



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

2024026955

Zorginstituut Nederland

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

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

Datum 10 juli 2024
Betreft Pakketadvies herbeoordeling sacituzumab govitecan (Trodelvy®)

Onze referentie
2024026955

Geachte mevrouw Agema,

Zorginstituut Nederland adviseert u hierbij over de uitkomst van zijn herbeoordeling van het farmaco-economisch dossier van sacituzumab govitecan (Trodelvy®) voor de behandeling van volwassen patiënten met inoperabele of gemetastaseerde triple-negatieve borstkanker (mTNBC)¹ die twee of meer eerdere systemische therapieën hebben gekregen, waaronder één lijn taxaan-bevattende therapie en ten minste één voor gevorderde ziekte. Dit advies volgt op het eerdere, positieve vergoedingsadvies d.d. 15 juli 2022. Het Zorginstituut liet u daarin weten dat sacituzumab govitecan bij de eerdergenoemde indicatie voldeed aan de stand van de wetenschap en praktijk, en in het verzekerde pakket kon worden opgenomen indien bij prijsonderhandelingen een korting van tenminste 75% werd overeengekomen.

Nadat bij prijsonderhandelingen met de registratiehouder geen tevredenstellend resultaat was bereikt, besloot uw toenmalige ambtsvoorganger (dhr. Kuipers) in maart 2023 dit middel niet op te nemen in het verzekerde pakket en informeerde hij de Tweede Kamer dienovereenkomstig.² De sluisplaatsing van sacituzumab govitecan werd niet opgeheven.

Op 18 april jl. verzocht de registratiehouder met steun van de medische beroepsgroep (NVMO)³ en Borstkankervereniging Nederland (BVN) het Zorginstituut om op basis van nieuwe en langere follow-up data uit de registratiestudie het farmaco-economisch dossier van sacituzumab govitecan opnieuw te beoordelen. Deze data zouden meer zekerheid geven over de langetermijnnuitkomsten op de algehele overleving en tevens 'een actueel en representatief beeld over de kosteneffectiviteit'. Het Zorginstituut heeft, daarbij geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR), deze herbeoordeling van de kosteneffectiviteit afgerond.

Kosteneffectiviteit

Het Zorginstituut heeft vastgesteld dat de wijzigingen van de registratiehouder in

¹ Triple-negatief betekent dat deze vorm van borstkanker niet groeit onder invloed van de hormonen oestrogeen en progesteron, en niet HER2-positief is. Daardoor kan deze vorm van borstkanker niet succesvol met doelgerichte therapie (zoals bijv. hormoontherapie) behandeld worden.

² Kamerstukken II 2022/23, 29477, nr. 811

³ Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie

de initiële farmaco-economische analyse (2022) inderdaad berusten op nieuwe gegevens en dat deze wijzigingen valide zijn. De registratiehouder heeft de essentiële en inhoudelijk specifieke vragen van het Zorginstituut betreffende kritieke aspecten van de base case analyse volledig en naar tevredenheid beantwoord. De kritiekpunten uit de initiële farmaco-economische beoordeling (2022) zijn hierbij buiten beschouwing gelaten en daarmee nog steeds geldig.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
10 juli 2024

Onze referentie
2023004477

Het Zorginstituut concludeert dat de farmaco-economische analyse van voldoende kwaliteit is. De uitkomsten daarvan kunnen gebruikt worden bij besluitvorming. De ICER bedraagt €154.502 per gewonnen de QALY. De mogelijke invloed van de kritiekpunten in zijn initiële farmaco-economische beoordeling in overweging nemend, is bij deze ICER een prijskorting van tenminste 55% nodig om onder de referentiewaarde van €80.000 te blijven.

Eindconclusie

Sacituzumab govitecan voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij de behandeling van volwassen patiënten met inoperabele of gemetastaseerde triplenegatieve borstkanker, die twee of meer eerdere systemische therapieën hebben gekregen, waaronder één lijn taxaanbevattende therapie en tenminste één voor gevorderde ziekte. Het Zorginstituut adviseert u sacituzumab govitecan op te nemen in het verzekerde pakket voor deze indicatie. Het Zorginstituut acht een korting van tenminste 55% aangewezen. Zoals het Zorginstituut u in 2022 reeds adviseerde, dient bij de onderhandelingen te worden meegenomen dat indicatie-uitbreidingen van sacituzumab govitecan te verwachten zijn.

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd. Ons nieuwe farmaco-economisch beoordelingsrapport is als bijlage toegevoegd.

Hoogachtend,



Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur



Zorginstituut Nederland

Herbeoordeling farmaco- economische analyse sacituzumab govitecan (Trodelvy®) bij de behandeling van inoperabele of gemetastaseerde triple-negatieve borstkanker

Herbeoordeling

Definitief

| 9 juli 2024

Colofon

Zaaknummer	2024015841
Volgnummer	2024020563
Contactpersoon	Mr. Drs. K.G. Watson MD, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen KWatson@zinl.nl
Auteur(s)	Dr. H.A. Geuzinge
Afdeling	Zorg
Registratiehouder	Gilead Sciences

Inhoudsopgave

	Colofon	2
1	Inleiding	4
1.1	Achtergrond	4
1.1.1	Kritiekpunten in de initiële FE-beoordeling (2022)	4
1.2	Geregistreerde indicatie	4
2	Wijzigingen in farmaco-economische analyse	6
2.1	Patiëntkarakteristieken	6
2.2	Langere follow-up data	6
2.2.1	Totale overleving	6
2.2.2	Progressievrije overleving	8
2.2.3	Behandelduur	9
2.3	Relatieve doseringsintensiteit	10
2.4	Aanvullende medicatie	11
2.5	Prijzen	11
2.6	Scenarioanalyses	11
3	Resultaten	13
3.1	Totale en incrementele effecten	13
3.2	Totale en incrementele kosten	13
3.3	Incrementele kosteneffectiviteitsratio's	14
3.4	Scenarioanalyses	14
4	Discussie en conclusie	16
5	Referenties	17
6	Bijlage	18

1 Inleiding

1.1 Achtergrond

In februari 2022 diende de registratiehouder (Gilead Sciences) een vergoedingsaanvraag in voor sacituzumab govitecan (afgekort: SG, merknaam: Trodelvy®) voor de behandeling van volwassen patiënten met inoperabele of gemetastaseerde triple-negatieve borstkanker. Het Zorginstituut concludeerde destijds dat dit geneesmiddel voor deze indicatie voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.^[1] Uit de farmaco-economische (FE) analyse bleek echter dat SG niet kosteneffectief was. Het Zorginstituut adviseerde het ministerie van VWS om SG alleen op te nemen in het basispakket van de zorgverzekering als de vraagprijs met 75% zou dalen. In maart 2023 werd bekend dat de registratiehouder niet instemde met deze prijskorting. De minister van VWS besloot toen om SG daarom niet in het basispakket op te nemen.¹

In april 2024 verzocht de registratiehouder het Zorginstituut om een herbeoordeling van de FE-analyse. Daarbij werd een aangepast farmaco-economisch model op basis van nieuwe data aangeleverd. In dit rapport worden deze wijzigingen beoordeeld. Hoewel geen van deze wijzigingen betrekking heeft op de kritiekpunten in de initiële beoordeling (2022), neemt het Zorginstituut deze wel mee in zijn conclusie over de kosteneffectiviteit van SG bij afronding van deze herbeoordeling.

1.1.1 Kritiekpunten in de initiële FE-beoordeling (2022)

Het Zorginstituut concludeerde in de initiële FE-beoordeling dat de FE-analyse van voldoende kwaliteit was en dat de uitkomsten gebruikt konden worden bij besluitvorming. Het Zorginstituut benoemde hierbij de volgende kritiekpunten:

1. De gekozen distributie voor de overall survival is mogelijk te optimistisch. De registratiehouder heeft gekozen voor een log-logistische distributie maar de gamma distributie en de generalized gamma distributie laten ook een goede statistische fit zien. Er is veel onzekerheid omtrent de juiste distributie voor de overall survival, en de gekozen distributie heeft een substantiële impact op de uitkomsten.
2. Het Zorginstituut is van mening dat kosten van bijwerkingen aan de lage kant zijn en vindt dit niet realistisch. Voor deze kosten zijn prijzen uit de kostenhandleiding voor ziekenhuisopnames gebruikt. Dit betreft echter geen kosten van behandelingen die worden uitgevoerd.
3. In de ASCENT studie kregen 32 (14%) patiënten in de chemotherapiegroep geen van de gedefinieerde behandelingen uit de studie; in de SG-groep was dit bij 7 (3%) patiënten het geval. Volgens de registratiehouder zijn er geen gegevens bekend over de behandelingen, die deze patiënten uiteindelijk hebben ondergaan, en welk effect deze zouden kunnen hebben op de resultaten van deze kosteneffectiviteitsanalyse.
4. Het Zorginstituut vindt het grote verschil tussen de utiliteiten bij progressievrije ziekte opmerkelijk, mede omdat in de ASCENT studie te zien is dat patiënten in de SG-groep vaker te maken kregen met bijwerkingen dan patiënten die chemotherapie kregen. Volgens de registratiehouder kan het verschil mogelijk verklaard worden door het verschil in objectieve response rate tussen de twee behandelgroepen en doordat het patiënten meer hoop kan geven wanneer zij een nieuwe behandeling krijgen. Echter, door de vele missende waardes en een grote spreiding van de uitkomsten, blijft dit een onzeker punt in deze analyse.

Om recht te doen aan het eerste kritiekpunt, concludeerde het Zorginstituut in 2022 dat een ICER-range de kosteneffectiviteit het beste weergeeft. Er was immers veel onzekerheid omtrent de keuze van de juiste distributie voor de overall survival, en deze keuze had veel impact op de hoogte van de ICER. De ICER-range kwam uit op €196.292 - €241.231.

1.2 Geregistreerde indicatie

SG is als monotherapie geïndiceerd voor:

- behandeling van volwassen patiënten met inoperabele of gemetastaseerde triple-negatieve borstkanker (mTNBC) die twee of meer eerdere systemische therapieën hebben gekregen, waaronder tenminste één voor gevorderde ziekte.

¹ Kamerstukken II 2022/23, 29477, nr. 811

- behandeling van volwassen patiënten met inoperabele of gemetastaseerde hormoonreceptor (HR)-positieve, HER2-negatieve borstkanker die endocriene therapie hebben gekregen, en tenminste twee aanvullende systemische therapieën in de gevorderde setting.

Deze herbeoordeling betreft alleen de eerste indicatie.

Sinds de initiële beoordeling zijn voor deze indicatie geen andere behandelingen op de markt gekomen.

2 Wijzigingen in farmaco-economische analyse

De registratiehouder heeft een herbeoordeling van de FE-analyse aangevraagd. Deze is in vergelijking met de initiële analyse (2022) op een aantal punten aangepast. Deze punten worden in de onderstaande paragrafen nader toegelicht.

2.1 Patiëntkarakteristieken

In de base case analyse zijn de patiëntkarakteristieken gebaseerd op de ASCENT-studie. De registratiehouder wilde in de voorliggende analyse de patiëntkarakteristieken echter baseren op gegevens van het SONABRE-register (SOUTHEAST NETHERLANDS ADVANCED BREAST CANCER). Deze gegevens waren echter al bekend ten tijde van de indiening van het initiële dossier. De registratiehouder had deze ook al opgenomen in een scenarioanalyse; zie p. 38/54 FE-rapport (2022). Aangezien dit dus geen nieuwe data betreft, is het Zorginstituut niet akkoord gegaan met het opnemen van deze gegevens in de base case analyse. In reactie hierop heeft de registratiehouder de gegevens van het SONABRE-register opnieuw in een scenarioanalyse toegepast. Op basis van het SONABRE-register zijn patiënten gemiddeld 57 jaar oud en hebben zij een gemiddeld gewicht van 70,0 kg. Op basis van de ASCENT-studie is de gemiddelde leeftijd 54 jaar en het gemiddelde gewicht 71,7 kg.

2.2 Langere follow-up data

In de initiële beoordeling werden data uit de ASCENT-studie gebruikt met een *cut-off* datum van 11 maart 2020. In de voorliggende beoordeling is gebruik gemaakt van data uit de ASCENT-studie met een *cut-off* datum van 25 februari 2021. Deze data zijn recent gepubliceerd^[2] en opgenomen in de herziene SmPC.^[3]

De registratiehouder heeft ervoor gekozen om de *proportional hazards* assumptie niet opnieuw te toetsen op grond van de volgende argumentatie. *'Beide behandelingen (SG en chemotherapie) kennen een vergelijkbaar werkingsmechanisme. Een afwijkend verloop van de overleving tussen beide behandelarmen op een later moment tijdens de follow-up is daarom niet waarschijnlijk en is ook niet zichtbaar in de Kaplan-Meier curve van de langere follow-up data. Het wordt daarom aangenomen dat de resultaten van de uitgevoerde assumptietesten nog steeds van toepassing zijn bij het gebruik van de langere follow-up data.'* Het Zorginstituut gaat akkoord met deze onderbouwing. Voor het bepalen van de verdeling van de patiënten over de verschillende gezondheidstoestanden in het model wordt gebruik gemaakt van de Kaplan-Meier data voor zo ver bekend. In de periode daarna zijn de gegevens van de gefitte parametrische distributies gebruikt.

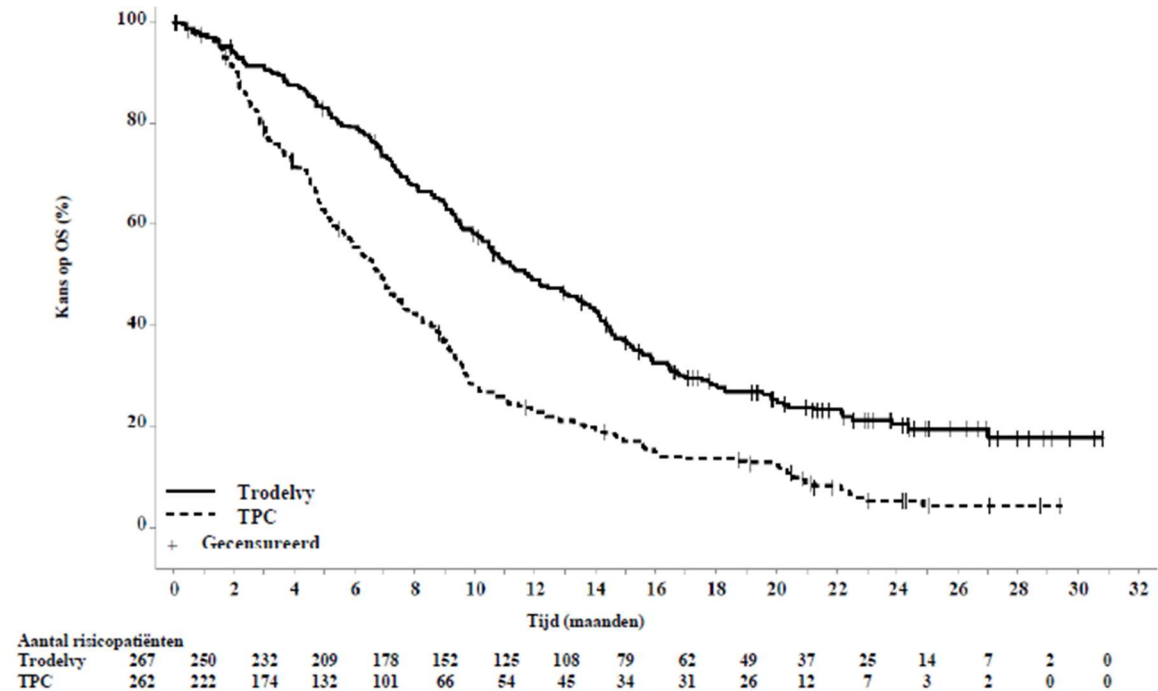
2.2.1 Totale overleving

De mediane totale overleving (OS) is in beide groepen op basis van de nieuwe data niet veranderd: SG: 11,8 maanden, chemotherapie: 6,9 maanden. De Kaplan-Meier curves van de OS zijn weergegeven in **figuur 1**. De registratiehouder heeft, net als bij de initiële beoordeling, de Weibull, lognormal, log-logistic, exponentiële, generalized gamma, Gompertz en gamma verdeling gefit op de data. De log-logistic distributie had de laagste AIC en BIC (zie **tabel B1** in de **bijlage**). In **figuur B1** zijn de gefitte distributies weergegeven.

In de initiële beoordeling lagen de AIC/BIC-waardes van de log-logistic en de gamma distributie erg dicht bij elkaar. Het Zorginstituut schreef hierover het volgende in het beoordelingsrapport [zie p. 18/54 FE-rapport (2022)]:

'De log-logistische curves zijn langer dan de gamma-curves. Tijdens een meeting van de registratiehouder met een adviesraad was er geen consensus over wat het meest plausibel zou zijn. Twee van de drie deelnemers (beiden klinisch expert) gaven aan de gamma en generalized gamma distributies beter te vinden passen bij wat zij in de klinische praktijk zien. De derde expert (gezondheidseconoom) gaf aan voorkeur te hebben voor de log-logistische verdeling maar een onderbouwing van dit standpunt ontbreekt. De registratiehouder geeft aan dat uiteindelijk voor de log-logistische distributie gekozen is op basis van de beste statistische fit (tabel 4). Het Zorginstituut is van mening dat de log-logistische verdeling mogelijk tot een

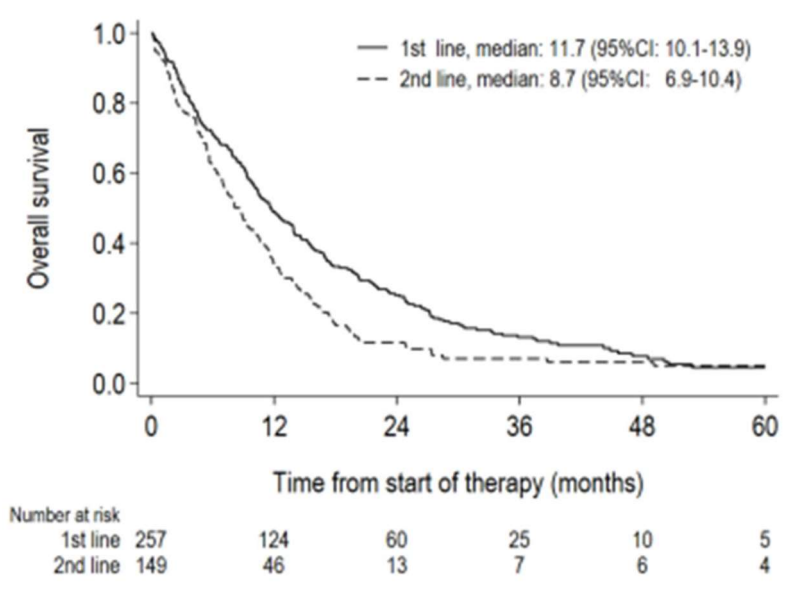
optimistische schatting van de survival leidt en heeft daarom de registratiehouder verzocht de uitkomsten van de OS op basis van de drie besproken distributies te valideren aan de hand van gepubliceerde literatuur. De registratiehouder geeft aan dat er geen Nederlandse gegevens zijn die gebruikt kunnen worden om de OS te valideren. Het Zorginstituut blijft van mening dat deze keuze voor de log-logistische verdeling mogelijk te optimistisch is.'



Figuur 1: Kaplan-Meier curves van de totale overleving

In het voorliggende dossier liggen de AIB/BIC-waardes iets verder uit elkaar en wijzen zij iets overtuigender in de richting van de log-logistische distributie dan in het initiële dossier. Aan de hand van gegevens uit het SONABRE register, heeft de registratiehouder de geëxtrapoleerde curves extern gevalideerd. In **figuur 2** is de overleving van patiënten met gemetastaseerde triple-negatieve borstkanker in Nederland weergegeven in de eerste en tweede behandellijn.^[4] De figuur laat zien dat 60 maanden na start van een tweedelijnsbehandeling nog 3% van de patiënten in leven is. De registratiehouder geeft aan dat de log-logistische extrapolatie het meest overeenkomt met dit percentage. In **tabel B1** is, naast de AIC/BIC-waardes, per distributie aangegeven hoeveel procent van de patiënten in de chemotherapie-arm nog in leven is bij 60 maanden. Op basis van de log-logistische distributie is nog 1,2% van de patiënten in leven bij 60 maanden. Van alle distributies ligt dit het dichtst in de buurt van de SONABRE-data (3%). De registratiehouder heeft bovenstaande extrapolatie-uitkomsten en SONABRE-data vervolgens aan drie klinische experts voorgelegd en hen gevraagd of zij 1) de overleving kunnen schetsen van patiënten met gemetastaseerde triple-negatieve borstkanker in de Nederlandse praktijk, en 2) welke distributie volgens hen de beste fit heeft en waarom. De drie klinici gaven aan dat zij verwachtten dat na 5 jaar (60 maanden) nog een paar procent van de patiënten in leven is.

Op basis van de AIC/BIC-waardes, de externe validatie en de klinische validatie, heeft de registratiehouder ervoor gekozen om in het voorliggende dossier de log-logistische distributie in de base case analyse toe te passen. Het Zorginstituut gaat akkoord met deze keuze.

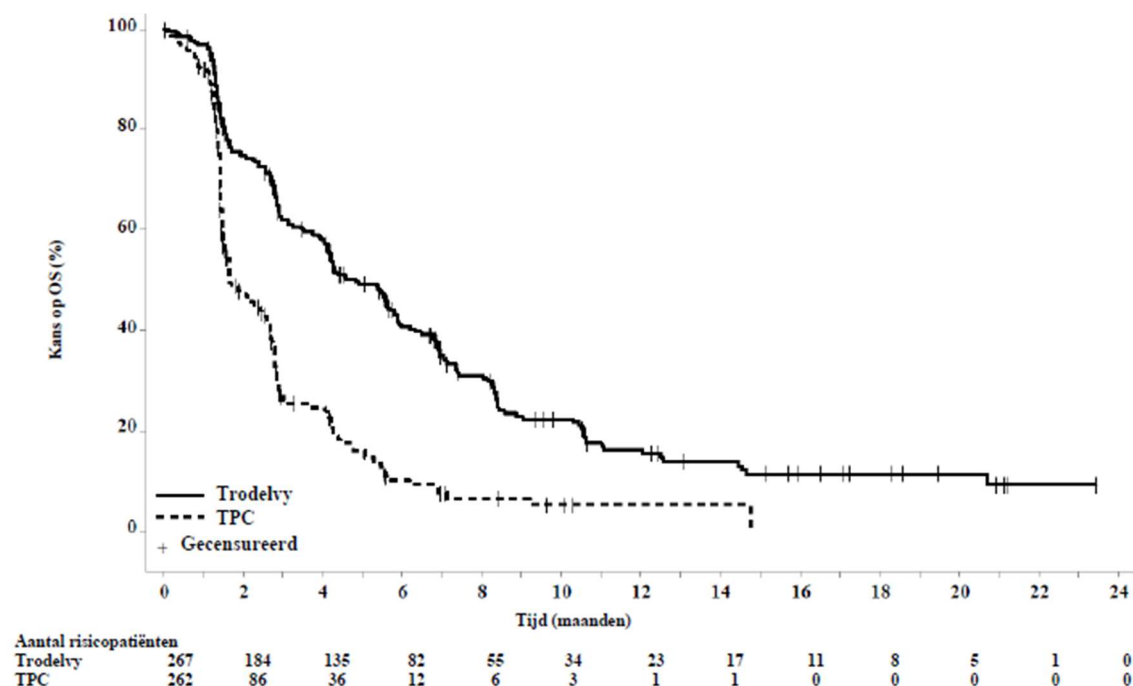


Figuur 2: Kaplan-Meier curves van de totale overleving van patiënten met gemetastaseerde triple-negatieve borstkanker

Bron: Geurts et al.^[4]

2.2.2 Progressievrije overleving

In het voorliggende dossier berust ook de progressievrije overleving (PFS) op de data-analyse na de recentere data *cut-off* van 25 februari 2021 (zie **figuur 3**). Net als bij de OS, is de PFS in beide groepen op basis van de nieuwe data niet veranderd. De mediane PFS is 4,8 maanden bij SG, en 1,7 maanden bij chemotherapie. In het initiële dossier was op basis van de data-analyse na de data *cut-off* van 11 maart 2020 nog 3% van de patiënten in de chemotherapiegroep progressievrij en 8% in de SG-groep. De registratiehouder heeft toen beide curves geëxtrapoleerd.

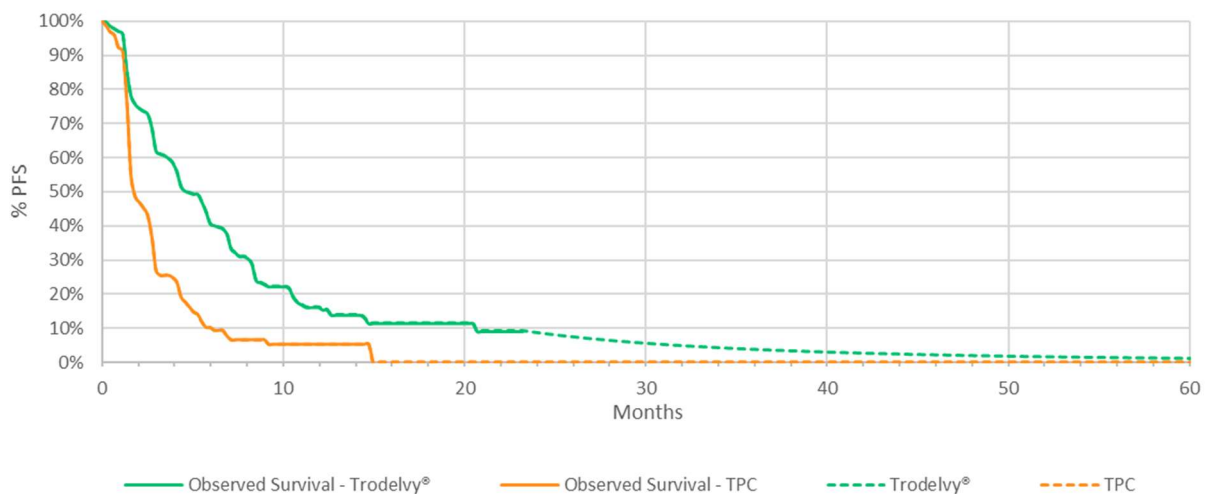


Figuur 3: Kaplan-Meier curves van de progressievrije overleving

In het voorliggende dossier, dat berust op de data-analyse na de data *cut-off* van 25 februari 2021, is geen van de patiënten in de chemotherapiegroep nog progressievrij (zie **figuur 2**). Om die reden heeft de registratiehouder ervoor gekozen om alleen de PFS van de SG-groep te

extrapoleren. Voor de PFS van chemotherapie wordt in het model de geobserveerde data gebruikt. De AIC- en BIC-waardes van de gefitte parametrische distributies op de PFS-gegevens van SG zijn weergegeven in **tabel B2** in de **bijlage**. In de tabel is te zien dat de waardes van de log-normal, log-logistische en generalized gamma dicht bij elkaar liggen. De registratiehouder heeft ervoor gekozen om de log-normal distributie toe te passen. Dit is in lijn met wat de registratiehouder in de initiële beoordeling heeft toegepast.

Het Zorginstituut begrijpt de keuze van de registratiehouder om de PFS van SG wél te extrapoleren en de PFS van chemotherapie niet, maar heeft hier wel bedenkingen bij. Deze keuze zorgt namelijk voor een 'scheve' of 'oneerlijke' vergelijking van de uitkomsten. Idealiter zou voor beide behandelingen dezelfde methode gebruikt worden voor het modelleren van eenzelfde uitkomstmaat. In **figuur 4** is te zien dat de PFS-curve van SG een vrije lange staart heeft door de extrapolatie. Bij chemotherapie is de staart van de KM-curve aanzienlijk korter. Het effect hiervan op de modeluitkomsten staat beschreven in **paragraaf 3.1** van dit rapport. In scenarioanalyses is aangetoond wat het effect is van het toepassen van eenzelfde methode voor het modelleren van de PFS: een scenario waarin voor beide behandelarmen de PFS gemodelleerd wordt op basis van extrapolatie; en een scenario waarbij voor beide armen enkel de empirische data gebruikt worden. Per abuis heeft het Zorginstituut met betrekking tot het tweede scenario de registratiehouder verzocht om een kortere tijdshorizon te hanteren. De registratiehouder heeft dit laatste aangeleverd (een tijdshorizon van 1 jaar en van 2 jaar). Het Zorginstituut wilde echter een scenarioanalyse waarin de PFS enkel op empirische data gebaseerd is. Omdat het model deze gegevens bevat, kan het Zorginstituut alsnog zelf de resultaten hiervan rapporteren. De resultaten hiervan worden daarom ook als scenario beschreven in dit rapport.



Figuur 4: Visualisatie van de gebruikte PFS-gegevens in het model

PFS: progressievrije overleving; TPC: chemotherapie

2.2.3 Behandelduur

In het voorliggende dossier is ook voor het modelleren van de behandelduur gebruik gemaakt van de data ten tijde van de data *cut-off* van 25 februari 2021. De mediane behandelduur bedraagt 4,8 maanden bij SG en 1,3 maanden bij chemotherapie. In het initiële dossier, op basis van de data ten tijde van de data *cut-off* van 11 maart 2020, werd nog 6,6% van de patiënten in de SG-groep met SG behandeld. In de chemotherapiegroep werd niemand meer behandeld met chemotherapie en waren de gegevens met betrekking tot de behandelduur dus compleet. De registratiehouder heeft er destijds voor gekozen om de behandelduur van beide behandelgroepen te extrapoleren.

Bij de data *cut-off* van 25 februari 2021 werd geen van de patiënten aan het einde van de follow-up nog behandeld met SG of chemotherapie. De registratiehouder geeft aan dat om deze reden geen extrapolaties zijn uitgevoerd. De behandelduur in het voorliggende dossier zijn

daarmee gemodelleerd op basis van de empirische gegevens. Het Zorginstituut gaat hiermee akkoord.

2.3 Relatieve doseringsintensiteit

In de initiële beoordeling nam de registratiehouder aan dat de relatieve doseringsintensiteit (RDI) voor zowel SG als chemotherapie 99,7% was. Dit beruiste op wat in de publicatie van de ASCENT-studie voor SG gerapporteerd was.^[5] Aangezien er volgens de registratiehouder voor chemotherapie geen goede data beschikbaar was met betrekking tot de RDI, is voor beide behandelarmen hetzelfde percentage toegepast.

In de voorliggende versie heeft de registratiehouder de RDI voor beide behandelarmen naar beneden bijgesteld: naar 94,1%. De reden hiervoor is dat in de initiële beoordeling van de mediaan is uitgegaan, terwijl dit het gemiddelde had moeten zijn. De registratiehouder heeft data *on file* uit het *Clinical Study Report* aangeleverd waarin de gemiddelde RDI, op basis van de data *cut-off* van februari 2021, terug te vinden is. Het Zorginstituut gaat akkoord met deze aanpassing in de base case analyse.

In een scenarioanalyse heeft de registratiehouder de RDI nog verder naar beneden bijgesteld, op basis van de volgende argumenten en data:

1. Het eerste argument van de registratiehouder is dat dosisuitstel niet zou zijn meegenomen in de RDI. De RDI, die gebruikt was in het initiële dossier, betrof volgens de registratiehouder alleen dosisverlagingen. De registratiehouder berekent daarom een alternatief percentage door de relatieve doseringsintensiteit (94,1%) te vermenigvuldigen met het percentage *dose delay* (95,5%). Dit komt uit op 89,8%.

Het Zorginstituut merkt op dat het *Protocol* van de ASCENT-studie de volgende definitie van de RDI vermeldt:

'Relative dose intensity (in %) for each subject is calculated: dividing the subject's cumulative dosage received (in mg/kg) by the total assigned dosage (in mg/kg) as defined above.'

'Cumulative dosage (in mg/kg) received for each subject is defined as the sum of all delivered doses (in mg/kg) of all infusions the subject received in the study.'

'Total assigned dosage (in mg/kg) for each subject is defined as the product of the assigned dose of IMMU-132 (10 mg/kg) and number of doses the subject was scheduled to receive during the subject's treatment period (number of infusions actually received by the subject plus the number of infusions the subject missed between the first and last infusion).'' (bron: *Protocol, supplementary material, Bardia et al.*^[5])

In de bovenstaande context kan geconcludeerd worden dat het overslaan en/of uitstellen van doseringen wel degelijk onderdeel zijn van de RDI zoals gerapporteerd in de ASCENT-studie. Het vermenigvuldigen van de RDI met het percentage *dose delays* is dus onjuist.

2. De registratiehouder geeft aan dat de RDI in observationeel onderzoek met SG een lagere RDI heeft laten zien.^[6] Ook wordt verwezen naar het CieBOM advies dat beschrijft dat patiënten in de ASCENT-studie G-CSF kregen voor normalisering van het bloedbeeld maar dat in de Nederlandse praktijk eerder voor een dosisverlaging van SG gekozen zou worden. Daarnaast geven geconsulteerde klinische experts aan dat zij verwachten dat de RDI in de Nederlandse klinische praktijk lager ligt dan wat in de ASCENT-studie naar voren kwam. Zij schatten een RDI van 80%.

Het Zorginstituut begrijpt de onderbouwing voor RDI-verlaging in het model, maar heeft de registratiehouder erop gewezen dat dit methodologisch onjuist is. In het model zijn de effecten immers gebaseerd op de ASCENT-studie waarbij de mediane RDI 99,7% was. Een lagere RDI resulteert mogelijk ook in een lagere effectiviteit. Het toepassen van een lagere RDI in het model resulteert alleen in lagere kosten maar niet in lagere effecten. Dit is methodologisch onjuist: de aannames boven de streep dienen gelijk te zijn aan de aannames onder de streep.

3. In een recent onderzoek van Moes et al. is door middel van een farmacokinetische modelstudie aangetoond dat de dosering van SG waarschijnlijk met 20% verlaagd kan worden met behoud van gelijkwaardige blootstelling.^[7] De registratiehouder stelde voor om op basis van dit resultaat de dosering in de base case analyse te verlagen. Het Zorginstituut is daar niet mee akkoord gegaan. Het standaard toepassen van een dosering, die lager is dan de SmPC vermeldt, acht het Zorginstituut alleen gerechtvaardigd als in klinisch onderzoek is aangetoond dat de klinische effectiviteit daardoor niet vermindert. Het staat de registratiehouder echter vrij om de effecten van dosisverlaging in een scenarioanalyse te documenteren.

De registratiehouder heeft in de scenarioanalyse een RDI van 87,1% toegepast. Dit is het gemiddelde van 94,1% (mediaan ASCENT-studie) en 80,0% (klinische experts en Moes et al.^[7]). De registratiehouder heeft daarnaast een scenarioanalyse uitgevoerd waarin de RDI 80,0% is.

2.4 Aanvullende medicatie

In het model wordt aangenomen dat patiënten, naast SG of chemotherapie, ook gebruik maken van 'co-medicatie', zoals anti-emetica, protonpompremmers, corticosteroiden, antihistaminica en immunostimulantia. In de klinische studie werden patiënten met G-CSF behandeld wanneer neutropenie optrad, zoals ook was aangenomen in het model in het initiële dossier. Volgens het CieBOM-advies wordt G-CSF in Nederland echter beperkt gebruikt.^[8] De registratiehouder heeft er daarom voor gekozen om het gebruik van G-CSF uit het voorliggende model te verwijderen. Omdat dit CieBOM-advies pas na indiening van het initiële (definitieve) dossier is gepubliceerd, kon de registratiehouder deze gegevens nog niet daarin meenemen. Daarom gaat het Zorginstituut akkoord met deze wijziging in de FE-analyse.

2.5 Prijzen

De registratiehouder heeft alle prijzen in de voorliggende analyse bijgewerkt naar het prijsniveau van 2024. Het Zorginstituut gaat daarmee akkoord.

2.6 Scenarioanalyses

De registratiehouder heeft bij deze herbeoordeling additionele scenarioanalyses toegevoegd aan het dossier. In deze scenarioanalyses zijn de volgende parameters aangepast:

- De patiëntkarakteristieken gewicht en leeftijd (zie **paragraaf 2.1**)
- De PFS voor beide behandelarmen gemodelleerd door middel van een parametrische distributie (zie **paragraaf 2.2.2**)
- Een tijdshorizon van 1 jaar
- Een tijdshorizon van 2 jaar
- Een RDI van 80,0% (zie paragraaf **2.3**)
- Een RDI van 87,1% (zie paragraaf **2.3**)

Daarnaast heeft de registratiehouder nog een aanvullende, gecombineerde scenarioanalyse toegevoegd waarin meerdere elementen zijn gewijzigd ten opzichte van de base case analyse: de patiëntkarakteristieken gewicht en leeftijd, de RDI, de verdeling van de verschillende chemotherapieën en de frequentie van ziektemanagement. De registratiehouder schrijft dat de alternatieve verdeling van chemotherapieën en de ziektemanagementfrequentie zijn aangepast 'conform input van een klinische expert ten behoeve van de initiële beoordeling'. Deze laatstgenoemde elementen (verdeling chemotherapieën en frequentie ziektemanagement) waren in het initiële dossier ook op dezelfde manier in een scenario gewijzigd. **Tabel 1** geeft een overzicht van alle gewijzigde parameters in deze aanvullende, gecombineerde scenarioanalyse.

Het Zorginstituut heeft nog een scenario toegevoegd waarin de PFS voor beide behandelarmen alleen op empirische data gebaseerd is (zie **paragraaf 2.2.2**). Deze gegevens waren beschikbaar in het aangeleverde model van de registratiehouder.

Tabel 1: Parameters die gelijktijdig gewijzigd zijn in een aanvullende, gecombineerde scenarioanalyse

	Waarde in base case analyse	Waarde in scenarioanalyse
Leeftijd	54,0	57,0
Gewicht	71,1	70,0
RDI	94,1%	87,1%
Chemotherapie		
Eribuline	53,1%	10%
Vinorelbine	19,8%	40%
Gemcitabine	14,5%	40%
Capecitabine	12,6%	10%
Zorggebruik voor ziektemanagement (bezoek aan oncoloog) – SG – PFS - frequentie per maand	1	1,5

3 Resultaten

In dit hoofdstuk worden eerst de totale en incrementele levensjaren, *quality-adjusted life years* (QALY's) en kosten besproken en vervolgens de incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER). Hierbij worden de resultaten van respectievelijk de initiële analyse uit 2022 en de voorliggende analyse met elkaar vergeleken. Tenslotte wordt ingegaan op de aangeleverde scenarioanalyses.

3.1 Totale en incrementele effecten

Door de aanpassingen in het modelleren van OS en PFS zijn de levensjaren, en daarmee ook de QALY's, per gezondheidstoestand van beide behandelingen veranderd. In **tabel 2** zijn de levensjaren en QALY's per gezondheidstoestand in het initiële dossier uit 2022 en het voorliggende dossier weergegeven.

In de tabel is te zien dat de gemiddelde tijd die een patiënt progressievrij is, is toegenomen van 0,687 naar 0,719. Voor chemotherapie is dit afgenomen van 0,314 naar 0,280 levensjaren. De laatste bevinding vindt het Zorginstituut opmerkelijk aangezien de PFS-gegevens van de chemotherapiegroep nagenoeg compleet waren bij de initiële beoordeling. Doordat de registratiehouder ervoor gekozen heeft deze PFS-gegevens van chemotherapie niet meer te extrapoleren, is in de resultaten de gemiddelde tijd van PFS bij chemotherapie veranderd (zie **paragraaf 2.2.2**).

Tabel 2: Levensjaren en QALY's per gezondheidstoestand in het initiële en in het voorliggende dossier

	Initiële dossier			Voorliggende dossier		
	SG	chemo	verschil	SG	chemo	verschil
Levensjaren						
PFS	0,687	0,314	0,373	0,719	0,280	0,439
PD	0,813	0,548	0,265	0,898	0,574	0,324
Totaal	1,500	0,863	0,637	1,617	0,854	0,763
QALY's						
PFS	0,487	0,197	0,291	0,510	0,175	0,335
PD	0,503	0,339	0,164	0,555	0,355	0,200
QALY loss*	-0,002	-0,001	-0,001	-0,002	-0,001	-0,001
Totaal	0,989	0,535	0,454	1,064	0,529	0,535

*ten gevolge van bijwerkingen

3.2 Totale en incrementele kosten

In **tabel 3** is een overzicht van de totale en incrementele kosten weergegeven. In het voorliggende dossier is het verschil tussen de totale kosten in de SG-arm en de chemotherapie-arm kleiner geworden; van €89.385 naar €82.654.

Tabel 3: Totale en incrementele kosten in het initiële en in het voorliggende dossier

	Initiële dossier			Voorliggende dossier		
	SG	Chemo-therapie	Vershil	SG	Chemo-therapie	Vershil
Medische kosten	€107.425	€20.428	€86.996	€94.445	€17.809	€76.636
waarvan geneesmiddelkosten*	€78.865	€4.923	€73.942	€73.268	€4.928	€68.340
Maatschappelijke kosten	€16.463	€11.202	€5.261	€23.954	€15.096	€8.858
Totale kosten	€115.145	€25.760	€89.385	€110.743	€28.089	€82.654

*alleen SG en chemotherapie

3.3 Incrementele kosteneffectiviteitsratio's

In het initiële FE-rapport van het Zorginstituut (2022) werd geconcludeerd dat de ICER van SG in vergelijking met chemotherapie €196.929 - €241.231 per gewonnen QALY bedraagt. Deze range kwam voort uit de onzekerheid omtrent het kiezen van de juiste distributie voor het extrapoleren van de OS, zoals ook beschreven in de voorliggende beoordeling. De referentiewaarde, die van toepassing is, is €80.000.

De registratiehouder heeft in de voorliggende FE-analyse een ICER van €154.502 berekend. Bij deze ICER is een prijskorting van tenminste 55% nodig om onder de referentiewaarde van €80.000 te blijven.

3.4 Scenarioanalyses

Deze paragraaf beschrijft alleen de resultaten van de scenarioanalyses uit **paragraaf 2.6** (zie **tabel 4**). Voor de resultaten van overige scenarioanalyses wordt naar **tabel B4** in de bijlage verwezen.

Voor het Zorginstituut zijn met name de scenarioanalyses met betrekking tot de PFS relevant. Zoals in **paragraaf 2.2.2** beschreven, had het Zorginstituut bedenkingen bij de keuze om de PFS van SG te extrapoleren en de PFS van chemotherapie alleen op empirische data te baseren. In **paragraaf 3.1** was te zien dat dit resulteerde in een verschil in de gemiddelde levensjaren die een patiënt in de PFS-toestand doorbrengt. De scenarioanalyses waarin de PFS voor beide behandelarmen op een gelijke manier gemodelleerd worden, laten ICER's zien van €155.734 en €159.399. Deze ICERs zijn daarmee vergelijkbaar met de ICER van de base case analyse. Op basis hiervan concludeert het Zorginstituut dat de impact van de keuze om de PFS van SG te extrapoleren en de PFS van chemotherapie enkel op empirische data te baseren, beperkt is.

Geen van de aangeleverde scenarioanalyses heeft gevolgen voor de eindconclusie.

Tabel 4: Overzicht van additionele scenarioanalyses in het voorliggende dossier

Scenario	ICER
Base case analyse	€154.502
Alternatieve patiëntkarakteristieken (gewicht en leeftijd; zie paragraaf 2.1)	€152.730
PFS voor beide behandelarmen gemodelleerd door middel van een parametrische distributie (zie paragraaf 2.2.2)	€155.734
Een tijdshorizon van 1 jaar	€396.810
Een tijdshorizon van 2 jaar	€273.285

Een RDI van 80,0% (zie paragraaf 2.3)	€136.631
Een RDI van 87,1% (zie paragraaf 2.3)	€145.568
Aanvullend, gecombineerd scenario (zie tabel 1)	€144.556
PFS alleen op basis van empirische data (en dus niet geëxtrapolleerd) bij beide behandelarmen	€159.399

4 Discussie en conclusie

Het Zorginstituut heeft beoordeeld of a) de wijzigingen van de registratiehouder in de FE-analyse gebaseerd zijn op nieuwe gegevens en of b) deze wijzigingen valide zijn. Op grond van specifieke, aanvullende informatie van de registratiehouder met betrekking tot kritieke aspecten van de base case analyse, kan het Zorginstituut deze nu met vertrouwen gebruiken om zijn herbeoordeling van SG's kosteneffectiviteit af te ronden. Het Zorginstituut laat de kritiepunten in zijn initiële farmaco-economische beoordeling (2022), die ook nu van invloed zouden kunnen zijn op de ICER, hierbij vooralsnog buiten beschouwing.

Conclusie

Het Zorginstituut concludeert dat de farmaco-economische analyse van voldoende kwaliteit is en dat de uitkomsten daarvan gebruikt kunnen worden bij de besluitvorming. De ICER bedraagt €154.502 per gewonnen de QALY. De mogelijke invloed van de kritiepunten in zijn initiële farmaco-economische beoordeling (2022) hierbij in overweging nemend, is bij deze ICER een prijskorting van tenminste 55% nodig om onder de referentiewaarde van €80.000 te blijven.

5 Referenties

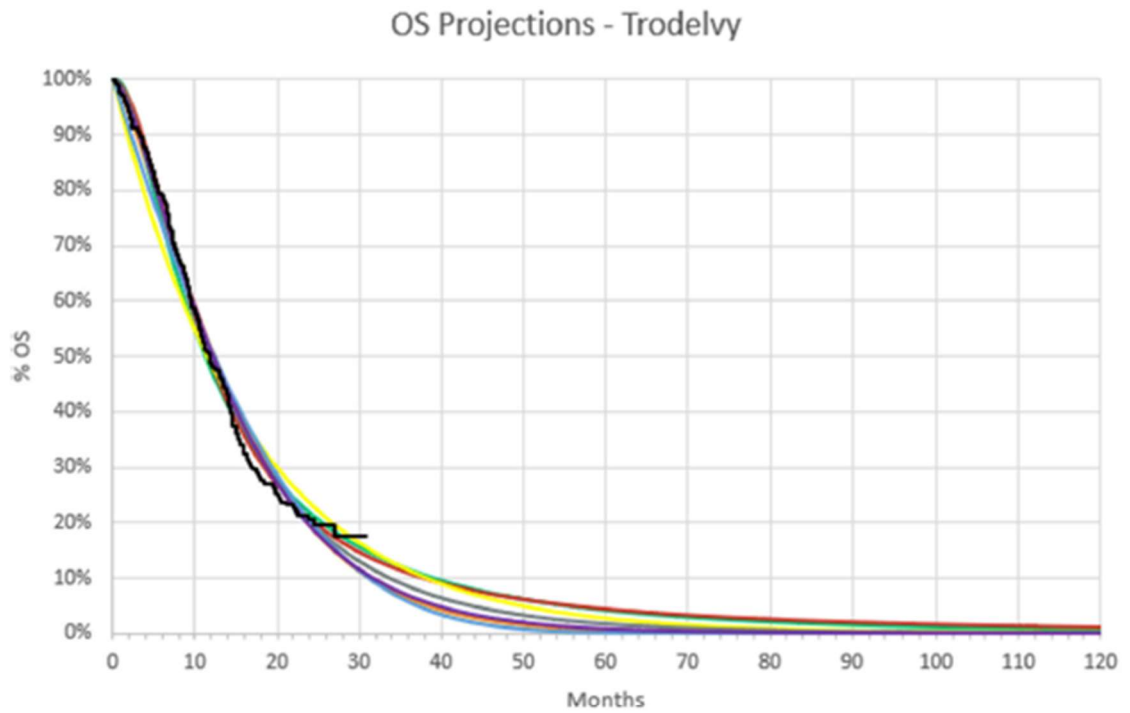
1. Zorginstituut Nederland (2022). Pakketadvies sluisgeneesmiddel sacituzumab govitecan (Trodelvy®) voor de behandeling van inoperabele of uitgezaaide borstkanker. from <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2022/07/15/pakketadvies-sacituzumab-govitecan-trodelvy>.
2. Bardia A, Rugo HS, Tolaney SM, et al. Final Results From the Randomized Phase III ASCENT Clinical Trial in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer and Association of Outcomes by Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 and Trophoblast Cell Surface Antigen 2 Expression. J Clin Oncol 2024: JCO2301409.
3. EMA. SmPC Trodelvy 2023.
4. Geurts S, Ding N, Meegdes M, et al. Chemotherapy use and outcomes of patients diagnosed with metastatic triple negative breast cancer (mTNBC). ESMO Breast 2023.
5. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, et al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med 2021; 384: 1529-41.
6. Alaklabi S, Elijah J, Roy AM, et al. Real-world Outcomes of Sacituzumab Govitecan in Metastatic Breast Cancer Patients: A Single Institution Experience [abstract]. Miami Breast Cancer Conference 2023.
7. Moes D, Hendrikx J, Guchelaar HJ, et al. Model-Informed Development of a Cost-Saving Dosing Regimen for Sacituzumab Govitecan. Target Oncol 2024.
8. NVMO. Sacituzumab govitecan bij het irresectabel of gemetastaseerd tripelnegatief mammacarcinoom. 2022. Geraadpleegd op via <https://www.nvmo.org/bom/sacituzumab-govitecan-bij-het-irresectabel-of-gemetastaseerd-tripelnegatief-mammacarcinoom/?meta>.

6 Bijlage

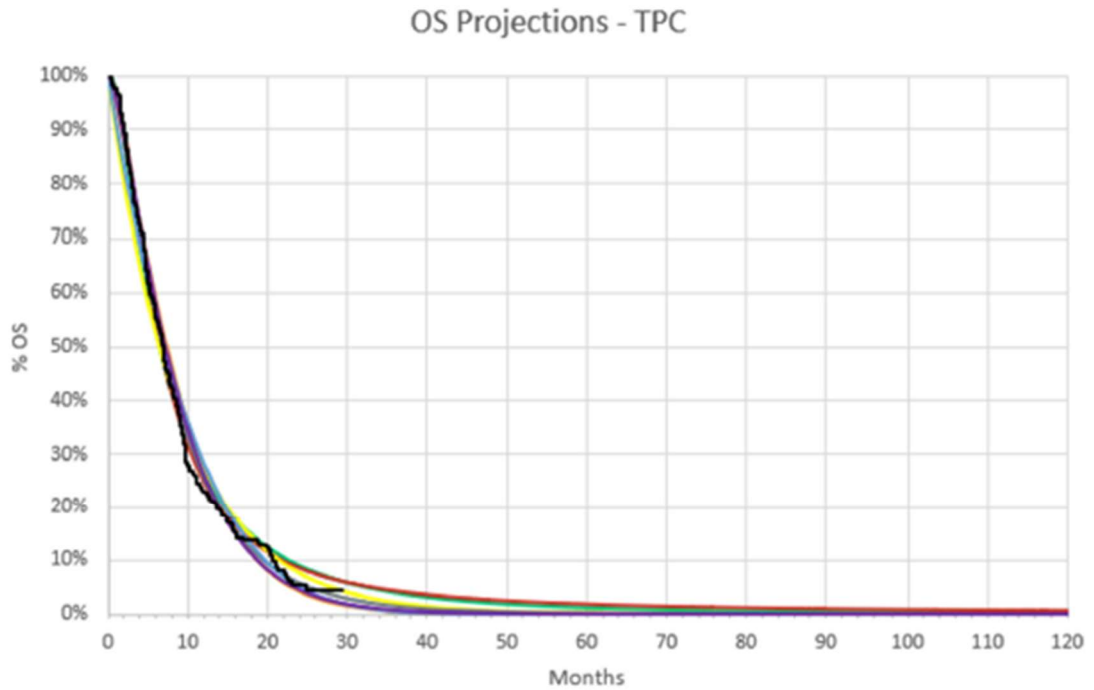
Tabel B1: AIC en BIC van de parametrische verdelingen met de behandelarm als covariaat, gefit op de OS-data

Distributie	AIC	BIC	Percentage patiënten dat met chemotherapie nog in leven is bij 60 maanden
Weibull	2931,4	2944,2	0,0%
Log-normal	2935,7	2948,5	0,8%
Log-logistic	2916,8	2929,6	1,2%
Exponentieel	2967,1	2975,6	0,2%
Generalized gamma	2920,5	2937,5	0,2%
Gompertz	2956,9	2969,6	0,0%
Gamma	2923,2	2936,0	0,0%

Figuur B1: Extrapolaties van algehele overleving (OS)



— Weibull — Lognormal — Log-logistic — Exponential
— Generalized Gamma — Gompertz — Gamma — Kaplan-Meier



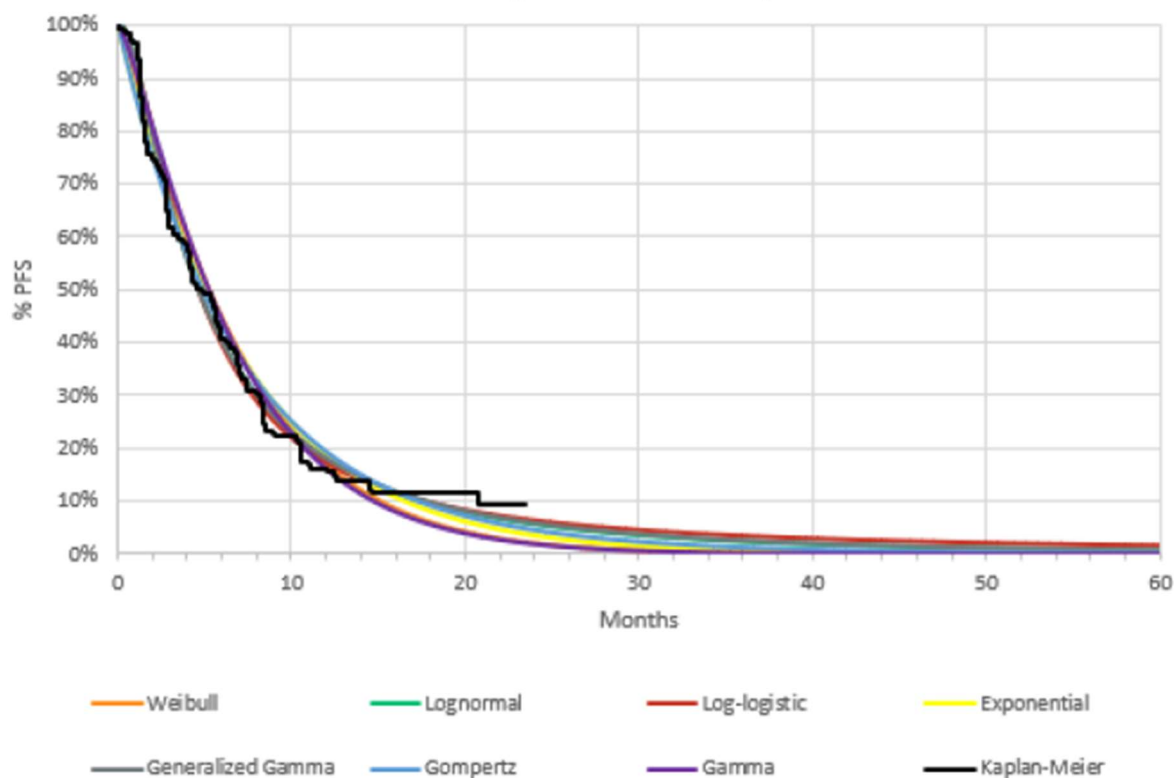
— Weibull — Lognormal — Log-logistic — Exponential
— Generalized Gamma — Gompertz — Gamma — Kaplan-Meier

TPC: chemotherapie

Tabel B2: AIC en BIC van de parametrische verdelingen gefit op de PFS-data van SG

SG		
Distributie	AIC	BIC
Weibull	1134,17	1141,30
Log-normal	1110,31	1117,44
Log-logistic	1113,07	1120,20
Exponentieel	1136,59	1140,16
Generalized gamma	1112,32	1122,99
Gompertz	1138,22	1145,35
Gamma	1129,68	1136,81

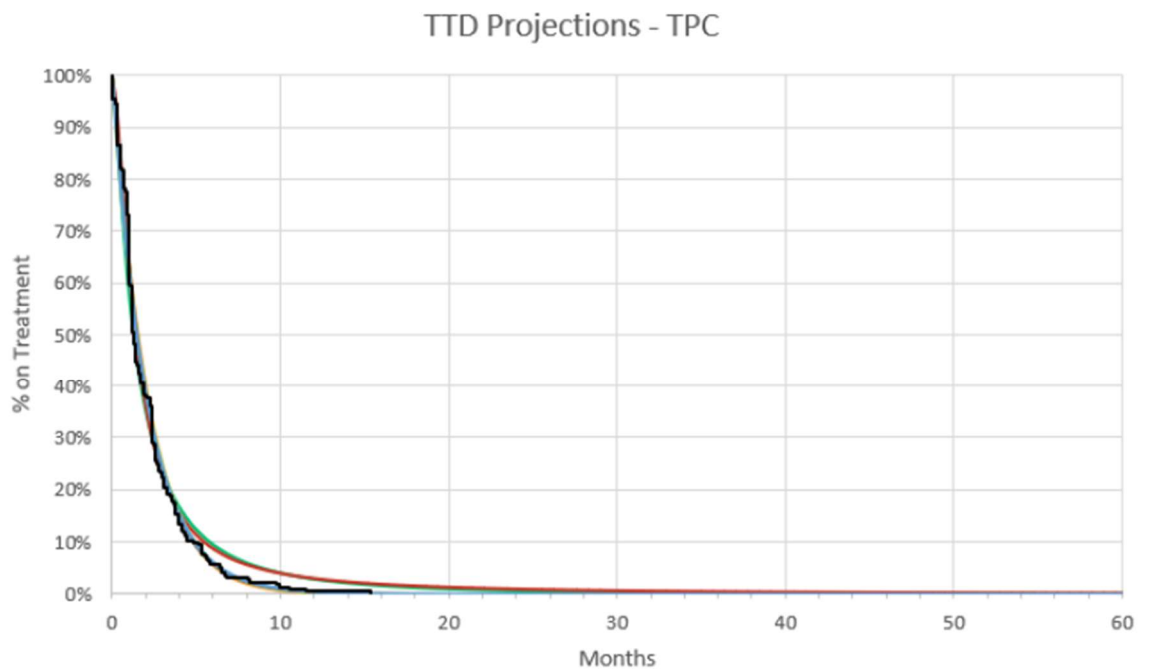
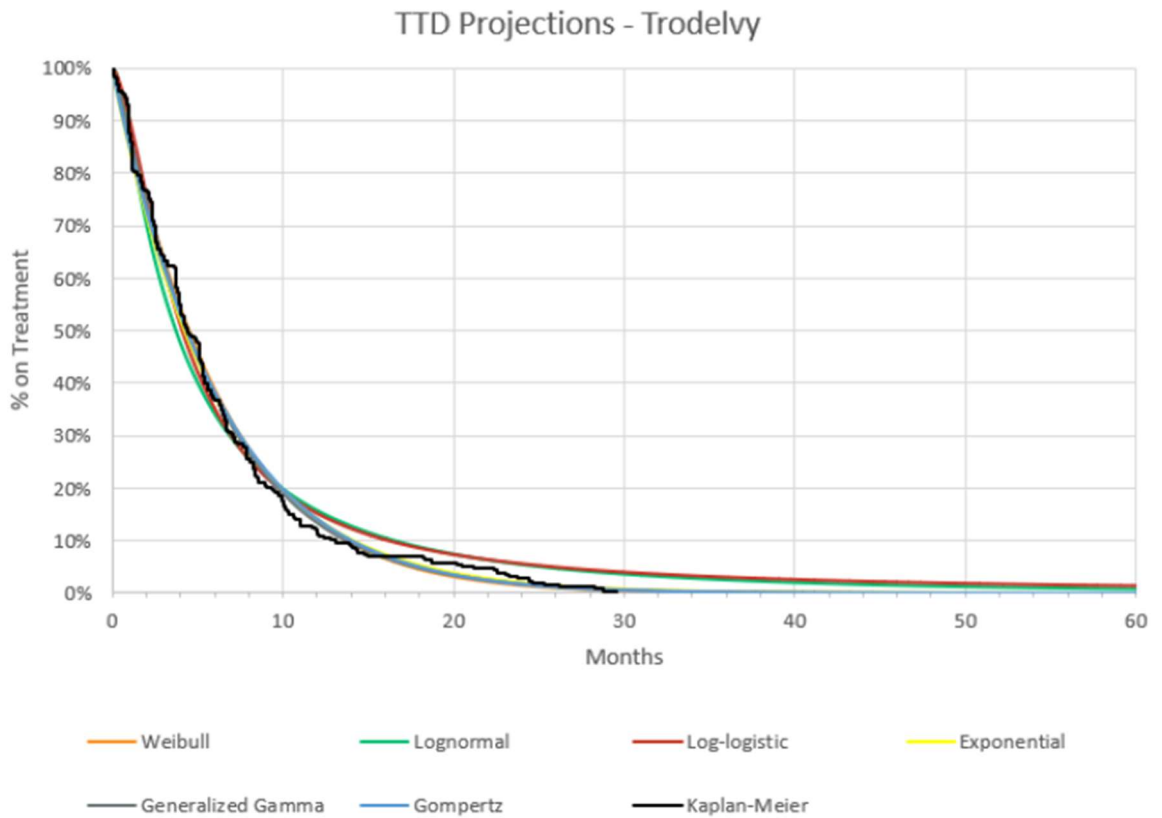
Figuur B2: Extrapolaties van de progressievrije overleving (PFS) van SG
PFS Projections - Trodelvy



Tabel B3: AIC en BIC van de parametrische verdeling gefit op de behandelduur

Distributie	SG		Chemotherapie	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Weibull	1455,09	1462,15	790,61	797,38
Log-normal	1495,96	1503,01	822,95	829,72
Log-logistic	1476,09	1483,15	802,97	809,74
Exponentieel	1455,39	1458,93	789,27	792,67
Generalized gamma	1456,15	1466,71	790,95	801,07
Gompertz	1456,99	1464,05	791,12	797,93

Figuur B3: Extrapolaties van de behandelduur (TTD)



TPC: chemotherapie

Tabel B4: Resultaten van uitgevoerde scenarioanalyses

Scenario	ICER
Base case analyse	€ 154.502
Scenario 1a. (Alternatieve chemotherapieverdeling en monitoring frequentie op basis van input Nederlands klinische expert)	€ 152.730
Scenario 1b. (Alternatieve chemotherapieverdeling en monitoringfrequentie op basis van input Nederlands klinische expert)	€ 160.118
Scenario 1c. (gecombineerd scenario van 1.a en 1.b)	€158.349
Scenario 2.a (alternatieve distributie voor OS extrapolatie, gezamenlijk toegepast [SG en chemotherapie]: Gamma)	€190.579
Scenario 2.b (alternatieve distributie voor OS extrapolatie, gezamenlijk toegepast [SG en chemotherapie]: Generalized gamma)	€181.426
Scenario 2.c (individuele verdelingen voor OS extrapolatie: log-logistic voor SG; gamma voor chemotherapie [optimistisch scenario])	€142.137
Scenario 3.a (alternatieve distributie voor PFS extrapolatie: log-logistic voor SG)	€151.638
Scenario 3.b (extrapolatie van PFS op basis van best-parametrische fit en geen gebruik van de KM-curve)	€155.734
Scenario 3.c (tijdshorizon van 1 jaar)	€396.810
Scenario 3.d (tijdshorizon van 2 jaar)	€273.285
Scenario 4.a (eenzelfde aantal uren mantelzorg in de progressie-vrije gezondheidstoestand [SG als referentie])	€156.620
Scenario 4.b (eenzelfde aantal uren mantelzorg in de progressie-vrije gezondheidstoestand [chemotherapie als referentie])	€159.856
Scenario 5.a (eenzelfde utiliteit voor de progressie-vrije gezondheidstoestand [SG als referentie])	€161.604
Scenario 5.b (eenzelfde utiliteit voor de progressie-vrije gezondheidstoestand [chemotherapie als referentie])	€174.146
Scenario 6. (includeren van disutiliteiten vanwege bijwerkingen)	€154.303
Scenario 7.a (eenzelfde percentage voor presenteïsme in de progressie-vrije gezondheidstoestand [SG als referentie])	€154.476
Scenario 7.b (eenzelfde percentage voor presenteïsme in de progressie-vrije gezondheidstoestand [chemotherapie als referentie])	€154.447
Scenario 8. (alternatieve methode voor het delen van intraveneuze medicatie: geen verspilling)	€136.696
Scenario 9. (gezondheidszorgperspectief)	€137.945
Scenario 10. (includeren van indirect medische kosten)	€161.614
Scenario 11a. (relatieve dosisintensiteit van 80,0% op basis van expert opinie Nederlands klinische experts)	€136.631

Scenario 11b. (relatieve dosisintensiteit van 87,1%)

€145.568

Scenario 12. Gecombineerd scenario (alternatieve patiëntkarakteristieken en een RDI van 87,4%) €144.556



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

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische
geneesmiddelen

Datum 14 juni 2022
Status Definitief

Colofon

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

Inhoud

Colofon 1

Afkortingen 5

Samenvatting 7

1 Inleiding 9

1.1 Aanleiding 9

1.2 Achtergronden 10

2 Methode systematisch literatuuronderzoek 13

2.1 Vraagstelling 13

2.2 Zoekstrategie 15

2.3 Selectiecriteria 15

3 Resultaten 17

3.1 Resultaten literatuursearch 17

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies 18

3.3 Gunstige effecten interventie 19

3.4 Ongunstige effecten 22

3.5 Ervaring 24

3.6 Toepasbaarheid 24

3.7 Gebruiksgemak 25

4 Eindbeoordeling 27

4.1 Bespreking relevante aspecten 27

4.2 Eindconclusie 28

Bijlage 1: Zoekstrategie 29

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 31

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 33

Bijlage 4: Baseline tabel (ASCENT studie) 35

Bijlage 5: Beoordeling risico op bias 37

Bijlage 6: GRADE evidence profiel 39

Literatuur 41

Afkortingen

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

Samenvatting

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

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

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

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

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

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

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

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

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

Geregistreerde indicatie:^[1]

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

Claim van de registratiehouder:

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

Doseringsadvies:^[1]

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

Samenstelling:^[1]

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

Werkingsmechanisme:^[1]

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

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

Bijzonderheden:

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

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening

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

Lokaal gevorderde (inoperabele) en gemetastaseerde borstkanker

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

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

Triple-negatieve borstkanker

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

1.2.2 Symptomen en ernst

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

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

1.2.3 Prevalentie en incidentie

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

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

1.2.4 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

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

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

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

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

Richtlijn Hersenmetastasen Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN, 2020)

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

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

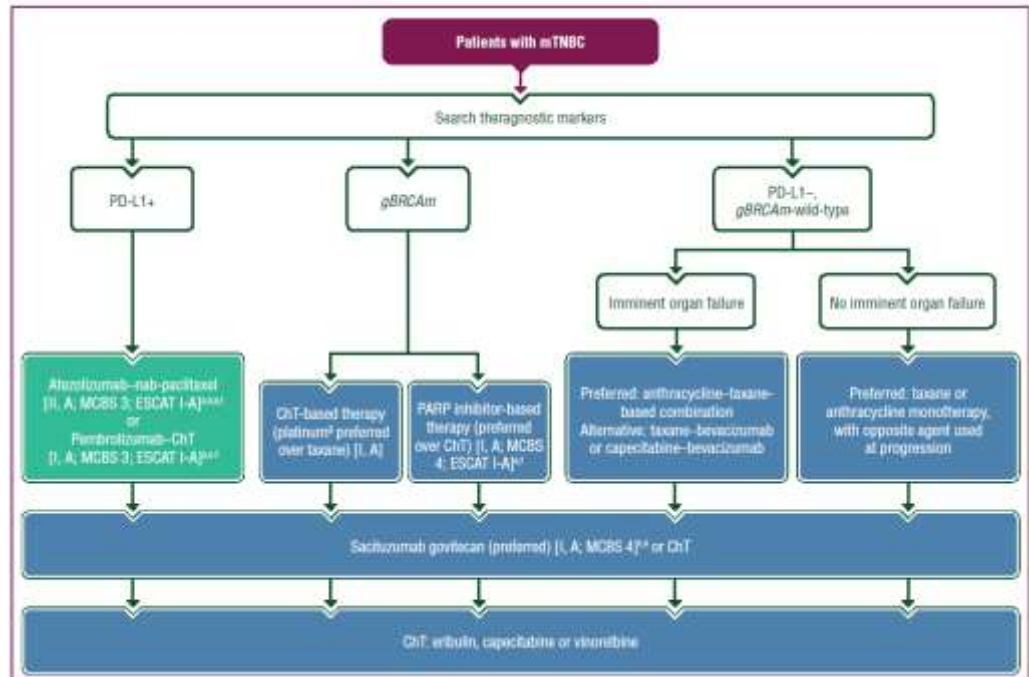
- lokale behandeling (radiotherapie of resectie) niet (meer) mogelijk is en/of
- er sprake is van extracraniële progressie, die chemotherapie vereist op korte termijn.

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

European Society for Medical Oncology guideline (ESMO, 2021)

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

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



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

Voorgestelde plaats in de behandeling en vergelijkende behandeling

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

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

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

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

2.1.1 PICO

Tabel 1. PICO

Patiëntenpopulatie	Volwassen patiënten met inoperabele of gemetastaseerde triple-negatieve borstkanker, die twee of meer eerdere systemische therapieën hebben gekregen, waaronder ten minste één voor gevorderde ziekte.
Interventie	Sacituzumab govitecan
Controle-interventie	Chemotherapie (eribuline, capecitabine, vinorelbine of gemcitabine)
Cruciale uitkomsten	Gunstige effecten: <ul style="list-style-type: none">- Algehele overleving (OS)- Progressievrije overleving (PFS)- Kwaliteit van leven (KvL) Ongunstige effecten: <ul style="list-style-type: none">- Incidentie ernstige ongunstige effecten- Percentage stakers vanwege ongunstige effecten
Relevante follow-up duur	Een minimale follow-up van 12 tot 15 maanden is gewenst gezien de geobserveerde mediane overleving van gemetastaseerde TNBC met de huidige gebruikelijke behandelingen. ^[7] De huidige progressievrije overleving met standaard chemotherapie is 2 tot 3 maanden in patiënten met reeds behandelde gemetastaseerde TNBC. ^[8]
Studiedesign	Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat een gerandomiseerde, (direct-)vergelijkende, geblindeerde studie wenselijk is. De prognose op de huidige behandelingen is echter ongunstig. ^[8] Blinding is met name relevant voor de uitkomstmaten progressievrije overleving, kwaliteit van leven en ongunstige effecten. Het kan echter zijn dat blinding niet mogelijk is vanwege verschillen in toediening van de interventie en controle-interventie.

2.1.2 *Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen*

Algehele overleving (OS) en progressievrije overleving (PFS)

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

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

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

Kwaliteit van leven

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

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

Ernstige ongunstige effecten

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

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

Percentage stakers vanwege ongunstige effecten

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

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

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

2.2 Zoekstrategie

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

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

2.3 Selectiecriteria

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

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

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

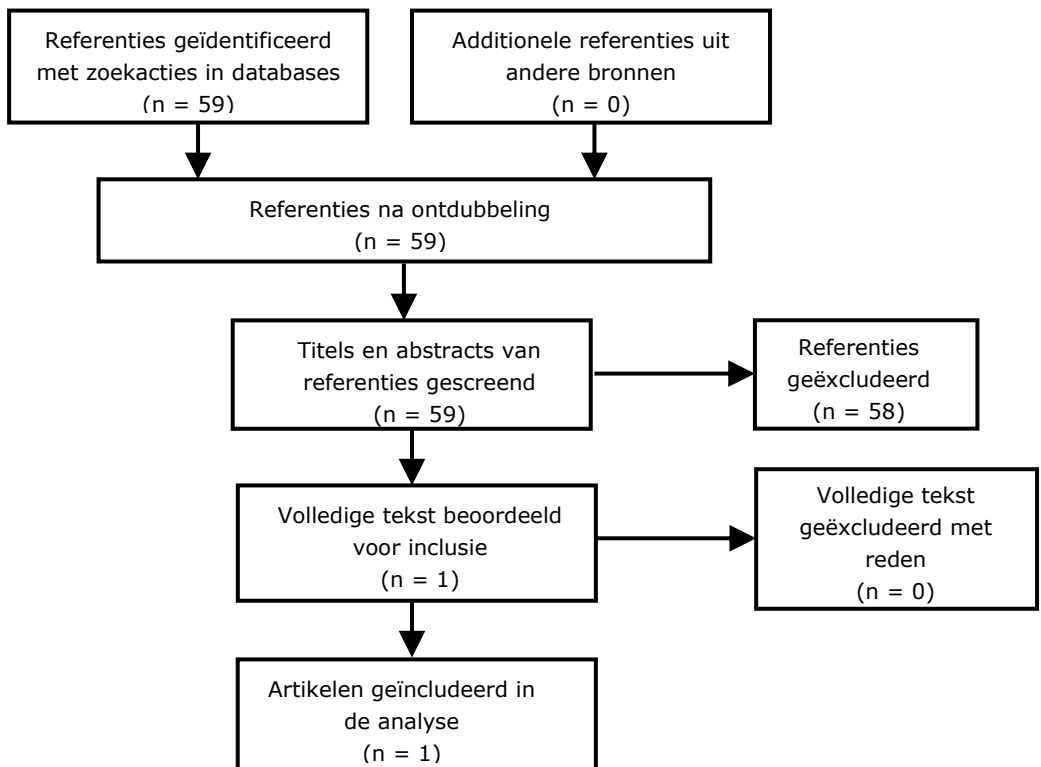
Het volgende exclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

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

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

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



Er is één studie geïncludeerd op basis van de literatuursearch:

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

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

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

3.2 Kenmerken geïnccludeerde studies

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

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

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

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

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

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

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

3.3 Gunstige effecten interventie

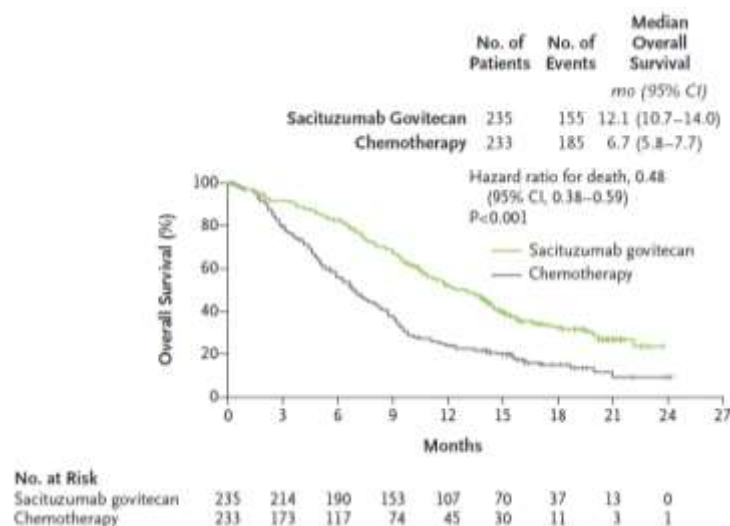
Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: Cochrane risk of bias tool.

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

Algehele overleving (OS)

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

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



Figuur 2. Algehele overleving in patiënten zonder hersenmetastasen

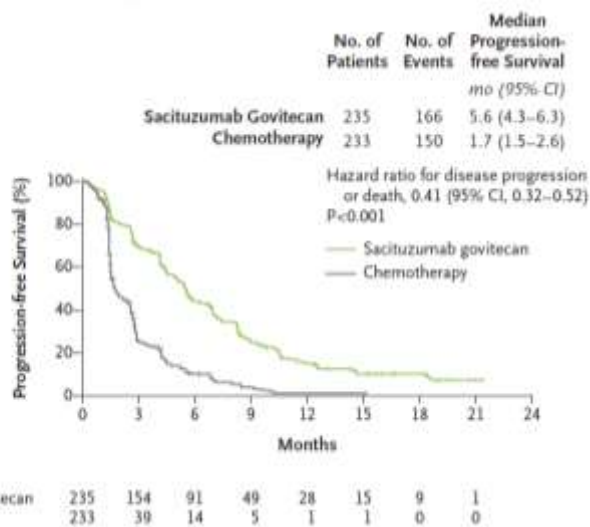
Gradeconclusie: Behandeling met sacituzumab govitecan resulteert in een klinisch relevant effect op de algehele overleving bij patiënten met inoperabele of gemetastaseerde triple-negatieve borstkanker die reeds 2 of meer lijnen chemotherapie voor gevorderde ziekte hebben ontvangen (hoge kwaliteit van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

Progressievrije overleving (PFS)

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

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

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



Figuur 3. Progressievrije overleving in patiënten zonder hersenmetastasen

Kwaliteit van leven

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

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

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

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

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

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

3.3.1 Overige overwegingen

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

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

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

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

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

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

3.4 Ongunstige effecten

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

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

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

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

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

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

* eribuline, vinorelbine, capecitabine of gemcitabine

Incidentie interventie-gerelateerde graad ≥3 ongunstige effecten

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

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

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

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

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

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

3.4.1

Overige overwegingen

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

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

3.5

Ervaring

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

Tabel 3. Ervaring met sacituzumab govitecan vergeleken met chemotherapie

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

3.6

Toepasbaarheid

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

Contra-indicaties

Sacituzumab govitecan kent geen contra-indicaties.

Specifieke groepen

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

Interacties

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

Waarschuwingen en voorzorgen

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

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

3.7

Gebruiksgemak

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

Tabel 4. Gebruiksgemak van sacituzumab govitecan vergeleken met chemotherapie

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

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

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

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

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

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

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

gebruiksgemak zijn grotendeels vergelijkbaar met de standaardbehandeling met chemotherapie.

4.2

Eindconclusie

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

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

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

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

Filter: clinical trial

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

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

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

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

Bijlage 4: Baseline tabel (ASCENT studie)

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

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

Bijlage 5: Beoordeling risico op bias

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

Bijlage 6: GRADE evidence profiel

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

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

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

Ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten

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

Percentage stakers ten gevolge van ongunstige effecten

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

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

Argumentatie

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

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

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

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

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

Literatuur

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



Zorginstituut Nederland

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

Voor initiële beoordeling in het kader van pakketbeheer
specialistische geneesmiddelen

Datum 13 juni 2022
Status Definitief

Colofon

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

Inhoud

Colofon—1

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

1 Inleiding

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

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

1.1 **Geregistreerde indicatie**

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

1.2 **Plaats in het behandelalgoritme**

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

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

Patiënten met gemetastaseerde triple negatieve borstkanker

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

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

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

Patiënten die een tweedelijnsbehandeling starten

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

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

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

Marktpenetratie

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

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

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

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

2.2

Substitutie

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

2.3

Kosten per patiënt per jaar

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2.4

Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

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

3 Budgetimpactanalyse

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

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

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

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

4 Conclusie

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

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

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

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

5 Referenties

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