

## Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ DEN HAAG

**Zorginstituut Nederland**  
Pakket

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

T +31 (0)20 797 89 59

**Contactpersoon**

dr. M. van der Graaff  
T +31 (0)20 797 88 92

0530.2014110952

Datum 19 december 2014  
Betreft Everolimus (Afinitor®) bij gevorderde borstkanker

**Onze referentie**  
2014110952

Geachte mevrouw Schippers,

Zorginstituut Nederland heeft de beoordeling van everolimus (Afinitor®) bij de behandeling van borstkanker afgerond. Met deze brief informeer ik u over het resultaat van de duiding.

Everolimus is een specialistisch geneesmiddel dat is geregistreerd voor meerdere indicaties. Deze beoordeling gaat over de volgende indicatie: "Behandeling van hormoonreceptor-positieve, HER2/neu-negatieve gevorderde borstkanker, in combinatie met exemestaan, bij postmenopauzale vrouwen zonder symptomatische viscerale ziekte na recidief of progressie volgend op een niet-steroïde aromatase-remmer".

### Korte beschrijving van het beoordelingsproces

Bij een beoordeling wordt eerst gekeken of het geneesmiddel voldoet aan het wettelijke criterium "de stand van de wetenschap en praktijk" (ofwel de effectiviteit). Als een interventie voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk toetst het Zorginstituut vervolgens of het geneesmiddel voldoet aan de overige pakketcriteria. Bij de beoordeling wordt het Zorginstituut geadviseerd door twee onafhankelijke commissies: de Wetenschappelijke Adviesraad (voor de toetsing van de gegevens over de stand van de wetenschap en praktijk en de kosteneffectiviteit) en de Adviescommissie Pakket (voor de toetsing van de maatschappelijke afwegingen).

### Bevindingen (zie voor een uitgebreide weergave de bijlage)

Uit toetsing aan de pakketcriteria komt het dilemma naar voren dat de kosteneffectiviteit een punt van zorg is. De schatting van de IKER is met ruime onzekerheid omgeven. De IKER is gevoelig voor de schatting van de algehele overleving en de prijs van het geneesmiddel. Het Zorginstituut komt tot een inschatting van de incrementele kosteneffectiviteitsratio (IKER) van €61.079/QALY. Dit kan echter oplopen tot ver boven de €100.000/QALY. Ook de kosten van de behandeling is een punt van zorg. Het Zorginstituut schat dat in 2017 tussen de €15 en €37 miljoen zal worden uitgegeven aan everolimus bij de behandeling van borstkanker. Deze kosten zijn hoog doordat everolimus wordt toegevoegd aan de bestaande behandeling en er geen substitutie plaatsvindt.

Everolimus voldoet aan de overige pakketcriteria: stand van de wetenschap en praktijk/effectiviteit, noodzakelijkheid en uitvoerbaarheid.

Het Zorginstituut is gezien de afwegingen rondom de pakketcriteria van mening dat er voldoende redenen zijn om everolimus bij de hier beoordeelde indicatie vooralsnog als onderdeel van het verzekerde pakket te beschouwen.

**Zorginstituut Nederland**  
Pakket

**Datum**  
19 december 2014

**Onze referentie**  
2014110952

#### Advies van de ACP

De ACP heeft in haar vergadering van 17 oktober gesproken over de vraag of zij voldoende waarborgen ziet voor gepast gebruik van everolimus in de praktijk zodat op dit moment geen beperkende pakketmaatregelen nodig zijn.

De ACP deelt de zorg over de kosteneffectiviteit, vooral omdat de prijsstelling niet transparant is. Toch vindt zij de toename van ziektevrije overleving de moeite waard om het middel te vergoeden. Wel vindt zij het frequent optreden van ernstige bijwerkingen een punt van zorg.

Om deze reden vindt de ACP dat er strikte condities moeten worden verbonden aan de vergoeding op het punt van indicatiestelling (alleen aanbieden aan patiënten die in aanmerking komen) en behandelduur (duidelijke stopcriteria). Tot slot vindt de commissie dat een evaluatie eerder moet plaatsvinden dan in 2018, zoals nu wordt voorgesteld.

#### Afwegingen Zorginstituut

Van de vier pakketcriteria is alleen onzekerheid bij het pakketcriterium kosteneffectiviteit. De kosten en de onzekere kosteneffectiviteitsratio vindt het Zorginstituut een punt van zorg. Het Zorginstituut neemt het advies van de WAR over dat op basis van de effectiviteit in verhouding tot de bijwerkingen een meerwaarde geconcludeerd is voor everolimus bij de behandeling van deze borstkankerpatiënten. Behandeling met everolimus voldoet daarmee aan de stand van de wetenschap en praktijk. Mede gezien de argumenten dat de behandeling met everolimus resulteerde in een verlenging van de ziektevrije overlevingsduur en dat het duurde langer totdat een afname in kwaliteit van leven werd waargenomen is het Zorginstituut van mening dat er voldoende redenen zijn om everolimus als onderdeel van het pakket te beschouwen.

Het Zorginstituut wil om deze redenen de patiënten deze zorg vooralsnog niet onthouden en vindt dat deze zorg voorwaardelijk in het pakket zit, met als opdracht aan partijen, dat de volgende aanvullende maatregelen succesvol geïmplementeerd moeten worden.

- Partijen dienen gepast gebruik van zorg in de praktijk in voldoende mate te borgen. Dit kan door niet langer te behandelen dan in de handelsvergunning staat, de behandeling te stoppen bij progressie van de ziekte, dit in de betreffende richtlijnen te verankeren en deze richtlijn vervolgens op te nemen in het openbare register voor zorgstandaarden van Zorginstituut Nederland.
- Daarnaast moeten op regionaal niveau gegevens over het gebruik van bepaalde interventies bij borstkanker worden verzameld door aansluiting te zoeken bij het nationale register waarbij alle borstkankerpatiënten met metastasen geïnccludeerd worden.
- Ook adviseert Zorginstituut Nederland de minister om de prijs van everolimus te onderhandelen.

### De ontwikkelingen volgen

Het Zorginstituut zal het gebruik van everolimus bij gevorderde borstkanker actief gaan volgen. Indien uit deze monitoring signalen naar voren komen, die aanleiding geven voor beperkende pakketmaatregelen, zal het Zorginstituut, in 2018, opnieuw de positie van everolimus binnen het indicatiegebied borstkanker evalueren. Een tussentijdse evaluatie zal in 2016 plaatsvinden. Zorginstituut Nederland kijkt hierbij naar de volgende punten:

- Overleving van patiënten behandeld met everolimus
- De overeenkomst van de oorspronkelijke schatting van het aantal patiënten met het feitelijk behandelde aantal
- De kostenontwikkeling ten opzichte van de oorspronkelijke raming
- De wijze van toepassen van start/stop criteria
- Duur van de behandeling, zorggebruik en kosten van bijwerkingen

### Conclusie

Het Zorginstituut is, gehoord de adviezen van de WAR en de ACP en de afwegingen rondom de pakketcriteria van mening dat er voldoende redenen zijn om everolimus bij de hier beoordeelde indicatie vooralsnog als onderdeel van het verzekerde pakket te beschouwen. Mochten in de komende jaren andere signalen naar voren komen, dan zal het Zorginstituut een herbeoordeling doen.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp  
*Voorzitter Raad van Bestuur*

cc.

Nefarma (t.a.v. dr J. Oltvoort)  
NVZ (t.a.v. drs. H. Kemna)  
NFU (t.a.v. mevr. drs. R. Noest-Poll)  
NZa (t.a.v. mevr. drs. M. A.Overgaag-van Hemert)  
NVZA (t.a.v. drs. G.B. Drese)  
NPCF (t.a.v. mevr. drs. W. Wind)  
VWS (t.a.v. dr. YYYY)  
ZN (t.a.v. mevr. drs. A. Prenger)

**Zorginstituut Nederland**  
Pakket

**Datum**  
19 december 2014

**Onze referentie**  
2014110952

## Bijlage

Zorginstituut Nederland  
Pakket

### **Toelichting beoordeling pakketcriteria**

Voor een uitleg van de pakketcriteria en het beoordelingsproces verwijzen wij naar "pakketbeheer in de praktijk 3".

**Datum**  
19 december 2014

**Onze referentie**  
2014110952

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

De beoordeling van de farmacotherapeutische waarde van everolimus heeft geleid tot de volgende conclusie: Bij de behandeling van hormoonreceptor-positieve, HER2/neu-negatieve gevorderde borstkanker, in combinatie met exemestaan, bij postmenopauzale vrouwen zonder symptomatische viscerale ziekte na recidief of progressie volgend op een niet-steroïde aromatase-remmer, heeft everolimus een therapeutische meerwaarde ten opzichte van (alleen) exemestaan.

De belangrijkste argumenten daarbij zijn: De behandeling met everolimus resulteerde in een verlenging van de ziektevrije overlevingsduur en het duurde langer totdat een afname in kwaliteit van leven werd waargenomen. Verder werd in een interim-analyse een trend naar een langere overlevingsduur gevonden. Deze was echter niet statistisch significant. De toevoeging van everolimus gaat wel gepaard met een hogere frequentie van (ernstige) bijwerkingen. In het bijgevoegde farmacotherapeutisch (FT) rapport zijn alle overwegingen opgenomen die tot deze conclusie leiden. Dit rapport is met advies van de WAR tot stand gekomen.

Het Zorginstituut komt op basis van bovenstaande argumenten tot de conclusie dat everolimus, toegepast bij de genoemde indicatie voldoet aan "de stand van de wetenschap en praktijk".

### **Kosteneffectiviteit**

Het Zorginstituut concludeert dat de door de fabrikant aangeleverde kosteneffectiviteitsbepaling van everolimus bij de behandeling van hormoonreceptor-positieve, HER2/neu-negatieve gevorderde borstkanker van voldoende methodologische kwaliteit is. Het Zorginstituut komt op basis van de beschikbare informatie tot een inschatting van de incrementele kosteneffectiviteitsratio (IKER) van € 61.079/QALY. Rond de schatting van de IKER zit echter een aanzienlijke spreiding. De registratiehouder presenteert daarnaast een bepaalde winst in algehele overleving. Het zorginstituut meent echter dat die winst, aangenomen dat die ooit nog betrouwbaar te meten zou zijn, zeer wel lager kan uitvallen. In dat geval loopt de IKER op tot ver boven de € 100.000/QALY.

In het bijgevoegde farmaco-economisch (FE) rapport zijn de overwegingen opgenomen die tot deze conclusie leiden. Dit rapport is met advies van de WAR tot stand gekomen.

Uit de farmaco-economische analyse komt naar voren dat de uitkomst van de IKER met name zeer gevoelig gebleken is voor de schatting van de algehele overleving en de prijs van het geneesmiddel. Met behulp van een uitkomstenonderzoek kunnen in principe meer gegevens worden verzameld over onder andere utiliteiten en zorggebruik en dit kan de onzekerheid rond de IKER iets verminderen. Het Zorginstituut vindt het echter niet haalbaar om in de Nederlandse praktijk voldoende gegevens te verzamelen om de onzekerheden rondom de algehele overleving te reduceren. Een van de redenen is dat in de oncologie vaak achtereenvolgens verschillende behandelingen worden gegeven. Daardoor is het effect op de algehele overleving van één van de behandelingen

vrijwel niet te meten. Hierdoor blijft de drijvende factor, die zorgt voor de onzekerheid rond de IKER, ook na 4 jaar extra onderzoek bestaan. Om deze redenen heeft het Zorginstituut besloten dat het niet zinvol is om voor everolimus in deze indicatie een uitkomstenonderzoek te verlangen. De WAR deelt deze mening.

Wat betreft de kosteneffectiviteit kan geconcludeerd worden dat de door de fabrikant aangeleverde kosteneffectiviteitsbepaling van everolimus bij de behandeling van borstkanker van voldoende methodologische kwaliteit is. De schatting van de kosteneffectiviteitsratio is echter met ruime onzekerheid omgeven waardoor het niet zinvol is om deze schatting een grote rol te laten spelen bij de afweging. Daarnaast zal een uitkomstenonderzoek deze onzekerheid niet reduceren.

### **Noodzakelijkheid**

De ziektelast van lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker is hoog (de ziektelast van borstkanker bedraagt volgens de WHO 0,484) en het is dan ook medisch noodzakelijk om deze aandoening te behandelen. Het betreft geen algemeen gebruikelijke zorg en/of zorg die voorzienbaar is. Ook is er geen reden te veronderstellen dat het verzekerd zijn zal leiden tot overconsumptie van noodzakelijke zorg. Everolimus wordt toegevoegd aan de bestaande behandeling (exemestaan) en dit kost ongeveer € 20.000 per behandeling extra in vergelijking met exemestaan alleen. De behandelkosten kunnen daardoor niet door de individuele patiënt gedragen worden. Er is bovendien geen sprake van substitutie. Bijvoorbeeld in die zin dat de behandeling in de plaats komt van een interventie waarvan de patiënt de kosten wel zelf kan dragen.

Het Zorginstituut meent dat, gezien de ernst van de aandoening, de hoogte van de kosten van de behandeling en de verwachting dat het verzekeren geen onbedoelde negatieve effecten zal hebben, everolimus aan het criterium noodzakelijkheid voldoet.

### **Uitvoerbaarheid**

Het Zorginstituut concludeert dat opname van everolimus in het pakket haalbaar en houdbaar is. Zij baseert dat op de volgende argumenten. Geschat wordt dat in 2017 tussen de €15 en €37 miljoen aan everolimus zal worden uitgegeven bij de behandeling van borstkanker. In de bijgevoegde kostenprognose is de onderbouwing van dit bedrag gegeven. Deze kostenprognose is in de WAR besproken. Everolimus wordt toegevoegd aan exemestaan. Exemestaan behoort tot de standaardbehandeling van deze vorm van borstkanker. Uit de consultatie kwam naar voren dat onder de beroepsgroep en patiënten draagvlak is voor de behandeling met everolimus. Everolimus is al ruim een jaar op de markt en zal als onderdeel van het verzekerde pakket niet tot organisatorische aanpassingen bij zorgaanbieders hoeven te leiden.

De NZa stelt de prestatiebeschrijvingen voor medisch-specialistische zorg en dure geneesmiddelen vast en heeft everolimus geplaatst op de 'stofnamen en indicatielijst add-on geneesmiddelen' (add-on lijst) van de beleidsregel 'Prestaties en tarieven medisch-specialistische zorg'. Op deze wijze is de declareerbaarheid van het product gewaarborgd.

Het Zorginstituut meent dat de behandelkosten niet leiden tot uitvoeringsproblemen.

**Zorginstituut Nederland**  
Pakket

**Datum**  
19 december 2014

**Onze referentie**  
2014110952

## Farmacotherapeutisch rapport everolimus (Afinitor®) bij de indicatie 'hormoonreceptor-positieve, HER2/neu-negatieve gevorderde borstkanker'

De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel everolimus (Afinitor®). Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met exemestaan (monotherapie). Hierbij is de WAR tot onderstaande conclusie gekomen:

- Bij de behandeling van hormoonreceptor-positieve, HER2/neu-negatieve gevorderde borstkanker, in combinatie met exemestaan, bij postmenopauzale vrouwen zonder symptomatische viscerale ziekte na recidief of progressie volgend op een niet-steroïde aromatase-remmer, heeft everolimus een therapeutische meerwaarde ten opzichte van exemestaan (monotherapie).

**Geneesmiddel.** Everolimus 2,5, 5 en 10 mg tablet.

**Geregistreerde indicatie.** "Behandeling van hormoonreceptor-positieve, HER2/neu-negatieve gevorderde borstkanker, in combinatie met exemestaan, bij postmenopauzale vrouwen zonder symptomatische viscerale ziekte na recidief of progressie volgend op een niet-steroïde aromatase-remmer".

**Dosering.** 10 mg 1 dd is de aanbevolen dosering. Behandeling van ernstige en/of onverdraagbare vermoedelijke bijwerkingen kan dosisverlaging en/of tijdelijke onderbreking van de behandeling met everolimus noodzakelijk maken.

**Werkingsmechanisme.** Everolimus is een proteïnekinaseremmer. Het remt selectief mTOR ('mammalian target of rapamycin'), een serine-threoninekinase waarvan de activiteit in een aantal soorten van kanker is verhoogd. Aldus verlaagt het de hoeveelheid vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF) en remt het de groei en proliferatie van tumorcellen, endotheelcellen, fibroblasten en gladde spiercellen van bloedvaten.

### **Samenvatting therapeutische waarde**

**Gunstige effecten.** In één direct vergelijkende fase III studie resulteerde de behandeling met everolimus + exemestaan vs. placebo + exemestaan in een verlenging van de progressievrije overlevingsduur. De toevoeging van everolimus aan de behandeling met exemestaan resulteerde niet in een statistisch significante verbetering of verslechtering in kwaliteit van leven. De tijdsduur tot een verslechtering in kwaliteit van leven (5% afname t.o.v. baseline) was langer met everolimus + exemestaan dan met placebo + exemestaan. Verder werd in een interim-analyse een trend naar een langere overlevingsduur gevonden.

**Ongunstige effecten.** De toevoeging van everolimus aan de behandeling met exemestaan gaat gepaard met een hogere frequentie van (ernstige) ongunstige effecten. Zeer vaak gemelde ongunstige effecten (incidentie  $\geq$  30%) van exemestaan + everolimus waren stomatitis, huiduitslag, vermoeidheid en diarree. De meest voorkomende graad 3-4 ongunstige effecten gedurende de behandeling waren anemie, vermoeidheid, diarree, stomatitis, hyperglykemie, trombocytopenie, dyspneu, verhoging van transaminasen (aspartaat en alanine), asthenie en pneumonitis. De percentages van ongunstige effecten die resulteerden in permanente stopzetting waren 21% in de everolimus + exemestaan-arm en 3% in de placebo + exemestaan-arm.

**Ervaring.** De ervaring met everolimus is voldoende en die met exemestaan is ruim.

**Toepasbaarheid.** De combinatie van everolimus en exemestaan dient niet te worden gegeven aan patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen. Verder dient de dosering van everolimus verlaagd te worden naar 5 mg per dag bij patiënten met matige leverfunctiestoornissen.

**Gebruiksgemak** Everolimus en exemestaan dienen eenmaal daags oraal te worden ingenomen.

**Eindconclusie therapeutische waarde.** Bij de behandeling van hormoonreceptor-positieve, HER2/neu-negatieve gevorderde borstkanker, in combinatie met exemestaan, bij postmenopauzale vrouwen zonder symptomatische viscerale ziekte na recidief of progressie volgend op een niet-steroïde aromataseremmer, heeft everolimus een therapeutische meerwaarde ten opzichte van exemestaan (monotherapie).

## **1. Aandoening**

### **Onstaanswijze.**

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

### **Symptomen.**

De belangrijkste verdachte symptomen zijn een palpabele tumor, veelal door de patiënte zelf ontdekt, en intrekkingen van huid of tepel en verandering van de contouren van de borst. Veel carcinomen worden bij screening in het kader van het bevolkingsonderzoek borstkanker ontdekt voordat deze tot symptomen aanleiding geven. Bij bepaalde risicofactoren, zoals dragerschap van BRCA1 of BRCA2 mutaties, of als sprake is van bijvoorbeeld klinisch geobjectiverde bloederige tepeluitvloed, bestaat er voor de huisarts ook een indicatie voor verwijzing buiten het landelijke bevolkingsonderzoek om.<sup>1</sup>

### **Prevalentie/incidentie.**

Van alle maligne ziekten komt borstkanker bij vrouwen in Nederland het meest voor. Voor vrouwen van 35-50 jaar is het de belangrijkste doodsoorzaak. Jaarlijks wordt bij ongeveer 14.000 patiënten borstkanker vastgesteld en overlijden er ongeveer 3.250 vrouwen aan de gevolgen van de ziekte.<sup>2</sup>

### **Ernst.**

Op afstand gemetastaseerd mammacarcinoom is een niet curabele ziekte. De mediane overleving na vaststelling van de metastasering is 1,5-2 jaar.<sup>3</sup> Hoe later de metastasen na primaire therapie optreden des te langer is in het algemeen de overleving daarna, variërend van enkele maanden tot vele jaren. Door het beschikbaar komen van nieuwe behandelopties is de 5-jaars overleving van patiënten met gemetastaseerde ziekte gestegen van 15% in de periode 1989-1994 naar 23% in de periode 2005-2009. Een klein aantal patiënten met hormoongevoelige tumoren of met een complete remissie na chemotherapie kan zeer langdurige en stabiele remissies tonen na systemische behandeling.<sup>3,4</sup> Bij patiënten met gemetastaseerde ziekte treedt bij circa 85% van de patiënten metastasering op naar het skelet, bij 40-50% naar de lever, bij 15-25% naar de longen en 6-16% naar de hersenen.<sup>3</sup> De ziektelast wordt bepaald op basis van het verlies van kwaliteit van leven en mogelijke verkorting van de levensduur. De 'disability weight' voor gemetastaseerde borstkanker is 0,79 in de studie van Mathers et al.<sup>5</sup> en in de GBD-studie van de WHO 0,75.<sup>6</sup>

### **Behandeling.**

De behandeling van vroege borstkanker bestaat in het algemeen uit chirurgie en/of radiotherapie. Bij het vermoeden van metastasen dient de diagnose (indien mogelijk) histologisch geverifieerd te worden om gemetastaseerde ziekte te bevestigen en te karakteriseren. Hormoonreceptor (HR) en humane epidermale receptor-2 (HER2) overexpressie kan een dynamisch patroon tonen in het beloop van gemetastaseerde ziekte. Verlies van hormoonreceptoren voorspelt ongevoeligheid voor hormonale behandeling. Gezien de therapeutische consequenties is actuele histologische informatie gewenst. 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.<sup>3</sup>

#### *Hormoonreceptor-positieve tumoren.*

Hormonale therapie is een belangrijke therapie bij het gemetastaseerd hormoonreceptor-positief (HR+) mammacarcinoom. De reactie op hormonale therapie treedt soms langzaam op en een observatieperiode van 3 maanden of langer kan nodig zijn om tumor regressie waar te nemen. Fase III studies hebben aangetoond dat de steroïdale en niet-steroïdale arometaseremmers als eerstelijns therapie bij postmenopauzale patiënten effectiever (hogere responskans, langere tijd tot progressie, langere tijd van

overleven en minder trombo-embolische complicaties) zijn dan tamoxifen. Daarom wordt in de Nederlandse behandelrichtlijn geadviseerd om arometaseremmers als eerstelijns behandeling in te zetten bij postmenopauzale patiënten. Echter, volgens de internationale behandelrichtlijn van het National Comprehensive Cancer Network is verschil in effectiviteit tussen arometaseremmers en tamoxifen relatief klein.<sup>7</sup> Verder zijn er geen studies die superioriteit voor steroïdale versus niet-steroïdale arometaseremmers hebben aangetoond. Na het falen van een niet-steroïdale arometaseremmer kan soms een respons optreden met de steroïdale arometaseremmer exemestaan. Verder bleek in een gerandomiseerde studie het anti-oestrogeen fulvestrant in een dosering van 250 mg / 4 weken vrijwel even effectief als tamoxifen in de eerste lijn en als anastrozol in de tweede lijn. Ook toont dit middel activiteit in de derde of vierde lijn. In een fase III studie werd met hogere fulvestrant dosering (500 mg) en oplaadschema een significant langere mediane tijd tot progressie bereikt dan met de dosering van 250 mg (6,5 versus 5,5 maanden). De plaats van fulvestrant ten opzichte van progestativa is nog niet goed duidelijk.<sup>3</sup>

De keuze van de hormonale therapie wordt bepaald door de menopauzale status van de patiënte, het toxiciteitsprofiel van de therapie en het interval na adjuvante hormonale therapie (tabel 1).

**Tabel 1. Schema hormonale therapie**

| Hormonale lijn | Therapie  |   |
|----------------|---|---|
|                | Premenopauzaal  | Postmenopauzaal   |
| 1              | Inductie postmenopauzale status (bij LHRH liefst combineren met tamoxifen)                            | A: Niet-steroïdale arometaseremmers (anastrozol; letrozol)<br>B: Steroïdale arometaseremmers <sup>a</sup> (exemestaan)                  |
| 2              | Als bij postmenopauzale patiënten   | Anti-oestrogenen (tamoxifen)  |
| 3 <sup>b</sup> | Indien een postmenopauzale status is bereikt, is combinatie/behandeling met arometaseremmers mogelijk | A: Niet-steroïdale arometaseremmers<br>B: Steroïdale arometaseremmers <sup>a</sup><br>Progestagenen<br>Fulvestrant (500 mg per 4 weken) |

LHRH= Luteinizing-hormone-releasing hormone

<sup>a</sup> Er zijn geen studies die superioriteit voor steroïdale versus niet-steroïdale arometaseremmers hebben aangetoond.

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

Chemotherapie is de behandeling van eerste keuze indien:

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

Bij chemotherapie is de kans op respons even groot als bij hormonale therapie, maar er wordt vaak sneller een effect gezien. De kans op een respons met de standaard chemotherapie schema's als eerstelijns behandeling is ongeveer 40-60% en de mediane responsduur is 8-12 maanden. Verder verdienen anthracycline bevattende schema's de voorkeur als primaire behandeling. Combinatie van twee cytostatica geeft een hogere responskans en langere progressievrij interval- dan sequentiële behandeling, maar ook meer bijwerkingen. Toevoeging van een derde middel levert geen overlevingswinst op, wel meer toxiciteit.<sup>3</sup>

*Hormoonreceptor-positieve en HER2-positieve tumoren.*

Ongeveer 10-25% van de tumoren heeft een overexpressie van HER2.<sup>3</sup> Borstkanker met HER2 overexpressie is gecorreleerd met een slechte prognose en wordt anders behandeld dan borstkanker zonder HER2-overexpressie. Bij patiënten met gemetastaseerd mammacarcinoom met zowel hormoonreceptor- als HER2 overexpressie, heeft de combinatie van HER2 blokkade met hormonale therapie de voorkeur boven hormonale behandeling alleen. Voor patiënten met een HER2 positief gemetastaseerd mammacarcinoom, die al anthracycline bevattende therapie hebben gehad, heeft de combinatie van trastuzumab met vinorelbine of een taxaan (zowel paclitaxel als docetaxel) als eerstelijns therapie de voorkeur. Na het ontwikkelen van trastuzumab resistentie heeft het voorzetten van HER2 blokkade met hormonale therapie de voorkeur boven hormonale behandeling alleen.



## 2. Beoordelingsmethode

### 2a Keuze van de behandeling waarmee wordt vergeleken.

Everolimus is geïndiceerd voor de behandeling van hormoonreceptor-positieve, HER2/neu-negatieve gevorderde borstkanker, in combinatie met exemestaan, bij postmenopauzale vrouwen zonder symptomatische viscerale ziekte na recidief of progressie volgend op een niet-steroïde aromataseremmer. Voor de plaatsbepaling van everolimus wordt uitgegaan van de behandeling, die volgens de behandelrichtlijn(en) wordt gezien als eerstekeusbehandeling.

In de klinische praktijk kan hormonale therapie al in adjuvante setting zijn toegepast. Bij postmenopauzale vrouwen met gemetastaseerde borstkanker die al in de adjuvante setting niet-steroïdale arometaseremmers hebben gehad, is in de eerste lijn een behandeling met een steroïdale arometaseremmer (exemestaan) de enige behandeloptie. Voor postmenopauzale vrouwen met hormoonreceptor-positieve, HER2- gevorderde borstkanker zonder symptomatische viscerale ziekte die in de eerste lijn behandeld zijn met steroïdale arometaseremmers zijn exemestaan, fulvestrant en progestagenen mogelijke behandelopties.<sup>3</sup> In de Nederlandse behandelrichtlijn staat niet of de behandelingen sequentieel toegepast kunnen worden. Volgens een Nederlandse expert is dit echter wel mogelijk en is everolimus de gebruikelijke behandeling. Omdat patiënten met progressie volgende op een behandeling met exemestaan behandeld kunnen worden met fulvestrant of een progestageen, is in dit rapport de effectiviteit van everolimus + exemestaan alleen vergeleken met exemestaan (monotherapie).

### 2b Relevante uitkomstmaten.

De belangrijkste uitkomstmaat is de algehele overlevingsduur (OS), gevolgd door de progressievrije overlevingsduur (PFS) waarbij ziekteprogressie wordt gedocumenteerd volgens de Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Group (RECIST) criteria. PFS is gedefinieerd als tijd van randomisatie tot hetzij ziekteprogressie (radiologisch vastgesteld) of dood ongeacht doodsoorzaak. Kwaliteit van leven is van belang voor de interpretatie van de betekenis van de PFS en kan met verschillende vragenlijsten (incl. EORTC QLQ-C30 vragenlijsten) gemeten worden.<sup>8,9</sup> Een minder belangrijke uitkomstmaat is de tumorresponse. Deze maat is de som van complete en partiële response volgens de RECIST criteria.

### 2c Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane* op 6 januari 2014. De volgende zoektermen werden gebruikt everolimus, Afinitor, exemestane, (breast cancer\*). Er werden geen relevante trials gevonden die niet in het dossier aanwezig waren.

Tabel 1 en 2 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

**Tabel 1. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling**

| 1 <sup>e</sup> auteur en jaar van publicatie [ref]  | onderzoeks-opzet (level of evidence) [ITT/PP]                                      | patiënten |  | interventie en controle  | follow-up duur   | primaire uitkomstmaat | Kans op bias |
|---|--|-----------|--|--|------------------|-----------------------|--------------|
|   |  | N         | kenmerken  |  |                  |                       |              |
| Yardley, 2013 <sup>10</sup><br>Baselga, 2012 <sup>11</sup><br>Campone, 2013 <sup>12</sup><br>EPAR, 2012 <sup>13</sup> | Gerandomiseerd, dubbelblind, fase III, klinisch onderzoek (A2) BOLERO-2<br><br>ITT | 724       | Postmenopauzale vrouwen met gemetastaseerd borstkanker (HR+ en HER2-) die refractair waren na behandeling met NSAI | - everolimus (10 mg /dag) + exemestaan (25 mg/dag)<br>- placebo + exemestaan (25 mg/dag) | mediaan = 18 mnd | PFS                   |              |

NSAI= niet-steroïdale aromataseremmer; PFS = progressievrije overlevingsduur

**Tabel 2. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling**

| titel [ref]  | uitgevende instantie                  |
|--|---------------------------------------|
| Richtlijn mammcarcinoom <sup>3</sup>   | NABON                                 |
| Clinical practice guideline in Oncology: Breast Cancer Version 3.2013 <sup>7</sup> | National Comprehensive Cancer Network |

### 3. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van everolimus is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

#### 3a Gunstige effecten

##### Evidentie

*Opzet:* In een dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicenter, gerandomiseerde fase III studie (*BOLERO-2*) werd de toevoeging van everolimus aan exemestaan vergeleken met exemestaan (monotherapie) bij postmenopauzale vrouwen met invasief hormoonreceptor-positieve en HER2-mammacarcinoom die refractair waren voor een eerdere behandeling met letrozol of anastrozol. Refractair was gedefinieerd als recidief van de ziekteactiviteit tijdens of binnen 12 maanden na adjuvante therapie of progressie gedurende of binnen 1 maand na einde behandeling voor gevorderde ziekte. Specifieke exclusiecriteria waren hersenmetastasen, viscerale crisis en eerdere behandeling met exemestaan of mTOR-remmers. Patiënten werden gerandomiseerd in een 2:1 ratio voor behandeling met everolimus (10 mg/dag) + exemestaan (25 mg/dag) of placebo + exemestaan (25 mg/dag). Behandeling werd in beide armen gegeven tot progressie, onacceptabele toxiciteit of stoppen van de studie. Randomisatie was gestratificeerd voor aanwezigheid van viscerale metastasen en eerdere sensitiviteit voor endocriene therapie. Het primaire eindpunt was PFS op basis van beeldvorming zoals beoordeeld door de lokale onderzoeker. In een ondersteunende analyse werd progressie bepaald op basis van beeldvorming door een onafhankelijk comité van radiologen. De finale analyse zou plaats vinden na 528 gebeurtenissen. De studie had bij een inclusie van 705 patiënten een power van 90% om een hazard ratio (HR) van 0,74 te detecteren. Voor de finale analyse voor overleving diende 392 patiënten overleden te zijn.

**Tabel 3. Gunstige effecten van everolimus, in combinatie met exemestaan, bij postmenopauzale vrouwen voor de behandeling van HR+/HER- gevorderde borstkanker (cut-off datum = 15 december 2011)<sup>10,13</sup>**

|  | <i>everolimus +<br/>exemestaan<br/>(n = 485)</i> | <i>placebo +<br/>exemestaan<br/>(n = 239)</i> | <i>Hazard ratio of p-<br/>waarde everolimus<br/>t.o.v. placebo (95% BI)</i> |
|--|--|---|---|
| <i>primaire uitkomstmaten</i>  |  |   |   |
| mediane progressievrije overleving in mnd; door lokale onderzoekers (95% BI)                             | 7,8<br>(6,9 - 8,5)                               | 3,2<br>(2,8 - 4,1)                            | 0,45<br>(0,38-0,54)   |
| mediane progressievrije overleving in mnd; door onafhankelijke centrale commissie (95% BI)               | 11,0<br>(9,7 - 15,0)                             | 4,1<br>(2,9 - 5,6)                            | 0,38<br>(0,31-0,48)   |
| <i>belangrijkste secundaire uitkomstmaat</i>   |  |   |   |
| <i>interim-analyse: mediane overleving in mnd (95% BI)</i>   | NB<br>(NB - NB)                                  | NB<br>(20,7 - NB)                             | 0,77<br>(0,57-1,04)   |
| tumor response; % patiënten met complete of partiële response volgens lokale assessment                  | 12,6%<br>(9,8 - 15,9)                            | 1,7%<br>(0,5 - 4,2)                           | <0,0001   |
| mediane tijd tot 5% vermindering in kwaliteit van leven zoals gemeten met de EORTC QLQ-C30 (95% BI)      | 8,3<br>(7,0 - 9,7)                               | 5,8<br>(4,2 - 7,2)                            | 0,74<br>(0,58-0,95)   |
| mediane tijd tot 10 punt vermindering in kwaliteit van leven zoals gemeten met de EORTC QLQ-C30 (95% BI) | 11,7<br>(9,7 - 13,3)                             | 8,4<br>(6,6 - 12,5)                           | 0,80<br>(0,61-1,06)   |

BI = betrouwbaarheidsinterval; EORTC QLQ-C30 = "European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30"; NB = niet behandeld

*Resultaten:* In totaal werden 724 patiënten gerandomiseerd. Bij aanvang van de studie had 60% van de geïncludeerde patiënten ECOG performance status 0 en 36% ECOG performance status 1, was de mediane leeftijd ~62 jaar, was 76% Kaukasische origine, had 58% viscerale ziekte en was ~19% in de adjuvante setting behandeld met een niet-steroïdale arometaseremmer. De uitgangswaarden lijken goed verdeeld over de studie-armen.

Op het moment van de finale analyse voor PFS (cut-off op 15 december 2011; mediane follow-up duur = 17,7 maanden) was de mediane behandelduur in de everolimus + exemestaan-arm 23,9 weken (range 1-123 weken) voor everolimus en 29,5 weken (range: 1-123 weken) voor exemestaan. In de everolimus + placebo-arm was de mediane behandelduur 14,1 weken (range: 1-101 weken) voor exemestaan. Op het moment van de finale analyse werden 81 patiënten in de everolimus + exemestaan-arm en 10 patiënten in de placebo + exemestaan-arm nog behandeld met de studiemedicatie. De mediane PFS in de everolimus + exemestaan-arm was 7,8 maanden en in de placebo + exemestaan-arm 3,2 maanden (tabel 3). Er was een statistisch significante langere progressievrije overleving op basis van de beoordeling van de lokale onderzoeker in de everolimus + exemestaan arm t.o.v. placebo + exemestaan-

arm (HR=0,45; 95% BI: 0,38-0,54). Een vergelijkbaar beeld werd gevonden bij de beoordeling van progressie door een onafhankelijk comité van radiologen (tabel 3). De resultaten waren verder consistent voor de verschillende subgroepen.

Op 15 december 2011 waren er 200 patiënten overleden (25,4% in de everolimus + exemestaan-arm en 32,2% in de placebo + exemestaan-arm). Er waren dus te weinig gebeurtenissen voor de finale analyse voor overleving. In de interim-analyses (182 patiënten waren overleden) was er een trend naar een statistisch significante verlenging van de mediane overlevingsduur in de everolimus + exemestaan arm t.o.v. placebo + exemestaan-arm (HR=0,77; 95% BI: 0,57-1,04). Verder was er een statistisch significant verschil in tumor response (tabel 3). Er was geen significant verschil in kwaliteit van leven zoals gemeten met de EORTC QLQ-30 vragenlijst tussen de twee studie-armen. Het is onduidelijk of er een verschil is in de tijdsduur tot een klinisch relevante verslechtering in kwaliteit van leven. Indien een afname van 10 punten in een globale gezondheidsstatus t.o.v. baseline als voldoende werd beschouwd voor een klinisch relevant verschil dan was er geen statistisch significant verschil (11,7 versus 8,4 maanden (HR = 0,80; 95% BI: 0,61-1,06)). Bij een cutt-off van een afname van 5% in kwaliteit van leven t.o.v. de baselinewaarde was het verschil echter wel statistisch significant (8,3 versus 5,8 maanden (HR = 0,74; 95% BI: 0,58-0,95)).

### **Extrapolatie.**

De meeste patiënten in de *BOLERO-2* studie hadden een ECOG performance status 0 of 1 (>95%). Er zijn onvoldoende data beschikbaar voor patiënten met ECOG performance status 2 of 3. Theoretisch is het mogelijk dat everolimus + exemestaan minder effectief is bij patiënten met ECOG performance status 2 of 3. Echter, op basis van de gegevens van de subgroep-analyse is er op dit moment geen indicatie dat de effectiviteit van de behandeling verschilt per ECOG performance status (PFS: HR bij ECOG 0 = 0,48 en HR bij ECOG 1/2 = 0,39).

### **Discussie.**

Everolimus is een selectieve remmer van mTOR. mTOR is een belangrijke serine-threonine-kinase, waarvan bekend is dat de activiteit wordt opgereguleerd in een aantal humane vormen van kanker, inclusief borstkanker. De activatie van het mTOR pathway is mogelijk een drijvende factor voor het minder effectief worden van hormonale therapie bij vrouwen met borstkanker. Op basis van de uitkomstmaat PFS is de behandeling met everolimus + exemestaan beter dan die met exemestaan monotherapie. Er zijn echter geen definitieve gegevens over de effecten op de totale overlevingsduur. In interim-analyses was er wel een trend naar een verlenging van de mediane overlevingsduur t.o.v. exemestaan (HR = 0,77). Er zijn dus nog onzekerheden m.b.t. de langetermijneffecten van de behandeling met everolimus + exemestaan. Echter, de kans bestaat dat wij hier nooit een definitief antwoord op krijgen. In de finale analyse kan het behandelings-effect namelijk gebiased worden richting de nul (geen associatie) door de relatief korte behandelduur met de combinatietherapie t.o.v. de totale overlevings- en/of behandelduur. Patiënten kunnen namelijk meerdere vervolgbehandelingen krijgen na de behandeling met everolimus + exemestaan. Het is verder onzeker of de combinatiebehandeling de tijdsduur kan verlengen tot een klinisch relevante verslechtering in kwaliteit van leven.

In de *BOLERO-2* studie werd progressie op twee manieren bepaald, namelijk door de lokale onderzoeker en een onafhankelijk comité van radiologen. De "concordance rate" tussen de lokale en centrale radiologie review was 75% in de everolimus + exemestaan-arm en 68% in de placebo + exemestaan-arm. De resultaten van de *BOLERO-2* studie die zijn gebaseerd op de lokale review zijn waarschijnlijk een betere weerspiegeling van de dagelijkse klinische praktijk. Daarbij kan de analyse gebaseerd op de resultaten van de centrale radiologie comité mogelijk (iets) gebiased zijn door informatieve censoring.<sup>13</sup>

Doordat patiënten met uitgebreide en snelgroeiende viscerale metastasen behandeld dienen te worden met chemotherapie, heeft de EMA de indicatie voor everolimus beperkt tot patiënten zonder symptomatische viscerale ziekte. Het is onduidelijk of er in de *BOLERO-2* studie patiënten geïnccludeerd zijn met symptomatische ziekte.<sup>14</sup> Wel werden patiënten met hersenmetastasen en viscerale (levensbedreigende) crisis geëxcludeerd.

### **Conclusie.**

In één direct vergelijkende fase III studie resulteerde de behandeling met everolimus + exemestaan vs. placebo + exemestaan in een verlenging van de progressievrije overlevingsduur. De toevoeging van everolimus aan de behandeling met exemestaan resulteerde niet in een statistisch significante verbetering of verslechtering in kwaliteit van leven. De tijdsduur tot een verslechtering in kwaliteit van

leven (5% afname t.o.v. baseline) was langer met everolimus + exemestaan dan met placebo + exemestaan. Verder werd in een interim-analyse een trend naar een langere overlevingsduur gevonden.

### 3b Ongunstige effecten

#### Evidentie.

In de *BOLERO-2* studie werden 191 (40%) patiënten behandeld met everolimus gedurende  $\geq 32$  weken. De toevoeging van everolimus aan de behandeling met exemestaan gaat gepaard met een hogere frequentie van ongunstige effecten. Zeer vaak voorkomende ongunstige effecten (incidentie  $\geq 30\%$ ) in de studie waren stomatitis, huiduitslag, vermoeidheid en diarree (tabel 4). De meest voorkomende graad 3 ongunstige effecten (incidentie  $\geq 2\%$ ) waren anemie, vermoeidheid, diarree, stomatitis, hyperglykemie, trombocytopenie, dyspneu, verhoging van transaminasen (aspartaat en alanine), asthenie en pneumonitis. Dit is overeenkomstig met de bijwerkingen die in de 1B-tekst vermeld staan. Graad 4 ongunstige effecten kwamen bijna niet voor. De percentages van ongunstige effecten die resulteerden in permanente stopzetting waren 21% en 3% in de everolimus + exemestaan-arm en placebo + exemestaan-arm.

**Tabel 4. Ongunstige effecten van everolimus + exemestaan vs de ongunstige effecten van placebo + exemestaan**

| Ongunstige effect                          | Graad 1-5                               |                                      | Graad 3                                 |                                      |
|--|---|--------------------------------------|---|--------------------------------------|
|  | everolimus +<br>exemestaan<br>(n = 482) | placebo +<br>exemestaan<br>(n = 238) | everolimus +<br>exemestaan<br>(n = 482) | placebo +<br>exemestaan<br>(n = 238) |
| stomatitis                                 | 56%                                     | 11%                                  | 8%                                      | 1%                                   |
| huiduitslag                                | 36%                                     | 6%                                   | 1%                                      | 0%                                   |
| vermoeidheid                               | 33%                                     | 26%                                  | 3%                                      | 1%                                   |
| diarree                                    | 30%                                     | 16%                                  | 2%                                      | 1%                                   |
| verminderde eetlust                        | 29%                                     | 10%                                  | 1%                                      | 0%                                   |
| misselijkheid                              | 27%                                     | 27%                                  | <1%                                     | 1%                                   |
| hoesten                                    | 22%                                     | 11%                                  | 1%                                      | 0%                                   |
| smaakstoornis                              | 21%                                     | 5%                                   | <1%                                     | 0%                                   |
| hoofdpijn                                  | 19%                                     | 13%                                  | <1%                                     | 0%                                   |
| gewichtverlies                             | 19%                                     | 5%                                   | 1%                                      | 0%                                   |
| dyspneu                                    | 18%                                     | 9%                                   | 4%                                      | 1%                                   |
| artralgie                                  | 16%                                     | 16%                                  | 1%                                      | 0%                                   |
| anemie                                     | 16%                                     | 4%                                   | 5%                                      | <1%                                  |
| epistaxis                                  | 15%                                     | 1%                                   | 0%                                      | 0%                                   |
| braken                                     | 14%                                     | 11%                                  | <1%                                     | <1%                                  |
| perifeer oedeem                            | 14%                                     | 6%                                   | 1%                                      | <1%                                  |
| koorts                                     | 14%                                     | 6%                                   | <1%                                     | <1%                                  |
| verhoging van transaminasen<br>(aspartaat) | 13%                                     | 6%                                   | 3%                                      | 1%                                   |
| constipatie                                | 13%                                     | 11%                                  | <1%                                     | <1%                                  |
| hyperglykemie                              | 13%                                     | 2%                                   | 4%                                      | <1%                                  |
| pneumonitis                                | 12%                                     | 0%                                   | 3%                                      | 0%                                   |
| trombocytopenie                            | 12%                                     | <1%                                  | 2%                                      | 0%                                   |
| asthenie                                   | 12%                                     | 3%                                   | 2%                                      | 0%                                   |
| verhoging van transaminasen<br>(alanine)   | 11%                                     | 3%                                   | 3%                                      | 2%                                   |
| jeuk                                       | 11%                                     | 3%                                   | <1%                                     | 0%                                   |
| slapeloosheid                              | 11%                                     | 8%                                   | <1%                                     | 0%                                   |
| rugpijn                                    | 11%                                     | 8%                                   | 0%                                      | 1%                                   |

Verder is op grond van gegevens van klinische studies en spontane post marketing meldingen everolimus geassocieerd met gevallen van nierfalen (waaronder acuut nierfalen) en proteïnurie. Ook is everolimus geassocieerd met ernstige gevallen van hepatitis B reactivatie, waaronder gevallen met fatale afloop. Reactivatie van infecties is een te verwachten gebeurtenis gedurende episodes van immunosuppressie.

#### Discussie.

Everolimus heeft immunosuppressieve eigenschappen en kan de patiënte vatbaar maken voor bacteriële, fungale, virale of protozoale infecties. Lokale en systemische infecties, waaronder pneumonie, andere bacteriële infecties, invasieve schimmelinfecties (aspergillose en candidiasis) en virale infecties zijn beschreven bij patiënten die zijn behandeld met everolimus.

Niet-infectieuze pneumonitis is een klasse effect van rapamycinederivaten, waaronder everolimus. Niet-infectieuze pneumonitis is beschreven bij 12% van de patiënten die everolimus gebruiken. Sommige gevallen waren ernstig en in zeldzame gevallen is een fatale afloop waargenomen.

Overgevoeligheidsreacties die zich openbaarden in symptomen, waaronder anafylaxie, zijn waargenomen met everolimus.

### Conclusie.

De toevoeging van everolimus aan de behandeling met exemestaan gaat gepaard met een hogere frequentie van ongunstige effecten. Zeer vaak gemelde ongunstige effecten (incidentie  $\geq 30\%$ ) van exemestaan + everolimus waren stomatitis, huiduitslag, vermoeidheid en diarree. De meest voorkomende graad 3-4 ongunstige effecten gedurende de behandeling waren anemie, vermoeidheid, diarree, stomatitis, hyperglykemie, trombocytopenie, dyspneu, verhoging van transaminasen (asparaat en alanine), asthenie en pneumonitis. De percentages van ongunstige effecten die resulteerden in permanente stopzetting waren 21% in de everolimus + exemestaan-arm en 3% in de placebo + exemestaan-arm.

## 3c1 Ervaring

**Tabel 6. Ervaring met everolimus en vergeleken behandeling**

|  | everolimus | exemestaan |
|--|------------|------------|
| <i>bepert</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie) |            |            |
| <i>voldoende</i> : $\geq 3$ jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren   | X (2009)   |            |
| <i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt  |            | X (1998)   |

### Conclusie.

De ervaring met everolimus is voldoende en die met exemestaan is ruim.

## 3c2 Toepasbaarheid

*Contra-indicaties en specifieke groepen*: Exemestaan is gecontra-indiceerd bij zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven. Everolimus wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie gebruiken. Verder dienen vrouwen die everolimus gebruiken geen borstvoeding te geven.

Everolimus dient niet te worden gebruikt door patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen (Child-Pugh klasse C) en de dosis dient te worden verlaagd naar 5 mg per dag bij patiënten met matige leverfunctiestoornissen (Child-Pugh klasse B). Exemestaan dient met uiterste voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse C) en/of nierinsufficiëntie.

*Interacties*: Everolimus en exemestaan zijn CYP3A4-substraten en everolimus is ook een substraat en matige remmer van P-glycoproteïne (PgP). Gelijktijdig toediening van everolimus met remmers en inductoren van CYP3A4 en/of PgP dient te worden vermeden. Indien gelijktijdige toediening van een matige CYP3A4- en/of PgP-remmer of -inductor niet kan worden vermeden, kunnen dosisaanpassingen van everolimus worden overwogen op basis van de voorspelde "area under the curve" (AUC). Gelijktijdige behandeling van everolimus en sterke CYP3A4-remmers wordt niet aanbevolen in de 1B-tekst, omdat er onvoldoende gegevens zijn om dosisaanbevelingen te doen in deze situatie. Verder dient, bij gelijktijdige toediening van everolimus of exemestaan met een oraal toegediende CYP3A4-substraten met een smalle therapeutische index, een patiënt te worden gecontroleerd op bijwerkingen van de CYP3A4-substraat. Verder kan de immuunresponse op vaccinaties worden beïnvloed en daarom kan de vaccinatie minder werkzaam zijn tijdens de behandeling met everolimus. Het gebruik van levende vaccins dient te worden vermeden tijdens de behandeling met everolimus.

*Waarschuwingen en voorzorgen*: Voor de start van de behandeling met everolimus wordt aanbevolen om de nierfunctie (waaronder meting van bloedureum en eiwit in de urine of serumcreatinine), nuchtere serumglucose en complete bloedbeeld te controleren en daarna op regelmatige tijdstippen. Tijdens de behandeling met everolimus zijn gevallen van nierfalen waargenomen. Bij patiënten met bijkomende risicofactoren die de nierfunctie verder kunnen verslechteren, moet de nierfunctie worden gecontroleerd. De behandeling met everolimus dient gestaakt te worden bij patiënten met symptomen van niet-infectieuze pneumonitis die ernstig zijn. Het gebruik van corticosteroïden kan geïndiceerd zijn totdat de klinische symptomen verdwijnen. Behandeling met everolimus kan worden herstart met 5 mg per dag, afhankelijk van de individuele klinische omstandigheden. Als de symptomen van niet-infectieuze pneumonitis matig zijn, dient onderbreking van de behandeling te worden overwogen totdat verbetering van de symptomen optreedt. Everolimus heeft immunosuppressieve eigenschappen. Reeds bestaande infecties dienen adequaat te worden behandeld en volledig verdwenen te zijn voor de start van de

behandeling met everolimus. Verder dient men alert te zijn op infectieverschijnselen tijdens het gebruik. Indien een infectie is vastgesteld, dient met onderbreking of beëindiging van de behandeling met everolimus te overwegen. Als een diagnose van een invasieve systemische schimmelinfectie is gesteld, dient everolimus onmiddellijk en blijvend te worden gestaakt en dient de patiënt te worden behandeld met een geschikte antischimmelbehandeling. Verder dienen patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie everolimus niet te gebruiken. In de perioperatieve periode is voorzichtigheid geboden bij gebruik van everolimus, omdat verstoorde wondgenezing kan optreden.

Exemestaan is een sterk oestrogeenverlagend middel en er is een afname van de minerale botdichtheid en een toename in de frequentie van fracturen waargenomen na toediening. Bij vrouwen die een hoog risico hebben van osteoporose dient een behandeling voor osteoporose te worden gestart.

### **Conclusie.**

De combinatie van everolimus en exemestaan dient niet te worden gegeven aan patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen. Verder dient de dosering van everolimus verlaagd te worden naar 5 mg per dag bij patiënten met matige leverfunctiestoornissen.

## **3c3 Gebruiksgemak**

**Tabel 7. Gebruiksgemak everolimus en vergeleken behandelingen**

|                       | <i>everolimus</i> | <i>exemestaan</i> |
|-----------------------|-------------------|-------------------|
| toedieningswijze      | oraal             | oraal             |
| toedieningsfrequentie | eenmaal daags     | eenmaal daags     |

### **Conclusie.**

Everolimus en exemestaan dienen eenmaal daags oraal te worden ingenomen.

## **3d Eindconclusie therapeutische waarde**

Bij de behandeling van hormoonreceptor-positieve, HER2/neu-negatieve gevorderde borstkanker, in combinatie met exemestaan, bij postmenopauzale vrouwen zonder symptomatische viscerale ziekte na recidief of progressie volgend op een niet-steroïde aromatase-remmer heeft everolimus een therapeutische meerwaarde ten opzichte van exemestaan (monotherapie)..

## **4. Claim van de fabrikant en oordeel van de WAR**

### **4a Claim van de fabrikant**

De geregistreerde therapeutische indicaties van everolimus (Afinitor) zijn recent uitgebreid met de indicatie "behandeling van hormoonreceptor positieve (HR+), HER2/neu negatieve (HER2-), gevorderde borstkanker, in combinatie met exemestaan, bij postmenopauzale vrouwen zonder symptomatische viscerale ziekte na recidief of progressie volgend op een niet-steroïdale aromataseremmer (NSAI)". Everolimus in combinatie met exemestaan heeft bij deze patiëntenpopulatie een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de huidige behandeling met alleen exemestaan. Ook de commissie BOM van de NVMO concludeert dat de effectiviteit van everolimus+ exemestaan is aangetoond en dat er een plaats is voor everolimus bij de behandeling van vrouwen met HR+, HER2- gevorderde borstkanker.

### **4b Oordeel WAR over de claim van de fabrikant**

De WAR is het met de fabrikant eens dat bij postmenopauzale vrouwen zonder symptomatische viscerale ziekte na recidief of progressie volgend op een niet-steroïdale aromataseremmer (NSAI) de meerwaarde van everolimus + exemestaan is aangetoond t.o.v. exemestaan op basis van de uitkomstmaat PFS. De toevoeging van everolimus aan de behandeling met exemestaan resulteerde niet in een statistisch significante verbetering of verslechtering in kwaliteit van leven. Echter, de tijdsduur tot een verslechtering in kwaliteit van leven (5% afname t.o.v. baseline) was statistisch significant verlengd. Verder werd in een interim-analyse een trend naar een langere overlevingsduur gevonden.. T.o.v. het positieve effect op progressievrije overleving staat de negatieve invloed op de frequentie van ongunstige effecten. In totaal stopte 21% van de patiënten in de everolimus + exemestaan-arm met de behandeling vanwege ongunstige effecten. Het percentage stakers in de placebo + exemestaan-arm was veel lager, namelijk 3%.

Op basis van een risico-baten analyse is de commissie tot de conclusie gekomen dat er plaats is voor everolimus bij de behandeling van postmenopauzale vrouwen met HR+, HER2- gevorderde borstkanker zonder symptomatische viscerale ziekte na recidief of progressie volgend op een niet-steroïdale aromataseremmer (NSAI).

## **5. Literatuur**

Zie pagina 13.

Deze tekst is door de Wetenschappelijke Adviesraad vastgesteld in haar vergadering van 23 juni 2014.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 17/F van het Farmacotherapeutisch Kompas.

## Bijlage

### Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch Kompas

#### **Huidige FK-advies:**

Everolimus heeft een plaats als derdelijnsbehandeling van patiënten met gevorderd niercelcarcinoom en gunstige of intermediaire prognose, bij wie ziekteprogressie optreedt: a) ondanks eerdere behandeling met interleukine-2 of interferon alfa (al dan niet in combinatie met bevacizumab), b) gevolgd door behandeling met sorafenib of sunitinib, of indien deze vervolgbehandeling niet verdragen wordt.

De Commissie heeft de toepassing van everolimus bij de behandeling van gevorderd hormoonreceptor-positief HER2-negatief mammacarcinoom nog niet beoordeeld.

Bij de behandeling van patiënten met subependymale reuscel-astrocytomen (SEGA), geassocieerd met Tubereuze Sclerose Complex (TSC) is het operatief verwijderen van de tumor de eerstekeusbehandeling. Bij patiënten vanaf 3 jaar, die een therapeutische interventie nodig hebben, maar niet in aanmerking komen voor een operatieve ingreep kan everolimus worden toegepast. In klinische onderzoeken is het volume van de SEGA significant afgenomen ten opzichte van de baseline na 6 maanden behandelen.

#### **Concept-herziene FK-advies** (in italics de wijzigingen):

Everolimus heeft een plaats als derdelijnsbehandeling van patiënten met gevorderd niercelcarcinoom en gunstige of intermediaire prognose, bij wie ziekteprogressie optreedt: a) ondanks eerdere behandeling met interleukine-2 of interferon alfa (al dan niet in combinatie met bevacizumab), b) gevolgd door behandeling met sorafenib of sunitinib, of indien deze vervolgbehandeling niet verdragen wordt.

*Everolimus heeft een plaats, in combinatie met exemestaan, bij postmenopauzale vrouwen met gemetastaseerd hormoonreceptor-positief en HER2-mammacarcinoom zonder symptomatische viscerale ziekte na recidief of progressie volgend op een niet-steroïde aromatase-remmer. Toevoeging van everolimus aan exemestaan leidt tot een verlenging van de ziektevrije overleving met 4,1 maanden t.o.v. exemestaan monotherapie bij patiënten met voornamelijk performance status ECOG 0 en 1. De toevoeging gaat wel gepaard met een hogere frequentie van (ernstige) bijwerkingen.*

Bij de behandeling van patiënten met subependymale reuscel-astrocytomen (SEGA), geassocieerd met Tubereuze Sclerose Complex (TSC) is het operatief verwijderen van de tumor de eerstekeusbehandeling. Bij patiënten vanaf 3 jaar, die een therapeutische interventie nodig hebben, maar niet in aanmerking komen voor een operatieve ingreep kan everolimus worden toegepast. In klinische onderzoeken is het volume van de SEGA significant afgenomen ten opzichte van de baseline na 6 maanden behandelen.



## **Literatuur**

---

- <sup>1</sup> Van de Velde C, Schornagel J, Bartelink H. Mammatumoren. In: Van de Velde C, et al., (eds). Oncologie. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2005: 347.
- <sup>2</sup> IKCNet.nl. Cijfers over kanker in Nederland. Geraadpleegd in december 2013 via [www.cijfersoverkanker.nl](http://www.cijfersoverkanker.nl).
- <sup>3</sup> NABON/VIKC/CBO. Richtlijn Mammacarcinoom. VIKC: 2.0. 2012. Beschikbaar via: [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl).
- <sup>4</sup> Wood WC, Muss HB, Solin LJ, et al. Malignant tumors of the breast. In: DeVita VT Jr HSRSA, (ed.). Cancer: Principles and Practice of Oncology. 7th. Philadelphia PA: Lippincot Williams & Wilkins, 2011: 1415-78.
- <sup>5</sup> Mathers CD, Vos ET, Stevenson CE, et al. The burden of disease and injury in Australia. Bull World Health Organ 2001; 79: 1076-84.
- <sup>6</sup> World Health Organisation. Global Burden of Disease 2004 update: disability weights for diseases and conditions. Geneve, 2004. Beschikbaar via: [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/GBD2004\\_DisabilityWeights.pdf](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD2004_DisabilityWeights.pdf).
- <sup>7</sup> National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines version 3.2013 Breast Cancer.
- <sup>8</sup> Eton DT, Cella D, Yost KJ, et al. A combination of distribution- and anchor-based approaches determined minimally important differences (MIDs) for four endpoints in a breast cancer scale. J Clin Epidemiol 2004; 57: 898-910.
- <sup>9</sup> Brady MJ, Cella DF, Mo F, et al. Reliability and validity of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast quality-of-life instrument. J Clin Oncol 1997; 15: 974-86.
- <sup>10</sup> Yardley DA, Noguchi S, Pritchard KI, et al. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis. Adv Ther 2013; 30: 870-84.
- <sup>11</sup> Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2012; 366: 520-9.
- <sup>12</sup> Campone M, Beck JT, Gnant M, et al. Health-related quality of life and disease symptoms in postmenopausal women with HR(+), HER2(-) advanced breast cancer treated with everolimus plus exemestane versus exemestane monotherapy. Curr Med Res Opin 2013; 29: 1463-73.
- <sup>13</sup> European Medicine Agency. Assessment report Afinitor® everolimus. London, 2012. Beschikbaar via [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).
- <sup>14</sup> National Institute for Health and Care Excellence. Everolimus in combination with exemestane for treating advanced HER2-negative hormone-receptor-positive breast cancer after endocrine therapy. 2013. Beschikbaar via [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk).

Farmaco-Economisch (FE) rapport voor  
everolimus (Afinitor<sup>®</sup>) bij de behandeling van  
hormoonreceptor-positieve, HER2/neu-  
negatieve gevorderde borstkanker

Ten behoeve van de beoordeling voor (voorlopige) opname in  
het verzekerde pakket

Datum        5 augustus 2014  
Status       Definitief



## Inhoud

### **Samenvatting 5**

### **Inleiding 8**

|          |   |
|----------|---|
| <b>1</b> | <b>Methoden 10</b>  |
| 1.1      | Literatuurstudie 10   |
| 1.2      | Keuze vergelijkende behandeling 10                          |
| 1.3      | Analytische techniek 10                                     |
| 1.3.1    | Soort analyse 10  |
| 1.3.2    | Economisch model 11   |
| 1.3.2.1  | Tijdshorizon 11   |
| 1.3.2.2  | Perspectief 11  |
| 1.3.2.3  | Discontering 12   |
| 1.3.2.4  | Modelaannames 12  |
| 1.4      | Inputgegevens 13  |
| 1.4.1    | Studiepopulatie 13  |
| 1.4.2    | Effectiviteit 13  |
| 1.4.2.1  | Klinische effecten/transitiekansen 13                       |
| 1.4.2.2  | Algehele overleving 14                                      |
| 1.4.2.3  | Progressievrije overleving 16                               |
| 1.4.2.4  | Kwaliteit van leven en utiliteiten 17                       |
| 1.4.3    | Kosten 18   |
| 1.4.3.1  | Directe medische kosten 18                                  |
| 1.4.3.2  | Directe niet-medische kosten 21                             |
| 1.4.3.3  | Indirecte niet-medische kosten 21                           |
| 1.5      | Validatie en gevoeligheidsanalyses 23                       |
| 1.5.1    | Validatie 23  |
| 1.5.2    | Gevoeligheidsanalyses 23                                    |
| 1.5.2.1  | Univariate gevoeligheidsanalyses 23                         |
| 1.5.2.2  | Probabilistische gevoeligheidsanalyses 24                   |
| 1.5.2.3  | Scenarioanalyses 25   |
| <b>2</b> | <b>Resultaten Farmaco-Economische evaluatie 27</b>          |
| 2.1      | Incrementele en totale effecten 27                          |
| 2.2      | Incrementele en totale kosten 27                            |
| 2.3      | Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's 28                |
| 2.4      | Gevoeligheidsanalyses 28                                    |
| 2.4.1    | Univariate gevoeligheidsanalyses 28                         |
| 2.4.2    | Probabilistische gevoeligheidsanalyses 29                   |
| 2.4.3    | Scenario-analyses 30  |
| 2.4.3.1  | Extrapolatie algehele overleving door exponentiële curve 30 |
| 2.4.3.2  | Alternatieve utiliteit post-progressie 30                   |
| 2.4.3.3  | Alternatieve post-progressie algehele overleving 30         |
| <b>3</b> | <b>Discussie en Conclusies 32</b>                           |
| <b>4</b> | <b>Literatuur 34</b>  |



## Samenvatting

In het kader van het risicogericht pakketbeheer van specialistische geneesmiddelen beoordeelt Zorginstituut Nederland everolimus (Afinitor®) voor de behandeling van  
5 hormoonreceptor-positieve, HER2/neu-negatieve gevorderde borstkanker. Hierbij stelt de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een farmaco-economisch (FE) rapport vast voor de beoordeling van everolimus voor continuering van vergoeding voor everolimus middels het basispakket. Het farmaco-economisch onderzoek heeft als  
10 doel om bij de indicatie hormoonreceptor-positieve, HER2/neu-negatieve gevorderde borstkanker de kosteneffectiviteit van everolimus in de dagelijkse praktijk te onderbouwen.

Everolimus is geïndiceerd voor de behandeling van hormoonreceptor-positieve, HER2/neu-negatieve gevorderde borstkanker in combinatie met exemestaan bij  
15 postmenopauzale vrouwen zonder symptomatische viscerale ziekte na recidief of progressie volgend op niet-steroïde aromataseremmers (NSAIs). De gebruikelijke behandeling in deze groep patiënten bestond voorheen uit alleen exemestaan.

### **Economische Evaluatie**

De economische evaluatie is uitgevoerd door middel van een kostenutiliteitsanalyse. Daarbij is gebruik gemaakt van een Markov model. Het model heeft een veel  
20 gebruikte structuur voor Markov modellen van kanker, waarin patiënten zich in drie gezondheidstoestanden kunnen bevinden: pre-progressie (stabiele ziekte), post-progressie en dood. De cyclusduur in het model is een maand, en de tijdshorizon is levenslang. Daarom zijn studieresultaten gemeten over een periode van ongeveer twee jaar geëxtrapoleerd naar een tijdsperiode van 50 jaar. De analyse is  
25 uitgevoerd vanuit het maatschappelijk perspectief. Er is een discontering toegepast van 4% op toekomstige kosten en 1,5% op toekomstige effecten.

### **Vergelijkende behandeling**

In de economische evaluatie is everolimus + exemestaan vergeleken met placebo +  
30 exemestaan.

### **Effecten**

De effecten van de behandelingen zijn uitgedrukt in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY) en gewonnen levensjaren (LYG). De aanvrager  
35 rapporteert een totale gezondheidswinst van 1,92 QALY per patiënt door inzet van everolimus + exemestaan. De incrementele gezondheidswinst is 0,52 QALY per patiënt ten opzichte van placebo + exemestaan.

### **Kosten**

In het model zijn directe medische kosten, directe niet-medische kosten en indirecte niet-medische kosten opgenomen. De aanvrager rapporteert gemiddelde totale  
40 kosten per patiënt behandeld met everolimus + exemestaan van €60.709. De gemiddelde incrementele kosten per patiënt behandeld met everolimus + exemestaan bedragen €19.951 ten opzichte van de kosten bij patiënten behandeld met placebo + exemestaan.  
45

### **Kosteneffectiviteit**

Behandeling van postmenopausale vrouwen met hormoonreceptor-positieve, HER2/neu-negatieve gevorderde borstkanker met everolimus + exemestaan  
50 resulteert volgens de aanvrager in een incrementele kosteneffectiviteits-ratio (ICER) van €38.224 per QALY ten opzichte van placebo + exemestaan. Door de relatief korte overleving van deze patiënten verschillen de onverdisconteerde resultaten

nauwelijks (€38.430/QALY).

5 De univariate gevoeligheidsanalyse laat zien dat het model vooral gevoelig is voor  
variatie in algehele overleving. Hoewel in mindere mate, is het model ook gevoelig  
voor variatie in progressievrije overleving en de prijs van everolimus.

10 De gemiddelde ICER zoals gerapporteerd door de aanvrager bij 1000 simulaties in  
de PSA was 38.701/QALY. Deze resultaten van de PSA zoals gerapporteerd door de  
aanvrager laten zien dat bij een drempelwaarde van €20.000 per QALY de kans dat  
everolimus + exemestaan ten opzichte van placebo + exemestaan kosteneffectief is,  
ca 11% bedraagt. Wanneer er een drempelwaarde gekozen wordt van  
€80.000/QALY is de kans dat everolimus + exemestaan kosteneffectief is ongeveer  
90%.

## 15 **Discussie**

De WAR heeft de volgende opmerkingen en discussiepunten bij de analyse:

### Vergelijkende behandeling:

- De WAR kan zich vinden in de gekozen vergelijkende behandeling

20

### Analytische techniek:

- De WAR kan zich vinden in de gekozen analyse.
- Het economisch model is van voldoende methodologische kwaliteit.

### 25 Inputgegevens:

- De pre-progressie utiliteiten zijn verkregen via *mappen* van ziektespecifieke EORTC vragenlijsten naar EQ-5D. De WAR acht deze methode van een methodologisch voldoende kwaliteit.
- Post-progressie utiliteiten zijn niet gemeten in de BOLERO-2 studie. De onderbouwing voor de keuze van post-progressie utiliteiten is onvoldoende. Deze utiliteiten zijn gebaseerd op het een ZonMw onderzoek waarvan de referentie ontbreekt en de resultaten dus niet geverifieerd kunnen worden. Daarnaast werden in andere gepubliceerde onderzoeken bij buitenlandse patiënten hogere waarden gevonden. Uit een scenario analyse blijkt dat wanneer er alternatieve utiliteiten (uit de publicatie van Peasgood et al.<sup>16</sup>) worden gebruikt de ICER ca 10% hoger uitvalt.
- De aanvrager heeft aangenomen dat de post-progressie behandelkosten verschillend zijn tussen de everolimus- en de placebogroep. De WAR acht het onvoldoende bewezen dat in de Nederlandse praktijk patiënten die met everolimus + exemestaan zijn behandeld na progressie anders worden behandeld dan patiënten die met exemestaan monotherapie zijn behandeld. Wanneer deze kosten gelijkgesteld worden op het gemiddelde zoals gevonden in de BOLERO-2 studie dan is de ICER €61.079/QALY. De WAR neemt aan dat dit de primaire uitkomst van het onderzoek is.

45

### Validatie en gevoeligheidsanalyses:

De WAR kan zich vinden in de validatie en de gevoeligheidsanalyses .

### Resultaten

- De WAR acht het onvoldoende bewezen dat in de Nederlandse praktijk patiënten die met everolimus + exemestaan zijn behandeld na progressie anders worden behandeld dan patiënten die met exemestaan monotherapie zijn behandeld. Wanneer deze kosten gelijkgesteld worden op het gemiddelde zoals gevonden in de BOLERO-2 studie (namelijk €1.508/maand) dan is de ICER €61.079/QALY. De WAR neemt aan dat dit de primaire uitkomst van het

55

5 onderzoek is. Bij 1000 simulaties van de PSA blijkt dat bij een grenswaarde van €20.000/QALY er een 2% kans is dat everolimus + exemestaan kosteneffectief is ten opzichte van exemestaan alleen en bij een grenswaarde van €80.000/QALY (een relevante grenswaarde gezien de ernst van de aandoening) een kans van 67%.

- De patiëntenpopulatie die behandeld zal worden in de Nederlandse klinische praktijk zal anders zijn dan die in de BOLERO-2 studie is behandeld, aangezien de geregistreerde indicatie breder is (ook ernstigere patiënten met ECOG 2 en 3 score kunnen behandeld worden). Voor deze ernstigere patiënten is het aannemelijk dat het verschil in overleving minder groot is dan in minder ernstige patiënten waardoor de ICER in de Nederlandse praktijk vermoedelijk minder gunstig is dan wanneer alleen de BOLERO-2 data worden gebruikt.

### **Eindconclusie**

15 De WAR concludeert dat de kosteneffectiviteitsbepaling van everolimus bij de behandeling van hormoonreceptor-positieve, HER2/neu-negatieve gevorderde borstkanker van voldoende methodologische kwaliteit is. Rond de schatting bestaat echter een aanzienlijke onzekerheid waardoor de kans dat de ICER uiteindelijk de, gezien de ernst van de aandoening, in het publieke debat vaak aangehaalde  
20 relevante drempelwaarde van €80.000/QALY overstijgt vrij groot is. De aanvragers presenteren een ICER van €38.224/QALY. De WAR komt op basis van de beschikbare informatie echter tot een inschatting van de ICER van €61.079/QALY. De ICER kan bij kleiner verschil in algehele overleving, wat volgens de WAR een reële mogelijkheid is, oplopen tot ver boven de €100.000/QALY.

25



## Inleiding

In het kader van het risicogericht pakketbeheer van specialistische geneesmiddelen beoordeelt Zorginstituut Nederland everolimus (Afinitor®) voor de behandeling van hormoonreceptor-positieve, HER2/neu-negatieve gevorderde borstkanker. De toetsing door het Zorginstituut betreft de therapeutische waardebepaling, het feitelijk kostenbeslag en de bepaling van de kosteneffectiviteit, conform de Leidraad voor uitkomstenonderzoek<sup>1</sup> en de Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek<sup>2</sup>. Het uitgangspunt voor de bepaling van de kosteneffectiviteit vormt de patiëntenpopulatie waarvoor everolimus is geregistreerd en waarvoor het Zorginstituut een therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld tijdens de initiële beoordeling<sup>1</sup>. Het Zorginstituut heeft de kosteneffectiviteitsanalyse beoordeeld aan de hand van de volgende uitgangspunten:

- De vergelijkende behandeling
- De analytische techniek
- De inputgegevens
- De validatie en gevoeligheidsanalyse

Deze farmaco-economische beoordeling is samen met de beoordeling van de therapeutische waarde en het kostencriterium gebruikt om tot een oordeel over de voortzetting van vergoeding van everolimus middels het basispakket te komen.

### **Geregistreerde indicatie**

De kosteneffectiviteitsanalyse moet plaatsvinden bij patiënten met de geregistreerde indicatie voor everolimus. De geregistreerde indicatie luidt als volgt:

“Behandeling van hormoonreceptor-positieve, HER2/neu-negatieve gevorderde borstkanker, in combinatie met exemestaan, bij postmenopauzale vrouwen zonder symptomatische viscerale ziekte na recidief of progressie volgend op een niet-steroïde aromatase-remmer”.

### **Aandoening en verloop van de ziekte**

*Ontstaanswijze.*

Het mammacarcinoom ontwikkelt zich uit het epitheel van de afvoergangen (ductuli) en klierbuisjes (lobuli). Aanvankelijk is vooral sprake van intraluminale groei zonder infiltratie (carcinoma in situ). Soms wordt dit stadium overgeslagen en leiden één of meer mutaties direct tot een invasief carcinoom. Tumorcellen kunnen lymfevaten en bloedvaten op dezelfde wijze als witte bloedcellen penetreren, waardoor metastasering kan plaatsvinden al voor ontdekking van de tumor. De belangrijkste gebieden waar metastasen op afstand voorkomen zijn lymfeklieren, longen, lever en bot.<sup>3</sup>

### *Symptomen.*

De belangrijkste verdachte symptomen zijn een palpabele tumor, veelal door de patiënte zelf ontdekt, en intrekkingen van huid of tepel en verandering van de contouren van de borst. Veel carcinomen worden bij screening in het kader van het  
5 bevolkingsonderzoek borstkanker ontdekt voordat deze tot symptomen aanleiding geven. Bij bepaalde risicofactoren, zoals dragerschap van BRCA1 of BRCA2 mutaties, of als sprake is van bijvoorbeeld klinisch geobjectiveerde bloederige tepeluitvloed, bestaat er voor de huisarts ook een indicatie voor verwijzing buiten het landelijke bevolkingsonderzoek om.<sup>3</sup>

10

### *Behandeling*

Bij hormoonreceptor-positieve tumoren wordt in de Nederlandse behandelrichtlijn geadviseerd om aromataseremmers als eerstelijns behandeling in te zetten bij  
15 postmenopauzale patiënten. Na het falen van een niet-steroïdale aromataseremmer kan soms een respons optreden met de steroïdale aromataseremmer exemestaan. Er zijn geen studies die superioriteit voor steroïdale versus niet-steroïdale aromataseremmers hebben aangetoond.

## 20 **Epidemiologie**

Van alle maligne ziekten komt borstkanker bij vrouwen in Nederland het meest voor. Voor vrouwen van 35-50 jaar is het de belangrijkste doodsoorzaak. Jaarlijks wordt bij ongeveer 14.000 patiënten borstkanker vastgesteld en overlijden er ongeveer 3.250 vrouwen aan de gevolgen van de ziekte.

25

### **Ziektebelasting**

Op afstand gemetastaseerd mammacarcinoom is een niet-curabele ziekte. De mediane overleving na vaststelling van de metastasering is 1,5-2 jaar.<sup>4</sup> Hoe later de metastasen na primaire therapie optreden des te langer is in het algemeen de  
30 overleving daarna, variërend van enkele maanden tot vele jaren. Door het beschikbaar komen van nieuwe behandelopties is de 5-jaars overleving van patiënten met gemetastaseerde ziekte gestegen van 15% in de periode 1989-1994 naar 23% in de periode 2005-2009. Een klein aantal patiënten met hormoongevoelige tumoren of met een complete remissie na chemotherapie kan  
35 zeer langdurige en stabiele remissies tonen na systemische behandeling.<sup>4,5</sup> Bij patiënten met gemetastaseerde ziekte treedt bij circa 85% van de patiënten metastasering op naar het skelet, bij 40-50% naar de lever, bij 15-25% naar de longen en 6-16% naar de hersenen.<sup>4</sup>

40 De ziektebelasting wordt bepaald op basis van het verlies van kwaliteit van leven en mogelijke verkorting van de levensduur. De 'disability weight' voor gemetastaseerde borstkanker is 0,79 in een studie van Mathers et al.<sup>6</sup> en in de Global Burden of Disease (GBD) studie van de WHO 0,75.<sup>7</sup>

## 45 **Onderzoeksvraag**

De farmaco-economische analyse moet antwoord geven op de vraag of de toepassing van everolimus in de dagelijkse klinische praktijk kosteneffectief is, d.w.z. dat de investering in everolimus in verhouding staat tot de gezondheidswinst en eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt.<sup>2</sup> Om deze  
50 onderzoeksvraag te beantwoorden wordt de incrementele kosteneffectiviteitsratio van everolimus ten opzichte van de standaardbehandeling bepaald.

## 1 Methoden

### 1.1 Literatuurstudie

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR, van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften.

5

De aanvrager geeft aan dat er een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Medline in Process*, *Embase* en *Cochrane* augustus 2013. Er werd gezocht naar studies die de klinische effectiviteit, kosten en veiligheid van everolimus voor de behandeling van hormoonreceptor-positieve, HER2/neu-negatieve gevorderde borstkanker onderzochten.

10

Er zijn twee gerandomiseerde klinische studies (RCTs) geïdentificeerd die aan de inclusiecriteria voldeden:

15

- De BOLERO-2 studie is een door de fabrikant Novartis gesponsorde fase 3 studie. Het betreft een RCT waarin post-menopauzale vrouwen met hormoonreceptor-positieve, HER2/neu-negatieve gevorderde borstkanker werden gerandomiseerd over exemestaan + everolimus of exemestaan + placebo. Deze studie is gebruikt als basis van de EMA registratie van de huidige indicatie en staat centraal in de farmaco-economische beoordeling.<sup>8,9</sup>

20

- De TAMRAD studie is een fase 2 studie gesponsord door de ARCAGY/GINECO groep en tot stand gekomen in samenwerking met Novartis.<sup>10</sup>

25

Er zijn geen relevante farmaco-economische studies gevonden in de literatuur. Wel is everolimus in deze indicatie beoordeeld door NICE in het Verenigd Koninkrijk. De betreffende rapportage is gepubliceerd op de website van deze organisatie.<sup>11</sup>

#### Discussie:

Er zijn in het dossier geen zoekcriteria gegeven door de aanvrager, maar in het technisch dossier bij het model staat in appendix B een volledige zoekstrategie die is uitgevoerd (in maart 2012), en die beschouwt het Zorginstituut als voldoende.

30

#### Conclusie:

De WAR acht de literatuur voldoende relevant en compleet.

### 1.2 Keuze vergelijkende behandeling

35

De vergelijkende behandeling in de economische evaluatie moet dezelfde zijn als in de therapeutische beoordeling. In het farmacotherapeutisch rapport is everolimus + exemestaan vergeleken met placebo + exemestaan. In de famaco-economische analyse is dezelfde vergelijkende behandeling gebruikt.

40

#### Conclusie:

De WAR kan zich vinden in de gekozen vergelijkende behandeling.

### 1.3 Analytische techniek

#### 1.3.1 Soort analyse

45

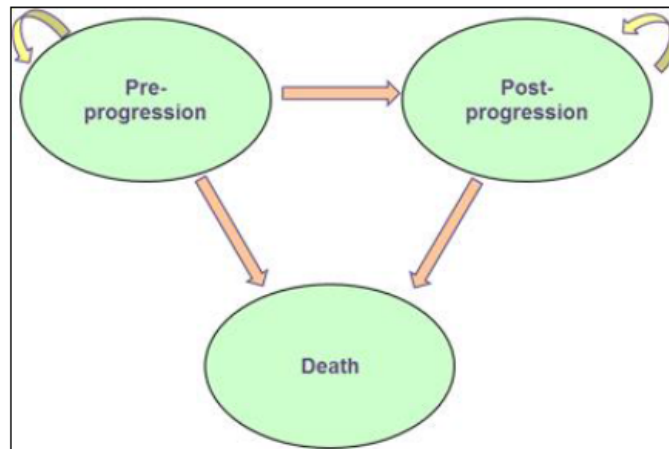
Indien er sprake is van een therapeutische meerwaarde heeft een kostenutiliteitsanalyse (KUA) de voorkeur om de kosteneffectiviteit van een geneesmiddel te onderzoeken.

In de economische evaluatie is gebruik gemaakt van een KUA om de kosteneffectiviteit van behandeling met everolimus aan te kunnen tonen.

### 1.3.2 Economisch model

Er is voor de schatting van de kosteneffectiviteit gebruik gemaakt van een Markov model. Het model is gebouwd in Microsoft Excel en ook gebruikt voor vergoedingsaanvragen in andere landen, zoals het Verenigd Koninkrijk. Er is gekozen voor een cyclusbijlengte van één maand.

10 **Figuur 1: Modelstructuur van het Markov model voor everolimus bij gevorderde borstkanker.**



15 Figuur 1 is een schematische weergave van de modelstructuur. Het model heeft een veel gebruikte structuur voor Markov modellen van kanker, waarin patiënten zich in drie gezondheidstoestanden kunnen bevinden: pre-progressie (stabele ziekte), post-progressie en dood. Alle patiënten stromen het model in de pre-progressie gezondheidstoestand. In deze toestand krijgen patiënten actieve behandeling voor de ziekte. De aanvrager geeft aan dat wanneer patiënten ziekteprogressie doormaken of om een andere reden stoppen met de behandeling, zij terecht komen in de post-progressie gezondheidstoestand. Deze patiënten kunnen niet meer terugkeren in de pre-progressie toestand. Patiënten kunnen sterven door de ziekte of door andere redenen, onafhankelijk van de gezondheidstoestand waarin de patiënt zich bevindt. In hoofdstuk 1.4 wordt in detail ingegaan op hoe de overgangskansen tussen de verschillende gezondheidstoestanden (pijlen in figuur 1) zijn berekend.

#### 1.3.2.1 Tijdshorizon

De analyseperiode van een studie moet zodanig zijn dat een geldige en betrouwbare uitspraak kan worden gedaan over de kosten en effecten van de te vergelijken behandelingen. Volgens de aanvrager sluiten de levenslange tijdshorizon en behandelduur goed aan bij het ziektebeeld en de behandeling.

#### 1.3.2.2 Perspectief

35 Volgens de richtlijnen dienen farmaco-economische evaluaties vanuit een maatschappelijk perspectief uitgevoerd en gerapporteerd te worden, waarbij alle kosten en baten, ongeacht wie de kosten draagt of aan wie de baten toevallen, in de analyse meegenomen worden. De aanvrager heeft inderdaad een maatschappelijk perspectief gebruikt in de economische analyse.

1.3.2.3 Discontering  
Discontering is gedaan zoals geadviseerd in de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek. Toekomstige kosten zijn gediscoteerd met 4% en toekomstige effecten zijn gediscoteerd met 1,5%.

1.3.2.45 Modelaannames  
Tabel 1 vat de belangrijkste aannames samen die gedaan zijn voor de kostenutiliteitanalyse.

**Tabel 1: Overzicht van belangrijkste gedane aannames**

| <b>Factor</b>                                 | <b>Aanname</b>                                       | <b>Onderbouwing</b>   |
|---|--|---|
| Model   | Markov model   | Geaccepteerde manier van modellering in oncologie   |
| Extrapolatie                                  | Weibull  | Gebaseerd op "goodness of fit" analyse en Britse klinische expertise  |
| Tijdshorizon                                  | 50 jaar  | In deze patiëntenpopulatie is dit levenslang  |
| Cyclus lengte                                 | 1 maand  | Progressie van patiënten kan voldoende worden gemodelleerd.   |
| Half cyclus correctie                         | Toegepast  | Correctie voor patiënten die tijdens een cyclus tussen gezondheidstoestanden migreren   |
| Utiliteiten pre-progressie                    | BOLERO-2 studie                                      |   |
| Utiliteiten post-progressie                   | BOLERO-2 studie min disutiliteit                     | In Nederland bepaalde disutiliteit is toegepast   |
| Disutiliteiten bijwerkingen pre-progressie    | Niet toegepast                                       | BOLERO-2 data gebruikt voor pre-progressie: voorkomen dubbel tellen, dus geen disutiliteiten bijwerkingen toegepast   |
| Disutiliteiten bijwerkingen (post-progressie) | Uit Lloyd et al 2006                                 | Grade 3/4 bijwerkingen toegepast gebaseerd op gepubliceerde data  |
| Leeftijd bij inclusie                         | 62 jaar (+/- 10,14)                                  | BOLERO-2 studie   |
| Discontering                                  | 4% kosten, 1,5% effecten                             | Zoals voorgeschreven in de richtlijnen  |
| Perspectief                                   | Maatschappelijk                                      | Zoals voorgeschreven in de richtlijnen  |
| Achtergrond mortaliteit                       | Nederlandse vrouwen leeftijdsgebonden; na 48 maanden | Gebaseerd op CBS data in 2012. Na 48 maanden omdat anders mortaliteit dubbel geteld wordt doordat tot die tijd studiedata gebruikt wordt in het model             |
| Behandeling na progressie                     | Huidige behandeling wordt gestopt bij progressie     | Volgende behandeling is zoals waargenomen in de BOLERO-2 studie (voor de everolimus en de placebo-arm), en aangenomen wordt, dat deze tot het eind gegeven wordt. |
| Zorggebruik                                   | Gebaseerd op Nederlandse                             | Twee Nederlandse klinisch experts uit   |

**Tabel 1: Overzicht van belangrijkste gedane aannames**

|                                |  |   |
|--------------------------------|--|---|
|                                | klinische expertise                        | verschillende ziekenhuizen  |
| Behandeling bijwerkingen       | Gebaseerd op Nederlands klinisch expertise | Twee Nederlandse klinisch experts uit verschillende ziekenhuizen                            |
| Post-progressie behandelkosten |  | Gebaseerd op klinisch expertise en BOLERO-2 studie  |
| Productiviteits-verliezen      | Friciekosten methode                       | Zoals voorgeschreven in de richtlijnen  |
| Terminale zorg kosten          | Niet meegenomen                            | Geen goede bron beschikbaar. Waarschijnlijk gelijk in beide groepen dus van beperkt belang. |
| Subgroepen                     | Niet meegenomen                            | BOLERO-2 studie liet geen subgroepen zien die niet reageerden op everolimus                 |

**Conclusie:**

- De WAR kan zich vinden in de gekozen analytische techniek.

**1.4 Inputgegevens**

**1.4.1 5 Studiepopulatie**

Het door de aanvrager beschreven model gebruikt voor de berekening van de kosteneffectiviteit everolimus + exemestaan ten opzichte van exemestaan alleen data uit de BOLERO-2 studie.<sup>8,9</sup> Dit is een fase 3 RCT waarin 724 postmenopausale vrouwen met gevorderde borstkanker zijn onderzocht. Alle patiënten hadden gemetastaseerde HR-positieve, HER2-negatieve borstkanker, ondanks eerdere behandeling met niet-steroïdale aromataseremmers (anastrozol of letrozol). De patiënten in de BOLERO-2 studie hadden bij de aanvang van de studie geen symptomatische viscerale ziekte (welke wordt gekarakteriseerd door snelgroeiende viscerale metastasen).

15

**1.4.2 Effectiviteit**

**1.4.2.1 Klinische effecten/transitiekansen**

Voor het bepalen van de transitiekansen in het model zijn progressievrije en algehele overlevingsduur gebruikt zoals verkregen in de BOLERO-2 studie.<sup>8,9</sup> De waarden van deze uitkomstmaten zijn weergegeven in tabel 2..

20

**Tabel 2. Gunstige effecten van everolimus, in combinatie met exemestaan, bij postmenopauzale vrouwen voor de behandeling van HR+/HER- gevorderde borstkanker (cut-off datum = 15 december 2011)**

|  | everolimus + exemestaan (n = 485) | placebo + exemestaan (n = 239) | Hazard ratio of p-waarde everolimus t.o.v. placebo (95% BI) |
|--|-----------------------------------|--------------------------------|---|
| <i>Primaire uitkomstmaten</i>  |                                   |                                |   |
| Mediane progressievrije overleving in mnd; door lokale onderzoekers (95% BI)               | 7,8<br>(6,9 - 8,5)                | 3,2<br>(2,8 - 4,1)             | 0,45<br>(0,38-0,54)   |
| Mediane progressievrije overleving in mnd; door onafhankelijke centrale commissie (95% BI) | 11,0<br>(9,7 - 15,0)              | 4,1<br>(2,9 - 5,6)             | 0,38<br>(0,31-0,48)   |
| <i>Belangrijke secundaire uitkomstmaat</i>   |                                   |                                |   |
| Interim-analyse: mediane overleving in mnd (95% BI)  | NB<br>(NB - NB)                   | NB<br>(20,7 - NB)              | 0,77<br>(0,57-1,04)   |

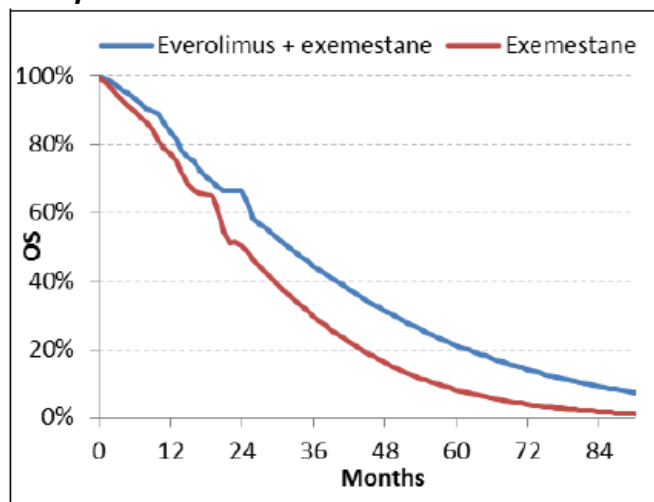
BI = betrouwbaarheidsinterval; EORTC QLQ-C30 = "European Organisation for Research and Treatment of Cancer

Quality of Life Questionnaire-Core 30"; NB = niet behaald

#### 1.4.2.2 Algehele overleving

De algehele overlevingsdata zijn verkregen over een beperkte periode van 17 maanden (mediane follow-up periode 16,2 maanden). Om een realistische schatting te maken over de volledige tijdsduur van het model is er een extrapolatie gedaan van de data over tijd. De Kaplan-Meier curves van de gemeten periode zijn gebruikt om passende geëxtrapoleerde parametrische curves te berekenen. Figuur 2 geeft een weergave tot 17 maanden van de geobserveerde overleving en geëxtrapoleerde survival curves voor de twee vergeleken behandelingen.

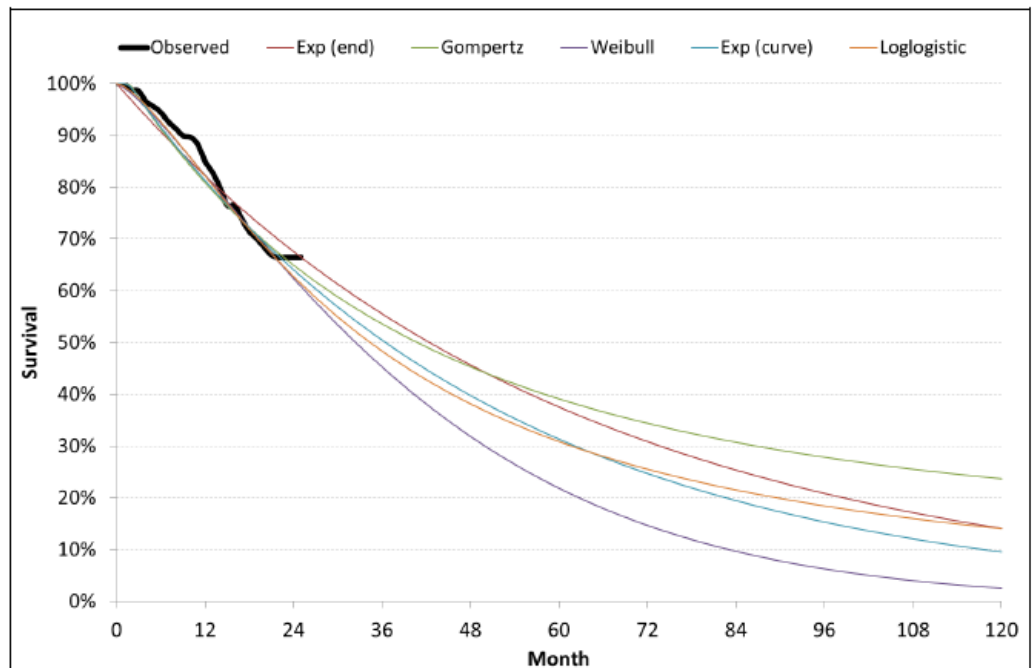
**Figuur 2. Geobserveerde algehele overleving tot 17 maanden en extrapolatie.**



- 15 Er zijn verschillende methoden gebruikt om passende curves te berekenen: Weibull; Gompertz; Loglogistisch; Exponentieel (curve); en Exponentieel (eindpunt). Uit een "goodness of fit" analyse blijkt dat alle methoden een passende fit geven. De curves verschillen echter wel in overlevingsschattingen over een langere periode (figuur 3). Om tot een realistische schatting te komen zijn klinische experts
- 20 geraadpleegd voor het percentage 10-jaarsoverleving bij gerecidiveerde borstkanker. Britse klinische experts gaven aan dat een 10-jaars overleving van minder dan 10% het meest reële scenario is voor deze patiëntengroep, wat voor de Nederlandse situatie wordt ondersteund door de NHG-standaard Diagnostiek van
- 25 mammacarcinoom en data van de Vereniging Intergrale KankerCentra.<sup>12,13</sup> Gegeven deze overlevingscijfers, lijkt met visuele inspectie de Weibull en de Exponentieel (curve) methode de beste extrapolatie te geven. De aanvragers hebben gekozen voor de Weibull..

30

**Figuur 3. Extrapolatie curven voor algehele overleving: Weibull en Exponentieel (curve) lijken meest realistisch.**

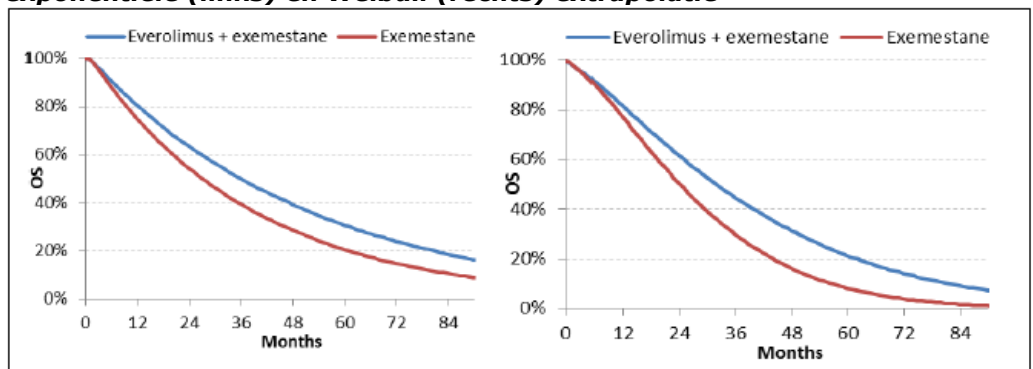


Het verschil tussen de twee gekozen curves was verder onderzocht door middel van visuele inspectie en overlevingsuitkomst in het model. De aanvrager heeft, met navraag van expert opinie, de Weibull extrapolatie gekozen om te gebruiken in de basecase analyse, en heeft de exponentiële extrapolatie gebruikt in een scenario analyse. Het elektronische model heeft de mogelijkheid om de verschillende extrapolaties te kiezen.

5

10

**Figuur 4. Geëxtrapoleerde algehele overlevingscurves gebaseerd op exponentiële (links) en Weibull (rechts) extrapolatie**



15

De extrapolatiecurves voor overleving in het model maken gebruik van de geobserveerde overleving gedurende de 48 maanden studieperiode en leeftijd gebonden mortaliteit bij vrouwen. Er wordt gecorrigeerd voor concurrerende (niet aan de ziekte gerelateerde) mortaliteit. De geobserveerde mortaliteit gedurende de studieperiode van 48 maanden omvat borstkanker gerelateerde mortaliteit en overlijden om andere redenen en behoeft derhalve geen correctie. Daarom is leeftijdsgelateerde mortaliteit niet gerelateerd aan de ziekte zoals geobserveerd in de Nederlandse maatschappij, zoals bepaald door het CBS, toegepast in het model na 48 maanden.

20

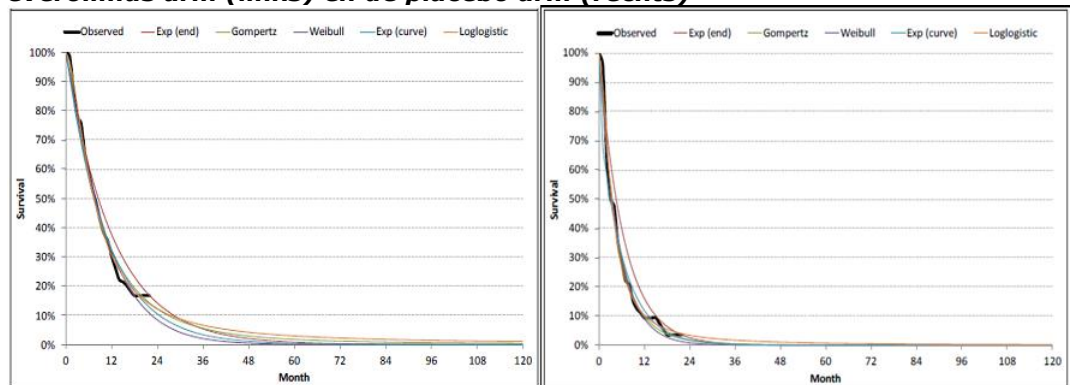


### 1.4.2.3 Progressievrije overleving

De overgangskansen om van de pre-progressie toestand naar post-progressie toestand te gaan zijn berekend met de data van het primaire eindpunt van de BOLERO-2 studie, de progressievrije overleving. Progressie is bepaald op basis van een beoordeling in het ziekenhuis waar de patiënt werd behandeld (lokale beoordeling) die leidend was voor de verdere behandeling van de patiënt, wat aansluit bij de dagelijkse praktijk.

De extrapolatie van de data is op dezelfde manier uitgevoerd als die van de algehele overleving, zoals beschreven in hoofdstuk 1.4.2.2. Figuur 5 laat de verschillende extrapolatiecurven zien ten opzichte van de geobserveerde data in beide armen.

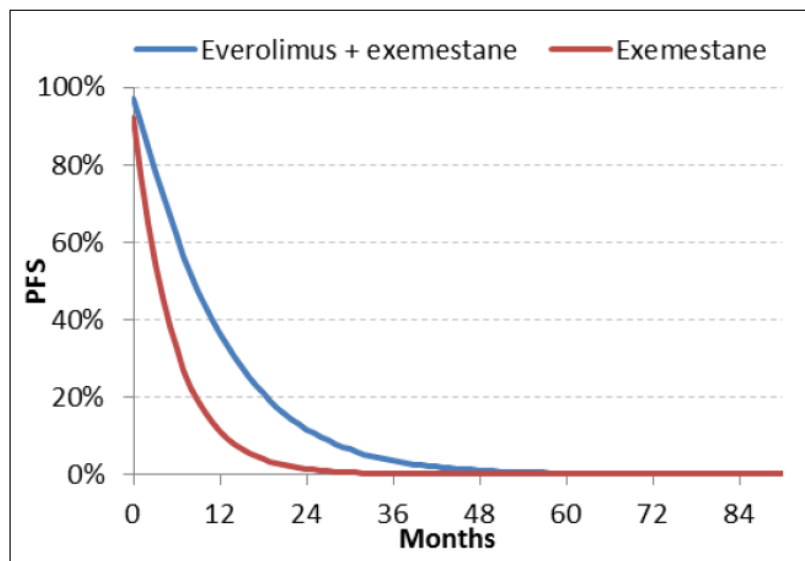
**Figuur 5. Extrapolatie curves voor progressievrije overleving voor de everolimus arm (links) en de placebo arm (rechts)**



Er worden opnieuw hoge R-kwadraat scores gevonden wat duidt op een goed passende curve met de gekozen extrapolatie methoden. Alleen de exponentieel (eindpunt) methode in de everolimus arm lijkt onvoldoende te passen.

Opnieuw is door Britse klinische experts door middel van visuele inspectie en bepaling van overlevingsuitkomst in het model de Weibull curve gekozen voor de basecase analyse. Figuur 6 laat de parametrische curve geschat met de Weibull verdeling zien die gebruikt zijn in de basecase analyse.

**Figuur 6. Parametrische progressievrije overlevingscurven geschat met Weibull methode zoals gebruikt in de basecase analyse**



#### 1.4.2.4

##### Kwaliteit van leven en utiliteiten

Om de QALY te berekenen is het nodig om utiliteiten per gezondheidstoestand te bepalen. In het model zijn utiliteiten gebruikt uit verschillende bronnen. Er is gekozen om de utiliteit van de pre-progressie gezondheidstoestand te berekenen uit de kwaliteit van leven resultaten gevonden in de BOLERO-2 studie. In deze studie is kwaliteit van leven gemeten met een ziektespecifieke vragenlijst, de EORTC QLQ-C30/BR23 vragenlijst. Om utiliteiten te verkrijgen zijn de resultaten gemapt naar EQ-5D zoals beschreven door McKenzie et al.<sup>14</sup> Dit resulteert in een gemiddelde utiliteit van stabiele ziekte voor alle patiënten van 0,682. In het model wordt echter onderscheid gemaakt tussen de utiliteit van de patiënten in de everolimus arm en die in de placebo arm. Patiënten behandeld met everolimus hadden met 0,67 een iets lagere utiliteit dan patiënten in de placebo groep (0,70).

De aanvrager heeft onderzocht of deze waarde reëel is voor de Nederlandse situatie. In de literatuur heeft men twee referenties gevonden die utiliteiten rapporteren voor vrouwen met gemetastaseerde borstkanker. Eén publicatie, door Lloyd et al., rapporteert een utiliteit van 0,715 voor vrouwen met stabiele ziekte.<sup>15</sup> De andere publicatie, door Peasgood et al., rapporteert een utiliteit van 0,640.<sup>16</sup> Ook heeft de aanvrager onderzocht of er utiliteiten beschikbaar zijn voor Nederlandse patiënten en men heeft een studie, gesponsord door ZonMw, gevonden waarbij EQ-5D vragenlijsten zijn afgenomen bij 47 patiënten met gemetastaseerde borstkanker. De gemiddelde utiliteit gevonden bij patiënten met stabiele ziekte was 0,660. Op basis van deze drie resultaten heeft de aanvrager aangenomen dat de door *mapping* verkregen utiliteiten uit de BOLERO-2 studie (everolimus arm 0,67; placebo arm 0,70) voldoende onderbouwd zijn en heeft deze pre-progressie utiliteiten gebruikt in het model.

Er wordt verder aangenomen dat de lagere utiliteit in de everolimus arm wordt veroorzaakt door bijwerkingen. Er worden daarom in het model geen aanvullende disutiliteiten meegenomen voor bijwerkingen, aangezien deze al zijn meegewogen in de everolimus-arm.

Voor de gezondheidstoestand post-progressie heeft de aanvrager gekozen om een disutiliteit van 0,11 toe te passen op de utiliteit die gebruikt is in voor de pre-progressie toestand. Deze disutiliteit is gebaseerd op het eerder genoemde ZonMw onderzoek. De studies op buitenlandse patiënten vonden een groter verschil in

utiliteit tussen pre- en post-progressie (Lloyd 0,272; Peasgood 0,205). In een scenario analyse wordt het verschil zoals gevonden in de studie van Peasgood gebruikt. Tabel 5 geeft de utiliteiten weer zoals gebruikt in het basecase model.

**Tabel 5: Overzicht van de in het model gebruikte utiliteiten.**

| <i>baseline utiliteit</i>           | <i>utiliteit</i> | <i>bron</i>                |
|-------------------------------------|------------------|----------------------------|
| <i>Pre-progressie (everolimus)</i>  | 0,67             | BOLERO-2 + mapping         |
| <i>Pre-progressie (placebo)</i>     | 0,70             | BOLERO-2 + mapping         |
| <i>Post-progressie (everolimus)</i> | 0,56             | BOLERO-2 + mapping + ZonMW |
| <i>Post-progressie (placebo)</i>    | 0,59             | BOLERO-2 + mapping + ZonMW |

5

### 1.4.3

#### *Kosten*

Vanuit het maatschappelijk perspectief horen de directe kosten, binnen en buiten de gezondheidszorg, onderdeel te zijn van de analyse. Als sprake is van indirecte kosten buiten de gezondheidszorg dan moeten deze apart vermeld te worden.<sup>17</sup>

10

De aanvrager heeft directe de volgende kosten meegenomen in het model:

- Directe medische kosten
  - Geneesmiddelenkosten
  - Post-progressie behandelkosten
  - Regulier specialistenbezoek
  - Diagnostische testen
  - Kosten voor behandeling van bijwerkingen
- Directe niet-medische kosten:
  - Reiskosten
- Indirecte niet-medische kosten
  - Productiviteitskosten

15

20

25

De kosten zijn uitgedrukt in euro's . De berekening van kosten is gebaseerd op het jaar 2013. Voor alle kosten uit een eerder jaar dan 2013 is in de berekeningen gecorrigeerd voor inflatie op basis van gepubliceerde NZa inflatiecijfers voor de periode tussen 2010 en 2013. .

#### 1.4.3.1

#### Directe medische kosten

De directe medische kosten (of directe kosten binnen de gezondheidszorg) zijn alle kosten die rechtstreeks verband houden met de preventie, diagnostiek, therapie, revalidatie en verzorging van de ziekte of behandeling. Tabel 6 bevat de directe medische kosten die per cyclus (van één maand) worden toegepast in het model.

30

**Tabel 6: Directe medische kosten (2013 €)**

| <i>Zorggebruik</i>              | <i>Maandelijkse<br/>Kosten</i> | <i>Bron</i>                      |
|---------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|
| <b>Medicatie</b>                |                                |                                  |
| Everolimus                      | €2.725                         | Z-index                          |
| Exemestaan                      | €7                             | Z-index                          |
| Post-progressie medicatiekosten | €1.508                         | Z-index, BOLERO-2                |
| <b>Specialisten bezoek</b>      |                                |                                  |
| pre-progressie                  | €50                            | Expert opinie, kostenhandleiding |
| Post-progressie                 | €55                            | Expert opinie, kostenhandleiding |
| Diagnose en radiografie kosten  | €324                           |                                  |

5 Medicatiekosten van everolimus en exemestaan zijn gebaseerd op de prijzen in de Z-index en de gemiddelde feitelijk gebruikte dosis zoals gebruikt in de BOLERO-2 studie (76% van de aanbevolen dosis in de everolimus-arm en 98% van de aanbevolen dosis in de placebo-arm). Behandeling met deze middelen duurt in het model tot progressie. Tabel 7 geeft een samenvatting van de maandelijkse kosten voor geneesmiddelen zoals gebruikt in het model.

10 Gemiddelde medicatiekosten van behandelingen gestart na progressie zijn geschat op basis van data uit de BOLERO-2 studie. Er is alleen geregistreerd met welke behandeling patiënten begonnen en niet hoe lang deze behandeling duurde. Daarom is in het model aangenomen dat patiënten deze vervolgbehandeling de rest van hun leven krijgen. Tabel 7 geeft de maandelijkse kosten per patiënt weer voor de verschillende mogelijke behandelingen, pre- en post-progressie. Deze kosten zijn gebaseerd op de aanbevolen doses volgens de SPCs, en prijzen volgens de Z-index. Administratiekosten voor I.V. behandelingen zijn meegenomen en gebaseerd op een dag poliklinische zorg. De gemiddelde post-progressie medicatiekosten zoals  
15  
20 toegepast in het model zijn €1.508 per cyclus (tabel 6).

**Tabel 7. Maandelijks medicatiekosten zoals gebruikt in het model**

| Generic name   | Dose (mg)   | Pack size (#) | Cost per pack        | Rx Costs/month | Admin cost/month | Total cost/month |   |   |
|--|---|---------------|----------------------|----------------|------------------|------------------|---|---|
| Everolimus <sup>a</sup>  | 10  | 30            | € 3.402,00           | € 3.402,00     |                  | € 3.402,00       |   |   |
| <b>Hormonal therapy</b>  |   |               |                      |                |                  |                  |   |   |
| Exemestane <sup>b</sup>  | 25  | 30            | € 56,67              | € 56,67        |                  | € 56,67          |   |   |
| Tamoxifen <sup>c</sup>   | 20  | 30            | € 5,69               | € 5,69         |                  | € 5,69           |   |   |
| Anastrozole <sup>d</sup>   | 1   | 28            | € 45,30              | € 45,30        |                  | € 45,30          |   |   |
| Letrozole <sup>e</sup>   | 2,5   | 30            | € 60,54              | € 60,54        |                  | € 60,54          |   |   |
| Fulvestrant <sup>f</sup>   | 250   | 2             | € 900,00             | € 900,00       | € 77,97          | € 977,97         |   |   |
| Medroxyprogesteron acetate <sup>g</sup>  | 500   | 500           | € 67,63              | € 4,06         |                  | € 4,06           |   |   |
| <b>Chemotherapy</b>  |   |               |                      |                |                  |                  |   |   |
| Capecitabine <sup>h</sup>  | 500   | 120           | € 379,00             | € 517,34       | € 0,00           | € 517,34         |   |   |
| Docetaxel <sup>i</sup>   | 160   | 1             | € 839,32             | € 1.091,12     | € 326,31         | € 1.453,43       |   |   |
| Doxorubicine <sup>j</sup>  | 50  | 1             | € 70,14              | € 182,36       | € 326,31         | € 544,67         |   |   |
| Doxorubicine hydrochloride <sup>k</sup>  | 50  | 1             | € 1.095,49           | € 2.190,98     | € 271,80         | € 2.462,78       |   |   |
| Fluorouracil <sup>l</sup>  | 1000  | 1             | €6,89                | €20,67         |                  | €20,67           |   |   |
| Gemcitabine <sup>m</sup>   | 1000  | 1             | €138,45              | €719,94        |                  | €719,94          |   |   |
| Paclitaxel <sup>n</sup>  | 100,2<br>300  | 1<br>1        | € 293,57<br>€ 878,95 | € 1.524,28     | € 326,31         | € 1.886,59       |   |   |
| Epirubicine <sup>o</sup>   | 200   | 1             | € 290,00             | € 377,00       | € 326,31         | € 739,31         |   |   |
| Cyclophosphamide <sup>p</sup>  | 200   | 1             | € 12,37              | € 16,08        | € 326,31         | € 378,39         |   |   |
| Vinorelbine <sup>q</sup>   | 50  | 1             | € 118,97             | € 475,88       | € 1.087,20       | € 1.563,08       |   |   |
| Mitoxantron <sup>r</sup>   | 20  | 1             | € 183,93             | € 183,93       | € 326,31         | € 546,24         |   |   |
| <b>Targeted therapy</b>  |   |               |                      |                |                  |                  |   |   |
| Bevacizumab <sup>s</sup>   | 400   | 1             | € 1.268,82           | € 5.075,28     | € 543,60         | € 5.618,88       |   |   |
| Lapatinib <sup>t</sup>   | 250   | 140           | € 2.548,02           | € 2.548,02     |                  | € 2.548,02       |   |   |
| Sorafenib <sup>u</sup>   | 200   | 112           | € 3.714,34           | € 3.714,34     |                  | € 3.714,34       |   |   |
| <p>General dosing instructions based on SPCs:</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="vertical-align: top; width: 50%;"> <p>a. 10 mg per day, p.o.</p> <p>b. 25 mg per day</p> <p>c. 20 mg per day</p> <p>d. 1 mg per day</p> <p>e. 2,5 mg per day</p> <p>f. 500 mg every month</p> <p>g. 500 mg/dag for 4 weeks, then 500 mg 2 times per week</p> <p>h. 2.500 mg/m<sup>2</sup>/day = 4.300 mg/day. 14 days treatment followed by 7 days of rest</p> <p>i. 100 mg/m<sup>2</sup> every 3 weeks</p> <p>j. 60-75 mg/m<sup>2</sup> every 3 weeks</p> </td> <td style="vertical-align: top; width: 50%;"> <p>k. 50 mg/m<sup>2</sup> every 4 weeks</p> <p>l. 400-600 mg/m<sup>2</sup>, 2 times per 28 days</p> <p>m. 1250 mg/m<sup>2</sup>, 2 times per 3 weeks</p> <p>n. 220 mg/m<sup>2</sup> every 3 weeks = 380 mg per administration</p> <p>o. 75-90 mg/m<sup>2</sup> every 3 weeks, possibly higher starting dose to 120 mg/m<sup>2</sup></p> <p>p. 135 mg/m<sup>2</sup> every 3 weeks</p> <p>q. 25-30 mg/m<sup>2</sup> once per week</p> <p>r. 14 mg/m<sup>2</sup> every 3 weeks</p> <p>s. 10 mg/kg every 2 weeks (=750 mg/admin)</p> <p>t. 1250 mg (5 tablets) per day, continuously</p> <p>u. 400 mg twice daily, continuously</p> </td> </tr> </table> |   |               |                      |                |                  |                  | <p>a. 10 mg per day, p.o.</p> <p>b. 25 mg per day</p> <p>c. 20 mg per day</p> <p>d. 1 mg per day</p> <p>e. 2,5 mg per day</p> <p>f. 500 mg every month</p> <p>g. 500 mg/dag for 4 weeks, then 500 mg 2 times per week</p> <p>h. 2.500 mg/m<sup>2</sup>/day = 4.300 mg/day. 14 days treatment followed by 7 days of rest</p> <p>i. 100 mg/m<sup>2</sup> every 3 weeks</p> <p>j. 60-75 mg/m<sup>2</sup> every 3 weeks</p> | <p>k. 50 mg/m<sup>2</sup> every 4 weeks</p> <p>l. 400-600 mg/m<sup>2</sup>, 2 times per 28 days</p> <p>m. 1250 mg/m<sup>2</sup>, 2 times per 3 weeks</p> <p>n. 220 mg/m<sup>2</sup> every 3 weeks = 380 mg per administration</p> <p>o. 75-90 mg/m<sup>2</sup> every 3 weeks, possibly higher starting dose to 120 mg/m<sup>2</sup></p> <p>p. 135 mg/m<sup>2</sup> every 3 weeks</p> <p>q. 25-30 mg/m<sup>2</sup> once per week</p> <p>r. 14 mg/m<sup>2</sup> every 3 weeks</p> <p>s. 10 mg/kg every 2 weeks (=750 mg/admin)</p> <p>t. 1250 mg (5 tablets) per day, continuously</p> <p>u. 400 mg twice daily, continuously</p> |
| <p>a. 10 mg per day, p.o.</p> <p>b. 25 mg per day</p> <p>c. 20 mg per day</p> <p>d. 1 mg per day</p> <p>e. 2,5 mg per day</p> <p>f. 500 mg every month</p> <p>g. 500 mg/dag for 4 weeks, then 500 mg 2 times per week</p> <p>h. 2.500 mg/m<sup>2</sup>/day = 4.300 mg/day. 14 days treatment followed by 7 days of rest</p> <p>i. 100 mg/m<sup>2</sup> every 3 weeks</p> <p>j. 60-75 mg/m<sup>2</sup> every 3 weeks</p>  | <p>k. 50 mg/m<sup>2</sup> every 4 weeks</p> <p>l. 400-600 mg/m<sup>2</sup>, 2 times per 28 days</p> <p>m. 1250 mg/m<sup>2</sup>, 2 times per 3 weeks</p> <p>n. 220 mg/m<sup>2</sup> every 3 weeks = 380 mg per administration</p> <p>o. 75-90 mg/m<sup>2</sup> every 3 weeks, possibly higher starting dose to 120 mg/m<sup>2</sup></p> <p>p. 135 mg/m<sup>2</sup> every 3 weeks</p> <p>q. 25-30 mg/m<sup>2</sup> once per week</p> <p>r. 14 mg/m<sup>2</sup> every 3 weeks</p> <p>s. 10 mg/kg every 2 weeks (=750 mg/admin)</p> <p>t. 1250 mg (5 tablets) per day, continuously</p> <p>u. 400 mg twice daily, continuously</p> |               |                      |                |                  |                  |   |   |

5 De frequentie van specialistenbezoek heeft de aanvrager onderzocht door twee Nederlandse klinisch experts te interviewen. Deze experts bleken in de praktijk gevorderde borstkanker patiënten pre-progressie gemiddeld 0,67 keer per maand te zien en post-progressie gemiddeld 0,73 keer per maand. Met een consult kost van €77,97 (zoals beschreven in de kostenhandleiding<sup>1</sup>) komt dat neer op respectievelijk €49,74 en €54,90.

10 Dezelfde klinisch experts die geïnterviewd zijn met betrekking tot specialistenbezoek hebben de aanvrager ook geïnformeerd over hun ervaring met zorggebruik met betrekking tot diagnose en radiologie. De aanvrager heeft naar aanleiding van deze informatie en de DBC tarieven zoals gepubliceerd door de NZa de gemiddelde maandelijks kosten berekend. Deze zijn pre- en post progressie gelijk geschat op €323,84 (tabel 8).

**Tabel 8: Maandelijks diagnose en radiologie kosten.**

|  | Average use | Unit cost | Travel cost  | Average cost   |
|--|-------------|-----------|--------------|----------------|
| <b>Laboratory tests</b>                        |             |           |              |                |
| Complete blood count, incl. biochemistry panel | 0.067       | €47,91    | €6,28        | €36,04         |
| <b>Imaging</b>                                 |             |           |              |                |
| CT scan  | 0.083       | €229,27   |              | €18,91         |
| Chest X-ray                                    | 0.083       | €81,74    |              | €6,74          |
| Bone scintigraphy                              | 0.186       | €198,94   |              | €36,97         |
| MRI  | 0.021       | €229,27   |              | €4,78          |
| PET-CT   | 0.165       | €1.529,74 |              | €252,41        |
| Electrocardiogram                              | 0.014       | €39,40    |              | €0,58          |
| <b>Total</b>                                   |             |           | <b>€6,28</b> | <b>€323,84</b> |

*Source: <http://dbc-tarieven.nza.nl/Nzatarieven/top.do>, corrected for inflation.*

5 Ten slotte heeft de aanvrager bij de twee Nederlandse klinisch experts geïnformeerd hoe zij in de praktijk omgaan met 3<sup>e</sup> en 4<sup>e</sup> graad toxiciteit door behandeling. Tabel 9 vat de kosten samen die toegepast worden in het model voor het behandelen van bijwerkingen.

**Tabel 9: Kosten gerelateerd aan het behandelen van 3<sup>e</sup> en 4<sup>e</sup> graads bijwerkingen (gebaseerd op de BOLERO-2 studie)**

| Toxicity event  | Incidence everolimus | Incidence exemestane | Specialist consult | Medication | Travel | Total costs |
|-----------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------|--------|-------------|
| Stomatitis      | 8%                   | 1%                   | € 77,97            | €15,00     | €6,28  | €99,25      |
| Rash            | 1%                   | 0%                   | € 77,97            |            | €6,28  | €84,25      |
| Fatigue         | 5%                   | 1%                   | € 77,97            |            | €6,28  | €84,25      |
| Diarrhoea       | 3%                   | 1%                   | € 77,97            | €5,00      | €6,28  | €89,25      |
| Anorexia        | 1%                   | 1%                   | € 77,97            |            | €6,28  | €84,25      |
| Nausea          | 1%                   | 1%                   | € 77,97            |            | €6,28  | €84,25      |
| Weight decrease | 1%                   | 0%                   | € 77,97            |            | €6,28  | €84,25      |
| Cough           | 1%                   | 0%                   | € 77,97            |            | €6,28  | €84,25      |

*Source: Clinical expert opinion.<sup>3</sup> Handleiding voor kostenonderzoek, 2010.<sup>[51]</sup> corrected for inflation.*

1.4.3.2 Directe niet-medische kosten  
 15 Directe niet-medische kosten (of kosten buiten de gezondheidszorg) zijn kosten die optreden buiten de formele gezondheidszorg maar die wel een directe relatie hebben met de ziekte of behandeling. De aanvrager heeft binnen deze kostengroep de reiskosten die de patiënt maakt meegerekend. Voor een bezoek aan het ziekenhuis (voor behandeling, diagnose, of behandeling van bewerkingen) is gebaseerd op de kostenhandleiding €6,28 gerekend. Er is aangenomen dat een  
 20 patiënt 14 kilometer moet reizen a €0,20 per km, wat neerkomt na inflatiecorrectie op een totaal van €3,03. Ook wordt er aangenomen dat er €3,25 aan parkeerkosten zijn. Voor een bezoek aan de huisarts is €0,48 berekend, gebaseerd op 2,2 km.

**Tabel 10: Directe niet-medische kosten (jaartal €)**

| Zorggebruik           | Kosten | Bron              |
|-----------------------|--------|-------------------|
| Reiskosten ziekenhuis | €6,28  | Kostenhandleiding |
| Reiskosten huisarts   | €0,48  | Kostenhandleiding |

1.4.3.3 Indirecte niet-medische kosten  
 25 Indirecte niet-medische kosten zijn kosten gemaakt buiten de gezondheidszorg. Dit

zijn met name productiviteitskosten door het verlies van productiviteit door ziekte.

5 Met een mediane leeftijd van de onderzochte patiëntengroep van 62 jaar en de ernst van de ziekte is het aannemelijk dat een groot gedeelte van de patiëntenpopulatie bij het starten van behandeling al gestopt is met werken. Om te schatten hoeveel het productiviteitsverlies is, heeft de aanvrager chart review uitgevoerd in vijf West-Europese landen (Frankrijk, Duitsland, Nederland, België en Zweden).<sup>18</sup> In deze studie werden patiënten met HR-positieve gevorderde borstkanker onderzocht. Om de effecten van de ziekte op productiviteit voor deze kosteneffectiviteits analyse te bepalen is er gekeken naar patiënten die van tweedelijns endocriene behandeling naar derdelijnsbehandeling gingen. In de studie kwamen 26 patiënten voor die zich in dit ziektestadium bevonden. Van deze 26 patiënten werkte 4% full time en 19% part time tijdens tweedelijns behandeling, terwijl tijdens derdelijnsbehandeling 0% full time werkte en 4% part time.

15 Uit de kostenhandleiding valt te achterhalen dat voor vrouwen tussen 45 en 65 jaar een gemiddeld uurloon van €29,08 valt te verwachten, wat aangepast voor inflatie (1,057 tussen 2010 en 2013 volgens CBS) neerkomt op €30,74 in 2013.<sup>17</sup>

20 De aanvrager heeft voor de berekening van de productiviteitsverliezen de frictiekosten methode toegepast, waarbij alleen de vervanging van de zieke wordt meegerekend over een periode van 23 weken. Uit de kostenhandleiding kan worden opgemaakt dat er in een jaar 1.540 werkbare uren zitten. Volgens de frictiekosten methode moet er dus gerekend worden met een productiviteitsverlies per patiënt die full time werkt (23/52 weken)\*€30,74 = €20.940,53. Aangenomen dat een part time werkende patiënt 20 uur werkt dan komt het productiviteitsverlies voor de deze patiënt op €10.470,26.

30 Zoals boven uitgelegd is er op basis van de door de aanvrager uitgevoerde chart review in het model uitgegaan van een verlies van 4 procentpunten van full time werkende patiënten (productiviteitsverlies van gemiddeld €837,62) en 15 procentpunten van part time werkende patiënten (productiviteitsverlies van gemiddeld €1.570,54) na progressie. In het model wordt er na progressie een kostenpost van €2.408,16 toegepast (tabel 11).

35

**Tabel 11: Productiviteitsverlies (directe niet-medische kosten) (2013 €)**

| <i>Werkend</i> | <i>2e lijn</i> | <i>3e lijn</i> | <i>Verschil</i> | <i>Productiviteit pp</i> | <i>Kosten productiviteitsverlies bij progressie in model</i> |
|----------------|----------------|----------------|-----------------|--------------------------|--|
| Full time      | 4%             | 0%             | -4%             | €20.940                  | €837,62  |
| Part time      | 19%            | 4%             | -15%            | €10.470                  | €1.570,54  |
| <b>Totaal</b>  |                |                |                 |                          | <b>€2.408,16</b>   |

Discussie inputgegevens:

Ad utiliteiten

- 40
- De pre-progressie utiliteiten zijn verkregen via mappen van ziektespecifieke EORTC vragenlijsten naar EQ-5D. De WAR acht deze methode van een methodologisch voldoende kwaliteit.
  - Post-progressie utiliteiten zijn niet gemeten in de BOLERO-2 studie. De onderbouwing voor de keuze van post-progressie utiliteiten is onvoldoende.
- 45 Deze utiliteiten zijn gebaseerd op het een ZonMw onderzoek waarin Nederlandse utiliteiten zijn gemeten zijn niet gerefereerd en kunnen dus niet

geverifieerd worden. Uit een scenario analyse blijkt dat wanneer er alternatieve utiliteiten (uit de publicatie van Peasgood et al.<sup>16</sup>) worden gebruikt de ICER ca 10% hoger uitvalt.

Ad kosten

- 5
- De aanvrager heeft aangenomen dat de post-progressie behandelkosten verschillend zijn tussen de everolimus en de placebo groep. De WAR acht het onvoldoende bewezen dat in de Nederlandse praktijk patiënten die met everolimus + exemestaan zijn behandeld na progressie anders worden behandeld dan patiënten die met exemestaan monotherapie zijn behandeld.
- 10
- Ten eerste is de indicatie breder dan de patiëntenpopulatie in BOLERO-2, aangezien er ook patiënten met ECOG 3 behandeld mogen worden volgens de SmPC. Bovendien heeft is aangenomen dat patiënten na progressie met hetzelfde middel wordt behandeld tot het eind van de behandeltraject, wat niet overeenkomt met de realiteit. Daarom acht de WAR het beste om de post-progressie behandelkosten gelijk te stellen tussen de everolimus-arm en placebo-arm. Verschil in PFS zorgt er dan alsnog voor dat patiënten in de everolimus-arm minder post-progressie behandelkosten hebben. De aanvrager heeft in een scenario analyse de post-progressie behandelkosten aangepast naar het gemiddelde zoals gevonden in de BOLERO-2 studie (€1.508).
- 15
- 20

Conclusie inputgegevens:

De WAR kan zich niet volledig vinden in de inputgegevens.

## 1.5 Validatie en gevoeligheidsanalyses

### 1.5.1 Validatie

- 25
- Het model is volgens de aanvrager uitgebreid getest met een rigoureuze 'stress test' om potentiële fouten te identificeren. Interne validatie is onderzocht door het variëren van een uitgebreide lijst van belangrijke variabelen. Verder zijn de formules in het model en de verdere functionaliteit getest<sup>19</sup>.
- 30
- Verschillende aannames in het model zijn, zoals aangegeven in de verschillende secties in de vorige hoofdstukken, gevalideerd door klinische experts te vragen.

### 1.5.2 Gevoeligheidsanalyses

- 35
- In een gevoeligheidsanalyse wordt nagegaan wat de impact is van de variabelen op de resultaten en wordt de robuustheid van de resultaten vastgesteld. In geval van een modelstudie waaraan aannames ten grondslag liggen is per definitie sprake van onzekerheid en is het uitvoeren van gevoeligheidsanalyses een vereiste.

#### 1.5.2.1 Univariate gevoeligheidsanalyses

- 40
- Om te onderzoeken wat het effect van variaties in de meest relevante parameters in het model is op de uitkomst zijn univariate gevoeligheidsanalyses van de volgende parameters uitgevoerd. De parameters zijn in de meeste gevallen +/- 20% gevarieerd, en in enkele gevallen 50%.
1. Progressievrije en algehele overleving: Deze waarden zijn 20% gevarieerd.
  2. Utiliteiten, pre- en post-progressie: de aanvrager gebruikt de gemapte utiliteiten uit de BOLERO-2 studie (everolimus arm 0,67; placebo arm 0,70) in het model. Deze waarden worden 20% gevarieerd.
  3. Pre- en post-progressie zorggebruik kosten: Aangezien de ondervraagde klinisch experts aangaven verschillend te behandelen zijn deze kosten 20% gevarieerd.
  4. Kosten bijwerkingen: Deze kosten zijn 50% gevarieerd
  5. Geneesmiddelen kosten: Om de gevoeligheid van het model te testen voor
- 45
- 50



prijsveranderingen (met name prijsverlagingen) van de onderzochte geneesmiddelen, zijn de inkooprijzen van everolimus en exemestaan 20% gevarieerd.

- 5 Tabel 12 vat samen welke waarden er gebruikt zijn in de univariate gevoeligheidsanalyses.

10

15 **Tabel 12: Parameters inclusief de limieten zoals gevarieerd in univariate gevoeligheidsanalyses.**

| Parameter                                 | Basecase | Ondergrens | Bovengrens | Aanname         |
|---|----------|------------|------------|-----------------|
| RR Progressie vrije overleving Everolimus |          | 0,9176     | 1,1374     | 95% CI Bolero-2 |
| RR Algehele overleving Everolimus         |          | 0,8975     | 1,0914     | 95% CI Bolero-2 |
| RR Progressie vrije overleving Placebo    |          | 0,9087     | 1,1486     | 95% CI Bolero-2 |
| RR Algehele overleving Placebo            |          | 0,8846     | 1,1439     | 95% CI Bolero-2 |
| Pre-progressie utiliteiten                | 0,682    | 0,55       | 0,82       | +/- 20%         |
| Post-progressie utiliteiten               | 0,572    | 0,46       | 0,69       | +/- 20%         |
| Pre-progressie achtergrond kosten         | € 416    | € 331      | € 496      | +/- 50%         |
| Post-progressie achtergrondkosten         | € 419    | € 335      | € 503      | +/- 50%         |
| Kosten bijwerkingen Everolimus            | € 18     | € 9        | € 27       | +/- 50%         |
| Kosten bijwerkingen Placebo               | € 3      | € 2        | € 5        | +/- 50%         |
| Geneesmiddelenkosten Everolimus           | € 2.732  | € 2.186    | € 3.279    | +/- 20%         |
| Geneesmiddelenkosten Placebo              | € 9      | € 6        | € 9        | +/- 20%         |

1.5.2.2 Probabilistische gevoeligheidsanalyses

- 20 Tabel 13 geeft de parameters weer die opgenomen zijn in de probabilistische gevoeligheidsanalyse en de bijbehorende kansverdelingen.

**Tabel 13: Parameters die gevarieerd zijn in de probabilistische gevoeligheidsanalyse**

| Parameter                | Mean        | Standard error | Alpha   | Beta       | Distribution type |
|--------------------------|-------------|----------------|---------|------------|-------------------|
| <i>Utilities</i>         |             |                |         |            |                   |
| Utility pre-progressed   | 0,68        | 0,2            | 3,016   | 1,406      | Beta              |
| Utility post-progressed  | 0,57        | 0,2            | 2,929   | 2,192      | Beta              |
| <i>Cost (treatment)</i>  |             |                |         |            |                   |
| Cost pre-progressed      | € 415,90    | € 83,18        | € 25,00 | € 16,64    | Gamma             |
| Cost post-progressed     | € 418,77    | € 83,75        | € 25,00 | € 16,75    | Gamma             |
| Transition cost          | € 23.280,57 | € 4.656,11     | € 25,00 | € 931,22   | Gamma             |
| <i>Cost (comparator)</i> |             |                |         |            |                   |
| Cost pre-progressed      | € 415,90    | € 83,18        | € 25,00 | € 16,64    | Gamma             |
| Cost post-progressed     | € 418,77    | € 83,75        | € 25,00 | € 16,75    | Gamma             |
| Transition cost          | € 29.861,09 | € 5.972,22     | € 25,00 | € 1.194,44 | Gamma             |
| <i>Effectiveness</i>     |             |                |         |            |                   |
| RR - Tx PFS              | 100%        | 5,61%          | n/a     | n/a        | Lognormal         |
| RR - Tx OS               | 100%        | 4,95%          | n/a     | n/a        | Lognormal         |
| RR - Cx PFS              | 100%        | 6,12%          | n/a     | n/a        | Lognormal         |
| RR - Cx OS               | 100%        | 6,62%          | n/a     | n/a        | Lognormal         |

### 1.5.2.3

#### Scenarioanalyses

De aanvrager heeft vier scenario analyses uitgevoerd.

- 5 1. In een scenario analyse zijn de resultaten beschreven wanneer er geen discontering plaats zal vinden.
2. In plaats van met een Weibull curve is de algehele overleving geschat met een exponentiële curve
- 10 3. Post-progressie utiliteiten zijn geschat met resultaten van de meta-analyse van Peasgood et al.<sup>16</sup> In deze studie werd een groter verschil gevonden tussen pre- en post-progressie utiliteiten dan in de ZonMw studie die gebruikt is in de basecase analyse (disutiliteit van 0,11 vs 0,205).
- 15 4. Er is een scenario toegevoegd om de onzekerheid omtrent de algehele overleving te onderzoeken. Hiervoor heeft de aanvrager aangenomen dat na progressie geen overlevingsvoordeel is, en dat er een halvering is van de overlevingswinst na progressie (ten opzichte van de geëxtrapoleerde resultaten in de BOLERO-2 studie).

#### Conclusie validatie en gevoeligheidsanalyses:

- 20 De WAR kan zich vinden in de validatie en de gevoeligheidsanalyses.



## 2 Resultaten Farmaco-Economische evaluatie

### 2.1 Incrementele en totale effecten

5 De aanvrager rapporteert voor behandeling van postmenopausale vrouwen met hormoonreceptor-positieve, HER2/neu-negatieve gevorderde borstkanker met everolimus + exemestaan een gemiddelde winst van 0,84 levensjaren en 0,52 voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALYs) ten opzichte van placebo + exemestaan.

**Tabel 14: Incrementele effecten van behandeling met everolimus + exemestaan versus placebo + exemestaan, discontering 1,5%**

|                       | <i>everolimus +<br/>exemestaan</i> | <i>placebo +<br/>exemestaan</i> | <i>incrementeel</i> |
|-----------------------|------------------------------------|---------------------------------|---------------------|
| Pre-progressie LYG    | 0,89                               | 0,44                            | 0,45                |
| Post-progressie LYG   | 2,30                               | 1,92                            | 0,39                |
| <b>Totaal LYG</b>     | <b>3,19</b>                        | <b>2,35</b>                     | <b>0,84</b>         |
| Pre-progressie QALYs  | 0,60                               | 0,30                            | 0,30                |
| Post-progressie QALYs | 1,32                               | 1,10                            | 0,22                |
| <b>Totaal QALYs</b>   | <b>1,92</b>                        | <b>1,40</b>                     | <b>0,52</b>         |

10

### 2.2 Incrementele en totale kosten

15 De aanvrager rapporteert voor behandeling van postmenopausale vrouwen met hormoonreceptor-positieve, HER2/neu-negatieve gevorderde borstkanker met everolimus + exemestaan €19.951 extra kosten (verdisconteerd) ten opzichte van placebo + exemestaan. Zie tabel 15 voor een overzicht van de totale en incrementele kosten.

**Tabel 15: Totale en Incrementele kosten van behandeling met everolimus + exemestaan versus placebo + exemestaan, discontering 4%**

| <i>kosten</i>                     | <i>everolimus +<br/>exemestaan</i> | <i>placebo +<br/>exemestaan</i> | <i>incrementeel</i> |
|-----------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|---------------------|
| Behandelmkosten                   | €22.755                            | €35                             | €22.720             |
| Kosten bijwerkingen               | €18                                | €3                              | €14                 |
| Pre-progressie achtergrondkosten  | €4.356                             | €2.157                          | €2.198              |
| Post-progressie achtergrondkosten | €10.713                            | €9.164                          | €1.548              |
| Post-progressie behandeling       | €20.542                            | €27.223                         | -€6.682             |
| Productiviteitsverliezen          | €2.326                             | €2.367                          | -€42                |
| <b>Totale kosten</b>              | <b>€60.709</b>                     | <b>€40.951</b>                  | <b>€19.951</b>      |

### 2.3 Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's

De aanvrager rapporteert voor behandeling van postmenopausale vrouwen met hormoonreceptor-positieve, HER2/neu-negatieve gevorderde borstkanker met everolimus + exemestaan de volgende incrementele kosteneffectiviteits-ratio's (ICERs): €23.511 per LYG en €38.224 per QALY ten opzichte van placebo + exemestaan. Door de relatief korte overleving van deze patiënten verschillen de onverdisconteerde resultaten nauwelijks met €23.522/LYG en €38.430/QALY.

**Tabel 16: Incrementele kosteneffectiviteit van van behandeling met everolimus + exemestaan versus placebo + exemestaan**

|   |              |
|---|--------------|
| Incrementele kosten per gewonnen levensjaar (LYG)                               | € 23.511/LYG |
| Incrementele kosten per voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY) | €38.224/QALY |

### 2.4 10 Gevoeligheidsanalyses

#### 2.4.1 15 *Univariate gevoeligheidsanalyses*

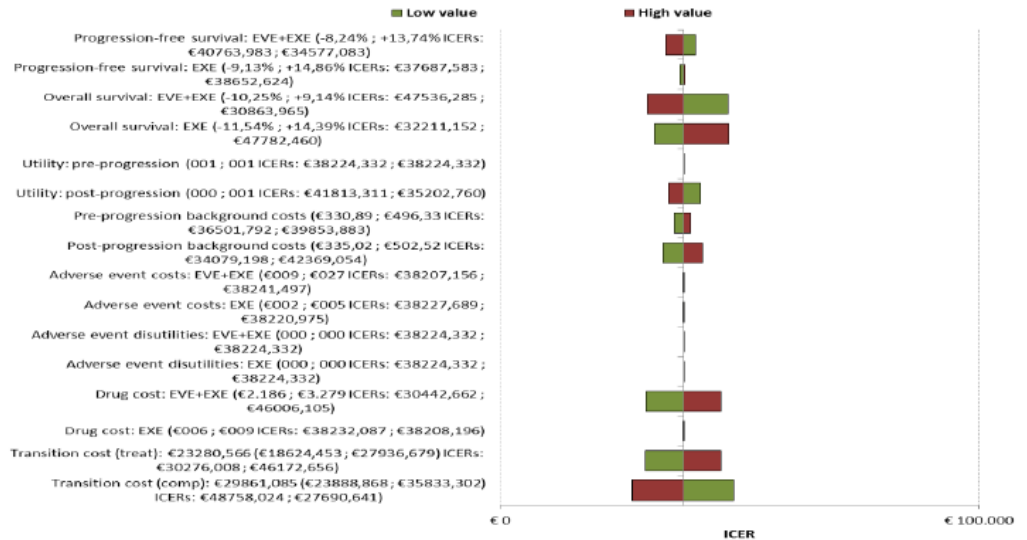
Tabel 17 en figuur 7 geven de resultaten van de univariate gevoeligheidsanalyses weer. Het model blijkt met name gevoelig voor variatie in algehele overleving. Hoewel in mindere mate, is het model is ook gevoelig voor variatie in progressievrije overleving en de prijs van everolimus.

**Tabel 17: De resultaten van de univariate gevoeligheidsanalyse zoals gerapporteerd door de aanvrager.**

| Parameter   | Base-case value | Low value |        | High value |        |
|---|-----------------|-----------|--------|------------|--------|
|   |                 | Value     | ICER   | Value      | ICER   |
| Base-case ICER                                    | € 38,224        |           |        |            |        |
| PFS: everolimus ( $\Delta$ 20%)                   |                 | 80%       | 44,980 | 120%       | 33,115 |
| PFS: exemestane ( $\Delta$ 20%)                   |                 | 80%       | 37,536 | 120%       | 39,309 |
| OS: everolimus ( $\Delta$ 20%)                    |                 | 80%       | 64.915 | 120%       | 25.702 |
| OS: exemestane ( $\Delta$ 20%)                    |                 | 80%       | 30.673 | 120%       | 62.652 |
| Utility: pre-progression ( $\Delta$ 20%)          | 0.682           | 0.55      | 38,224 | 0,82       | 38,224 |
| Utility: post-progression ( $\Delta$ 20%)         | 0.572           | 0.46      | 41,813 | 0,69       | 35,203 |
| Pre-progression background costs ( $\Delta$ 20%)  | € 416           | € 331     | 36,502 | € 496      | 39,854 |
| Post-progression background costs ( $\Delta$ 20%) | € 419           | € 335     | 34,079 | € 503      | 42,369 |
| Adverse event costs: everolimus ( $\Delta$ 50%)   | € 18            | € 9       | 38,207 | € 27       | 38,241 |
| Adverse event costs: exemestane ( $\Delta$ 50%)   | € 3             | € 2       | 38,228 | € 5        | 38,221 |
| Drug cost: everolimus ( $\Delta$ 20%)             | € 2,732         | € 2,186   | 30,443 | € 3.279    | 46,006 |
| Drug cost: exemestane ( $\Delta$ 20%)             | € 8             | € 6       | 38,232 | € 9        | 38,208 |

20

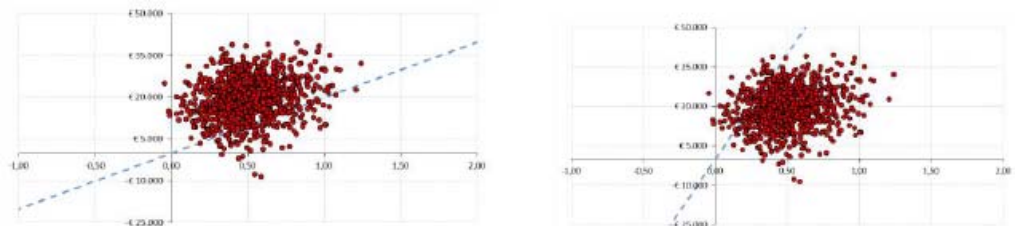
**Figuur 7: Tornado diagram van de univariate gevoeligheidsanalyse, zoals gerapporteerd door de aanvrager.**



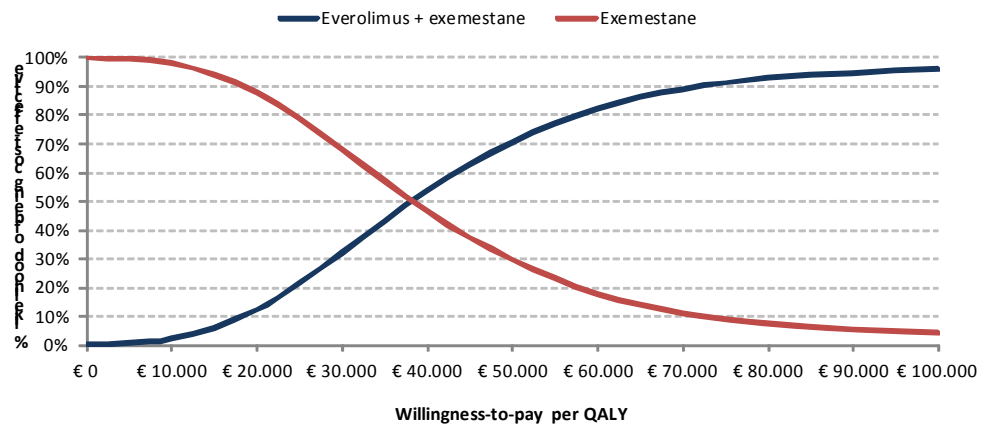
2.4.2 *Probabilistische gevoeligheidsanalyses*

5 Figuur 8 en 9 geven de resultaten van de probabilistische gevoeligheidsanalyses (probabilistic sensitivity analysis, PSA) weer op basis van de gegevens aangeleverd door de aanvrager. De gemiddelde ICER bedroeg bij 1000 simulaties €38.701/QALY. Bij een drempelwaarde van €20.000 per QALY (linker grafiek in figuur 8) is de kans dat everolimus + exemestaan ten opzichte van placebo + exemestaan  
10 kosteneffectief is ca 11%. Wanneer er een drempelwaarde gekozen wordt van €80.000/QALY (rechter grafiek in figuur 8) is de kans dat everolimus + exemestaan kosteneffectief is, ongeveer 90%.

15 **Figuur 8: Incrementele kosten en effecten van everolimus + exemestaan versus placebo + exemestaan: probabilistische gevoeligheidsanalyse met 1000 simulaties**



20 **Figuur 9: "Cost effectiveness acceptability curve" (CEAC) van de vergelijking tussen everolimus + exemestaan versus placebo + exemestaan (gebaseerd op PSA met 1000 simulaties)**



### 2.4.3 Scenario-analyses

#### 2.4.3.1 Extrapolatie algehele overleving door exponentiële curve

5 Wanneer er gekozen wordt voor de exponentiële curve bij de extrapolatie van de algehele overlevingsdata blijkt er een ongeveer 10% lagere ICER uit te komen.

**Tabel 18: Incrementele kosteneffectiviteit van everolimus + exemestaan versus placebo + exemestaan met extrapolatie algehele overleving door exponentiële curve**

|   | <i>everolimus +<br/>exemestaan</i> | <i>placebo +<br/>exemestaan</i> | <i>incrementeel</i> |
|---|------------------------------------|---------------------------------|---------------------|
| Totale kosten   | €63.425                            | €43.373                         | €20.051             |
| QALYs   | 2,38                               | 1,82                            | 0,56                |
| Incrementele kosten per voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY) |                                    |                                 | €35.915/QALY        |

#### 2.4.3.2 Alternatieve utiliteit post-progressie

10 Wanneer in plaats van de in Nederland gevonden verlaging van utiliteit na progressie van 0,11 de door Peasgood et al.<sup>16</sup> gevonden verlaging van 0,205 wordt toegepast dan wordt er een ca 10% hogere ICER gevonden.

**Tabel 19: Incrementele kosteneffectiviteit van everolimus + exemestaan versus placebo + exemestaan met extrapolatie algehele overleving door exponentiële curve**

|   | <i>everolimus +<br/>exemestaan</i> | <i>placebo +<br/>exemestaan</i> | <i>incrementeel</i> |
|---|------------------------------------|---------------------------------|---------------------|
| Totale kosten   | €60.703                            | €40.951                         | €19.757             |
| QALYs   | 1,70                               | 1,22                            | 0,48                |
| Incrementele kosten per voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY) |                                    |                                 | €41.158/QALY        |

#### 2.4.3.3 Alternatieve post-progressie algehele overleving

15 Het model is zeer gevoelig voor veranderingen in algehele overleving. De aanvrager

5 heeft om dit nader te onderzoeken een aantal scenario analyses uitgevoerd waarbij de algehele overleving na progressie voor beide groepen gelijk is gesteld. Bij uitsluiting van overlevingswinst na progressie rapporteert de aanvrager een ICER van €62.011/QALY, en bij halvering van de overlevingswinst een ICER van €48.777/QALY (tabel 20).

**Tabel 20: Uitkomsten bij alternatieve aannames post-progressie overleving**

|                                  | <b>Δ OS</b> | <b>ICER</b> |
|----------------------------------|-------------|-------------|
| Base case                        | 0,52        | €38.224     |
| Geen OS winst na progressie      | 0,29        | €62.011     |
| Halvering OS winst na progressie | 0,41        | €48.777     |

10 Discussie resultaten:

- De aanvragers presenteren in de base case een ICER van €38.224/QALY. De WAR is echter van mening dat de kosteneffectiviteit tenminste €60.000/QALY is en kan oplopen tot ver boven de €100.000/QALY bij lager verschil in algehele overleving. De volgende factoren zijn van invloed op deze schatting:
  - 15 – Aangenomen wordt dat er een verschil zit in behandelkosten na progressie tussen de placebo-arm en de everolimus-arm. De WAR acht dit niet aannemelijk. Wanneer deze kosten gelijkgesteld worden op het gemiddelde zoals gevonden in de BOLERO-2 studie (namelijk €1.508/maand) dan is de ICER €61.079/QALY. Bij 1000 simulaties van de PSA blijkt dat bij een grenswaarde van €20.000/QALY er een 2% kans is dat everolimus + exemestaan kosteneffectief is ten opzichte van exemestaan alleen en bij een grenswaarde van €80.000/QALY een kans van 67%.
    - 20 – De patiëntenpopulatie die behandeld zal worden in de Nederlandse klinische praktijk zal anders zijn dan die in de BOLERO-2 studie is behandeld, aangezien de geregistreerde indicatie breder is (ook ernstigere patiënten met ECOG 2 en 3 score kunnen behandeld worden). Voor deze ernstigere patiënten is het aannemelijk dat het verschil in overleving minder groot is dan in minder ernstige patiënten waardoor de ICER in de Nederlandse praktijk vermoedelijk minder gunstig is dan wanneer alleen de Bolero-2 data worden gebruikt.

35 Conclusie resultaten:

35 De WAR kan zich niet vinden in de door de aanvragers gepresenteerde ICER in de base case. De aanvragers presenteren een ICER van €38.224/QALY. De WAR komt op basis van de beschikbare informatie tot een inschatting van de ICER van €61.079/QALY. De ICER kan oplopen tot ver boven de €100.000/QALY bij kleiner verschil in algehele overleving in de realiteit. De WAR acht de  
40 kosteneffectiviteitsberekening methodologisch van voldoende kwaliteit. Rond de schatting bestaat echter een aanzienlijke onzekerheid waardoor de kans dat de ICER uiteindelijk de, gezien de ernst van de aandoening, in het publieke debat vaak aangehaalde relevante drempelwaarde van €80.000/QALY overstijgt vrij groot is.

45



### 3 Discussie en Conclusies

De aanvrager claimt dat behandeling met everolimus een kosteneffectieve interventie is voor de behandeling van hormoonreceptor-positieve HER2/neu negatieve gevorderde borstkanker bij postmenopauzale vrouwen zonder symptotomatische viscerale ziekte, in combinatie met exemestaan na recidief of progressie op niet-steroïde aromataseremmer.

De WAR heeft de volgende opmerkingen en discussiepunten bij de analyse:

#### 10 Vergelijkende behandeling:

- De WAR kan zich vinden in de gekozen vergelijkende behandeling

#### Analytische techniek:

- De WAR kan zich vinden in de gekozen analyse.
- 15 • Het economisch model is van voldoende methodologische kwaliteit.

#### Inputgegevens:

- Ad utiliteiten
  - 20 – De pre-progressie utiliteiten zijn verkregen via *mappen* van ziektespecifieke EORTC vragenlijsten naar EQ-5D. De WAR acht deze methode in dit geval van een methodologische voldoende kwaliteit.
  - 25 – Post-progressie utiliteiten zijn niet gemeten in de BOLERO-2 studie. De onderbouwing om 0,11 disutiliteiten te kiezen post-progressie wordt onvoldoende onderbouwd. Referentie naar een ZonMW studie waarvan Nederlandse utiliteiten zijn gebruikt in het model, ontbreekt. Deze kunnen niet geverifieerd worden. Uit een scenario analyse blijkt dat wanneer er alternatieve utiliteiten (uit de publicatie van Peasgood et al.<sup>16</sup>) worden gebruikt de ICER ca 10% hoger uitvalt.
- Ad kosten
  - 30 - De aanvrager heeft aangenomen dat de post-progressie behandelkosten verschillend zijn tussen de everolimus en de placebo groep. De WAR acht het onvoldoende bewezen dat in de Nederlandse praktijk patiënten na progressie verschillend worden behandeld afhankelijk of hun eerdere behandeling everolimus met exemestaan was of exemestaan alleen.
  - 35 Wanneer deze kosten gelijkgesteld worden op het gemiddelde zoals gevonden in de BOLERO-2 studie dan is de ICER €61.079/QALY. De WAR neemt aan dat dit de primaire uitkomst van het onderzoek is.

#### 40 Validatie en gevoeligheidsanalyses:

- De WAR kan zich vinden in de validatie en de gevoeligheidsanalyses.

#### Resultaten

- De WAR acht het onvoldoende bewezen dat in de Nederlandse praktijk patiënten die met everolimus + exemestaan zijn behandeld na progressie anders worden behandeld dan patiënten die met exemestaan monotherapie zijn behandeld. Wanneer deze kosten gelijkgesteld worden op het gemiddelde zoals gevonden in de BOLERO-2 studie (namelijk €1.508/maand) dan is de ICER €61.079/QALY. De WAR neemt aan dat dit de primaire uitkomst van het onderzoek is. Bij 1000 simulaties van de PSA blijkt dat bij een grenswaarde van 50 €20.000/QALY er een 2% kans is dat everolimus + exemestaan kosteneffectief is ten opzichte van exemestaan alleen en bij een grenswaarde van €80.000/QALY (een relevante grenswaarde gezien de ernst van de aandoening)

- een kans van 67%.
  - De patiëntenpopulatie die behandeld zal worden in de Nederlandse klinische praktijk zal anders zijn dan die in de BOLERO-2 studie is behandeld, aangezien de geregistreerde indicatie breder is (ook ernstigere patiënten met ECOG 2 en 3 score kunnen behandeld worden). Voor deze ernstigere patiënten is het aannemelijk dat het verschil in overleving minder groot is dan in minder ernstige patiënten waardoor de ICER in de Nederlandse praktijk vermoedelijk minder gunstig is dan wanneer alleen de BOLERO-2 data worden gebruikt.
- 5
- 10 De WAR concludeert dat de kosteneffectiviteitsbepaling van everolimus bij de behandeling van hormoonreceptor-positieve, HER2/neu-negatieve gevorderde borstkanker van voldoende methodologische kwaliteit is. Rond de schatting bestaat echter een aanzienlijke onzekerheid waardoor de kans dat de ICER uiteindelijk de, gezien de ernst van de aandoening, in het publieke debat vaak aangehaalde relevante drempelwaarde van €80.000/QALY overstijgt vrij groot is. De aanvragers presenteren een ICER van €38.224/QALY. De WAR komt op basis van de beschikbare informatie echter tot een inschatting van de ICER van €61.079/QALY. De ICER kan bij kleiner verschil in algehele overleving, wat volgens de WAR een reële mogelijkheid is, oplopen tot ver boven de €100.000/QALY.
- 15

## 4 Literatuur

---

- <sup>1</sup> Leidraad voor uitkomstenonderzoek, CVZ, Diemen, 1 december 2008.
- <sup>2</sup> Geactualiseerde richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek, CVZ, Diemen, 1 april 2006.
- <sup>3</sup> Van de Velde C, Schornagel J, Bartelink H. Mammatumoren. In: Van de Velde C, et al., (eds). Oncologie. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2005: 347.
- <sup>4</sup> NABON/VIKC/CBO. Richtlijn Mammacarcinoom. VIKC: 2.0. 2012. Beschikbaar via: [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl).
- <sup>5</sup> Wood WC, Muss HB, Solin LJ, et al. Malignant tumors of the breast. In: DeVita VT Jr HSRSA, (ed.). Cancer: Principles and Practice of Oncology. 7th. Philadelphia PA: Lippincot Williams & Wilkins, 2011: 1415-78.
- <sup>6</sup> Mathers CD, Vos ET, Stevenson CE, et al. The burden of disease and injury in Australia. Bull World Health Organ 2001; 79: 1076-84.
- <sup>7</sup> World Health Organisation. Global Burden of Disease 2004 update: disability weights for diseases and conditions. Geneve, 2004. Beschikbaar via: [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/GBD2004\\_DisabilityWeights .pdf](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD2004_DisabilityWeights.pdf).
- <sup>8</sup> Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2012;366:520-9.
- <sup>9</sup> Yardley DA, Noguchi S, Pritchard KI, et al. Everolimus Plus Exemestane in Postmenopausal Patients with HR(+) Breast Cancer: BOLERO-2 Final Progression-Free Survival Analysis. Adv Ther 2013;30:870-84.
- <sup>10</sup> Bachelot T, Bourcier C, Cropet C, et al. Randomized Phase II Trial of Everolimus in Combination With Tamoxifen in Patients With Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer With Prior Exposure to Aromatase Inhibitors: A GINECO Study. J Clin Oncol 2012 May 7. [Epub ahead of print]
- <sup>11</sup> NICE richtlijn TA295 geraadpleegd op <http://publications.nice.org.uk/everolimus-in-combination-with-exemestane-for-treating-advanced-her2-negative-ta295> (18 maart 2014)
- <sup>12</sup> NHG-Standaard Diagnostiek van mammacarcinoom (Tweede herziening). [www.NHG.org/standaarden](http://www.NHG.org/standaarden) geraadpleegd op 1 mei 2014
- <sup>13</sup> Vereniging Integrale Kankercentra 2010; Borstkanker in Nederland, 2010
- <sup>14</sup> McKenzie L, van der Pol M. Mapping the EORTC C-30 onto the EQ-5D instrument: the potential to estimate QALYs without generic preference data. Value in Health, 2009;12(1):167-171
- <sup>15</sup> Lloyd A, Nafees B, Narewska J, et al. Health state utilities for metastatic breast cancer. Br J Cancer 2006;95:683-690
- <sup>16</sup> Peasgood T, Ward SE, Brazier J. Health state utility values in breast cancer. Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research, 2010;10(5): 553-566
- <sup>17</sup> Handleiding voor kostenonderzoek, CVZ, Diemen 2010
- <sup>18</sup> Patient Market Research to Understand Clinical Management & Resource Utilization for Advanced Breast Cancer. EU Summary. France, Germany, Netherlands, Sweden, Belgium. Navigant Consulting. 11th September 2012
- <sup>19</sup> Rapprotage QA validatie Novartis

Kostenprognose voor everolimus (Afinitor®)  
bij de behandeling van hormoonreceptor-  
positieve, HER2/neu-negatieve gevorderde  
borstkanker

Ten behoeve van de beoordeling voor (voorlopige)  
opname in het verzekerde pakket

Datum 23 juni 2014  
Status Definitief

## Inhoudsopgave

|   |   |
|---|---|
| 1. Inleiding.....                       | 3 |
| 2. Uitgangspunten.....                  | 3 |
| 2.a. Aantal patiënten.....              | 3 |
| 2.b. Dosering en duur van gebruik ..... | 4 |
| 2.c. Off-label gebruik .....            | 5 |
| 2.d. Marktpenetratie .....              | 5 |
| 3. Kostenprognose .....                 | 5 |
| 4. Conclusies .....                     | 5 |
| 5. Referenties.....                     | 6 |

## 1. Inleiding

In het kader van het risicogericht pakketbeheer van specialistische geneesmiddelen beoordeelt het CVZ everolimus (Afinitor®) voor de behandeling van hormoonreceptor-positieve, HER2/neu-negatieve gevorderde borstkanker bij postmenopauzale vrouwen. Hierbij stelt de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) onder andere een kostenprognose vast om een raming te doen van de geneesmiddelenkosten van everolimus in deze indicatie. Uitgangspunten zijn hierbij de indicatie waarvoor de WAR een therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld, het potentieel aantal patiënten, de prijs van het geneesmiddel, en marktpenetratie.

## 2. Uitgangspunten

### 2.a. Aantal patiënten

Vergoeding wordt aangevraagd voor everolimus voor de behandeling van HR+, HER2-gevorderde borstkanker, in combinatie met exemestaan, bij postmenopauzale vrouwen zonder symptomatische viscerale ziekte, na recidief of progressie volgend op een niet-steroïdale aromataseremmer. Deze indicatie komt overeen met de geregistreerde indicatie.

#### *Aantal patiënten met borstkanker*

Er wordt uitgegaan van de meest recente schatting die het CVZ gedaan heeft in 2012 in het kader van een geneesmiddelenbeoordeling van een ander middel dat bij borstkanker wordt gebruikt, namelijk eribuline.<sup>1</sup> De cijfers zijn in deze berekening geëxtrapoleerd van het jaar 2012 naar 2014.

In 2008 was de incidentie van borstkanker in Nederland 13.097, met een gemiddelde groei van 2% per jaar berekend over de voorgaande 5 jaar.<sup>2</sup> Op basis van deze gegevens wordt het aantal borstkanker patiënten in 2014 geschat op 14.755.

#### *Aantal patiënten per jaar met gevorderde borstkanker*

In deze kostenprognose wordt gevorderde borstkanker gedefinieerd als lokaal gevorderde borstkanker of gemetastaseerde borstkanker. Het aantal dergelijke patiënten in Nederland is niet exact bekend en er moeten dus aannames gedaan worden. Ten tijde van diagnose heeft 5% van de patiënten reeds metastases. In totaal zal ongeveer 30-35% van de patiënten het gemetastaseerde stadium bereiken.<sup>3,4,5</sup> Dit zou in 2014 om ongeveer 4.425 tot 5.160 patiënten gaan.<sup>1</sup>

#### *Aantal postmenopauzale patiënten*

Er wordt uitgegaan van de situatie dat al deze patiënten ook postmenopauzaal zijn, of zo worden behandeld dat zij als zodanig kunnen worden beschouwd.

#### *Aantal patiënten met HR+/HER- borstkanker*

Ongeveer 70% van alle invasieve borstkanker is hormoonreceptor positief (HR+).<sup>6</sup> HER2 overexpressie komt voor bij ongeveer 20% van de borstkanker patiënten.<sup>7</sup> Kortom, 80% van de patiënten heeft de HER2- status. Er is geen gepubliceerde informatie over voorkomen van de combinatie HR+ plus HER2- borstkanker beschikbaar. Aangenomen wordt dat deze onafhankelijk van elkaar voorkomen en 80% van HR+ tumoren een HER2- negatieve status hebben. In 2014 zou dit om 2.488 – 2.890 gaan.

#### *Overige patiënten die niet in aanmerking komen voor behandeling met everolimus*

Een deel van de patiënten met HR+, HER2- gemetastaseerde borstkanker zal niet in aanmerking komen voor behandeling van everolimus plus exemestaan omdat ze:

- 1) Niet voor hormonale therapie in aanmerking komen
- 2) niet eerder zijn behandeld met een NSAI en er geen progressie of recidief op hebben gehad;
- 3) symptomatische viscerale ziekte hebben
- 4) Niet voor behandeling met exemestaan in aanmerking komen.

Er zijn geen gepubliceerde gegevens beschikbaar over dit deel van de patiënten met HR+, HER2- gemetastaseerde borstkanker die niet in aanmerking komen voor behandeling met de combinatie van everolimus en exemestaan. Een inschatting hierover is verkregen door de aanvrager via expert opinie.<sup>8</sup>

De geraadpleegde experts schatten het percentage patiënten dat niet in aanmerking komt voor behandeling met everolimus plus exemestaan tussen de 33% en 67%. In tabel 1 staat het geschatte aantal patiënten weergegeven dat in 2014 aanmerking komt voor behandeling met everolimus plus exemestaan. Afhankelijk van het aantal patiënten dat volgens experts geen contra-indicaties heeft, beslaat de potentiële patiëntenpopulatie in 2014 785-1860 patiënten.

**Tabel 1: Aantal patiënten dat in 2014 aanmerking komt voor behandeling met everolimus.**

|   | %              | #                  | Bron  |
|---|----------------|--------------------|---|
| Patiënten met borstkanker               | 100%           | 14.755             | IKNL cijfers                                      |
| Met gevorderde borstkanker              | 30-35%         | 4.488 - 5.160      | Richtlijn mammacarcinoom en eerdere beoordelingen |
| Met HR+ (70%) en HER-status (80%)       | 56%            | 2.490 - 2.890      | Eerdere beoordeling                               |
| Patiënten in aanmerking voor everolimus | Lage schatting | 785 - 915          | Expert opinie                                     |
|   | Hoge schatting | 1.595 - 1.860      | Expert opinie                                     |
|   | 67%            |                    |   |
| <b>Totaal aantal patiënten</b>          |                | <b>785 - 1.860</b> |   |

## 2.b. Dosering en duur van gebruik

### Apotheekinkooprijds (A.I.P.)

De AIP (excl. BTW) van Afinitor 10 mg tabletten bedraagt €3.402,00 per verpakking van 30 stuks.<sup>9</sup> Dit komt overeen met een AIP (excl. BTW) van €113,40 per tablet.

### Behandelschema (dosering, toedieningsfrequenties, behandelduur)

De aanbevolen dosis van everolimus bij de behandeling van gevorderde borstkanker is eenmaal daags 10 mg. De gemiddelde behandelduur van everolimus in de BOLERO-2 studie was 23,9 weken (167,3 dagen).<sup>10</sup>

### Therapietrouw

Voor de berekening van de kosten per patiënt per jaar wordt uitgegaan van 100% therapietrouw.

### Kosten per jaar per patiënt

Als wordt uitgegaan van een dosering van 10 mg per dag dan bedragen de kosten: (167,3 dagen \* €113,40/tablet=) €18.971,- per patiënt. In de BOLERO-2 studie bleek de gemiddelde dosering lager dan de aanbevolen dosis, namelijk 7,6 mg/dag.<sup>10</sup> Dat wordt veroorzaakt door dosisonderbrekingen en doseringsaanpassingen naar 5 mg per dag en 5 mg om de dag. Het is mogelijk dat de kosten in de praktijk lager uit kunnen vallen als deze doseringsaanpassingen worden toegepast.

**Tabel 2: Kosten per patiënt voor toepassing van everolimus**

|  |                |
|--|----------------|
| Inkoopkosten everolimus per verpakking van 30 eenheden | €3402          |
| Prijs per tablet                                       | €113           |
| Behandelduur (dagen) in BOLERO-2                       | 167,3 dagen    |
| <b>Totale kosten per patiënt</b>                       | <b>€18.971</b> |

### 2.c. Off-label gebruik

Er bestaat volgens de aanvragers de mogelijkheid dat in de toekomst everolimus off-label zal kunnen worden toegepast in combinatie met andere hormonale therapie na progressie of recidief op niet-steroidale hormoontherapie (NSAI). Dit zal waarschijnlijk dan in de plaats komen van de combinatie met exemestaan of een verlenging hiervan maar dan in combinatie met een andere hormonale therapie.

### 2.d. Marktpenetratie

In een eerdere beoordeling van een geneesmiddel in borstkanker heeft CVZ een marktpenetratie in de drie opvolgende jaren na beoordeling van respectievelijk 30%, 50% en 70% aangenomen. In dit geval is everolimus al ruim een jaar op de markt en daarom kan worden aangenomen dat er hogere marktpenetratie is drie jaar na beoordeling. Er wordt een marktpenetratie aangenomen van 50%, 75% en 100% in respectievelijk het 1<sup>e</sup>, 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> jaar na beoordeling.

## 3. Kostenprognose

Uitgaande van de bovenstaande aannames is de kostenprognose van het vergoeden van everolimus voor de behandeling van hormoonreceptor-positieve, HER2/neu-negatieve gevorderde borstkanker bij postmenopausale vrouwen €14,9 miljoen - €35,3 miljoen in het derde jaar na beoordeling (tabel 3).

**Tabel 3. Kostenprognose everolimus in gevorderde HR+/HER- borstkanker**

| <b>Jaar na beoordeling<br/>(marktpenetratie)</b> | <b>Aantal patiënten<br/>(boven en ondergrens)</b> |      | <b>Kosten (€18.971/patiënt)</b> |
|--|---|------|---------------------------------|
| Jaar 1 (50%)                                     | 390   | 930  | €7,4 miljoen - €17,6 miljoen    |
| Jaar 2 (75%)                                     | 590   | 1400 | €11,2 miljoen - €26,6 miljoen   |
| Jaar 3 (100%)                                    | 785   | 1860 | €14,9 miljoen - €35,3 miljoen   |

Als we aannemen dat het aantal vrouwen met borstkanker net als voorgaande jaren blijft stijgen met ongeveer 2% per jaar, zouden de kosten in het maximale scenario met volledige marktpenetratie kunnen stijgen tot €15,5 - €36,7 miljoen.

## 4. Conclusies

Rekening houdend met een jaarlijkse toename van 2% in het aantal potentiële gebruikers en een geschatte marktpenetratie van 100% binnen 3 jaar zal het vergoeden van everolimus voor de behandeling van hormoonreceptor-positieve, HER2/neu-negatieve gevorderde borstkanker bij postmenopausale vrouwen leiden tot geneesmiddelenkosten tussen €14,9 miljoen en €35,3 miljoen in het derde jaar na beoordeling. Aangezien everolimus toegevoegd wordt aan de huidige behandeling zijn deze kosten een toevoeging aan de totale kosten binnen het budget van specialistische zorg.

*Deze tekst is door de Wetenschappelijke Adviesraad vastgesteld in haar vergadering van 14 april 2014*



## 5. Referenties

---

- <sup>1</sup> Kostenprognose van opname van eribuline (Halaven®) in de beleidsregel dure geneesmiddelen. CVZ, 22 mei 2012.
- <sup>2</sup> Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). Cijfers over kanker: Incidentie Borstkanker 2000 – 2010. URL: [http://cijfersoverkanker.nl/selecties/incidentie\\_borstkanker/img506593f7c69c5?type=bar](http://cijfersoverkanker.nl/selecties/incidentie_borstkanker/img506593f7c69c5?type=bar) Geraadpleegd: 26-09-2012.
- <sup>3</sup> NABON/VIKC/CBO. Richtlijn Mammacarcinoom 2008. [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl)
- <sup>4</sup> Farmacotherapeutisch rapport vinorelbine bij de indicaties gemetastaseerde borstkanker en lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom. 2006
- <sup>5</sup> Kostenconsequentieraming van opname van lapatinib (Tyverb®) in het geneesmiddelenvergoedingssysteem voor de indicatie 'gemetastaseerd HR+ HER2+ mammacarcinoom bij postmenopauzale vrouwen'. College voor Zorgverzekeringen, 18-07-2011. URL: <http://www.cvz.nl/binaries/content/documents/cvzinternet/nl/documenten/cfh-rapporten/2011/cfh1106-lapatinib-tyverb.pdf> Geraadpleegd: 05-07-2012.
- <sup>6</sup> Kostenconsequentieraming van opname van fulvestrant (Faslodex®) in het geneesmiddelenvergoedingssysteem. College voor zorgverzekeringen, 23-11-2004. URL: [http://www.cvz.nl/binaries/live/cvzinternet/hst\\_content/nl/documenten/cfh-rapporten/2004/cfh0412+fulvestrant+faslodex.pdf](http://www.cvz.nl/binaries/live/cvzinternet/hst_content/nl/documenten/cfh-rapporten/2004/cfh0412+fulvestrant+faslodex.pdf) Geraadpleegd: 05-07-2012.
- <sup>7</sup> Farmacotherapeutisch rapport lapatinib (Tyverb®) in combinatie met een aromataseremmer bij de indicatie 'gemetastaseerd HR+ HER2+ mammacarcinoom'. College voor zorgverzekeringen, 27-06-2011. URL: <http://www.cvz.nl/binaries/content/documents/cvzinternet/nl/documenten/cfh-rapporten/2011/cfh1106-lapatinib-tyverb.pdf> Geraadpleegd 27-06-2012.
- <sup>8</sup> Gedocumenteerde expert opinies van Nederlandse behandelaren: 1) Dr. F.L.G. Erdkamp, Orbis MC Sittard; 2) Dr. Smorenburg, MC Alkmaar; 3) Prof. Dr. V.C.G. Tjan-Heijnen, MUMC Maastricht; 4) Dr. Sleeboom, HAGA Ziekenhuis, Den Haag. Oktober 2012.
- <sup>9</sup> Detailgegevens G-standaard: Afinitor tablet 10 mg. Z-Index, Juli 2012.
- <sup>10</sup> Yardley DA, Noguchi S, Pritchard KI, et al. Everolimus Plus Exemestane in Postmenopausal Patients with HR(+) Breast Cancer: BOLERO-2 Final Progression-Free Survival Analysis. *Adv Ther* 2013;30:870-84.

## Passages uit de notulen van de WAR-CG vergadering

Product: Afinitor®

Besproken op: 24 maart 2014

### Eerste bespreking

24 maart 2014

#### everolimus (Afinitor®), t=0

##### Inleiding

Het betreft de eerste bespreking. Everolimus is geregistreerd voor behandeling van hormoonreceptor-positieve, HET2/neu-negatieve gevorderde borstkanker, in combinatie met exemestaan (Aromasin®), bij postmenopauzale vrouwen zonder symptomen viscerale ziekte na recidief of progressie volgend op een niet-steroïde aromataseremmer. Deze indicatie is breder dan de onderzochte studiepopulatie die voornamelijk bestond uit patiënten met ECOG performance status 0 en 1. Discussie

Een commissielid heeft nagevraagd welke plaats dit middel in de praktijk moet krijgen aangezien de richtlijn, die niet van recente datum is, hier geen uitsluitsel over geeft. Een Nederlandse expert heeft aangegeven dat in de praktijk er sprake is van sequentieel gebruik van behandelingen. In de praktijk wordt bij dit ziektebeeld gestart met een niet-steroïde aromataseremmer, gevolgd door een steroïde aromataseremmer, fulvestrant en tamoxifen.

De behandeling met everolimus + exemestaan zal daarom alleen de plaats in nemen van exemestaan (monotherapie). Het commissielid stelt voor om everolimus in combinatie met exemestaan alleen te vergelijken met exemestaan en de vergelijking met fulvestrant uit het rapport te halen. Wel moet kritisch gekeken worden naar de bijwerking van deze combinatie. In het rapport staat verder dat het percentage vrouwen dat in Nederland behandeld wordt met een niet-steroïde aromataseremmer in een adjuvante setting niet bekend is. Volgens het commissielid is dit niet juist omdat de vrouwen behandeld worden volgens het eerder beschreven behandelplan.

Op meerdere plekken wordt in het rapport aangegeven dat één middel minder bijwerkingen geeft dan twee middelen. Het commissielid stelt voor dit uit het rapport weg te laten, omdat dit inhoudelijk geen argument is.

Met betrekking tot welke patiëntenpopulatie voor behandeling met dit middel in aanmerking komt geeft een commissielid aan dat de studie als inclusie criterium had 'ECOG performance status 0 tot 2'. Strikt genomen is de studie bedoeld voor patiënten met ECOG performance status 0 tot 2. Een commissielid is van mening dat deze patiëntenpopulatie ook als uitgangspunt moet worden genomen bij het opstellen van het rapport ook al wordt hier in de praktijk van afgeweken.

Een commissielid stelt voor om bij de eindconclusie van therapeutische waarde alleen de progressievrije overleving als argument te noemen voor meerwaarde, omdat de andere genoemde argumenten; algehele overleving en kwaliteit van leven dit oordeel niet ondersteunen. Een ander commissielid is het hier niet mee eens omdat in de totale afweging het hele spectrum wordt meegenomen en het eindoordeel is dat de effectiviteit van het middel een meerwaarde heeft ten opzichte van de andere middelen.

## Besluit

Het concept-oordeel van de WAR is dat bij de behandeling van hormoonreceptor-positieve, HET2/neu-negatieve gevorderde borstkanker, in combinatie met exemestaan, bij postmenopauzale vrouwen zonder symptomen viscerale ziekte na recidief of progressie volgend op een niet-steroïde aromatase-remmer everolimus een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van exemestaan (monotherapie). Het rapport komt terug op de agenda van de commissie, omdat het FE-rapport volgende maand besproken zal worden.

## **Twee bespreking**

*14 april 2014*

### **everolimus (Afinitor®), t=0**

#### FT-rapport

##### Inleiding

Het betreft de tweede bespreking. De commissie heeft in de vorige vergadering geoordeeld dat deze indicatie everolimus + exemestaan een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van exemestaan (monotherapie). Tijdens de vergadering werd o.a. opgemerkt dat het mogelijk is dat er in de toekomst geen definitief antwoord te krijgen is op de vraag of de combinatietherapie de overlevingsduur kan verlengen. Dit omdat de patiënten na de behandeling nog verschillende behandelingen kunnen krijgen en hierdoor de uitkomstmaat gebiased kan worden richting de nul (geen associatie).

##### FT-rapport

##### Discussie

De commissie kan zich vinden in de wijzigingen die in het FT-rapport zijn aangebracht.

##### FT-rapport

##### Besluit

Het oordeel van de commissie is dat bij de behandeling van hormoonreceptor-positieve, HET2/neu-negatieve gevorderde borstkanker, in combinatie met exemestaan en everolimus, bij postmenopauzale vrouwen zonder symptomen viscerale ziekte na recidief of progressie volgend op een niet-steroïde aromatase-remmer everolimus een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van exemestaan (monotherapie).

##### Inleiding

##### FE-rapport en kostenprognose

In de FE-analyse is de behandeling van everolimus + exemestaan vergeleken met placebo + exemestaan. De fabrikant presenteert een ICER van rond de € 38.000/QALY. Het model is vooral gevoelig voor totale overleving, de prijs van het geneesmiddel en in mindere mate progressievrije overleving.

In het elektronische model wordt met een lagere geneesmiddelprijs per patiënt gerekend dan in het dossier en zoals aanbevolen in de SPC. Als met de hogere aanbevolen dosis wordt gerekend, stijgt de ICER met ongeveer 25%.

Naast de gehanteerde geneesmiddelenkosten bestaan nog onduidelijkheden over aannames rondom (extrapolatie van) survival curves, mortaliteit en verifieerbaarheid van utiliteitsdata.

##### FE-rapport en kostenprognose

##### Discussie

Een commissielid wat afwezig is, maar per e-mail heeft gereageerd, is het eens met de conclusie en heeft wel een aantal punten en aanvullende vragen waarvan de referent voorstelt deze aan de fabrikant voor te leggen:

- de intervallen bij de gevoeligheidsanalyses zouden moeten worden gevarieerd;
- de achtergrondmortaliteit moet uit het model;
- met betrekking tot de validatie dient aan de fabrikant gevraagd te worden of deze de stresstest kan leveren;
- bij de PSA moet duidelijker worden uitgelegd op welke wijze er gevarieerd is en wat de werkelijke getallen zijn;
- de life years in QALY moet gerapporteerd worden als pre- en post progressie;
- in figuur zeven dienen de absolute ICERS weergegeven te worden op de X-as.

Een ander commissielid geeft aan dat het een dossier is met veel onduidelijkheden.

Deze zijn:

- de utiliteiten en de disutiliteiten. De manier waarop de disutiliteiten van de bijwerkingen zijn berekend. Hier was niet te achterhalen op welk moment de meting heeft plaatsgevonden;
- de indirecte niet-medische kosten. De manier en de basis waarop deze zijn vastgesteld.
- de wijze waarop de mapping is uitgevoerd;
- de onduidelijkheden over de survival curves.

Deze punten hebben vooral betrekking op de inputparameters en niet op het gebruikte model. Omdat het de inputparameters betreft zou aanvullend onderzoek meer duidelijkheid kunnen geven. Het doel van een uitkomstenonderzoek is om een verbeterde ICER schatting te krijgen. Deze ICER schatting is vooral afhankelijk van de overlevingskansen. Het is onwaarschijnlijk dat er significante overall survival data uit het uitkomstenonderzoek naar voren zullen komen. De vraag of het middel kosteneffectief is, zal daarom niet beter beantwoord kunnen worden dan dat op basis van de huidige gegevens is gedaan.

Een commissielid merkt op dat door de extrapolaties die door de fabrikant zijn uitgevoerd, op basis van onzekere data, er gezondheidswinst is bij geëxtrapoleerd. Deze onzekerheid wordt nog vergroot doordat de fase 3 studie gedaan is met de minst ernstige patiënten. De indicatie heeft betrekking op een bredere groep waar ook ernstigere patiënten toe behoren. Het is aannemelijk dat de overlevingsdata in deze patiëntengroep minder goed is voor de everolimus groep ten opzichte van placebo. Een commissielid merkt op dat niet uit het FE-rapport naar voren moet komen dat de commissie onzeker is over de uitkomst van de ICER, maar extra onderzoek hier geen uitsluitsel over geeft. Een uitkomstenonderzoek kan waarschijnlijk wel de disutiliteiten beter onderbouwen.

De commissie ziet weinig reden om aanvullend uitkomstenonderzoek aan de fabrikant te vragen en kan zich vinden in de onderbouwing die het Zorginstituut hierbij geeft. Wel zal aan de fabrikant een aantal vragen voorgelegd worden met het verzoek om meer informatie of verheldering te geven.

De commissie kan zich vinden in het concept kostenprognose.

#### FE-rapport

##### Besluit

De commissie oordeelt dat de kosteneffectiviteit van everolimus bij de behandeling van hormoonreceptor positieve HER2/neu-negatieve gevorderde borstkanker nog van onvoldoende methodologische kwaliteit is.

De brief aan de fabrikant met de aanvullende vragen wordt, voordat deze wordt verstuurd, aan de referenten voorgelegd.

#### Kostenprognose

##### Besluit

Afhankelijk van het aantal patiënten met hormoonreceptor-positieve HER2/neu-negatieve gevorderde borstkanker dat daadwerkelijk in aanmerking komt voor behandeling met everolimus, worden de geneesmiddelenkosten geschat tussen € 14,9 miljoen en € 35,3 miljoen in het derde jaar na beoordeling. Aangezien everolimus toegevoegd wordt aan de huidige behandeling zijn deze kosten een toevoeging aan de totale kosten binnen het budget van specialistische zorg.

#### Inleiding

##### FE-rapport en kostenbeslag

In de FE-analyse is de behandeling van everolimus + exemestaan vergeleken met exemestaan. De fabrikant presenteert een ICER van rond de € 38.000/QALY. Het model is vooral gevoelig voor totale overleving, de prijs van het geneesmiddel en in mindere mate progressievrije overleving.

In het elektronische model wordt met een lagere geneesmiddelprijs per patiënt gerekend dan in het dossier en zoals aanbevolen in de SPC. Als met de hogere aanbevolen dosis wordt gerekend, stijgt de ICER met ongeveer 25%.

Naast de gehanteerde geneesmiddelenkosten bestaan nog onduidelijkheden over aannames rondom (extrapolatie van) survival curves, mortaliteit en verifieerbaarheid van utiliteitsdata.

##### FE-rapport en kostenbeslag

##### Discussie

De referent die afwezig is, maar per e-mail heeft gereageerd, is het eens met de conclusie en heeft wel een aantal punten en aanvullende vragen waarvan de referent voorstelt deze aan de fabrikant voor te leggen:

- de intervallen bij de gevoeligheidsanalyses zouden moeten worden gevarieerd;
- de achtergrondmortaliteit moet uit het model;

- met betrekking tot de validatie dient aan de fabrikant gevraagd te worden of deze de stresstest kan leveren;
- bij de PSA moet duidelijker worden uitgelegd op welke wijze er gevarieerd is en wat de werkelijke getallen zijn;
- de life years in QALY moet gerapporteerd worden als pre- en post progressie;
- in figuur zeven dienen de absolute ICERS weergegeven te worden op de X-as.

De andere referent geeft aan dat het een dossier is met een hele hoop onduidelijkheden.

Deze zijn:

- de utiliteiten en de disutiliteiten. De manier waarop de disutiliteiten van de bijwerkingen zijn berekend. Hier was niet te achterhalen op welk moment de meting heeft plaatsgevonden;
- de indirecte medische kosten. De manier en de basis waarop deze zijn vastgesteld.
- de wijze waarop de mapping is uitgevoerd;
- de onduidelijkheden over de survival curves.

Deze punten hebben vooral betrekking op de inputparameters en niet op het gebruikte model. Omdat het de inputparameters betreft is het voorstel om de fabrikant te verzoeken om aanvullend onderzoek te doen wat meer duidelijkheid zal geven. Het doel van een uitkomstenonderzoek is om een verbeterde ICER schatting te krijgen. Deze ICER schatting is afhankelijk van de overlevingskansen. Het is twijfelachtig of de overall survival uit het uitkomstenonderzoek naar voren zal komen. De vraag of het middel kosteneffectief is, zal daarom niet beter beantwoord kunnen worden dan dat op basis van de huidige gegevens is gedaan.

Een commissielid merkt op dat door de exploraties die door de fabrikant zijn uitgevoerd, op basis van onzekere data, er gezondheidswinst is bij geëxtrapoleerd. Deze onzekerheid wordt nog vergroot door de studie die gedaan is met de minst ernstige patiënten. De indicatie heeft betrekking op een bredere groep waar ook ernstigere patiënten toe behoren. Een commissielid merkt op dat niet uit het FE-rapport naar voren moet komen dat de commissie onzeker is over de uitkomst van de ICER, maar extra onderzoek hier geen uitsluitsel over geeft. Een uitkomstenonderzoek kan waarschijnlijk wel de disutiliteiten beter onderbouwen.

De commissie besluit om geen aanvullend uitkomstenonderzoek aan de fabrikant te vragen en kan zich vinden in de onderbouwing die het zorginstituut hierbij geeft. Wel zal de fabrikant een aantal vragen voorgelegd worden met het verzoek om meer informatie of verheldering.

De commissie kan zich vinden in het concept kostenbeslag.

#### FE-rapport

##### Besluit

De commissie oordeelt dat de kosteneffectiviteit van everolimus bij de behandeling van hormoonreceptor positieve HER2/neu-negatieve gevorderde borstkanker nog van onvoldoende methodologische kwaliteit is.

De brief aan de fabrikant met de aanvullende vragen wordt, voordat deze wordt verstuurd, aan de referenten voorgelegd.

#### KCR

##### Besluit

Afhankelijk van het aantal patiënten met hormoonreceptor-positieve HER2/neu-negatieve gevorderde borstkanker dat daadwerkelijk in aanmerking komt voor behandeling met everolimus, worden de geneesmiddelenkosten geschat op € 14,9 miljoen en € 35,3 miljoen in het derde jaar na beoordeling. Aangezien everolimus toegevoegd wordt aan de huidige behandeling zijn deze kosten een toevoeging aan de totale kosten binnen het budget van specialistische zorg.

## **Derde bespreking**

*14 april 2014*

### **everolimus (Afinitor®), t=0**

FT rapport

Inleiding

Het betreft de derde bespreking. De commissie heeft in de vorige vergadering geoordeeld dat bij deze indicatie everolimus + exemestaan een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van exemestaan (monotherapie). Het rapport is aan de belanghebbende partijen toegestuurd. De fabrikant, de patientenverenigingen (NFK en Borstkankervereniging Nederland) en ZN hebben inmiddels gereageerd. Van de behandelaars (CieBOM) is nog geen reactie ontvangen.

De partijen die hebben gereageerd hadden geen opmerkingen bij het FT-rapport.

FT rapport

Besluit

De commissie oordeelt dat bij de behandeling van hormoonreceptor-positieve, HER2/neunegatieve gevorderde borstkanker, in combinatie met exemestaan, bij postmenopauzale vrouwen zonder symptomatische viscerale ziekte na recidief of progressie volgend op een nietsteroïde aromatase-remmer, everolimus een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van exemestaan (monotherapie).

Kostenprognose

Inleiding

In een vorige vergadering is vastgesteld dat rekening houdend met een jaarlijkse toename van 2% in het aantal potentiële gebruikers en een geschatte marktpenetratie van 100% binnen 3 jaar het vergoeden van everolimus zal leiden tot geneesmiddelenkosten tussen €14,9 miljoen en €35,3 miljoen in het derde jaar na beoordeling. De fabrikant gaf in haar reactie aan dat de prognose te hoog en onrealistisch is.

Kostenprognose

Discussie

De referent is van mening dat de kostenprognose geen aanpassing behoeft. De commissie kan zich eveneens vinden in de kostenprognose.

Kostenprognose

Besluit

De commissie oordeelt dat de geneesmiddelenkosten van everolimus worden geschat op €14,9 miljoen en €35,3 miljoen in het derde jaar na beoordeling. Aangezien everolimus wordt toegevoegd aan de huidige behandeling zijn deze kosten een toevoeging aan de totale kosten binnen het budget van specialistische zorg.

FE-rapport:

Inleiding

In een vorige vergadering is geconcludeerd dat de kosteneffectiviteitsanalyse van everolimus bij de behandeling van hormoonreceptor-positieve, HER2/neu-negatieve gevorderde borstkanker nog van onvoldoende methodologische kwaliteit is. Op basis van dit conceptoordeel is de fabrikant een aantal aanvullende vragen voorgelegd. De meeste vragen zijn door de fabrikant voldoende beantwoord. Alleen de utiliteiten zijn nog steeds onvoldoende onderbouwd. Desalniettemin is de conclusie gewijzigd naar een positieve conclusie.

FE rapport

Discussie

De referent geeft aan dat er een hogere base case ICER in het definitieve rapport moet worden opgenomen. Ook de uitkomsten van PSA veranderen hierdoor (de kans dat de ICER onder de €80.000/QALY ligt, wordt in de nieuwe analyse 62% in plaats van 87%). De commissie onderschrijft dit en is met de referent van oordeel dat de conclusie dat de onzekerheid acceptabel is op grond hiervan voorzichtiger moet worden geformuleerd.

FE rapport

Besluit

De conclusie is dat de kosteneffectiviteitsbepaling van everolimus bij de behandeling van hormoonreceptor-positieve, HER2/neu-negatieve gevorderde borstkanker van voldoende methodologische kwaliteit is. Rond de schatting bestaat echter een aanzienlijke onzekerheid waardoor de kans dat de ICER uiteindelijk de, gezien de ernst van de aandoening, in het publieke debat vaak aangehaalde relevante drempelwaarde van €80.000/QALY overstijgt vrij groot is.