



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2022027813

Datum 29 juli 2022
Betreft Pakketadvies sacituzumab govitecan (Trodelvy®)

Dit is een gecorrigeerde versie van de reeds verzonden brief van 15 juli 2022, waarin het per abuis foutief genoemde geneesmiddel onder kopje algemeen is gecorrigeerd.

Geachte heer Kuipers,

Zorginstituut Nederland adviseert u over sacituzumab govitecan (Trodelvy®) voor de behandeling van volwassen patiënten met inoperabele of gemetastaseerde triple-negatieve borstkanker (mTNBC) die twee of meer eerdere systemische therapieën hebben gekregen, waaronder ten minste één voor gevorderde ziekte. De aanleiding voor dit advies is de plaatsing van genoemd middel in de pakketsluit voor dure geneesmiddelen.

Sacituzumab govitecan voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij de behandeling van volwassen patiënten met inoperabele of gemetastaseerde triple-negatieve borstkanker, die twee of meer eerdere systemische therapieën hebben gekregen, waaronder één lijn taxaanbevattende therapie en ten minste één voor gevorderde ziekte. Het middel heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van chemotherapie, zowel wat betreft algehele overleving als progressievrije overleving.

Het Zorginstituut adviseert u sacituzumab govitecan op te nemen in het verzekerde pakket voor de genoemde indicatie. Uitgaande van de conservatieve inschatting van de kosteneffectiviteit, acht het Zorginstituut een korting van ten minste 75% aangewezen. Bij de onderhandelingen kan worden meegenomen dat indicatie-uitbreidingen van sacituzumab govitecan te verwachten zijn, maar ook dat er mogelijk nieuwe behandelingen voor deze patiëntengroep beschikbaar zullen komen. Het Zorginstituut hoopt dat alle partijen, gezien de slechte vooruitzichten van deze groep patiënten, zich in zullen zetten om ervoor te zorgen dat dit middel snel beschikbaar komt voor de Nederlandse patiënt.

In deze brief licht ik onze bevindingen en eindconclusie toe.

Algemeen

Het Zorginstituut maakt op uw verzoek vanuit het oogpunt van het uit gezamenlijke premies betaalde basispakket, de afweging of nieuwe zorg onderdeel zou moeten zijn van het verzekerde pakket. Om tot een advies te komen, heeft het Zorginstituut sacituzumab govitecan beoordeeld aan de hand

Zorginstituut Nederland

Zorg
Geneesmiddelen
Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

mw. J.M. van der Waal
T +31 (0)6 120 017 28

Onze referentie

2022027813

van de vier pakketcriteria¹: effectiviteit², kosteneffectiviteit³, noodzakelijkheid en uitvoerbaarheid. We maken hierbij een weging, zowel in wetenschappelijke zin als vanuit maatschappelijk draagvlak, en we wegen aspecten van doelmatigheid en transparantie. Het Zorginstituut wordt bij zijn pakketbeoordelingen geadviseerd door twee onafhankelijke commissies:

- de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) voor de toetsing van de gegevens aan de stand van de wetenschap en praktijk en het bepalen van de kosteneffectiviteit; en
- de Adviescommissie Pakket (ACP) voor de maatschappelijke afweging.

Ook hebben wij belanghebbende partijen tijdens het proces over de beoordeling geconsulteerd.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
29 juli 2022

Onze referentie
2022027813

Integrale weging pakketcriteria

Stand van wetenschap en praktijk

Sacituzumab govitecan is onderzocht in één direct vergelijkende, fase III, multicenter, open-label, gerandomiseerde studie (ASCENT). De resultaten van deze studie laten een klinisch relevant effect van sacituzumab govitecan op de algehele overleving zien. De toename was 5,4 maanden bij behandeling met sacituzumab govitecan ten opzichte van chemotherapie naar keuze van de behandelaar. De bijbehorende hazard ratio (HR) was 0,48 (95% BI: 0,38 – 0,59). Er werd tevens een klinisch relevant effect van sacituzumab govitecan geobserveerd op progressievrije overleving (mediane toename PFS 3,9 maanden, HR: 0,4; 95% CI: 0,32 – 0,52). Zowel het relatieve effect als het absolute effect op algehele overleving en progressievrije overleving voldoen aan de PASKWIL-criteria. Er is in de studie geen aanwijzing voor een verslechtering in kwaliteit van leven gevonden bij behandeling met sacituzumab govitecan (op basis van een non-inferioriteitsanalyse).

Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten komen vaker voor tijdens behandeling met sacituzumab govitecan dan met chemotherapie (64,0% vs. 46,4%), maar vanwege de lage kwaliteit van bewijs is het onzeker of dit verschil klinisch relevant is. In relatie tot de gunstige effecten acht het Zorginstituut de ongunstige effecten acceptabel.

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat sacituzumab govitecan bij de behandeling van volwassen patiënten met inoperabele of gemetastaseerde triple-negatieve borstkanker, die twee of meer eerdere systemische therapieën hebben gekregen, waaronder één lijn taxaanbevattende therapie en ten minste één voor gevorderde ziekte, een meerwaarde heeft ten opzichte van chemotherapie. Sacituzumab govitecan voldoet daarom aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Budgetimpact

De gemiddelde totale behandelkosten per patiënt bedragen € 68.707. In het derde jaar na opname in het verzekerde pakket komen ongeveer 277 patiënten in aanmerking voor behandeling met sacituzumab govitecan, wat resulteert in een budgetimpact van € 8,7 miljoen (rekening houdend met substitutiekosten van chemotherapie).

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

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

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

Kosteneffectiviteit

De farmaco-economische analyse is van voldoende methodologische kwaliteit. De registratiehouder rapporteert een ICER van € 196.929 per gewonnen QALY voor sacituzumab govitecan in vergelijking met chemotherapie. Het Zorginstituut heeft ervoor gekozen om een ICER range te hanteren, die € 196.929 - € 241.231 per gewonnen QALY is. Deze range is door het Zorginstituut berekend vanwege de grote mate van onzekerheid omtrent de juiste distributie voor de survival curve extrapolatie. De ranges van het aantal levensjaren van sacituzumab govitecan en chemotherapie zijn respectievelijk 1,26-1,53 (SG) en 0,77-0,87 (chemo). Het Zorginstituut vermoedt dat de daadwerkelijke schatting van de overleving tussen deze twee schattingen in ligt. De winst in QALY's bedraagt 0,36-0,45. Wegens de hoge ziektelast wordt een referentiewaarde van € 80.000 per gewonnen QALY als uitgangspunt genomen. De kans dat sacituzumab govitecan kosteneffectief is ten opzichte van chemotherapie bij een referentiewaarde van € 80.000 per gewonnen QALY, is 0%. Op basis van de ondergrens van de ICER range zou de prijskorting 65% moeten zijn om de ICER onder de referentiewaarde van € 80.000 uit te laten komen. Op basis van de bovengrens van de ICER range zou de prijskorting 75% moeten zijn.

Zorginstituut Nederland

Zorg
Geneesmiddelen

Datum

29 juli 2022

Onze referentie

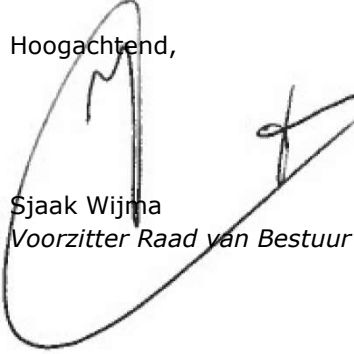
2022027813

Eindconclusie

Sacituzumab govitecan voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij de behandeling van volwassen patiënten met inoperabele of gemetastaseerde triple-negatieve borstkanker, die twee of meer eerdere systemische therapieën hebben gekregen, waaronder één lijn taxaanbevattende therapie en ten minste één voor gevorderde ziekte. Het middel heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van chemotherapie, zowel wat betreft algehele overleving als progressievrije overleving.

Het Zorginstituut adviseert u sacituzumab govitecan op te nemen in het verzekerde pakket voor de genoemde indicatie. Uitgaande van de conservatieve inschatting van de kosteneffectiviteit, acht het Zorginstituut een korting van ten minste 75% aangewezen. Bij de onderhandelingen kan worden meegenomen dat indicatie-uitbreidingen van sacituzumab govitecan te verwachten zijn, maar ook dat er mogelijk nieuwe behandelingen voor deze patiëntengroep beschikbaar zullen komen. Het Zorginstituut hoopt dat alle partijen, gezien de slechte vooruitzichten van deze groep patiënten, zich in zullen zetten om ervoor te zorgen dat dit middel snel beschikbaar komt voor de Nederlandse patiënt.

Hoogachtend,


Sjaak Wijna
Voorzitter Raad van Bestuur

ACP advies aan de Raad van Bestuur van het Zorginstituut over sacituzumab govitecan (Trodelvy®) voor de behandeling van volwassen patiënten met inoperabele of gemetastaseerde triple-negatieve borstkanker (mTNBC) die twee of meer eerdere systemische therapieën hebben gekregen, waaronder ten minste één voor gevorderde ziekte

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

Om hier een uitspraak over te kunnen doen, hanteert de commissie zogenaamde referentiewaarden voor de kosteneffectiviteit. Deze referentiewaarden moeten worden opgevat als maximale bedragen die we als samenleving per gewonnen levensjaar willen investeren in een behandeling. Gaan we daarboven zitten, dan is er sprake van verdringing. Dat betekent dat voor hetzelfde bedrag meer gezondheidswinst kan worden verkregen door het aan andere behandelingen uit te geven. Er moeten dus hele goede redenen zijn om een kosteneffectiviteit gelijk aan de referentiewaarde of zelfs meer dan de referentiewaarde te accepteren.

De commissie heeft in haar vergadering van 8 juli 2022 gesproken over de vraag of sacituzumab govitecan bij de hierboven genoemde indicatie opgenomen dient te worden in de basisverzekering.

Inspraak

Tijdens de vergadering hebben de patiëntenorganisaties Borstkanker Vereniging Nederland (BVN) en Nederlandse Federatie Kankerpatiëntenorganisaties (NFK) en de fabrikant Gilead Sciences gebruik gemaakt van de mogelijkheid om in te spreken. Hieronder volgt een samenvatting van hetgeen zij hebben ingebracht.

"De patiëntenorganisaties hielden een indringend betoog waarom dit middel voor deze patiëntengroep beschikbaar zou moeten komen. Het gaat om een groep jonge vrouwen, veelal met jonge kinderen, die op dit moment zijn uitbehandeld. Zij willen nog zoveel mogelijk tijd met hun dierbaren doorbrengen en nemen daarbij de bijwerkingen voor lief. De patiëntenorganisaties doen een beroep op alle partijen om dit middel zo snel als mogelijk beschikbaar te maken voor Nederlandse patiënten.

"De fabrikant licht toe dat Gilead sciences al veel innovatieve geneesmiddelen op de markt heeft gebracht en zich nu ook richt op oncologische aandoeningen met een unmet medical need. Deze subgroep van borstkankerpatiënten kennen een somber toekomstperspectief, doordat er nu enkel chemotherapieën beschikbaar zijn met een beperkte effectiviteit. De commissie BOM van de beroepsgroep NVMO heeft positief geadviseerd. Het unieke aangrijpingsmechanisme is een belangrijke stap in de behandelmogelijkheden van oncologische aandoeningen. Gilead Sciences is bereid om over de prijs te onderhandelen."

Vertrekpunt voor het advies van de commissie:

De commissie spreekt haar waardering uit dat de patiëntenorganisaties en de fabrikant bereid waren hun gezichtspunten met de commissie te delen.

De volgende punten hebben het vertrekpunt gevormd voor de discussie in de commissie.

- De behandeling met sacituzumab govitecan bij volwassen patiënten met inoperabele of gemetastaseerde triple-negatieve borstkanker (mTNBC) die twee of meer eerdere systemische therapieën hebben gekregen voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.
- Deze vorm van borstkanker kent een slechte prognose, namelijk een mediane overleving van 12-15 maanden. Dat maakt dat er sprake is van een ziekte met een hoge ziektelast (score 0.98 op een schaal van 0 tot 1). De verschillende berekeningen van de ziektelast (proportional shortfall en fair innings) zijn hier eenduidig over.

- Het betreft een palliatieve behandeling, geen curatieve behandeling.
- De overleving neemt toe met 5,4 maanden in vergelijking met chemotherapie. De bijwerkingen lijken acceptabel.
- Kijkend naar de ziektelast is de referentiewaarde van maximaal 80.000 euro per QALY het startpunt van de discussie. Het Zorginstituut rapporteert een ICER van tussen de 196.929 en 241.2231 euro per QALY in vergelijking met behandeling met chemotherapie. Uitgaande van de conservatievere schatting, die het Zorginstituut reëler vindt, zou er minimaal 75% van de prijs af moeten om te kunnen spreken van een kosteneffectieve behandeling.
- Het betreft een behandeling voor een patiëntengroep waarvoor weliswaar al behandelingen bestaan. Deze zijn relatief goedkoop, maar beperkt effectief.
- Er komen volgens de horizonscan op korte termijn nog twee behandelingen beschikbaar voor deze groep patiënten.
- De verwachting is dat er indicatie-uitbreidingen zullen volgen voor sacituzumab govitecan. De fabrikant heeft dat bij de inspraak ook bevestigd.

Gedachtevorming

Tijdens de gedachtenvorming heeft de commissie de hier boven genoemde overwegingen afgewogen en waar relevant genuanceerd. Een belangrijk punt dat is genoemd, is dat er weliswaar sprake is van een palliatieve behandeling, maar dat het hier gaat om een relatief jonge patiëntengroep waarvoor een aantal maanden langer leven, ook al is dat met de nodige bijwerkingen, van grote waarde kan zijn.

Bovendien is er veel vertrouwen dat dit effect ook daadwerkelijk wordt bereikt omdat bewijs van hoge kwaliteit een klinisch relevante verbetering in de algemene overleving laat zien, waar de commissie doorgaans in andere gevallen te maken heeft met onderzoek dat alleen winst in progressievrije overleving laat zien. De commissie is dus van mening dat het middel zeker van toegevoegde waarde is voor patiënten en voor hen beschikbaar zou moeten komen.

Er zijn echter grote zorgen over de prijs. De commissie is het erover eens dat de gevraagde prijs van sacituzumab govitecan veel te hoog is; deze ligt namelijk ver boven de referentiewaarde. Opname van het middel in de basisverzekering met deze prijs zou dan tot verdringing van zorg voor andere patiënten leiden. Wanneer de prijs maatschappelijk verantwoord was geweest, was het dossier een hamerstuk geweest of had het zelfs niet besproken hoeven te worden in de commissie. Eén lid heeft geopteerd om negatief te adviseren (dus ook geen prijsonderhandeling) omdat een prijsreductie van minimaal 75% naar zijn mening namelijk niet realistisch is, te meer bekend is dat het ministerie gemiddeld een prijsreductie van 45% weet te onderhandelen. Het lid vindt prijsonderhandeling pas aangewezen wanneer de fabrikant met een openbare prijsverlaging is gekomen. Een vergelijkbaar advies heeft de commissie eerder gedaan. De commissie heeft hierover uitgebreid gediscussieerd en steunt dit standpunt deels, maar ziet ook verschillen met een eerder dossier waarin dit is geadviseerd. Zo gaat het in dit geval om een nieuw middel (en geen indicatie-uitbreiding), betreft het een relatief jonge groep patiënten met een hoge ziektelast en ligt er bewijs van hoge kwaliteit dat patiënten daadwerkelijk langer leven. Prijsonderhandeling vindt de commissie daarom nu wel aangewezen. Het advies zal dan ook luiden "niet vergoeden, tenzij prijsonderhandeling tot een maatschappelijk verantwoorde prijs leidt".

Er zijn ook additionele argumenten genoemd die in geval van prijsonderhandeling van belang zijn:

- Ten eerste is de verwachting is dat sacituzumab govitecan over niet al te lange termijn ook beschikbaar zal komen voor andere indicaties, al dan niet ook ingezet in eerdere behandellijnen. Ook wordt sacituzumab govitecan op dit moment onderzocht bij andere oncologische aandoeningen waarbij ook sprake is van tumoren met een Trop-2 overexpressie. Onderzoekresultaten moeten weliswaar nog worden afgewacht, maar de fabrikant hoeft zich hoogstwaarschijnlijk niet bezorgd te maken over de 'return on investment'.

- Ten tweede laat de horizonscan zien dat er op korte termijn mogelijk nog twee middelen beschikbaar komen voor deze indicatie. Er komen dus mogelijk concurrerende middelen op de markt, al zal dat pas op termijn mogelijk een rol kunnen gaan spelen voor de prijsontwikkeling.

Advies

De commissie heeft op basis van alle argumenten overwogen om te adviseren het middel niet op te nemen in de basisverzekering, dus ook geen prijsonderhandeling. Bij een prijs die zo ver af ligt van wat de commissie als redelijk ziet, zou zo een negatief advies, gepast kunnen zijn. In lijn met enkele eerdere adviezen zou het advies dan kunnen luiden om sacituzumab govitecan niet op te nemen in de basisverzekering tenzij de fabrikant in openbaarheid met een meer realistisch prijsvoorstel komt. Pas dan zou prijsonderhandeling aangewezen zijn.

Echter, alles overwegende, ziet de commissie daarvan af en adviseert zij het middel niet op te nemen in de basisverzekering, tenzij een aanzienlijke prijsreductie bereikt wordt. Argumenten hiervoor zijn:

- het betreft een relatief jonge groep uitbehandelde patiënten met een zeer hoge ziektelast;
- winst in overleving is aangetoond, waarbij sprake was van bewijs van hoge kwaliteit;
- het betreft een nieuw middel dus de fabrikant heeft nog geen gemaakte kosten kunnen terugverdienen met eerdere indicaties.

Een prijs boven de referentiewaarde acht de commissie vanwege het verdringingsargument niet aangewezen. Uitgaande van de conservatieve inschatting van de kosteneffectiviteit acht de commissie een prijsreductie van ten minste 75% nodig om te kunnen spreken van een maatschappelijk verantwoorde prijs. De commissie adviseert bij de onderhandelingen mee te nemen dat indicatie-uitbreidingen van sacituzumab govitecan te verwachten zijn, maar ook dat er mogelijk nieuwe behandelingen voor deze patiëntengroep aan zitten te komen. De commissie hoopt dat alle partijen, gezien de slechte vooruitzichten van deze groep patiënten, zich in zullen zetten om ervoor te zorgen dat dit middel snel beschikbaar komt voor de Nederlandse patiënt.



Farmacotherapeutisch rapport sacituzumab
govitecan (Trodelvy®) bij de behandeling van
volwassen patiënten met inoperabele of
gemetastaseerde triple-negatieve borstkanker

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische
geneesmiddelen

Datum 14 juni 2022
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2021048077
Volgnummer	2022012108
Contactpersoon	mevr. dr. J.M. van der Waal, secretaris AWaal@zinl.nl
Auteur(s)	mevr. S. de Vries
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon 1

Afkortingen 5

Samenvatting 7

1 Inleiding 9

1.1 Aanleiding 9

1.2 Achtergronden 10

2 Methode systematisch literatuuronderzoek 13

2.1 Vraagstelling 13

2.2 Zoekstrategie 15

2.3 Selectiecriteria 15

3 Resultaten 17

3.1 Resultaten literatuursearch 17

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies 18

3.3 Gunstige effecten interventie 19

3.4 Ongunstige effecten 22

3.5 Ervaring 24

3.6 Toepasbaarheid 24

3.7 Gebruiksgemak 25

4 Eindbeoordeling 27

4.1 Bespreking relevante aspecten 27

4.2 Eindconclusie 28

Bijlage 1: Zoekstrategie 29

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 31

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 33

Bijlage 4: Baseline tabel (ASCENT studie) 35

Bijlage 5: Beoordeling risico op bias 37

Bijlage 6: GRADE evidence profiel 39

Literatuur 41

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
EMA	European Medicine Agency
EPAR	European public assessment reports
FU	Follow up
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard ratio
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference)
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (risk ratio)
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (standardized mean difference)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
CieBOM	Commissie Beoordeling Oncologische Middelen
mTNBC	Gemetastaseerde triple-negatieve borstkanker
ER	Oestrogeen receptor
PR	Progesteron receptor
HER2	Human Epidermal growth factor Receptor 2
OS	Algehele overleving
PFS	Progressievrije overleving
SONABRE	SOutheast Netherlands Advanced BREast cancer
NABON	Nationaal Borstkanker Overleg Nederland
NIV	Nederlandse Internisten Vereniging
AC	adriamycine en cyclofosfamide
CMF	cyclofosfamide, methotrexaat en fluorouracil
NVN	Nederlandse Vereniging voor Neurologie
ESMO	European Society for Medical Oncology
PD-L1	Programmed death-ligand 1
BRCA	Breast Cancer
KvL	Kwaliteit van Leven
PASKWIL	Palliatief, Adjuvant, Specifieke bijwerkingen, Kwaliteit van leven, Impact van de behandeling, Level of evidence
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
EORTC QLQ	European Organisation
IV	Intraveneus

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van sacituzumab govitecan (Trodelvy®) bij de behandeling van volwassen patiënten met inoperabele of gemetastaseerde triple-negatieve borstkanker, die twee of meer eerdere systemische therapieën hebben gekregen, waaronder ten minste één voor gevorderde ziekte. Sacituzumab govitecan is daarbij vergeleken met chemotherapie op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

De effectiviteit en veiligheid van sacituzumab govitecan is onderzocht in een direct vergelijkende, fase III, multicenter, open-label, gerandomiseerde studie (ASCENT studie). In deze studie is een klinisch relevant effect van sacituzumab govitecan aangetoond op de algehele overleving ten opzichte van behandeling met chemotherapie naar keuze van de behandelaar (eribuline, vinorelbine, capecitabine of gemcitabine). De toename in mediane algehele overleving was 5,4 maanden bij behandeling met sacituzumab govitecan ten opzichte van chemotherapie. De mediane progressievrije overleving nam tevens klinisch relevant toe met 3,9 maanden.

Ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten komen vaker voor tijdens behandeling met sacituzumab govitecan dan met chemotherapie (15,1% vs. 8,5%), maar vanwege de lage kwaliteit van bewijs is het onzeker of dit verschil klinisch relevant is. De incidentie van staken van de behandeling vanwege ongunstige effecten is laag tijdens zowel behandeling met sacituzumab govitecan als chemotherapie (5% in beide behandelarmen). In relatie tot de gunstige effecten acht het Zorginstituut de ongunstige effecten acceptabel.

De CieBOM heeft op basis van de ASCENT studie een positief advies uitgebracht en doet een plaatsbepaling voor sacituzumab govitecan als palliatieve behandeling bij patiënten met een inoperabele of gemetastaseerd TNBC na eerdere behandeling met ten minste twee lijnen systemische therapie met in ieder geval één lijn taxaanbevattende therapie (en waarvan tenminste één lijn voor inoperabele of gemetastaseerde ziekte). In de ASCENT studie werden tevens patiënten met stabiele hersenmetastasen geïnccludeerd (11,5% van de gehele studiestudiepopulatie). Een post-hoc analyse in de subgroep van patiënten met hersenmetastasen liet echter geen significant verschil zien tussen de interventie- en controle arm.

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat sacituzumab govitecan bij de behandeling van volwassen patiënten met inoperabele of gemetastaseerde triple-negatieve borstkanker, die twee of meer eerdere systemische therapieën hebben gekregen, waaronder één lijn taxaanbevattende therapie en ten minste één voor gevorderde ziekte, een meerwaarde heeft ten opzichte van chemotherapie. Sacituzumab govitecan voldoet daarom aan de stand van de wetenschap en praktijk.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 13 juni 2022.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van sacituzumab govitecan bij de behandeling van volwassen patiënten met inoperabele of gemetastaseerde triple-negatieve borstkanker t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

Stofnaam sacituzumab govitecan (Trodelvy®) 200 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Geregistreerde indicatie:^[1]

Sacituzumab govitecan is als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met inoperabele of gemetastaseerde triple-negatieve borstkanker (mTNBC) die twee of meer eerdere systemische therapieën hebben gekregen, waaronder ten minste één voor gevorderde ziekte.

Claim van de registratiehouder:

Sacituzumab govitecan heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van een chemotherapie naar keuze van de arts voor de volledige geregistreerde indicatie: als monotherapie voor volwassen patiënten met inoperabele of gemetastaseerde triple-negatieve borstkanker die twee of meer eerdere systemische therapieën hebben gekregen, waaronder ten minste één voor gevorderde ziekte.

Doseringsadvies:^[1]

De aanbevolen dosis sacituzumab govitecan is 10 mg/kg lichaamsgewicht, eenmaal per week toegediend als intraveneuze infusie op dag 1 en dag 8 van behandelcycli van 21 dagen. De behandeling dient te worden voortgezet totdat ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit optreedt.

Samenstelling:^[1]

Eén injectieflacon poeder bevat 200 mg sacituzumab govitecan. Na reconstitutie bevat één ml oplossing 10 mg sacituzumab govitecan.

Werkingsmechanisme:^[1]

Sacituzumab govitecan is een Trop-2-gericht antilichaam-geneesmiddelconjugaat (ADC, *antibody-drug conjugate*). Sacituzumab is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam (hRS7 IgG1κ) dat Trop-2 herkent. De kleine molecuul, SN-38, is een topo-isomerase I-remmer, die covalent aan het antilichaam is gebonden via een hydrolyseerbare linker. Aan elk antilichaammolecuul zijn ongeveer 7-8 moleculen SN-38 vastgehecht.

Sacituzumab govitecan bindt aan kankercellen die Trop-2 tot expressie brengen en wordt geïnternaliseerd met de daaropvolgende afgifte van SN-38 van een hydrolyseerbare linker. SN-38 interageert met topo-isomerase I en voorkomt herligatie van door topo-isomerase I geïnduceerde enkelstrengige breuken. De resulterende DNA-schade leidt tot apoptose en celdood.

Bijzonderheden:

Sacituzumab govitecan is in november 2021 door de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport in de sluis voor dure geneesmiddelen geplaatst. Op 22 november 2021 is het geneesmiddel goedgekeurd door de EMA.

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening

Borstkanker ontwikkelt zich in de melkbuisjes (ductuli) of de melkklieren (lobuli) van de borst. Er kan onderscheid gemaakt worden tussen een 'carcinoma in situ', waarbij het carcinoom beperkt blijft tot de ductuli of lobuli, en het invasieve carcinoom waarbij de tumor het omliggende weefsel aantast. Tumorcellen kunnen vervolgens lymfevaten en bloedvaten penetreren, waardoor uitzaaiing op afstand (metastasering) kan plaatsvinden.^[2]

Lokaal gevorderde (inoperabele) en gemetastaseerde borstkanker

Er wordt gesproken over een lokaal gevorderde borstkanker (stadium III) als een tumor groter dan 5 cm is óf als de tumor, ongeacht de grootte, is ingegroeid in de thoraxwand of in de huid. Er kunnen daarnaast ook uitzaaiingen in de lymfeklieren van de oksel zitten. Er is in alle gevallen geen sprake van aangetoonde uitzaaiingen in andere delen van het lichaam.^[3]

Als een lokaal gevorderd borstkanker niet meer te opereren is, of als er metastasen op afstand worden gevonden (gemetastaseerde borstkanker, stadium IV) zal de behandelingsintentie overgaan van curatief naar palliatief. Palliatieve behandeling is gericht op symptoomcontrole en levensverlenging onder handhaving van een zo hoog mogelijke kwaliteit van leven.^[3]

Triple-negatieve borstkanker

Ongeveer 15% van de borstkankers kenmerken zich door de afwezigheid van oestrogeen-receptor (ER), progesteron-receptor (PR) en HER2 overexpressie en zijn zogeheten triple-negatieve borstkankers (TNBC).^[4] Een TNBC komt vaker voor op jonge leeftijd, is vaak hooggradig en bij presentatie al aanzienlijk in omvang en al gemetastaseerd naar de oksellymfeklieren. De tumoren hebben een slechtere prognose, ook wanneer rekening wordt gehouden met stadium en leeftijd, met snel (binnen 3 jaar) optredende recidieven en een korte overleving na optreden van een recidief.^[3]

1.2.2 Symptomen en ernst

Gemetastaseerde borstkanker geeft als gevolg van het uitgebreide metastaseringspatroon een breed scala aan klachten. Naast klachten gerelateerd aan de plek van de uitzaaiing komen meer algemene klachten zoals vermoeidheid, pijn, benauwdheid en verlies van eetlust frequent voor.^[5]

De overleving van borstkanker wordt sterk bepaald door het stadium bij diagnose. Van de patiënten met stadium I is 95% na 10 jaar nog in leven, terwijl patiënten met gemetastaseerde borstkanker (stadium IV) een 10-jaarsoverleving hebben van 12%.^[6] Bij een gemetastaseerde TNBC is de mediane overleving 12 tot 15 maanden.^[7] De huidige behandeling met standaard chemotherapie is geassocieerd met een korte progressievrije overleving (PFS) van 2 tot 3 maanden bij patiënten met reeds behandelde gemetastaseerde TNBC. De algehele overleving bij deze vorm van borstkanker is de afgelopen 20 jaar niet veranderd en patiënten met gemetastaseerde TNBC hebben een slechtere algehele overleving dan patiënten met gemetastaseerde borstkanker.^[8]

1.2.3 Prevalentie en incidentie

Het aantal nieuw gediagnosticeerde (invasieve) borstkankerpatiënten in Nederland bedraagt 15.000. 95% van deze borstkanker patiënten wordt gediagnosticeerd in een vroeg stadium (I-III) en 5% in een gemetastaseerd stadium (IV).^[9] Op basis

van een Nederlandse registratie ('Southeast Netherlands Advanced BREast cancer' [SONABRE]) is bepaald dat van de TNBCs die niet gemetastaseerd zijn op moment van diagnose, ongeveer 23% binnen 10 jaar tijd metastaseert.^[10]

1.2.4 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

Richtlijn Borstkanker Nationaal Borstkanker Overleg Nederland (NABON) en Nederlandse Internisten Vereniging (NIV, 2018)

De richtlijn Borstkanker van het NABON beschrijft de behandeling van triple-negatieve borstkanker.^[3] Er wordt in de behandelrichtlijn van gemetastaseerde borstkanker geen onderscheid gemaakt tussen HER-negatieve borstkanker en TNBC. De keuze van chemotherapie voor gemetastaseerde ziekte wordt gemaakt op grond van de responskans, bijwerkingen en kwaliteit van leven en hangt af van diverse factoren. De keuze dient geïndividualiseerd en in nauw overleg met de patiënt genomen te worden. Er is dan ook geen specifieke optimale chemotherapie in eerste- of tweede lijn aan te wijzen. Combinatiechemotherapie wordt vooral gereserveerd voor relatief fitte patiënten met snel progressieve ziekte. De behandeling van patiënten met lokaal gevorderde inoperabele ziekte volgt dezelfde behandeling als van patiënten met gemetastaseerde ziekte.

Anthracyclines en/of taxanen worden als de meest effectieve chemotherapie beschouwd bij de behandeling van gemetastaseerde borstkanker en worden vaak als eerstelijnsbehandeling toegepast. Meestal wordt na anthracycline en taxanen gekozen voor capecitabine. Eribuline heeft na voorbehandeling met antracyclines en taxanen een vergelijkbare effectiviteit als capecitabine.

De volgende middelen worden genoemd als opties van monotherapie: paclitaxel, docetaxel, capecitabine, vinorelbine, wekelijks adriamycine, eribuline, nab-paclitaxel, liposomaal doxorubicine, carboplatine, cyclofosfamide of mitoxantrone. Voorbeelden van combinatiechemotherapie zijn adriamycine en cyclofosfamide (AC), docetaxel en capecitabine, CMF (cyclofosfamide, methotrexaat en fluorouracil) of carboplatin in combinatie met paclitaxel of gemcitabine.

Richtlijn Hersenmetastasen Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN, 2020)

Er wordt bij patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker niet standaard gescreend op hersenmetastasen, waardoor er doorgaans geen aanpassing van de systemische behandeling wordt doorgevoerd.^[11]

In de richtlijn wordt aanbevolen om chemotherapie te overwegen bij patiënten met progressieve hersenmetastasen ten gevolge van Her2-negatieve borstkanker als de conditie van de patiënt dat toelaat en:

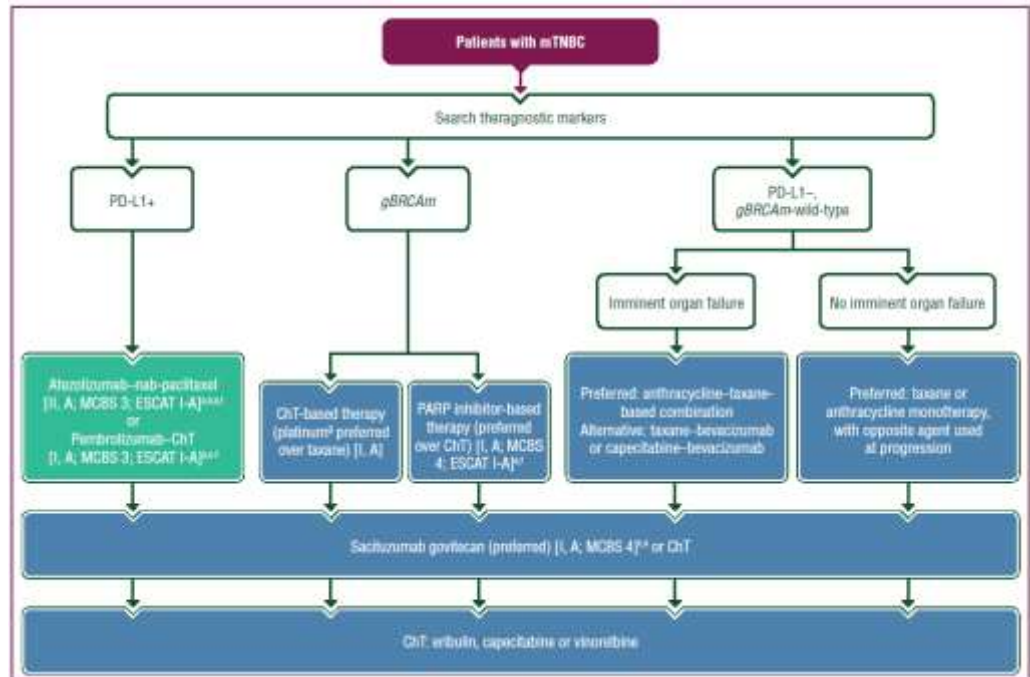
- lokale behandeling (radiotherapie of resectie) niet (meer) mogelijk is en/of
- er sprake is van extracraniële progressie, die chemotherapie vereist op korte termijn.

De keuze van de chemotherapie is afhankelijk van de eerdere behandeling.^[12]

European Society for Medical Oncology guideline (ESMO, 2021)

De ESMO heeft in 2021 een richtlijn gepubliceerd waarin de diagnose, stadiëring en behandeling van patiënten met gemetastaseerde borstkanker wordt beschreven (Figuur 1).^[13] Het vaststellen van PD-L1 of kiembaan BRCA-mutatie status is van belang voor het optimaliseren van de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerde TNBC. Overeenkomend met de ESMO richtlijn, heeft de Commissie Beoordeling van Oncologische Middelen (CieBOM) in 2021 een voorlopig positief advies uitgebracht over pembrolizumab-chemotherapie als eerstelijnsbehandeling bij lokaal inoperabel gerecidiveerde of gemetastaseerde TNBC.^[7] De ESMO richtlijn stelt dat sacituzumab

govitecan de voorkeursbehandeling is in de tweedelijns na progressie op anthracycline- of taxaanbevattende chemotherapie, met name wanneer patiënten reeds behandeld zijn met carboplatine en capecitabine in de adjuvante setting. Bij progressie op sacituzumab govitecan stelt de richtlijn dat alle chemotherapie aanbevelingen voor HER2-negatieve borstkanker van toepassing zijn, zoals eribuline, capecitabine en vinorelbine.



Figuur 1. Behandelingschema gemetastaseerde triple-negatieve borstkanker volgens ESMO richtlijn

Voorgestelde plaats in de behandeling en vergelijkende behandeling

In maart 2022 heeft de CieBOM een positief advies gegeven over sacituzumab govitecan bij patiënten met een inoperabel of gemetastaseerd TNBC.^[14] De CieBOM doet een plaatsbepaling voor sacituzumab govitecan als palliatieve behandeling bij patiënten met een inoperabele of gemetastaseerd TNBC na eerdere behandeling met ten minste twee lijnen systemische therapie met in ieder geval één lijn taxaanbevattende therapie en waarvan tenminste één lijn voor inoperabele of gemetastaseerde ziekte.

In het advies stelt de CieBOM dat de standaardbehandeling in Nederland bij patiënten die al twee lijnen chemotherapie voor gemetastaseerd TNBC ontvangen hebben, bestaat uit chemotherapie in de vorm van eribuline, capecitabine, vinorelbine of gemcitabine.

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Voldoet sacituzumab govitecan (Trodelvy®) bij de behandeling van volwassen patiënten met inoperabele of gemetastaseerde triple-negatieve borstkanker aan de stand van de wetenschap en praktijk?

2.1.1 PICO

Tabel 1. PICO

Patiëntenpopulatie	Volwassen patiënten met inoperabele of gemetastaseerde triple-negatieve borstkanker, die twee of meer eerdere systemische therapieën hebben gekregen, waaronder ten minste één voor gevorderde ziekte.
Interventie	Sacituzumab govitecan
Controle-interventie	Chemotherapie (eribuline, capecitabine, vinorelbine of gemcitabine)
Cruciale uitkomsten	Gunstige effecten: - Algehele overleving (OS) - Progressievrije overleving (PFS) - Kwaliteit van leven (KvL) Ongunstige effecten: - Incidentie ernstige ongunstige effecten - Percentage stakers vanwege ongunstige effecten
Relevante follow-up duur	Een minimale follow-up van 12 tot 15 maanden is gewenst gezien de geobserveerde mediane overleving van gemetastaseerde TNBC met de huidige gebruikelijke behandelingen. ^[7] De huidige progressievrije overleving met standaard chemotherapie is 2 tot 3 maanden in patiënten met reeds behandelde gemetastaseerde TNBC. ^[8]
Studiedesign	Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat een gerandomiseerde, (direct-)vergelijkende, geblindeerde studie wenselijk is. De prognose op de huidige behandelingen is echter ongunstig. ^[8] Blinding is met name relevant voor de uitkomstmaten progressievrije overleving, kwaliteit van leven en ongunstige effecten. Het kan echter zijn dat blinding niet mogelijk is vanwege verschillen in toediening van de interventie en controle-interventie.

2.1.2 *Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen*

Algehele overleving (OS) en progressievrije overleving (PFS)

Een cruciale uitkomstmaat voor effectiviteit is de overlevingsduur. De voorkeur gaat uit naar het meten van algehele overleving (OS).

De progressievrije overleving (PFS), gedefinieerd als tijd van randomisatie tot hetzij ziekteprogressie hetzij overlijden ongeacht oorzaak is een surrogaat uitkomstmaat voor OS. Ziekteprogressie dient radiologisch te worden bepaald middels de RECIST criteria.

Klinische relevantiegrens: de PASKWIL-criteria van de Commissie Beoordeling Oncologische middelen van de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie voor palliatieve behandeling worden gehanteerd. Als klinische relevantiegrens voor de winst op OS dan wel PFS geldt een absoluut effect van meer dan 12 weken (mediaan) of een relatief effect in de vorm van een hazard ratio (HR) lager dan 0,7.

Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven wordt beschouwd als een cruciale uitkomstmaat. Voor de algehele kwaliteit van leven zijn diverse instrumenten beschikbaar zoals de EQ-5D. Hierin wordt de levenskwaliteit beoordeeld in vijf domeinen (mobiliteit, zelfzorg, gebruikelijke activiteiten, pijn/ongemak en angst/depressie). Voor kanker-specifieke kwaliteit van leven zijn instrumenten beschikbaar zoals de EORTC QLQ-C30 en de daarbij behorende borstkankermodule (BR23). De QLQ-C30 en QLQ-B23 geven scores van 0-100 op de schalen functioneren, symptomen en algehele kwaliteit van leven, waarbij een hogere score respectievelijk duidt op beter functioneren, meer symptomen/problemen, en betere algehele kwaliteit van leven.^[15-17]

Klinische relevantiegrens: elk instrument kent zijn eigen klinische relevantiegrens. De *minimally clinically important difference* (MCID) voor de EQ-5D is 0,08 voor kanker op basis van UK-index scores^[18] en voor de EORTC QLQ-30 is de MCID 5-10. Een langere instandhouding van kwaliteit van leven kan tevens als klinisch relevant worden beschouwd.

Ernstige ongunstige effecten

Ernstige ongunstige effecten zijn een cruciale uitkomstmaat. Hiervoor analyseren we de incidentie van interventie gerelateerde graad ≥ 3 ongunstige effecten.

Klinische relevantiegrens: er is geen minimaal klinisch relevant verschil voor de incidentie van interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten gedefinieerd.

Percentage stakers vanwege ongunstige effecten

Het staken van de studie vanwege ongunstige effecten is tevens een cruciale uitkomstmaat.

Klinische relevantiegrens: er is geen minimaal klinisch relevant verschil gedefinieerd.

Voor de uitkomstmaten waarvoor een 'minimaal klinisch relevant verschil' (MCID) ontbreekt, hanteert Zorginstituut Nederland de default grenswaarde van 0,5 meer of minder bij het gestandaardiseerde gemiddelde verschil (SMD). Bij een relatief risico (RR en HR) is de default grenswaarde 0,75 en 1,25.

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in maart 2022 een literatuursearch gedaan naar publicaties over sacituzumab govitecan en chemotherapie bij de behandeling van volwassen patiënten met inoperabele of gemetastaseerde triple-negatieve borstkanker. De exacte zoekstrategie is weergegeven in **bijlage 1**.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA).

2.3 Selectiecriteria

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

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

- Bij voorkeur: Klinische studies waarin sacituzumab govitecan is vergeleken met chemotherapie (eribuline, vinorelbine, capecitabine of gemcitabine).

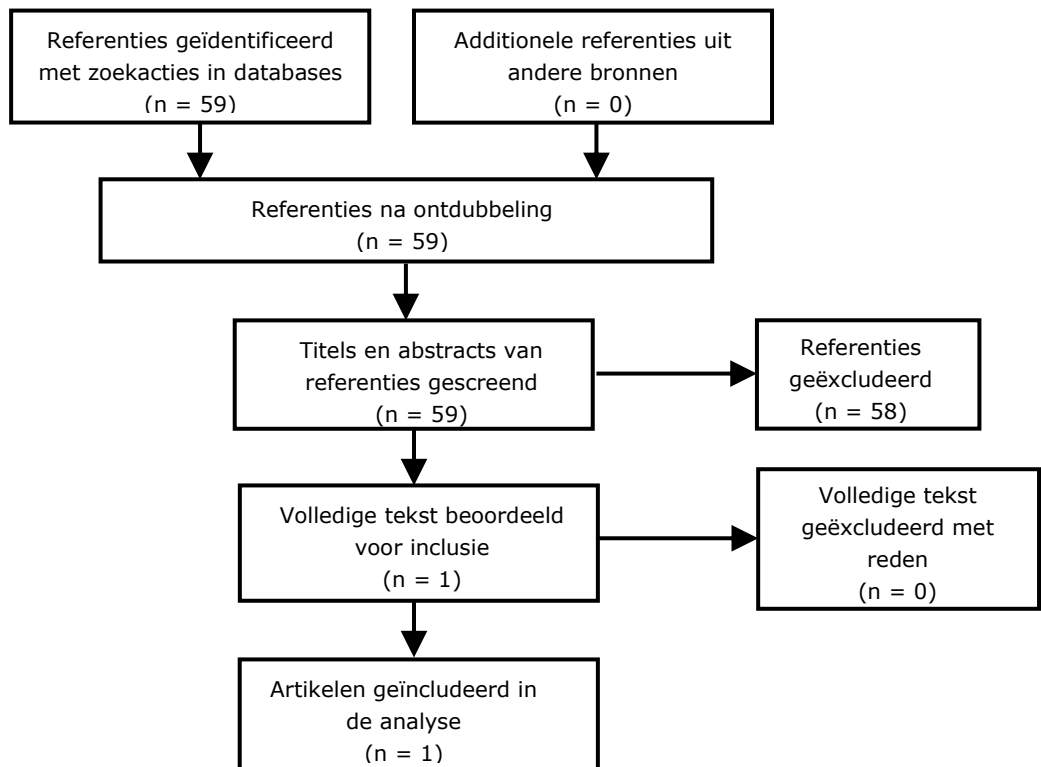
Het volgende exclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Congresbijdragen;
- Beschouwende artikelen (expert opinies, niet-systematische reviews).

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 59 referenties, waarvan 1 gepubliceerde studie voldeed aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



Er is één studie geïncludeerd op basis van de literatuursearch:

- Een publicatie van Bardia et al. waarin sacituzumab govitecan werd vergeleken met chemotherapie naar keuze van de arts bij patiënten met recidiverend of refractair gemetastaseerde triple-negatieve borstkanker (ASCENT) studie.^[19]

De EPAR van sacituzumab govitecan is additioneel toegevoegd aan de analyse.^[8]

De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in **bijlage 2**. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in **bijlage 3**.

3.2 Kenmerken geïnccludeerde studies

De effectiviteit en veiligheid van sacituzumab govitecan is onderzocht in een direct vergelijkende, fase III, multicenter, open-label, gerandomiseerde studie (ASCENT studie).^[19] Patiënten met een gemetastaseerd (refractair of recidiverend) TNBC die reeds 2 of meer lijnen chemotherapie voor gevorderde ziekte hebben ontvangen werden 1:1 gerandomiseerd naar behandeling met sacituzumab govitecan of chemotherapie naar keuze van de behandelaar (eribuline, capecitabine, vinorelbine of gemcitabine). De randomisatie was gestratificeerd voor het aantal eerdere lijnen chemotherapie (2 of 3 versus >3), de aan- of afwezigheid van hersenmetastasen en geografische regio. Voorafgaande behandeling diende een taxaan te bevatten.

Patiënten met hersenmetastasen die ten minste 4 weken stabiel waren (bevestigd door MRI-scan) mochten in de studie geïnccludeerd worden, tot een maximum van 15% van de totale groep. Deze patiënten werden uitgesloten van de primaire analyseset. Bij asymptomatische patiënten werd geen screening verricht naar de aanwezigheid van hersenmetastasen, overeenkomstig met de Nederlandse praktijk.

De behandeling werd voortgezet tot ziekteprogressie, onaanvaardbare ongunstige effecten, terugtrekking uit het onderzoek of overlijden, afhankelijk van wat zich het eerst voordeed. Bij progressie met chemotherapie was *cross-over* naar de sacituzumab govitecan-groep niet toegestaan.

Het primaire eindpunt was progressievrije overleving (zoals bepaald door geblindeerde onafhankelijke centrale beoordeling) bij patiënten zonder bekende hersenmetastasen bij baseline (volgens Response Evaluation Criteria in Solid Tumors [RECIST]). Secundaire eindpunten waren algehele overleving, progressievrije overleving (beoordeling door de onderzoeker), objectieve respons en veiligheid.

In de EPAR wordt vermeld dat in het statistische analyseplan een interim analyse was gepland.^[8] In een versie van het analyseplan dat 1 maand na de database *cut-off* werd geïmplementeerd, werd de primaire analyse gewijzigd in slechts 1 analyse voor algehele overleving en progressievrije overleving bij 302 van de 315 (96%) van de beoogde PFS events. Het aantal sterfgevallen in de primaire analysepopulatie was tevens bijna volledige matuur (316 van de 330, of 96% van de sterfgevallen volgens het protocol gespecificeerd). De gepubliceerde analyse dient als definitieve analyse voor OS en PFS voor zowel de primaire studiepopulatie zonder hersenmetastasen, als de gehele *intention-to-treat* populatie.

Er werden in totaal 529 patiënten geïnccludeerd, waarvan 61 patiënten met hersenmetastasen bij baseline. De primaire studiepopulatie bestond uit 468 patiënten zonder hersenmetastasen, waarvan 235 patiënten werden toegewezen aan behandeling met sacituzumab govitecan en 233 patiënten aan chemotherapie (54% eribuline, 20% vinorelbine, 13% capecitabine en 12% gemcitabine). In totaal kregen 32 patiënten die waren toegewezen aan de chemotherapie arm geen behandeling tegenover 7 patiënten in de interventie arm; deze patiënten zijn opgenomen in de werkzaamheidsanalyse, maar niet in de veiligheidsanalyses.

In de primaire analysepopulatie was de mediane leeftijd 54 jaar. Bijna alle patiënten waren vrouw, behalve 2 patiënten in de sacituzumab govitecan arm. Bij de initiële diagnose had 70% van de patiënten een TNBC. Voorafgaande behandeling bestond bij 30% van de patiënten uit meer dan 3 lijnen chemotherapie. Alle patiënten waren reeds behandeld met en taxaan (inclusiecriterium), 80% was reeds behandeld met anthracyclines. **Bijlage 4** geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de ASCENT studie.

3.3 Gunstige effecten interventie

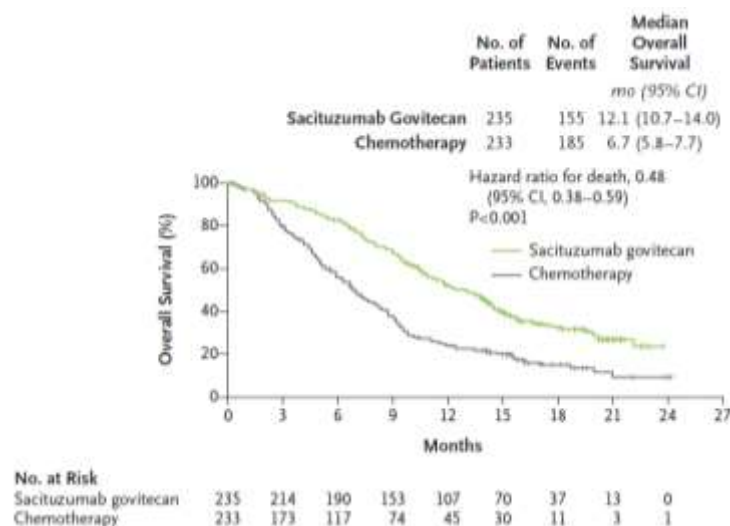
Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: Cochrane risk of bias tool.

De beoordeling van het risico op bias staat in **bijlage 5**. De effecten van de interventie en de kwaliteit van de evidence zijn samengevat in het *GRADE evidence* profiel (**bijlage 6**). De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de GRADE methode. Bij GRADE wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risk of bias, een aantal factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: deze kan hoog, matig, laag of zeer laag zijn.

Algehele overleving (OS)

Behandeling met sacituzumab govitecan resulteerde in een 52% lagere kans op overlijden ten opzichte van chemotherapie (Hazard Ratio [HR]: 0,48; 95% BI: 0.38-0.59) in de primaire studiepopulatie zonder patiënten met hersenmetastasen (Figuur 2). Het absolute verschil in mediane overleving bedroeg 5,4 maanden in het voordeel van sacituzumab govitecan. Zowel de absolute winst op OS als de relatieve effectschatting voldoen aan de PASKWIL-criteria.

In de totale *intention-to-treat* studiepopulatie, inclusief patiënten met stabiele hersenmetastasen, werd een vergelijkbaar effect van sacituzumab govitecan geobserveerd. De mediane overleving was 11,8 maanden (95% BI: 10,5 – 13,8) in de interventie arm en 6,9 maanden (95% BI: 5,9 – 7,7) in de controle arm (HR: 0,51; 95% BI: 0,41 – 0,62).



Figuur 2. Algehele overleving in patiënten zonder hersenmetastasen

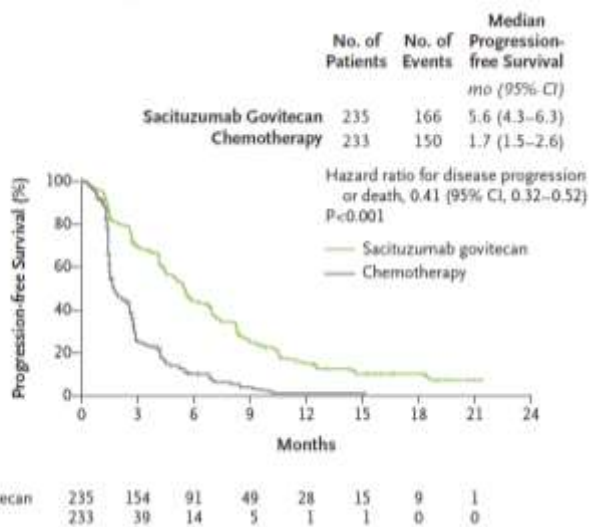
Gradeconclusie: Behandeling met sacituzumab govitecan resulteert in een klinisch relevant effect op de algehele overleving bij patiënten met inoperabele of gemetastaseerde triple-negatieve borstkanker die reeds 2 of meer lijnen chemotherapie voor gevorderde ziekte hebben ontvangen (hoge kwaliteit van bewijs).

Progressievrije overleving (PFS)

De mediane progressievrije overleving, bepaald door onafhankelijke beoordeling, nam statistisch significant toe met 3,9 maanden; van 1,7 maanden in de chemotherapie arm tot 5,6 maanden in de sacituzumab govitecan arm (HR: 0,41; 95% BI: 0,32 – 0,52; Figuur 3). Dit resultaat in de primaire analyse populatie zonder patiënten met stabiele hersenmetastasen is in lijn met het resultaat in de totale studiep populatie inclusief patiënten met stabiele hersenmetastasen, waarin een verschil in mediane PFS van 3,1 maanden werd geobserveerd (HR: 0,43; 95% BI: 0,35 – 0,54).

Vanwege het open-label design van de studie, is er een mogelijk risico op bias aanwezig in de beoordeling van de PFS. De bovengenoemde resultaten zijn gebaseerd op een centrale (onafhankelijke) review. Het effect in de primaire analyse populatie gebaseerd op beoordeling van de onderzoekers (HR: 0,35; 95% BI: 0,28 – 0,44) komt overeen met de onafhankelijke beoordeling. Het risico op bias wordt daarmee ingeschat als niet ernstig, resulterend in een hoge kwaliteit van bewijs.

Gradeconclusie: Behandeling met sacituzumab govitecan resulteert in een klinisch relevant effect op de progressievrije overleving bij patiënten met inoperabele of gemetastaseerde triple-negatieve borstkanker die reeds 2 of meer lijnen chemotherapie voor gevorderde ziekte hebben ontvangen (hoge kwaliteit van bewijs).



Figuur 3. Progressievrije overleving in patiënten zonder hersenmetastasen

Kwaliteit van leven

In de publicatie van de ASCENT studie werd niet gerapporteerd over kwaliteit van leven. Er zijn echter wel gegevens over kwaliteit van leven verzameld, welke zijn gepresenteerd in de EPAR van sacituzumab govitecan. Het betreft een analyse van de EORTC-QLQ-C30 waarbij gebruik werd gemaakt van een *linear mixed effects model for repeated measures*, om de omvang van missende data op kwaliteit van leven over de tijd vast te stellen en om het behandelingseffect te schatten op de verandering van baseline scores in alle domeinen van de vragenlijst.

In de EPAR wordt geconcludeerd dat behandeling met sacituzumab govitecan niet inferieur is aan de chemotherapie met betrekking tot alle EORTC-QLQ-C30

domeinen, met de uitzondering van misselijkheid/braken en diarree. Op deze subschaal werd een *least squares* gemiddeld verschil van 1,8 punten (95% BI: - 0,83 – 4,44) geobserveerd in het nadeel van sacituzumab govitecan. Het betrouwbaarheidsinterval overschrijdt de non-inferioriteitsmarge van 3 punten.

Voor de globale gezondheidsstatus/kwaliteit van leven werd een non-inferioriteitsmarge van -4 aangehouden. Het *least squares* gemiddelde verschil was 4,08 (95% BI: 0,82 – 7,35) in het voordeel van sacituzumab govitecan. Het aantal patiënten met beschikbare gegevens over kwaliteit van leven wordt niet gespecificeerd. Hoewel de non-inferioriteitsmarge niet wordt overschreden door het betrouwbaarheidsinterval, wordt de schatting als onnauwkeurig aangemerkt omdat de studie niet gepowered was om een verschil of een instandhouding in kwaliteit van leven te meten. Daarnaast is er een risico op bias vanwege het open-label studiedesign. De genoemde argumenten leiden tot een lage kwaliteit van bewijs.

De gegevens in de EPAR suggereren geen negatief effect van sacituzumab govitecan op de kwaliteit van leven, maar vanwege bovenstaande redenen moeten de resultaten voorzichtig worden geïnterpreteerd.

Gradeconclusie: Het is onzeker of het effect van behandeling met sacituzumab govitecan niet inferieur is aan chemotherapie met betrekking tot kwaliteit van leven (lage kwaliteit van bewijs).

3.3.1 Overige overwegingen

In de ASCENT studie waren de patiënten en behandelaren niet geblindeerd vanwege de verschillende toedieningswijze en –frequentie van de behandelingen. Het open-label design is door de CHMP goedgekeurd vanwege deze reden. In de klinische studie is er een mogelijk risico op bias door dit design, met name in de meting van kwaliteit van leven en ongunstige effecten. In tegenstelling tot het initiële statistische analyseplan waarin een interim analyse was gepland, is er een definitieve analyse uitgevoerd wanneer de OS en PFS data voor 96% compleet waren. Deze resultaten zijn gepresenteerd in de publicatie over de ASCENT studie. Het vroegtijdig stoppen van een trial kan resulteren in een overschatting van het effect, met name op PFS. In de EPAR zijn de resultaten gepresenteerd waarin gegevens van 17 additionele patiënten zijn opgenomen. Het effect op OS en PFS voor de gehele studiepopulatie (inclusief patiënten met hersenmetastasen) is in lijn met de in dit rapport gepubliceerde resultaten.^[8]

In de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerde TNBC worden anthracyclines en/of taxanen als de meest effectieve chemotherapie beschouwd. Bij aanwezigheid van een PD-L1 mutatie kan tevens pembrolizumab ingezet worden. In de ESMO richtlijn wordt sacituzumab govitecan aangewezen als tweedelijns behandeling in de gemetastaseerde setting. Overeenkomstig is in dezelfde lijn door de CieBOM een positief advies gegeven voor behandeling met sacituzumab govitecan. De vergelijkende behandeling in de ASCENT studie komt mogelijk niet geheel overeen met de Nederlandse praktijk. In de studie was een voorwaarde dat patiënten voorafgaand aan studiedeelname reeds behandeld waren met een taxaan. De registratietekst van de EMA verschilt subtiel van de inclusiecriteria van de ASCENT-studie, namelijk dat in de EMA-registratie eventuele chemotherapie in de (neo)adjuvante setting altijd meetelt als 1 van de 2 vereiste eerdere behandellijnen en dat eerdere behandeling met een taxaan niet verplicht is.^[14]

Een hoger percentage patiënten in de chemotherapie groep startte niet met de

behandeling na randomisatie (14,5% tegenover 3,4% in de sacituzumab govitecan groep). Dit verschil is waarschijnlijk te verklaren door het open-label design en een verwachting van het krijgen van de experimentele behandeling. Daarnaast was er mogelijk sprake van een suboptimale controlebehandeling (20% van de patiënten was nog niet behandeld met anthracyclines) wat kan leiden tot een overschatting van het effect van sacituzumab govitecan. Een conservatieve sensitiviteitanalyse liet de robuustheid van de resultaten voor OS en PFS zien wanneer werd uitgegaan van *worst-case* imputatie van onbehandelde patiënten. Er is geen additionele informatie verzameld over de reden van het niet starten met de behandeling na randomisatie.

De meerderheid van de patiënten (70%) had voorafgaand aan studiedeelname 2 of 3 lijnen behandeling ontvangen, de overige patiënten 3 of meer. In een vooraf gespecificeerde subgroep analyse (in de gehele studiepopulatie) was het effect van sacituzumab govitecan op PFS statistisch significant in zowel patiënten met 2 of 3 eerdere lijnen behandeling (HR: 0,39, 95% BI: 0,30 – 0,52) als in patiënten met 3 of meer lijnen (HR: 0,53, 95% BI: 0,37 – 0,77). Het effect van sacituzumab govitecan op de algehele overleving was niet statistisch significant in de subgroep met 3 of meer eerdere lijnen behandeling.

In de ASCENT studie werden patiënten met stabiele hersenmetastasen geïnccludeerd tot een maximum van 15% van de totale groep, waarbij alleen gescreend is op hersenmetastasen bij de aanwezigheid van symptomen. Dit komt overeen met de Nederlandse praktijk waarbij patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker niet standaard worden gescreend op hersenmetastasen, waardoor er doorgaans geen aanpassing van de systemische behandeling wordt doorgevoerd. Het effect van sacituzumab govitecan op de algehele overleving en progressievrije overleving was overeenkomend in de gehele studiepopulatie inclusief patiënten met hersenmetastasen. In een post-hoc analyse is het effect van sacituzumab govitecan ten opzichte van chemotherapie op de algehele overleving en PFS onderzocht binnen patiënten met hersenmetastasen. De EPAR vermeldt dat er in deze subgroep geen belangrijke verschillen waren in patiëntkarakteristieken tussen de behandelarmen. Zoals te verwachten, hadden patiënten met hersenmetastasen meer behandelingen ontvangen en hadden ze meer gevorderde ziekte in vergelijking tot de *intention-to-treat* populatie. De mediane overleving was 6,8 maanden in de sacituzumab govitecan arm versus 7,5 maanden in de chemotherapie arm. De PFS was respectievelijk 2,8 en 1,6 maanden. In patiënten met (stabiele) hersenmetastasen werd geen voordeel van sacituzumab govitecan op OS en PFS geobserveerd.

3.4 Ongunstige effecten

De veiligheid van sacituzumab govitecan is in twee klinische onderzoeken onderzocht bij 366 patiënten.^[1, 8] De meest frequent gemelde bijwerkingen die werden gemeld in deze patiëntenpopulatie waren:

- diarree (64,5%), nausea (64,2%), neutropenie (64,2%), vermoeidheid (52,5%), alopecia (44,3%), anemie (43,2%), braken (38,0%), constipatie (36,3%), verminderde eetlust (28,1%), hoesten (22,7%) en buikpijn (20,8%).
- de meest frequent gemelde ernstige bijwerkingen bij behandeling met sacituzumab govitecan febriële neutropenie (4,5%) en diarree (3,6%).
- de meest voorkomende bijwerkingen van graad ≥ 3 neutropenie (49,5%), leukopenie (12,0%), diarree (10,7%), anemie (10,1%), febriële neutropenie (6,6%), vermoeidheid (5,2%), hypofosfatemie (5,2%), nausea (4,1%) en braken (3,0%).

Vanwege de verschillende behandelingen in de controle arm, worden in Tabel 2 de

ongunstige effecten weergegeven van 482 patiënten in de veiligheidspopulatie van de ASCENT studie.^[19]

Tabel 2. Ongunstige effecten van Sacituzumab govitecan vergeleken met chemotherapie bij patiënten met de behandeling van volwassen patiënten met inoperabele of gemetastaseerde triple-negatieve borstkanker in de ASCENT studie

	sacituzumab govitecan	Chemotherapie*
meest frequent (≥10%)	Neutropenie, anemie, leukopenie, diarree, misselijkheid, braken, constipatie, buikpijn, vermoeidheid, asthenie, alopecia, verminderde eetlust	Neutropenie, anemie, leukopenie, trombocytopenie, diarree, misselijkheid, braken, constipatie, vermoeidheid, asthenie, alopecia, verminderde eetlust
ernstig (graad ≥3, >2%)	Neutropenie, anemie, leukopenie, febriele neutropenie, diarree, misselijkheid, vermoeidheid	Neutropenie, anemie, leukopenie, vermoeidheid, asthenie, alopecia, verminderde eetlust

* eribuline, vinorelbine, capecitabine of gemcitabine

Incidentie interventie-gerelateerde graad ≥3 ongunstige effecten

Van de patiënten in de sacituzumab govitecan arm hadden 165 patiënten (64,0%) interventie-gerelateerde ongunstige effecten van graad 3 of hoger versus 104 (46,4%) in de controle arm (chemotherapie naar keuze van de arts). Het bijbehorende relatieve risico is 1,38 (95% BI: 1,16 – 1,63), waarbij het betrouwbaarheidsinterval van de relatieve effectschatting de default klinische relevantiegrens van 1,25 doorkruist. Daarnaast is er sprake van een mogelijk risico op bias door de open-label studieopzet. De kwaliteit van het bewijs is daarom als laag aangemerkt.

De meest voorkomende graad 3-4 ongunstige effecten bij behandeling met sacituzumab govitecan waren neutropenie en diarree. Neutropenie was in de chemotherapie arm tevens de meest voorkomende ernstige bijwerking (51% tegenover 33%). Bij behandeling met chemotherapie werd diarree (graad 3) in minder dan 1% van de patiënten waargenomen, in de interventie arm was dit 10%.

Gradeconclusie: Het is onzeker (bewijs van lage kwaliteit) of sacituzumab govitecan kan resulteren in een klinisch relevante toename van het aantal interventie-gerelateerde graad ≥3 ongunstige effecten.

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

Van de patiënten in de sacituzumab govitecan arm staakten 12 patiënten (5,1%) met de behandeling versus 12 patiënten (5,2%) in de controle arm. Het bijbehorende relatieve risico is 0,99 (95% BI: 0,45 – 2,16). De kwaliteit van het bewijs zeer laag vanwege onnauwkeurigheid (het betrouwbaarheidsinterval van de relatieve effectschatting doorkruist de default klinische relevantiegrenzen van 0,75 en 1,25) en het risico op bias vanwege de open-label studieopzet. De absolute incidentie stakers was echter laag in beide behandelarmen.

Gradeconclusie: Het effect van sacituzumab govitecan op het percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit).

3.4.1

Overige overwegingen

De incidentie van ernstige ongunstige effecten was hoger in de sacituzumab govitecan groep dan in de controle groep (64% van de patiënten in de sacituzumab

govitecan groep en bij 47% van de patiënten in de controlegroep). Dit is een verschil van <25% tussen de behandelarmen, zoals gehanteerd door de CieBOM.

3.5

Ervaring

De ervaring met sacituzumab govitecan is beperkt (Tabel 3). Sacituzumab govitecan is sinds 2020 geregistreerd in de Verenigde Staten voor de behandeling van patiënten met gemetastaseerd TNBC. Er is beperkte ervaring met vinorelbine, voldoende ervaring met gemcitabine en capecitabine, en ruime ervaring met eribuline.

Tabel 3. Ervaring met sacituzumab govitecan vergeleken met chemotherapie

	<i>sacituzumab govitecan</i>	<i>chemotherapie</i>
<i>beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	X	X (vinorelbine)
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>		X (gemcitabine, capecitabine)
<i>ruim: > 10 jaar op de markt</i>		X (eribuline)

3.6

Toepasbaarheid

De toepasbaarheid van sacituzumab govitecan, eribuline, vinorelbine, gemcitabine en capecitabine is verschillend en hier dient rekening mee gehouden te worden bij de keuze van een behandeling. Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC. In deze paragraaf vermelden we alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid tussen de middelen.

Contra-indicaties

Sacituzumab govitecan kent geen contra-indicaties.

Specifieke groepen

Sacituzumab govitecan heeft geen additionele restricties voor specifieke subgroepen ten opzichte van eribuline, vinorelbine, capecitabine en gemcitabine.

Interacties

Er is geen onderzoek naar interacties met sacituzumab govitecan uitgevoerd. Van remmers of inductoren van UGT1A1 wordt verwacht dat ze de blootstelling aan SN-38 respectievelijk verhogen of verlagen.

Waarschuwingen en voorzorgen

Sacituzumab govitecan mag niet worden toegediend als de absolute neutrofielentelling lager is dan 1500/mm³ op dag 1 van een cyclus of als de neutrofielentelling lager is dan 1000/mm³ op dag 8 van een cyclus. Dit geldt ook voor eribuline, vinorelbine en capecitabine.

Sacituzumab govitecan kan ernstige diarree veroorzaken en mag niet worden toegediend in geval van graad 3-4 diarree op het moment van de geplande behandeling. Daarnaast kunnen sacituzumab govitecan en vinorelbine (ernstige) misselijkheid en braken veroorzaken.

3.7

Gebruiksgemak

Sacituzumab govitecan wordt intraveneus toegediend, evenals eribuline, vinorelbine en gemcitabine. Capecitabine wordt oraal toegediend. De toedieningsfrequentie verschilt tussen de verschillende geneesmiddelen. Het gebruiksgemak van Sacituzumab govitecan en chemotherapie is weergegeven in tabel 4.

Tabel 4. Gebruiksgemak van sacituzumab govitecan vergeleken met chemotherapie

	<i>sacituzumab govitecan</i>	<i>chemotherapie</i>
Toedieningswijze	Intraveneus	Eribuline: intraveneus Capecitabine: oraal Vinorelbine: intraveneus Gemcitabine: intraveneus
Toedieningsfrequentie	Op dag 1 en 8 van elke 21-daagse cyclus	Eribuline: op dag 1 en 8 van elke 21-daagse cyclus Capecitabine: op dag 1 tot 14 (tweemaal daags) van elke 21-daagse cyclus Vinorelbine: op dag 1 van elke 7-daagse cyclus Gemcitabine: op dag 1, 8 en 15 van elke 28-daagse cyclus

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

In één direct vergelijkende, fase III, multicenter, open-label, gerandomiseerde studie (ASCENT) is een klinisch relevant effect van sacituzumab govitecan aangetoond op de algehele overleving bij patiënten met inoperabele of gemetastaseerde TNBC die reeds 2 of meer lijnen chemotherapie voor gevorderde ziekte hebben ontvangen, inclusief een taxaanbevattend regime. De toename in mediane algehele overleving was 5,4 maanden bij behandeling met sacituzumab govitecan ten opzichte van chemotherapie naar keuze van de behandelaar, waaronder eribuline, capecitabine, vinorelbine of gemcitabine in de primaire analysepopulatie. De bijbehorende HR was 0,48 (95% BI: 0,38 – 0,59). Er werd tevens een klinisch relevant effect van sacituzumab govitecan geobserveerd op progressievrije overleving (mediane toename PFS 3,9 maanden, HR: 0,4; 95% CI: 0,32 – 0,52). Zowel het relatieve effect als het absolute effect op algehele overleving en progressievrije overleving voldoen aan de PASKWIL criteria.

Ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten komen vaker voor tijdens behandeling met sacituzumab govitecan dan met chemotherapie (64,0% vs. 46,4%), maar vanwege de lage kwaliteit van bewijs is het onzeker of dit verschil klinisch relevant is. De incidentie van staken van de behandeling vanwege ongunstige effecten is laag tijdens zowel behandeling met sacituzumab govitecan als chemotherapie (5% in beide behandelarmen). Daarbij is er in de studie geen aanwijzing voor een verslechtering in kwaliteit van leven gevonden bij behandeling met sacituzumab govitecan (op basis van een non-inferioriteitsanalyse). In relatie tot de gunstige effecten acht het Zorginstituut de ongunstige effecten acceptabel.

De CieBOM heeft op basis van bovengenoemde gegevens een positief advies uitgebracht en doet een plaatsbepaling voor sacituzumab govitecan als tweedelijns behandeling in de gemetastaseerde setting. De vergelijkende behandeling in de studie komt mogelijk niet geheel overeen met de Nederlandse praktijk. Een hoger percentage patiënten in de chemotherapie groep startte niet met de behandeling na randomisatie (14,5% tegenover 3,4% in de sacituzumab govitecan groep). Dit verschil is mogelijk te verklaren vanwege het open-label design en de suboptimale controlebehandeling (20% van de patiënten was nog niet behandeld met anthracyclines) en kan leiden tot een overschatting van het effect van sacituzumab govitecan.

In de ASCENT studie werden patiënten met stabiele hersenmetastasen geïnccludeerd tot een maximum van 15% van de totale groep, waarbij alleen gescreend is op hersenmetastasen bij de aanwezigheid van symptomen. Dit komt overeen met de Nederlandse praktijk waarbij patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker niet standaard worden gescreend op hersenmetastasen, waardoor er doorgaans geen aanpassing van de systemische behandeling wordt doorgevoerd. Het effect van sacituzumab govitecan op de algehele overleving en progressievrije overleving kwam overeen tussen de primaire analysepopulatie (waarbij patiënten met hersenmetastasen werden uitgesloten) en de gehele studiepopulatie (inclusief patiënten met hersenmetastasen). Een post-hoc analyse in de 61 patiënten met hersenmetastasen (12% van de gehele studiepopulatie) liet echter geen significant verschil zien tussen de interventie- en controle arm.

De ervaring met sacituzumab govitecan is beperkt. De toepasbaarheid en het

gebruiksgemak zijn grotendeels vergelijkbaar met de standaardbehandeling met chemotherapie.

4.2

Eindconclusie

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat sacituzumab govitecan bij de behandeling van volwassen patiënten met inoperabele of gemetastaseerde triple-negatieve borstkanker, die twee of meer eerdere systemische therapieën hebben gekregen, waaronder één lijn taxaanbevattende therapie en ten minste één voor gevorderde ziekte, een meerwaarde heeft ten opzichte van chemotherapie. Sacituzumab govitecan voldoet daarom aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in april 2022 met de volgende zoektermen:

(sacituzumab govitecan) AND (metastatic triple-negative breast cancer)

Filter: clinical trial

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
Bardia, 2021 ^[19] ASCENT studie	Fase III, open-label, gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek. Mediane follow-up duur: 17,7 maanden	468 patiënten (235 in de interventie arm, 233 in de controle arm)	Patiënten met gemetastaseerd triple-negatieve borstkanker die een relapse kregen of refractair waren op twee of meer eerdere chemotherapie regimes. Voorafgaande behandeling moest een taxaan bevatten. Patiënten hersenmetastasen die tenminste 4 weken voorafgaand aan de behandeling stabiel waren.	<i>Interventie:</i> Sacituzumab govitecan 10 mg/kg IV op dag 1 en 8 van elke 21-daagse cyclus <i>Vergelijkende behandeling:</i> Single-agent chemotherapie zoals bepaald voorafgaand aan randomisatie: eribuline 1,23 mg/m ² lichaamsoppervlak IV op dag 1 en 8 van elke 21-daagse cyclus, vinorelbine 25 mg/m ² lichaamsoppervlak IV wekelijks op dag 1, capecitabine (1000-1250 mg/m ² lichaamsoppervlak oraal 2dd op dag 1 tot 14 van elke 21-daagse cyclus, of gemcitabine 800-1200 mg/m ² IV op dag 1, 8 en 15 van elke 28-daagse cyclus	<i>Primair:</i> Progressievrije overleving door centrale beoordeling in de studiepopulatie zonder hersenmetastasen. <i>Secundair:</i> Algehele overleving; Progressievrije overleving beoordeeld door de behandelaar; Objectieve respons; Veiligheid.	Open-label design. Er was sprake van een intention-to-treat (ITT) analyse. Patiënten met stabiele hersenmetastasen werden uitgesloten van de primaire analyse.

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG ^[1]	2021	Samenvatting van de productkenmerken sacituzumab govitecan
EMA / CBG ^[8]	2021	European Public Assessment Report (EPAR) sacituzumab govitecan
NABON/NIV ^[3]	2018	Richtlijn Borstkanker
NVN	2020	Richtlijn Hersenmetastasen

Bijlage 4: Baseline tabel (ASCENT studie)

Kenmerk	Sacituzumab govitecan (N = 235)	Chemotherapie* (N = 233)
Geslacht, n patiënten (%)		
Vrouw	233 (99)	233 (100)
Man	2 (1)	0
Mediane leeftijd, jaar (bereik)	54 (29-82)	53 (27-81)
ECOG status bij screening, n (%)		
0	108 (46)	98 (42)
1	127 (54)	135 (58)
Germline BRCA1 of BRCA2 mutatie status, n patiënten (%)		
Negatief	133 (57)	125 (54)
Positief	16 (7)	18 (8)
Triple-negatieve borstkanker bij initiële diagnose, n (%)		
Ja	165 (70)	157 (67)
Nee	70 (30)	76 (33)
Mediane tijd van diagnose gemetastaseerde ziekte tot inclusie, maanden (bereik)	15.8 (0-202.9)	15.2 (0-140.1)
Mediane aantal voorafgaande kankerbehandelingen (bereik)	3 (1-16)	3 (1-12)
Aantal voorafgaande chemotherapie regimes, n patiënten (%)		
2 of 3	166 (71)	164 (70)
>3	69 (29)	69 (30)
Voorafgaand type chemotherapie, n patiënten (%)		
Taxanen	235 (100)	233 (100)
Anthracyclines	191 (81)	193 (82)
Cyclofosfamide	192 (82)	192 (82)
Carboplatine	147 (63)	160 (69)
Capecitabine	147 (63)	159 (68)
Voorafgaand gebruik PARP remmers, n patiënten (%)	17 (7)	18 (8)
Voorafgaand gebruik PD-1 of PDL-1 remmers, n patiënten (%)	67 (29)	60 (26)

* De chemotherapie groep bestond uit patiënten die willekeurig toegekend waren aan behandeling met eribuline (126 patiënten), vinorelbine (47), capecitabine (31), en gemcitabine (29).

Bijlage 5: Beoordeling risico op bias

Bardia 2021	+	+	-	+	-	?	
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias

Bijlage 6: GRADE evidence profiel

Directe vergelijking sacituzumab govitecan versus chemotherapie bij de behandeling van volwassen patiënten met inoperabele of gemetastaseerde triple-negatieve borstkanker: GRADE evidence profile.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	sacituzumab govitecan	chemotherapie	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)	
Algehele overleving (follow up: mediaan 17,7 maanden)											
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet van toepassing	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	235	233	HR 0.48 (0.38 tot 0.59)	Mediaan verschil +5,4 maanden (sacituzumab govitecan 12,1 maanden vs. chemotherapie 6,7 maanden)	⊕⊕⊕⊕ Hoog
Progressie-vrije overleving (follow up: mediaan 17,7 maanden)											
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig ^a	niet van toepassing	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	235	233	HR 0.41 (0.32 tot 0.52)	Mediaan verschil +3,9 maanden (sacituzumab govitecan 5,6 maanden vs. chemotherapie 1,7 maanden)	⊕⊕⊕⊕ Hoog
Kwaliteit van leven (vastgesteld met: EORCT QLQ-30)											
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^b	niet van toepassing	niet ernstig	ernstig ^c	niet gevonden			-	MD 4.08 hoger (0.82 hoger tot 7.35 hoger)	⊕⊕○○ Laag

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	sacituzumab govitecan	chemotherapie	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)	

Ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten

1	gerandomiseerde trials	ernstig ^b	niet van toepassing	niet ernstig	ernstig ^d	niet gevonden	165/258 (46.0%)	104/224 (46.4%)	RR 1.38 (1.16 tot 1.63)	176 meer per 1.000 (van 74 meer tot 293 meer)	⊕⊕○○ Laag
---	------------------------	----------------------	---------------------	--------------	----------------------	---------------	-----------------	-----------------	-----------------------------------	---	--------------

Percentage stakers ten gevolge van ongunstige effecten

1	gerandomiseerde trials	ernstig ^b	niet van toepassing	niet ernstig	zeer ernstig ^e	niet gevonden	12/235 (5.1%)	12/233 (5.2%)	RR 0.99 (0.45 tot 2.16)	1 minder per 1.000 (van 28 minder tot 60 meer)	⊕○○○ Zeer laag
---	------------------------	----------------------	---------------------	--------------	---------------------------	---------------	---------------	---------------	-----------------------------------	--	-------------------

CI: Confidence interval; **HR:** Hazard Ratio; **MD:** Mean difference; **RR:** Risk ratio

Argumentatie

a. De PFS zoals bepaald door de onderzoeker komt overeen met de onafhankelijk beoordeelde PFS (HR 0,35; 95% BI: 0,28 - 0,44).

b. De ASCENT studie was ongeblindeerd. De EMA heeft dit goedgekeurd vanwege verschillende toedieningswijzen van de behandelingen in de interventie- en controle arm. Desondanks kan het gebrek aan blinding van de patiënt, de zorgverlener en de effectbeoordelaar de resultaten van de progressie-vrije overleving, kwaliteit van leven en ongunstige effecten/bijwerkingen beïnvloeden. Het feit dat er slechts 1 studie beschikbaar is, is volgens de GRADE methodiek reden om extra streng te zijn op het risico op bias criterium. Om deze reden is dan ook met 1 punt afgewaardeerd.

c. De schatting is onnauwkeurig omdat de studie niet gepowered was om een verschil of een instandhouding in kwaliteit van leven te meten.

d. De schatting is onnauwkeurig omdat het betrouwbaarheidsinterval de default klinische relevantiegrens (RR 1,25) overschrijdt.

e. De schatting is onnauwkeurig omdat het betrouwbaarheidsinterval beide klinische relevantiegrenzen (RR 0,75 en 1,25) overschrijdt.

Literatuur

1. SmPC sacituzumab govitecan (Trodelvy®). 2021.
2. Nederlands Huisartsen Genootschap. Standaard Borstkanker. 2016.
3. NABON/NIV. Richtlijn Borstkanker. 2020.
4. Perez EA, Moreno-Aspitia A, Aubrey Thompson E, et al. Adjuvant therapy of triple negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 120: 285-91.
5. Teunissen SC, Wesker W, Kruitwagen C, et al. Symptom prevalence in patients with incurable cancer: a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2007; 34: 94-104.
6. IKNL. Overleving borstkanker. pagina's. Geraadpleegd op maart 2022 via <https://iknl.nl/kankersoorten/borstkanker/registratie/overleving>.
7. CieBOM. Pembrolizumab en chemotherapie als eerstelijnsbehandeling bij het lokaal irresectabel gerecidiveerd of gemetastaseerd tripelnegatief mammacarcinoom. 2021.
8. EMA. EPAR sacituzumab govitecan. 2021.
9. IKNL. Incidentie borstkanker. pagina's. Geraadpleegd op maart 2022 via <https://iknl.nl/kankersoorten/borstkanker/registratie/incidentie>.
10. van Maaren MC, de Munck L, Strobbe LJA, et al. Ten-year recurrence rates for breast cancer subtypes in the Netherlands: A large population-based study. *Int J Cancer* 2019; 144: 263-72.
11. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol* 2020; 31: 1623-49.
12. Federatie Medisch Specialisten. Richtlijn Hersenmetastasen. 2020.
13. Gennari A, Andre F, Barrios CH, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2021; 32: 1475-95.
14. CieBOM. Sacituzumab govitecan bij het irresectabel of gemetastaseerd tripelnegatief mammacarcinoom. 2022.
15. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 365-76.
16. Sprangers MA, Groenvold M, Arraras JI, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer breast cancer-specific quality-of-life questionnaire module: first results from a three-country field study. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2756-68.
17. EORTC Quality of Life Group. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. Brussels: 2001.
18. Pickard AS, Neary MP and Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2007; 5: 70.
19. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, et al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2021; 384: 1529-41.



Budgetimpactanalyse van sacituzumab govitecan (Trodelvy®) bij de behandeling van triple negatieve gemetastaseerde borstkanker

Voor initiële beoordeling in het kader van pakketbeheer
specialistische geneesmiddelen

Datum 13 juni 2022
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2021048077
Volgnummer	2022012166
Contactpersoon	mevr. dr. J.M. van der Waal, secretaris AWaal@zinl.nl
Auteur(s)	mevr. dr. C. Sweegers
Afdeling	Sector Zorg, team geneesmiddelen
Fabrikant	Gilead Sciences Netherlands BV

Inhoud

Colofon—1

1	Inleiding—5
1.1	Geregistreerde indicatie—5
1.2	Plaats in het behandelalgoritme—5
2	Uitgangspunten—7
2.1	Aantal patiënten—7
2.2	Substitutie—8
2.3	Kosten per patiënt per jaar—8
2.4	Aannames—10
3	Budgetimpactanalyse—11
4	Conclusie—15
5	Referenties—17

1 Inleiding

In het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen zal Zorginstituut Nederland advies uitbrengen over de verwachte kosten van sacituzumab govitecan (Trodelvy®) voor de behandeling van volwassen patiënten met inoperabele of gemetastaseerde triple-negatieve borstkanker.

Het doel van deze budgetimpactanalyse is een schatting te maken van de kosten die met het gebruik van het middel gepaard gaan. Hierbij wordt uitgegaan van de kosten wanneer alle patiënten met de indicatie waarvoor de Wetenschappelijke Advies Raad (WAR) een therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld, ook daadwerkelijk met dit middel behandeld zouden worden. Indien relevant, wordt hierbij ook rekening gehouden met een eventuele kostenbesparing door substitutie van de huidige behandeling (in principe alleen geneesmiddelkosten).

1.1 **Geregistreerde indicatie**

Sacituzumab govitecan (SG) is als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met inoperabele of gemetastaseerde triple-negatieve borstkanker (mTNBC) die twee of meer eerdere systemische therapieën hebben gekregen, waaronder ten minste één voor gevorderde ziekte.¹

1.2 **Plaats in het behandelalgoritme**

Gemetastaseerde TNBC patiënten worden in de eerste lijn behandeld met chemotherapie, die doorgaans bestaat uit een taxaan- of anthracycline bevattende therapie. Er zijn geen eenduidige behandelopties aan te wijzen na de eerste lijn. De behandelopties in de tweede lijn en latere lijnen zijn afhankelijk van, onder andere, de behandelgeschiedenis en bijgaande respons, remissiekans, leeftijd, comorbiditeiten, individuele wensen van de patiënt, toxiciteit en de kwaliteit van leven. De registratiehouder geeft aan (op basis van input van een klinische expert) dat de behandeling in de tweede of hogere lijnen meestal bestaat uit vinorelbine, gemcitabine, capecitabine en eribuline. SG zou in de plaats komen van tweedelijns chemotherapie.

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

Patiënten met gemetastaseerde triple negatieve borstkanker

De incidentie van borstkanker ligt rond de 15.000 patiënten per jaar.² Ongeveer 95% van deze patiënten heeft bij diagnose stadium I-III borstkanker (niet-gemetastaseerde borstkanker).³ Van deze diagnoses is ongeveer 14% TNBC.³ Een deel van deze patiënten ontwikkelt later metastases. Op basis van een studie van van Maaren et al. (2018) wordt dit percentage ingeschat op 23,2% binnen 10 jaar.⁴ Op basis van deze cijfers kan de volgende berekening worden gemaakt: $15.000 \text{ patiënten} \times 95\% \times 14\% \times 23,2\% = 463 \text{ patiënten}$ (zie ook tabel 1).

Deze groep moet nog aangevuld worden met patiënten die direct bij diagnose al gemetastaseerde TNBC hebben. Dit betreft $15.000 \times 5\% \times 14\% = 105$ patiënten.

In totaal gaat het hier om 568 patiënten met TNBC per jaar.

Patiënten die een tweedelijnsbehandeling starten

De registratiehouder gebruikt gegevens uit het SONABRE register om in te schatten hoeveel patiënten met een behandeling starten.³ Het SONABRE register bevat gegevens van patiënten met uitgezaaide borstkanker; het gaat om data van 12 ziekenhuizen in Zuidoost Nederland. Uit deze data blijkt dat 74% van de patiënten een eerstelijnsbehandeling start en dat daarvan vervolgens 58% een tweedelijnsbehandeling start. De registratiehouder gaat uit van deze percentages. Het Zorginstituut merkt op dat het percentage patiënten dat een tweedelijnsbehandeling start in de toekomst mogelijk hoger ligt door het beschikbaar komen van SG.

In de ASCENT studie was te zien dat uiteindelijk 14% van de patiënten die gerandomiseerd waren naar de chemotherapie behandelarm, de behandeling toch niet is gestart – tegenover 3% in de SG behandelarm.⁵ Mogelijk heeft patiëntvoorkeur hier een rol bij gespeeld, maar dit is niet met zekerheid vast te stellen.

Het Zorginstituut kiest er in deze BIA voor om het percentage van 74% aan te houden voor de eerstelijnsbehandeling en het percentage patiënten dat een tweedelijnsbehandeling start op te hogen van 58% naar 66% (dit ligt precies tussen 58% en 74% in). Een iets hoger percentage dan de huidige 58% lijkt reëel gezien de meerwaarde van de nieuwe behandeling.

Marktpenetratie

Op basis van de inschatting van een Nederlandse klinisch expert, is de marktpenetratie door de registratiehouder vastgesteld op 20%, 40% en 50% in respectievelijk jaar 1, 2 en 3 na marktintroductie. Het Zorginstituut gaat akkoord met deze percentages. De groep patiënten komt daarmee uit op 55, 111 en 139 in respectievelijk jaar 1, 2 en 3 na marktintroductie.

Tot slot kan nog opgemerkt worden dat er momenteel meerdere studies lopen waarbij het gebruik van SG wordt onderzocht bij andere kankersoorten. SG wordt momenteel onderzocht bij HR+/HER2- gemetastaseerde borstkanker, gemetastaseerd urotheelcelcarcinoom, en gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom. Deze indicaties worden nu nog niet meegenomen in de BIA. Er wordt tot slot niet verwacht dat SG (off-label) gebruikt zal worden buiten de geregistreerde indicatie om.

Tabel 1: Geschatte aantal patiënten dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met sacituzumab govitecan

Stap in de berekening	Aantal patiënten
Incidentie borstkanker (jaarlijks)	15.000
Waarvan stadium I-III (95%)	14.250
Waarvan jaarlijks metastases ontwikkeld (23,3%)	3.306
Waarvan TNBC (14%)	463
Waarvan bij diagnose reeds metastases (5%)	750
Waarvan TNBC (14%)	105
Totaal gemetastaseerde TNBC	568
Waarvan patiënten die een eerstelijnsbehandeling starten (74%)	420
Waarvan patiënten die een tweedelijnsbehandeling starten (66%)	277
Totaal na marktpenetratie jaar 1 (20%)	55
Totaal na marktpenetratie jaar 2 (40%)	111
Totaal na marktpenetratie jaar 3 (50%)	139

2.2

Substitutie

Er bestaat op dit moment geen standaard tweedelijnsbehandeling. In de ASCENT studie waarin SG is onderzocht werden de volgende chemotherapieën gebruikt: eribuline, gemcitabine, capecitabine en vinorelbine. De registratiehouder houdt de verdeling over deze verschillende type chemotherapie aan zoals deze is geobserveerd in de studie. Het Zorginstituut gaat daarmee akkoord. De verdeling is als volgt: 53,1% eribuline, 19,8% vinorelbine, 14,5% gemcitabine en 12,6% capecitabine.

2.3

Kosten per patiënt per jaar

De toediening van SG gebeurt intraveneus en vindt plaats op dag 1 en 8 van elke 21 dagen durende cyclus. De aanbevolen dosering is 10 mg/kg. In de ASCENT studie lag het gemiddelde gewicht op 71,1 kg. Dit gewicht wordt als representatief voor de Nederlandse situatie geacht. SG wordt geleverd in een flacon van 20 ml met een sterkte van 10 mg/ml, de AIP bedraagt €1.031 per flacon. Per toediening zijn er 4 flacons nodig. De gemiddelde behandelduur lag in de ASCENT studie op 5,77 maanden.

De registratiehouder rekent met een relatieve doseringsintensiteit van 99,7%. Het is onduidelijk of deze dosisverlaging daadwerkelijk tot minder kosten zal leiden, bovendien wijkt het maar heel weinig af van het standaardpercentage van 100% dat het Zorginstituut meestal hanteert. Het Zorginstituut gaat in deze BIA daarom uit van 100%.

In onderstaande tabellen staan ook gegevens van de verschillende vormen chemotherapie voor het berekenen van substitutie.^{6,7,8,9} In tabel 2 staat eerst informatie over het geneesmiddel zelf; in tabel 3 staat vervolgens informatie over de behandeling met het middel. In de ASCENT studie was het gemiddelde lichaamsoppervlakte 1,78m², dit is relevant voor het berekenen van de medicijnkosten. De registratiehouder heeft op basis van de gegevens uit de ASCENT studie verder berekend dat de gewogen gemiddelde behandelduur van chemotherapie op 2,15 maanden lag. In tabel 4 staat de berekening van de totale behandelkosten per geneesmiddel.

Op basis van de hierboven genoemde marktverdeling (53,1% eribuline, 19,8% vinorelbine, 14,5% gemcitabine en 12,6% capecitabine) kan berekend worden dat de gewogen gemiddelde kosten voor chemotherapie uitkomen op €6.425,12 per patiënt.

Tabel 2: Informatie over SG en de soorten chemotherapie: sterkte per eenheid en aantal stuks per verpakking

Behandeling	Sterkte per eenheid	Hoeveelheid per verpakking*
Sacituzumab govitecan	10 mg/ml	20 ml
Eribuline	0,4 mg/ml	2 ml
Gemcitabine	1000 mg	1
Capecitabine	500 mg	120
Vinorelbine	2 mg/ml	10 ml

Tabel 3: Informatie over behandelprogramma van SG en de soorten chemotherapie

Behandeling	Aanbevolen dosering	Duur behandelcyclus (weken)	Aantal behandelingen per cyclus
Sacituzumab govitecan	10 mg/kg	3	2
Eribuline	1,23 mg/m ²	3	2
Gemcitabine	1250 mg/m ²	3	2
Capecitabine	1250 mg/m ²	3	28
Vinorelbine	80 mg/m ²	4	3

Tabel 4: Prijsinformatie met betrekking tot SG en de soorten chemotherapie. Er wordt hier uitgegaan van 5,77 maanden behandelen met SG en 2,15 maanden behandelen met chemotherapie.

Behandeling	AIP	Aantal flacons per toediening	Totaal aantal behandelingen	Totale behandelkosten
Sacituzumab govitecan	€ 1.031,00	4	16,7*	€ 68.706,76**
Eribuline	€ 387,00	3	6,2	€ 7.209,53
Gemcitabine	€ 92,34	3	6,2	€ 1.720,23
Capecitabine	€ 186,01	1	86,9	€ 16.171,08
Vinorelbine	€ 112,01	2	7,0	€ 1.565,00

*Rekenvoorbeeld: er wordt gemiddeld 5,77 maanden behandeld, bij een cyclusduur van 3 weken, en 2 behandelingen per cyclus, zijn dit in totaal 16,7 behandelingen.

**Rekenvoorbeeld: Voor 16,7 behandelingen zijn er in totaal $(16,7 * 4) = 66,6$ flacons nodig. Bij een prijs per flacon van €1.031 komen de totale gemiddelde behandelkosten op €68.706,76

Er wordt in deze BIA geen rekening gehouden met het eigen risico en/of eigen bijdragen.

2.4

Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- De incidentie van borstkanker blijft de komende jaren stabiel
- De marktpenetratie is ingeschat op 20%, 40% en 50% in respectievelijk jaar 1, 2 en 3 na marktintroductie.
- Van alle patiënten met gemetastaseerde TNBC wordt verwacht dat 74% een eerstelijnsbehandeling start, en dat vervolgens 66% van hen een tweedelijnsbehandeling start.
- Er wordt uitgegaan van volledige therapietrouw (100%)
- De verdeling van patiënten over de verschillende chemotherapieën in de ASCENT studie is voldoende representatief voor de Nederlandse situatie.
- Voor alle vormen van chemotherapie wordt uitgegaan van een gelijke behandelduur: 2,15 maanden
- Er wordt aangenomen dat het gemiddelde gewicht, en lichaamsoppervlak in de ASCENT studie representatief is voor de Nederlandse patiënten

3 Budgetimpactanalyse

In Tabel 5 staat een overzicht van de totale budgetimpact wanneer sacituzumab govitecan aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie bij de behandeling van volwassen patiënten met inoperabele of gemetastaseerde triple-negatieve borstkanker.

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

Tabel 5: Raming van de totale kosten van de toevoeging van sacituzumab govitecan aan het behandelarsenaal voor volwassen patiënten met inoperabele of gemetastaseerde triple-negatieve borstkanker

Jaar	Aantal patiënten	SG		Substitutie van chemotherapie		Meerkosten SG (SG – substitutie)
		Kosten per patiënt	Totale kosten	Kosten per patiënt	Totale kosten	
1	55	€ 68.707	€ 3.778.872	€ 6.425	€ 353.382	€ 3.425.490
2	111	€ 68.707	€ 7.626.450	€ 6.425	€ 713.188	€ 6.913.262
3	139	€ 68.707	€ 9.550.239	€ 6.425	€ 893.092	€ 8.657.147

4 Conclusie

Deze budgetimpactanalyse maakt een schatting van de potentiële meerkosten van vergoeding van sacituzumab govitecan (Trodelvy®) bij de behandeling van volwassen patiënten met inoperabele of gemetastaseerde triple-negatieve borstkanker.

Het Zorginstituut schat in dat er in het derde jaar na marktintroductie 139 patiënten behandeld zullen worden met SG. Dit kost per patiënt in totaal €68.707. De totale kosten voor SG komen daarmee op €9,6 miljoen wanneer er geen rekening wordt gehouden met substitutie van chemotherapie. Wanneer wél rekening wordt gehouden met substitutie komen de meerkosten in het derde jaar uit op €8,7 miljoen.

Er bestaat onzekerheid over de marktpenetratie van SG en de exacte substitutiekosten van chemotherapie.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 13 juni 2022.

5 Referenties

- 1 EMA. SmPC sacituzumab govitecan (Trodelvy) 2021.
- 2 Integraal kankercentrum Nederland. Incidentie borstkanker 2019 [09-11-2021]. Beschikbaar via: <https://iknl.nl/kankersoorten/borstkanker/registratie/incidentie>.
- 3 UMC M. Patterns of systemic therapy in patients with metastatic triple negative breast cancer, an analysis of the SOtheast Netherlands Advanced BREast cancer (SONABRE) Registry. Data available on request. 2021.
- 4 van Maaren M.,C., de Munck, L. , Strobbe, L.J.A. et al. Ten-year recurrence rates for breast cancer subtypes in the Netherlands: A large population-based study. Int J Cancer. 2019;144(2):263-72.
- 5 Bardia, A., Hurvitz, S.A., Tolaney, S.M. et al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2021;384(16):1529-41.
- 6 EMA. SmPC Gemcitabine. 2020.
- 7 College ter beoordeling van geneesmiddelen. Vinorelbine SmPC. 2019.
- 8 EMA. SmPC Capecitabine 2020.
- 9 EMA. SmPC Eribuline 2021.



Zorginstituut Nederland

Farmaco-economisch rapport voor
sacituzumab govitecan (Trodelvy®) bij de
behandeling van triple negatieve
gemetastaseerde borstkanker

Voor initiële beoordeling in het kader van pakketbeheer
specialistische geneesmiddelen

Datum 13 juni 2022
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2021048077
Volgnummer	2022008450
Contactpersoon	mevr. dr. J.M. van der Waal, secretaris AWaal@zinl.nl
Auteur(s)	mevr. dr. A. Geuzinge
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Registratiehouder	Gilead Sciences

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

1	Inleiding—11
1.1	Geregistreerde indicatie—11
1.2	Aandoening en verloop van de ziekte—11
1.3	Epidemiologie—11
1.4	Onderzoeksvraag—12
2	Methoden—13
2.1	Patiëntenpopulatie—13
2.2	Interventie—14
2.3	Vergelijkende behandeling—14
2.4	Klinische uitkomsten—15
2.5	Tijdshorizon—16
2.6	Analysetechniek—16
2.7	Economisch model—16
2.7.1	Modelstructuur en gezondheidstoestanden—16
2.7.2	Cyclusduur, cohortgrootte en modelinstroom—16
2.7.3	Perspectief—16
2.7.4	Discontering—17
2.8	Inputgegevens—17
2.8.1	Transitiekansen—17
2.8.2	Extrapolatie—17
2.8.3	Utiliteiten—22
2.8.4	Kosten—24
2.8.5	Modelaannames—32
2.9	Validatie—33
2.9.1	Validatie van het conceptuele model—33
2.9.2	Validatie van de input data—34
2.9.3	Technische validatie—34
2.9.4	Outputvalidatie—34
2.10	Gevoeligheids- en scenarioanalyses—34
2.10.1	Univariate gevoeligheidsanalyses—35
2.10.2	Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)—36
2.10.3	Scenarioanalyses—38
2.10.4	Value Of Information (VOI) analyse—40
2.11	Literatuurstudie—40
3	Resultaten farmaco-economische evaluatie—45
3.1	Ziektelast—45
3.2	Incrementele en totale effecten—45
3.3	Incrementele en totale kosten—45
3.4	Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's—46
3.5	Gevoeligheidsanalyses—46
3.5.1	Univariate gevoeligheidsanalyses—46
3.5.2	Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)—46
3.5.3	Scenarioanalyses—47
3.5.4	Value Of Information (VOI) analyse—49

4 Discussie en Conclusies—51

5 Literatuur—53

Samenvatting

De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft Zorginstituut Nederland verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren van sacituzumab govitecan (Trodelvy®) in het kader van de pakketbeoordeling specialistische geneesmiddelen. Onderdeel van deze toetsing is de onderbouwing en schatting van de kosteneffectiviteit. Op basis van de analyses die door de registratiehouder zijn uitgevoerd en aangeleverd stelt Zorginstituut Nederland een farmaco-economisch rapport vast.

Sacituzumab govitecan (Trodelvy®) is geïndiceerd voor triple negatieve gemetastaseerde borstkanker. Zorginstituut Nederland heeft na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een therapeutische meerwaarde geconcludeerd voor de behandeling van volwassen patiënten met inoperabele of gemetastaseerde triple-negatieve borstkanker.

Het Zorginstituut is tot de volgende conclusies gekomen.

Economische Evaluatie

De registratiehouder heeft een economische evaluatie uitgevoerd door middel van een kostenutiliteitsanalyse. Daarbij is gebruik gemaakt van een *partitioned survival* model. De studieresultaten gemeten over een periode van 24 maanden zijn geëxtrapoleerd naar een tijdsperiode van ongeveer 4,5 jaar. De analyse is uitgevoerd vanuit het maatschappelijk perspectief. De gekozen tijdshorizon is levenslang. Er is een discontering toegepast van 4% op toekomstige kosten en 1,5% op toekomstige effecten.

Vergelijkende behandeling

In de economische evaluatie is sacituzumab govitecan vergeleken met chemotherapie. Onder de vergelijkende behandeling vallen de volgende chemotherapieën: eribuline (54%), vinorelbine (20%), gemcitabine (12%) of capecitabine (13%).

Effecten

De effecten van de behandelingen zijn uitgedrukt in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY) en levensjaren. De registratiehouder rapporteert een gemiddelde gezondheid van 0,99 QALYs per patiënt door inzet van sacituzumab govitecan. Chemotherapie resulteert in 0,54 QALYs. De totale gemiddelde gezondheidswinst is daarmee 0,45 QALYs per patiënt ten opzichte van chemotherapie. Voor wat betreft de levensjaren, resulteert het model in gemiddeld 1,50 levensjaren bij behandeling met sacituzumab govitecan. Bij chemotherapie is het gemiddelde aantal levensjaren 0,86. De totale gemiddelde gezondheidswinst is hiermee 0,64 gewonnen levensjaren per patiënt.

Kosten

In het model zijn de kosten binnen de gezondheidszorg, patiënt- en familiekosten, en de kosten in andere sectoren opgenomen. De gemiddelde kosten per patiënt bedragen €115.145 voor sacituzumab govitecan en €25.760 voor chemotherapie. De gemiddelde incrementele kosten per patiënt bedragen €89.385.

Kosteneffectiviteit

De registratiehouder rapporteert incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICERs) van

€140.237 per gewonnen levensjaar en van €196.929 per gewonnen QALY ten opzichte van chemotherapie.

De univariate gevoeligheidsanalyses laten zien dat het model vooral gevoelig is voor variatie van de utiliteit behorende bij sacituzumab govitecan bij progressievrije ziekte. De mantelzorgkosten bij progressieve ziekte na gebruik van sacituzumab govitecan hebben ook relatief veel invloed op de hoogte van de ICER .

De resultaten van de probabilistische sensitiviteitsanalyse zoals gerapporteerd door de registratiehouder laten zien dat de kans dat sacituzumab govitecan kosteneffectief is ten opzichte van chemotherapie 0% is bij een referentiewaarde van €80.000 per gewonnen QALY. De probabilistische sensitiviteitsanalyse resulteerde in een ICER van €196.936 per gewonnen QALY.

De registratiehouder heeft in scenarioanalyses laten zien dat de ICER hoger wordt bij gebruik van een gamma distributie of generalized gamma distributie voor de overall survival. Bij de gamma distributie is de ICER €241.231 per gewonnen QALY en bij de generalized gamma is de ICER €233.472 per gewonnen QALY. Het Zorginstituut acht deze scenario's van belang voor besluitvorming aangezien de overall survival extrapolatie veel onzekerheid met zich meebrengt en de gekozen distributie in de base case analyse mogelijk te optimistisch is.

Wanneer gelijke utiliteiten worden gehanteerd voor beide behandelingen tijdens progressievrije ziekte, wordt de ICER €208.568 bij een utiliteit van 0,710, en €224.841 bij een utiliteit van 0,626.

Eindconclusie

Het Zorginstituut concludeert dat de farmaco-economische analyse van voldoende kwaliteit is en dat de uitkomsten van de analyse gebruikt kunnen worden bij de besluitvorming.

Voor de verschillende aspecten van de kosteneffectiviteitsanalyse (modelstructuur en analysetechniek, inputgegevens, validatie en gevoeligheidsanalyses, en resultaten) heeft Zorginstituut Nederland beoordeeld welke bronnen van onzekerheid aanwezig zijn. Hierbij is gelet op transparantie, methodologie, onnauwkeurigheid, bias, en het gebrek aan bewijs. De meest belangrijke kritiekpunten worden hieronder genoemd; de overige kritiekpunten staan vermeld in het rapport.

Volgens het Zorginstituut is er (vermoedelijk) sprake van bias bij de volgende aspecten:

- De gekozen distributie voor de overall survival is mogelijk te optimistisch. De registratiehouder heeft gekozen voor een log-logistische distributie maar de gamma distributie en de generalized gamma distributie laten ook een goede statistische fit zien. Er is veel onzekerheid omtrent de juiste distributie voor de overall survival en de gekozen distributie heeft een substantiële impact op de uitkomsten.
- Het Zorginstituut is van mening dat kosten van bijwerkingen aan de lage kant zijn en vindt dit niet realistisch. Voor deze kosten zijn prijzen uit de kostenhandleiding voor ziekenhuisopnames gebruikt. Dit betreft echter geen kosten van behandelingen die worden uitgevoerd.
- In de ASCENT studie kregen 32 (14%) patiënten in de chemotherapiegroep geen van de gedefinieerde behandelingen uit de studie; in de SG-groep was dit bij 7 (3%) patiënten het geval. De registratiehouder geeft aan dat er

geen gegevens bekend zijn over de behandelingen die deze patiënten uiteindelijk hebben ondergaan en welk effect dit zou kunnen hebben op de resultaten van deze kosteneffectiviteitsanalyse.

- Het Zorginstituut vindt het grote verschil tussen de utiliteiten bij progressievrije ziekte opmerkelijk, mede omdat in de ASCENT studie te zien is dat patiënten in de sacituzumab govitecan groep vaker te maken kregen met bijwerkingen dan patiënten die chemotherapie kregen. De registratiehouder geeft aan dat het verschil mogelijk verklaard kan worden door het verschil in objectieve respons rate tussen de twee behandelgroepen en doordat het patiënten meer hoop kan geven wanneer zij een nieuwe behandeling krijgen. Echter, door de vele missende waardes, een grote spreiding van de uitkomsten, blijft dit een onzeker punt in deze analyse.

Vanwege de onzekerheid omtrent de extrapolatie van de OS curves, gaat het Zorginstituut uit van een ICER range op basis van respectievelijk de base case analyse en een van de scenarioanalyses (gamma distributie voor overall survival). Hiermee komt de (deterministische) ICER range uit op €196.929 - €241.231 per gewonnen QALY. Op basis van de ondergrens van deze range zou de prijskorting 65% moeten zijn om de ICER onder de referentiewaarde van €80.000 uit te laten komen. Op basis van de bovengrens van de range zou de prijskorting 75% moeten zijn.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 13 juni 2022.

Afkortingen

AIC	Akaike Information Criterion
BIC	Bayesian Information Criterion
CEAC	Cost-effectiveness acceptability curve
DBC	Diagnose-behandelcombinatie
ER	Oestrogeenreceptoren
EVPI	Expected value of perfect information
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio/incrementele kosteneffectiviteitsratio
HER2	human epidermal growth factor receptor 2
LYG	Life-year gained/gewonnen levensjaar
mTNBC	Gemetastaseerde triple-negatieve borstkanker
OS	Algemene overleving
PAID	Practical Application to Include Future Disease Costs
PFS	Progressievrije overleving
PR	Progesteronreceptoren
PSA	Probabilistic Sensitivity Analysis/probabilistische gevoeligheidsanalyse
QALY	Quality adjusted life-year/voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar
SG	Sacituzumab govitecan
TTD	time-to-treatment discontinuation
VOI	Value of information
WAR	Wetenschappelijke Adviesraad
ZIN	Zorginstituut Nederland

1 Inleiding

Op verzoek van de minister van Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport voert Zorginstituut Nederland inhoudelijke toetsingen uit ten behoeve van de pakketbeoordeling specialistische geneesmiddelen.

In dit farmaco-economisch rapport wordt de kosteneffectiviteit getoetst van sacituzumab govitecan (Trodelyv®) voor de indicatie triple negatieve gemetastaseerde borstkanker. Het Zorginstituut beoordeelt de kosteneffectiviteit en methodologische kwaliteit op basis van de analyses die door de registratiehouder zijn uitgevoerd en aangeleverd.

Het uitgangspunt voor de bepaling van de kosteneffectiviteit vormt de patiëntenpopulatie waarvoor het geneesmiddel is geregistreerd en waarvoor Zorginstituut Nederland na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld. Het Zorginstituut heeft de kosteneffectiviteit beoordeeld aan de hand van de volgende uitgangspunten:

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

1.1 Geregistreeerde indicatie

De geregistreeerde indicatie voor deze kosteneffectiviteitsanalyse luidt als volgt: Sacituzumab govitecan is als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met inoperabele of gemetastaseerde triple-negatieve borstkanker (mTNBC) die twee of meer eerdere systemische therapieën hebben gekregen, waaronder ten minste één voor gevorderde ziekte.^[1]

1.2 Aandoening en verloop van de ziekte

Borstkanker kan ingedeeld worden in een aantal subtypes afhankelijk van bepaalde kenmerken van de tumorcellen. Het gaat hierbij om de volgende kenmerken:

- De aanwezigheid van progesteronreceptoren (PR)
- De aanwezigheid van oestrogeenreceptoren (ER)
- De hoeveelheid aanwezige *human epidermal growth factor receptor 2* (HER2)

Bij triple-negatieve borstkanker zijn geen progesteron- en oestrogeenreceptoren aanwezig (PR negatief, ER negatief), en is er weinig expressie van HER2 (HER2 negatief). Triple-negatieve tumoren zijn vaak agressief, en komen op jongere leeftijd voor dan andere typen borstkanker.^[2] Door de afwezigheid van progesteron- en oestrogeenreceptoren zijn zij niet gevoelig voor hormoontherapie. Door de beperkte aanwezigheid van HER2, is dit type borstkanker ook ongevoelig voor bijvoorbeeld trastuzumab. Triple-negatieve tumoren resulteren vaker in metastasen dan andere typen borstkanker en hebben daarmee een slechtere prognose.^[2]

1.3 Epidemiologie

Jaarlijks krijgen ongeveer 15.000 vrouwen de diagnose invasieve borstkanker.^[3] Op basis van een Nederlandse registratie (SONABRE) is bepaald dat ongeveer 5% van de gediagnosticeerde tumoren al gemetastaseerd was op moment van diagnose ('de novo'), en dat 14% van de invasieve tumoren TNBC is. Van de TNBCs die niet gemetastaseerd zijn op het moment van diagnose, metastaseert ongeveer 23,2% binnen 10 jaar.^[2]

1.4

Onderzoeksvraag

De farmaco-economische analyse moet antwoord geven op de vraag of de toepassing van sacituzumab govitecan in de dagelijkse klinische praktijk kosteneffectief is, dat wil zeggen dat de investering in sacituzumab govitecan in verhouding staat tot de gezondheidswinst en eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt.

Om deze onderzoeksvraag te beantwoorden wordt de incrementele kosteneffectiviteitsratio van sacituzumab govitecan ten opzichte van de standaardbehandeling bepaald.

2 Methoden

2.1 Patiëntenpopulatie

De populatie van de ASCENT studie bestond uit patiënten met inoperabele, mTNBC die twee of meer eerdere systemische therapieën hebben gehad, waaronder ten minste één eerdere therapie voor gevorderde ziekte.^[4] Aangezien het om een selectieve groep patiënten gaat, is moeilijk te beoordelen of de patiëntkarakteristieken van de ASCENT studie overeenkomen met de Nederlandse studiepulatie. Volgens een klinisch expert uit Nederland is de populatie van de ASCENT studie representatief voor de Nederlandse patiëntenpopulatie. De belangrijkste patiëntkarakteristieken zijn weergegeven in **tabel 1**. In de ASCENT studie had 11,5% van de geïncludeerde populatie hersenmetastasen. Het ging hierbij om stabiele hersenmetastasen (inclusiecriterium van de studie).^[4] Uit het 'SOutheast Netherlands Advanced BREast cancer' (SONABRE) register bleek dat 14% (34 patiënten) van de tweedelijns mTNBC patiënten uitzaaiingen had in het centrale zenuwstelsel. Het SONABRE register is een verzameling van gegevens van patiënten met uitgezaaide borstkanker in Zuidoost Nederland. Deze 14% betreft mogelijk ook patiënten met actieve hersenmetastasen waardoor het percentage patiënten met actieve hersenmetastasen dus lager is dan deze 14%. De verdeling hiervan is echter niet bekend. Het Zorginstituut gaat daarom akkoord met de aanname dat 11,5% van de Nederlandse patiëntenpopulatie met mTNBC stabiele hersenmetastasen heeft.

Tabel 1: Karakteristieken van de totale ITT patiëntenpopulatie (n=529)

	Studiepopulatie ^[4]	Gemodelleerde populatie
Leeftijd, gemiddeld (SD)	54,0 (11,5)	54,0 (11,5)
Geslacht (% vrouw)	99,6%	99,6%
Gewicht, gemiddeld (SD)	71,1 (16,9)	71,1 (16,9)
Lichaamsoppervlak, gemiddeld (SD)	1,78 (0,22)	1,78 (16,9)
% hersenmetastasen	11,5%	11,5%

ITT: *intention-to-treat* (dat wil zeggen: alle patiënten die gerandomiseerd waren in een van de behandelgroepen, ongeacht of ze ook daadwerkelijk de behandeling ondergingen)

SD: standaarddeviatie

Patiënten in de ASCENT studie hadden voorafgaand aan de studie al meerdere behandelingen ondergaan. **Tabel 2** geeft een overzicht weer van deze eerdere behandelingen. Daarin gaat het om patiënten zonder hersenmetastasen, uitgesplitst naar behandeling. Van de totale *intention-to-treat* (ITT) populatie zijn de patiëntkarakteristieken niet gepubliceerd.^[4] Het Zorginstituut merkt op dat niet alle patiënten al een anthracycline hebben gebruikt en heeft de registratiehouder verzocht te specificeren in hoeverre dit ook in de Nederlandse klinische praktijk het geval zal zijn. Het Zorginstituut heeft de registratiehouder verzocht om eveneens data bij het SONABRE register op te vragen om te bevestigen met welke middelen patiënten in Nederland al behandeld zijn in dit stadium. De registratiehouder heeft beschreven wat uit de analyses van het SONABRE register is gebleken. In de eerste lijn wordt voornamelijk capecitabine of een taxaan gebruikt, gevolgd door een combinatie van een anthracycline bevattend regime of een carboplatine bevattend regime. In de tweede lijn worden patiënten voornamelijk behandeld door middel van een monotherapie, bestaande uit capecitabine, eribuline of een taxaan, of een gemcitabine-combinatiebehandeling. De registratiehouder heeft echter geen percentages of aantallen aangeleverd.

Tabel 2: Eerdere behandelingen van de ITT studiepopulatie zonder hersenmetastasen (n=468)

	ITT patiëntenpopulatie zonder hersenmetastasen	
	SG	Chemotherapie
Aantal eerdere behandelingen, mediaan (range)*	3 (1-16)	4 (1-12)
Aantal eerdere chemotherapieën		
2 of 3	166 (71%)	164 (70%)
>3	69 (29%)	69 (30%)
Soorten chemotherapie eerder gebruikt		
Taxanen	235 (100%)	233 (100%)
Anthracyclines	191 (81%)	193 (83%)
Cyclofosfamide	192 (82%)	192 (82%)
Carboplatine	147 (63%)	160 (69%)
Capecitabine	147 (63%)	159 (68%)
Eerder gebruik van PARP-remmers	17 (7%)	18 (8%)
Eerder gebruik van PD-1 of PD-L1 remmers	67 (29%)	60 (26%)

ITT: *intention-to-treat*, SG: sacituzumab govitecan

*dit betreft eerdere behandelingen voor gemetastaseerde of lokaal gevorderde kanker of in de neoadjuvante setting die werden gebruikt om borstkanker te behandelen. Eerdere therapie in de adjuvante setting is uitgesloten van deze telling.

Conclusie: het Zorginstituut gaat akkoord met de patiëntkarakteristieken die zijn opgenomen in het model.

2.2 Interventie

Sacituzumab govitecan (SG) is beschikbaar als concentraat voor oplossing en wordt intraveneus toegediend bij de patiënt. Patiënten dienen een dosering van 10 mg per kg lichaamsgewicht op dag 1 en dag 8 van elke behandelcyclus van 21 dagen toegediend te krijgen. Eén injectieflacon bevat 200 mg SG. Na reconstitutie bevat één ml oplossing 10 mg SG. Bij gebruik van SG wordt behandeling ter preventie van infusiegerelateerde reacties en preventie van door chemotherapie veroorzaakte misselijkheid en braken aanbevolen.^[1]

2.3 Vergelijkende behandeling

De Nederlandse richtlijn borstkanker (NABON 2018) stelt dat er in de tweede lijn geen optimale behandeling is voor mTNBC na eerder gebruik van een anthracycline en/of een taxaan. Er worden verschillende vormen van mono-chemotherapie in de richtlijn genoemd, namelijk capecitabine, carboplatine, vinorelbine, gemcitabine, liposomaal doxorubicine en mitoxantrone.^[5] De richtlijn is echter redelijk gedateerd en geeft dus de huidige klinische praktijk mogelijk niet goed weer.

In de ASCENT studie werden patiënten in de chemotherapiegroep behandeld met eribuline (54%), vinorelbine (20%), gemcitabine (12%) of capecitabine (13%). Volgens een Nederlandse klinisch expert worden in Nederland dezelfde chemotherapieën toegepast. Daarnaast gaf deze klinisch expert aan dat in Nederland in de tweede lijn waarschijnlijk minder vaak capecitabine wordt ingezet, dat volgens haar wordt gezien als een effectiever middel dan de andere opties. Capecitabine wordt volgens deze expert in Nederland meestal al ingezet bij TNBC voordat sprake is van metastasering. De klinisch expert gaf ook aan dat eribuline in de Nederlandse praktijk minder gebruikt wordt. Daarnaast wordt in Nederland ook

carboplatine voorgeschreven bij tweedelijns- of latere behandeling; soms in combinatie met gemcitabine. Het Zorginstituut heeft de beroepsgroep gevraagd wat volgens hen in de tweede lijn voor mTNBC wordt ingezet en of dit overeenkomt met wat nu in het model is aangenomen. Er is echter geen reactie van de beroepsgroep ontvangen.

De registratiehouder heeft ervoor gekozen om de verdeling van de verschillende chemotherapieën voor de vergelijkende behandeling te baseren op wat er in de ASCENT studie is ingezet.

Conclusie: De registratiehouder heeft gemodelleerd wat er in de ASCENT studie is toegepast. Het Zorginstituut gaat hiermee akkoord.

2.4

Klinische uitkomsten

Tabel 3 vat de relevante uitkomstmaten samen die gebruikt zijn voor het bepalen van de effectiviteit van de behandelingen in het model. De registratiehouder heeft ervoor gekozen om de uitkomsten te bekijken voor de totale populatie en voor de populatie zonder hersenmetastasen. De resultaten laten zien dat patiënten die behandeld zijn met SG een langere progressievrije overleving hebben en langer leven dan patiënten die met chemotherapie behandeld zijn.

Tabel 3: Effectiviteit van SG en chemotherapie

	Patiënten zonder hersenmetastasen		Totale populatie	
	SG (n=235)	Chemotherapie (n=233)	SG (n=267)	Chemotherapie (n=262)
Mediane PFS, maanden	5,6 (4,3-6,3)	1,7 (1,5-2,6)	4,8 (4,1-5,8)	1,7 (1,5-2,5)
Mediane OS, maanden	12,1 (10,7-14,0)	6,7 (5,8-7,7)	11,8 (10,5-13,8)	6,9 (5,9-7,7)

PFS: progression-free survival, HR: hazard ratio, OS: overall survival

Het Zorginstituut merkt op dat de publicatie van de ASCENT studie vermeldt dat er in de chemotherapiegroep 26 patiënten geen van de gedefinieerde behandelingen uit de studie ontving en dat 6 patiënten hun toestemming hebben teruggetrokken aan het begin van de studie. Deze patiënten zijn echter wel in de uitkomsten van de PFS en OS meegenomen. Het is voor het Zorginstituut niet duidelijk of deze patiënten uiteindelijk een andere behandeling gehad hebben of helemaal geen behandeling. In totaal hebben dus 32 patiënten (32/233=14%) in de chemotherapiegroep de 'studiebehandeling' niet gehad. In de SG-groep waren er maar 7 patiënten (7/235=3%) die de 'studiebehandeling' niet gehad hebben. Het Zorginstituut vindt dit een opmerkelijk verschil, te meer daar niet duidelijk is wat er met deze patiënten gebeurd is. Mogelijk zijn de studieresultaten daardoor vertekend.^[6] Het Zorginstituut heeft de registratiehouder verzocht te specificeren wat er met deze patiënten is gebeurd en welk effect dit heeft gehad op de studieresultaten. In reactie hierop verwijst de registratiehouder naar de EPAR waarin staat beschreven dat op verzoek van de CHMP een gevoeligheidsanalyse (*tipping point analyse*) is uitgevoerd om de impact van dit verschil op de resultaten (OS, PFS en de overall response rate) te onderzoeken. In de EPAR staat beschreven dat de resultaten van deze *tipping point analyses* de robuustheid van de resultaten voor de OS, PFS en overall response rate in geval van 'worst case' voor niet-behandelde patiënten bevestigden. Verder geeft de registratiehouder aan dat het hogere uitvalpercentage in de chemotherapiegroep waarschijnlijk toe te wijden is aan patiënten met een slechte prognose die niet bereid zijn om verdere

chemotherapie te ondergaan. In een kritisch artikel wordt geschreven dat het mogelijk patiënten betreft die nog alternatieve behandelopties hadden (anthracyclines of platina gebaseerde chemotherapie) die niet gekozen konden worden in de chemotherapiegroep van de ASCENT studie.^[6] De registratiehouder heeft geen gegevens over welke behandeling deze patiënten hebben gehad en geeft aan dat daarom niet goed is in te schatten welke invloed dit heeft op de uitkomsten van deze farmaco-economische analyse.

2.5 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. De registratiehouder is uitgegaan van een levenslange tijdshorizon.

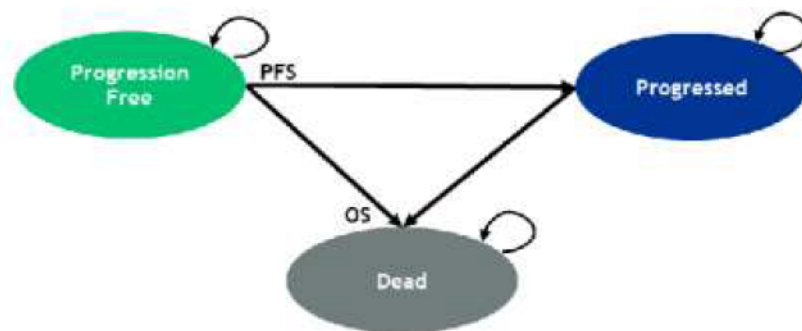
2.6 Analysetechniek

Indien er sprake is van een therapeutische meerwaarde dient een kosteneffectiviteitsanalyse (KEA) en/of een kostenutiliteitsanalyse (KUA) uitgevoerd te worden. In deze economische evaluatie is gebruik gemaakt van een KUA om de kosteneffectiviteit van behandeling met SG aan te kunnen tonen.

2.7 Economisch model

2.7.1 Modelstructuur en gezondheidstoestanden

De registratiehouder heeft gebruik gemaakt van een *partitioned survival* model bestaande uit drie gezondheidstoestanden. In **figuur 1** is de modelstructuur weergegeven. In het model hebben patiënten progressieve ziekte, progressievrije ziekte of ze zijn overleden.



Figuur 1: Modelstructuur

PFS: progression-free survival, OS: overall survival

2.7.2 Cyclusduur, cohortgrootte en modelinstroom

Voor de cyclusduur is 1 week aangehouden om zo de verschillende behandelingschema's van de chemotherapieën te kunnen modelleren. Alle patiënten stromen het model in, in de gezondheidstoestand progressievrije ziekte en hebben een gemiddelde leeftijd van 54 jaar.

2.7.3 Perspectief

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 registratiehouder heeft ervoor gekozen om het maatschappelijk perspectief te hanteren.

2.7.4 *Discontering*

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

Conclusie: het Zorginstituut kan zich vinden in de gekozen modelstructuur, de cyclusduur, het perspectief en de discontering.

2.8 **Inputgegevens**

2.8.1 *Transitiekansen*

Voor het bepalen van de transitiekansen in het model is er gebruik gemaakt van de Kaplan-Meier curves uit de ASCENT studie. Deze Kaplan-Meier curves zijn geëxtrapoleerd naar een levenslange tijdshorizon.

2.8.2 *Extrapolatie*

De klinische data zijn verkregen over een beperkte periode van 24 maanden. Om een realistische schatting te maken over de volledige tijdsduur van het model is er een extrapolatie gedaan van de data over tijd van de effecten van de werking van SG en chemotherapie. Er is hierbij gebruik gemaakt van de Kaplan-Meier curves van de algemene overleving (*overall survival* [OS]) en van de progressievrije overleving (*progression-free survival* [PFS]) van de gehele studiepopulatie van de ASCENT studie. Om de gegevens van behandelduur te extrapoleren is er gebruik gemaakt van *time-to-treatment discontinuation* (TTD) (ook in de vorm van Kaplan-Meier curves). TTD was gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot aan de datum waarop de behandeling gestopt werd of overlijden. De registratiehouder heeft de extrapolaties van de OS, PFS en TTD gegevens ook uitgevoerd voor de studiepopulatie zonder hersenmetastasen. Het Zorginstituut heeft ervoor gekozen om de analyses van deze subpopulatie alleen in een scenario-analyse op te nemen en niet in de base case analyse.

Parametrische survival analyse is toegepast door survival functies te fitten op de Kaplan-Meier curves. Er zijn zeven verschillende parametrische distributies getest, namelijk: Weibull, log-normal, log-logistic, exponentieel, generalized gamma, Gompertz en gamma. De registratiehouder geeft aan dat de methodiek is uitgevoerd zoals aanbevolen door de National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Decision Support Unit guidelines.^[7]

In de eerste stap werd voor iedere Kaplan-Meier curve getoetst of er sprake was van de *accelerated failure time* (AFT) assumptie en de *proportional hazard* (PH) assumptie. Voor het beoordelen van de AFT-assumptie is er gebruik gemaakt van quantile-quantile plots. Voor de PH-assumptie is er gebruik gemaakt van Cox-Snell residual plots en log-log plots.

Om te bepalen welke distributies de beste statistische fit met de geobserveerde data vormen, is er gebruik gemaakt van de Akaike Information Criterion (AIC) en de Bayesian Information Criterion (BIC). Ook zijn de distributies visueel beoordeeld en is er gekeken of de uitkomsten klinisch plausibel lijken (in het geval van de OS).

Voor de base case analyse is voor het bepalen van de verdeling van de patiënten over de verschillende gezondheidstoestanden in het model gebruik gemaakt van de Kaplan-Meier data tot zo ver deze bekend waren. In de periode daarna zijn de gegevens van de gefitte curves gebruikt. Er is dus niet gebruik gemaakt van de gefitte distributies voor de gehele tijdshorizon maar enkel voor de geëxtrapoleerde periode.

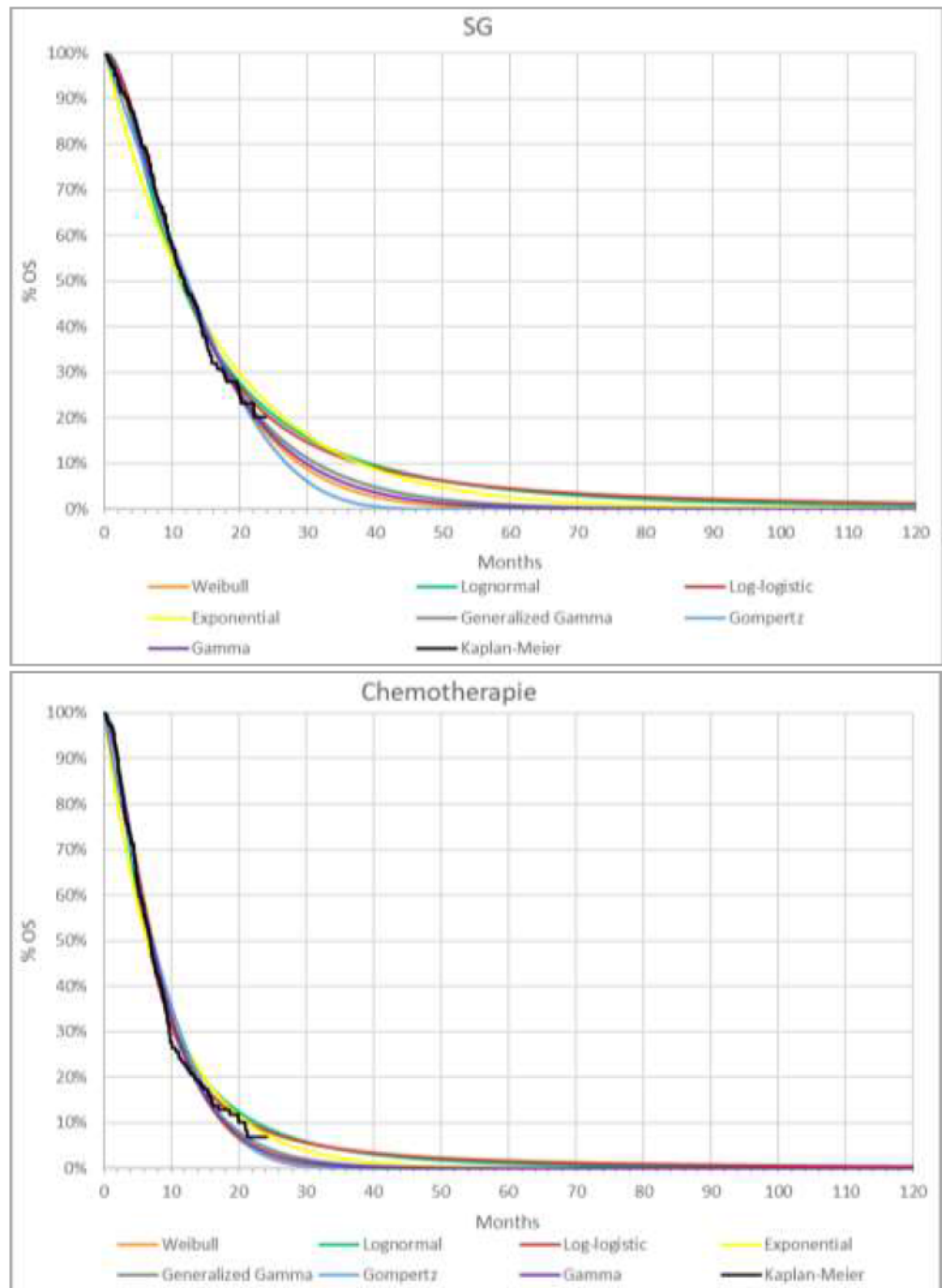
Overall survival

Aan het einde van de follow-up periode was een deel van de patiënten nog in leven, namelijk: 20,8% van de SG-groep en 6,8% van de chemotherapiegroep. Voor de OS geldt de AFT-assumptie. Om deze reden zijn de OS curves van beide behandelgroepen gelijktijdig gefit met behandeling als covariaat. In **tabel 4** zijn de waarden van de AIC en BIC weergegeven. Op basis van deze waarden hadden de log-logistische distributie en de gammadistributie de beste fit met de geobserveerde data. In **figuur 2** zijn de gefitte distributies weergegeven. De log-logistische curves zijn langer dan de gamma-curves. Tijdens een meeting van de registratiehouder met een adviesraad was er geen consensus over wat het meest plausibel zou zijn. Twee van de drie deelnemers (beiden klinisch expert) gaven aan de gamma en generalized gamma distributies beter te vinden passen bij wat zij in de klinische praktijk zien. De derde expert (gezondheidseconoom) gaf aan voorkeur te hebben voor de log-logistische verdeling maar een onderbouwing van dit standpunt ontbreekt. De registratiehouder geeft aan dat uiteindelijk voor de log-logistische distributie gekozen is op basis van de beste statistische fit (**tabel 4**). Het Zorginstituut is van mening dat de log-logistische verdeling mogelijk tot een optimistische schatting van de survival leidt en heeft daarom de registratiehouder verzocht de uitkomsten van de OS op basis van de drie besproken distributies te valideren aan de hand van gepubliceerde literatuur. De registratiehouder geeft aan dat er geen Nederlandse gegevens zijn die gebruikt kunnen worden om de OS te valideren. Het Zorginstituut blijft van mening dat deze keuze voor de log-logistische verdeling mogelijk te optimistisch is.

Tabel 4: AIC en BIC van de gelijktijdig gefitte distributies van de OS (met behandeling als covariaat)

Distributie	AIC	BIC
Weibull	2649,7	2662,4
Log-normal	2662,3	2675,1
Log-logistic	2642,8	2655,6
Exponential	2694,1	2702,6
Generalized gamma	2644,8	2661,8
Gompertz	2672,6	2685,4
Gamma	2644,2	2656,9

AIC: Akaike Information Criterion, BIC: Bayesian Information Criterion



Figuur 2: Extrapolaties van de OS data

Progressievrije overleving

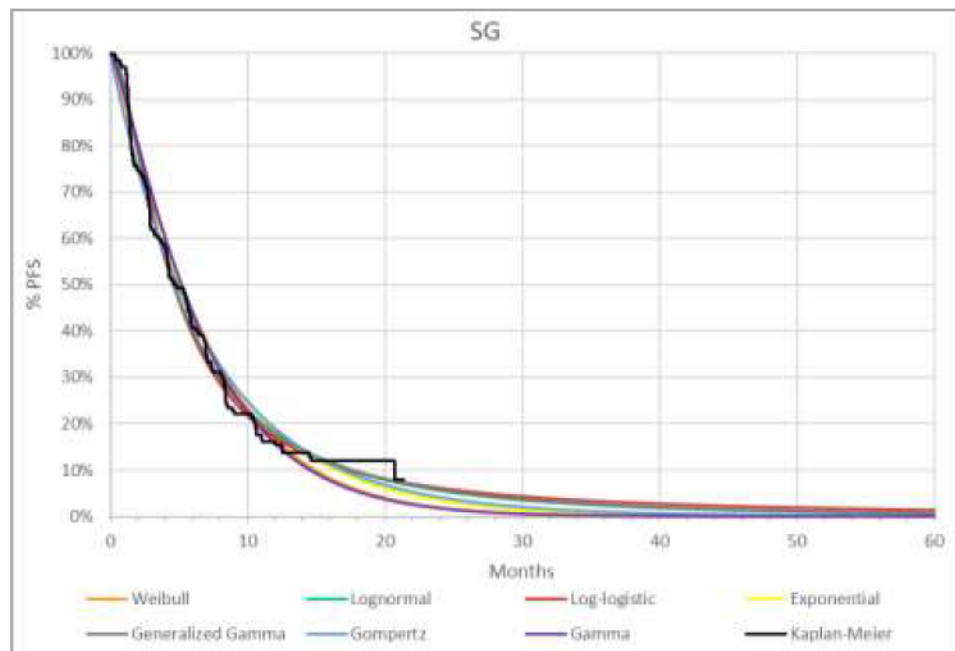
Aan het einde van de follow-up periode had een klein deel van de patiënten nog progressievrije ziekte, namelijk 8,1% van de SG-groep en 3% van de chemotherapiegroep. De registratiehouder geeft aan dat de AFT-assumptie en de PH-assumptie weerlegd konden worden. Er is daarom gekozen om de PFS-curves afzonderlijk van elkaar te extrapoleren. In **tabel 5** zijn de waarden van de AIC en BIC weergegeven. Op basis van deze waarden hadden de log-normal en log-logistische distributie de beste fit met de geobserveerde data. In **figuur 3** zijn de gefitte distributies weergegeven. Op basis van de statistische fit en visuele inspectie

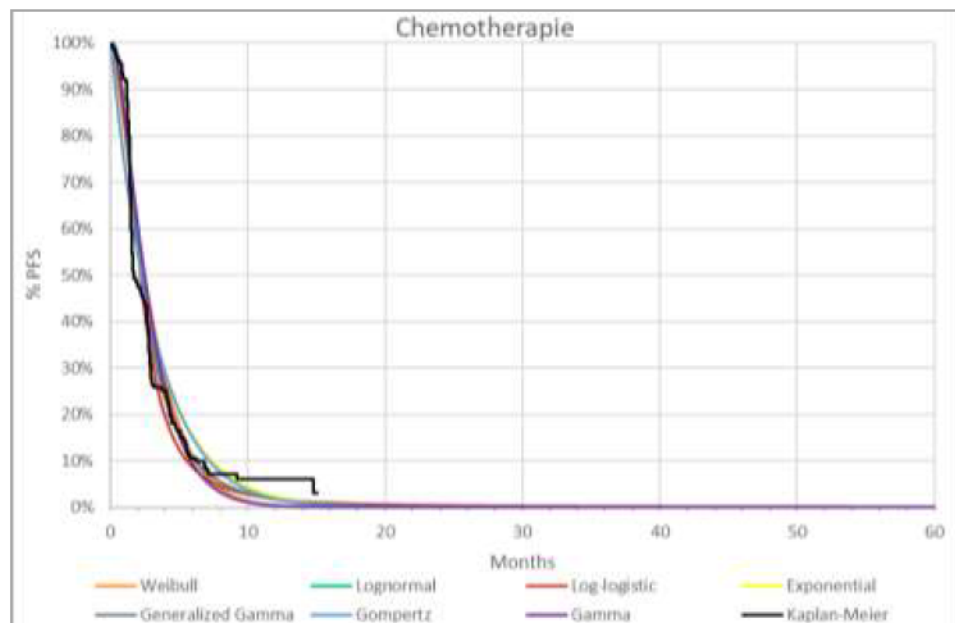
van de curves heeft de registratiehouder gekozen voor de log-normal distributie voor SG en de log-logistische verdeling voor chemotherapie.

Tabel 5: AIC en BIC van de gefitte distributies van de PFS data

Distributie	SG		Chemotherapie	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Weibull	1126,2	1133,4	720,0	727,0
Log-normal	1103,5	1110,6	682,4	689,5
Log-logistic	1106,4	1113,5	670,1	677,2
Exponential	1129,2	1132,8	738,7	742,2
Generalized gamma	1105,5	1116,1	684,4	695,0
Gompertz	1131,0	1138,2	740,5	747,5
Gamma	1121,8	1128,9	704,9	712,0

PFS: progressievrije overleving





Figuur 3: Extrapolaties van de PFS data

PFS: progressievrije overleving

Time-to-treatment discontinuation (TTD)

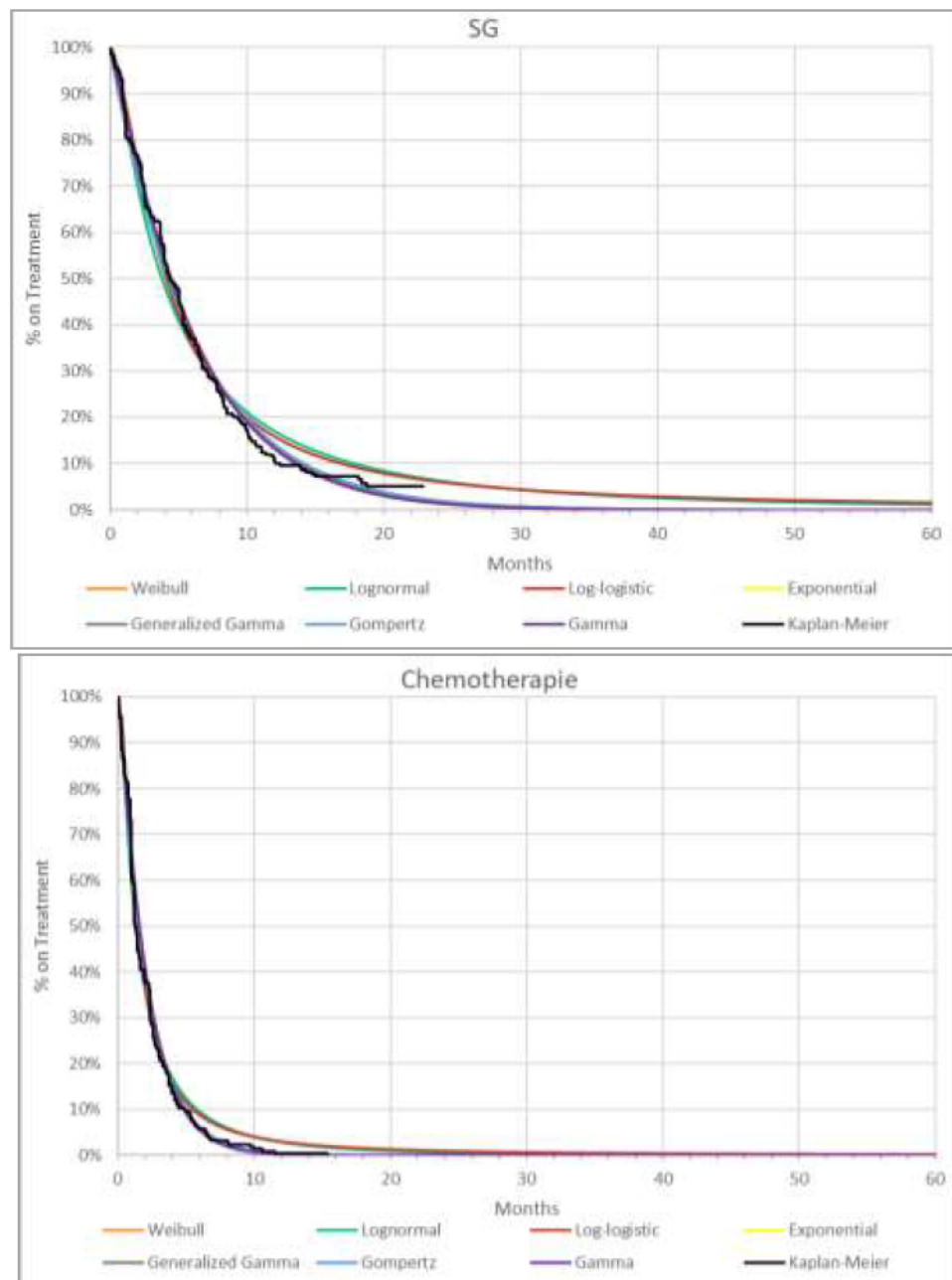
De registratiehouder geeft aan dat tijdens de adviesraad experts hebben aangeraden om op basis van TTD te modelleren - en om dus niet aan te nemen dat patiënten alleen tijdens progressievrije ziekte de behandeling krijgen - aangezien patiënten ook na het ontstaan van progressieve ziekte de behandeling konden voortzetten. Daarnaast konden patiënten de behandeling ook al staken voordat progressie plaatsvond, bijvoorbeeld vanwege toxiciteit.

Om de behandelduur te modelleren is gebruik gemaakt van de TTD Kaplan-Meier curves. Ondanks dat deze Kaplan-Meier curve van chemotherapie de 0% bereikt, heeft de registratiehouder ervoor gekozen om een parametrische curve te fitten op deze gegevens. In **tabel 6** zijn de waardes van de AIC en BIC weergegeven. Op basis van deze waardes, hadden de Weibull, exponential, gamma en generalized gamma distributies de beste fit met de geobserveerde data. In **figuur 4** zijn de gefitte distributies weergegeven. De registratiehouder heeft voor beide behandelingen vanuit conservatief oogpunt voor de Weibull distributie gekozen.

Tabel 6: AIC en BIC van de gefitte distributies van de TTD data

Distributie	SG		Chemotherapie	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Weibull	1361,4	1368,5	790,6	797,4
Log-normal	1390,8	1397,9	823,0	829,7
Log-logistic	1368,1	1375,2	803,0	809,7
Exponential	1361,4	1364,9	789,3	792,7
Generalized gamma	1361,8	1372,4	790,9	801,1
Gompertz	1363,4	1370,5	791,2	797,9
Gamma	1360,6	1367,6	790,0	796,7

TTD: time-to-treatment discontinuation



Figuur 4: Extrapolaties van de TTD data

TTD: time-to-treatment discontinuation

Conclusie: Het Zorginstituut is het niet eens met de gekozen distributie voor OS. Het Zorginstituut heeft de registratiehouder verzocht dit aan te passen en de uitkomsten van OS op basis van drie besproken distributies te valideren aan de hand van gepubliceerde literatuur. Mogelijk wordt nu een te lange OS gemodelleerd.

2.8.3

Utiliteiten

Gedurende de ASCENT studie is de kwaliteit van leven gemeten aan de hand van de European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30 vragenlijst. Dit is een vragenlijst om de kwaliteit van leven bij patiënten met kanker te achterhalen. Deze vragenlijsten zijn afgenomen op dag 1 van elke behandelcyclus (dus alleen wanneer de patiënten een van de behandelingen uit de studie

toegediend kregen) en tijdens het laatste bezoek van de patiënt in studieverband (vier weken na de laatste dosering van een van de twee behandelingen of na vroegtijdige stopzetting van de behandeling).

In totaal hebben 479 patiënten in ieder geval één keer een vragenlijst ingevuld. De vragenlijst is door 411 patiënten op baseline ingevuld en ten minste op nog een ander moment. Hiervan kregen 233 patiënten SG en 178 chemotherapie. Hierbij kan opgemerkt worden dat sprake is van veel 'missing data': op veel momenten hebben patiënten de geplande vragenlijst niet ingevuld.

Het Zorginstituut prefereert gebruik van de EQ-5D vragenlijst om de kwaliteit van leven te meten. Echter, hier is geen gebruik van gemaakt in de ASCENT studie. De registratiehouder heeft er daarom voor gekozen om de uitkomsten van de QLQ-C30 te *mappen* naar EQ-5D. Hierbij is er gebruik gemaakt van het algoritme van Longworth et al.^[8] De registratiehouder geeft aan dat hier geen specifiek Nederlands algoritme voor bestaat en dat er daarom gebruik is gemaakt van waarden voor het Verenigd Koninkrijk. Het Zorginstituut is het hier niet mee eens, omdat er wél mogelijkheden zijn om tot Nederlandse waarden te komen.^[9] Vervolgens zijn de EQ-5D utiliteiten geanalyseerd door middel van mixed-effects lineaire regressieanalyses met een random intercept voor elke patiënt om rekening te houden met meerdere metingen per patiënt. Het potentiële effect van behandeling en progressiestatus op de EQ-5D is afzonderlijk (univariate modellen) en gecombineerd (multivariate modellen) onderzocht.

De utiliteiten die uiteindelijk zijn verkregen en die zijn gebruikt in het model, zijn weergegeven in **tabel 7**. De registratiehouder heeft ervoor gekozen om in de progressievrije gezondheidstoestand verschillende utiliteiten voor de behandelingen te hanteren. Wanneer patiënten progressieve ziekte hebben, is de utiliteit voor iedereen gelijk en dus niet afhankelijk van welke behandeling de patiënt ondergaat of heeft ondergaan. Voor het bepalen van de utiliteit voor progressieve ziekte is gebruik gemaakt van de vragenlijsten die patiënten invulden wanneer zij gestopt waren met de behandeling. Het Zorginstituut is het eens met de keuze om voor progressieve ziekte één utiliteit te hanteren.

Het Zorginstituut vindt het grote verschil tussen de utiliteiten bij progressievrije ziekte opmerkelijk, mede omdat in de ASCENT studie te zien is dat patiënten in de SG-groep vaker te maken kregen met bijwerkingen dan patiënten die chemotherapie kregen.^[4] Het Zorginstituut heeft daarom de registratiehouder verzocht toe te lichten waarom de utiliteiten tussen de twee behandelingen zo verschillen. Mogelijk heeft het moment van afname van de vragenlijsten hier een rol in gespeeld. De registratiehouder geeft aan dat het verschil in kwaliteit van leven veroorzaakt zou kunnen worden door het verschil in objectieve response rate (31,1% bij SG en 4,2% bij chemotherapie). De hierdoor grotere afname van de tumorgrootte zou de symptomen die geassocieerd zijn met de tumor(en) kunnen verminderen wat kan leiden tot een betere kwaliteit van leven. Daarnaast wordt ook aangegeven dat het feit dat een patiënt weet een innovatieve behandeling te krijgen kan zorgen voor een betere kwaliteit van leven, omdat deze daardoor bijvoorbeeld meer hoop heeft. Het Zorginstituut blijft het grote verschil tussen de utiliteiten opmerkelijk vinden. In de data is ook te zien dat sprake is van veel missende waarden en brede betrouwbaarheidsintervallen. Dit maakt deze gegevens erg onzeker.

Tabel 7: Utiliteiten die gebruikt zijn in het model

Gezondheidstoestand/behandeling	Utiliteit	Duur (weken)	Bron
SG (progressievrije ziekte)	0,71	-	ASCENT
Chemotherapie (progressievrije ziekte)	0,63	-	ASCENT
Progressieve ziekte	0,62	-	ASCENT
Bijwerkingen (disutiliteiten)			
Neutropenie	-0,124	1	NICE TA423 ^[10]
Diarree	-0,103	1	Lloyd et al. ^[11]
Leukopenie	-0,003	1	NICE TA423 ^[10]
Anemie	-0,01	1	NICE TA423 ^[10]
Febriële neutropenie	-0,15	1	Lloyd et al. ^[12]
Vermoeidheid	-0,115	1	Lloyd et al. ^[12]
Kortademigheid	-0,027	1	NICE TA423 ^[10]
Hypofosfatemie	-0,124	1	Aanname
Pneumonie	-0,124	1	Aanname
Misselijkheid	-0,103	1	Lloyd et al. ^[12]
Pulmonaire embolie	-0,124	1	Aanname
Pleurale effusie	-0,124	1	Aanname

Op verzoek van het Zorginstituut heeft de registratiehouder disutiliteiten door bijwerkingen in het model opgenomen. De registratiehouder geeft aan dat hierdoor de effecten van bijwerkingen mogelijk dubbel geteld worden omdat patiënten mogelijk ook al bijwerkingen hadden toen ze de QLQ-C30 vragenlijsten invulden. Het Zorginstituut merkt echter op dat de vragenlijsten op dag 1 van de behandelcycli afgenomen zijn. Dat is mogelijk niet het moment waarop de meeste bijwerkingen optreden bij SG. Patiënten krijgen namelijk op dag 1 en op dag 8 van behandelcycli van 21 dagen SG toegediend.

Het Zorginstituut is van mening dat de gebruikte duren van de utiliteiten mogelijk aan de korte kant zijn.

Conclusie: Het Zorginstituut gaat akkoord met de gebruikte (dis)utiliteiten in het model maar benadrukt hierbij dat deze waardes gepaard gaan met veel onzekerheid.

2.8.4

Kosten

Uitgaande van het maatschappelijk perspectief kunnen drie kostencategorieën worden onderscheiden: kosten binnen de gezondheidszorg, kosten van patiënten en familie en kosten in andere sectoren. De registratiehouder heeft deze drie kostencategorieën meegenomen in het model. De kosten zijn uitgedrukt in euro's en gecorrigeerd voor inflatie voor het jaar 2021.

Kosten binnen de gezondheidszorg

Binnen de categorie 'kosten binnen de gezondheidszorg' vallen twee soorten kosten. De eerste soort kosten bestaat uit alle zorgkosten die rechtstreeks verband houden met of beïnvloed worden door de preventie, diagnostiek, therapie, revalidatie en verzorging van de ziekte of behandeling. De kosten van de behandeling van bijwerkingen van een interventie behoren ook in deze kostencategorie. De tweede soort kosten bestaat uit alle zorgkosten die zich voordoen in gewonnen levensjaren, ook wel bekend als indirecte medische kosten. Het betreft hier alle medische kosten die optreden als gevolg van het levensverlengende effect van een interventie. Wanneer een interventie de levensduur verlengt, leidt dit normaal gesproken tot additionele zorgkosten. Dit

kunnen kosten zijn die gerelateerd zijn aan de ziekte, maar dit kunnen ook kosten zijn die geen directe relatie hebben met de ziekte. De indirecte medische kosten dienen meegenomen te worden in een scenarioanalyse.

Behandelmkosten

SG is een intraveneus geneesmiddel met een dosering van 10mg per kg lichaamsgewicht op dag 1 en dag 8 van een behandelcyclus van 21 dagen. De apotheekinkoopprijs van SG is €1031,00 per flacon van 20 ml. De aanbevolen doseringen van zowel SG als chemotherapie zijn weergegeven in **tabel 8**. De aanbevolen doseringen en het aantal toedieningen zijn gebaseerd op de SmPC's, behalve voor vinorelbine. Een Nederlandse klinische expert heeft namelijk aangegeven dat vinorelbine vaker wordt toegediend dan in de SmPC wordt aangeraden.

De registratiehouder heeft ervoor gekozen om voor de relatieve doseringsintensiteit aan te nemen wat er voor SG is waargenomen in de ASCENT studie, namelijk 99,7%.^[4] Deze relatieve doseringsintensiteit is aangenomen voor alle behandelingen in het model, dus niet alleen voor SG.

Tabel 8: Aanbevolen doseringen

Behandeling	Aanbevolen dosering	# weken per behandelcyclus	# toedieningen per behandelcyclus	Duur behandelcyclus	Aantal behandelcycli
SG	10 mg/kg	3	2	3 weken	2
Eribuline	1,23 mg/m ²	3	2	3 weken	2
Vinorelbine	30 mg/m ²	4	3	4 weken	3
Gemcitabine	1250 mg/m ²	3	2	3 weken	2
Capecitabine	1250 mg/m ²	3	28	3 weken	28

SG: sacituzumab govitecan

Aangezien de doseringen afhankelijk zijn van het gewicht en lichaamsoppervlak van de patiënt, was een aanname voor deze patiëntkarakteristieken noodzakelijk. De registratiehouder heeft ervoor gekozen om het gewicht en lichaamsoppervlak te baseren op de ADVOCATE studie, namelijk: 71,1 kg (SD: 16,9), 1,78 m² (SD: 0,22).^[4] De registratiehouder gaat in de berekening van de kosten uit van verspilling van overgebleven milliliters SG en chemotherapie in flacons. In **tabel 9** zijn de kosten per geneesmiddel per cyclus weergegeven, zoals berekend door de registratiehouder met inachtneming van deze aannames. Naast de kosten in **tabel 9** worden ook toedieningskosten meegenomen in het model. Gebaseerd op een studie van Franken et al. is aangenomen dat de toedieningskosten (voor intraveneuze behandelingen) €155,86 bedragen.^[13]

Tabel 9: Kosten van geneesmiddelen (SG en chemotherapie) per cyclus

Behandeling	Kosten per flacon/pakje	Kosten per behandelcyclus	Kosten per modelcyclus (1 week)
SG	€1031,00	€8338,42	€2779,47
Eribuline	€387,00	€2311,67	€770,56
Vinorelbine	€112,01	€567,74	€141,94
Gemcitabine	€92,34	€515,30	€171,77
Capecitabine	€186,01	€192,56	€64,19
Gewogen gemiddelde chemotherapie*	n.v.t.	€1448,72	€473,45

Alle kosten zijn exclusief toedieningskosten

SG: sacituzumab govitecan

*eribuline (54%), vinorelbine (20%), gemcitabine (12%) of capecitabine (13%)

Behalve SG en chemotherapie krijgen patiënten vaak ook nog andere medicatie toegediend, bijvoorbeeld in verband met (preventie van) bijwerkingen. Een overzicht van deze medicatie is weergegeven in **tabel 10**. De verdeling van deze geneesmiddelen is gebaseerd op gegevens uit het *clinical study report* van de ASCENT studie. Een Nederlandse klinische expert heeft aangegeven welke medicatie ook in Nederland wordt gegeven bij de betreffende bijwerkingen. Op basis daarvan heeft de registratiehouder een aantal wijzigingen in de betreffende geneesmiddelen voor de behandeling van bijwerkingen doorgevoerd. In **tabel 10** is weergegeven welke medicatie volgens de klinische expert in Nederland voorgeschreven zou worden. Uit het advies van de NVMC-commissie BOM blijkt dat in Nederland beperkt gebruik wordt gemaakt van G-CSF voor neutropenie in de palliatieve setting.^[14] Dit wordt nu dus mogelijk overschat in het model.

Tabel 10: Gebruik van premedicatie en gelijktijdige medicatie

Bijwerking	Geneesmiddel	Aantal*	Prijs per dosering	Prijs per model-cyclus	% patiënten dat er gebruik van maakt	
					SG	Chemo
Anti-emetica en anti-misselijkheid	Granisetron 1 mg	42	€0,80	€11,13	83%	54%
Maagzweren en GERD	Pantoprazole 40 mg	21	€0,04	€0,25	67%	41%
Corticosteroiden voor systemisch gebruik	Dexamethason 4 mg	42	€0,27	€3,73	64%	35%
Antihistaminica voor systemisch gebruik	Clemastine 1 mg	42	€0,15	€2,09	64%	16%
Diarree	Loperamide hydrochloride 2 mg	12	€0,20	€0,80	53%	9%
Immuno-stimulantia	(G-CSF): pegfilgrastim 6 mg	1	€1345,72	€448,57	47%	20%

GERD: gastro-oesofageale refluxziekte, G-CSF = granulocyte colony-stimulating factor

*aantal doseringen per 3-weekse behandelcyclus

Vervolgbehandelingen

Net als voor de tweede lijn, worden voor de derde behandellijn geen specifieke behandelingen geadviseerd. De registratiehouder heeft daarom aangenomen dat de derdelijns- en tweedelijnsbehandeling identiek zijn. Om deze aanname te verifiëren heeft de registratiehouder follow-up data van vervolgbehandelingen van de ASCENT studie vergeleken met data van het SONABRE register. De registratiehouder geeft aan dat de vervolgbehandelingen van beide bronnen met elkaar in lijn waren. De registratiehouder heeft ervoor gekozen om in het model de verdeling van de ASCENT follow-up gegevens aan te houden (**tabel 11**) en op basis van zowel het SONABRE register als de ASCENT follow-up data aan te nemen dat 54% van de patiënten een vervolgbehandeling krijgt. De doseringen van deze behandelingen zijn gebaseerd op de SmPC's. De gemiddelde behandelduur is gebaseerd op gegevens

van de ASCENT follow-up data. Het aantal doseringen per behandelcyclus is gebaseerd op de SmPC's van de betreffende middelen en op basis van expertopinie (in het geval van vinorelbine, paclitaxel, doxorubicine en carboplatine, aangezien dit in de Nederlandse praktijk afwijkt van de SmPC's). In het model is aangenomen dat de vervolgbehandeling niet afhankelijk is van wat de patiënt in de tweede lijn heeft gehad (SG of chemotherapie). In **tabel 11** zijn de kosten van vervolgbehandelingen weergegeven, inclusief toedieningskosten (€155,86 per intraveneuze toediening).^[13] Een Nederlandse klinische expert gaf aan dat olaparib (een PARP-inhibitor) ook gebruikt wordt in de derde lijn (bij ongeveer 5% van de patiënten). De registratiehouder heeft er echter voor gekozen dit niet op de te nemen in het model. Het Zorginstituut heeft de registratiehouder verzocht deze keuze toe te lichten en dit eventueel aan te passen. De registratiehouder is hier niet op ingegaan.

Tabel 11: Verdeling en behandelduur van vervolgbehandelingen

	Verdeling*	# weken per behandelcyclus	# toedieningen per behandelcyclus	Duur (weken)	Kosten per modelcyclus**
Eribuline	9,6%	3	2	11,2	€874,46
Paclitaxel	7,7%	3	3	14,0	€479,34
Carboplatine	7,2%	3	1	12,9	€134,24
Gemcitabine	6,4%	3	2	15,6	€275,67
Capecitabine	5,2%	3	28	10,6	€64,19
Doxorubicine	8,4%	3	3	8,7	€190,48
Vinorelbine	5,5%	4	3	9,8	€258,83
Cyclophosphamide	4,0%	3	1	7,6	€70,75
Olaparib	0,0%	3	42	8,2	€2484,98
Totale kosten vervolgbehandeling					€2185,55

Kosten zijn inclusief toedieningskosten

*De verdeling van volgende behandelingsopties is gebaseerd op follow-up gegevens van de ASCENT-studie en is omgerekend zodat in totaal 54% van de patiënten een vervolgbehandeling krijgt.

**Deze kosten zijn niet vermenigvuldigd met het percentage patiënten. Dit zijn dus de daadwerkelijke kosten van de behandeling (inclusief de toedieningskosten).

Ziektemanagement en -monitoring

Patiënten met mTNBC bezoeken regelmatig het ziekenhuis en/of de huisarts. In het model wordt onderscheid gemaakt tussen bezoeken aan het ziekenhuis (oncoloog), bezoeken aan de huisarts en een huisbezoek door een verpleegkundige. Het aantal bezoeken is gebaseerd op eerdere rapporten van de NICE (eribuline en atezolizumab) (zie **tabel 12**).^[10, 15] Bijbehorende prijzen zijn gebaseerd op de Nederlandse kostenhandleiding (ziekenhuisbezoek: €148,07, huisarts: €37,02, verpleegkundige: €81,89).^[16] Een Nederlandse klinische expert gaf aan dat het aannemelijk is dat patiënten die SG krijgen vaker een oncoloog bezoeken dan patiënten die chemotherapie krijgen. De registratiehouder heeft ervoor gekozen om dit niet in de base case analyse op te nemen maar om dit in een scenarioanalyse aan te passen (1,5 bezoeken aan de oncoloog bij gebruik van SG tijdens progressievrije ziekte). Het Zorginstituut heeft de registratiehouder verzocht deze keuze toe te lichten en te overwegen om toch in de base case analyse uit te gaan van de inschatting van de expert. De registratiehouder ging hier niet specifiek op in en heeft de base case analyse niet aangepast.

Tabel 12: Kosten omtrent ziektemanagement

	Frequentie per maand ^[10, 15]		% patiënten	
	SG	Chemotherapie	SG	Chemotherapie
Progressievrije ziekte				
Ziekenhuisbezoek (oncologie-afdeling)	1	1	100%	100%
Bezoek aan huisarts	1	1	100%	100%
Huisbezoek door verpleegkundige	0,5	1	100%	100%
Progressieve ziekte				
Ziekenhuisbezoek (oncologie-afdeling)	1	1	100%	100%
Bezoek aan huisarts	1	1	100%	100%
Huisbezoek door verpleegkundige	0,68	0,68	100%	100%

De registratiehouder heeft aangenomen dat zowel bij progressievrije als progressieve ziekte monitoring plaatsvindt. In **tabel 13** is een overzicht weergegeven van de verschillende soorten monitoringsonderzoeken die worden uitgevoerd tijdens de routine follow-up bezoeken die in **tabel 12** zijn vermeld. Volgens de registratiehouder zijn de frequenties van monitoringsonderzoeken bepaald aan de hand van wat er in de SmPC's van de betreffende geneesmiddelen wordt aanbevolen. Kosten van deze onderzoeken zijn gebaseerd op de Nederlandse kostenhandleiding.^[16] De Nederlandse klinische expert heeft aangegeven dat er in Nederland bij deze indicatie geen ECG's in het kader van monitoring worden uitgevoerd en dat tests van de leverfunctie, nierfunctie en metabolisme waarschijnlijk eens in de 3 weken uitgevoerd zullen worden bij gebruik van SG. Het Zorginstituut heeft de registratiehouder verzocht dit op te nemen in de base case analyse. De registratiehouder heeft dit echter niet aangepast in het model.

Tabel 13: Kosten omtrent monitoringsonderzoeken

	Prijs ^[16]	Frequentie bij progressievrije ziekte		Frequentie bij progressieve ziekte*
		SG	Chemotherapie	
Bloedonderzoek	€7,28	1,0	2,0	2,0
Leverfunctietests	€15,49	-	0,33	0,33
Metabolismetests	€15,49	-	0,33	0,33
Nierfunctietest	€1,69	-	0,33	0,33
CT scan	€421,99	0,33	0,33	0,5
ECG	€178,80	-	0,33	0,33

*Onafhankelijk van de behandeling

Kosten van bijwerkingen

De registratiehouder heeft ervoor gekozen om alleen bijwerkingen met graad 3/4, die ten minste bij 5% van de patiënten in de ASCENT studie voorkwamen, op te nemen in het model.^[4] Op basis van inzichten van een Nederlandse klinische expert is bepaald welke bijwerkingen in het ziekenhuis behandeld worden en welke thuis, wat de behandelduur is van de betreffende bijwerkingen en welk percentage patiënten een behandeling behoeft. Voor een ziekenhuisopname wordt €608,56 gerekend. Dit is gebaseerd op de gemiddelde prijs van een dagopname in een perifeer en een academisch ziekenhuis zoals vermeld in de kostenhandleiding.^[16] Bij de berekening van dit gemiddelde is er vanuit gegaan dat de helft van de opnames plaatsvindt in een perifeer ziekenhuis en de andere helft in een academisch ziekenhuis. In **tabel 14** is een overzicht vermeld van de kosten van bijwerkingen en

de kansen dat deze optreden in de behandelgroepen. In het model worden de kosten van bijwerkingen als eenmalige kosten aan het begin van de behandeling toegepast voor alle patiënten. Voor SG bedragen deze €174,81 $((821,56*10,5\%)+(456,42*7,8\%)+(912,85*5,8\%))$ en voor chemotherapie €45,73 $((821,56*0,4\%)+(456,42*4,9\%)+(912,85*2,2\%))$, zie **tabel 14**. Het Zorginstituut is van mening dat deze kosten aan de lage kant zijn. De prijzen uit de kostenhandleiding voor ziekenhuisopnames betreffen namelijk geen kosten van behandelingen die worden uitgevoerd. De registratiehouder geeft aan dat kosten van medicatie voor het behandelen van bijwerkingen al zijn opgenomen in de 'gelijktijdige medicatie' in **tabel 10**. Het Zorginstituut blijft van mening dat de kosten die in het model zijn opgenomen voor de bijwerkingen aan de lage kant zijn.

Tabel 14: Kansen op bijwerkingen en bijbehorende kosten die zijn opgenomen in het model

Bijwerking	Behandeling	Kosten	Kansen op bijwerkingen	
			SG	Chemotherapie
Neutropenie	Geen behandeling	€0	51,2%	33,0%
Diarree	Ziekenhuisopname 4,5 dagen in 30% van de gevallen	€821,56 (608,56*4,5*30%)	10,5%	0,4%
Leukopenie	Geen behandeling	€0	10,1%	5,4%
Anemie	Ziekenhuisopname 1,5 dag in 50% van de gevallen	€456,42 (608,56*1,5*50%)	7,8%	4,9%
Febriële neutropenie	Ziekenhuisopname 3 dagen in 50% van de gevallen	€912,85 (608,56*3*50%)	5,8%	2,2%
Vermoeidheid	Geen behandeling	€0	3,1%	5,4%

Medische kosten omtrent het levenseinde

Op basis van een factsheet van het NIVEL heeft de registratiehouder aangenomen dat patiënten in verschillende settings overlijden:

- Ziekenhuis en *social care*: 33,0%
- Hospice: 12,8%
- Thuis: 54,2%^[17]

De registratiehouder neemt op basis van een jaarverslag van het Netwerk Palliatieve Zorg Oost-Veluwe aan dat patiënten gemiddeld 19 dagen (4121 dagen gedeeld door 217 patiënten) in een hospice verblijven.^[18] De kosten van een dag in een hospice zijn gebaseerd op de kosten behorende bij 'verpleging en verzorging incl. dagbesteding, per dag' binnen een verpleeghuis of verzorgingshuis uit Nederlandse kostenhandleiding en bedragen €188,46. De totale kosten voor overlijden in een hospice bedragen hiermee €3.581 (19*188,46).

Voor patiënten die thuis overlijden neemt de registratiehouder aan dat er intensieve zorg door de huisarts plaatsvindt. Op basis van een NZA-document bedragen deze kosten €81,78 voor intensieve zorg overdag en €141,06 voor intensieve zorg gedurende de avond, nacht of het weekend.^[19] De registratiehouder neemt aan dat 50% van de patiënten gedurende de avond of het weekend intensieve zorg nodig heeft en dat 50% dat overdag op doordeweekse dagen nodig heeft. Uit het jaarverslag van het Netwerk Palliatieve Zorg Oost-Veluwe is gebleken dat 89,1% van de patiënten met kanker intensieve zorg nodig heeft gedurende de laatste 2 weken voor het overlijden.^[18] De totale kosten van intensieve terminale zorg bij het thuis overlijden bedragen hiermee €111,42 $((81,78+141,06)/2)$. Het Zorginstituut

merkt op dat dit bedrag mogelijk aan de lage kant is aangezien de huisarts mogelijk meerdere visites uitvoert.

Voor de kosten omtrent het levenseinde in het ziekenhuis, heeft de registratiehouder ervoor gekozen om dit te baseren op de gewogen gemiddelde kosten van drie DBC's uit 2020 (zie **tabel 15**).^[20] De kosten zijn vervolgens gecorrigeerd voor inflatie voor het jaar 2021.

Tabel 15: Medische kosten omtrent het levenseinde in het ziekenhuis

DBC code	DBC beschrijving	Aantal patiënten*	Kosten
990040003	Ziekenhuisopname i.v.m. palliatieve zorg (zorg voor mensen die niet meer beter worden)	70	€6008,03
990040007	Meer dan 2 consulten/consultaties op afstand i.v.m. palliatieve zorg (zorg voor mensen die niet meer beter worden)	1049	€1284,83
990040009	1 of 2 consulten/consultaties op afstand i.v.m. palliatieve zorg (zorg voor mensen die niet meer beter worden)	4068	€494,17
Gewogen gemiddelde	-	-	€728,48

*Aantal patiënten volgens het dbc-informatiesysteem^[20]

Op basis van deze kosten en de verdeling van de setting waarin de patiënt overlijdt, komen de gewogen gemiddelde kosten voor het model uit op €752,54 ($33\% * €728,48 + (13\% * €3.580,71) + (48\% * €111,42)$).

Indirecte medische kosten

In een scenarioanalyse heeft de registratiehouder de indirecte medische kosten meegenomen, gebaseerd op de *Practical Application to Include Future Disease Costs (PAID) tool*, versie 3.0.^[21] Voor het bepalen van de kosten zijn alle ziektes geïnccludeerd behalve borstkanker. De PAID tool bevat zowel kosten in het laatste levensjaar als kosten gedurende andere, eerdere jaren. De registratiehouder heeft alleen de kosten gedurende 'andere jaren' geïnccludeerd omdat de kosten van het laatste levensjaar al zijn meegenomen in de kosten omtrent het levenseinde.

Patiënt en familiekosten

Patiënt en familiekosten zijn kosten die optreden buiten de formele gezondheidszorg maar die de patiënt en de familie zelf maken en die een directe relatie hebben met de ziekte of behandeling. De registratiehouder heeft ervoor gekozen om kosten omtrent mantelzorg en reiskosten mee te nemen in het model.

Mantelzorg

In het model wordt rekening gehouden met mantelzorg aangezien een mantelzorger de uren, die hij/zij aan het verlenen van mantelzorg besteedt, niet kan besteden aan een betaalde baan. De registratiehouder geeft aan dat het aantal uren mantelzorg voor borstkankerpatiënten gebaseerd is op een gepubliceerd abstract van een Nederlands vragenlijstonderzoek.^[22] Het aantal uren mantelzorg komt op basis van deze bron uit op 59 uren per maand (13,62 uur per week). Een Nederlandse klinische expert heeft op basis van deze studie geschat dat patiënten met mTNBC 10 tot 15 uur aan informele zorg nodig hebben (zie **tabel 16**). Op basis van de hogere response rate in de SG-groep is aangenomen dat er hierdoor minder mantelzorg nodig is bij SG dan bij chemotherapie. Voor één uur mantelzorg wordt

€15,70 euro gerekend.^[16]

Tabel 16: Aantal uren mantelzorg

	SG	Chemotherapie
Aantal uren bij progressievrije ziekte	10	13,62
Aantal uren bij progressieve ziekte	15	15

Reiskosten

De registratiehouder heeft ook reiskosten meegenomen in het model. Hierbij is er aangenomen dat patiënten gemiddeld 3 keer per maand naar het ziekenhuis gaan, onafhankelijk van de behandeling die zij krijgen en de gezondheidstoestand waar zij zich in bevinden (progressievrije ziekte of progressieve ziekte). Het Zorginstituut merkt op dat deze aanname niet overeenkomt met wat er eerder beschreven is omtrent monitoringsbezoeken aan het ziekenhuis en heeft de registratiehouder daarom verzocht deze discrepantie op te lossen. De registratiehouder heeft dit niet gedaan. Waarschijnlijk is de invloed van deze discrepantie op de ICER echter minimaal. In **tabel 17** zijn de reiskosten weergegeven.

Tabel 17: Reiskosten

Parameter	Waarde
Gemiddelde afstand tot de zorgverlener	14
% patiënten dat met de auto reist	90%
% patiënten dat met het openbaar vervoer reist	0%
% patiënten dat met de taxi reist	10%
Kosten per km (auto)	€0,21
Parkeerkosten	€3,37
Kosten per km (taxi)	€3,31
Basistarief taxi	€2,98
Reiskosten per maand	€7,58

Kosten in andere sectoren

Kosten in andere sectoren hebben betrekking op kosten buiten de gezondheidszorg. Dit zijn met name kosten door het verlies van productiviteit door ziekte.

Productiviteitsverliezen

De registratiehouder heeft in het model opgenomen dat er productiviteitsverlies plaatsvindt door het lijden aan mTNBC en dat dit afhankelijk is van de behandeling die de patiënt krijgt. Om dit de kwantificeren is er gebruik gemaakt van de frictiekostenmethode. In **tabel 18** is de berekening hiervan te zien. Er geldt een frictieperiode van 14,5 werkweken.

Tabel 18: Berekening van de frictieperiode

Frictieperiode	Waarde
Vervulde vacatures in 2020 Q1 x1000	329,3
Vervulde vacatures in 2020 Q2 x1000	245,6
Vervulde vacatures in 2020 Q3 x1000	247,3
Vervulde vacatures in 2020 Q4 x1000	262,5
Openstaande vacatures Q4 x1000	218,7
Vacatureduur (weken)	10,5
	$(365 / ((329,3 + 245,6 + 247,3 + 262,5) / 218,7))$
Frictieperiode (dagen)	101,6

Frictieperiode (werkweken)	14,5
----------------------------	------

Bron vacaturescijfers: CBS^[23]

Patiënten in het model zijn gemiddeld 54 jaar oud. Als pensioenleeftijd is 67 jaar aangenomen. Een Nederlandse klinische expert heeft aangegeven dat zij verwacht dat ongeveer 10% van de patiëntenpopulatie 2 dagen (16 uur) per week werkt. Dit is inclusief absenteïsme. In deze aanname is dus al rekening gehouden met dat patiënten zich soms ziekmelden. Op basis van de Nederlandse kostenhandleiding is aangenomen dat de productiviteitskosten per uur voor betaalde arbeid €35,45 bedragen.^[16]

De Nederlandse klinische expert verwacht dat in de progressievrije gezondheidstoestand patiënten 80% van hun arbeid uitvoeren wanneer zij met SG behandeld worden en 60% wanneer zij met chemotherapie behandeld worden (efficiëntieverlies: presenteïsme). In de gezondheidstoestand progressieve ziekte is aangenomen dat patiënten 60% van hun arbeid verrichten (efficiëntieverlies: presenteïsme). De registratiehouder heeft deze percentages overgenomen in het model. In **tabel 19** zijn de berekeningen en kosten omtrent productiviteitsverliezen vermeld. De registratiehouder heeft hierbij de efficiëntieverliezen vermenigvuldigd met de frictiekostenperiode, wat volgens het Zorginstituut niet juist is.^[16]

Tabel 19: Fricatiekosten per gezondheidstoestand

	Berekening	Totale frictiekosten
Progressievrije ziekte - SG	€35,45*16 uur*10%*14,5 weken*20%	€165
Progressievrije ziekte - Chemotherapie	€35,45*16 uur*10%*14,5 weken*40%	€329
Progressieve ziekte	€35,45*16 uur*10%*14,5 weken*40%	€329
Overlijden	€35,45*16 uur*10%*14,5 weken*100%	€824

Dit betreft eenmalige kosten. Uitkomsten kunnen afwijken wegens afronding.

Om te voorkomen dat er dubbeltellingen van de frictiekosten ontstaan, heeft de registratiehouder een correctie uitgevoerd. Het percentage patiënten dat van de ene gezondheidstoestand naar de andere is gegaan wordt vermenigvuldigd met de frictiekosten en reeds gemaakte kosten van productiviteitsverlies van eerdere gezondheidstoelstanden worden hier van afgehaald.

2.8.5

Modelaannames

In **tabel 20** worden de aannames weergegeven zoals gerapporteerd door de registratiehouder.

Tabel 20: Overzicht van de gedane aannames

#	Aanname
1	De patiëntkenmerken van de ASCENT studie zijn representatief voor de Nederlandse mTNBC patiëntenpopulatie
2	De vergelijkende behandeling bestaande uit eribuline, vinorelbine, capecitabine en gemcitabine, is representatief voor de Nederlandse praktijk
3	De effecten van de vergelijkende behandeling in de ASCENT studie is minstens even effectief als de Nederlandse behandelopties
4	PFS is gelijk aan OS in het geval dat de PFS groter wordt dan OS in termen van absolute overleving
5	De TTD-curves geven de stopzetting van de behandeling beter weer dan wanneer

	het PFS als proxy hiervoor gebruikt zo worden
6	Een tijdshorizon van 15 jaar is geschikt op alle relevante uitkomsten van mTNBC vast te leggen
7	Een cyclusduur van het model van een week geeft de mogelijkheid om de verschillende behandelingen nauwkeurig te kunnen modelleren
8	Er zijn geen EQ-5D vragenlijsten gebruikt tijdens de ASCENT studie, maar wel EORTC QLQ-C30 vragenlijsten. Door middel van <i>mapping</i> zijn de EORTS QLQ-C30 uitkomsten vertaald naar EQ-5D-3L uitkomsten. De uitkomsten zijn representatief voor de Nederlandse patiëntenpopulatie.
9	De utiliteit in progressieve ziekte is onafhankelijk van de behandeling die de patiënt in een eerder stadium gehad heeft.
10	De vervolgbehandeling is hetzelfde voor patiënten die met SG behandeld zijn en patiënten die met chemotherapie behandeld zijn.
11	De verdeling van het gebruik van verschillende vervolgbehandelingen welke patiënten na de ASCENT studie ondergingen, is representatief voor de Nederlandse klinische praktijk.
12	In het model zijn disutiliteiten vanwege bijwerkingen opgenomen.
13	De relatieve doseringsintensiteit die in de ASCENT studie is waargenomen en representatief voor de Nederlandse klinische praktijk
14	De verdeling van de vervolgbehandeling is niet afhankelijk van de voorgaande behandeling (SG of chemotherapie)
15	Het zorggebruik voor ziektemanagement bestaande uit een bezoek aan een oncoloog, huisarts of thuisverpleegkundige, dekt alle zorg door Nederlandse patiënten met mTNBC
16	De hoeveelheid zorggebruik is gebaseerd op beoordelingen van NICE en is representatief voor de Nederlandse klinische praktijk
17	Behandeling specifieke monitoring is gebaseerd op wat er in de SmPCs is aangeraden
18	40% van de patiënten maken gebruik van palliatieve zorg in het ziekenhuis.
19	Palliatieve zorgkosten in de thuissituatie zijn gelijk aan de kosten in een hospice
20	Er wordt alleen rekeningen gehouden met kosten van bijwerkingen met graad 3/4 die in tenminste 5% van de patiënten in de ASCENT studie voorkwamen.
21	50% van de patiënten wordt behandeld in een academisch ziekenhuis en 50% in een perifere ziekenhuis.
22	Er worden geen flacons gedeeld (<i>vial sharing</i>) bij de berekening van medicatiekosten; er wordt dus verspilling aangenomen.
23	Productiviteitsverliezen die zijn geschat voor de klinische expert zijn representatief voor de Nederlandse praktijk
24	Kosten van mantelzorg zijn gebaseerd op een studie van Vondeling et al. ^[24] en vervolgens aangepast op basis van expertopinie waardoor het representatief is voor de Nederlandse praktijk
25	De wijze van reizen naar het ziekenhuis (auto, taxi, openbaar vervoer) is gebaseerd op expert opinie en is daarmee representatief voor de Nederlandse praktijk

2.9 Validatie

2.9.1 Validatie van het conceptuele model

De registratiehouder geeft aan dat het conceptuele model gevalideerd is door 3 klinische experts en 2 gezondheidseconomen uit het Verenigd Koninkrijk en Canada. Hierbij zijn de geïncludeerde patiëntenpopulatie, subgroepen, de vergelijkende behandeling, de gekozen parametrische distributies, het gebruik van TTD curves, de utiliteiten en de hoeveelheid zorggebruik besproken.

Wat betreft de parametrische OS distributies gaven twee klinische experts aan dat

zij de gekozen log-logistische distributie te optimistisch vonden, zoals ook al beschreven is in **paragraaf 2.8.2** van dit rapport. Met de overige besproken keuzes van de registratiehouder waren de klinische experts het grotendeels eens. Wel gaven zij aan dat de hoeveelheid zorggebruik in de landen waar zij werken afwijken van wat er in het model is aangenomen. Dit kan dus ook het geval zijn voor de Nederlandse situatie: de hoeveelheid zorggebruik is niet aangepast op basis van de Nederlandse praktijk.

2.9.2 *Validatie van de input data*

De registratiehouder heeft met één Nederlandse klinische expert de inputgegevens van het model besproken. De belangrijkste opmerkingen van deze klinische expert waren als volgt:

- De patiëntkarakteristieken van de ASCENT studie zijn representatief voor de Nederlandse patiëntenpopulatie
- De vergelijkende behandeling uit de ASCENT studie komt grotendeels overeen met de Nederlandse klinische praktijk. Echter, capecitabine wordt in Nederland vaak al als adjuvante therapie gegeven bij TNBC (dus voordat het gemetastaseerd is). Daarnaast wordt in Nederland ook carboplatine voorgeschreven bij tweedelijns- of latere behandeling, soms in combinatie met gemcitabine. De klinische expert verwacht dat gemcitabine plus carboplatine even effectief zijn als de andere chemotherapieën van de vergelijkende behandeling.

Andere inzichten van de klinische expert, die in het model zijn verwerkt, worden hier buiten beschouwing gelaten.

2.9.3 *Technische validatie*

De registratiehouder geeft aan dat een gezondheidseconoom die niet betrokken was binnen dit project, het model op de volgende punten heeft gecontroleerd:

- Nauwkeurigheid (het verifiëren van de gemodelleerde overleving)
- Consistentie (testen van verschillende instellingen van gevoeligheidsanalyses en scenarioanalyses)
- Functionaliteit (testen van het gebruik van extreme waarden)
- Duidelijkheid (controleren van het juiste gebruik van kleurcodering)

2.9.4 *Outputvalidatie*

De registratiehouder heeft geen informatie over outputvalidatie aangeleverd. De geëxtrapoleerde Kaplan-Meier curves van de algemene overleving zijn wel met klinische experts besproken. De uitkomsten daarvan staan in **paragraaf 2.9.1**. Model output is niet gevalideerd aan de hand van gepubliceerde literatuur. Het Zorginstituut heeft de registratiehouder verzocht om de uitkomsten van de OS te valideren aan de hand van gepubliceerde literatuur (zowel empirische studies als andere kosteneffectiviteitsanalyses). De registratiehouder geeft aan dat er geen gepubliceerde kosteneffectiviteitsanalyses zijn voor de Nederlandse situatie en dat dit daarom niet is uitgevoerd. Het Zorginstituut is van mening dat de registratiehouder verder had kunnen kijken dan alleen data omtrent de Nederlandse setting om de OS en PFS te valideren aangezien dit in het model al niet op Nederlandse data gebaseerd is.

2.10 **Gevoeligheids- en scenarioanalyses**

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

2.10.1

Univariate gevoeligheidsanalyses

In univariate gevoeligheidsanalyses heeft de registratiehouder alle parameters één voor één aangepast. In **tabel 21** zijn de parameterwaardes van de univariate gevoeligheidsanalyses weergegeven. Waar mogelijk heeft de registratiehouder gebruik gemaakt van 95% betrouwbaarheidsintervallen voor het bepalen van de onder- en bovengrens. Wanneer dat niet mogelijk was, is er +/-20% van de base case parameterwaarde genomen.

Tabel 21: Parameters en bijbehorende ranges in de univariate gevoeligheidsanalyses

Parameter	Base case analyse	Onder-grens	Boven-grens	Rationale
Startleeftijd (jaren)	54	53,02	54,98	95% betrouwbaarheid interval
Gewicht (kg)	71,09	69,65	72,53	95% betrouwbaarheid interval
Lichaamsoppervlak (m2)	1,78	1,76	1,80	95% betrouwbaarheid interval
PFS beste fit parametrische parameter 1 - SG	1,530	1,521	1,540	95% betrouwbaarheid interval
PFS beste fit parametrische parameter 2 - SG	1,040	1,039	1,041	95% betrouwbaarheid interval
PFS beste fit parametrische parameter 1 - chemotherapie	0,759	0,754	0,765	95% betrouwbaarheid interval
PFS beste fit parametrische parameter 2 - chemotherapie	0,432	0,432	0,433	95% betrouwbaarheid interval
OS beste fit parametrische parameter 1 - SG	1,883	1,876	1,890	95% betrouwbaarheid interval
OS beste fit parametrische parameter 2 - SG	0,540	0,540	0,540	95% betrouwbaarheid interval
OS beste fit parametrische parameter 3 - SG	0,568	0,575	0,561	95% betrouwbaarheid interval
OS beste fit parametrische parameter 1 - chemotherapie	1,883	1,876	1,890	95% betrouwbaarheid interval
OS beste fit parametrische parameter 2 - chemotherapie	0,540	0,540	0,540	95% betrouwbaarheid interval
TTD beste fit parametrische parameter 1 - SG	1,820	1,694	1,946	95% betrouwbaarheid interval
TTD beste fit parametrische parameter 1 - chemotherapie	0,757	0,626	0,888	95% betrouwbaarheid interval
Relatieve doseringsintensiteit - SG	99,7%	98%	100%	Aanname
Relatieve doseringsintensiteit - Chemotherapie	99,7%	98%	100%	Aanname
Toedieningskosten per week - SG	€ 103,91	€ 83,12	€ 124,69	20%
Toedieningskosten per week - chemotherapie	€ 93,00	€ 74,71	€ 112,06	20%
Kosten gelijktijdige medicatie per week - SG	€ 225,27	€ 180,22	€ 270,33	20%

Kosten gelijktijdige medicatie per week - chemotherapie	€ 96,63	€ 77,30	€ 115,95	20%
Kosten vervolgbehandeling per week - SG	€ 2185,55	€ 1748,44	€ 2622,66	20%
Kosten vervolgbehandeling per week - chemotherapie	€ 2185,55	€ 1748,44	€ 2622,66	20%
Ziektemanagementkosten per week (PFS) - SG	€ 51,98	€ 41,59	€ 62,38	20%
Ziektemanagementkosten per week (PFS) - chemotherapie	€ 51,98	€ 41,59	€ 62,38	20%
Ziektemanagementkosten per week (PD)	€ 55,37	€ 44,30	€ 66,45	20%
Terminale zorgkosten	€ 752,54	€ 602,03	€ 903,0	20%
Monitoringskosten per week (PFS) - SG	€ 34,02	€ 27,22	€ 40,83	20%
Monitoringskosten per week (PFS) - chemotherapie	€ 51,80	€ 41,44	€ 62,15	20%
Monitoring cost per week (PD)	€ 67,97	€ 54,38	€ 81,56	20%
Kosten van bijwerkingen - SG	€ 174,43	€ 139,55	€ 209,32	20%
Kosten van bijwerkingen - chemotherapie	€ 46,46	€ 37,17	€ 55,75	20%
PFS utiliteit - SG	0,710	0,690	0,730	95% betrouwbaarheid dsinterval
PFS utiliteit - chemotherapie	0,626	0,601	0,651	95% betrouwbaarheid dsinterval
PD utiliteit	0,619	0,600	0,638	95% betrouwbaarheid dsinterval
Disutiliteit bijwerkingen - SG	-0,002	-0,0013	-0,0020	20%
Disutiliteit bijwerkingen - chemotherapie	-0,001	-0,0008	-0,0012	20%
Reiskosten - PFS: SG	€ 7,58	€ 6,06	€ 9,09	20%
Reiskosten - PFS: chemotherapie	€ 7,58	€ 6,06	€ 9,09	20%
Reiskosten - PD: SG	€ 7,58	€ 6,06	€ 9,09	20%
Reiskosten - PD: chemotherapie	€ 7,58	€ 6,06	€ 9,09	20%
Mantelzorg - PFS: SG	€ 157,0	€ 125,6	€ 188,5	20%
Mantelzorg - PFS: chemotherapie	€ 213,8	€ 171,1	€ 256,6	20%
Mantelzorg - PD: SG	€ 235,6	€ 188,5	€ 282,7	20%
Mantelzorg - PD: chemotherapie	€ 235,6	€ 188,5	€ 282,7	20%
Productiviteitsverlies – overlijden	€ 823,5	€ 658,9	€ 988,2	20%
Productiviteitsverlies - PFS: SG	€ 164,7	€ 108,9	€ 163,3	20%
Productiviteitsverlies - PFS: chemotherapie	€ 392,4	€ 263,5	€ 395,3	20%
Productiviteitsverlies - PD: SG	€ 392,4	€ 263,5	€ 395,3	20%
Productiviteitsverlies - PD: chemotherapie	€ 392,4	€ 263,5	€ 395,3	20%

2.10.2 Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)

Voor de PSA heeft de registratieouder de volgende verdelingen bij de parameters gekozen:

- Normale verdeling (Cholesky decomposition) → PFS, OS, TTD
- Log-normal verdeling → hazard ratio's van PFS en OS
- Beta verdeling → relatieve doseringsintensiteit en utiliteiten
- Gamma verdeling → kosten

Tabel 22 geeft een overzicht van de parameters en bijbehorende ranges die in de PSA zijn gebruikt.

Tabel 22: Parameters en bijbehorende ranges in de univariate gevoeligheidsanalyses

Parameter	Base case	Verdeling	Standaardfout of a/b		Bron
Startleeftijd	54,00	Normal	0,500		ASCENT
Gewicht	71,09	Normal	0,734		ASCENT
Lichaamsoppervlak	1,78	Normal	0,010		ASCENT
PFS beste fit, parameter 1 - SG	1,530	Normal/ Cholesky	-0,147	-0,010	Covariatie structuur
PFS beste fit, parameter 2 - SG	1,040	Normal/ Cholesky	0,516	0,027	Covariatie structuur
PFS beste fit, parameter 1 - chemotherapie	0,759	Normal/ Cholesky	-2,383	-0,126	Covariatie structuur
PFS beste fit, parameter 2 - chemotherapie	0,432	Normal/ Cholesky	-0,575	-0,025	Covariatie structuur
OS beste fit, parameter 1 - SG	1,883	Normal/ Cholesky	1,765	0,106	Covariatie structuur
OS beste fit, parameter 2 - SG	0,540	Normal/ Cholesky	0,223	0,006	Covariatie structuur
OS beste fit, parameter 3 - SG	0,568	Normal/ Cholesky	-0,125	-0,112	Covariatie structuur
OS beste fit, parameter 1 - chemotherapie	1,883	Normal/ Cholesky	-0,640	-0,038	Covariatie structuur
OS beste fit, parameter 2 - chemotherapie	0,540	Normal/ Cholesky	-0,097	-0,003	Covariatie structuur
TTD beste fit, parameter 1 - SG	1,820	Normal/ Cholesky	0,061	0,004	Covariatie structuur
TTD beste fit, parameter 1 - chemotherapie	0,757	Normal/ Cholesky	-1,348	-0,090	Covariatie structuur
Relatieve doseringsintensiteit - SG	99,7%	Beta	2%		Aanname
Relatieve doseringsintensiteit - chemotherapie	99,7%	Beta	2%		Aanname
Toedieningskosten per week- SG	€ 103,91	Gamma	20,781		Aanname
Toedieningskosten per week - chemotherapie	€ 93,39	Gamma	18,677		Aanname
Kosten gelijktijdige medicatie per week - SG	€ 225,27	Gamma	45,055		Aanname
Kosten gelijktijdige medicatie per week - chemotherapie	€ 96,63	Gamma	19,325		Aanname
Ziektemanagementkosten per week - SG	€ 2185,55	Gamma	437,110		Aanname
Ziektemanagementkosten per week - chemotherapie	€ 2185,55	Gamma	437,110		Aanname
Ziektemanagementkosten per week (PFS) - SG	€ 51,98	Gamma	10,397		Aanname
Ziektemanagementkosten per week (PFS) - chemotherapie	€ 51,98	Gamma	10,397		Aanname
Ziektemanagementkosten per week (PD)	€ 55,37	Gamma	11,075		Aanname
Kosten levenseinde	€ 752,54	Gamma	150,507		Aanname
Monitoringskosten per week (PFS)	€ 34,02	Gamma	6,805		Aanname

- SG				
Monitoringskosten per week (PFS) - chemotherapie	€ 51,80	Gamma	10,359	Aanname
Monitoringskosten per week (PD)	€ 67,97	Gamma	13,594	Aanname
Kosten bijwerkingen - SG	€ 174,43	Gamma	34,886	Aanname
Kosten bijwerkingen - chemotherapie	€ 46,46	Gamma	9,291	Aanname
PFS utiliteit - SG	0,710	Beta	0,010	Aanname
PFS utiliteit - chemotherapie	0,626	Beta	0,013	Aanname
PD utiliteit	0,619	Beta	0,010	Aanname
Reiskosten - PFS : SG	€ 7,58	Gamma	1,515	Aanname
Reiskosten - PFS: chemotherapie	€ 7,58	Gamma	1,515	Aanname
Reiskosten - PD: SG	€ 7,58	Gamma	1,515	Aanname
Reiskosten - PD: chemotherapie	€ 7,58	Gamma	1,515	Aanname
Mantelzorg - PFS: SG	€ 157,0	Gamma	31,410	Aanname
Mantelzorg - PFS: chemotherapie	€ 213,8	Gamma	42,766	Aanname
Mantelzorg - PD: SG	€ 235,6	Gamma	47,115	Aanname
Mantelzorg - PD: chemotherapie	€ 235,6	Gamma	47,115	Aanname
Productiviteitsverlies - Overlijden	€ 823,5	Gamma	164,706	Aanname
Productiviteitsverlies - PFS: SG	€ 164,7	Gamma	32,941	Aanname
Productiviteitsverlies - PFS: chemotherapie	€ 392,4	Gamma	65,883	Aanname
Productiviteitsverlies - PD: SG	€ 392,4	Gamma	65,883	Aanname
Productiviteitsverlies - PD: chemotherapie	€ 392,4	Gamma	65,883	Aanname

2.10.3 Scenarioanalyses

De registratiehouder heeft 11 scenarioanalyses uitgevoerd. Het Zorginstituut heeft een 12^e scenario toegevoegd, dat de registratiehouder tot de base case analyses had gerekend. De scenarioanalyses zijn als volgt:

1. Een Nederlands scenario. Hierin zijn het gemiddelde gewicht van de patiënt, de verdeling van de verschillende chemotherapieën en de hoeveelheid zorggebruik aangepast op basis van de Nederlandse situatie. De aangepaste waarden zijn weergegeven in **tabel 23** en zijn gebaseerd op advies van een Nederlandse klinische expert en gegevens van het SONABRE register.
2. Alternatieve parametrische distributies voor de algemene overleving (OS)
 - a. Gelijkijdig gefitte gamma distributie
 - b. Gelijkijdig gefitte generalised gamma distributie
 - c. Optimistisch scenario met afzonderlijke fits: log-logistisch voor SG en generalized gamma voor chemotherapie (aangezien deze de beste statistische fit lieten zien)
3. Alternatieve parametrische distributies voor de progressievrije overleving
 - a. Log-logistische distributie voor SG
 - b. Log-normal distributie door chemotherapie
 - c. Beste statistische fit voor beide behandelgroepen: gamma distributie
4. Alternatieve parametrische distributies voor de TTD
 - a. Weibull distributie voor SG en chemotherapie
 - b. Generalised gamma distributie voor SG en chemotherapie
 - c. Gamma distributie voor SG en chemotherapie
5. Evenveel mantelzorguren tijdens progressievrije ziekte voor SG en chemotherapie
 - a. 10 uur
 - b. 13,62 uur

6. Gelijke utiliteiten voor beide behandelingen (SG en chemotherapie) bij progressievrije ziekte
 - a. 0,710
 - b. 0,626
7. Exclusie van disutiliteiten door bijwerkingen
8. Een gelijk percentage aan presentisme bij SG en chemotherapie bij progressievrije ziekte
 - a. 80%
 - b. 60%
9. Geen verspilling van medicatie (uit flacons)
10. Gezondheidszorgperspectief
11. Inclusie van indirecte medische kosten (PAID tool)
12. Patiëntenpopulatie zonder patiënten met hersenmetastasen. In de ASCENT studie zijn de primaire uitkomsten bekeken voor de gehele studiepulatie en ook afzonderlijk voor de patiënten zonder hersenmetastasen. Deze gegevens zijn gebruikt om distributies voor de OS, PFS en TTD te fitten. De gekozen distributies zijn weergegeven in **tabel 24**.
13. Staken van de behandeling op basis van de overgang van progressievrije ziekte naar progressieve ziekte in plaats van de TTD curves.

Tabel 23: Aangepaste waarden in scenarioanalyse 1: Nederlands scenario

Parameter	base case	scenario-analyse
Startleeftijd (jaren)	54,0	57,0
Verdeling chemotherapie		
Eribuline	53,1%	10%
Vinorelbine	19,8%	40%
Gemcitabine	14,5%	40%
Capecitabine	12,6%	10%
% patiënten immunostimulantia (G-CSF) - Chemo	23,0%	10%
% patiënten immunostimulantia (G-CSF) - SG	49,0%	24,85%
Ziektemanagement: aantal bezoeken aan de oncoloog per maand - PFS	1	1,5
Monitoringstesten		
Progressievrije ziekte, ECG - Chemo	0	0
Progressievrije ziekte, lever function - SG	0	1,33
Progressievrije ziekte, renal function - SG	0	1,33
Progressievrije ziekte, metabolic panel - SG	0	1,33
Progressieve ziekte, ECG - chemotherapie	0,3	0
Progressieve ziekte, lever function - chemotherapie	0,3	1,33
Progressieve ziekte, renal function - chemotherapie	0,3	1,33
Progressieve ziekte, metabolic panel - chemotherapie	0,3	1,33
% patiënten dat gebruik gemaakt van olaparib in de vervolgbehandeling	0%	~5%

Tabel 24: Distributies in scenarioanalyse 12: patiënten zonder hersenmetastasen

	Gelijktijdig gefit?	Gekozen distributie	
		SG	Chemotherapie
Algemene overleving (OS)	Ja	Log-logistic	Log-logistic
Progressievrije overleving (PFS)	Nee	Log-normal	Log-logistic
Time-to-treatment	Nee	Exponential	Exponential

discontinuation (TTD)			
-----------------------	--	--	--

2.10.4 *Value Of Information (VOI) analyse*

Er bestaan meerdere bronnen van onzekerheid betreffende het farmaco-economisch model, welke gedeeltelijk zijn meegenomen in de PSA. Door deze onzekerheid bestaat er een kans dat het verkeerde besluit wordt genomen omtrent de vergoeding van SG. Een verkeerd besluit kan betekenen dat er QALYs verloren gaan, extra kosten worden gemaakt, of beide. Het risico van een verkeerd besluit kan uitgedrukt worden in de vorm van extra kosten per patiënt en vervolgens in de kosten voor de gehele patiëntenpopulatie. Deze kosten van onzekerheid voor de gehele populatie kunnen worden uitgedrukt als de populatie Expected Value of Perfect Information (EVPI). Deze waarde is een combinatie van verloren QALYs en/of extra kosten, beide in geld uitgedrukt.

2.11 **Literatuurstudie**

De registratiehouder heeft twee literatuurstudies uitgevoerd: een naar studies met betrekking tot klinische effectiviteit en veiligheid van behandeling voor lokaal gevorderde TNBC of mTNBC en een naar kosteneffectiviteitsstudies voor deze indicatie. In deze paragraaf wordt alleen de literatuurstudie naar kosteneffectiviteitsstudies beschreven. In **tabel 25** zijn de belangrijkste karakteristieken weergegeven van de gevonden kosteneffectiviteitsstudies. De registratiehouder gaat verder niet in op deze studies. Het Zorginstituut heeft de registratiehouder verzocht de totale levensjaren per behandeling van de verschillende studies toe te voegen en dit vervolgens te vergelijken met de uitkomsten van SG en chemotherapie in dit rapport. De registratiehouder geeft aan dat de gevonden studies een andere controlebehandeling toepassen dan in dit rapport, dat het veelal om PD-L1 positieve patiënten gaat en dat het studies zijn die niet in Nederland zijn uitgevoerd. Om deze redenen heeft de registratiehouder het verzoek van het Zorginstituut niet uitgevoerd.

Tabel 25: Overzicht van relevante kosteneffectiviteitsstudies

Studie	Indicatie	Modellsamenvatting	QALYs	Kosten	ICER
NICE TA639 (2020)	PD-L1-positieve 1L locally advanced TNBC or mTNBC	Partitioned survival. Atezolizumab + nab-paclitaxel vs. paclitaxel or docetaxel Horizon: 15 years Discount rate: 3.5%	Atezolizumab + nab-paclitaxel vs paclitaxel ▪ QALY gain: NR ▪ LY gain: 1.05 Atezolizumab + nab-paclitaxel vs docetaxel ▪ QALY gain: NR ▪ LY gain: 0.97	Atezolizumab + nab-paclitaxel ▪ Total cost: NR Paclitaxel ▪ Total cost: £16,489 Docetaxel ▪ Total cost: £10,818	Atezolizumab + nab-paclitaxel vs weekly paclitaxel: £51,145 Atezolizumab + nab-paclitaxel vs weekly docetaxel: £63,859
SMC2267 (2020)	PD-L1-positieve 1L locally advanced TNBC or mTNBC	Partitioned survival. Atezolizumab + nab-paclitaxel vs. paclitaxel Horizon: 15 years Discount rate: NR	Atezolizumab + nab-paclitaxel vs paclitaxel ▪ QALY gain: NR ▪ LY gain using PAIC for weekly paclitaxel: 1.070 ▪ LY gain using nab-paclitaxel as proxy for weekly paclitaxel: 0.636	NR	Atezolizumab + nab-paclitaxel vs weekly paclitaxel ▪ Using PAIC for weekly paclitaxel and PAS price: £28,187 ▪ Using nab-paclitaxel as proxy for weekly paclitaxel and PAS price: £34,132
Gherardi et al. (2019)	Locally advanced TNBC or mTNBC (PD-L1 positive)	Partitioned survival. Atezolizumab + nab-paclitaxel, bevacizumab + paclitaxel, capecitabine, and paclitaxel Horizon: Lifetime Discount rate: 4% France	Atezolizumab + nab-paclitaxel vs paclitaxel ▪ QALY gain: 0.852	Atezolizumab + nab-paclitaxel vs paclitaxel ▪ Incremental cost: €79,813	Atezolizumab + nab-paclitaxel vs paclitaxel ▪ €88,358 Atezolizumab + nab-paclitaxel vs bevacizumab + paclitaxel ▪ Dominated
Kolbin et al (2019)	Inoperable TNBC (PD-L1 positive)	Markov model Atezolizumab + nab-paclitaxel Horizon: NR Discount rate: NR Russia	Atezolizumab + nab-paclitaxel vs nab-paclitaxel ▪ LYs gained: 9.5 months ▪ QALY gain: NR	Atezolizumab + nab-paclitaxel ▪ Total cost: €124,987 for 2 years Atezolizumab + nab-paclitaxel vs nab-paclitaxel ▪ Incremental cost: NR (2.6 times greater)	Atezolizumab + nab-paclitaxel vs nab-paclitaxel ▪ €8,155*
Wex et al.	2L+ locally advanced	Partitioned survival.	Eribulin vs capecitabine or	Eribulin vs capecitabine or TPC	Eribulin vs capecitabine

(2018)	TNBC or mTNBC	Eribulin vs capecitabine or TPC Horizon: Lifetime Discount rate: 3.5%	TPC ▪ LY gain: 0.3 ▪ QALY gain: 0.2	▪ Incremental cost: NR	or TPC ▪ <£50,000
Phua et al. (2020)	locally advanced TNBC or mTNBC (PD-L1 positive)	Partitioned survival. Atezolizumab + nab-paclitaxel vs nab-paclitaxel Horizon: 5 years Discount rate: 3% Singapore	Atezolizumab + nab-paclitaxel vs nab-paclitaxel ▪ LY gain: 0.636 ▪ QALY gain: 0.361	Atezolizumab + nab-paclitaxel: SGD\$173,623 Nab-paclitaxel: SGD\$56,563 ▪ Incremental cost: SGD\$117,060	Atezolizumab + nab-paclitaxel vs nab-paclitaxel ▪ SGD\$183,965/LY ▪ SGD\$324,550/QALY
Li et al. (2020)	1L treatment for patients with mTNBC	Markov model. Atezolizumab + nab-paclitaxel vs nab-paclitaxel Horizon: 10 years Discount rate: 3% United States	Atezolizumab + nab-paclitaxel vs nab-paclitaxel, ITT population ▪ LY gain: 0.24 ▪ QALY gain: 0.16 Atezolizumab + nab-paclitaxel vs nab-paclitaxel, PD-L1- positive patients ▪ LY gain: 0.69 ▪ QALY gain: 0.43	Atezolizumab + nab-paclitaxel vs nab-paclitaxel, ITT population ▪ Incremental cost: \$122,610 Atezolizumab + nab-paclitaxel vs nab-paclitaxel, PD-L1- positive patients ▪ Incremental cost: \$153,902	Atezolizumab + nab-paclitaxel vs nab-paclitaxel, ITT population ▪ \$786,131 Atezolizumab + nab-paclitaxel vs nab-paclitaxel, PD-L1- positive patients ▪ \$361,218
PBAC (2020)	previously untreated unresectable locally advanced TNBC or mTNBC (PD-L1 positive)	Partitioned survival model. Atezolizumab + nab-paclitaxel vs nab-paclitaxel Horizon: 10 years Discount rate: NR Australia	Atezolizumab + nab-paclitaxel vs nab-paclitaxel ▪ LY gain: 0.61 ▪ QALY gain: 0.406	NR	Atezolizumab + nab-paclitaxel vs nab-paclitaxel ▪ Manufacturer's submission: NR ▪ PBAC assessment: \$155,000 to <\$255,000
Wu et al. (2020)	1L treatment for patients with mTNBC	Markov model. Atezolizumab + nab-paclitaxel vs nab-paclitaxel Horizon: 10 years Discount rate: 3% United States	Atezolizumab + nab-paclitaxel vs nab-paclitaxel, unknown PD-L1 scenario ▪ LY gain: 0.632 ▪ QALY gain: 0.371	Atezolizumab + nab-paclitaxel vs nab-paclitaxel, unknown PD-L1 scenario ▪ Chemotherapy strategy: \$113,368 ▪ Atezolizumab strategy: \$193,159 ▪ PD-L1 guided strategy: \$179,418	Atezolizumab + nab-paclitaxel vs nab-paclitaxel, unknown PD-L1 scenario ▪ \$281,448 Atezolizumab + nab-paclitaxel vs nab-

				<ul style="list-style-type: none"> ▪ Incremental cost: \$104,278 Atezolizumab + nab-paclitaxel vs nab-paclitaxel, PD-L1-positive scenario ▪ Chemotherapy strategy: \$111,634 ▪ Atezolizumab strategy: \$261,099 	<p>paclitaxel, PD-L1-positive scenario</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ \$196,073
Chisaki et al. (2021)	inoperable TNBC or mTNBC (PD-L1 positive)	<p>Markov model.</p> <p>Atezolizumab + nab-paclitaxel vs nab-paclitaxel</p> <p>Horizon: 3 years</p> <p>Discount rate: 2%</p> <p>Japan</p>	<p>Atezolizumab + nab-paclitaxel vs nab-paclitaxel</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ LY gain: 0.55 ▪ QALY gain: 0.30 	<p>Atezolizumab + nab-paclitaxel vs nab-paclitaxel</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Atezolizumab + nab-paclitaxel cost: ¥11,070,143 ▪ Nab-paclitaxel cost: ¥2,056,164 ▪ Incremental cost: ¥4,045,697/LY, ¥7,406,521/QALY 	<p>Atezolizumab + nab-paclitaxel vs nab-paclitaxel</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ¥16,463,174/LY ▪ ¥30,208,143/QALY
Rui et al. (2020)	1L treatment for patients with mTNBC	<p>Markov model and a partitioned survival model.</p> <p>Cisplatin + gemcitabine vs paclitaxel + gemcitabine</p> <p>Horizon: 6 years</p> <p>Discount rate: 5%</p> <p>China</p>	<p>Cisplatin + gemcitabine vs paclitaxel + gemcitabine, Markov model</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ LY gain: 0.29 ▪ QALY gain: 0.15 <p>Cisplatin + gemcitabine vs paclitaxel + gemcitabine, partitioned survival model</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ LY gain: 0.30 ▪ QALY gain: 0.17 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cisplatin + gemcitabine, Markov model: \$37,677.90 ▪ Paclitaxel + gemcitabine, Markov model: \$35,701.60 ▪ Cisplatin + gemcitabine, partitioned survival model: \$36,908.80 ▪ Paclitaxel + gemcitabine, partitioned survival model: \$34,524.20 ▪ Cisplatin + gemcitabine vs paclitaxel + gemcitabine, Markov model, Incremental cost: \$1,976.33 ▪ Cisplatin + gemcitabine vs paclitaxel + gemcitabine, partitioned survival model, Incremental cost: \$2,384.63 	<p>Cisplatin + gemcitabine vs paclitaxel + gemcitabine, Markov model</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ \$6,762.98/LY ▪ \$12,826.98/QALY <p>Cisplatin + gemcitabine vs paclitaxel + gemcitabine, partitioned survival model</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ \$7,851.96/LY ▪ \$13,867.70/QALY

3 Resultaten farmaco-economische evaluatie

3.1 Ziekteelast

Met behulp van de *proportional shortfall* methode is de ziekteelast (**tabel 26**) berekend voor de huidige patiëntgroep. Omdat de ziekteelast tussen de 0,71 en 1,0 ligt, acht het Zorginstituut een referentiewaarde van €80.000 per gewonnen QALY relevant bij deze aandoening.

Tabel 26: Berekening ziekteelast van triple negatieve gemetastaseerde borstkanker

Resterende QALYs met standaard behandeling	0,54
QALYs zonder ziekte (gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht)	25,61
Absoluut QALY verlies (fair innings)	25,07
Proportional shortfall	0,98

3.2 Incrementele en totale effecten

Behandeling met SG resulteert in een winst in kwaliteit van leven ten opzichte van chemotherapie (zie **tabel 27**).

Tabel 27: Incrementele effecten van behandeling met SG versus chemotherapie

	SG	Chemotherapie	Incrementeel
Met discontering (1,5%)			
Levensjaren	1,50	0,86	0,64
QALYs	0,99	0,54	0,45
Zonder discontering			
Levensjaren	1,53	0,87	0,66
QALYs	1,01	0,54	0,47

3.3 Incrementele en totale kosten

De behandeling met SG resulteert in €89.385 extra kosten (verdisconteerd). Zie **tabel 28** voor een overzicht van de totale en incrementele kosten. Het verschil in de kosten tussen de twee behandelingen wordt met name door de behandelkosten gedreven. Het Zorginstituut merkt op dat de kosten van bijwerkingen erg laag zijn en vindt dit niet aannemelijk.

Tabel 28: Totale en incrementele kosten van toevoeging van inzet van SG versus chemotherapie, discontering 4%

	SG	Chemotherapie	Incrementeel
Behandelkosten	€89.764	€8.642	€81.122
Ziektemanagement en monitoring	€8.743	€5.870	€2.873
Bijwerkingen	€174	€46	€128
Reiskosten	€574	€335	€239

Mantelzorg	€15.065	€10.052	€5.014
Productiviteitsverliezen	€824	€815	€7
Totale kosten	€115.145	€25.760	€89.385

3.4 Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's

De registratiehouder rapporteert de volgende incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICERs): €140.237 per gewonnen levensjaar en €196.929 per gewonnen QALY ten opzichte van chemotherapie (zie **tabel 29**).

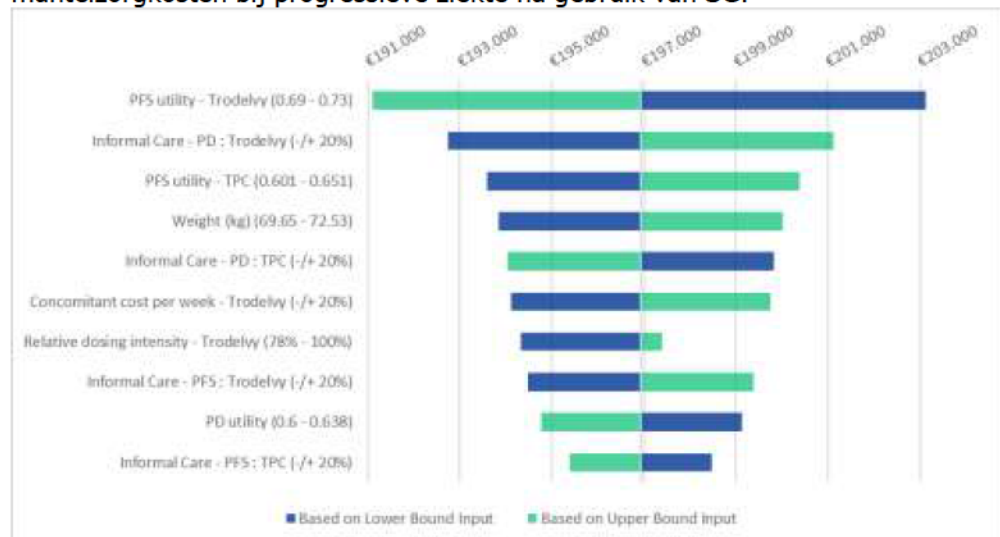
Tabel 29: Incrementele kosteneffectiviteit van SG versus chemotherapie

Incrementele kosten per gewonnen levensjaar	€ 140.237
Incrementele kosten per gewonnen QALY	€ 196.929

3.5 Gevoeligheidsanalyses

3.5.1 Univariate gevoeligheidsanalyses

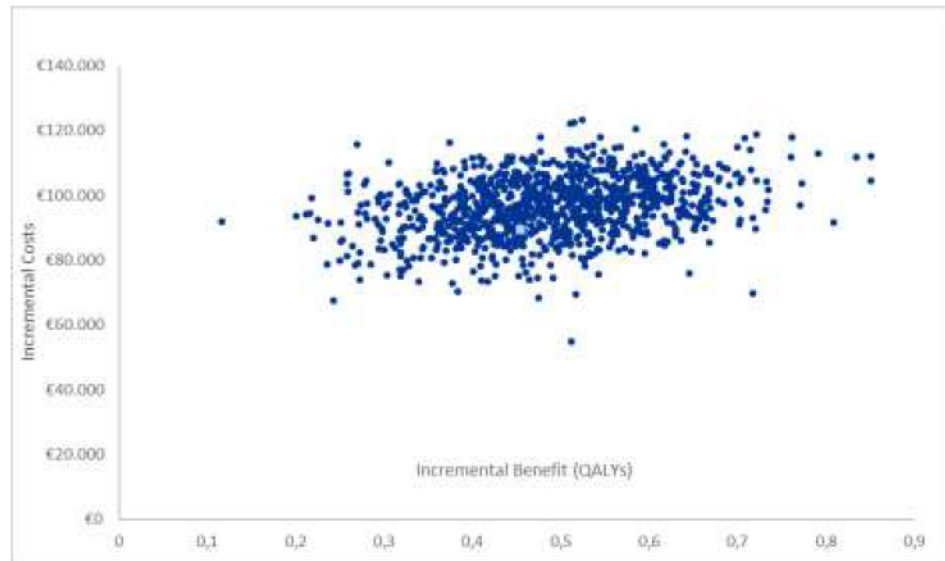
Figuur 5 geeft de resultaten van de univariate gevoeligheidsanalyse weer zoals gerapporteerd door de registratiehouder. De hoogte van de utiliteit behorende bij SG bij progressievrije ziekte had de meeste invloed op de ICER, gevolgd door de mantelzorgkosten bij progressieve ziekte na gebruik van SG.



Figuur 5: Tornado diagram van de univariate gevoeligheidsanalyse Trodelvy: SG

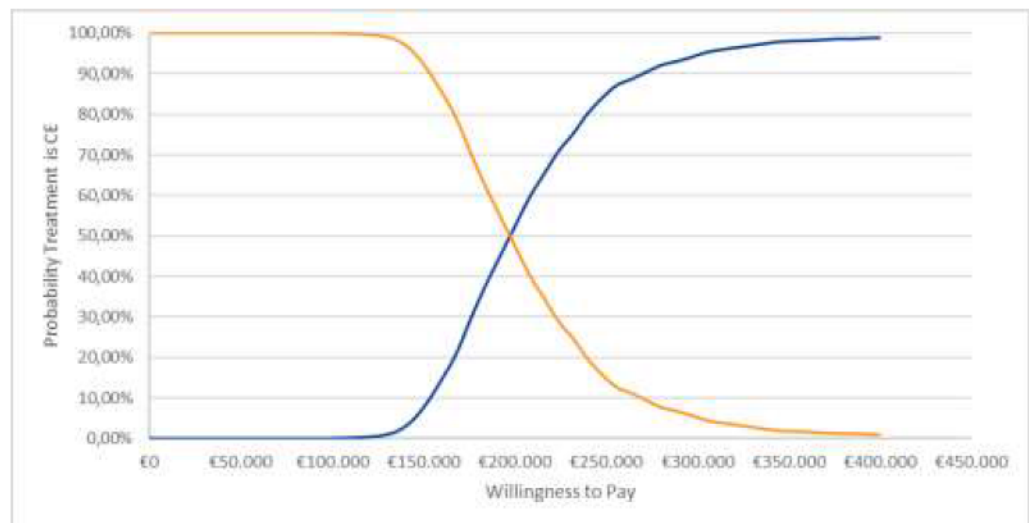
3.5.2 Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)

Figuur 6 geeft de resultaten van de PSA weer in een *cost-effectiveness plane*. Alle simulaties vallen in het noordoostelijke kwadrant, wat betekent dat bij alle simulaties SG resulteert in een toename aan QALYs tegen meerkosten. Het Zorginstituut merkt op dat de spreiding in QALYs erg groot is. In **figuur 7** is de *cost-effectiveness acceptability curve* (CEAC) weergegeven. Bij een referentiewaarde van €80.000 per gewonnen QALY is de kans dat SG kosteneffectief is 0%. De ICER van de PSA is €196.936 per gewonnen QALY.



Figuur 6: Incrementele kosten en effecten van SG ten opzichte van chemotherapie: PSA met 1000 simulaties

Het lichtblauwe puntje geeft de base case deterministische ICER weer



Figuur 7: Cost-effectiveness acceptability curve (CEAC) van de vergelijking tussen SG en chemotherapie (gebaseerd op PSA met 1000 simulaties).

De blauwe lijn geeft SG weer. De oranje lijn geeft chemotherapie weer.

3.5.3

Scenarioanalyses

Tabel 30 vermeldt de resultaten van de scenarioanalyses zoals gerapporteerd door de registratiehouder. Scenario 2a, waarbij de gamma distributie is gebruikt voor het extrapoleren van de algemene overleving heeft de hoogste ICER (€241.231 per gewonnen QALY). Het scenario waarbij werd aangenomen dat er geen verspilling van medicatie plaatsvindt laat de laagste ICER zien, namelijk €177.436 per gewonnen QALY. Wanneer wordt aangenomen dat de kwaliteit van leven (utiliteiten) tijdens behandeling met SG en chemotherapie bij progressievrije ziekte aan elkaar gelijk zijn, is de ICER hoger dan in de base case analyse (€209.128 (utiliteit: 0,71) en €225.474 (utiliteit: 0,63).

Op basis van eerdergenoemde kritiekpunten in het rapport, acht het Zorginstituut de volgende scenarioanalyses het meest relevant:

- Scenario 1: in dit scenario zijn een aantal aannames aangepast op basis van de Nederlandse klinische praktijk (zie **tabel 23**). Het scenario laat zien dat deze wijzigingen weinig invloed op de ICER hebben.
- Scenario 2a en 2b: in deze scenarioanalyses zijn de gamma en generalized gamma distributies gekozen voor de OS. Aangezien twee van de drie klinische experts uit een adviesraad hebben laten blijken dat zij deze twee distributies vinden dan de log-logistic (de distributie die in de base case gebruikt is), vindt het Zorginstituut deze twee scenario's relevant. De ICERs van deze scenario's bedragen €241.231 en €233.472 per gewonnen QALY.
- Scenario 6a en 6b: in deze scenarioanalyses zijn gelijke utiliteiten aangenomen voor de twee behandelingen bij progressievrije ziekte. Wanneer voor beide behandelingen een utiliteit van 0,71 of 0,63 wordt aangehouden, dan wordt de ICER respectievelijk €209.129 en €225.474 per gewonnen QALY.

Tabel 30: Uitkomsten van de scenarioanalyses

Scenario	ICER (€/QALY)
Base case scenario	€ 196.929
Scenario 1. (Nederlands scenario)	€ 199,361
Scenario 2.a (gamma distributie voor OS beide behandelingen)	€ 241,231
Scenario 2.b (generalized gamma distributie OS beide behandelingen)	€ 233,472
Scenario 2.c (log-logistic distributie OS SG, generalized distributie OS chemotherapie [optimistisch scenario])	€ 178.552
Scenario 3.a (log-logistische distributie PFS SG)	€ 193.791
Scenario 3.b (log-normal distributie PFS chemotherapie)	€ 196.806
Scenario 3.c (beste statistische fit PFS beide behandelingen)	€ 196.824
Scenario 4.a (Weibull distributie TTD beide behandelingen)	€ 195.634
Scenario 4.b (generalized gamma distributie TTD beide behandelingen)	€ 197.382
Scenario 4.c (gamma distributie TTD beide behandelingen)	€ 195.971
Scenario 5.a (evenveel uren mantelzorg PFS: 10,0)	€ 198.968
Scenario 5.b (evenveel uren mantelzorg PFS: 13,62)	€ 201.357
Scenario 6.a (gelijke utiliteiten PFS: 0,71)	€ 209.128
Scenario 6.b (gelijke utiliteiten PFS: 0,63)	€ 225.474
Scenario 7. (geen disutiliteiten door bijwerkingen)	€ 196.630
Scenario 8.a (gelijke percentages presentieïsme PFS: 80%)	€ 196.898
Scenario 8.b (gelijke percentages presentieïsme PFS: 60%)	€ 196.881
Scenario 9. (geen verspilling van medicatie)	€ 177.436
Scenario 10. (gezondheidszorgperspectief)	€ 185.337
Scenario 11. (indirecte medische kosten)	€ 203.066
Scenario 12. (patiënten zonder hersenmetastasen)	€ 185.337
Scenario 13. (staken behandeling op basis van PFS -> PD)	€ 196.123

Alle uitkomsten zijn verdisconteerd

TTD: *time-to-treatment discontinuation*

3.5.4

Value Of Information (VOI) analyse

De registratiehouder geeft aan dat alle PSA iteraties ICERs laten zien die ver boven de referentiewaarde van €50.000/€80.000 per QALY liggen, waardoor er geen waarde is in het uitvoeren van additioneel onderzoek. Het Zorginstituut is het hier mee eens.

4 Discussie en Conclusies

Voor de verschillende aspecten van de kosteneffectiviteitsanalyse (modelstructuur en analysetechniek, inputgegevens, validatie en gevoeligheidsanalyses, en resultaten) heeft Zorginstituut Nederland beoordeeld welke bronnen van onzekerheid aanwezig zijn. Hierbij is gelet op transparantie, methodologie, onnauwkeurigheid, bias, en het gebrek aan bewijs. De meest belangrijke kritiekpunten worden genoemd, de overige kritiekpunten staan vermeld in het rapport.

Volgens het Zorginstituut is er (vermoedelijk) sprake van bias bij de volgende aspecten:

- De gekozen distributie voor de overall survival is mogelijk te optimistisch. De registratiehouder heeft gekozen voor een log-logistische distributie maar de gamma distributie en de generalized gamma distributie laten ook een goede statistische fit zien. Er is veel onzekerheid omtrent de juiste distributie voor de overall survival en de gekozen distributie heeft een substantiële impact op de uitkomsten.
- Het Zorginstituut is van mening dat kosten van bijwerkingen aan de lage kant zijn en vindt dit niet realistisch. Voor deze kosten zijn prijzen uit de kostenhandleiding voor ziekenhuisopnames gebruikt. Dit betreft echter geen kosten van behandelingen die worden uitgevoerd.
- In de ASCENT studie kregen 32 (14%) patiënten in de chemotherapiegroep geen van de gedefinieerde behandelingen uit de studie; in de SG-groep was dit bij 7 (3%) patiënten het geval. Het is voor het Zorginstituut nog steeds niet duidelijk hoe deze patiënten uiteindelijk behandeld zijn en welk effect dit heeft gehad op de resultaten van deze kosteneffectiviteitsanalyse. De registratiehouder is hier niet transparant over.
- Het Zorginstituut vindt het grote verschil tussen de utiliteiten bij progressievrije ziekte opmerkelijk, mede doordat in de ASCENT studie te zien is dat patiënten in de sacituzumab govitecan groep vaker te maken kregen met bijwerkingen dan patiënten die chemotherapie kregen. De registratiehouder geeft aan dat het verschil mogelijk verklaard kan worden door het verschil in objectieve respons rate tussen de twee behandelgroepen. Echter, door de vele missende waardes, een grote spreiding van de uitkomsten, blijft dit een onzeker punt in deze analyse.

Eindconclusie

Het Zorginstituut concludeert dat de farmaco-economische analyse van voldoende kwaliteit is en dat de uitkomsten van de analyse gebruikt kunnen worden bij de besluitvorming.

Op basis van de onzekerheid omtrent de extrapolatie van de OS curves, gaat het Zorginstituut uit van een ICER range op basis van de base case analyse en van een van de scenarioanalyses. Hiermee komt de (deterministische) ICER range uit op €196.929 - €241.231 per gewonnen QALY. Wanneer er van deze range wordt uitgegaan, zou de de prijs van sacituzumab govitecan met ongeveer 65% tot 75% moeten dalen om ervoor de zorgen dat de ICER onder de referentiewaarde van €80.000 per gewonnen QALY valt.

5 Literatuur

1. EMA. SmPC Trodelvy. 2021.
2. van Maaren MC, de Munck L, Strobbe LJA, et al. Ten-year recurrence rates for breast cancer subtypes in the Netherlands: A large population-based study. *Int J Cancer* 2019; 144: 263-72.
3. Nederlandse Kankerregistratie (NKR). Incidentie borstkanker. 2021. Geraadpleegd op 25 februari 2022 via iknl.nl/nkr-cijfers.
4. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, et al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2021; 384: 1529-41.
5. NABON. Borstkanker - Landelijke Richtlijn 2018.
6. Olivier T and Prasad V. Sacituzumab govitecan in metastatic triple negative breast cancer (TNBC): Four design features in the ASCENT trial potentially favored the experimental arm. *Transl Oncol* 2022; 15: 101248.
7. NICE. Guide to the methods of technology appraisal 2013. 2018. Geraadpleegd op 4 april 2022 via <https://www.nice.org.uk/process/pmg9/resources/guide-to-the-methods-of-technology-appraisal-2013-pdf-2007975843781>.
8. Longworth L, Yang Y, Young T, et al. Use of generic and condition-specific measures of health-related quality of life in NICE decision-making: a systematic review, statistical modelling and survey. *Health Technol Assess* 2014; 18: 1-224.
9. Versteegh MM, Leunis A, Luime JJ, et al. Mapping QLQ-C30, HAQ, and MSIS-29 on EQ-5D. *Med Decis Making* 2012; 32: 554-68.
10. NICE. Eribulin for treating locally advanced or metastatic breast cancer after two or more prior chemotherapy regimens [TA423]. 2016. Geraadpleegd op 17 maart 2022 via <https://www.nice.org.uk/guidance/ta423>.
11. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, et al. Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2006; 95: 683-90.
12. Beaudet A, Clegg J, Thuresson PO, et al. Review of utility values for economic modeling in type 2 diabetes. *Value Health* 2014; 17: 462-70.
13. Franken MG, Kanters TA, Coenen JL, et al. Potential cost savings owing to the route of administration of oncology drugs: a microcosting study of intravenous and subcutaneous administration of trastuzumab and rituximab in the Netherlands. *Anticancer Drugs* 2018; 29: 791-801.
14. NVMO. Sacituzumab govitecan bij het irresectabel of gemetastaseerd tripelnegatief mammacarcinoom. 2022. Geraadpleegd op 17 maart 2022 via <https://www.nvmo.org/bom/sacituzumab-govitecan-bij-het-irresectabel-of-gemetastaseerd-tripelnegatief-mammacarcinoom/?meta>.
15. NICE. Atezolizumab with nab-paclitaxel for untreated PD-L1-positive, locally advanced or metastatic, triple-negative breast cancer [TA423]. 2020. Geraadpleegd op 17 maart 2022 via <https://www.nice.org.uk/guidance/ta423>.
16. Hakkaart-van Roijen L, Van der Linder N, Bouwmans C, et al. Kostenhandleiding: methodologie van kostenonderzoek en referentieprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. 2015.
17. Oosterveld M, Reyners A, Heins M, et al. Palliatieve zorg in Nederland: Feiten en Cijfers. Factsheet 1: Kenmerken van de populatie en gebruik van ziekenhuis- en huisartsenzorg. 2020. Geraadpleegd op via <https://www.nivel.nl/sites/default/files/bestanden/1003759.pdf>.
18. Netwerk Palliatieve Zorg Oost-Veluwe. Jaarverslag 2019. 2019. Geraadpleegd op 17 maart 2022 via <https://netwerkpalliatievezorg.nl/Portals/141/Jaarverslag%20NPZ%20OostV>

[eluwe%20 2019.pdf?ver=qRRvS9-UPaBifMkmUQbFXQ%3D%3D&ver=qRRvS9-UPaBifMkmUQbFXQ%3D%3D.](#)

19. Nederlandse Zorgautoriteit (2022). Prestatie- en tariefbeschikking huisartsenzorg en multidisciplinaire zorg 2022 - TB/REG-22622-01. Retrieved 31 mei 2022, from https://puc.overheid.nl/nza/doc/PUC_646099_22/2/.
20. Nederlandse Zorgautoriteit. Open DIS data. 2021. Geraadpleegd op 6 april 2022 via <https://www.opendisdata.nl/>.
21. van Baal PH, Wong A, Slobbe LC, et al. Standardizing the inclusion of indirect medical costs in economic evaluations. *Pharmacoeconomics* 2011; 29: 175-87.
22. Gout-Zwart J, Vondeling G, Rozenbaum M, et al. The Burden of Informal Care for Breast Cancer Patients in the Netherlands. *Value in Health* 2018; S1-S481.
23. CBS. Vacatures; stroomcijfers, seizoen gecorrigeerd. 2022. Geraadpleegd op 18 maart 2022 via <https://opendata.cbs.nl/#/CBS/nl/dataset/84545NED/table>.
24. Vondeling GT, Menezes GL, Dvortsin EP, et al. Burden of early, advanced and metastatic breast cancer in The Netherlands. *BMC Cancer* 2018; 18: 262.