



Pakketcriteria pertuzumab

Gebaseerd op wetenschappelijke assessment, advies ACP en consultatie gepast gebruik

Datum 20 januari 2016
Status Definitief

Colofon

Volgnummer	2015154693
Contactpersoon	R. Dupree +31 (0)20 797 85 83
Afdeling	Pakket
Uitgebracht aan	de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Inhoud

Colofon—1

Inleiding—5

1 Beoordelingsproces—7

2 Pakketcriteria—9

2.1 Effectiviteit—9

2.2 Kosteneffectiviteit—9

2.3 Noodzakelijkheid—9

2.4 Uitvoerbaarheid—10

Inleiding

Dit rapport beschrijft de procedure en relevante uitkomsten van de pakketcriteria over het specialistische geneesmiddel pertuzumab (Perjeta®), bij de indicatie gemetastaseerd mammacarcinoom, door Zorginstituut Nederland. De pakketcriteria zijn effectiviteit, kosteneffectiviteit, noodzakelijkheid en uitvoerbaarheid. De pakketcriteria worden gebruikt voor een integrale weging die leidt tot een pakketadvies van Zorginstituut Nederland aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS).

Pertuzumab heeft markttoelating verkregen in 2013. Pertuzumab is geregistreerd voor behandeling van volwassen patiënten met HER2-positieve gemetastaseerde of lokaal teruggekeerde, niet-reseceerbare borstkanker die geen eerdere anti-HER2-therapie of chemotherapie voor hun gemetastaseerde ziekte hebben gekregen. Pertuzumab wordt toegevoegd aan een al bestaande behandeling met trastuzumab en chemotherapie (docetaxel).

Gemetastaseerde borstkanker wordt beschouwd als een niet-curabele ziekte en de behandeling is palliatief van opzet. Veel behandelopties zijn al doorlopen of niet meer zinvol. Patiënten zijn in dit stadium gemiddeld ongeveer 53 jaar en de gemiddelde overleving is ongeveer 4 jaar, maar patiënten met HER2-positieve ziekte hebben een relatief slechte prognose. Het Zorginstituut verwacht dat uiteindelijk ruim 500 patiënten per jaar in aanmerking komen voor behandeling met pertuzumab.

1 Beoordelingsproces

Omdat pertuzumab valt onder de open omschreven aanspraken medisch-specialistische zorg, en dus niet onder de aanspraken extramurale farmacie, vond automatisch instroom in het verzekerde pakket plaats. Door het systeem van automatische instroom kunnen patiënten en artsen direct na marktregistratie over nieuwe specialistische geneesmiddelen beschikken, zonder dat hierbij een voorafgaande pakkettoetsing door het Zorginstituut plaatsvindt. Het Zorginstituut beoordeelt of nieuw ingestroomde geneesmiddelen alsnog voor pakkettoetsing in aanmerking komen. Hiervoor maakt het Zorginstituut gebruik van de principes van risicogericht pakketbeheer.¹ Pertuzumab kwam voor een beoordeling in aanmerking vanwege een kostenprognose van meer dan €2,5 miljoen en een door de fabrikant geclaimde meerwaarde ten opzichte van de op dit moment beschikbare standaardbehandeling.

De pakketbeoordeling van medisch-specialistische zorg, en dus ook die van specialistische geneesmiddelen, start bij een toets op het pakketcriterium effectiviteit. Bij de beoordeling hiervan toetst het Zorginstituut aan de norm 'stand van de wetenschap en praktijk', de minimale eis die de Zvw stelt aan een interventie voor wat betreft effectiviteit. Alleen zorg die als effectief wordt beschouwd (voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk) kan onderdeel uitmaken van het basispakket. Als het Zorginstituut, gehoord de inbreng van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) en met inachtneming van de inbreng van belanghebbende partijen tijdens de consultatiefase, tot het standpunt komt dat de interventie voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk, vindt het Zorginstituut het zinvol om vervolgens nader te bezien of een interventie ook in de basisverzekering thuishoort op grond van maatschappelijke criteria. Hiervoor voert het Zorginstituut een integrale weging uit van de vier pakketcriteria. Dit zijn, naast effectiviteit: kosteneffectiviteit, noodzakelijkheid en uitvoerbaarheid. Indien een interventie niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk, dan toetst het Zorginstituut niet meer aan de overige pakketcriteria.

Bij de integrale weging van de pakketcriteria wordt het Zorginstituut geadviseerd door haar Adviescommissie Pakket (ACP). De uitkomst van de integrale weging van de pakketcriteria leidt tot een pakketadvies met als uitkomst dat de zorg deel zou moeten uitmaken van de basisverzekering, of zou moeten worden uitgesloten van de basisverzekering (uitstroomadvies), of dat er extra (meer dan de normale maatregelen, die gezien de rollen van diverse partijen in het zorgverzekeringsstelsel al genomen worden) beperkende maatregelen moeten worden getroffen om gepast gebruik van zorg te borgen. Als een risico op niet gepast gebruik kan worden beperkt door het organiseren van extra beperkende maatregelen door zorgverleners, patiënten, zorgverzekeraars en de registratiehouder, dan geeft Zorginstituut Nederland hier de voorkeur aan boven een uitstroomadvies.

¹ Pakketbeheer specialistische geneesmiddelen (2013). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl

2 Pakketcriteria

2.1 Effectiviteit

Zorginstituut Nederland concludeert dat bij patiënten met HER2-positieve lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker pertuzumab in combinatie met trastuzumab en docetaxel een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van de combinatie trastuzumab en docetaxel. Pertuzumab voldoet derhalve bij deze indicatie aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Bij de beoordeling van de effectiviteit heeft het Zorginstituut zich laten adviseren door de WAR. Ook zijn verschillende belanghebbende partijen geconsulteerd bij de beoordeling, te weten de patiëntenvereniging, beroepsgroep, zorgverzekeraars en de fabrikant. De WAR steunt de conclusies van het Zorginstituut dat het vertrouwen in de in klinisch onderzoek gevonden uitkomst, een toename van 15,7 maanden in overleving door toevoeging van pertuzumab aan de behandeling, groot is. Daarnaast is er redelijk vertrouwen in de bevinding dat de kwaliteit van leven van patiënten tijdens de behandeling waaraan pertuzumab is toegevoegd gehandhaafd bleef, ten opzichte van de kwaliteit van leven van patiënten die een behandeling zonder pertuzumab ontvingen. Zowel overleving als kwaliteit van leven zijn cruciale uitkomstmaten, en de gevonden effecten zijn klinisch relevant.

De belangrijkste bijwerkingen van pertuzumab zijn diarree, ernstige neutropenie, ernstige febrile neutropenie en ernstige leukopenie. Deze bijwerkingen komen voor in aanvulling op de bijwerkingen die bekend zijn van trastuzumab en docetaxel, waaraan pertuzumab wordt toegevoegd. Nadere onderbouwing van de effectiviteit en ongunstige effecten is opgenomen in het farmacotherapeutisch rapport over pertuzumab dat als bijlage is toegevoegd.

2.2 Kosteneffectiviteit

De incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) bedraagt €148.824 per QALY. Ook bij deze beoordeling heeft het Zorginstituut zich laten adviseren door de WAR. De onderbouwing van de kosteneffectiviteit is bijgevoegd in het farmaco-economisch rapport. Zorginstituut Nederland stelt in haar beoordeling dat de berekening van de kosteneffectiviteit van pertuzumab bij de behandeling van gemetastaseerde borstkanker van voldoende methodologische kwaliteit is.

Uit de beoordeling blijkt dat de incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) sterk afhankelijk is van de prijs van het geneesmiddel. Op basis van de ziektelast van gemetastaseerde borstkanker is de relevante referentiewaarde €80.000 per QALY. Bij deze referentiewaarde is de kans dat pertuzumab kosteneffectief kan worden ingezet 2%.

2.3 Noodzakelijkheid

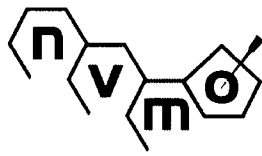
Onder het pakketcriterium 'noodzakelijkheid' valt de ziektelast van de aandoening en de vraag of de behandeling, maatschappelijk gezien, noodzakelijk te verzekeren is. Voor dit tweede aspect is onder andere van belang of de kosten van de zorg op individueel niveau gedragen kunnen worden en/of voorzienbaar zijn. Voor de indicatie waarbij pertuzumab wordt ingezet, gemetastaseerd mammacarcinoom, gaat het Zorginstituut uit van een gemiddelde overleving van 4,11 jaar zonder behandeling met pertuzumab. De verwachte gemiddelde kosten van pertuzumab zijn €78.510 per patiënt per behandeling.

2.4

Uitvoerbaarheid

Pertuzumab maakt al enige tijd onderdeel uit van het basispakket. Pertuzumab wordt toegevoegd aan een reeds bestaande behandeling. Ook is er een prestatiebeschrijving ("add-on") voor pertuzumab beschikbaar, zodat pertuzumab kan worden gedeclareerd. Er is derhalve al ervaring met inbedding van de behandeling in bestaande zorg.

Pertuzumab heeft, met verwachte geneesmiddelkosten van €39,5 miljoen per jaar, een significante impact op het zorgbudget. Op dit moment is pertuzumab alleen geregistreerd voor eerstelijnsbehandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd borstkanker, in combinatie met trastuzumab. Omdat trastuzumab breder ingezet kan worden dan pertuzumab, namelijk ook voor de behandeling van vroegere borstkanker in (neo)adjuvante setting en ook na progressie, is off-labelgebruik van pertuzumab een reële mogelijkheid. Hiervoor is de (toegevoegde) effectiviteit op dit moment niet vastgesteld. Daarom heeft off-labelgebruik ongewenste effecten op de budgetimpact en leidt het tot meer onzekerheid omtrent de kosteneffectiviteit. Om ongewenste inzet van pertuzumab te voorkomen, en om een kosteneffectieve toepassing van pertuzumab in de praktijk te realiseren, zijn waarborgen voor gepast gebruik en monitoring van het gebruik van pertuzumab noodzakelijk.



Zorginstituut Nederland
Mw. L. van Saase
Eekholt 4
1112 XH Diemen

Leiden, 7 Januari 2016

Geachte mevrouw van Saase,

Op 29 oktober 2015 vond een bijeenkomst plaats over de maatschappelijke weging rond de toepassing van het geneesmiddel pertuzumab bij het gemetastaseerde HER2-positieve mammacarcinoom. Het standpunt van de NVMO is verwoord in het verslag van deze bijeenkomst (dd 11 december 2015). Mede op uw verzoek geven we met dit schrijven een nadere invulling van de manier waarop naar het oordeel van de NVMO het gebruik van pertuzumab in de dagelijkse praktijk inzichtelijk kan worden gemaakt en hoe de budgetimpact kan worden beperkt.

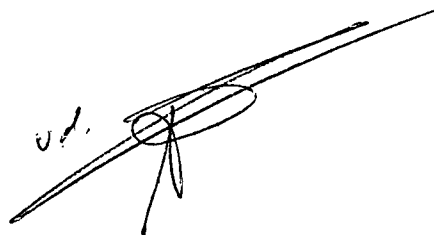
- De registratie die momenteel in Zuid-Nederland actief is bij patiënten met gemetastaseerd mammacarcinoom kan worden toegepast om het real-life gebruik en effectiviteit van pertuzumab inzichtelijk te maken. Veertien ziekenhuizen nemen deel aan deze registratie waarin onder meer indicatiestelling, behandelduur en behandelresultaat worden bijgehouden. De mediane progressie-vrije overleving in de registratie studie (Cleopatra) bedroeg ruim 18 maanden. Aangezien pertuzumab sinds 2014 wordt voorgeschreven kunnen de eerste effectiviteitsdata uit de registratie in 2018 worden verwacht. Eerder onderzoek heeft bovendien laten zien dat lange termijn uitkomsten zoals (progressie-vrije) overleving in real-life situaties goed overeenkomen met de resultaten uit gerandomiseerde studies indien de inclusie criteria overeenkomstig zijn. Derhalve kan al op basis van gegevens over indicatiestelling in de registratie in Zuid-Nederland een initieel beeld worden gevormd van de resultaten in de Nederlandse situatie.
- De NVMO wil de indicatie voor gebruik van pertuzumab in gemetastaseerde setting beperken door de indicatiestelling te hanteren zoals in de Cleopatra studie is toegepast. Deze indicatiestelling is beperkter dan de huidige registratietekst toestaat ("Perjeta is indicated for use in combination with trastuzumab and docetaxel in adult patients with HER2-positive metastatic or locally recurrent unresectable breast cancer, who have not received previous anti-HER2 therapy or chemotherapy for their metastatic disease.") Patiënten die binnen 12 maanden na afronden van adjuvante behandeling een recidief kregen en patiënten met voorgaand gebruik van andere anti-HER2 gerichte middelen dan trastuzumab in (neo-)adjuvante setting waren uitgesloten van deelname aan de Cleopatra studie. Ook waren patiënten met beperkte performance status en bewezen metastasen in het centraal zenuwstelsel uitgesloten van deelname. Door bij het voorschrijven van pertuzumab in de dagelijkse praktijk deze striktere inclusiecriteria te hanteren zal het gebruik van pertuzumab en daarmee de budgetimpact worden beperkt.

De NVMO is van mening dat pertuzumab een belangrijk medicament is bij de behandeling van het gemetastaseerde HER2 positieve mammacarcinoom en dringt er daarom op aan dit middel in het verzekerde pakket te houden. De voorstellen zoals hierboven beschreven kunnen helpen om het gebruik in de dagelijkse praktijk inzichtelijk te maken op zo kort mogelijke termijn en om de budgetimpact zo veel als mogelijk te beperken. Een aanzienlijke verlaging van de prijs blijft onzes inziens echter de belangrijkste stap om dit middel voor patiënten beschikbaar te houden.

Hoogachtend,

Dr. G.S. Sonke, bestuurslid NVMO

p/a Leids Universitair Medisch Centrum
Stafcentrum Medische Oncologie, K1-P
Albinusdreef 2
2333 ZA Leiden

A handwritten signature in black ink, consisting of a series of loops and a long horizontal stroke, positioned to the right of the name Dr. G.S. Sonke.

cc. Prof.dr. V. Tjan-Heijnen, Maastricht UMC, Postbus 5800, 6202 AZ Maastricht



Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport pertuzumab Perjeta® bij de eerstelijnsbehandeling van HER2-positieve gemetastaseerde borstkanker

Onderdeel van de initiële pakketbeoordeling van
specialistische geneesmiddelen

Datum 21 april 2015
Status Definitief

Colofon

Volgnummer	2014129501
Contactpersoon	Martin van der Graaff +31 (0)20 797 88 92
Afdeling	Zorg
Auteur	M.W. van der Linden

Inhoud

Colofon 1

Samenvatting 4

	1	Inleiding 5
5	1.1	Achtergrond 5
	1.2	Vraagstelling literatuuronderzoek 6
	2	Zoekstrategie & selectie van geschikte studies 9
	2.1	Zoekstrategie 9
	2.2	Databases & websites 9
10	2.3	Selectiecriteria 9
	3	Resultaten 10
	3.1	Resultaten literatuursearch 10
	3.2	Gunstige effecten 10
	3.3	Ongunstige effecten 16
15	3.4	Ervaring 16
	3.5	Toepasbaarheid 17
	3.6	Gebruiksgemak 17
	3.7	Eindconclusie therapeutische waarde 18
	4	Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas 19
20	4.1	Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas 19
	5	Literatuur 20
		Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies 23
		Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies 24
		Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 25
25		Bijlage 4: Ongunstige effecten van pertuzumab bij patiënten met HER2-positieve gemetastaseerde borstkanker 26
		Bijlage 5.1 : GRADE tabel 28
		Bijlage 5.2 Risk of Bias tabel 29

Samenvatting

De inhoudelijke beoordeling van pertuzumab door Zorginstituut Nederland, met advies van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR), is in dit farmacotherapeutisch rapport beschreven. Pertuzumab + docetaxel + trastuzumab is daarbij vergeleken met placebo + docetaxel + trastuzumab op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Bij de beoordeling is gebruik gemaakt van de GRADE-methode.^a

Bij patiënten met HER2-positieve gemetastaseerde borstkanker is er veel vertrouwen in de effectschatting van de cruciale uitkomstmaat algehele overleving. De grootte van dit effect wijst op een klinisch relevante verbetering. Er is redelijk vertrouwen in het gevonden effect op de tweede cruciale uitkomstmaat, kwaliteit van leven. Dit effect wijst op handhaving van kwaliteit van leven bij behandeling van pertuzumab/trastuzumab/docetaxel ten opzichte van trastuzumab/docetaxel. In de effectschatting van de belangrijke uitkomstmaat progressievrije overleving, bij behandeling met pertuzumab/trastuzumab/docetaxel, ten opzichte van placebo/trastuzumab/docetaxel, is veel vertrouwen. Verder onderzoek zal zeer waarschijnlijk het vertrouwen in deze effectschatting niet veranderen. Er is redelijk vertrouwen in de schatting van het effect van de behandeling op tumorrespons.

Dit resulteert erin, dat er alles bijeen genomen redelijk vertrouwen is in de kwaliteit van het bewijs van de gunstige effecten op cruciale uitkomstmaten voor de eerstelijnsbehandeling van patiënten met een gemetastaseerd, HER2-positief mammacarcinoom, met de behandeling pertuzumab+trastuzumab+docetaxel, vergeleken met trastuzumab+docetaxel.

De belangrijkste bijwerkingen van pertuzumab zijn diarree, (vaak of zeer vaak ernstige) neutropenie, (vaak of zeer vaak ernstige) febrile neutropenie en (vaak of zeer vaak ernstige) leukopenie. Deze bijwerkingen komen bij de bijwerkingen die bekend zijn van trastuzumab en docetaxel, waaraan pertuzumab wordt toegevoegd. De ervaring met pertuzumab is beperkt. Bij behandeling met pertuzumab en trastuzumab en docetaxel moet de linker ventrikel ejectiefractie gemonitord worden en gegevens bij patiënten met belaste cardiale voorgeschiedenis zijn beperkt. Dit betekent een geringe beperking in de toepasbaarheid van pertuzumab in combinatie met trastuzumab en docetaxel. Pertuzumab wordt intraveneus toegediend evenals trastuzumab en docetaxel. De geneesmiddelen worden na elkaar toegediend. Na infusie van pertuzumab wordt een observatieperiode van 30 tot 60 minuten aanbevolen. Het gebruiksgemak van pertuzumab in combinatie met trastuzumab en docetaxel is vergelijkbaar met het gebruiksgemak van alleen trastuzumab en docetaxel.

Dit resulteert erin, dat er alles bijeen genomen redelijk vertrouwen is in de kwaliteit van het bewijs van de gunstige effecten op cruciale uitkomstmaten voor de eerstelijnsbehandeling van patiënten met een gemetastaseerd, HER2-positief mammacarcinoom, met de behandeling pertuzumab+trastuzumab+docetaxel, vergeleken met trastuzumab+docetaxel. Dit eindoordeel is gebaseerd op die cruciale uitkomstmaat waarin het vertrouwen het laagst is. In dit geval is het eindoordeel dus gebaseerd op het redelijke vertrouwen op de uitkomstmaat kwaliteit van leven.

De tekst in dit farmacotherapeutisch rapport is door Zorginstituut Nederland vastgesteld na het inwinnen van advies van de Wetenschappelijke Adviesraad, zoals afgerond in haar vergadering van 20 april 2015. De gegevens zullen worden verwerkt in hoofdstuk 17 van het Farmacotherapeutisch Kompas.

^a GRADE staat voor 'Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation' en dit maakt een inschatting mogelijk van de kwaliteit van het totale pakket aan verzameld bewijs. Een belangrijk kenmerk van GRADE is dat de beschikbare bewijskracht per uitkomstmaat wordt verzameld en beoordeeld. De uitkomstmaten worden in drie categorieën verdeeld op basis van hun belang voor de uiteindelijke besluitvorming: cruciale (score 9-7), belangrijke (score 6-4) en minder belangrijke uitkomstmaten (score 3-1). Daarbij kan de mate van vertrouwen in de schatting van de uitkomstmaten worden afgewaardeerd ("downgraden") op de criteria 'risk of bias', inconsistentie, imprecisie en indirectheid. Voor het criterium 'risiko of bias' gebruikt het Zorginstituut het hulpmiddel van The Cochrane Collaboration 'assessing risk of bias tool'.^{1,2}

1 Inleiding

1.1 Achtergrond

1.1.1 *Pathofysiologie aandoening*

De tumor ontwikkelt zich uit het epitheel van de afvoergangen (ductuli) en klierbuisjes (lobuli). Tumorcellen kunnen lymfevaten en bloedvaten op dezelfde wijze als witte bloedcellen penetreren, waardoor metastasering kan plaatsvinden al voor de tumor ontdekt is. Metastasen op afstand komen voor in lymfeklieren, longen, lever en bot.³

1.1.2 *Symptomen*

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

1.1.3 *Incidentie / Prevalentie*

Van alle maligne ziekten komt borstkanker bij vrouwen in Nederland het meest voor. Voor vrouwen van 35-50 jaar is het de belangrijkste doodsoorzaak. Over 2012 bedroeg volgens gegevens van de Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) de totale incidentie (i.e. het aantal nieuwe gevallen per jaar) van invasieve borstkanker 14.296.⁴

1.1.4 *Ernst*

Bij iets minder dan 10% van alle nieuw gediagnosticeerde patiënten is de ziekte reeds gemetastaseerd. Bij een deel van de patiënten heeft de tumor bij diagnose het omliggende weefsel niet aangetast noch is deze uitgezaaid (carcinoma in situ). Deze patiënten worden alleen operatief behandeld. Bij iets meer dan 70% van de patiënten heeft de tumor het omliggende weefsel wel aangetast maar is deze nog niet uitgezaaid. Bij deze patiënten met een primair mammacarcinoom (stadium I-III) wordt de tumor operatief verwijderd. Deze behandeling wordt ondersteund met hormonale therapie, systemische chemotherapie (neo-adjuvant: voor operatie; adjuvant: na operatie) en radiotherapie. Sinds de introductie van de adjuvante chemotherapie in het begin van de jaren zeventig is de prognose van de ziekte onder meer door het gebruik van tamoxifen, aromataseremmers en taxanen aanmerkelijk verbeterd. Ondanks de toenemende incidentie van borstkanker is het relatieve risico op metastasering en overlijden met meer dan 50% gedaald over een periode van meer dan 15 jaar (EBCTCG evaluatie 2005).⁵

Ongeveer 20% van de tumoren heeft een overexpressie van de humane epidermale receptor-2 (HER2). Borstkanker met HER2 overexpressie is gecorreleerd met een slechte prognose en wordt standaard behandeld met trastuzumab in combinatie met chemotherapie.⁵

1.1.5 *Standaardbehandeling / Vergelijkende behandeling*

In de beoordeling is de therapeutische waarde van pertuzumab vergeleken met standaard chemotherapie. Deze wordt in de NABON/VIKC Richtlijn 'Mammacarcinoom 2.0' (2012) op pagina 117 als volgt omschreven: 'Voor patiënten met een HER2 positief gemetastaseerd mammacarcinoom, die al anthracycline bevattende therapie hebben gehad, heeft de combinatie van trastuzumab met vinorelbine of een taxaan (zowel paclitaxel als docetaxel) als eerstelijns therapie de voorkeur. 'De combinatie van trastuzumab met alleen een taxaan kan daarom als vergelijkende therapie worden beschouwd.'⁵

1.1.6 *Pertuzumab (Perjeta®) 420 mg concentraat voor oplossing voor infusie*

1.1.6.1 Geregistreerde indicatie

'Perjeta is geïndiceerd voor gebruik in combinatie met trastuzumab en docetaxel bij volwassen patiënten met HER2-positieve gemetastaseerd of lokaal teruggekeerde, niet-reseceerbare borstkanker die geen eerdere anti-HER2-therapie of chemotherapie voor hun gemetastaseerd ziekte hebben gekregen'.

1.1.6.2 Dosering

Initieel 840 mg als 60 minuten durende intraveneuze infusie, om de 3 weken gevolgd door een onderhoudsdosis van 420 mg toegediend gedurende 30 tot 60 minuten.

1.1.6.3 Werkingsmechanisme

Pertuzumab is een recombinant gehumaniseerd monoklonaal IgG1-antilichaam tegen het extracellulaire dimerisatiedomein (subdomein II) van het 'humane epidermale groeifactorreceptor 2'-eiwit. Via blokkade van heterodimerisatie van HER2 met andere receptoren en remming van signaal cascades wordt celgroei stopgezet en apoptose bevorderd. Pertuzumab medieert ook de antilichaamafhankelijke celgemedieerde cytotoxiciteit.

1.1.6.4 Bijzonderheden

Voor pertuzumab is markttoelating met zg. aanvullende monitoring verleend. Het doel hiervan is snel nieuwe veiligheidsinformatie vast te stellen.

1.2 **Vraagstelling literatuuronderzoek**

1.2.1 *Vraagstelling*

Wat is de therapeutische waarde van pertuzumab (Perjeta®) in combinatie met docetaxel en trastuzumab bij HER2-positieve gemetastaseerde borstkanker, vergeleken met docetaxel+trastuzumab alleen?

1.2.2 *Patiëntenpopulatie*

Volwassen patiënten met HER2-positieve gemetastaseerde of lokaal teruggekeerde, niet-reseceerbare borstkanker die geen eerdere anti-HER2-therapie of chemotherapie voor hun gemetastaseerde ziekte hebben gekregen.

Interventie

Pertuzumab+trastuzumab+docetaxel

Behandeling waarmee wordt vergeleken

De combinatie van trastuzumab met alleen een taxaan kan volgens de richtlijn als gebruikelijke therapie worden beschouwd.⁵ De interventie pertuzumab+trastuzumab+docetaxel dient daarom te worden vergeleken met trastuzumab+taxaan (docetaxel of paclitaxel).

1.2.3 *Relevante uitkomstmaten*

In de GRADE systematiek wordt onderscheid gemaakt tussen cruciale uitkomstmaten en belangrijke uitkomstmaten.

Bij gemetastaseerde borstkanker is de behandeling gericht op zo goed mogelijk behoud van de kwaliteit van leven en eventueel levensverlening. Andere maten geven daarover indirecte informatie.

Cruciale uitkomstenmaten:

- kwaliteit van leven. Deze kan gemeten worden met een instrument als de FACT-B (Functional Assessment of Cancer Therapy- Breast) een gecombineerde ziektespecifieke en generieke maat (zie Bijlage 1 en verder).

- algehele overlevingsduur.^b

Belangrijke uitkomstmaten:

- progressievrije overleving, gedefinieerd als de tijd van randomisatie tot één van de volgende gebeurtenissen: ziekteprogressie of dood ongeacht oorzaak (afhankelijk van welke het eerst komt).⁶

- Uitstel van groei van de tumor (complete respons (CR), partiële respons (PR), stabilisatie (SD) en progressie (PD) van de ziekte).^{7,8} Deze uitkomsten worden vastgesteld volgens gestandaardiseerde responscriteria (RECIST criteria) die gebaseerd zijn op radiologische evaluatie.^{7,8}

In registratiestudies met oncologische geneesmiddelen is het vaak niet goed mogelijk om een effect van een enkel nieuw geneesmiddel op de algehele overlevingsduur te onderzoeken. Na ziekteprogressie worden immers vaak meerdere andere therapieën toegediend, die een groot effect op de algehele overleving kunnen hebben. Daarom beveelt de EMA bij superioriteitsstudies aan dat een verbetering in progressievrije overleving als zodanig als klinisch relevant moet worden beschouwd, zelfs zonder gedocumenteerde verbetering van de algehele overleving. Daarbij stelt de EMA als voorwaarde dat er geen schadelijk effect op de algehele overleving kan worden vastgesteld (hoofdstuk 7.1.5 'Endpoints' van de Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man').⁶

1.2.4 *Relevante follow-up duur*

Om de mediane algehele overlevingsduur vast te stellen moet er sprake zijn van 'mature data', d.w.z. een zodanige follow-upduur dat 50% van de patiënten in de controle-arm van het onderzoek is overleden.

Bij eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerde borstkanker zijn in eerdere studies algehele overlevingsduren gerapporteerd die sterk variëren van enkele maanden tot vele jaren.⁹ Een klein aantal patiënten met hormoongevoelige tumoren of met een complete remissie na chemotherapie kan zeer langdurige en stabiele remissies tonen na systemische behandeling. De NABON/VIKC Richtlijn Mammacarcinoom 2.0 (2012) vermeldt een mediane overleving na vaststellen van metastasering van ongeveer 2 jaar.⁵

1.2.5 *Vereiste methodologische studiekekenmerken (Bijlagen 6.1 en 6.2)*

Als onderbouwing van de therapeutische waarde is een dubbelblinde gerandomiseerde fase III onderzoek met adequate controle-arm, adequate onderzoekspopulatie en adequate uitkomstmaten de 'gouden standaard'. De resultaten worden bij voorkeur gereproduceerd in een tweede adequate trial.

De gekozen uitkomstmaten en de follow-upduur moeten zodanig zijn dat een uitspraak over klinisch relevant voordeel voor de patiënt mogelijk is. Er zijn geen vaststaande maten voor het aantal maanden winst in algehele overlevingsduur of het aantal punten verbetering op een schaal voor kwaliteit van leven dat voldoende moet zijn om van een 'klinisch relevant verschil' te kunnen spreken. Toch is zonder een dergelijke maatstaf een beoordeling van de therapeutische waarde van het geneesmiddel onmogelijk. De therapeutische waarde hangt immers rechtstreeks af van de klinisch relevantie van de gunstige en ongunstige effecten die bij behandeling met het geneesmiddel optreden.

Belanghebbende partijen, waaronder in elk geval vertegenwoordigers van patiënten en behandelaren, zouden idealiter vooraf moeten bepalen welk verschil als voldoende wordt beschouwd om als klinisch relevant te gelden. De beroepsgroep hanteert in de eigen beoordelingen van Commissie Beoordeling Oncologische Middelen (CieBOM) de zg. PASKWIL criteria.¹⁰ Een onderdeel daarvan is de leidraad dat een hazard ratio voor algehele overleving maximaal 0,70 (in het voordeel van het nieuwe geneesmiddel) moet bedragen, en/of het

^b Bij eerdere beoordelingen van oncologische geneesmiddelen heeft de WAR de algehele overleving steeds als de belangrijkste uitkomstmaat beschouwd. Ook de EMA beschouwt algehele overleving als de belangrijkste en meest overtuigende uitkomstmaat voor 'confirmatory trials' fase III studies).⁶

verschil in overleving meer dan 2 maanden, voordat sprake is van een klinisch relevant verschil, tenzij in het studieprotocol al werd uitgegaan van een hogere hazard ratio.¹⁰ Bij de beoordeling van het vertrouwen dat je kunt hebben in de onderzoeksresultaten, onderdeel 'precisie', kan dan worden gelet op de 95% betrouwbaarheidsintervallen van de hazard ratio. Valt de bovengrens van het interval onder de (arbitraire) afkapwaarde van 0,70, dan kan met grote precisie worden gesproken van een (arbitrair) klinisch relevant verschil. Voor absolute effectmaten zoals verschil in mediane overlevingsduur of verschil in 1-, 2-, of 5-jaarsoverleving zijn geen vooraf gedefinieerde afkapwaarden beschikbaar die aangeven welk verschil als klinisch relevant beschouwd moet worden.

Progressievrije overleving en objectieve tumorrespons volgens RECIST (complete remissie, partiële remissie, stabiele ziekte en progressieve ziekte) zijn 'belangrijke' (GRADE: 'important') uitkomstmaten.

In het kader van de 'risk of bias assessment' volgens het Cochrane Handbook zijn de volgende aspecten belangrijk: Selectiebias (wijze van randomiseren, wijze van blinderen van de toewijzing van de behandeling), performance bias (blinding deelnemers, blinding van personeel), detectiebias (blinding bij het vaststellen van de uitkomsten), attritiebias (incomplete data over de uitkomsten), en reporting bias (selectieve verslaglegging).

2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

2.1 Zoekstrategie

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA). Tevens is er een literatuursearch verricht met de zoektermen: pertuzumab, Perjeta, HER2, breast cancer, metastatic. Dit leverde geen nieuwe trials op die niet in het dossier vermeld waren.

2.2 Databases & websites

De literatuursearch is uitgevoerd in Medline, EMBASE, en de Cochrane Library voor de periode van oktober 2014 tot oktober 2014.

De websites van een aantal organisaties zijn gescreend betreffende uitgebrachte standpunten omtrent HER2-positieve gemetastaseerde borstkanker (zie bijlage 3).

2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van de abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken. De volgende in- en exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

- indicatiegebied moet HER2-positieve gemetastaseerde borstkanker zijn bij patiënten die niet eerder met chemotherapie voor hun gemetastaseerde ziekte waren behandeld
- pertuzumab moet deel uitmaken van het behandelregime in ten minste één van de trial-armen
- het behandelregime in de controle-arm moet ten minste een taxaan of vinorelbine of capecitabine bevatten conform de NABON-richtlijn
- alleen fase III studies komen in aanmerking, tenzij het beschikbare bewijs beperkt is tot fase II studies.

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 1. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 3.

Op basis van de geïncludeerde bronnen is de therapeutische waarde beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

3.2 Gunstige effecten

3.2.1 Evidentie.

3.2.1.1 Kenmerken van de CLEOPATRA studie (Bijlage 1)

In één dubbelblinde gerandomiseerde placebogecontroleerde fase III trial (studie WO20698/TOC4129g 'CLEOPATRA') is de klinische effectiviteit van pertuzumab in combinatie met docetaxel en trastuzumab bij 808 patiënten met HER2-positieve gemetastaseerde of lokaal gevorderde borstkanker onderzocht gedurende uiteindelijk 50 maanden (mediane follow-up tot februari 2014).

In de studie werden patiënten geïncludeerd met HER2-positieve ziekte, wat bevestigd was volgens standaard criteria: 3+ met immunohistochemie (IHC) of een amplificatieratio ≥ 2 met fluorescentie-in-situ-hybridisatie (FISH). De patiënten waren niet eerder systemisch behandeld voor hun voortgeschreden of gemetastaseerde ziekte (eerstelijnsbehandeling), echter eventuele hormonale behandeling voor gemetastaseerde ziekte werd toegestaan. Voorafgaande (neo)adjuvante behandeling met trastuzumab en/of taxanen was toegestaan mits het ziektevrije interval tussen (einde van) adjuvante therapie en terugkeer van de ziekte minimaal 12 maanden bedroeg, zodat patiënten met geringere kans op respons niet werden ingesloten (conform aanbeveling van de CHMP). In verband met cardiotoxiciteit van HER2-remmers waren exclusiecriteria o.a.: voorafgaande hoge cumulatieve blootstelling aan anthracyclinen, een Linker Ventrikel Ejectie Fractie (LVEF) $\leq 50\%$ of afnames tot onder 50% tijdens eerdere behandeling met trastuzumab, voorgeschiedenis van hartfalen en andere cardiovasculaire aandoeningen. Voorts waren patiënten met hersenmetastasen uitgesloten van het onderzoek, zodat de studie over de effecten op hersenmetastasen geen informatie geeft. Er zijn zeer beperkte gegevens bij patiënten met inoperabele niet reseceerbare lokaal teruggekeerde ziekte. Patiënten werden 1:1 gerandomiseerd naar behandeling met pertuzumab+trastuzumab+docetaxel dan wel placebo+trastuzumab+docetaxel. De achtergrond van het niet meenemen van een behandelarm met pertuzumab+docetaxel (zonder trastuzumab) was dat ondersteunende gegevens aangeven dat de combinatie van een taxaan waaraan zowel pertuzumab als trastuzumab zijn toegevoegd werkzaam is dan pertuzumab plus taxaan alleen. Het werd daarom onethisch gevonden een behandelarm met alleen pertuzumab en een taxaan te onderzoeken.

Pertuzumab en trastuzumab werden gegeven in standaarddoseringen in een driewekelijks regime. De behandeling met pertuzumab en trastuzumab werd voortgezet tot ziekteprogressie, het intrekken van de toestemming of oncontroleerbare toxiciteit. Het primaire eindpunt was progressievrije overleving zoals vastgesteld door een onafhankelijke beoordelingsinstantie ('independent review facility') op basis van de zg. RECIST criteria^{7,8}. Progressievrije overleving was gedefinieerd als de duur van de periode vanaf randomisatie tot ziekteprogressie of overlijden (ongeacht oorzaak) indien de patiënt overleed binnen 18 weken na de laatste tumorbeoordeling. Secundaire eindpunten waren algehele overleving en tumorrespons volgens RECIST.

Ongeveer de helft van de onderzochte patiënten had oestrogenreceptor- en/of

progesteronreceptor-positief weefsel en ongeveer de helft was in het verleden (neo-)adjuvant behandeld, van wie de meesten behandeld waren met anthracyclinen en 11% met trastuzumab. In totaal was 43% van de patiënten eerder behandeld met radiotherapie. De mediane LVEF was 65,0% (variërend tussen 50% en 88%) in beide groepen.

'Mature' data zijn in 2015 gepubliceerd met uitkomsten op basis van 50 maanden follow-up. Markttoelating was eerder verleend op basis van een primaire analyse van de progressievrije overleving met interim-analyse van de algehele overleving. Ook is op verzoek van EMA een tweede interim-analyse verricht (data cut-off mei 2012).¹¹ Vooraf was bepaald dat de primaire analyse van de progressievrije overleving plaats zou vinden op het moment dat 381 onafhankelijk vastgestelde progressie-gebeurtenissen waren opgetreden. Dit kwam overeen met een power van 80% om een verbetering van 33% in de mediane progressievrije overleving, ofwel een hazard ratio van 0,75 met significantieniveau van 0,05 te detecteren. De vooraf bepaalde grens voor een relevant effect was daarmee in het onderzoek wat minder streng (HR 0,75) dan volgens de PASKWIL criteria (HR 0,70).

Risk of Bias beoordeling (Bijlage 6.2). (Zie Cochrane Collaboration's Risk of bias assessment instrument^{1,2}). Er waren geen aanwijzingen voor de in Bijlage 6.2 genoemde vormen van bias. Een mogelijke uitzondering daarop is eventuele detectiebias aangezien er geen informatie is over de wijze waarop voor de uitkomsten is geblindeerd.

Selectiebias: Randomisatie en toewijzing van de behandeling gebeurde door een onafhankelijke groep volgens een 'blok randomisatie schema' (blok grootte 4), gestratificeerd naar geografische regio en voorafgaande behandeling. Een interactief voice-respons systeem wees deelnemers toe aan behandelgroepen.

Performance bias (wijze van blinderen van deelnemers en personeel). Patiënten en onderzoekers waren niet op de hoogte van de behandelgroep toewijzing. Placebo is gemaskeerd qua uiterlijk en verpakking. Afgezien van veiligheidsredenen werd niet toegestaan om de behandeltoewijzing te onthullen.

Detectiebias (blinding bij het vaststellen van de uitkomsten). Tumor en vitale status beoordelingen voor primaire en secundaire eindpunten op basis van RECIST werden elke 9 weken gedaan door de geblindeerde onderzoeker en een onafhankelijk reviewer. Daarnaast namen onderzoekers direct voor de data-cut-off van de primaire analyse contact op met de onderzoeklocaties om de actuele vitale status te bevestigen. De wijze waarop de onafhankelijke reviewer ('review facility') was geblindeerd voor toewijzingen van de behandeling, is niet beschreven.

Attritiebias (incomplete data over de uitkomsten). Van de 808 geïncludeerde patiënten ('intention-to-treat' populatie, placebo-arm: n=406, pertuzumab-arm: n=408) waren er 68 (8,8%) die hetzij toestemming terugtrokken hetzij lost-to-follow-up waren, met vergelijkbare verdeling in beide behandelarmen.

Reporting bias: Geen aanwijzingen voor selectieve verslaglegging.

Overige bias. Geen.

3.2.1.2 Resultaten CLEOPATRA-studie.

De resultaten van het CLEOPATRA onderzoek zijn gepubliceerd in het EPAR en 5 artikelen (zie Bijlage 1). De cruciale uitkomstmaten Algehele overleving en kwaliteit van leven zijn gerapporteerd in een interim-analyse bij 30 maanden follow-up ('finale' interim-analyse van 14 mei 2012) en meer recent in een finale analyse bij mediane follow-upduur vna 50 maanden (data cut-off februari 2014). De resultaten van een eerste ('primaire') interim-analyse (13 mei 2011) vormden de basis voor registratie van pertuzumab.¹² In de studie was de primaire uitkomstmaat progressievrije overleving. De belangrijkste resultaten uit zowel de 'finale' als de 'eerste' interim-analyse worden samengevat in Bijlage 6.1 (GRADE tabel). Hieronder wordt per uitkomstmaat zowel de effecten als de kwaliteit van het bewijs beoordeeld met de GRADE criteria. Naast Design en Risk of Bias zijn dit Inconsistentie, Imprecisie en evt. Overige.

Cruciale eindpunten

Algehele overleving (OS) - effecten. De finale OS analyse van de CLEOPATRA studie vond

plaats toen in totaal 389 patiënten overleden waren (168 in de pertuzumab-arm en 221 in de placebo-arm). De mediane follow-up duur bedroeg op het moment van analyse 50 maanden. Het aantal overleden patiënten lag 13% lager in de pertuzumab-arm dan in de placebo-arm. Bij deze analyse was, in tegenstelling tot de eerdere interim analyses, sprake van cross-over: patiënten die nog met placebo werden behandeld kregen na de tweede interim analyse een behandeling met pertuzumab aangeboden. In totaal hebben 48 van de 406 patiënten uit de controlegroep (11,8%) hiervan gebruik gemaakt.

Een statistisch significante winst in OS, welke eerder al was gezien tijdens de tweede interim analyse, is in deze finale analyse bevestigd. De hazard ratio voor OS bij behandeling met pertuzumab/trastuzumab/docetaxel ten opzichte van behandeling met placebo/trastuzumab/docetaxel is 0,68 (95% BI 0,56-0,84). De mediane OS bedraagt 56,5 maanden in de pertuzumab-arm (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 49,3-niet bereikt) en 40,8 maanden (95% BI 35,8-48,3) in de placebo-arm. Dit betekent een overlevingswinst van meer dan 15 maanden bij behandeling met pertuzumab. Deze analyse is niet gecorrigeerd voor cross-over van de placebo-arm naar de pertuzumab-arm en de analyse is daarom wat dat betreft conservatief uitgevoerd.

In een eerdere (interim-) analyse¹¹ bij 30 maanden follow-up (pertuzumab-groep: 30,1 maanden, placebogroep: 29,7 maanden) waren 267 patiënten overleden, met minder sterfgevallen in de pertuzumab-groep dan in de placebogroep. Het aantal overleden patiënten lag bij deze analyse 9% lager in de pertuzumab-groep dan in de placebogroep (hazard ratio 0,66 [0,52 - 0,84], p=0,0008). Het betrof de tweede interim-analyse, die plaatsvond op verzoek van EMA nadat het middel op basis van een eerste interim-analyse al was geregistreerd.

De belangrijkste resultaten uit de finale analyse zijn weergegeven in onderstaande Tabel 1. Een significant verschil in algehele overlevingsduur van mediaan 15 maanden tussen de groepen met pertuzumab/trastuzumab/docetaxel en met placebo/trastuzumab/docetaxel werd waargenomen. Na de tweede interim-analyse (2013) mochten patiënten in de placebo-arm overstappen op de pertuzumab-arm (cross-over). In een analyse van de algehele overlevingsduur waarbij de cross-over patiënten werden gecensord of werden uitgesloten, bleef het verschil in algehele overlevingsduur significant (Swain et al., 2015, Online Supplement).

Algehele overleving (OS) - kwaliteit van het bewijs. Er is geen aanleiding om punten af te waarderen op studie-design (RCT) of risico op bias (zie 3.2.1.2). Er zijn geen aanwijzingen voor inconsistentie (ofwel onverklaarde heterogeniteit) tussen studies, want er is maar 1 fase III studie met pertuzumab bij deze indicatie. Er is geen sprake van Indirectness in de zin dat de onderzochte populatie, behandeling en uitkomst overeenkomen met de doelpopulatie (patiënten met HER2-positieve gemetastaseerde borstkanker), relevante behandeling (taxaan+trastuzumab) en uitkomst. Ook is de onderzoeksvraag (zie 1.2.1) rechtstreeks beantwoord in de trial. Gezien het beloop van de ziekte (mediane overleving ongeveer 2 jaar met grote spreiding) was de uiteindelijke follow-upduur (50 maanden) zeer waarschijnlijk toereikend. Ook het feit dat er slechts 1 fase III studie is, is in dit geval geen aanleiding om punten af te waarderen, want de huidige studie is groot en de follow-upduur voldoende zodat een tweede studie geen nieuwe inzichten zou opleveren. Bij de beoordeling van Imprecisie wordt de spreiding rondom het gevonden effect vergeleken met het te verwachten klinisch relevante effect.¹⁴ (Zie ook: Zorginstituut Nederland. Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk (geactualiseerde versie 2015), www.zorginstituutnederland.nl). Voor een klinisch relevant effect gaan we hier uit van een (in het onderzoeksprotocol vooraf gedefinieerde) afkapwaarde voor de hazard ratio van 0,75 (de CieBOM hanteert overigens een grens van 0,70, en/of een absoluut verschil van 2 maanden in het primaire eindpunt). Hier is geen sprake afwaardering vanwege imprecisie. Met een hazard ratio 0,62 (95% BI [0,56 - 0,84]) kunnen we hier spreken van een klinisch relevant, statistisch significant gunstig effect op overleving.

Tabel 1. Samenvatting van de effectiviteitsgegevens uit de CLEOPATRA-studie, finale analyse na 50 maanden follow-up.¹³

Parameter	placebo/ trastuzumab / docetaxel	pertuzumab/ trastuzumab/ docetaxel	HR (95% BI)	p-waarde
Totaal aantal patiënten, n	406	402		
Totale overleving, secundair eindpunt*				
Aantal patiënten met een voorval n, (%)	221 (54,4%)	168 (41,8%)	0,68 (0,56-0,84)	<0,001
Mediane duur in maanden n, (95% BI)	40,8 (35,8-48,3)	56,5 (49,3-nb)		
Progressievrije overleving (door de onderzoeker beoordeeld), secundair eindpunt**				
Aantal patiënten met een voorval n, (%)	320 (78,8%)	284 (70,6%)	0,68 (0,52-0,79)	<0,001
Mediane duur in maanden, n	12,4	18,7		
Responsduur † ^				
Aantal patiënten met een respons n, (95% BI)	233 (57,4%)	275 (68,4%)		
Mediane duur in maanden n, (95% BI)	12,5 (10,0-15,0)	20,2 (16,0-24,0)		
Gevoeligheidsanalyses totale overleving				
<i>Censoring op het moment van eerste toediening van pertuzumab</i>				
Mediane duur in maanden n, (95% BI)	39,6 (35,0-45,1)	56,5 (49,3-nb)	0,63 (0,56-0,84)	<0,001
<i>Exclusie geswitchte patiënten#</i>				
Mediane duur in maanden n, (95% BI)	34,7 (31,2-39,4)	56,5 (49,3-nb)	0,55 (0,45-0,67)	<0,001

* Finale analyse van algehele overlevingsduur, cutoff datum 11 februari 2014.

** Afkapdatum 11 februari 2014.

† Bepaald bij patiënten met een beste totale respons van CR of PR.

^ Objectieve-responspercentage en de responsduur zijn gebaseerd op tumorbeoordeling door de IRF.

#Aantal patienten in de placebo groep: n=358.

nb: niet bereikt

Dit resulteert in groot vertrouwen in de schatting van het effect van pertuzumab op de algehele overleving (en verder onderzoek zal zeer waarschijnlijk het vertrouwen in het gevonden effect niet veranderen).

Kwaliteit van leven - effecten. In een deel-analyse van de CLEOPATRA-studie is de kwaliteit van leven onderzocht bij een follow-up duur van maximaal 36 maanden.¹⁵ Tussen de twee behandelgroepen werden geen statistisch significante verschillen waargenomen ten aanzien van de gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven, gedefinieerd als de tijd die verliep tussen randomisatie en een afname van ≥ 5 punten op de Trial Outcome Index-Physical/Functional/Breast van de FACT-B vragenlijst. Deze afkapwaarde van 5 punten was vooraf gedefinieerd op basis van het kleinste verschil dat patiënten beschouwen als betekenisvol (nuttig of schadelijk) (Minimal Clinically Informative Difference MCID).¹⁶ In de pertuzumab-groep versus placebogroep trad bij 59,5% versus 56,7% een daling van ≥ 5 punten op de TOI-PFB score op, gedurende resp. 18,4 versus 18,3 weken (HR 0,97 [0,81 - 1,16], p=0,716).

Daarnaast is een 'exploratory post hoc analysis' verricht waarin de tijd tussen aanvang en afname op de BCS schaal met twee of meer punten is vergeleken tussen beide studie-armen. Op dit (niet-vooraf gedefinieerde) eindpunt werd een verschil van 8,4 weken met pertuzumab- versus placebo-bevattende therapie gezien. De auteurs waarschuwen dat dit resultaat met terughoudendheid moet worden behandeld gezien de post-hoc aard van deze

TOI-PFB subschaal analyse en de kleine patiënt aantallen bij latere tijdpunten, waardoor de waarschijnlijkheid van een toevalsbevinding groot is.

Kwaliteit van leven- kwaliteit van het bewijs. De vooraf gedefinieerde uitkomstmaat 'daling van ≥ 5 punten op de TOI-PFB score' wordt beoordeeld. De exploratieve post hoc analyse wordt vanwege genoemde waarschuwing van de auteurs buiten beschouwing gelaten. Studie-design: RCT. Risk of bias; geen. Inconsistentie: niet van toepassing (1 studie). Imprecisie: er is geen significant effect gerapporteerd, wel een afkapwaarde voor een relevant effect (MCID). Er zijn echter geen criteria vooraf die bepalen hoe groot de spreiding moet zijn om te spreken van een precieze schatting. Er is sprake van een imprecieze schatting van geen relevant effect. Er is geen sprake van indirectness van het bewijs. Dit resulteert in een redelijk vertrouwen in de schatting van dit effect.

Belangrijke eindpunten.

Progressievrije overleving- effecten. In de finale analyse bedroeg de mediane progressievrije overleving in de pertuzumab- groep versus de placebogroep 18,7 maanden versus 12,4 maanden, een verbetering met 6,3 maanden (HR 0,68 (0,52-0,79) (progressie beoordeeld gescoord door de onderzoekers, zie tabel 1).

Vooraf gespecificeerde subgroepanalyses lieten resultaten zien die consistent waren met de totale groep. In een post-hoc exploratieve subgroepanalyse werden vergelijkbare effecten op progressievrije overleving gezien bij patiënten die eerder met trastuzumab waren behandeld (n=88, HR 0,62 [0,35 - 1,07]) als bij patiënten die eerder een behandeling zonder trastuzumab hadden gekregen (n=288, HR =0,60 [0,43 - 0,83]).

Progressievrije overleving- kwaliteit van het bewijs. Studie-design: RCT. Risk of bias; geen. Inconsistentie: niet van toepassing (1 studie). Er is geen sprake van Indirectness (zie Algehele overleving). Imprecisie: De hazard ratio (0,68) overschreed de beide arbitraire grenzen voor een klinisch relevant effect (studieprotocol: afkapwaarde 0,75, PASKWIL criteria, afkapwaarde 0,70). Er is sprake van een klinisch relevant statistisch significant effect. Dit resulteert in groot vertrouwen in de schatting van het effect op progressievrije overleving.

Tumorrespons-effecten. Het aantal patiënten met tumorrespons (complete respons en partiële respons samen) lag 11% (68% versus 57%, p=0,0011) hoger in de pertuzumab-groep dan in de placebogroep.

Tumorrespons-kwaliteit van het bewijs.

Studie-design: RCT. Risk of bias; geen. Inconsistentie: niet van toepassing (1 studie). Er is geen sprake van Indirectness (zie Algehele overleving). Imprecisie: Er is was geen vooraf gedefinieerde afkapwaarde voor verschil in tumorrespons. Als de klinische relevantie van een effect niet goed is gedefinieerd, is dit aanleiding om 1 punt af te trekken. (Bron: Zorginstituut Nederland. Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk (geactualiseerde versie 2015), www.zorginstituutnederland.nl). Hier is sprake van 1 punt afwaardering vanwege imprecisie. Dit resulteert in redelijk vertrouwen in de schatting van dit effect.

3.2.2

Discussie

In het dubbelblind gerandomiseerd placebogecontroleerd onderzoek 'CLEOPATRA' bij 808 patiënten met HER2-positief gemetastaseerd mamacarcinoom, zijn met pertuzumab in combinatie met docetaxel en trastuzumab, statistisch significante voordelen gezien ten opzichte van het regime bestaand uit docetaxel en trastuzumab. Het verschil op de 'cruciale' uitkomstmaat 'algehele overleving' bedroeg in de finale analyse meer dan 15 maanden langere overlijdensgevallen na mediaan 50 maanden follow-up. In verhouding tot verbeteringen in overleving die in andere studies in de oncologie worden gezien, is dit een klinisch zeer relevant effect. Op ziektespecifieke kwaliteit van leven, eveneens een cruciale uitkomstmaat, zijn geen significante verschillen gezien op vooraf gespecificeerde eindpunten, waardoor er geconcludeerd kan worden dat er redelijk vertrouwen is in de effectschatting op

kwaliteit van leven. Gegevens over de kwaliteit van leven voor de finale analyse, met mature data, zijn echter niet voorhanden. Verder onderzoek zal waarschijnlijk invloed hebben op het vertrouwen in het gevonden effect en kan mogelijk de schatting van het effect veranderen.

Op de belangrijke uitkomstmaat 'progressievrije overleving' is een significant verschil van 6,3 maanden gezien met pertuzumab/trastuzumab/docetaxel ten opzichte van placebo/trastuzumab/docetaxel. Op de eveneens belangrijke uitkomstmaat tumorrespons is 11% vaker complete of partiële tumorrespons gezien.

De puntschatters van de waargenomen effecten op algehele en progressievrije overleving suggereren dat de effecten klinisch relevant zijn. Volgens sommige bronnen is de bovengrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval van het effect bepalend voor de precisie van de schatting van een klinisch relevant effect. Volgens de voorbeeldfiguur in het artikel van Guyatt et al waarin het GRADE concept Imprecisie wordt uitgelegd, is het niet voldoende wanneer het 95% betrouwbaarheidsinterval van het relatief risico 1 omvat (dat zegt iets over statistische significantie). Voor een precieze schatting van een klinisch relevant effect is het noodzakelijk dat de bovengrens van het 95% BI nog onder de afkapwaarde van klinische relevantie ligt.¹⁴ In de GRADE richtlijn ten aanzien van de beoordeling van het criterium Imprecisie wordt dit als volgt toegelicht: 'If the 95% CI includes appreciable benefit or harm (we suggest an RR of under 0.75 or over 1.25 as a rough guide) rating down for imprecision may be appropriate.' Met een hazard ratio 0,62 (95% BI 0,56 - 0,84) op overall survival voor pertuzumab versus placebo kunnen we hier spreken van veel vertrouwen dat er sprake is van een klinisch relevant gunstig effect op algehele en progressievrije overleving.

Het werkingsmechanisme biedt de rationale voor de gekozen studie-opzet met pertuzumab als toevoeging aan onder meer trastuzumab (zie ook EPAR pagina 87/123).¹⁷ Het mechanisme van pertuzumab komt grotendeels overeen met dat van trastuzumab ('complementair'). Zowel pertuzumab als trastuzumab zijn recombinante gehumaniseerde monoklonale antilichamen die echter aan verschillende epitopen in het extracellulaire domein van het HER2-eiwit binden. Er zijn geen dose-respons studies bij mensen uitgevoerd met pertuzumab. Een additief of meer-dan-additief effect van pertuzumab en trastuzumab zijn echter consistent met preklinische studies. Een proefdierstudie bij o.a. 10 muizen met een borstkanker allograft- tumormodel toonde bijvoorbeeld dat intraperitoneale toediening van de combinatie pertuzumab/trastuzumab resulteerde in een sterkere blokkade van HER2-signalering en geringer tumorvolume dan de afzonderlijke componenten.¹⁸ Een onderzoek bij 29 patiënten met HER2-positieve borstkanker met ziekteprogressie tijdens voorafgaande behandeling met trastuzumab liet langere progressievrije overlevingsduur zien met de combinatie pertuzumab+trastuzumab dan met alleen pertuzumab (17,4 versus 7,1 weken)¹⁹

CLEOPATRA was een grote en methodologisch goed uitgevoerde studie. De EMA achtte een statistisch 'compelling' (overtuigend) en klinisch relevant voordeel, interne en externe validiteit en een positieve balans van voordeel en risico aangetoond.²⁰ Over de externe validiteit moet worden opgemerkt dat slechts ongeveer 15% van de onderzochte patiënten in de CLEOPATRA studie vooraf behandeld was met trastuzumab. Dit lijkt weinig in vergelijking met de klinische praktijk. Ook is over de klinische effectiviteit bij patiënten met hersenmetastasen en bij patiënten met belaste sterke cardiale voorgeschiedenis geen informatie beschikbaar, want deze patiënten waren uitgesloten van het onderzoek.

Er blijft discussie mogelijk of de grote waargenomen effecten met zekerheid kunnen worden toegeschreven aan werkzaamheid van pertuzumab, of dat het onderzoek ruimte laat voor 'confounders'. Echter, bij de 704 patiënten in het onderzoek die vervolghandelingen kregen na staken van de studiemedicatie, was er een evenwichtige verdeling van diverse therapieën tussen de studie-armen. In totaal 72,9% patiënten in de pertuzumab-arm en 71,% in de controle-arm kreeg een verdere vorm van HER2-gerichte therapie.

3.2.3

Conclusie

Bij patiënten met HER2-positieve gemetastaseerde borstkanker is er veel vertrouwen in de effectschatting op de cruciale uitkomstmaat algehele overleving. De grootte van dit effect

wijst op een klinisch relevante verbetering. Er is redelijk vertrouwen in het gevonden effect op de tweede cruciale uitkomstmaat, kwaliteit van leven. Dit effect wijst op handhaving van kwaliteit van leven bij behandeling van pertuzumab/trastuzumab/docetaxel ten opzichte van trastuzumab/docetaxel. In de effectschatting van de belangrijke uitkomstmaat progressievrije overleving, bij behandeling met pertuzumab/trastuzumab/docetaxel, ten opzichte van placebo/trastuzumab/docetaxel, is veel vertrouwen. Verder onderzoek zal zeer waarschijnlijk het vertrouwen in deze effectschatting niet veranderen. Er is redelijk vertrouwen in de schatting van het effect van de behandeling op tumorrespons.

3.3 Ongunstige effecten

3.3.1 Evidentie

De veiligheid van pertuzumab is onderzocht bij meer dan 1.400 patiënten, zowel in de kernstudie CLEOPATRA als in fase 1- en 2- studies bij patiënten met uiteenlopende maligniteiten waarbij overwegend behandeling plaatsvond met pertuzumab in combinatie met andere oncolytica.

In de CLEOPATRA studie kregen 407 patiënten 1 of meer doses pertuzumab in combinatie met trastuzumab en docetaxel. De meest voorkomende bijwerkingen (*50%) waren diarree, alopecia en neutropenie. De meest voorkomende bijwerkingen van graad 3-4 volgens de National Cancer Institute- Common Toxicity Criteria (versie 3) (>10%) waren neutropenie, febriele neutropenie en leukopenie.

Deze bijwerkingen komen bij de bijwerkingen die bekend zijn van trastuzumab en docetaxel, waaraan pertuzumab wordt toegevoegd. Na beëindiging van de behandeling met docetaxel bleven in de CLEOPATRA studie de bijwerkingen van pertuzumab bestaan bij <10% van de patiënten, met uitzondering van diarree (19%), bovenste-luchtweginfectie (13%), uitslag (12%), hoofdpijn (11%) en vermoeidheid (11%).

De bijwerkingen worden samengevat in Bijlage 5.

3.3.2 Conclusie

De belangrijkste bijwerkingen van pertuzumab zijn diarree, (vaak of zeer vaak ernstige) neutropenie, (vaak of zeer vaak ernstige) febriele neutropenie en (vaak of zeer vaak ernstige) leukopenie. Deze bijwerkingen komen bij de bijwerkingen die bekend zijn van trastuzumab en docetaxel, waaraan pertuzumab wordt toegevoegd.

3.4 Ervaring

Tabel 1. Ervaring met pertuzumab en placebo+docetaxel+trastuzumab

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

3.4.1 Conclusie

De ervaring met pertuzumab is beperkt, die met docetaxel en trastuzumab ruim.

3.5 Toepasbaarheid

Contra-indicaties	(overgevoeligheid)
Specifieke groepen	De werkzaamheid en veiligheid bij verminderde leverfunctie en bij ernstig verminderde nierfunctie zijn niet vastgesteld. Er zijn weinig gegevens bij ouderen.
Interacties	geen specifieke interacties bekend
Waarschuwingen en voorzorgen	vrouwen die zwanger kunnen worden dienen effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling met pertuzumab; beperkte gegevens over invloed op vruchtbaarheid
Overig	Pertuzumab uitsluitend gebruiken bij patiënten met een HER2-positieve tumor. De noodzakelijke testen laten uitvoeren in een gespecialiseerd laboratorium. Linkerventrikeldisfunctie (LVEF) is gemeld bij geneesmiddelen die de werking van HER2 blokkeren, waaronder pertuzumab. De kans hierop is mogelijk groter bij een eerdere behandeling met antracyclinen of radiotherapie van het mediastinum. Pertuzumab is niet onderzocht bij patiënten met: een LVEF \leq 50% voorafgaand aan de behandeling, een voorgeschiedenis van congestief hartfalen, een LVEF-daling tot $<$ 50% tijdens eerdere adjuvante behandeling met trastuzumab, aandoeningen die de linkerventrikelfunctie kunnen aantasten (bv. slecht controleerbare hypertensie, onlangs doorgemaakt myocardinfarct, ernstige hartritmestoornis die moet worden behandeld), en een eerdere cumulatieve antracyclineblootstelling van $>$ 360 mg/m ² doxorubicine of een equivalent daarvan. Bepaal de LVEF voorafgaand aan de behandeling en vervolgens om de drie cycli. Bij een LVEF $<$ 40% of bij een LVEF van 40–45% in combinatie met een afname van \geq 10 procentpunten ten opzichte van de waarde voorafgaand aan de behandeling het gebruik van pertuzumab en trastuzumab staken en binnen ca. drie weken opnieuw de LVEF bepalen. Indien de LVEF niet is verbeterd of verder is afgenomen definitief staken van de behandeling overwegen. Bij de combinatiebehandeling pertuzumab, trastuzumab én docetaxel is er meer kans op febrile neutropenie, vooral tijdens de eerste drie behandelcycli; deze kan geassocieerd zijn met mucositis en diarree. Een pro-actieve behandeling met anti-diarreemiddelen is aan te raden. Huiduitslag komt vooral voor tijdens de eerste twee cycli (meestal graad 1 of 2); deze reageren in het algemeen goed op topicale of orale acnebehandeling.

3.5.1 Conclusie

Bij behandeling met pertuzumab en trastuzumab en docetaxel moet de linker ventrikel ejectionfractie gemonitord worden en gegevens bij patiënten met belaste cardiale voorgeschiedenis zijn beperkt. Dit betekent een geringe beperking in de toepasbaarheid van pertuzumab in combinatie met trastuzumab en docetaxel.

3.6 Gebruiksgemak

Tabel 2. Gebruiksgemak van pertuzumab en placebo+docetaxel+trastuzumab

<i>pertuzumab+docetaxel+trastuzumab</i>	<i>docetaxel+trastuzumab</i>
---	------------------------------

toedieningswijze	intraveneuze infusie	intraveneuze infusie
toedieningsfrequentie	1x per drie weken	1x per drie weken

3.6.1

Discussie

Pertuzumab wordt intraveneus toegediend evenals trastuzumab en docetaxel. De geneesmiddelen worden na elkaar toegediend. Pertuzumab en trastuzumab kunnen in willekeurige volgorde worden gegeven. Eventuele toediening van docetaxel moet na toediening van pertuzumab en trastuzumab plaatsvinden. Na elke infusie met pertuzumab en voor aanvang van een daarop volgende infusie met trastuzumab of docetaxel wordt een observatieperiode van 30 tot 60 minuten aanbevolen zodat het tijdsbeslag voor de patiënt met pertuzumab langer is dan zonder. De toediening van pertuzumab vergt echter normaal gesproken geen extra gang naar het ziekenhuis.

3.6.2

Conclusie

Pertuzumab wordt intraveneus toegediend evenals trastuzumab en docetaxel. De geneesmiddelen worden na elkaar toegediend. Na infusie van pertuzumab wordt een observatieperiode van 30 tot 60 minuten aanbevolen. Het gebruiksgemak van schema's met en zonder pertuzumab is vergelijkbaar.

3.7

Eindconclusie therapeutische waarde

Bij patiënten met HER2-positieve gemetastaseerde borstkanker is er veel vertrouwen in de effectschatting op de cruciale uitkomstmaat algehele overleving. De grootte van dit effect wijst op een klinisch relevante verbetering. Er is redelijk vertrouwen in het gevonden effect op de tweede cruciale uitkomstmaat, kwaliteit van leven. Dit effect wijst op handhaving van kwaliteit van leven bij behandeling van pertuzumab/trastuzumab/docetaxel ten opzichte van trastuzumab/docetaxel. In de effectschatting van de belangrijke uitkomstmaat progressievrije overleving, bij behandeling met pertuzumab/trastuzumab/docetaxel, ten opzichte van placebo/trastuzumab/docetaxel, is veel vertrouwen. Verder onderzoek zal zeer waarschijnlijk het vertrouwen in deze effectschatting niet veranderen. Er is redelijk vertrouwen in de schatting van het effect van de behandeling op tumorrespons.

Dit resulteert erin, dat er alles bijeen genomen redelijk vertrouwen is in de kwaliteit van het bewijs van de gunstige effecten op cruciale uitkomstmaten voor de eerstelijnsbehandeling van patiënten met een gemetastaseerd, HER2-positief mammacarcinoom, met de behandeling pertuzumab+trastuzumab+docetaxel, vergeleken met trastuzumab+docetaxel. Dit eindoordeel is gebaseerd op die cruciale uitkomstmaat waarin het vertrouwen het laagst is. In dit geval is het eindoordeel dus gebaseerd op het redelijke vertrouwen op de uitkomstmaat kwaliteit van leven.

De belangrijkste bijwerkingen van pertuzumab zijn diarree, (vaak of zeer vaak ernstige) neutropenie, (vaak of zeer vaak ernstige) febriële neutropenie en (vaak of zeer vaak ernstige) leukopenie. Deze bijwerkingen komen bij de bijwerkingen die bekend zijn van trastuzumab en docetaxel, waaraan pertuzumab wordt toegevoegd. De ervaring met pertuzumab is beperkt. Bij behandeling met pertuzumab en trastuzumab en docetaxel moet de linker ventrikel ejectiefraction gemonitord worden en gegevens bij patiënten met belaste cardiale voorgeschiedenis zijn beperkt. Dit betekent een geringe beperking in de toepasbaarheid van pertuzumab in combinatie met trastuzumab en docetaxel. Pertuzumab wordt intraveneus toegediend evenals trastuzumab en docetaxel. De geneesmiddelen worden na elkaar toegediend. Na infusie van pertuzumab wordt een observatieperiode van 30 tot 60 minuten aanbevolen. Het gebruiksgemak van pertuzumab in combinatie met trastuzumab en docetaxel is vergelijkbaar met het gebruiksgemak van alleen trastuzumab en docetaxel.

Bij patiënten met HER2-positieve gemetastaseerde borstkanker heeft pertuzumab in combinatie met trastuzumab en docetaxel een therapeutische meerwaarde ten opzichte van trastuzumab en docetaxel.

4 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas

4.1 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas

4.1.1 Oud advies

De commissie heeft pertuzumab nog niet beoordeeld.

NB: advies trastuzumab (Herceptin®):

Algemeen: Trastuzumab moet niet worden gecombineerd met een therapie die antracycline bevat, in verband met de ontwikkeling van ernstige cardiotoxiciteit. Behandeling met trastuzumab kan gepaard gaan met infusiereacties en infecties. Trastuzumab mag alleen toegepast worden als vooraf de tumor positief is bevonden op HER2, gedefinieerd als IHC2+ en SISH+ of FISH+, of als IHC3+, aangetoond met een accurate en gevalideerde assay.

(...)

Gemetastaseerde borstkanker: Bij de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerde borstkanker gaat de voorkeur uit naar een antracycline-bevattend schema of CMF (cyclofosfamide, methotrexaat, 5-FU). Trastuzumab dient, in een combinatietherapie, gegeven te worden met een van de taxoïden (paclitaxel of docetaxel). Voor tweede- of derdelijnsbehandeling met trastuzumab in monotherapie zijn (nog) geen resultaten uit vergelijkend onderzoek beschikbaar.

4.1.2 Nieuw advies (aanpassingen in **vet** lettertype)

Algemeen: **Er zijn geen gegevens over de veiligheid van pertuzumab bij patiënten met een linkerventrieklejectiefraction ≤50% voorafgaand aan de behandeling, een voorgeschiedenis van congestief hartfalen, een LVEF-daling tot <50% tijdens eerdere adjuvante behandeling met trastuzumab, of aandoeningen die de linkerventrikelfunctie kunnen aantasten, zoals slecht controleerbare hypertensie, een onlangs doorgemaakt myocardinfarct, een ernstige hartritmestoornis, die moet worden behandeld of een eerdere cumulatieve antracyclineblootstelling van >360 mg/m² doxorubicine of een equivalent daarvan.**

Behandeling met pertuzumab kan gepaard gaan met infusiereacties en infecties. Pertuzumab mag alleen toegepast worden als vooraf de tumor positief is bevonden op HER2, gedefinieerd als IHC2+ en SISH+ of FISH+, of als IHC3+, aangetoond met een accurate en gevalideerde assay.

Gemetastaseerde borstkanker: **De keuze van de chemotherapie hangt af van o.a. hormoonreceptor status en eerdere (neo-)adjuvante therapie.** Bij de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerde borstkanker gaat de voorkeur uit naar een antracycline-bevattend schema of CMF (cyclofosfamide, methotrexaat, 5-FU). **Bij de behandeling van HER2 positief gemetastaseerd mammacarcinoom bestaat de eerstelijnsbehandeling meestal uit trastuzumab en een taxaan. Pertuzumab dient in eerstelijnsbehandeling, in combinatie met chemotherapie, gegeven te worden met trastuzumab en docetaxel.**

1. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343:d5928.
2. The Cochrane Collaboration . Higgins JPT and Green S, (eds) . Cochrane Handbook for systematic reviews of interventions. Versie 5.1.0 (updated March 2011). 1-3-2011. Beschikbaar via <http://handbook.cochrane.org>.
3. Van de Velde C, Schornagel J, Bartelink H. Mammatumoren. In: Van de Velde C, et al., (eds). *Oncologie*. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2005: 347.
4. Integraal Kankercentrum Nederland. Cijfers over kanker. www.cijfersoverkanker.nl, 2013. Geraadpleegd in September 2013 via www.cijfersoverkanker.nl.
5. NABON/VIKC/CBO. Richtlijn Mammacarcinoom. VIKC: 2.0. 2012. via www.oncoline.nl.
6. CHMP/EMA. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (CHMP/EWP/205/95 Rev. 4, 13 december 2012) + appendices including the Methodological Considerations for Using Progression-Free Survival (PFS) as Primary endpoints in confirmatory trials for registration+ Answers from the CHMP SAG for Oncology for revision of the anticancer guideline. Londen: CHMP/EMA, 2013. Geraadpleegd in December 2014 via http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?url=pages/regulation/general/general_content_000406.jsp&mid=WC0b01ac0580034cf3.
7. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-47.
8. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205-16.
9. Wood WC, Muss HB, Solin LJ, et al. Malignant tumors of the breast. In: DeVita VT Jr HSRSA, (ed.). *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 7th. Philadelphia PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2011: 1415-78.
10. Commissie BOM. Systematische beoordeling van oncologische middelen. *Medische Oncologie* 2012;26-9.
11. Swain SM, Kim SB, Cortes J, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2013;14:461-71.
12. Baselga J, Cortes J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:109-19.
13. Swain SM, Baselga J, Kim SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2015;372:724-34.
14. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence-imprecision. *J Clin Epidemiol* 2011;64:1283-93.
15. Cortes J, Baselga J, Im YH, et al. Health-related quality-of-life assessment in CLEOPATRA, a phase III study combining pertuzumab with trastuzumab and docetaxel in metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2013;24:2630-5.
16. Eton DT, Cella D, Yost KJ, et al. A combination of distribution- and anchor-based approaches determined minimally important differences (MIDs) for four endpoints in a breast cancer scale. *J Clin Epidemiol* 2004;57:898-910.
17. CHMP/EMA. Assessment report. Perjeta. International non-proprietary name: pertuzumab. Procedure No. EMEA/H/C/002547/0000. Londen: CHMP/EMA, 2014. Geraadpleegd in December 2014 via www.ema.europa.eu.
18. Scheuer W, Friess T, Burtscher H, et al. Strongly enhanced antitumor activity of trastuzumab and pertuzumab combination treatment on HER2-positive human xenograft tumor models. *Cancer Res* 2009;69:9330-6.
19. Cortes J, Fumoleau P, Bianchi GV, et al. Pertuzumab monotherapy after trastuzumab-based treatment and subsequent reintroduction of trastuzumab: activity and tolerability in patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:1594-600.

20. CHMP/EMA. Points to consider on application with 1. Metaanalyses 2. One Pivotal study' (CPMP/EWP/2330/99. Londen: CHMP/EMA, 2001. Geraadpleegd in November 2014 via http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50003657.pdf.
21. Miles D, Baselga J, Amadori D, et al. Treatment of older patients with HER2-positive metastatic breast cancer with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel: subgroup analyses from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial (CLEOPATRA). *Breast Cancer Res Treat* 2013;142:89-99.
22. Eton DT, Cella D, Yost KJ, et al. A combination of distribution- and anchor-based approaches determined minimally important differences (MIDs) for four endpoints in a breast cancer scale. *J Clin Epidemiol* 2004;57:898-910.
23. Baselga J, Gelmon KA, Verma S, et al. Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy. *J Clin Oncol* 2010;28:1138-44.
24. CHMP/EMA. SPC pertuzumab (Perjeta) 25/04/2014 Perjeta -EMA/H/C/002547 -II/0007. Londen: CHMP/EMA, 2014. via www.ema.europa.eu.
25. Commissie BOM. Pertuzumab bij de behandeling van gemetastaseerd HER2-positief mammacarcinoom. *Medische Oncologie* 2013;28-31.

Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten
'CLEOPATRA' studie: Baselga 2012 ¹² (interim-analyse), Swain 2013 ¹¹ (finale analyse) Cortés 2013 ¹⁵ (QoL) Miles 2013 ²¹ (subgroep)	dubbelblind gerandomiseerd fase III , A2, 30 maanden (finale analyse)	808	lokaal gevorderde of gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker; niet eerder voor de gemetastaseerde ziekte behandeld*	pertuzumab+ docetaxel+trastuzumab (n=402) versus placebo+docetaxel + trastuzumab (n=406)**	Algehele overleving (secundair, interim- en finale analyse), progressievrije overleving (primair, interim- en finale analyse), objectieve respons (secundair, interim-analyse), kwaliteit van leven gemeten met FACT-B en TOI-PFB
<p>FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast, een gevalideerde vragenlijst voor zowel generieke (FACT-General: fysiek en functioneel welbevinden) als ziektespecifieke (Breast Cancer Subscale, BCS) kwaliteit van leven. DE BCS is een 4-puntsscore door de patiënt gescoord van 0 'helemaal niet' tot 4 'heel erg'. TOI-PFB: Trial Outcome Index-Physical/Functional/Breast, een samengestelde score op basis van de domeinen fysiek en functioneel welbevinden in FACT-G en BCS. Afkapwaarden zijn gedefinieerd als het 'minimale relevante verschil wat door patiënten als belangrijk wordt ervaren (zowel positief als negatief) en voor artsen een reden zou kunnen zijn om een verandering aan te brengen in het behandelplan. Afkapwaarden zijn voorgesteld voor resp. TOI-PFB en BCS bij 5-6 punten en 2-3 punten²².</p> <p>* bij patiënten met hormoonreceptorpositieve ziekte was 1 lijn hormonale therapie voor de gemetastaseerde ziekte toegestaan.</p> <p>** Cycli van drie weken, doseringen: pertuzumab: oplaaddosis 840 mg, onderhoudsdosis 420 mg, docetaxel: aanvangsdosis 75 mg/m2 die bij volgende cycli evt. kon worden verhoogd naar 100 mg/m2 (minimaal 6 cycli), trastuzumab: oplaaddosis 8 mg/kg, onderhoudsdosis 6 mg/kg.</p>					

Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie/ toelichting
Baselga J 2010 ²³	fase II studie, niet overeenkomstig geregistreerde indicatie/ pertuzumab versus trastuzumab 'beyond progression'

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
Committee on Human Medicinal Products (CHMP)/ European Medicines Agency (EMA) ^{6,17,24}	december 2012	Perjeta: Public Assessment Report (EPAR) pertuzumab ¹⁷ Samenvatting van de productkenmerken pertuzumab ²⁴ Guidelines on the evaluation of anticancer medicinal products in man (CHMP/EWP/205/95 Rev. 4) ⁶ Appendices including the Methodological Considerations for Using Progression-Free Survival (PFS) as Primary endpoints in confirmatory trials for registration ⁶ Answers from the CHMP SAG for Oncology for revision of the anticancer guideline ⁶
<p>Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie, i.h.b. de Commissie Beoordeling Oncologische Middelen (CieBOM)²⁵</p> <p>Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL), via: www.oncoline.nl/ NABON/VIKC/CBO⁵</p> <p>- National Institute for Clinical Excellence (NICE) (Engeland en Wales) en Scottish Medicines Consortium, via: www.nice.org.uk en www.scottishmedicines.org.uk</p> <p>- Insititut National d'Assurance Maladie-Invalidité (INAMI) / Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering (RIZIV) (België), via: www.riziv.fgov.be</p> <p>- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)/ Gemeinsamer Bundes Ausschuss (GBA) (Duitsland), via www.iqwig.de en www.g-ba.de</p> <p>- Haute Autorité Santé (HAS) (Frankrijk), www.has-sante.fr</p>	<p>september 2013</p> <p>13 februari 2012</p> <p>januari 2015</p>	<p>Pertuzumab bij de behandeling van gemetastaseerd HER2-positief mammacarcinoom</p> <p>Richtlijn Mammacarcinoom onder verantwoordelijkheid van NABON (Nationaal Borstkanker Overleg Nederland)</p> <p>Beoordelingen pertuzumab</p>

Bijlage 4: Ongunstige effecten van pertuzumab bij patiënten met HER2-positieve gemetastaseerde borstkanker

	<i>pertuzumab als toevoeging aan docetaxel+trastuzumab</i>	<i>docetaxel</i>	<i>docetaxel in combinatie met trastuzumab</i>
meest frequent	<p>Zeer vaak (> 10%): bovenste luchtweginfectie, nasofaryngitis. (Febriële) neutropenie, leukopenie, anemie. Overgevoeligheidsreacties inclusief anafylactische reactie. Infusiereactie (met koorts, rillingen, myalgie, vermoeidheid, hoofdpijn, asthenie, braken, smaakstoornis, overgevoeligheid). Verminderde eetlust, stomatitis, misselijkheid, braken, dyspepsie, obstipatie, diarree. Slapeloosheid. Perifere neuropathie, perifere sensorische neuropathie, hoofdpijn, duizeligheid, smaakstoornis. Toegenomen traanproductie. Hoest, dyspneu. Huiduitslag, jeuk, droge huid, alopecia, nagelaandoening inclusief paronychia. Myalgie, artralgie. Mucositis, oedeem, koorts, vermoeidheid, asthenie. Vaak (1-10%): linkerventrikeldisfunctie inclusief congestief hartfalen. Pleura-effusie. Rillingen. Soms (0,1-1%): interstitiële longziekte</p>	<p><i>Monotherapie of in combinatie met doxorubicine of cisplatine:</i> zeer vaak (> 10%): (febriële) neutropenie (97%, waarvan ernstig 76%), anemie. Infecties (inclusief sepsis en pneumonie). Perifere neuropathie waaronder zwakte, paresthesie, dysesthesie, brandende pijn), smaakstoornis. Dyspneu. Anorexia, stomatitis, misselijkheid, braken, diarree. Overgevoeligheidsreacties (o.a. voorbijgaande roodheid van het gezicht en hals, huiduitslag, dyspneu, koorts, hypotensie, bronchospasmen). Alopecia (incidenteel persisterend), huidreacties (jeuk, afschilfering, hand-voetsyndroom), nagelaandoening (veranderde pigmentatie, onycholyse). Spierpijn. Vochttretentie (leidend tot gewichtstoename). Asthenie. Vaak (1-10%): trombocytopenie. Aritmie, hypo- of hypertensie, bloeding (o.a. gastro-intestinaal). Obstipatie, buikpijn. Gewrichtspijn. Reactie op de infusieplaats. Verhoging bilirubine in bloed, alkalische fosfatase, ASAT/ALAT. Soms (0,1-1%): hartfalen. Oesofagitis.</p>	<p>zeer vaak (> 10%): slapeloosheid, hoofdpijn. Toegenomen tranenvloed, conjunctivitis. Neusbloeding, loopneus, keelpijn, hoesten. Mucositis, dyspepsie. Botpijn, rugpijn. Koorts, griepachtige verschijnselen, lymfoedeem. Vaak (1-10%): lethargie.</p>

ernstig	als boven (graad 3-4), neutropenie, febrile neutropenie en leukopenie	hypotensie en/of bronchospasme; huidreactie, ernstige nagelaandoeningen, infecties (G3/4: 5,7%; inclusief sepsis en pneumonie, (febrile) neutropenie, anemie, hypersensitiviteit, perifere neuropathie, dysgeusie, dyspneu, aritmie, stomatitis, diarree, misselijkheid, braken, myalgie, vochtretentie, asthenie, ernstig verhoogde leverenzymen in het bloed	Er was een toename van ernstige bijwerkingen (40% vs 31%) en Graad 4 bijwerkingen (34% vs 23%) in de trastuzumab arm vergeleken met docetaxel monotherapie.
---------	---	--	---

Bijlage 5.1 : GRADE tabel

Author(s): M.W. van der Linden

Date: 2015-04-02

Question: Should pertuzumab+docetaxel+trastuzumab vs placebo+docetaxel+pertuzumab be used for eerstelijnsbehandeling van HER2-positief gemetastaseerd mammacarcinoom?

Settings: ziekenhuis

Bibliography: EPAR pertuzumab (Perjeta) Baselga AJ, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. NEJM 2012;366(2):109-19 Swain M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer(CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol 2013;14(6):461-71.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Pertuzumab+docetaxel+trastuzumab	Placebo+docetaxel+pertuzumab	Relative (95% CI)	Absolute		
Overall survival Finale analyse (follow-up median 50 months; assessed with: tijd van randomisatie tot overlijden)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	168/406 (41.4%)	221/402 (55%)	HR 0.68 (0.56 to 0.84)	131 fewer per 1000 (from 61 more to 189 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Quality of Life tweede interimanalyse (follow-up median 18 weeks; assessed with: daling van minimaal 5 punten op TOI-PFB score^{1,2})												
1	randomised trials ³	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ^{1,2}	none	239/402 (59.5%)	229/404 (56.7%)	HR 0.97 (0.81 to 1.16) ²	11 fewer per 1000 (from 75 fewer to 54 more)	⊕⊕⊕⊙ MODERATE	CRITICAL
Progression Free Survival Finale analyse (follow-up median 50 months; assessed with: door onderzoekers beoordeeld; tijd van randomisatie tot progressie of overlijden)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	284/402 (70.6%)	320/406 (78.8%)	HR 0.68 (0.52 to 0.79)	136 fewer per 1000 (from 82 fewer to 234 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Objective response rate finale analyse³ (follow-up median 50 months; assessed with: RECIST)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ^{4,5}	none	275/402 (68.4%)	233/406 (57.4%)	rate difference 10.8 (4.2 to 17.5)	100 more per 100 (from 100 more to 100 more)	⊕⊕⊕⊙ MODERATE	IMPORTANT

¹ Trial Outcome Index-Physical/Functional/BREast score van de FACT-B vragenlijst (gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven)

² Een Minimal Clinically Important Difference van 5 punten of meer op de TOI-PFB was vooraf gedefinieerd. Het 95% Betrouwbaarheidsinterval van het effect op 'daling van minimaal 5 punten op TOI-PFB score' omvat 1 (geen significant effect). Er zijn geen criteria vooraf opgesteld die bepalen of de spreiding rondom deze schatting dusdanig is dat er sprake is van imprecisie.

³ dubbelblind gerandomiseerde placebogecontroleerd fase III

⁴ routine tumor metingen werden elke 9 weken verricht door de onderzoeker (investigator) en door 'personnel at the independent review facility, tot aan het moment van onafhankelijk vastgestelde ziekteprogressie of overlijden

⁵ Het percentage 'responders' was statistisch significant groter in de pertuzumab-groep dan in de placebogroep, maar een drempelwaarde voor een klinisch relevant verschil is niet gedefinieerd. daarom afwaardering met 1 punt

Bijlage 5.2 Risk of Bias tabel

Baselga 2012	+	+	+	+	?	+	+
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants (performance bias)	Blinding of personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)

Kostenprognose pertuzumab (Perjeta®) bij de behandeling van gemetastaseerde borstkanker

Onderdeel van de initiële pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen

Datum 21 april 2015
Status Definitief

Colofon

Volgnummer	2014136295
Contactpersoon	Martin van der Graaff +31 (0)20 797 88 92
Afdeling	Pakket

Inhoud

Colofon—2

Inleiding—5

	1	Uitgangspunten—7
5	1.1	Aantal patiënten—7
	1.2	Kosten per patiënt per jaar—9
	1.3	Off-label gebruik—10
	2	Kostenprognose—11
	3	Conclusie—12
10	4	Referenties—13

Inleiding

5 In het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen brengt Zorginstituut Nederland advies uit over de geprognosticeerde kosten voor pertuzumab (Perjeta®) bij de behandeling van gemetastaseerde borstkanker. Deze toetsing vormt samen met de claim van de aanvrager met betrekking tot therapeutische waarde een startpunt voor een mogelijke beoordeling van de effectiviteit en kosteneffectiviteit van dit specifieke specialistische geneesmiddel.

10 Het doel van deze kostenprognose 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 waarover de Wetenschappelijke Advies Raad (WAR) heeft geadviseerd, ook daadwerkelijk met dit middel behandeld zouden worden. Getoetst wordt of deze geschatte kosten het kostencriterium van €2,5 miljoen per jaar zullen overschrijden.

Geregistreerde indicatie

20 Pertuzumab (Perjeta®) is geregistreerd voor 'gemetastaseerde borstkanker'. Patiënten met deze aandoening worden op dit moment behandeld met docetaxel+trastuzumab.

Patiëntenpopulatie

25 De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) is het eens met het voorstel van het Zorginstituut dat pertuzumab toegevoegd aan docetaxel+trastuzumab bij de behandeling van gemetastaseerde borstkanker een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van docetaxel+trastuzumab alleen.

1 Uitgangspunten

1.1 Aantal patiënten

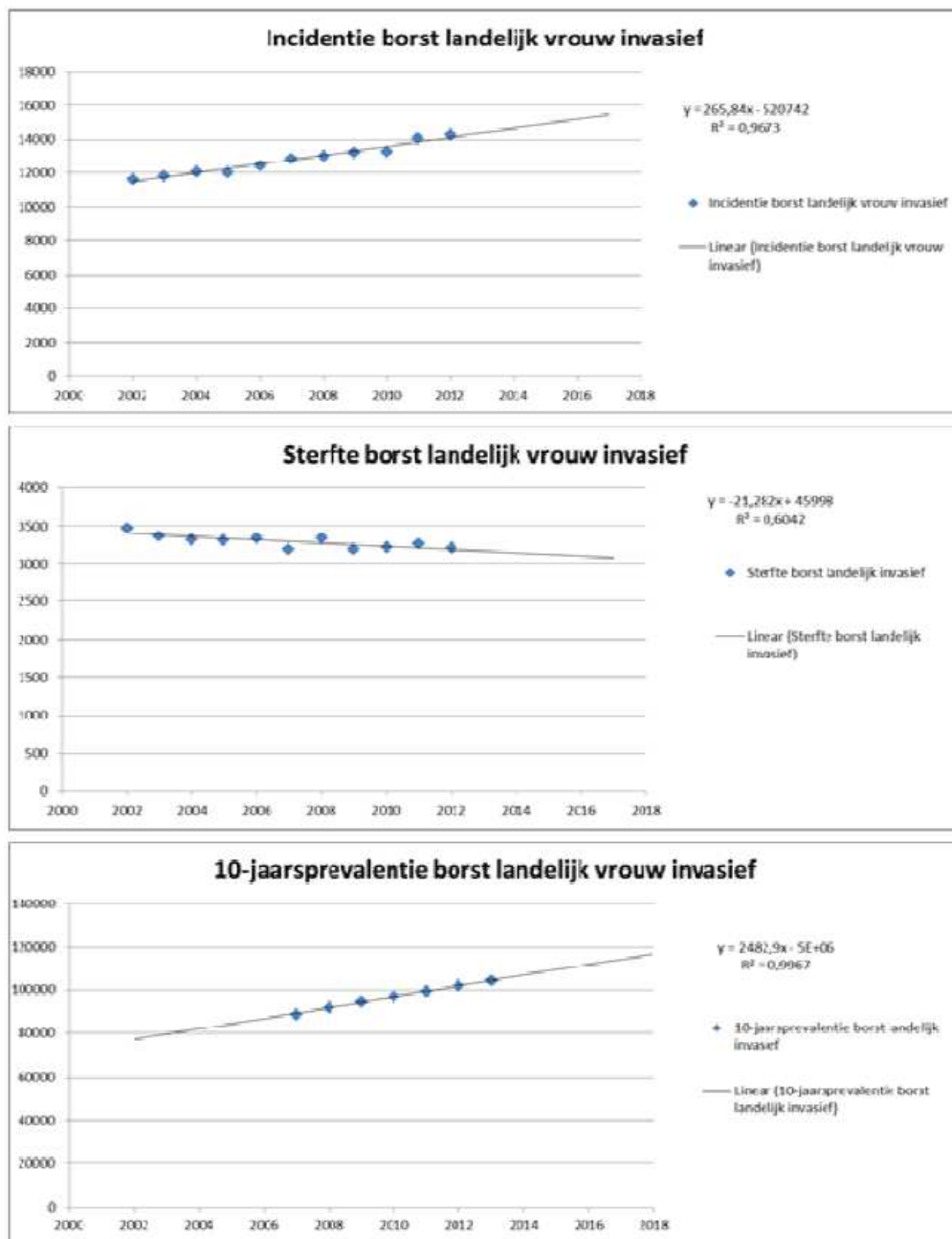
5 Pertuzumab is geïndiceerd voor gebruik in combinatie met trastuzumab en docetaxel bij volwassen patiënten met HER2 (humaan epidermale groeifactorreceptor 2) positieve gemetastaseerde of lokaal teruggekeerde, niet-resecteerbare borstkanker die geen eerdere anti-HER2-therapie of chemotherapie voor hun gemetastaseerde ziekte hebben gekregen.

10 Over 2012 bedroeg volgens gegevens van de Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) de totale incidentie (i.e. het aantal nieuwe gevallen per jaar) van invasieve borstkanker 14.296.ⁱ In datzelfde jaar stierven 3197 patiënten met invasieve borstkanker.ⁱ De 10-jaarsprevalentie (i.e. alle nog in leven zijn de patiënten bij wie invasieve borstkanker is vastgesteld gedurende de voorgaande 10 jaar) voor 2012 is geschat op 101.813.ⁱ Deze incidentie- en prevalentiecijfers staan weergegeven in Figuur 1.

20 Om een inschatting te kunnen maken van het aantal patiënten dat in 2017 in aanmerking komt voor behandeling met pertuzumab, zijn de bovengenoemde incidentie cijfers geëxtrapoleerd naar 2017 waarbij is uitgegaan van een lineaire groei (zie Figuur 1). Op deze manier is geschat dat het aantal patiënten jaarlijks met circa 232 stijgt en er in 2015 14.992, in 2016 15.224 en in 2017 15.457 nieuwe diagnoses van vrouwen met invasieve borstkanker worden verwacht.

25 Gebaseerd op data van de Nederlandse Kankerregistratie (NKR) wordt aangenomen dat het in circa 95% (=14.684 in 2017) van deze gevallen vroege borstkanker zal betreffen en in 5% (n=773 in 2017) van de gevallen gemetastaseerde borstkanker. Ongeveer 13% van de patiënten met vroege borstkanker zijn HER2 positief.^{ii,iii} Bij patiënten met gemetastaseerde ziekte is dit ongeveer 20%.ⁱ In 20% van de patiënten met vroege borstkanker zal de ziekte terugkeren als gemetastaseerde ziekte.^{iv,v,vi,vii} Aangenomen wordt dus dat 20% van de incidentie jaarlijks metastaserende ziekte heeft. Uitgaande van deze aannames wordt er in 2017 bij (14.684*13%*20%=) 382 + (773*20%=) 155 = 537 patiënten gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker gediagnosticeerd. Al deze 537 patiënten komen in principe in aanmerking voor therapie met pertuzumab.

35



Marktpenetratie

5 In een eerdere initiële beoordeling van een middel in borstkanker^{viii} is door het Zorginstituut een marktpenetratie aangenomen van 50%, 75% en 100% in respectievelijk het 1e, 2e en 3e jaar na beoordeling. Pertuzumab is reeds sinds 2013 toegelaten tot de markt. Bij specialistische geneesmiddelen vindt automatische instroom plaats in het pakket. Er wordt aangenomen dat in het jaar van beoordeling (2015) van pertuzumab een hogere marktpenetratie is bereikt, vergeleken bij

10 middelen die direct na marktoelating worden beoordeeld. In deze berekening wordt marktpenetraties van 60%, 80% en 100% aangenomen in respectievelijk het 1e, 2e en 3e jaar na beoordeling.

Tabel 1: Geschatte aantal patiënten met gemetastaseerde borstkanker dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met pertuzumab

	2015	2016	2017
Nieuwe diagnoses van vrouwen met invasieve borstkanker	14.992	15.224	15.457
Vroege borstkanker (95% van nieuwe), HER2 positief (13%), Terugkerend (20%)	370	376	382
Gemetastaseerd (5% van nieuwe), HER2 positief (20%)	150	152	155
totale aantal patiënten dat jaarlijks voor pertuzumab in aanmerking komt	520	528	537
Totaal aantal patiënten na verwerken marktpenetratie (60%, 80%, 100%)	312	422	537

1.2 Kosten per patiënt per jaar

5 *Apotheekinkoopprijs (AIP)*
Een flacon welke 14 ml concentraat voor infusievloeistof (30 mg/ml) bevat kost € 3000.

10 *Dosering en toedieningsfrequentie*
De aanbevolen initiële oplaaddosis van pertuzumab is 840 mg intraveneus (IV) toegediend, om de 3 weken gevolgd door een onderhoudsdosis van 420 mg.^{ix}

15 *Behandelduur*
In de SmPC wordt geadviseerd om patiënten met pertuzumab te behandelen tot aan ziekteprogressie of oncontroleerbare toxiciteit.^{ix} De gemiddelde behandelduur met pertuzumab in de CLEOPATRA studie was 75,5 weken.^x

20 *Aantal benodigde eenheden, flacons van het geneesmiddel per patiënt per behandelcyclus en/of per jaar*
In de CLEOPATRA studie kreeg een patiënt gemiddeld 25,17 toedieningen met pertuzumab [9]. Voor de eerste toediening zijn twee flacons benodigd, terwijl voor de volgende toedieningen één flacon peer keer benodigd is. Dit resulteert in gemiddeld 26,17 flacons per behandeling. Aangezien iedere drie weken een toediening met pertuzumab plaats vindt, is de gemiddelde totale behandelduur geschat op 75,5 weken (= 25,17 * 3).

30 *Kosten per jaar per patiënt*
De gemiddelde kosten voor de gehele behandeling van 75,5 weken bedragen €78.510 (zie tabel 2). De prijs is gebaseerd op 26,17 flacons, omdat de eerste toediening uit een oplaaddosis van 840 mg bestaat en er twee flacons nodig zijn. Omdat de duur van de behandeling langer dan één jaar beslaat, zijn in de tabel de kosten per patiënt tevens uitgesplitst over het eerste en tweede jaar. De kosten in het eerste jaar zijn €55.165 en in het tweede jaar (23,5 weken) € 23.345.

35

Tabel 2: Kosten per patiënt voor toepassing van bij gemetastaseerde borstkanker

Dosering	840 mg oplaaddosis 1 ^e toediening 420 mg om de 3 weken
Behandelduur (weken) in CLEOPATRA studie	75,5
aantal flacons totaal in CLEOPATRA studie	26,17
inkoopkosten per flacon (14 ml a 30 mg/ml) (A.I.P.)	€3.000
Behandelkosten 1 ^e jaar	€ 55.165
Behandelkosten 2 ^e jaar	€ 23.345
Totale behandelkosten/ patiënt	€ 78.510

1.3 Off-label gebruik of uitbreiding indicatie

5

Er is een breed onderzoeksprogramma gaande met pertuzumab in verschillende patiëntenpopulaties. Het grootste deel van de studies die gemeld zijn op www.clinicaltrials.gov zijn in verschillende populaties van borstkankerpatiënten, maar ook in andere typen kanker (bijvoorbeeld longkanker en darmkanker) wordt de effectiviteit van pertuzumab onderzocht. Het lijkt dan ook aannemelijk dat pertuzumab in de toekomst breder ingezet zal worden dan de huidige indicatie.

2 Kostenprognose

5 Sinds 2013 is pertuzumab toegelaten tot de markt en automatisch in het verzekerde pakket ingestroomd. Uitgaande van een gemiddelde behandelduur van 75,5 weken, 537 patiënten en een marktpenetratie van 100% over 3 jaar, bedraagt de kostenprognose van het vergoeden van pertuzumab voor de behandeling van HER-2 positieve gemetastaseerde borstkanker beoordeling €39,5 miljoen.

Tabel 3: Schatting van de totale kosten bij toepassing van bij alle patiënten met gemetastaseerde borstkanker die voor behandeling met pertuzumab in aanmerking komen.

	2015	2016	2017
Aantal patiënten in aanmerking (1 ^e jaar behandeling)	312	422	537
Aantal patiënten in aanmerking (2 ^e jaar behandeling)		312	422
Kosten behandeling patiënten in 1 ^e jaar (€ 55.165/ patiënt)	€ 17.211.402	€ 23.301.590	€ 29.623.470
Kosten behandeling patiënten in 2 ^e jaar (€ 23.345/ patiënt)		€ 7.283.718	€ 9.861.034
Totale kosten per jaar	€ 17,2 miljoen	€ 30,6 miljoen	€ 39,5 miljoen

3 Conclusie

5 Toepassing van pertuzumab (Perjeta®) bij de behandeling van gemetastaseerde borstkanker zal gepaard gaan met geneesmiddelkosten die geraamd worden op € 39,5 miljoen drie jaar na automatische instroom in het pakket. Hiermee overschrijdt de kostenprognose ruim de drempelwaarde van het kostencriterium van €2,5 miljoen.

4 Referenties

-
- ⁱ Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) op www.cijferoverkanker.nl geraadpleegd op 22 oktober 2014
- ⁱⁱ IKNL data, onderzoeksvraag 2012. [data on file]
- ⁱⁱⁱ A.C.M. van Bommel, et al. Breast cancer pathology differences between hospitals in the Netherlands – Results from the NABON Breast Cancer Audit, EBCC PO94 19-21 March 2014 Glasgow, Scotland
- ^{iv} Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2013;382(9897):1021-8.
- ^v Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011;365(14):1273-83.
- ^{vi} Romond EH, Suman VJ, Jeong J-H, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for HER2-positive breast cancer: final planned joint analysis of overall survival (OS) from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *SABCS Annual Meeting 2012; Abstracts S5-5.*
- ^{vii} O'Sullivan CCM, Bradbury I, De Azambuja E, et al. Efficacy of adjuvant trastuzumab (T) compared with no T for patients (pts) with HER2-positive breast cancer and tumors \leq 2cm: A meta-analysis of the randomized trastuzumab trials. *ASCO Annual Meeting 2014; Abstract number 508.*
- ^{viii} Beoordeling everolimus in borstkanker op www.zinl.nl
- ^{ix} Summary of product characteristics (SmPC) pertuzumab
- ^x Roche data on file.

Farmaco-Economisch (FE) rapport voor
pertuzumab (Perjeta®) bij de behandeling
van gemetastaseerde borstkanker

de Initiële beoordeling intramurale geneesmiddelen (IBIG)

Datum 21 april 2015
Status Definitief

Colofon

Volgnummer	2014141237
Contactpersoon	C. Streuper +31 (0)20 797 82 02
Afdeling	Pakket
Fabrikant	Roche

Inhoud

Colofon—3

Samenvatting—5

1	Inleiding—7
1.1	Geregistreerde indicatie—7
1.2	Aandoening en verloop van de ziekte—7
1.3	Epidemiologie—7
1.4	Ziektebelasting—7
1.5	Onderzoeksvraag—8
2	Methoden—9
2.1	Literatuurstudie—9
2.2	Keuze vergelijkende behandeling—9
2.3	Analyse techniek—9
2.4	Inputgegevens—11
2.5	Validatie en gevoeligheidsanalyses—18
3	Resultaten Farmaco-Economische evaluatie—22
3.1	Incrementele en totale effecten—22
3.2	Incrementele en totale kosten—22
3.3	Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's—22
3.4	Gevoeligheidsanalyses—23
4	Literatuur—27

Samenvatting

Economische Evaluatie

De economische evaluatie is uitgevoerd door middel van een kostenutiliteitsanalyse. Daarbij is gebruik gemaakt van een Markov model. De studieresultaten gemeten over een periode van ca 3 jaar zijn geëxtrapoleerd naar een tijdsperiode van 15 jaar. De analyse is uitgevoerd vanuit het maatschappelijk perspectief. De gekozen tijdshorizon is levenslang (namelijk 25 jaar). Er is een discontering toegepast van 4% op toekomstige kosten en 1.5% op toekomstige effecten.

Vergelijkende behandeling

In de economische evaluatie is pertuzumab toegevoegd aan trastuzumab en docetaxel (PTD) vergeleken met trastuzumab en docetaxel (TD) alleen (de huidige standaardtherapie in Nederland voor deze patiënten).

Effecten

De effecten van de behandeling zijn uitgedrukt in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY) en gewonnen levensjaren (LYG). De gezondheidswinst is 1,06 QALY per patiënt ten opzichte van de combinatietherapie trastuzumab en docetaxel.

Kosten

In het model zijn directe medische kosten en indirecte niet-medische kosten opgenomen. De incrementele kosten per patiënt bedragen €157.938 ten opzichte van de kosten bij trastuzumab en docetaxel.

Kosteneffectiviteit

De fabrikant rapporteert incrementele kosteneffectiviteitsratios (ICERs) van PTD €113.098 per LYG en van €148.824 per QALY ten opzichte van TD.

De univariate gevoeligheidsanalyses laten zien dat het model vooral gevoelig is voor variatie in algehele overleving. Parameters die relatief ook veel invloed hebben op de hoogte van de ICER zijn de prijs van trastuzumab, utiliteiten, de tijdshorizon en tijd tot het einde van behandeling.

De resultaten van de PSA zoals gerapporteerd door de fabrikant laten zien dat de kans dat pertuzumab toegevoegd aan trastuzumab en docetaxel kosteneffectief is ten opzichte van trastuzumab en docetaxel alleen, bij een referentiewaarde van €80.000/QALY laag is. De gemiddelde ICER van 1000 simulaties die de fabrikant deed was ongeveer €150.000/QALY, en circa 2% van de simulaties gaf een ICER lager dan €80.000/QALY.

Discussie

Met betrekking tot inputvariabelen:

- Geneesmiddelenkosten zijn berekend door proporties van flacons te nemen, terwijl in de praktijk veelal een aangebroken flacon niet (helemaal) opgebruikt wordt. In de praktijk zal hierdoor de hoeveelheid gebruikte flacons hoger liggen en zal de ICER hoger worden.

Met betrekking tot de gevoeligheidsanalyses:

- De aanvrager heeft in de gevoeligheidsanalyses de geneesmiddelenkosten niet

gevarieerd. Wanneer in het elektronische model een 55% prijsreductie voor een flacon pertuzumab wordt aangenomen zakt de ICER van ca €150.000/QALY naar de voor deze aandoening relevant geachte referentiewaarde van €80.000/QALY.

Eindconclusie

Zorginstituut Nederland concludeert dat de berekening van de kosteneffectiviteit van pertuzumab bij de behandeling van gemetastaseerde borstkanker van voldoende methodologische kwaliteit is. Het Zorginstituut acht dat bij een voor gemetastaseerde borstkanker relevante referentiewaarde van €80.000/QALY, de kans dat hier sprake is van een kosteneffectieve interventie op 2%.

Inleiding

Ten behoeve van eventuele continuering van opname in het basispakket beoordeelt Zorginstituut Nederland pertuzumab (Perjeta®) voor de behandeling van gemetastaseerde borstkanker. De toetsing door Zorginstituut Nederland betreft de therapeutische waardebepaling, de kostenprognose en de bepaling van de initiële kosteneffectiviteit, conform de huidige Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek. Het uitgangspunt voor de bepaling van de kosteneffectiviteit vormt de patiëntenpopulatie waarvoor pertuzumab is geregistreerd en waarvoor Zorginstituut Nederland een therapeutische waarde heeft vastgesteld.

1.1 Geregistreerde indicatie

De kosteneffectiviteitsanalyse moet plaatsvinden bij patiënten met de geregistreerde indicatie voor pertuzumab. De geregistreerde indicatie luidt als volgt: "Perjeta® is geïndiceerd voor gebruik in combinatie met trastuzumab en docetaxel bij volwassen patiënten met HER2-positieve gemetastaseerde of lokaal teruggekeerde, niet-reseceerbare borstkanker die geen eerdere anti-HER2-therapie of chemotherapie voor hun gemetastaseerde ziekte hebben gehad".

1.2 Aandoening en verloop van de ziekte

Pathofysiologie borstkanker

De tumor ontwikkelt zich uit het epitheel van de afvoergangen (ductuli) en klierbuisjes (lobuli). Tumorcellen kunnen lymfevaten en bloedvaten op dezelfde wijze als witte bloedcellen penetreren, waardoor metastasering kan plaatsvinden al voor de tumor ontdekt is. Metastasen op afstand komen voor in lymfeklieren, longen, lever en bot.

Symptomen

Verdachte symptomen van borstkanker zijn een palpabele tumor, veelal door de patiënte zelf ontdekt, en intrekkingen van huid of tepel en verandering van de contour van de borst. Veel carcinomen worden bij screening ontdekt voordat deze tot symptomen aanleiding geven. Bij bepaalde risicofactoren, zoals dragerschap van BRCA1 of BRCA2 mutaties, of als sprake is van bijvoorbeeld klinisch geobjectiveerde bloederige tepeluitvloed, bestaat er voor de huisarts een indicatie voor verwijzing ook buiten het landelijk bevolkingsonderzoek om.

1.3 Epidemiologie

Van alle maligne ziekten komt borstkanker bij vrouwen in Nederland het meest voor. Voor vrouwen van 35-50 jaar is het de belangrijkste doodsoorzaak. Jaarlijks wordt bij ongeveer 13.000 patiënten borstkanker (ca. 12.000 invasief en ca. 1.300 in situ) vastgesteld en overlijden er ongeveer 3.300 vrouwen aan de gevolgen van de ziekte.ⁱ

1.4 Ziektelast

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

onder meer door het gebruik van tamoxifen, aromataseremmers en taxanen aanmerkelijk verbeterd. Ondanks de toenemende incidentie van borstkanker is het relatieve risico op metastasering en overlijden met meer dan 50% gedaald over een periode van meer dan 15 jaar (EBCTCG evaluatie 2005).

Ongeveer 20% van de tumoren heeft een overexpressie van de humane epidermale receptor-2 (HER2). Borstkanker met HER2 overexpressie is gecorreleerd met een slechte prognose en wordt standaard behandeld met trastuzumab in combinatie met chemotherapie.

Berekening ziektelast

De ziektelast is een parameter die varieert tussen de 0 (geheel afwezig) en 1 (dood). Deze kan in het geval van de geïndiceerde populatie bij borstkanker als volgt worden berekend. Er wordt uitgegaan van de proportional shortfall (PS) methode, waarin de ziektelast wordt bepaald door de jaren die men nog leeft met de ziekte te delen door het aantal jaren dat men zonder ziekte nog zou leven, gecorrigeerd voor kwaliteit van leven. De berekening is als volgt:

$$PS = \frac{\text{ziektegerelateerde verloren QALYs}}{\text{Verwachte resterende QALYs zonder ziekte}}$$

Omdat de overleving in deze patiëntenpopulatie beperkt is, speelt de kwaliteit van leven een beperkte rol. Daarom is hier gekozen om met levensjaren te werken, wat resulteert in de volgende formule:

$$PS = \frac{\text{ziektegerelateerde verloren levensjaren}}{\text{verwachte resterende levensjaren zonder ziekte}}$$

In de berekening van de ziektelast wordt uitgegaan van de volgende aannames:

- 1) Patiënten leven nog 4.11 jaar zonder behandeling met pertuzumab (namelijk de gewonnen levensjaren, zoals gevonden in het model, zie tabel 9 in dit rapport)
- 2) een gemiddelde leeftijd van 53,5 jaar (zoals gevonden in de CLEOPATRA studieⁱⁱⁱ).
- 3) een levensverwachting van 30 jaar in afwezigheid van de ziekte (bron CBSⁱⁱ)

Uitgaande van deze aannames wordt de ziektelast $(30 - 4.11) / 30 = 0,86$

De ziektelast voor deze aandoening valt tussen de 0,7 en 1 in. Bij een dergelijke ziektelast acht de WAR €80.000/QALY een relevante referentiewaarde voor het beoordelen van de kosteneffectiviteit van een interventie..

1.5

Onderzoeksvraag

De farmaco-economische analyse moet antwoord geven op de vraag of de toepassing van pertuzumab in de dagelijkse klinische praktijk kosteneffectief is, dat wil zeggen dat de investering in pertuzumab in verhouding staat tot de gezondheidswinst en eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt. Om deze onderzoeksvraag te beantwoorden wordt de incrementele kosteneffectiviteitsratio bepaald van pertuzumab, toegevoegd aan trastuzumab en docetaxel (PTD) ten opzichte van de standaardbehandeling, namelijk combinatietherapie van trastuzumab en docetaxel (TD),.

2 Methoden

2.1 Literatuurstudie

Voor het grootste deel van de inputdata in de FE analyse is de data uit de pivotal CLEOPATRA studie gebruikt.^{iii,iv,v} Verder heeft de fabrikant voor aannames omtrent de utiliteiten gebruik gemaakt van twee review artikelen over utiliteiten in borstkanker patiënten.^{vi,vii}

De fabrikant heeft in januari 2014 een literatuuronderzoek uitgevoerd in de bestanden van Medline, Embase en Cochrane, om relevante studies te zoeken voor de farmaco-economische analyse. De volgende zoektermen werden gebruikt: "pertuzumab" and "breast cancer" in combinatie met "quality of life", "costs", "cost-effectiveness", "cost-utility" of "economic". De fabrikant vond toen geen relevante andere kosteneffectiviteitsstudies. Bij de controle door het Zorginstituut van bovenstaande zoektermen in november 2014 bleken er twee recente publicaties te zijn die de kosteneffectiviteit van pertuzumab in borstkanker beschrijven. De eerste publicatie beschrijft een kosteneffectiviteitsanalyse in de Canadese setting waarbij een ander model gebruikt is dan in deze beoordeling.^{viii} Verder is de analyse gedaan in een patiëntengroep die onvoldoende overeen komt met de Nederlandse situatie. Daarom zijn de resultaten van de Canadese studie niet meegenomen in deze beoordeling. De tweede publicatie beschrijft de beoordeling van pertuzumab die gedaan is in Engeland door NICE.^{ix} Dit artikel is ook niet direct meegenomen in deze beoordeling maar is gebruikt als achtergrond document, omdat het hetzelfde model beschrijft als dat gebruikt is in de in dit rapport beschreven kosteneffectiviteitsanalyse.

2.2 Keuze vergelijkende behandeling

In de economische evaluatie is pertuzumab toegevoegd aan trastuzumab en docetaxel (PTD) vergeleken met trastuzumab en docetaxel (TD) alleen (de huidige standaardtherapie in Nederland voor deze patiënten).

Conclusie:

Het Zorginstituut kan zich vinden in de vergelijkende behandeling.

2.3 Analyse techniek

Soort analyse

Indien er sprake is van een therapeutische meerwaarde dient een kosteneffectiviteitsanalyse (KEA) en/of een kostenutiliteitsanalyse (KUA) uitgevoerd te worden.

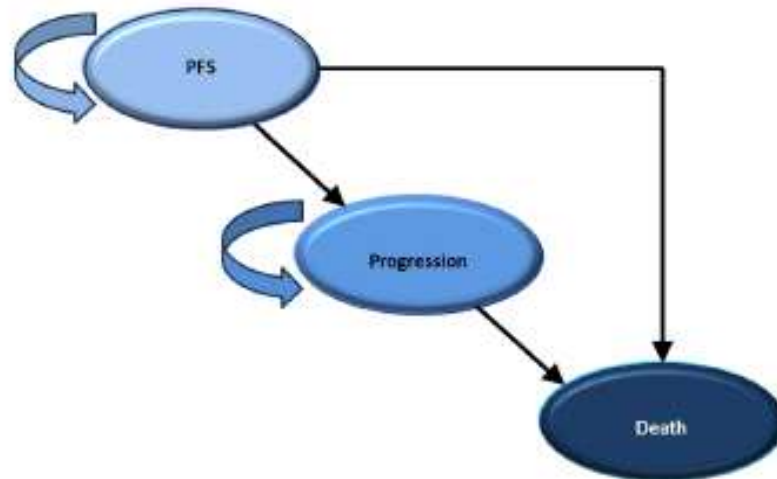
In de economische evaluatie is gebruik gemaakt van een kostenutiliteitsanalyse om de kosteneffectiviteit van behandeling met pertuzumab te onderzoeken.

Economisch model

Modelstructuur

De fabrikant heeft een Markov model gebruikt om de kosteneffectiviteit van PTD ten opzichte van TD te beschrijven. In figuur 1 is de modelstructuur weergegeven.

Figuur 1. Modelstructuur van het Markov model voor pertuzumab bij gemetastaseerde borstkanker.



Gezondheidstoestanden

Het model bestaat uit drie gezondheidstoestanden waarin een patiënt zich kan bevinden. Alle patiënten starten in de 'progressie-vrije overleving' (progression free survival; PFS) toestand. Zij kunnen vervolgens elke cyclus van het model in deze toestand blijven of, indien zij progressie van de ziekte hebben, doorstromen naar de 'progressie' (progression) toestand, of sterven dwz terechtkomen in de 'dood' (death) toestand. Indien een patiënt in de progressie toestand terecht komt kan ze niet meer terug komen in de PFS toestand.

Cyclusduur

De cyclusduur is 7 dagen.

Moment van instroom in model

Patiënten stromen in het model op het moment dat zij hun eerstelijnsbehandeling behandeling starten voor HER-2 positieve gemetastaseerde borstkanker.

Tijdshorizon

De analyseperiode van een studie moet zodanig zijn dat een geldige en betrouwbare uitspraak kan worden gedaan over de kosten en effecten van de te vergelijken behandelingen. Volgens de fabrikant sluiten de levenslange tijdshorizon en behandelduur goed aan bij het ziektebeeld en de behandeling. De fabrikant heeft een tijdshorizon gekozen van 25 jaar wat voldoende is in deze patiëntenpopulatie.

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 fabrikant heeft het maatschappelijk perspectief toegepast.

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 analyse techniek.

2.4 Inputgegevens

Studiepopulatie

In de CLEOPATRA studie werden patiënten geïncludeerd met HER2-positieve ziekte, wat bevestigd was volgens standaard criteria: 3+ met immunohistochemie (IHC) of een amplificatieratio ≥ 2 met fluorescentie-in-situ-hybridisatie (FISH). De patiënten waren niet eerder systemisch behandeld voor hun voortgeschreden of gemetastaseerde ziekte (eerstelijnsbehandeling), echter eventuele hormonale behandeling voor gemetastaseerde ziekte werd toegestaan. Voorafgaande (neo)adjuvante behandeling met trastuzumab en/of taxanen was toegestaan mits het ziektevrije interval tussen (einde van) adjuvante therapie en terugkeer van de ziekte minimaal 12 maanden bedroeg, zodat patiënten met geringere kans op respons niet werden ingesloten (conform aanbeveling van de CHMP). In verband met cardiotoxiciteit van HER2-remmers waren exclusiecriteria o.a.: voorafgaande hoge cumulatieve blootstelling aan anthracyclinen, een Linker Ventrikel Ejectie Fractie (LVEF) $\leq 50\%$ of afnames tot onder 50% tijdens eerdere behandeling met trastuzumab, voorgeschiedenis van hartfalen en andere cardiovasculaire aandoeningen. Voorts waren patiënten met hersenmetastasen uitgesloten van het onderzoek, zodat de studie over de effecten op hersenmetastasen geen informatie geeft.ⁱⁱⁱ

Effectiviteit

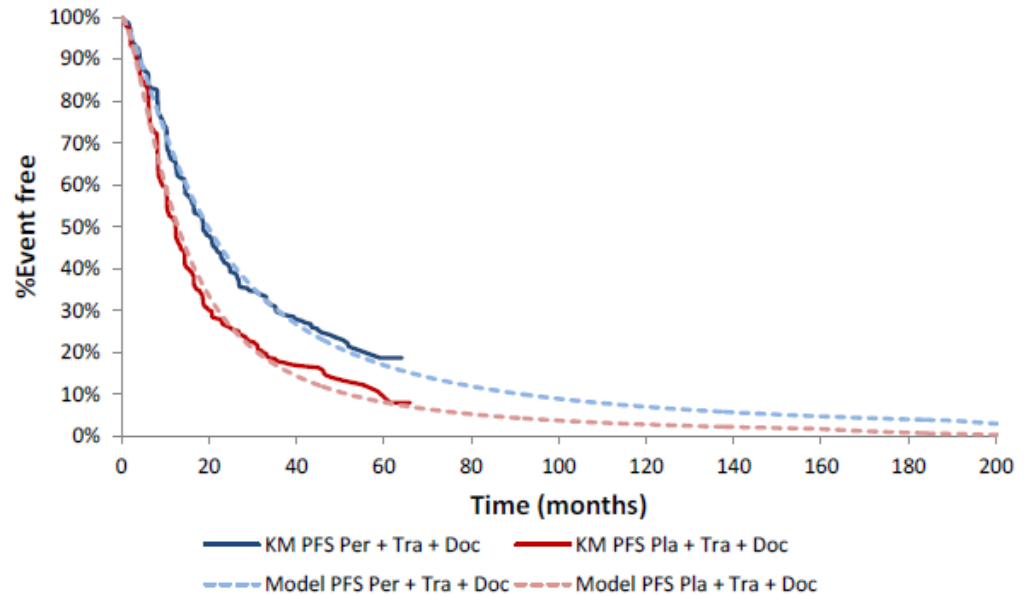
Transitiekansen

Voor het bepalen van de transitiekansen in het model zijn data gebruikt verkregen uit de CLEOPATRA studie.^{iii,iv} De proportie patiënten in gezondheidstoestanden PFS, progressie en dood is bepaald door de progressie vrije overleving (PFS) en algehele overleving (overall survival; OS) data uit de CLEOPATRA studie te extrapoleren door middel van het fitten van parametrische functies op de survival data.

Progressievrije overleving (PFS)

De kans om in de PFS toestand te blijven is berekend door op de PFS data (gedefinieerd als de tijd van randomisering tot het eerste gedocumenteerde radiografische bewijs van progressie volgens de RECIST criteria) uit de CLEOPATRA studie^{iv} verschillende parametrische functies (exponentiele, gamma, log-logistisch, log-normaal en Weibull) onafhankelijk te fitten voor de PTD en de TD armen. Voor beide behandelarmen bleek uit een visuele en Akaike Information Criteria (AIC) 'goodness of fit' analyse de log-logistische functie het beste te passen (figuur 2)

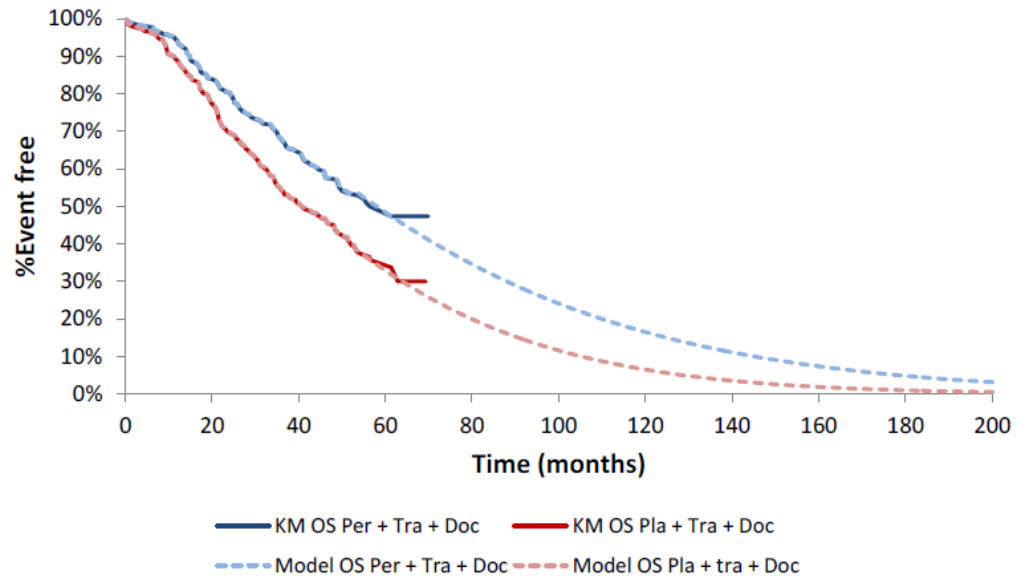
Figuur 2. Kaplan-Meier curves van de PFS zoals geobserveerd in de CLEOPATRA studie (hele lijn) en de gemodelleerde curven zoals gebruikt in het model (stippellijn).



Algehele overleving (OS)

De kans om te sterven is op een zelfde manier berekend als die om progressie mee te maken, namelijk door op de algehele overlevings-data uit de CLEOPATRA studie^x verschillende parametrische functies (exponentiële, gamma, log-logistisch, log-normaal en Weibull) te fitten voor de PTD en de TD armen. Voor beide behandelarmen bleek uit een visuele en Akaike Information Criteria (AIC) 'goodness of fit' analyse de gamma functie het beste te passen.

Figuur 3. Kaplan-Meier curven van de OS zoals geobserveerd in de CLEOPATRA studie (hele lijn) en de gemodelleerde curven zoals gebruikt in het model (stippellijn)



Utiliteiten

Voor het berekenen van de utiliteiten in het model heeft de fabrikant gebruik gemaakt van een regressie model gepubliceerd door Lloyd et al.^{vii} Vergelijking 1 geeft de formule weer waarmee de utiliteiten berekende zijn.

$$\frac{\exp(\sum \beta_i * parameter_values)}{1 + \exp(\sum \beta_i * parameter_values)} \quad \text{(Vergelijking 1)}$$

De waarden van β per parameter die berekend zijn in de 'mixed model' analyse van Lloyd et al. staan weergegeven in tabel 1. Al deze waarden, met uitzondering van de intercept, zijn significant.

Tabel 1. Waarden die gebruikt zijn in de regressie voor de berekening van de utiliteiten in het model.

Parameter	Parameter estimates β_i	Standard Error
Intercept	0.008871	0.3196
Age	0.0239	0.006946
Treatment response	0.4063	0.05521
Disease progression	-1.1477	0.1031
Febrile neutropenia	-0.6603	0.08501
Diarrhea and vomiting	-0.4629	0.09929
Hand-foot syndrome	-0.5184	0.09929
Stomatitis	-0.6634	0.09929
Fatigue	-0.5142	0.09929
Hair loss	-0.5086	0.09929

Afhankelijk van de leeftijd en respons op behandeling worden positieve utiliteiten toegekend, en afhankelijk van een bijwerking die een patiënt doormaakt worden disutiliteiten toegekend. Voor de leeftijd heeft de fabrikant de gemiddelde leeftijd in de CLEOPATRA studie genomen (53,5 jaar). Respons op behandeling is afhankelijk van de gezondheidstoestand waar de patiënt zich in bevindt (in PFS wordt dit wel toegekend, en na progressie niet). De proportie patiënten die bijwerkingen doormaakt is overgenomen uit de CLEOPATRA studie (tabel 2).

Tabel 2. Bijwerkingen, en het voorkomen per behandelarm in de CLEOPATRA studie, die meegenomen zijn in de berekening van de utiliteiten

Preferred term (MedDRA 7.1)	Percentage of Patients	
	PTD	TD
Febrile neutropenia	7.14%	13.93%
Diarrhea and Vomiting	4.43%	8.21%
Palmar plantar erythrodysesthesia (hand-foot) syndrome	0.25%	0.75%
Stomatitis	0.25%	0.50%
Fatigue	2.71%	1.72%
Alopecia (hair loss)	0.25%	0.00%

De fabrikant heeft de utiliteiten voor patiënten in de PFS gezondheidstoestand voor beide armen (PTD en TD) berekend door de gewogen gemiddelde utiliteit te nemen van de responders, stabiele ziekte en progressieve ziekte gebaseerd op de RECIST criteria. De fabrikant heeft een disutiliteit aangenomen tijdens docetaxel behandeling, omdat de bijwerking febrile neutropenie na het staken van docetaxel niet meer voorkwam.

Tabel 3: Overzicht van de in het model gebruikte utiliteiten.

<i>Gezondheidstoestand</i>	<i>utiliteit</i>	<i>bron</i>
<i>PFS</i>		
<i>PTD tijdens docetaxel</i>	0.799	Lloyd et al. & CLEOPATRA
<i>PTD na docetaxel</i>	0.813	Lloyd et al. & CLEOPATRA
<i>TD tijdens docetaxel</i>	0.797	Lloyd et al. & CLEOPATRA
<i>TD na docetaxel</i>	0.804	Lloyd et al. & CLEOPATRA
<i>Progressie</i>		
	0.535	Lloyd et al. & CLEOPATRA

Kosten

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

De fabrikant heeft directe medische kosten, en indirecte niet-medische kosten meegenomen in het model.

De kosten zijn uitgedrukt in euro's en gecorrigeerd voor inflatie voor het jaar 2013.

Directe medische kosten

De directe medische kosten (of directe kosten binnen de gezondheidszorg) zijn alle kosten die rechtstreeks verband houden met de preventie, diagnostiek, therapie, revalidatie en verzorging.

Geneesmiddelenkosten

Geneesmiddelenkosten zijn berekend door de dosis te vermenigvuldigen met de duur van de behandeling. De gemiddelde dosis voor pertuzumab, trastuzumab en docetaxel zoals gevonden in de CLEOPATRA studie is gebruikt in het model (zie tabel 4).^{xi} Er is onderscheid gemaakt tussen de eerste en latere toedieningen, in verband met een initiële oplaad-dosis van pertuzumab en trastuzumab.

Tabel 4. Dosis en kosten van de geneesmiddelen zoals toegepast in het model

<i>Behandelarm</i>	<i>Medicatie</i>	<i>Dosis in CLEOPATRA</i>	<i>Kosten in model*</i>	<i>Bron</i>
<i>Eerste toediening</i>				
PTD	Pertuzumab (€2.762/420mg flacon)	840 mg	€5.524	CLEOPATRA
	Trastuzumab (€620/150mg flacon)	532 mg	€2.492	CLEOPATRA
	Docetaxel (€95/20mg flacon)	128 mg	€642	CLEOPATRA
TD	Trastuzumab (€620/150mg flacon)	530 mg	€2.492	CLEOPATRA
	Docetaxel (€95/20mg flacon)	125 mg	€642	CLEOPATRA
<i>Iedere toediening na de eerste toediening</i>				
PTD	Pertuzumab (€2.762/420mg flacon)	421 mg	€2.762	CLEOPATRA
	Trastuzumab (€620/150mg flacon)	399 mg	€1.955	CLEOPATRA
	Docetaxel (€95/20mg flacon)	121 mg	€642	CLEOPATRA
TD	Trastuzumab (€620/150mg flacon)	404 mg	€1.955	CLEOPATRA
	Docetaxel (€95/20mg flacon)	124 mg	€642	CLEOPATRA

*Er is aangenomen dat er geen spillage plaatsvindt

Toedieningskosten

Voor het berekenen van de toedieningskosten is opnieuw onderscheid gemaakt tussen de eerste toediening en de volgende toedieningen. Dit omdat bij de initiële toediening op dag 1 pertuzumab wordt toegediend, en wordt gekeken of het middel wordt getolereerd. Wanneer dit het geval is worden op dag twee trastuzumab en docetaxel toegediend. Voor het toedienen van de medicatie is een dagopname oncologie gekozen uit de kostenhandleiding, omgerekend naar 2013 Euro's, wat neerkomt op €207/dag.

Niet medicamenteuze kosten

Bij de gemaakte niet-medicamenteuze kosten is verondersteld dat deze kosten niet verschillen tussen de PTD en de TD arm. Tabel x vat samen welke kosten er zijn meegenomen in het model inclusief de referenties waarop de aannames zijn gebaseerd. Aangenomen is dat patiënten in de PFS gezondheidstoestand elke 9 weken een ziekenhuisbezoek brengen en daar een Multi Gated Acquisition Scan

(MUGA) scan en een Computertomografie (CT) scan krijgen. Wekelijkse kosten komen voor deze groep dan op €60. Kosten voor patiënten met progressie zijn berekend met data verkregen uit uitkomstenonderzoek dat is uitgevoerd door de fabrikant, wat gebruikt is bij de herbeoordeling in 2014 door Zorginstituut Nederland van trastuzumab in borstkanker.^{xii} Wekelijkse kosten komen voor deze groep dan op €232.

Tabel 5 Niet-medicamenteuze kosten (2013 €)

<i>Zorggebruik</i>	<i>Kosten (2013 euro's)</i>	<i>Bron</i>
MUGA Scan (voor hartfunctie)	€264	UMC Maastricht
CT Scan	€195	NZa Tarief
Ziekenhuisbezoek	€77	Kostenhandleiding
Wekelijkse Kosten door progressie	€232	Uitkomstenonderzoek bij trastuzumab (UMC Maastricht)
Wekelijkse kosten PFS	€60	

Kosten met betrekking tot bijwerkingen

De kosten van de belangrijkste (grade 3 of hoger) aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen, zoals geobserveerd in de CLEOPATRA studie, zijn meegenomen in de analyse. Tabel x vat de bijwerkingen en toegepaste kosten samen.

Tabel 6. Kosten met betrekking tot bijwerkingen (2013 €)

<i>Bijwerking</i>	<i>Kosten</i>	<i>Bron</i>
Neutropenie	€1.299	Bouwmans et al. ^{xiii}
Febrile neutropenie	€2.776	Bouwmans et al. ^{xiii}
Leukopenie (aanne: kosten zijn gelijk aan die van neutropenie)	€1.299	Bouwmans et al. ^{xiii}
Diarree (aanne: 100% ontvangt loperamide 16mg/dag gedurende 5 dagen)	€42	ZIN beoordeling Jevtana; Z-index; kostenhandleiding
Perifere neuropathie (aangenomen nav Noorse studie)	€390	Moller et al. ^{xiv}
Anemie	€1.773	Bouwmans et al. ^{xiii}
Astenie	€124	ZIN beoordeling Zytiga
Vermoeidheid	€124	ZIN beoordeling Zytiga
Granulocytopenie	€1.299	Bouwmans et al. ^{xiii}
Linker ventriculair systolische disfunctie (aanne: incidentie en kosten hartfalen 50-54 jarige vrouwen)	€1.168	www.kostenvanziekten.nl

Directe niet-medische kosten

De fabrikant heeft reiskosten toegepast in het model voor de negenwekelijkse ziekenhuisbezoeken. Reiskosten van €6,93 zijn berekend volgens de richtlijnen uit de kostenhandleiding.

Indirecte niet-medische kosten

Indirecte niet-medische kosten zijn kosten gemaakt buiten de gezondheidszorg. Dit zijn met name productiviteitskosten door het verlies van productiviteit ten gevolge van ziekte. De frictiekosten methode voor het berekenen van de productiviteitskosten is toegepast. Productiviteitsverliezen zijn toegerekend aan in progressievrije vrouwen die het ziekenhuis moeten bezoeken (aannahme: 1 verloren werkdag), en bij vrouwen die progressie doormaken (aannahme: alle vrouwen met progressie stoppen met werken, en het aantal verloren dagen is gesteld op de frictie periode van 160 dagen). De kosten per verloren werkdag zijn berekend met de kostenhandleiding en bedragen in 2013 euro's €248/dag. Werkeloosheid is berekend op basis van CBS cijfers.

Discussiepunten

- Geneesmiddelenkosten zijn berekend door proporties van flacons te nemen, terwijl in de praktijk veelal een aangebroken flacon niet (helemaal) opgebruikt wordt. In de praktijk zal hierdoor de hoeveelheid gebruikte flacons hoger liggen en zal de ICER hoger worden.

Conclusie

Het Zorginstituut kan zich vinden in de inputgegevens

2.5 Validatie en gevoeligheidsanalyses

Validatie

Interne validatie is uitgevoerd door een onafhankelijke consultant. De consultant heeft de compleetheid van de resultaten gecontroleerd, cel voor cel het model gecheckt, en gekeken wat extreme waarden in het model voor uitkomsten brengen. De bevindingen van deze validatie zijn door de fabrikant zoveel mogelijk verwerkt in een aangepast model, waarna de validatie opnieuw gedaan is. Dit valt te lezen in een validatierapport.^{xv}

Gevoeligheidsanalyses

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

Univariate gevoeligheidsanalyses

De univariate gevoeligheidsanalyses die zijn uitgevoerd door de fabrikant zijn weergegeven in tabel 7.

Tabel 7: Parameters gevarieerd in A1:D12de univariate gevoeligheidsanalyse

Parameter	Baseline analyse	Gevoeligheidsanalyse	Bron
Parametrische functie PFS	Log-logistische functie	Weibull Exponentieel Log normaal Gamma	
Extrapolatie OS	Gamma functie	Weibull Exponentieel Log-logistisch Log normaal Gamma met Weibull in staart (Munich cancer registry)	Indirecte kosten (productiviteits-A1:D12verliezen)
Behandelduur	Behandelduur in studie (exponentieele functie)	Tijd tot einde behandel gelijk aan tijd tot progressie (log-logistische functie)	CLEOPATRA
Tijdshorizon Niet medicamenteuze kosten	15 jaar PFS €60 / week Progressie €232 / week	20, 10 en 5 jaar Gevoeligheidsanalyse (GA) 1 PFS €421/week Progressie €380/week GA2 Kosten PFS x2 GA3 Kosten PFS x 1/2 GA4 Kosten progressie x2 GA5 Kosten progressie x1/2 GA6 Kosten PFS en progressie x2 GA7 Kosten PFS en progressie x1/2	Baseline: Uitkomstenonderzoek trastuzumab Aannames GA1 Frederix et al. ^{xvi}
Toedieningskosten	1e cyclus €414 Overige cycli €207		
Indirecte kosten (productiviteitsverliezen)	Toegepast		

Utiliteiten	PFS (docetaxel) Pertuzumab: 0,799 Placebo: 0,813	GA1 Geen verschil behandelarm PFS (docetaxel) Pertuzumab: 0,799 Placebo: 0,799	Baseline en GA1 Lloyd et al
	PFS (geen docetaxel) Pertuzumab: 0,797 Placebo: 0,804 Progressie: 0,535	PFS (geen docetaxel) Pertuzumab: 0,797 Placebo: 0,797 Progressie: 0,535	GA2: Frederix et al. ^{xvi}
		GA2 Geen verschil behandelarm en docetaxel PFS (docetaxel) Pertuzumab: 0,69 Placebo: 0,69	
		PFS (geen docetaxel) Pertuzumab: 0,69 Placebo: 0,69 Progressie: 0,49	
Discontering	kosten: 4%; effecten 1,5%	0% discontering	

Probabilistische gevoeligheidsanalyses

De fabrikant heeft in een probabilistische gevoeligheidsanalyse op de uitkomsten, 1000 iteraties van het model uitgevoerd. Daarin zijn de parameters uit tabel 8 gevarieerd volgens de in de tabel weergegeven kansverdeling.

Tabel 8 geeft de parameters weer die opgenomen zijn in de univariate en de probabilistische gevoeligheidsanalyse en de bijbehorende kansverdelingen.

Tabel 8: parameters en kansverdelingen in de probabilistische gevoeligheidsanalyse

<i>Parameter</i>	<i>kansverdeling</i>
Utiliteiten voor PFS gezondheidstoestand	Beta
Utiliteiten voor progressie gezondheidstoestand	Beta
Parameter schattingen voor parametrische PFS functies	Normaal
Parameter schattingen voor parametrische OS functies	Normaal
Frequentie bijwerkingen	Lognormaal
Kosten bijwerkingen	Lognormaal
Kosten afhankelijk van gezondheidstoestand PFS	Lognormaal
Kosten afhankelijk van gezondheidstoestand progressie	Lognormaal
Indirecte kosten	Lognormaal

Scenarioanalyses

In een scenario analyse zijn de resultaten beschreven wanneer er geen discontering plaats zal vinden.

Discussie validatie en gevoeligheidsanalyses:

Geneesmiddelenkosten van pertuzumab zijn niet meegenomen in de gevoeligheidsanalyses. Het Zorginstituut heeft dit wel kunnen variëren in het elektronische model.

Conclusie validatie en gevoeligheidsanalyses:

Het Zorginstituut kan zich vinden in de validatie en gevoeligheidsanalyse

3 Resultaten Farmaco-Economische evaluatie

3.1 Incrementele en totale effecten

Behandeling met pertuzumab resulteert in een winst in kwaliteit van leven ten opzichte van trastuzumab en docetaxel.

Tabel 9. Incrementele effecten van behandeling met pertuzumab versus trastuzumab en docetaxel, discontering 1,5%

	<i>PTD</i>	<i>TD</i>	<i>incrementeel</i>
Gewonnen levensjaren (LYG)	5,51	4,11	1,40
QALYs	3,77	2,70	1,06

3.2 Incrementele en totale kosten

De behandeling met pertuzumab resulteert in € 123.557 extra kosten (verdisconteerd). Zie tabel 10 voor een overzicht van de totale en incrementele kosten.

Tabel 10. Totale en Incrementele kosten van toevoeging van inzet van pertuzumab versus trastuzumab en docetaxel, discontering 4%

	<i>PTD</i>	<i>TD</i>	<i>incrementeel</i>
<i>Directe kosten</i>			
Geneesmiddelenkosten	€205.136	€54.849	€150.243
Toedieningskosten	€9.112	€6.631	€2.481
Bijwerkingen	€3.875	€3.718	€157
Niet medicamenteuze kosten PFS	€8.814	€5.840	€2.974
Niet medicamenteuze kosten Progressie	€27.442	€24.780	€2.662
<i>Indirecte kosten</i>			
Productiviteitskosten	€11.266	€11.972	-€706
Reiskosten	€545	€418	€127
<i>Totale kosten</i>	€266.190	€108.252	€157.938

3.3 Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's

De fabrikant rapporteert de volgende incrementele kosteneffectiviteits-ratio's (ICERs): €113.098 per LYG en €148.824 per QALY ten opzichte van trastuzumab en docetaxel.

Tabel 11: Incrementele kosteneffectiviteit van pertuzumab versus trastuzumab en docetaxel

Incrementele kosten per gewonnen levensjaar (LYG)	€ 113.098/LYG
Incrementele kosten per voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY)	€ 148.824/QALY

3.4

Gevoeligheidsanalyses

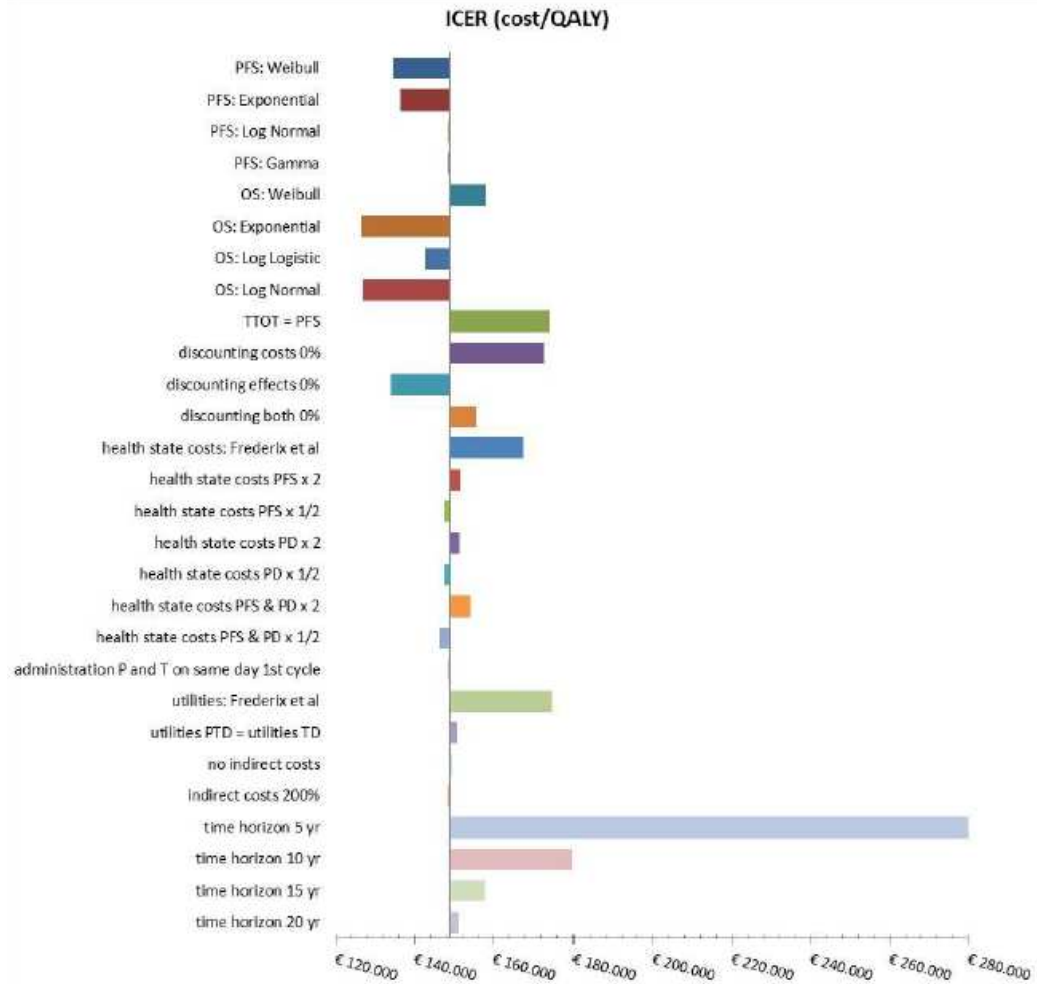
Univariate gevoeligheidsanalyses

De univariate gevoeligheidsanalyses laten zien dat het model vooral gevoelig is voor de gekozen algehele overlevingsfunctie voor de schatting van extrapolatie. De fabrikant geeft aan dat deze data nog niet 'volwassen' genoeg zijn en dat er daardoor een grote onzekerheid rondom de algehele overlevingsduur is.

Verder is het model gevoelig voor de keuze van utiliteiten, de tijdshorizon en tijd tot het einde van behandeling.

Geneesmiddelen kosten zijn door de fabrikant niet meegenomen in de univariate gevoeligheidsanalyse. Wanneer in het elektronische model een 55% prijsreductie voor een flacon pertuzumab wordt aangenomen zakt de ICER van ca €150.000/QALY naar de voor deze indicatie relevant geachte referentiewaarde van €80.000/QALY.

Figuur 4: Tornado diagram van de multi-way gevoeligheidsanalyse, zoals gerapporteerd door de fabrikant.



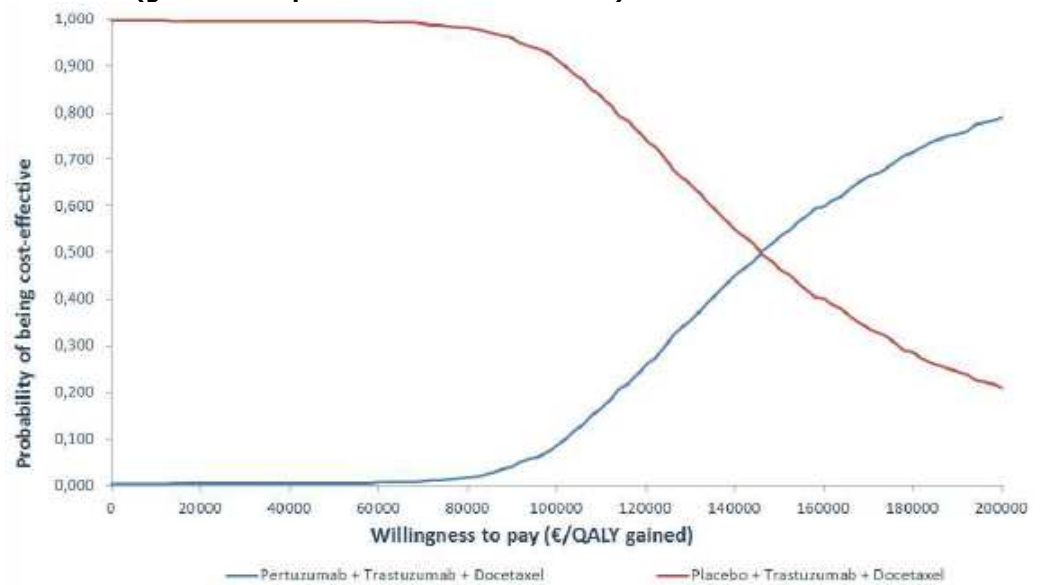
Probabilistische gevoeligheidsanalyses

Figuur 5 en 6 geven de resultaten van de probabilistische gevoeligheidsanalyses (probabilistic sensitivity analysis, PSA) ten opzichte van trastuzumab en docetaxel weer. Bij een drempelwaarde van € 80.000 per QALY is de kans dat pertuzumab kosteneffectief is vrijwel nihil.

Figuur 5: Incrementele kosten en effecten van PTD ten opzichte van TD: probabilistische gevoeligheidsanalyse (PSA) met 1000 simulaties.



Figuur 6: "Cost effectiveness acceptability curve" (CEAC) van de vergelijking tussen PTD vs TD (gebaseerd op PSA met 1000 simulaties).



Scenario-analyses

Resultaten kosteneffectiviteit zonder discontering

Tabel 12: Incrementele kosteneffectiviteit van pertuzumab versus trastuzumab en docetaxel wanneer er niet verdisconteerd wordt

	<i>PTD</i>	<i>TD</i>	<i>incrementeel</i>
Totale kosten	€304.941	€121.676	€183.265
QALYs	4,00	2,82	1,18
Incrementele kosten per voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY)			€ 155.572/QALY

De tekst in dit farmaco-economisch rapport is door Zorginstituut Nederland vastgesteld na het inwinnen van advies van de Wetenschappelijke Adviesraad, zoals afgerond in haar vergadering van 20 april 2015.

-
- ⁱ Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-47.
- ⁱⁱ CBS. Resterende gezonde levensverwachting: <http://www.cbs.nl/nl-NL/menu/themas/gezondheid-welzijn/cijfers/extra/resterende-gezonde-levensverwachting.htm> geraadpleegd op 21 april 2015
- ⁱⁱⁱ Baselga J et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(2):109-119.
- ^{iv} Swain SM et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2013;14(6):461-471.
- ^v Cortés J, et al. Health-related quality-of-life assessment in CLEOPATRA, a phase III study combining pertuzumab with trastuzumab and docetaxel in metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2013 Oct;24(10):2630-5.
- ^{vi} Peasgood T, Ward SE, Brazier J. Health-state utility values in breast cancer. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2010;10(5)553-566.
- ^{vii} Lloyd A, Nafees B, Narewska J, et al. Health state utilities for metastatic breast cancer. *British Journal of Cancer* 2006;95:683-690.
- ^{viii} Attard CL, et al. Cost-effectiveness analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab therapy for locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer in Canada. *J Med Econ*. 2014 Nov 10:1-16. [Epub ahead of print]
- ^{ix} Fleeman N, et al. Pertuzumab in Combination with Trastuzumab and Docetaxel for the Treatment of HER2-Positive Metastatic or Locally Recurrent Unresectable Breast Cancer. *Pharmacoeconomics*. 2014 Aug 20. [Epub ahead of print]
- ^x Swain SM, Baselga J, Kim S et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2015;372(8):724-734.
- ^{xi} Roche data on file
- ^{xii} Zorginstituut Nederland. 2014. Herbeoordeling trastuzumab na 4 jaar voorlopige opname op de NZabeleidsregel 'Dure/Wees geneesmiddelen'
- ^{xiii} Bouwmans C, Janssen J, Huijgens P, et al. Costs of haematological adverse events in chronic myeloid leukaemia patients: a retrospective cost analysis of the treatment of anaemia, neutropenia and thrombocytopenia in patients with chronic myeloid leukaemia. *Journal of Medical Economics* 2009;12(2):164-169.
- ^{xiv} Moller J, Nicklasson L, Murthy A. Cost-effectiveness of novel relapsed-refractory multiple myeloma therapies in Norway: lenalidomide plus dexamethasone vs bortezomib. *J Med Econ* 2011;14(6):690-697.
- ^{xv} BresMed. Metastatic breast cancer: Quality control of pertuzumab economic model.
- ^{xvi} Frederix GW, Quadri N, Hövels AM, van de Wetering FT, Tamminga H, Schellens JH, Lloyd AJ. Utility and work productivity data for economic evaluation of breast cancer therapies in the Netherlands and Sweden. *Clin Ther*. 2013 Apr;35(4):e1-7