-label, gerandomiseerde, multicenter fase III MonarchE-studie kan geconcludeerd worden dat vroege behandeling van HR+/HER2- borstkanker met abemaciclib toegevoegd aan standaard endocriene therapie niet leidt tot een klinisch relevant effect op OS. Deze conclusie berust op de uitkomst van een interim analyse met een datamaturiteit van 51% en een groot aantal events (in totaal 330 events in beide studiearmen) over een mediane follow-up periode van 3,5 jaar. Door dit grote aantal events, alsmede conform de uitkomst van aanvullende door het Zorginstituut uitgevoerde statistische analyses en validaties kan een klinisch relevant effect op OS over deze follow-up periode zelfs met zeer grote mate van zekerheid (97,5%) worden uitgesloten voor zowel het relatieve als het absolute effectverschil. Hierbij houdt het Zorginstituut rekening met de aangescherpte PASKWIL-criteria (2023) van de cieBOM voor adjuvante behandeling, die een oordeel over de klinische relevantie van het verschil in overleving toelaten na een mediane follow-up duur van tenminste 3 jaar.

De kwaliteit van leven van patiënten, die behandeld zijn met abemaciclib in combinatie met endocriene therapie, lijkt vergelijkbaar met die van patiënten, die behandeld zijn met endocriene therapie alleen; zij het met uitzondering van het item "*ik heb diarree*" (FACT-ES C5). Dit was significant verhoogd in de abemaciclib arm in de eerste 12 maanden van de behandeling.

De behandeling met abemaciclib resulteert waarschijnlijk in een klinisch relevant verhoogde incidentie van ernstige ongunstige effecten, ongeacht of die gerelateerd zijn aan de studiemedicatie, alsmede in een toename van het aantal stakers vanwege ongunstige effecten.

Tenslotte kent abemaciclib additionele waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen betreffende ernstige lever- of nierfunctiestoornissen, afwijkende bloedwaarden (neutropenie) of infecties. Het heeft wel een vergelijkbaar gebruiksgemak als endocriene therapie.

Alles tezamen genomen concludeert het Zorginstituut dat door gebrek aan bewijs voor een overlevingsvoordeel, in combinatie met een klinisch relevante stijging in de incidentie van ernstige ongunstige effecten en het staken van de behandeling als gevolg van ernstige ongunstige effecten, abemaciclib niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk in de door de registratiehouder voorgestelde plaats in het behandelalgoritme.

#### 4.2

##### **Eindconclusie**

Abemaciclib voldoet niet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij HR-positieve, HER2-negatieve, klierpositieve vroege borstkanker met een hoog risico op recidief.

## Bijlage 1: Zoekstrategie

### **Zoekstrategie literatuur**

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in juli 2023 met de volgende zoektermen:

abemaciclib' AND 'early breast cancer' AND 'HER2-negative' AND 'node positive'





## Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

<b>Eerste auteur, jaar van publicatie</b>	<b>Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur</b>	<b>Aantal patiënten</b>	<b>Patiëntkenmerken</b>	<b>Interventie en vergelijkende behandeling</b>	<b>Relevante uitkomstmaten</b>	<b>Commentaar, risk of bias</b>
---	---	-------------------------	-------------------------	---	--------------------------------	---------------------------------

<p>Johnston et al. 2023</p>	<p>Open-label, wereldwijde, gerandomiseerd, fase III studie. Mediane follow-up duur ten tijde van data cut off 1 juli 2022: 42 maanden. Resultaten weergegeven voor de tweede geplande interim-analyse voor OS en geüpdatete IDFS gegevens</p>	<p>n = 5.637 (ITT) Randomisatie 1: 1 voor beide cohorten 1 en 2 <u>Cohort 1:</u> n = 5.120; Abemaciclib + ET: 2555 en ET: 2565 <u>Cohort 2:</u> n = 517 Abemaciclib + ET: 253 en ET: 264</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vroege borstkanker</li> <li>• Patiënten ≥ 18 jaar</li> <li>• HR+, HER2-</li> <li>• Klierpositief</li> <li>• Hoog risico op recidief:</li> </ul> <p>Cohort 1 gedefinieerd als: ≥ 4 positieve okselklieren, OF 1 - 3 positieve okselklieren EN één van de volgende kenmerken: een tumorgraad drie op histopathologie, of een tumor van ≥ 5 cm.</p> <p>Cohort 2 gedefinieerd als: 1 – 3 positieve okselklieren EN centraal vastgestelde Ki-67 ≥ 20% (geen tumorgraad drie op histopathologie en geen tumor van ≥ 5 cm).</p>	<p>Interventie: 150 mg abemaciclib tweemaal daags plus endocriene therapie</p> <p>Controle: endocriene therapie</p>	<p>Primaire uitkomststaat: Invasieve ziektevrije overleving (invasive disease-free survival - IDFS).</p> <p>Secundaire uitkomstmaten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluatie van de IDFS, voor patiënten met HR+, HER2- vroege borstkanker met een Ki-67-index ≥ 20%voorafgaand aan de behandeling bepaald door centraal laboratorium (Cohort 1 en 2);</li> <li>• Ziektevrije overleving op afstand (distant relapse-free survival - DRFS);</li> <li>• Algehele overleving (OS);</li> <li>• Veiligheid</li> </ul>	
<p>Rugo et al. 2022</p>	<p>Idem</p>	<p>Idem</p>	<p>Idem</p>	<p>Idem</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patiëntgerapporteerde uitkomsten (PROs);</li> <li>• Veiligheid</li> </ul>	

### Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

<b>Eerste auteur, jaar van publicatie</b>	<b>Reden van exclusie</b>
N.v.t.	

## Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

<b>Organisatie, ref</b>	<b>Datum</b>	<b>Titel</b>
EMA / CBG	2023	Samenvatting van de productkenmerken abemaciclib
EMA / CBG	2022	European Public Assessment Report (EPAR) abemaciclib
NABON	2021	Nationaal borstkanker overleg Nederland, richtlijn Borstkanker

## Bijlage 5: Baseline tabel

Variabele	Abemaciclib + endocriene therapie (n = 2.808)	Endocriene therapie alleen (n = 2829)
<b>Leeftijd mediaan jaren (bereik)</b>	51 (23 – 89)	51 (22 – 86)
< 65	2.371 (84,4%)	2.416 (85,4%)
≥ 65	437 (15,6%)	413 (14,6%)
<b>Geslacht – n (%)</b>		
Vrouw	2.787 (99,3%)	2.814 (99,5%)
Man	21 (0,7%)	15 (0,5%)
<b>Hormoonreceptor status</b>		
Estrogeenreceptor positief	2.782 (99,1%)	2.807 (99,2%)
Estrogeenreceptor negatief	16 (0,6%)	17 (0,6%)
Progesteronreceptor positief	2.421 (86,2%)	2.453 (86,7%)
Progesteronreceptor negatief	298 (10,6%)	294 (10,4%)
<b>Menopauze status</b>		
Premenopauzaal	1.221 (43,5%)	1.232 (43,5%)
Postmenopauzaal	1.587 (56,5%)	1.597 (56,5%)
<b>Voorafgaande chemotherapie</b>		
Neoadjuvante chemotherapie	1.039 (37,0%)	1.048 (37,0%)
Adjuvante chemotherapie	1.642 (58,5%)	1.647 (58,2%)
Geen chemotherapie	127 (4,5%)	134 (4,7%)
<b>Regio</b>		
Noord-America/Europa	1.470 (52,4%)	1.479 (52,3%)
Azië	574 (20,4%)	582 (20,6%)
Anders	764 (27,2%)	768 (27,1%)
<b>Positieve axillaire lymfeklieren</b>		
0	7 (0,2%)	7 (0,2%)
1-3	1.119 (39,9%)	1.143 (40,4%)
≥4	1.680 (59,8%)	1.679 (59,3%)

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport abemaciclib (Verzenio®) bij de behandeling van hormoonreceptor (HR)-positieve, humane epidermale groeifactorreceptor 2 (HER2)-negatieve, klierpositieve vroege borstkanker met een hoog risico op recidief | 4 december 2023

<b>Histopathologische graad bij diagnose</b>		
Grade 1	209 (7,4%)	215 (7,6%)
Grade 2	1.373 (48,9%)	1.395 (49,3%)
Grade 3	1.090 (38,8%)	1.066 (37,7%)
Grade kan niet worden beoordeeld	126 (4,5%)	140 (4,9%)
<b>Pathologische tumorgrootte, cm</b>		
<2	780 (27,8%)	765 (27,0%)
2-5	1.369 (48,8%)	1.419 (50,2%)
≥5	610 (21,7%)	612 (21,6%)
<b>Ki-67 index, %</b>		
<20	953 (33,9%)	973 (34,4%)
≥20	1.262 (44,9%)	1.233 (43,6%)
<b>TNM-fase</b>		
IA	2 (0,1%)	1 (0,0%)
IIA	323 (11,5%)	353 (12,5%)
IIB	389 (13,9%)	387 (13,7%)
IIIA	1.027 (36,6%)	1.024 (36,2%)
IIIB	104 (3,7%)	91 (3,2%)
IIIC	950 (33,8%)	962 (34,0%)
<b>Eerdere radiotherapie</b>	2.680 (95,4%)	2.700 (95,4%)
Neoadjuvant	71 (2,5%)	82 (2,9%)
Adjuvant	2.620 (93,3%)	2.628 (92,9%)
<b>Eerdere chemotherapie</b>		
<b>Neoadjuvant</b>		
Taxaan (alleen)	49 (1,7%)	38 (1,3%)
Anthracycline (alleen)	71 (2,5%)	58 (2,1%)
Taxaan en anthracycline	904 (32,2%)	931 (32,9%)
<b>Adjuvant</b>		
Taxaan (alleen)	168 (6,0%)	152 (5,4%)
Anthracycline (alleen)	80 (2,8%)	85 (3,0%)
Taxaan en anthracycline	1.445 (51,5%)	1.451 (51,3%)
<b>Eerste on-study endocriene therapie</b>		
Tamoxifen	857 (30,7%)	898 (32,1%)

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport abemaciclib (Verzenios®) bij de behandeling van hormoonreceptor (HR)-positieve, humane epidermale groeifactorreceptor 2 (HER2)-negatieve, klierpositieve vroege borstkanker met een hoog risico op recidief | 4 december 2023

-plus onderdrukken van de eierstokken (op elk moment)	192 (6,9%)	232 (8,3%)
Toremifene	6 (0,2%)	11 (0,4%)
Aromataseremmer - plus onderdrukken van de eierstokken (op elk moment)	1.928 (69,1%) 410 (14,7%)	1.891 (67,5%) 386 (13,8%)
Letrozol	1.092 (39,1%)	1.046 (37,4%)
Anastrozol	611 (21,9%)	617 (22,0%)
Exemestaan	225 (8,1%)	228 (8,1%)
<b>Onderdrukking van de eierstokken (elk moment)</b>	606 (21,7%)	627 (22,4%)
<b>Bot modificerende middelen (elk moment)</b>	387 (13,9%)	443 (15,8%)

## Bijlage 6: Beoordeling risico op bias

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Johnston et al 2023	+	+	?	+	-	+	+
Rugo 2022	+	+	-	+	-	+	+

Incomplete outcome data: 172 patiënten in de abemaciclib + endocriene therapie groep en 145 patiënten in de endocriene therapie alleen groep zijn gecensureerd (*informative censoring*) bij 1-jaar follow-up en 228 versus 215 bij 2-jaar follow-up. Het censureren van de populatie impliceert dat onderzoekers niet in staat waren om aan te geven of deelnemers in leven waren of niet, en wanneer ze zijn overleden. *Informative censoring* werd niet beschreven in de MonarchE study report. Uit de sensitiviteitsanalyse van Meirson et al. waar uit werd gegaan van een *worst case scenario*, wat in houdt dat elk geval van censureren in overmaat in de abemaciclib groep werd beschouwd als een event (in dit geval dood), kwam naar voren dat het effect op overall survival zelfs slechter werd in de abemaciclib + endocriene therapie groep t.o.v. de endocriene therapie groep (HR 1,23 (95%-BI: 1,00 - 1,50)).<sup>[14]</sup> Rekening houdend met de richting van dit effect uit de sensitiviteitsanalyse (geen overlevingsvoordeel door toevoeging van abemaciclib aan de standaardbehandeling) en het gevonden effect van de MonarchE studie, zal niet worden afgewaardeerd voor RoB omdat beide effecten richting geen overlevingsvoordeel wijzen.



## Bijlage 7: GRADE evidence profiel

Directe vergelijking abemaciclib versus endocriene therapie bij hormoonreceptor (HR)-positieve, humane epidermale groeifactorreceptor 2 (HER2)-negatieve, klierpositieve vroege borstkanker met een hoog risico op recidief: GRADE evidence profile.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Abemaciclib + endocriene therapie	Endocriene therapie	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		

**Algehele overleving: gemeten door overall survival; (follow up: mediaan 42 maanden); klinische relevantiegrens HR 0,70**

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	157/2808 (5.6%)	173/2829 (6.1%)	<b>HR 0.93</b> (0.75 tot 1.15)	<b>4 minder per 1.000</b> (van 15 minder tot 9 meer)	⊕⊕⊕⊕ Hoog	cruciaal
---	------------------------	---------------------------	--------------	--------------	--------------	---------------	-----------------	-----------------	-----------------------------------	---	--------------	----------

**Kwaliteit van leven (follow-up duur: mediaan 27 maanden)**

1	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>b</sup>	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	Baseline: 2713 FU 27 maanden: 702	Baseline: 2701 FU 27 maanden: 665	De resultaten zijn descriptief weergegeven in de tekst, omdat er geen sprake is van één geaggregeerd oordeel over verschillen in kwaliteit van leven.	-	Cruciaal
---	------------------------	----------------------	--------------	--------------	--------------	---------------	--------------------------------------	--------------------------------------	---	---	----------


**Incidentie ernstige ongunstige effecten; klinische relevantiegrens RR 1,25**

1	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>b</sup>	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	433/2791 (15.5%)	256/2800 (9.1%)	<b>RR 1.70</b> (1.47 tot 1.96)	<b>64 meer per 1.000</b> (van 43 meer tot 88 meer)	⊕⊕⊕○ Redelijk	cruciaal
---	------------------------	----------------------	--------------	--------------	--------------	---------------	------------------	-----------------	-----------------------------------	---	------------------	----------

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport abemaciclib (Verzenios®) bij de behandeling van hormoonreceptor (HR)-positieve, humane epidermale groeifactorreceptor 2 (HER2)-negatieve, klierpositieve vroege borstkanker met een hoog risico op recidief | 4 december 2023

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Abemaciclib + endocriene therapie	Endocriene therapie	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten; klinische relevantiegrens RR 1,25

1	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>b</sup>	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	180/2791 (6.4%)	30/2800 (1.1%)	<b>RR 6.02</b> (4.10 tot 8.83)	<b>54 meer per 1.000</b> (van 33 meer tot 84 meer)	 Redelijk	cruciaal
---	------------------------	----------------------	--------------	--------------	--------------	---------------	-----------------	----------------	-----------------------------------	---	---	----------

a. Er is sprake van een interim analyse met voldoende gegevens (51%) ten opzichte van de geplande finale analyse. Het Zorginstituut schat het risico op bias in op laag<sup>23, 24)</sup>

b. De MonarchE studie was ongeblindeerd. De EMA heeft dit goedgekeurd vanwege verschillende toxiciteitsprofielen tussen abemaciclib en endocriene therapie. Desondanks kan het gebrek aan blinding van de patiënt en de zorgverlener de resultaten van de kwaliteit van leven en ongunstige effecten/bijwerkingen beïnvloeden. Het feit dat er slechts 1 studie beschikbaar is, is volgens de GRADE methodiek reden om extra streng te zijn op het risico op bias criterium. Om deze reden waarden wij dan ook met 1 niveau af.

## Bijlage 8: statistische analyse overall survival in de MonarchE studie

### Overall survival in the monarchE trial

Erik van Zwet

20 november, 2023

#### Content

##### 1. Estimating the hazards

##### 2. Probabilities of overall survival at 3 and 5 years

2.1 Control group

2.1.1. At 3 years

2.1.2 At 5 years

2.2 Treatment group

2.2.1 At 3 years

2.2.2. At 5 years

##### 3. Risk difference at 3 and 5 years

3.1 At 3 years

3.2 At 5 years

#### 1. Estimating the hazards

On p.5 of "Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptorpositive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open- label, phase 3 trial" by Johnston et al. (2022) it is reported that the hazard ratio for overall survival is estimated at 0.929 with 95% confidence interval from 0.748 to 1.153. The p-value of the log-rank test is  $p = 0.50$ . We see that hazard ratios of 0.7 or less are excluded from the confidence interval. Thus, we can reject the null-hypothesis that the hazard ratio is 0.7 or less at significance level 0.025 (one-sided).

Also on p.5 it is stated that number of deaths in the Abemaciclib group is 157 out of 2808 (5.6%), and the number of deaths in the control group is 173 out of 2829 (6.1%). We see from Figure 2C that the censoring rate in the two groups is quite similar during the trial, so we can approximate the hazard ratio by  $\frac{157/2808}{173/2829} = 0.914$ . To estimate the "risk difference during the trial", we can do a simple proportions test

```
prop.test(x=c(157,173),n=c(2808,2829))
```

```
##  
## 2-sample test for equality of proportions with continuity correction  
##  
## data: c(157, 173) out of c(2808, 2829)  
## X-squared = 0.61038, df = 1, p-value = 0.4346  
## alternative hypothesis: two.sided  
## 95 percent confidence interval:  
## -0.017849973 0.007368633
```

```
## sample estimates:  
##   prop 1   prop 2  
## 0.05591168 0.06115235
```

We conclude at 2.5% level of significance (one-sided) that the risk difference for overall survival during the trial is not larger than 1.8 percent points in favor of Abemaciclib.

We want to compare the overall survival probabilities in the two groups at 3 and 5 years. To do that, we will need to estimate the hazards in both groups. Since we have very limited data, this will be an informal analysis.

We start by collecting the numbers at risk from Figure 2C and converting these to the number of person-months in both groups.

```
at_risk1=c(2808, 2665, 2613, 2564, 2516, 2453, 2343, 1330, 573, 87, 0) # Abemaciclib group  
at_risk2=c(2829, 2704, 2663, 2598, 2544, 2494, 2357, 1361, 578, 93, 0) # control group
```

```
person_months1=6*(at_risk1[-1]+at_risk1[-11])/2  
person_months1=sum(person_months1)  
person_months2=6*(at_risk2[-1]+at_risk2[-11])/2  
person_months2=sum(person_months2)
```

```
# from p.5  
events1=157  
events2=173
```

We do Poisson regression to estimate the rate ratio between the two groups. Under the assumption that lifetimes follow exponential distributions in both groups, the rate ratio provides an approximation to the hazard ratio.

```
events=c(events1, events2)  
group=c("abemaciclib", "control")  
group=relevel(factor(group), "control")  
person_months=c(person_months1, person_months2)  
fit=glm(events ~ group + offset(log(person_months)), family="poisson")
```

**summary(fit)**

```
##  
## Call:  
## glm(formula = events ~ group + offset(log(person_months)), family =  
"poisson")##  
## Coefficients:  
##              Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)  
## (Intercept)   -6.48043   0.07603 -85.237 <2e-16 ***  
## groupabemaciclib -0.08321 0.11023  -0.755   0.45  
## ---  
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.'  
0.1 ' ' 1 ##  
## (Dispersion parameter for poisson family taken to be  
1)##  
## Null deviance: 5.7042e-01 on 1 degrees of freedom  
## Residual deviance: -1.7764e-14 on 0 degrees of  
freedom ## AIC: 17.887  
##  
## Number of Fisher Scoring iterations: 2
```

We exponentiate the log rate ratio to obtain the rate ratio together with the 95% confidence

```
rr=exp(fit$coefficients[2])           # rate
ci=exp(confint(profile(fit), "groupabemaciclib")) # 95%
interval.
```

The estimated rate ratio is 0.92 with confidence interval from 0.741 to 1.142, These results agree quite closely with those on p.5 of the original paper. Note that this model also provides us with the rates in each group separately.

## 2 Probabilities of overall survival at 3 and 5 years

If the survival time  $T$  has an exponential distribution with rate  $\lambda$ , then the probability to survive longer than  $t$  time-units is

$$P(T \geq t) = e^{-\lambda t}$$

So, we can easily convert the estimated survival rates in both groups to 3 and 5-year survival probabilities.

### 2.1 Control group

#### 2.1.1. At 3 years

```
rate_control=exp(fit$coefficients[1])
ci_control=exp(confint(profile(fit), "(Intercept)"))
p_control_36=exp(-36*rate_control)
ci=exp(-36*ci_control)
# the standard error is
se_control_36=(ci[1]-ci[2])/(2*1.96)
```

The estimated survival probability at 3 years = 36 months is 0.946 with confidence interval from 0.938 to 0.954.

#### 2.1.2. At 5 years

```
p_control_60=exp(-60*rate_control)
ci=exp(-60*ci_control)
# the standard error is
se_control_60=(ci[1]-ci[2])/(2*1.96)
```

The estimated survival probability at 5 years = 60 months is 0.912 with confidence interval from 0.899 to 0.924.

## 2.2 Treatment group

### 2.2.1 At 3 years

```
# first releval, then repeat the analysis
group=relevel(factor(group), "abemaciclib")
fit=glm(events ~ group + offset(log(person_months)), family="poisson")
rate_treated=exp(fit$coefficients[1])

ci_treated=exp(confint(profile(fit), "(Intercept)"))
p_treated_36=exp(-36*rate_treated)
ci=exp(-36*ci_treated)
# the standard error is
se_treated_36=(ci[1]-ci[2])/(2*1.96)
```

The estimated survival probability at 3 years = 36 months is 0.95 with confidence interval from 0.943 to 0.958.

### 2.2.2. At 5 years

The survival probability at 5 years = 60 months is

```
p_treated_60=exp(-60*rate_treated); p_treated_60
```

```
##(Intercept)
##0.9188382
```

```
ci=exp(-60*ci_treated); ci
```

```
## 2.5 % 97.5 %
## 0.9304513 0.9061191
```

```
# the standard error is
```

```
se_treated_60=(ci[1]-ci[2])/(2*1.96)
```

The estimated survival probability at 5 years = 60 months is 0.919 with confidence interval from 0.906 to 0.93.

### 3 Risk difference at 3 and 5 years

#### 3.1 At 3 years

```
rd=p_treated_36 - p_control_36          # risk
se=sqrt(se_control_36^2 + se_treated_36^2) # standard
error
```

The estimated risk difference at 3 years = 36 months is 0.004 with confidence interval from 0.015 to -0.007.

Based on this (informal) calculation, we would reject that the risk difference at 3 years is larger than 1.5 percent points in favor of Abemaciclib.

#### 3.2 At 5 years

```
rd=p_treated_60 - p_control_60          # risk
se=sqrt(se_control_60^2 + se_treated_60^2) # standard
error
```

The estimated risk difference at 5 years = 60 months is 0.007 with confidence interval from 0.024 to -0.011.

Note that the confidence interval at 5 years is wider than at 3 years because there are fewer persons at risk. Based on this (informal) calculation, we would reject that the risk difference at 5 years is larger than 2.4 percent points in favor of Abemaciclib.

## Literatuur

1. Integraal kankercentrum nederland (iKNL). NKR Cijfers. 2022 [Available from: <https://iknl.nl/nkr-cijfers>].
2. KWF. Borstkanker in cijfers in Nederland 2021 [cited 2023 juli]. Available from: <https://www.kwf.nl/kanker/borstkanke>.
3. EMA. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC): abemaciclib (Verzenios®) 2023 [cited 2023 june]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verzenios-epar-product-information\\_nl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verzenios-epar-product-information_nl.pdf).
4. EMA. European Public Assessment Report (EPAR): abemaciclib (Verzenios®) 2022 [cited 2023 june]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/verzenios-h-c-004302-ii-0013-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/verzenios-h-c-004302-ii-0013-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
5. De Bock GH BM, Corsten MC, Hinloopen RJ, Korver JC, De Meij MA,, Verstappen V vdWG, Wittenberg J. NHG-standaard: borstkanker (M07) dec 2021 [cited 2023 june]. Available from: <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/borstkanker>.
6. Richtlijndatabase. Federatie Medisch Specialisten : Nationaal Borstkanker Overleg Nederland (NABON) richtlijn borstkanker herzien 2021 [cited 2023 june]. Available from: <https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/borstkanker/algemeen.html>.
7. CieBOM. PASKWIL-criteria 2016 [Available from: <https://www.nvmo.org/over-de-adviezen/>].
8. Commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (CieBOM). PASKWIL-criteria 2023: adjuvante behandeling 2023 [cited 2023 juli]. Available from: <https://www.nvmo.org/over-de-adviezen/>.
9. Yellen SB, Cella DF, Webster K, Blendowski C, Kaplan E. Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system. *J Pain Symptom Manage*. 1997;13(2):63-74.
10. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2007;5:70.
11. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*. 1998;16(1):139-44.
12. Jayadevappa R, Cook R, Chhatre S. Minimal important difference to infer changes in health-related quality of life-a systematic review. *J Clin Epidemiol*. 2017;89:188-98.
13. Johnston SRD, Toi M, O'Shaughnessy J, Rastogi P, Campone M, Neven P, et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2023;24(1):77-90.
14. Meirson T, Goldstein DA, Gyawali B, Tannock IF. Review of the monarchE trial suggests no evidence to support use of adjuvant abemaciclib in women with breast cancer. *Lancet Oncol*. 2023;24(6):589-93.
15. Rugo HS, O'Shaughnessy J, Boyle F, Toi M, Broom R, Blancas I, et al. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: safety and patient-reported outcomes from the monarchE study. *Ann Oncol*. 2022;33(6):616-27.
16. Ng R, Pond GR, Tang PA, MacIntosh PW, Siu LL, Chen EX. Correlation of



- changes between 2-year disease-free survival and 5-year overall survival in adjuvant breast cancer trials from 1966 to 2006. *Ann Oncol.* 2008;19(3):481-6.
17. Gyawali B, Hey SP, Kesselheim AS. Evaluating the evidence behind the surrogate measures included in the FDA's table of surrogate endpoints as supporting approval of cancer drugs. *EClinicalMedicine.* 2020;21:100332.
  18. Gogate A, Ranjan S, Kumar A, Bhandari H, Papademetriou E, Kim I, et al. Correlation between pathologic complete response, event-free survival/disease-free survival and overall survival in neoadjuvant and/or adjuvant HR+/HER2-breast cancer. *Front Oncol.* 13. Switzerland: Copyright © 2023 Gogate, Ranjan, Kumar, Bhandari, Papademetriou, Kim and Potluri.; 2023. p. 1119102.
  19. EMA. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC): letrozol (Etruzil®) 2021 [cited 2023 july]. Available from: [https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h100805\\_smpc.pdf](https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h100805_smpc.pdf).
  20. EMA. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC): anastrozol (Arimidex®) 2021 [cited 2023 juli]. Available from: [https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h19123\\_smpc.pdf](https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h19123_smpc.pdf)
  21. EMA. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC): tamoxifen 2022 [cited 2023 juli]. Available from: [https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h10635\\_smpc.pdf](https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h10635_smpc.pdf).
  22. EMA. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC): exemestaan 2023 [cited 2023 juli]. Available from: [https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h104320\\_smpc.pdf](https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h104320_smpc.pdf).
  23. Freidlin B, Korn EL. Stopping clinical trials early for benefit: impact on estimation. *Clin Trials.* 2009;6(2):119-25.
  24. Korn EL, Freidlin B, Mooney M. Stopping or reporting early for positive results in randomized clinical trials: the National Cancer Institute Cooperative Group experience from 1990 to 2005. *J Clin Oncol.* 2009;27(10):1712-21.