



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Minister voor Medische Zorg en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2021016640

Datum 11 mei 2021
Betreft Pakketadvies pertuzumab+trastuzumab (Phesgo®)

Zorginstituut Nederland
Zorg II

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

T +31 (0)20 797 85 55

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

Onze referentie
2021016640

Geachte mevrouw Van Ark,

Zorginstituut Nederland adviseert u over de gefixeerde gecombineerde dosis pertuzumab en trastuzumab voor subcutane toediening (Phesgo®) bij HER2 positieve borstkanker. Aanleiding voor dit advies vormde de plaatsing van genoemd middel in de pakketsluit voor dure geneesmiddelen.

Phesgo® betreft een subcutane toediening van 2 al langer bestaande geneesmiddelen die tot nu toe voornamelijk intraveneus worden toegepast. Voor pertuzumab is een prijsarrangement afgesloten met de fabrikant en voor trastuzumab zijn sinds 2017 biosimilars op de markt en bestaan prijsafspraken met ziekenhuizen.

Het Zorginstituut adviseert u Phesgo® op te nemen in het verzekerd pakket na prijsonderhandelingen. Hierbij adviseren wij u rekening te houden met de bestaande kortingen voor de intraveneuze geneesmiddelen; de netto prijs van Phesgo® zou maximaal de netto prijs van de op dit moment toegepaste intraveneuze middelen mogen zijn.

Daarnaast willen wij in overweging geven dat de onderhandelde kortingen voor biosimilars met enige regelmaat opnieuw worden onderhandeld.

Ik licht u hieronder onze bevindingen en eindconclusie nader toe.

Algemeen

Het Zorginstituut maakt op uw verzoek vanuit het oogpunt van het uit gezamenlijke premies betaalde basispakket, de afweging of nieuwe zorg onderdeel zou moeten zijn van het verzekerde pakket. We maken hierbij een weging, zowel in wetenschappelijke zin, als vanuit maatschappelijk draagvlak en we wegen aspecten van doelmatigheid en transparantie.

Het Zorginstituut heeft Phesgo® beoordeeld aan de hand van de vier pakketcriteria¹: effectiviteit², kosteneffectiviteit³, noodzakelijkheid en uitvoerbaarheid.

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

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

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

Pertuzumab+trastuzumab (Phesgo®)

De geregistreerde indicatie van de gefixeerde gecombineerde dosis pertuzumab en trastuzumab voor subcutane toediening (Phesgo®) betreft vroege borstkanker en gemetastaseerde borstkanker.

Voor vroege borstkanker is Phesgo® geïndiceerd voor gebruik in combinatie met chemotherapie voor:

- de neoadjuvante behandeling van volwassen patiënten met HER2-positieve, lokaal gevorderde, inflammatoire, of vroeg-stadium borstkanker met een hoog risico op recidief
- de adjuvante behandeling van volwassen patiënten met HER2-positieve vroege borstkanker met een hoog risico op recidief

Voor gemetastaseerde borstkanker is Phesgo® geïndiceerd voor gebruik in combinatie met 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 gekregen.

Integrale weging pakketcriteria

Stand van wetenschap en praktijk

De onderbouwing van de claim voor effectiviteit van Phesgo® berust op een fase 3 non-inferioriteit studie waarin Phesgo® direct is vergeleken met intraveneus toegediend pertuzumab en trastuzumab in standaarddoseringen als toevoeging aan chemotherapie. Op basis van deze studie is geconcludeerd dat Phesgo® non-inferieur (niet minder effectief) is ten opzichte van intraveneuze toediening van trastuzumab en pertuzumab. We concluderen dat Phesgo® voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Budgetimpact

In verschillende scenario's is rekening gehouden met aannames rondom de patiëntenaantallen, marktpenetratie en de prijs van Phesgo® en de intraveneuze toepassing van pertuzumab-trastuzumab. Wanneer gerekend wordt met openbare prijzen zal toepassing van Phesgo® bij de behandeling van vroege en gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker gepaard gaan met een kostenbesparing van €394.000 in het derde jaar na opname in het basispakket. Wanneer een hypothetische korting van 37%⁴ wordt toegepast op pertuzumab en 50% op trastuzumab, worden de meerkosten van Phesgo® geraamd op €10,9 miljoen in het derde jaar. In het geval er een hypothetische korting van 37% wordt toegepast op Phesgo® en pertuzumab en 50% korting op trastuzumab, worden er meerkosten van €1,2 miljoen verwacht in het derde jaar na opname in het pakket.

Een kosteneffectiviteitsanalyse is bij het onderhavige dossier niet van toegevoegde waarde (gezien de non-inferioriteit) en dus niet uitgevoerd.

Zorginstituut Nederland
Zorg II
Infectieziekten, Bloed &
Immunologie

Datum

11 mei 2021

Onze referentie

2021016640

⁴ Het Zorginstituut adviseerde eerder (2015) voor pertuzumab een korting van minimaal 50% op de oorspronkelijke AIP van 3000 euro. Deze 50% zou resulteren in een acceptabele verhouding tussen effectiviteit en kosten om pertuzumab in het verzekerde pakket te kunnen handhaven. De huidige AIP is 2360 euro. Om naar 1500 euro voor pertuzumab te komen hebben we een additionele 37% korting toegepast, conform het eerdere pakketadvies van Perjeta. We hebben dus gerekend met een AIP van ongeveer 1500 euro in de huidige BIA.

Eindconclusie

Het Zorginstituut adviseert u Phesgo® op te nemen in het verzekerde pakket na prijsonderhandelingen. Hierbij adviseren wij u rekening te houden met de bestaande kortingen voor de intraveneuze geneesmiddelen; de netto prijs van Phesgo® mag maximaal de netto prijs van de op dit moment toegepaste intraveneuze middelen zijn.

Hoogachtend,



Tiana van Grinsven
Plv. voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland
Zorg II
Infectieziekten, Bloed &
Immunologie

Datum
11 mei 2021

Onze referentie
2021016640

Bijlage 1

Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk

Achtergrond

HER-2 positieve borstkanker

Als gevolg van het landelijk dekkende borstkanker bevolkingsonderzoek worden in Nederland patiënten veelal in een vroeg, nog niet gemetastaseerd ziektestadium gediagnostiseerd. Bij diagnose heeft 95% van de patiënten vroege borstkanker (stadium I-III) en 5% gemetastaseerde ziekte (stadium IV).

HER2-positieve borstkanker, gedreven door overexpressie van de membraan gebonden Humane Epidermale groeifactor Receptor 2 (HER2), kenmerkt zich door agressieve tumorgroei door overactiviteit van de PI3K- en de MAPK-siginaaltransductieroutes.¹ HER2-positieve borstkanker (betreft 10-15% van patiënten met borstkanker)² behoort tot de moleculaire subgroepen met de hoogste kans op een recidief binnen 10 jaar (26%), waarbij HER2-gerichte behandeling een significante verbetering geeft.³

Behandelrichtlijn borstkanker

Bij de behandeling van patiënten met HER2-positieve borstkanker gelden onderstaande aanbevelingen voor pertuzumab in combinatie met trastuzumab, waarbij alle geregistreerde indicaties voor pertuzumab in combinatie met trastuzumab worden aanbevolen in de richtlijn Borstkanker, met uitzondering van adjuvante behandeling in afwachting van langere follow-up data uit de APHINITY studie (publicatie verwacht in 2023).⁴

HER2-positieve vroege borstkanker - neoadjuvante behandeling:

- Het ontvangen van een neoadjuvante behandeling is gebaseerd op het risicoprofiel van de patiënt. Voornamelijk bij HER2-positieve borstkankerpatiënten met een hoger risico op terugkeer door ongunstiger tumorkarakteristieken of lymfeklierstatus (stadium II en III ziekte) is neoadjuvante therapie de standaardkeuze. Bij de neoadjuvante behandeling van HER2-positieve borstkanker dient trastuzumab toegevoegd te worden aan de neoadjuvante chemotherapie (taxaan en/of antracycline). Tevens wordt geadviseerd om pertuzumab toe te voegen aan neoadjuvante chemotherapie en trastuzumab. De Nederlandse behandelrichtlijn geeft een schema met 4 cycli en een met 9 cycli pertuzumab en trastuzumab weer. Trastuzumab wordt adjuvant tot totaal 1 jaar voortgezet voor patiënten die geen restziekte hebben na operatie.⁴ Patiënten die invasieve restziekte hebben in de borst en/of de lymfeklieren na neoadjuvante behandeling worden behandeld met 14 cycli trastuzumab-emtansine.

HER2-positieve gemetastaseerde borstkanker:

- Patiënten met HER2-positieve gemetastaseerde ziekte dienen in de eerste lijn te worden behandeld met de combinatie van trastuzumab, pertuzumab én docetaxel. Bij intolerantie voor docetaxel, kan wekelijks paclitaxel een alternatief zijn. De behandeling mag tot aan ziekteprogressie of onbehandelbare toxiciteit doorgaan, ook als de behandeling met docetaxel wordt beëindigd.⁴

Plaats in de behandeling

Phesgo® betreft een subcutane gecombineerde toediening van pertuzumab en trastuzumab, als substitutie van intraveneuze toediening van pertuzumab en trastuzumab bij patiënten binnen bovengenoemde indicatiegebieden.

Tabel 1 geeft de aanbevolen behandel doseringen van pertuzumab en trastuzumab weer⁵, alsook de onderzochte doseringen in de direct vergelijkende studie tussen Phesgo® en de sequentieel toegediende combinatie van intraveneuze pertuzumab en trastuzumab.⁶

Tabel 1. Behandelingsdoserings van Phesgo®, pertuzumab en trastuzumab

		Start(oplaad)dosis	Onderhoudsdosis (iedere 3 weken)
FeDeriCa studie⁶			
Phesgo®	Sc	1200 mg pertuzumab /600 mg trastuzumab	600 mg pertuzumab /600 mg trastuzumab
Pertuzumab	Iv	840 mg	420 mg
Trastuzumab	Iv, of Sc	8 mg/kg, of 600 mg	6 mg/kg, of 600 mg
Richtlijn borstkanker / SmPC^{4,6}			
Pertuzumab	Iv	840 mg	420 mg
Trastuzumab	Iv Sc	8 mg/kg, of 600 mg	6 mg/kg, of 600 mg

Bij vroege borstkanker in de neoadjuvante setting moet Phesgo® gedurende 3 tot 6 cycli worden toegediend in combinatie met chemotherapie, als onderdeel van een compleet behandelregime voor vroege borstkanker. Dosisverlagingen worden niet aanbevolen. Bij patiënten die worden behandeld met een taxaan moet Phesgo® worden toegediend voorafgaand aan de toediening van het taxaan.⁷

Phesgo® mag alleen worden gestart onder toezicht van een arts die ervaren is in het toedienen van middelen tegen kanker. Phesgo® mag alleen toegediend worden door een medische zorgverlener die in staat is om anafylaxie te behandelen en in een omgeving die zodanig is uitgerust dat reanimatie onmiddellijk kan plaatsvinden.⁷

Intraveneus pertuzumab en trastuzumab moeten na elkaar worden toegediend (in willekeurige volgorde) en mogen niet gemengd worden in dezelfde infuuszak.⁵

De geadviseerde dosering van pertuzumab in combinatie met trastuzumab is hetzelfde in de neoadjuvante en gemetastaseerde setting.⁵

Gunstige en ongunstige effecten

Gunstige effecten

•Beschrijving studies

In een fase 1B dose-finding studie (B030185) is een subcutane dosis pertuzumab geselecteerd op basis van onderzoek bij gezonde mannelijke vrijwilligers en bij patiënten met vroege borstkanker.⁸ Voor trastuzumab was reeds een subcutane toedieningsvorm (600 mg) beschikbaar met aangetoonde niet-inferieure farmacokinetiek (C_{dal}) en effectiviteit ten opzichte van intraveneus trastuzumab in standaarddosering en toegevoegd aan chemotherapie.⁹

De open-label multi-center gerandomiseerde fase 3 FeDeriCa studie is ontworpen om non-inferioriteit van de serum C_{dal} van pertuzumab (600 mg) in Phesgo® in cyclus 7 (voorafgaand aan toediening in cyclus 8) aan te tonen in vergelijking met intraveneuze pertuzumab (sequentiële toediening icm trastuzumab in standaarddoseringen). Secundaire eindpunten waren de non-inferioriteit van de serum C_{dal} van trastuzumab in Phesgo® in cyclus 7 in vergelijking met intraveneuze trastuzumab, lokaal beoordeelde totale pathologische complete respons (tpCR), lange termijn effectiviteit (nog niet beschikbaar) en ongunstige effecten. Non-inferioriteit was gedefinieerd als de ondergrens voor het 90% betrouwbaarheidsinterval van de C_{dal} van $\geq 0,8$.⁶

•Rationale uitkomstmaat C_{dal}

Rationale voor de farmacokinetische parameter C_{dal} als de primaire uitkomstmaat (na cyclus 7 als de steady state is bereikt) is dat de C_{dal} de receptor doel verzadiging weergeeft. Bij aangetoonde non-inferioriteit is er sprake van een niet-inferieure mate van receptor verzadiging en de C_{dal} is sterk gecorreleerd met andere farmacokinetische parameters waaronder de AUC.⁸ Derhalve wordt aangenomen dat non-inferioriteit voor C_{dal} resulteert in gelijke effectiviteit ongeacht de toedieningsroute. Voor trastuzumab (tevens 600 mg in de s.c. formulering) is dit reeds aangetoond; de steady-state C_{dal} was hoger na s.c. toediening dan na i.v. toediening van trastuzumab (ratio van geometrische gemiddelden 1.33; 90% BI: 1,24-1,44 op cyclus 7) en non-inferioriteit was derhalve aangetoond (non-inferioriteit was gedefinieerd als de ondergrens voor het 90% betrouwbaarheidsinterval van de C_{dal} van $\geq 0,8$ net zoals in de Phesgo® studie).⁹

Bij de finale analyse, na een mediane follow-up van meer dan 70 maanden, hadden patiënten die behandeld werden met de intraveneuze formulering van trastuzumab en patiënten die behandeld werden met de subcutane formulering van trastuzumab een vergelijkbare voorvalvrije overleving en totale overleving. De 6-jaar voorvalvrije overleving was 65% in beide armen ('intent to treat' (ITT) populatie: HR=0,98) en de totale overleving was 84% in beide armen (ITT populatie: HR=0,94). Tevens waren de ongunstige effecten overeenkomstig.⁹

In de FeDeriCa studie werden 500 patiënten met vroege HER2-positieve, operabele of lokaal gevorderd borstkanker (LABC), waaronder inflammatoire borstkanker, geïnccludeerd en gerandomiseerd naar 8 cycli neoadjuvante chemotherapie (doxorubicine, cyclofosfamide gevolgd door paclitaxel) met gelijktijdige toediening van 4 cycli van ofwel Phesgo® (n=248) of intraveneuze pertuzumab en trastuzumab (n=252) tijdens cycli 5-8.⁶

Na de operatie ontvingen de patiënten 14 cycli met dezelfde behandeling met Phesgo® of intraveneuze pertuzumab en trastuzumab als vóór de operatie, om zo tot 18 cycli HER2-gerichte therapie te komen. Patiënten kregen ook adjuvante radiotherapie en endocriene therapie volgens de lokale praktijk. Tijdens de adjuvante periode was het toegestaan intraveneuze trastuzumab te vervangen door subcutane trastuzumab, naar het oordeel van de onderzoeker.

De patiënt karakteristieken waren goed in evenwicht tussen de twee behandelgroepen.^{6,10}

•Resultaten

De farmacokinetische resultaten voor het primaire eindpunt van C_{dal} van pertuzumab in cyclus 7 (d.w.z. voorafgaand aan toediening in cyclus 8) toonden non-inferioriteit aan van pertuzumab in Phesgo® (geometrisch gemiddelde 88,7 mcg/ml) in vergelijking met intraveneuze pertuzumab (geometrisch gemiddelde 72,4 mcg/ml) met een geometrisch gemiddelde ratio van 1,22 (90%-BI: 1,14-1,31).^{6,10}

De farmacokinetische resultaten voor het secundaire eindpunt, C_{dal} van trastuzumab in cyclus 7 (d.w.z. voorafgaand aan toediening in cyclus 8), toonden non-inferioriteit aan van trastuzumab in Phesgo® (geometrisch gemiddelde 57,5 mcg/ml) in vergelijking met intraveneuze trastuzumab (geometrisch gemiddelde 43,2 mcg/ml) met een geometrisch gemiddelde ratio van 1,33 (90%-BI: 1,24-1,43).^{6,10}

In de farmacokinetische analyses werden patiënten geïnccludeerd die volgens protocol waren behandeld (per protocol populatie). Dit betroffen 206 patiënten in de Phesgo® arm (83% van totaal) en 203 patiënten in de intraveneuze toedieningsgroep (81% van totaal).¹⁰ Een per protocol analyse is acceptabel bij een analyse voor non-inferioriteit en de uitval is vergelijkbaar tussen de behandelarmen.

De totale pathologische complete respons (tpCR) was met 59,7% bij subcutane toediening en 59,5% bij intraveneuze toediening vergelijkbaar in beide behandelgroepen 0,2% (95% BI: -8,67-8,97).⁶ Deze percentages zijn in lijn met eerdere studies met pertuzumab, trastuzumab en chemotherapie in de neoadjuvante setting.^{5,9}

Phesgo® is niet onderzocht bij gemetastaseerde borstkanker. Het Zorginstituut concludeert echter dat non-inferioriteit van de C_{dal} van Phesgo® t.o.v. intraveneus pertuzumab/trastuzumab in de neoadjuvante setting kan worden geëxtrapoleerd naar de gemetastaseerde setting. De onderzochte doseringen van Phesgo® en van pertuzumab en trastuzumab in de neoadjuvante setting zijn gelijk aan die in de gemetastaseerde setting. De intraveneuze toediening van pertuzumab en trastuzumab als toevoeging aan docetaxel in de

gemetastaseerde setting is in 2016 door het Zorginstituut beoordeeld en aangeduid als conform de Stand van de Wetenschap en Praktijk.¹¹

Ongunstige effecten

Het veiligheidsprofiel van Phesgo® kwam over het algemeen overeen met het bekende veiligheidsprofiel van intraveneuze pertuzumab in combinatie met trastuzumab, met injectieplaatsreactie als additionele bijwerking (14,9% vs. 0,4%). Dit waren allen bijwerkingen van graad 1 of 2. Het merendeel van de lokale reacties op de injectieplaats die werden gezien met Phesgo® waren ofwel pijn op de injectieplaats of erytheem op de injectieplaats.^{6,10}

Incidentie van tijdens de behandeling ontstane antilichamen tegen pertuzumab en trastuzumab bedroeg respectievelijk 3% (7/237) en 0,4% (1/237) bij patiënten die werden behandeld met intraveneuze pertuzumab en trastuzumab.⁶ De incidentie van tijdens de behandeling ontstane antilichamen tegen pertuzumab, trastuzumab en vorhyaluronidase-alfa was respectievelijk 4,8% (11/231), 0,9% (2/232) en 0,9% (2/225) bij patiënten die werden behandeld met Phesgo®.⁶ Onder de patiënten die positief testten voor antilichamen tegen pertuzumab, werden neutraliserende antilichamen tegen pertuzumab gezien bij één patiënt die werd behandeld met intraveneuze pertuzumab en trastuzumab en bij één patiënt die werd behandeld met Phesgo®. Onder de patiënten die positief testten voor antilichamen tegen trastuzumab, werden neutraliserende antilichamen tegen trastuzumab gezien bij één patiënt die werd behandeld met Phesgo®.⁶

De klinische relevantie van het ontwikkelen van antilichamen tegen pertuzumab, trastuzumab, en vorhyaluronidase-alfa na behandeling met Phesgo® is niet bekend.⁶

*Overige aspecten*¹²

De fase 2 PHranceSCa studie is een cross-over studie naar de preferentie van patiënten voor subcutane of intraveneuze toediening van pertuzumab en trastuzumab en de ervaring van behandelaren. Aan de studie deden 160 patiënten mee, 80 in iedere behandelgroep met cross-over na 3 maanden. Het aangeven van preferentie voor een van beide toedieningsvormen volgde na de laatste behandeling (primaire uitkomstmaat). Hierbij gaf de meerderheid van patiënten (85%, n=136) aan voorkeur te hebben voor de subcutane toediening (95% BI: 78,5-90,2) ten opzichte van 13,8% (n=22) voor intraveneuze toediening.

De perceptie van behandelaren met betrekking tot de subcutane toediening van pertuzumab en trastuzumab is onderzocht met behulp van een HCPQ (Healthcare professional questionnaire). De vragenlijst werd ingevuld na iedere toediening en aan het eind van de studie. Hieruit bleek een mediane bereidingstijd van 5 minuten voor subcutane toediening en 15-20 minuten voor intraveneuze toediening. De toedieningstijd was respectievelijk 7-8 minuten en 60-150 minuten voor subcutane en intraveneuze toediening. Patiënten op subcutane behandeling verbleven 33-50 minuten in de kliniek, bij intraveneuze behandeling was dit 130-300 minuten.

Behandelaren geven aan dat subcutane behandeling gepaard gaat met tijdswinst, flexibiliteit, preventie van doseringsfouten en reductie van spillage als gevolg van de gefixeerde subcutane dosering waardoor preparatie van lichaamsgewicht afhankelijke toediening overbodig is. Het eventuele voorkómen van spillage is echter alleen van toepassing op trastuzumab als deze voor toediening gereed gemaakt moet worden op basis van lichaamsgewicht (i.p.v. de subcutane toediening van een gefixeerde dosis). De oplaaddosis pertuzumab betreft 840 mg onafhankelijk van lichaamsgewicht (2 ampullen) en de onderhoudsdosis betreft 420 mg (1 ampul). Tevens is onbekend wat de mate van spillage is bij het voor toediening gereed maken van trastuzumab.

Conclusie

Op basis van het non-inferieure farmacokinetische profiel (C_{dal}) van Phesgo®, een gefixeerde gecombineerde dosis pertuzumab en trastuzumab voor subcutane toediening, ten opzichte van intraveneus toegediend pertuzumab en trastuzumab in standaarddoseringen en het overeenkomstige profiel van ongunstige effecten wordt geconcludeerd dat Phesgo® voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk voor de behandeling van;

- vroege borstkanker in combinatie met chemotherapie als neoadjuvante behandeling van volwassen patiënten met HER2-positieve, lokaal gevorderde, inflammatoire, of vroeg-stadium borstkanker met een hoog risico op recidief
- gemetastaseerde borstkanker in combinatie met 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 gekregen.

Referenties

1. Loibl S, et al, HER2-positive breast cancer. The Lancet, 2017. 389(10087): 2415-2429
2. Borstkanker in Nederland, " Integraal Kanker Centrum Nederland (IKNL), Utrecht, 2018 via: https://www.iknl.nl/getmedia/e2abd7e5-c6e5-4398-842f-e91facd3d6bd/iknl_rapport-borstkanker-in-nederland-311018-int.pdf
3. Van Maaren MC, de Munck L, Strobbe LJA, et al. Ten-year recurrence rates for breast cancer subtypes in the Netherlands: A large population-based study. Int J Cancer. 2019, Jan 15;144(2):263-272.
4. Federatie Medisch Specialisten, Richtlijn borstkanker 2018 via: <https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/borstkanker>, geraadpleegd maart 2021
5. EMA. SmPC Perjeta 2017
6. Tan AR, Im SA, Mattar A, et al. Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (FeDeriCa): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. Lancet Oncology, 2021;22(1):85-97.
7. EMA. SmPC Phesgo 2020
8. Kirschbrown WP, Wynne C, Kagedal M, et al. Development of a subcutaneous fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab: results from the phase Ib dose-finding study. J Clin Pharmacol, 2019;59:702-716.
9. EMA. SmPC Herceptin 2010
10. EMA. EPAR Phesgo 2020
11. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies pertuzumab (PERJETA). 20 januari 2016
12. O'Shaughnessy J, et al, Preference for the fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection in patients with HER2-positive early breast cancer (PHranceSCa): A randomized, open-label phase II study. Manuscript accepted for publication

Bijlage 2 Budgetimpactanalyse

1. Inleiding

In het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen brengt Zorginstituut Nederland advies uit over de verwachte kosten voor pertuzumab in combinatie met trastuzumab (Phesgo®) voor de neoadjuvante behandeling van volwassen patiënten met vroege HER2-positieve borstkanker en eerstelijns behandeling van gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker.

Het doel van deze budgetimpactanalyse is een schatting te maken van de kosten die met het gebruik van het middel gepaard gaan. Het uitgangspunt voor de budgetimpactanalyse is de patiëntenpopulatie waarvoor Phesgo® is geregistreerd. Indien relevant, wordt hierbij ook rekening gehouden met een eventuele kostenbesparing door substitutie van de huidige behandeling (in principe alleen geneesmiddelenkosten).

Let op: deze rapportage betreft een beknopte versie van een volledige budgetimpactanalyse.

Voorgestelde plaats in het behandelalgoritme

Phesgo® betreft een subcutane gecombineerde toediening van pertuzumab en trastuzumab, als substitutie van intraveneuze toediening van pertuzumab en trastuzumab bij patiënten binnen de eerder benoemde indicatiegebieden (zie ook bijlage 1).¹

2. Uitgangspunten

Aantal patiënten

Het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met de subcutane injectie van Phesgo® is gebaseerd op verschillende Nederlandse bronnen. Daarnaast zijn de inschattingen van het aantal patiënten deels gebaseerd op het goedgekeurde pakketadvies van trastuzumab in combinatie met emtansine (Kadcyla®).² De registratiehouder geeft aan dat de aanvullende data, aannames en inschattingen ter validatie zijn voorgelegd aan verschillende Nederlandse experts. In 2019 bedroeg de totale incidentie (i.e. het aantal nieuwe patiënten per jaar) van borstkanker (stadia I-IV) in Nederland 14.994.^{3,4} De incidentie van borstkanker is sinds 2015 gestabiliseerd en rond de 15.000 patiënten per jaar. De 10-jaarsprevalentie (i.e. alle nog in leven zijnde patiënten waarbij borstkanker is vastgesteld gedurende de voorgaande 10 jaar) werd in 2019 geschat op 119.224.⁵ Voor de inschatting van het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor een behandeling met subcutane toediening met pertuzumab in combinatie met trastuzumab, is uitsluitend de incidentie relevant aangezien het een eerste behandeloptie betreft. Hierbij gaat het dan om 15.000 patiënten per jaar.

Er wordt in deze budgetimpactanalyse een inschatting gemaakt van:

- Het aantal patiënten met HER2-positieve vroege borstkanker, dat in aanmerking komt voor een neoadjuvante behandeling met Phesgo®.
- Het aantal patiënten met HER2-positieve gemetastaseerde borstkanker, dat in aanmerking komt voor een eerstelijnsbehandeling met Phesgo®.

Terminologie

In het beschrijven van het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met Phesgo®, worden een aantal begrippen gebruikt. Deze worden hieronder toegelicht:

- Restziekte: Dit betekent dat er geen pathologisch complete respons (pCR) is bereikt. Het bereiken van pCR is gedefinieerd als de afwezigheid van invasieve kanker in de borst en/of axillaire lymfeklieren in het weefsel weggenomen tijdens de operatie.⁶
- Neoadjuvante behandeling: behandeling voor operatie.
- Adjuvante behandeling: behandeling na operatie.
- Vroege borstkanker: er wordt gesproken van vroege borstkanker als er geen uitzaaiing in het lichaam is (stadium I-III) en als de behandeling curatief is.
- Gemetastaseerde borstkanker: er wordt gesproken van gemetastaseerde borstkanker wanneer er uitzaaiing in het lichaam is (stadium IV).

In tabel 1 wordt het geschatte aantal patiënten met HER-2 positieve borstkanker dat jaarlijks in aanmerking komt voor de behandeling met Phesgo® gepresenteerd. Voor het bepalen van de patiëntflow maakt het Zorginstituut gebruik van de percentages die eerder besproken zijn

in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) en zijn goedgekeurd in het pakketadvies van trastuzumab in combinatie met emtansine (Kadcyla®).² Daarnaast geeft de registratiehouder aan dat de percentages in onderstaande tabel deels zijn gebaseerd op data van het IKNL en dat de percentages zijn gevalideerd door klinisch experts. Het Zorginstituut kan zich hierin vinden. Patiënten in stadium I worden in deze budgetimpactanalyse buiten beschouwing gelaten omdat deze volgens klinisch experts geen neoadjuvante behandeling krijgen met pertuzumab. In de praktijk worden deze patiënten normaliter behandeld met een mono HER2-therapie (trastuzumab en chemotherapie).

In totaal komen er 933 patiënten met vroege HER2-positieve borstkanker in aanmerking voor behandeling met Phesgo®. Het totaal aantal patiënten met gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker dat in aanmerking komt voor behandeling met Phesgo® is 336. Voor beide indicaties tezamen komt dit neer op 1.269 patiënten. Dit aantal komt overeen met het aantal gebruikers van intraveneus pertuzumab in beschikbare Vektis data en oncolytica data in de GIP databank.

Tabel 1: Geschatte aantal patiënten met HER2-positieve borstkanker dat jaarlijks in aanmerking komt voor de behandeling met Phesgo®		
	Incidentie borstkanker (jaarlijks)	15.000
	Waarvan vroege borstkanker (stadium I t/m III) (95%)	14.250
	Waarvan gemetastaseerde borstkanker (stadium IV) (5%)	750
<i>Stadium I</i>	Waarvan stadium I (48,6%)	6.926
	Waarvan HER2-positief (9,4%)	651
	Waarvan adjuvant behandeld (90%)	586
	Waarvan mBC (5%)	29
	Waarvan neoadjuvant behandeld (10%)	65
	Waarvan restziekte (60%)	39
	Waarvan mBC (5%)	2
	Waarvan pCR (40%)	26
	Waarvan mBC (3%)	1
<i>Stadium II</i>	Waarvan stadium II (38,8%)	5.529
	Waarvan HER2-positief (13,9%)	769
	Waarvan adjuvant behandeld (20%)	154
	Waarvan mBC (31%)	48
	Waarvan neoadjuvant behandeld (80%)	615*
	Waarvan restziekte (40%)	246
	Waarvan mBC (17.35%)	43
	Waarvan pCR (60%)	369
Waarvan mBC (12%)	44	
<i>Stadium III</i>	Waarvan stadium III (12,6%)	1.796
	Waarvan HER2-positief (19,7%)	354
	Waarvan adjuvant behandeld (10%)	35
	Waarvan mBC (31%)	11
	Waarvan neoadjuvant behandeld (90%)	318*
	Waarvan restziekte (40%)	127
	Waarvan mBC (17.35%)	23
	Waarvan pCR (60%)	190
Waarvan mBC (12%)	22	
<i>Stadium IV</i>	Waarvan Stadium IV (5%)	750
	Waarvan HER2-positief (19.3%)	150
	Doorgestroomd uit stadia I-III	223
	Waarvan behandeld wordt (90%)	336*
	Totaal aantal patiënten met HER2-positieve vroege borstkanker dat in aanmerking komt voor de neoadjuvante behandeling met Phesgo®	933
	Totaal aantal patiënten met HER2-positieve borstkanker dat in aanmerking komt voor de gemetastaseerde behandeling met Phesgo®	336
	<i>mBC: metastatic Breast Cancer, pCR pathologisch complete respons</i>	

Marktpenetratie

Voor beide indicaties gaat de registratiehouder uit van een oplopende marktpenetratie van 20%, 50% en 60% in jaar 1, jaar 2, en jaar 3, respectievelijk. Deze marktpenetratie is gebaseerd op de Phransesca studie, een onderzoek van de Borstkankervereniging Nederland

(BVN) en de geobserveerde marktpenetratie van trastuzumab subcutaan.⁷⁻⁹ Er is niet uitgegaan van hogere marktpenetraties omdat er wordt gesteld dat een deel van de patiënten intraveneuze toediening prefereert.^{7,8} Daarnaast is voor trastuzumab subcutaan (Herceptin®) de marktpenetratie na 3 jaar gestagneerd rond de 45%.⁹ De verwachte marktpenetratie is weergegeven in tabel 2 en 3.

Tabel 2 Marktpenetratie en het aantal vroege HER2-positieve borstkanker patiënten dat behandeld zal worden met Phesgo®

Jaar	Aantal patiënten	Marktpenetratie	Neoadjuvante patiënten
Jaar 1	933	20%	187
Jaar 2	933	50%	467
Jaar 3	933	60%	560

Tabel 3 Marktpenetratie en het aantal gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker patiënten dat behandeld zal worden met Phesgo®

Jaar	Aantal patiënten	Marktpenetratie	Gemetastaseerde patiënten
Jaar 1	336	20%	67
Jaar 2	336	50%	168
Jaar 3	336	60%	202

Substitutie

Pertuzumab en trastuzumab behoren al tot de standaardbehandeling van patiënten met HER2-positieve borstkanker. Beide middelen worden separaat per infuus toegediend. Pertuzumab in combinatie met trastuzumab (Phesgo®) in een gefixeerde dosis voor subcutane toediening is non-inferieur ten opzichte van intraveneus toegediend pertuzumab en trastuzumab. Dit houdt in dat separate intraveneuze toediening van pertuzumab en trastuzumab wordt gesubstitueerd door subcutane toediening van Phesgo®.

Patiënten die in het huidige behandellandschap worden behandeld met pertuzumab komen in aanmerking voor de behandeling met Phesgo®. Dit zijn stadium II en III patiënten met vroege HER2-positieve borstkanker die neoadjuvant worden behandeld en patiënten met gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker (stadium IV) die een eerstelijnsbehandeling krijgen.

Kosten per patiënt per jaar Phesgo®

Apotheekinkoopprijs (AIP) van december 2020 per onderhoudsdosis, welke 600 mg pertuzumab en 600 mg trastuzumab bevat: €3.645,00 excl. BTW (€3.973,05 incl. BTW).

Apotheekinkoopprijs (AIP) van december 2020 per oplaaddosis, welke 1200 mg pertuzumab en 600 mg trastuzumab bevat: € 6.005,00 excl. BTW (€6.548,25 incl. BTW).

Behandelschema

Phesgo® is een vaste dosiscombinatie en dosering is onafhankelijk van het lichaamsgewicht. De dosering voor de oplaaddosis is 1200 mg pertuzumab en 600 mg trastuzumab. De dosering voor de onderhoudsdosis is 600 mg pertuzumab en 600 mg trastuzumab.

- Toedieningsfrequentie: Phesgo® wordt toegediend in cycli van 21 dagen (één keer per 3 weken).¹⁰
- Behandelduur:
 - Neoadjuvant: In de Nederlandse richtlijn staan twee neoadjuvante behandelingschema's voor patiënten met vroege HER2-positieve borstkanker. Een schema bestaande uit 4 cycli (gebaseerd op de NeoSphere studie)¹¹ óf 9 cycli (gebaseerd op de TRAIN-2 studie)¹². Het Zorginstituut merkt op dat dit afwijkt van de behandelduur die wordt benoemd in de SmPC van Phesgo®.¹ In de richtlijn wordt geen voorkeur uitgesproken voor een schema. Om deze reden wordt aangenomen dat 50% van de patiënten die neoadjuvant worden behandeld 4 cycli krijgen en 50% 9 cycli in lijn met het eerder goedgekeurde pakketadvies van Kadcyra®.²
 - Eerstelijns gemetastaseerd: Voor patiënten met gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker bestaat de behandelduur gemiddeld uit 25 cycli (behalve bij terugkeer van de ziekte of ernstige toxiciteit).¹³ De behandeling bedraagt daarmee het eerste jaar 17 cycli en in het tweede jaar 8 cycli.

Kosten per patiënt per jaar Phesgo®

Uitgaande van volledige therapietrouw is er per onderhoudsdosis een flacon van 600 mg pertuzumab en 600 mg trastuzumab nodig en per oplaaddosis een flacon van 1200 mg pertuzumab en 600 mg trastuzumab nodig. Per cyclus bedragen de kosten per patiënt €3.645,00 excl. BTW voor de onderhoudsdosis en €6.005,00 excl. BTW voor de oplaaddosis.

In totaal bedragen de kosten voor een patiënt met vroege HER2-positieve borstkanker die neoadjuvant behandeld wordt met 4 cycli €16.940,00 excl. BTW en voor de patiënt die behandeld wordt met 9 cycli €35.165,00 excl. BTW. Voor patiënten die behandeld worden voor gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker bedragen de kosten voor 17 cycli in jaar 1 €64.325,00 excl. BTW en voor de 8 cycli in jaar 2 bedragen de kosten €29.160,00 excl. BTW.

Behandelskosten pertuzumab en trastuzumab intraveneus

Apotheekinkoopprijs (AIP) van november 2020 per flacon infusievloeistof welke 420 mg pertuzumab bevat: €2.360,00 excl. BTW (€2.572,40 incl. BTW).¹⁴

Apotheekinkoopprijs (AIP) van november 2020 per flacon infusievloeistof welke 150 mg trastuzumab bevat: €429,19 excl. BTW (€467,82 incl. BTW).¹⁴

Apotheekinkoopprijs (AIP) van november 2020 per injectieflacon welke 600 mg trastuzumab (subcutane formulering) bevat: €1.394,12 excl. BTW (€1.519,59 incl. BTW).¹⁴

Behandelschema pertuzumab en trastuzumab

Intraveneus pertuzumab: de dosering van pertuzumab is onafhankelijk van het lichaamsgewicht van de patiënt. De aanbevolen eerste oplaaddosis is 840 mg, na 3 weken gevolgd door een onderhoudsdosis van 420 mg elke 3 weken.¹⁰

Intraveneus trastuzumab: de dosering van trastuzumab is afhankelijk van het lichaamsgewicht van de patiënt. De onderhoudsdosis is 6 mg per kilogram lichaamsgewicht, gegeven als intraveneuze infusie. Een oplaaddosis van 8 mg per kilogram lichaamsgewicht dient te worden toegediend bij de start van de behandeling en na 3 weken wordt de oplaaddosis opgevolgd door de onderhoudsdosis. Het gemiddelde gewicht van een Nederlandse HER2-positieve borstkanker patiënt wordt geschat op 71,42 kg, dit is geverifieerd in het pakketadvies trastuzumab-emtansine van het Zorginstituut Nederland.² Voor de onderhoudsdosis is 429 mg (6 mg/kg * 71,42 kg) trastuzumab nodig per cyclus en 570 mg (8 mg/kg * 71,42 kg) voor de oplaaddosis.

Subcutaan trastuzumab: trastuzumab wordt gegeven in een vaste dosering en bestaat uit 1 injectieflacon welke 600 mg trastuzumab bevat, gegeven als subcutane injectie. Het behandelingschema komt overeen met het schema van intraveneus trastuzumab.

- Toedieningsfrequentie: Pertuzumab en trastuzumab worden toegediend in cycli van 21 dagen (één keer per 3 weken).
- Behandelduur:
 - Neoadjuvant: De vaste behandelduur van pertuzumab in combinatie met trastuzumab voor patiënten met vroege HER2-positieve borstkanker in de neoadjuvante setting bestaat uit 4 cycli of 9 cycli.¹³ Er wordt geen voorkeur uitgesproken voor een schema. Om deze reden wordt aangenomen dat 50% van de patiënten die neoadjuvant worden behandeld 4 cycli krijgen, en 50% 9 cycli.²
 - Eerstelijns gemetastaseerd: Voor patiënten met gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker bestaat de behandelduur gemiddeld uit 25 cycli (behalve bij terugkeer van de ziekte of ernstige toxiciteit).¹³ De behandeling bedraagt daarmee het eerste jaar 17 cycli en in het tweede jaar 8 cycli.

Marktverdeling intraveneus en subcutaan trastuzumab

Trastuzumab kan intraveneus of subcutaan gegeven worden. Om te bepalen wat de marktverdeling is, is er gekeken naar de interne data vanuit Axon Healthcare. Uit deze data blijkt dat ongeveer 8% van het trastuzumab gebruik subcutaan is en 92% intraveneus gebruik is.¹⁵

Kosten per patiënt per jaar pertuzumab en trastuzumab

Door de twee verschillende toedieningsvormen van trastuzumab worden de kosten per patiënt per jaar via twee methodes berekend (in beide berekeningen wordt uitgegaan van volledige therapietrouw).

- Intraveneus:
 - Trastuzumab
 - De gemiddelde onderhoudsdosis per toediening bedraagt 429 mg, hiervoor zijn per intraveneuze toediening drie flacons van 150 mg nodig. Per onderhoudsdosis bedragen de kosten per patiënt €1.287,57 excl. BTW.¹⁴
 - De gemiddelde oplaaddosis bedraagt 570 mg, hiervoor zijn vier flacons van 150 mg nodig. Per oplaaddosis bedragen de kosten per patiënt €1.716,76 excl. BTW.¹⁴
 - Pertuzumab
 - De onderhoudsdosis van pertuzumab is 420 mg per cyclus. Per onderhoudsdosis bedragen de kosten per patiënt €2.360,00 excl. BTW.¹⁴
 - De oplaaddosis van pertuzumab is 840 mg. Per oplaaddosis bedragen de kosten per patiënt €4.720,00 excl. BTW.¹⁴
 - Kosten per patiënt per jaar
 - 4 cycli: In totaal bedragen de kosten per patiënt voor een behandeling €17.379,47 excl. BTW.
 - 9 cycli: In totaal bedragen de kosten per patiënt voor een behandeling €35.617,32 excl. BTW.
 - 17 cycli (eerste jaar): In totaal bedragen de kosten per patiënt voor een behandeling €64.797,88 excl. BTW.
 - 8 cycli (tweede jaar): In totaal bedragen de kosten per patiënt voor een behandeling €29.180,56 excl. BTW.
- Subcutaan:
 - Trastuzumab
 - De prijs per injectieflacon voor 600 mg trastuzumab is €1.394,12 excl. BTW. Voor subcutane toediening trastuzumab is geen oplaaddosis nodig.¹⁰
 - Pertuzumab
 - De toediening van pertuzumab is intraveneus en bovenstaande kosten per toediening blijven van toepassing.
 - Kosten per patiënt per jaar
 - 4 cycli: In totaal bedragen de kosten per patiënt voor een behandeling €17.376,56 excl. BTW.
 - 9 cycli: In totaal bedragen de kosten per patiënt voor een behandeling €36.147,26 excl. BTW.
 - 17 cycli (eerste jaar): In totaal bedragen de kosten per patiënt voor een behandeling €66.180,38 excl. BTW.
 - 8 cycli (tweede jaar): In totaal bedragen de kosten per patiënt voor een behandeling €30.033,12 excl. BTW.

Voor een overzicht van de kosten per patiënt per jaar voor beide alternatieven, Phesgo® ten opzichte van pertuzumab en trastuzumab, zie onderstaande tabel. Het Zorginstituut merkt op dat er een belangrijke aanname wordt gemaakt in de berekening van onderstaande kosten, namelijk dat de kosten gebaseerd zijn op de openbare AIP. Het Zorginstituut is op de hoogte van het feit dat er confidentiële prijsafspraken rondom pertuzumab (Perjeta®) en trastuzumab (Herceptin®) zijn gemaakt. De prijzen voor deze middelen zijn daardoor waarschijnlijk beduidend lager. Daarom rekent het Zorginstituut een scenario door waarin er 37% korting wordt toegepast op de huidige AIP van pertuzumab. In een eerder pakketadvies betreffende pertuzumab (Perjeta®) heeft het Zorginstituut een korting van 50% geadviseerd op de toenmalige prijs van €3000.¹⁶ Een extra 37% korting op de huidige prijs van €2360 resulteert in 50% korting op de oorspronkelijke prijs. Het Zorginstituut merkt op dat de geadviseerde prijskorting in het pakketadvies van Perjeta® alleen van toepassing is op de indicatie gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker. De korting op pertuzumab voor vroege en gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker is mogelijk verschillend. Uit conservatief

oogpunt wordt er aangenomen dat de gehanteerde prijskorting van 37% in dit rapport ook geldt voor vroege HER2-positieve borstkanker. Voor trastuzumab wordt er een korting van 50% op de AIP gehanteerd. Dit is gebaseerd op een rapportage van de Nederlandse Zorgautoriteit waarin werd gerapporteerd dat in 2018 de uitgaven aan trastuzumab met 41% daalden door inzet van biosimilars.¹⁷ Voor trastuzumab is dit omhoog afgerond naar 50% omdat deze daling in uitgaven mogelijk groter is geworden na 2018. Daarnaast wordt er een scenario doorgerekend waarin er een korting is toegepast op alle middelen. Namelijk een scenario waarin de prijskorting van 37% is geëxtrapoleerd naar Phesgo® en ook wordt toegepast op pertuzumab. Voor trastuzumab wordt hierin een prijskorting van 50% doorgerekend.

Tabel 4 Kosten per patiënt per jaar

Kosten per patiënt per toepassing Phesgo®		37% korting		
Gemiddeld eBC	€26.052,50	€16.413,08		
eBC 4 cycli	€16.940,00	€10.672,20		
eBC 9 cycli	€35.165,00	€22.153,95		
mBC 25 cycli	€93.485,00	€58.895,55		
mBC 17 cycli (eerste jaar)	€64.325,00	€40.524,75		
mBC 8 cycli (tweede jaar)	€29.160,00	€18.370,80		
Kosten per patiënt per toepassing pertuzumab (IV) en trastuzumab (IV of SC)		37% korting pertuzumab en 50% korting op trastuzumab		
	IV	SC	IV	SC
Gemiddeld eBC	€26.498,40	€26.761,91	€15.550,20	€15.681,96
eBC 4 cycli	€17.379,47	€17.376,56	€10.223,74	€10.222,28
eBC 9 cycli	€35.617,32	€36.147,26	€20.876,66	€21.141,63
mBC 25 cycli	€93.978,44	€96.213,50	€54.966,02	€56.083,55
mBC 17 cycli (eerste jaar)	€64.797,88	€66.180,38	€37.921,34	€38.612,59
mBC 8 cycli (tweede jaar)	€29.180,56	€30.033,12	€17.044,68	€17.470,96

eBC: vroege HER2-positieve borstkanker, mBC: gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker, IV: intraveneus, SC: subcutaan

Therapietrouw

Doordat de behandeling in het ziekenhuis of thuis door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg gegeven wordt, wordt er van volledige therapietrouw uit gegaan.

3. Resultaten budgetimpactanalyse

Budgetimpact: base-case

In tabel 5 staat een overzicht van de totale budgetimpact wanneer Phesgo® aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie vroege en gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker. In de tabel zijn alleen de geneesmiddelenkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Tabel 5 Raming van de totale kosten van de toevoeging van Phesgo® aan het behandelarsenaal voor vroege en gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker

Totaal	Phesgo®	Pertuzumab en trastuzumab IV/SC	Budgetimpact
Jaar 1	€ 9.184.676	€ 9.311.037	€ -126.361
Jaar 2	€ 24.921.137	€ 25.243.004	€ -321.867
Jaar 3	€ 32.452.646	€ 32.846.641	€ -393.995

IV intraveneus, SC subcutaan

Budgetimpact: korting op alleen pertuzumab (37%) en trastuzumab (50%)

In tabel 6 staat een overzicht van de totale budgetimpact wanneer Phesgo® aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie vroege en gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker. In de tabel zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten. In dit scenario is een korting van 37% toegepast op de AIP van pertuzumab en een korting van 50% op trastuzumab IV/SC.

Tabel 6 Raming van de totale kosten van de toevoeging van Phesgo® aan het behandelarsenaal voor vroege en gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker

Totaal	Phesgo®	Pertuzumab en trastuzumab IV/SC	Budgetimpact
Jaar 1	€ 8.422.002	€ 5.455.664	€ 2.966.338
Jaar 2	€ 23.014.557	€ 14.786.854	€ 8.227.703
Jaar 3	€ 30.164.886	€ 19.236.227	€ 10.928.659

IV intravenous, SC subcutaan

Budgetimpact korting op Phesgo® (37%), pertuzumab (37%) en trastuzumab (50%)

In tabel 7 staat een overzicht van de totale budgetimpact wanneer Phesgo® aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie vroege en gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker. In de tabel zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten. In dit scenario is een korting van 37% toegepast op de AIP van Phesgo® en pertuzumab en een korting van 50% op trastuzumab IV/SC.

Tabel 7 Raming van de totale kosten van de toevoeging van Phesgo® aan het behandelarsenaal voor vroege en gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker

Totaal	Phesgo®	Pertuzumab en trastuzumab IV/SC	Budgetimpact
Jaar 1	€ 5.785.943	€ 5.455.664	€ 330.279
Jaar 2	€ 15.699.375	€ 14.786.854	€ 912.521
Jaar 3	€ 20.444.123	€ 19.236.227	€ 1.207.896

IV intravenous, SC subcutaan

4. Conclusie

Rekening houdend met de aannames rondom de patiëntaantallen, marktpenetratie en de prijs van Phesgo® en pertuzumab-trastuzumab zal toepassing van Phesgo® bij de behandeling van vroege en gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker gepaard gaan met een kostenbesparing van €394 duizend in het derde jaar na opname in het basispakket. Het Zorginstituut is op de hoogte van confidentiële prijsafspraken omtrent de reeds in het pakket opgenomen middelen pertuzumab en trastuzumab. Wanneer een hypothetische korting van 37% wordt toepast pertuzumab en 50% op trastuzumab, worden de meerkosten van Phesgo® geraamd op €10,9 miljoen in het derde jaar. In het geval er een hypothetische korting van 37% wordt toegepast op Phesgo® en pertuzumab en 50% korting op trastuzumab, worden er meerkosten van €1,2 miljoen verwacht in het derde jaar na opname in het pakket.

Er is minimale onzekerheid rondom de patiëntaantallen, deze zijn namelijk gebaseerd op een reeds goedgekeurde beoordeling van trastuzumab-emtansine en komen overeen met aantallen in Vektis data en de GIP databank. De marktpenetratie is onderhevig aan een hogere mate van onzekerheid. Echter, dit is niet precies te schatten. De onzekerheid rondom de patiëntaantallen en de marktpenetratie is niet onderzocht in deze budgetimpactanalyse. De grootste bron van onzekerheid in deze budgetimpactanalyse, namelijk de prijs van de middelen, is wel geëvalueerd. Dit laat een grote invloed zien op de budgetimpact, voornamelijk in het geval wanneer er alleen een korting wordt toegepast op pertuzumab en trastuzumab. Roche heeft bij het Zorginstituut aangegeven in gesprek te zijn met veldpartijen om een kostenneutrale introductie van Phesgo te bewerkstelligen.

5. Referenties

1. Roche. SmPC (Summary of Product Characteristics).
2. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies trastuzumab-emtansine (Kadcyla®). 2020.
3. (IKNL) IKN. Incidentie borstkanker 2019 [Available from: <https://www.iknl.nl/kankersoorten/borstkanker/registratie/incidentie>].
4. Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). Incidentie invasief mammacarcinoom 2020 [Available from: <https://www.iknl.nl/nkr-cijfers>].
5. Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). 10-jaars prevalentie invasief mammacarcinoom 2020 [Available from: <https://www.iknl.nl/nkr-cijfers>].
6. Minckwitz Gv, Untch M, Blohmer J-U, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, et al. Definition and Impact of Pathologic Complete Response on Prognosis After Neoadjuvant Chemotherapy in Various Intrinsic Breast Cancer Subtypes. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(15):1796-804.
7. O'Shaughnessy J, Sousa SP, Fallowfield LJ, Auvinen P, Pulido C, Cvetanovic A, et al. 800 Patient (pt) preference and satisfaction with the subcutaneous fixed-dose combination of pertuzumab (P) and trastuzumab (H) in pts with HER2-positive early breast cancer (HER2+ eBC): Interim analysis of the open-label, randomised cross-over PHranceSCa study. *Annals of Oncology*. 2020;31:S42.
8. B-Force. Wat heeft jouw voorkeur voor wat betreft de toediening van Herceptin (trastuzumab). <https://bforce.nl/wat-heeft-jouw-voorkeur-voor-wat-betreft-de-toediening-van-herceptin-trastuzumab>.
9. Healthcare A. Marktpenetratie van Herceptin subcutaan in de eerste drie jaar na introductie. 2021.
10. Perjeta SmPC. Summary of Product Characteristics 2018 [Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002547/WC500140980.pdf].
11. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(6):791-800.
12. Van Ramshorst MS, van der Voort A, van Werkhoven ED, Mandjes IA, Kemper I, Dezentjé VO, et al. Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2018;19(12):1630-40.
13. Nationaal Borstkanker Overleg Nederland (NABON). Mammacarcinoom landelijke richtlijn 2017 [Version: 2.0; revised 07 februari 2020: [Available from: https://www.oncoline.nl/index.php?pagina=/richtlijn/item/pagina.php&id=41156&richtlijn_id=1069&tab=1].
14. Z-Index Available from: <https://www.z-index.nl/>.
15. Healthcare A. TRASTUZUMAB: Repartition by Administration Form. 2020. p. Verdeling trastuzumab markt in Nederland 2019 en 20 tussen intraveneus(INF.VLST) en subcutaan(INJ.VLST).
16. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies pertuzumab (Perjeta®). 2015.
17. Nederlandse Zorgautoriteit. Monitor geneesmiddelen in de medisch-specialistische zorg 2020. Available from: https://puc.overheid.nl/nza/doc/PUC_305909_22/1/