

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn
en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 's-Gravenhage

Uw brief van

Uw kenmerk

Datum
25 april 2013

Ons kenmerk
ZA/2012107701

Behandeld door
R. Dupree

Doorkiesnummer
(020) 797 86 70

Onderwerp

Eribulin (Halaven®) is stand van de wetenschap en praktijk als derde- of laterelijnsbehandeling van lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker

Geachte mevrouw Schippers,

Met deze brief informeren wij u over de conclusie van het CVZ dat eribulin (Halaven®) als derde- of laterelijnsbehandeling van lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker voldoet aan de 'stand van de wetenschap en praktijk' en derhalve onder de dekking van het basispakket van de Zorgverzekeringswet (Zvw) valt. Er is echter sprake van een geschatte ongunstige verhouding tussen kosten en effecten. Wij willen u hieromtrent enkele overwegingen doen toekomen. Ter toelichting hierbij het volgende.

Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk

Eribulin is een geneesmiddel dat deel uitmaakt van een medisch-specialistische behandeling. De procedure voor opname in het GVS is daarom niet van toepassing. De vraag is of eribulin valt onder de dekking van de zorgverzekering zoals omschreven in artikel 2.1 en 2.4 Besluit zorgverzekering (Bzv). Specifiek betreft dit de vragen of eribulin zorg is, zoals medisch-specialisten die plegen te bieden en of deze zorg voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

In het bijgevoegde farmacotherapeutisch rapport zijn de overwegingen opgenomen die tot de conclusie van het CVZ leiden. Hierbij heeft het CVZ zich laten adviseren door zijn commissie farmaceutische hulp (CFH). De CFH is tot het oordeel gekomen dat eribulin bij genoemde indicatie een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van andere geneesmiddelen die in deze behandellijnen kunnen worden toegepast. Deze therapeutische meerwaarde is voornamelijk gebaseerd op een statistisch significant langere overleving van 2,7 maanden tegenover een acceptabele toename van incidentie van ongunstige effecten. Dit betekent dat eribulin bij genoemde indicatie voldoet aan de 'stand van de wetenschap en praktijk' en daarom onderdeel is van de verzekerde dekking van het basispakket van de Zvw.

Kosteneffectiviteit

Op basis van de beschikbare gegevens uit de registratiestudie en kostengegevens uit verschillende bronnen is er een eerste schatting gemaakt van de kosteneffectiviteit van

eribulin. De geschatte incrementele kosteneffectiviteitsratio (IKER) bedraagt ruim €145.000/QALY. Er bestaat onzekerheid over de hoogte van de IKER afhankelijk van de parameters algehele overleving, progressievrije overleving, utiliteit van de progressieve fase en dosering van eribulin. Naar de mening van het CVZ is deze incrementele kosteneffectiviteitsratio zeer hoog. Bij toepassing van eribulin wordt daarom mogelijk een onevenredig groot beroep gedaan op de solidariteit, die een van de grondslagen is van het collectief verzekerde pakket.

Doelmatigheidsonderzoek

Eribulin past binnen uw beleid om innovatieve geneesmiddelen voorwaardelijk deel uit te laten maken van het verzekerde basispakket. Deze voorwaardelijke opname zal gepaard gaan met door de fabrikant uit te voeren onderzoeken gericht op het in kaart brengen van de (relatieve) effectiviteit en kosteneffectiviteit bij gebruik in de dagelijkse praktijk. Dit doelmatigheidsonderzoek zal na 4 jaar door de fabrikant opgeleverd dienen te worden waarna een herbeoordeling door het CVZ zal plaatsvinden. Bij deze herbeoordeling zal opnieuw de doelmatigheid en doelmatige toepassing van eribulin worden geëvalueerd. De opzet voor dit doelmatigheidsonderzoek is door de CFH beoordeeld en als voldoende beschouwd. De onderbouwing hiervan is te vinden in het bijgevoegde rapport "vraagstelling doelmatigheidstoets eribulin (Halaven®)".

Parallel aan de voorwaardelijke toelating, adviseert het CVZ u om een financieel arrangement met de fabrikant aan te gaan om de kosteneffectiviteit te verbeteren. Hiermee kan worden voorkomen dat toepassing van eribulin een disproportioneel aandeel van de solidariteit van het verzekerde pakket opeist.

Tot slot

Medisch-specialistische zorg die valt onder dekking van het basispakket is in de polissen van zorgverzekeraars open omschreven. Door het CVZ uitgebrachte standpunten zijn expliciete uitspraken over de inhoud van het basispakket, waardoor aanpassing van de polissen door de zorgverzekeraars niet nodig is.

De NZa stelt de prestatiebeschrijvingen voor medisch-specialistische zorg en de dure geneesmiddelen vast en heeft voor eribulin een zorgactiviteit in de vorm van een add-on vastgesteld.

Dit standpunt van het CVZ is voor de praktijk richtinggevend. Tegen dit standpunt staat geen bestuursrechtelijk beroep open. De uitvoering geschiedt door de zorgverzekeraar ter uitvoering van zijn privaatrechtelijke polis.

Hoogachtend,

dr. A. Boer
Lid Raad van Bestuur

Farmacotherapeutisch rapport Eribulin (Halaven®) bij de indicatie 'gemetastaseerd mammacarcinoom'

Geneesmiddel Eribulin mesilaat

Geregistreerde indicatie. “Patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker, van wie de ziekte progressief is na tenminste twee chemotherapeutische regimes voor de ziekte in een gevorderd stadium. Eerdere behandeling dient een anthracycline en taxaan te hebben omvat tenzij de patiënten niet in aanmerking kwamen voor deze behandeling.”

Dosering. De aanbevolen dosis is 1,23 mg/m² (equivalent van 1,4 mg/m² eribulin-mesilaat), dat op dag 1 en 8 van elke cyclus van 21 dagen gedurende 2-5 minuten intraveneus dient te worden toegediend.

Werkingsmechanisme. Eribulin is een niet-taxaan remmer van de dynamiek van microtubuli die behoort tot de halichondrineklasse van antineoplastische middelen. Eribulin remt de groeifase van microtubuli zonder de verkortingsfase te beïnvloeden, waarbij niet-productieve tubuline-aggregaten worden gevormd. Eribulin oefent zijn effecten uit via een op tubuline gericht antimitotisch mechanisme dat leidt tot G2/M-celcyclusblokkering, verstoring van mitotische spoelfiguur en, uiteindelijk, apoptotische celdood na langdurige mitotische blokkering.

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten. Behandeling met eribulin bij patiënten met progressieve of gemetastaseerde borstkanker die 2 tot 5 voorgaande chemotherapieën hebben ondergaan leidt tot een significant grotere algehele overleving ten opzichte van ‘treatment of physician’s choice’ (TPC). Daaruit kan geconcludeerd worden dat eribulin gemiddeld gezien effectiever is dan TPC. Op basis van deze vergelijking is echter niet aan te geven of eribulin ten opzichte van alle afzonderlijke behandelopties uit de TPC-arm en voor alle geïndiceerde behandellijnen de meest effectieve behandeling is.

Ongunstige effecten. De ongunstige effecten van eribulin zijn vergelijkbaar met die van de middelen uit de TPC-arm. Gebruik van eribulin leidt echter vaker tot ernstige ongunstige effecten dan gebruik met TPC. Dit leidt echter niet tot een verschil in patiënten dat stopt met de behandeling of overlijdt als gevolg van de behandeling.

Ervaring. Er is beperkte ervaring met eribulin. Er is ruime ervaring met de behandelingen in de TPC-arm.

Toepasbaarheid. De toepasbaarheid van eribulin wordt beperkt door interacties, contra-indicaties en de noodzaak tot monitoring. Bij bepaalde specifieke groepen ontbreekt informatie. Ten opzichte van de meest gebruikte behandelingen in de TPC-arm is eribulin even breed toepasbaar.

Gebruiksgemak. De toediening van eribulin (i.v.) is vergelijkbaar met die van middelen uit de controle (TPC)-arm, met uitzondering van capecitabine dat oraal kan worden toegediend.

Eindconclusie therapeutische waarde.

Bij behandeling van lokaal progressief of gemetastaseerde borstkanker in derde- of laterelijnsbehandeling is de plaatsbepaling van eribulin complex omdat het patiënten betreft met een verschillende receptorstatus, voorgaande behandeling en mogelijke variëteit aan metastasen qua type, locatie, aantal en grootte. Gebruik van eribulin leidt vaker tot ernstige ongunstige effecten dan gebruik van TPC. Dit leidt echter niet tot een verschil in aantal patiënten dat stopt met de behandeling of overlijdt als gevolg van de behandeling. Eribulin heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van TPC. Op basis van deze vergelijking is echter niet aan te geven of eribulin ten opzichte van alle afzonderlijke behandelopties uit de TPC-arm en voor alle geïndiceerde behandelingslijnen de meest effectieve behandeling is. Eribulin kan daarom niet beschouwd worden als vervanging van de individuele behandelingen uit de TPC-arm.

1. Aandoening

Ontstaanswijze.

De tumor ontwikkelt zich uit het epitheel van de afvoergangen (ductuli) en klierbuisjes (lobuli). Aanvankelijk is vooral sprake van intraluminale groei zonder infiltratie (carcinoma in situ). Soms wordt dit stadium overgeslagen en leiden een of meer mutaties direct tot een invasief carcinoom. Tumoren van 1-2 cm noemen we klinisch vroeg ontdekte carcinomen, hoewel de tumor biologisch dan al ten minste twee derde van zijn totale groei heeft ondergaan. Infiltrerende groei vindt plaats langs de klierbuisjes, de bindweefselstrengen en het weinig weerstand biedende vetweefsel in de borst. Tumorcellen kunnen lymfevaten en bloedvaten op dezelfde wijze als witte bloedcellen penetreren, waardoor metastasering kan plaatsvinden al voor de tumor ontdekt is. De belangrijkste gebieden waar metastasen op afstand voorkomen zijn lymfeklieren, longen, lever en bot.¹

Symptomen.

De belangrijkste verdachte symptomen zijn een palpabele tumor, veelal door de patiënte zelf ontdekt, en intrekkingen van huid of tepel en verandering van de contour van de borst. Veel carcinomen worden bij screening ontdekt voordat deze tot symptomen aanleiding geven.¹ In Nederland vindt screening in het kader van het bevolkingsonderzoek borstkanker plaats bij vrouwen tussen 50 en 75 jaar. Bij bepaalde risicofactoren, zoals dragerschap van BRCA1 of BRCA2 mutaties, of als sprake is van bijvoorbeeld klinisch geobjectiveerde bloederige tepeluitvloed, bestaat er voor de huisarts ook een indicatie voor verwijzing buiten het landelijke bevolkingsonderzoek om.

Prevalentie/incidentie.

Van alle maligne ziekten komt borstkanker bij vrouwen in Nederland het meest voor. Voor vrouwen van 35-50 jaar is het de belangrijkste doodsoorzaak. Jaarlijks wordt bij ongeveer 13.000 patiënten borstkanker (ca. 12.000 invasief en ca. 1.300 in situ) vastgesteld en overlijden er ongeveer 3.300 vrouwen aan de gevolgen van de ziekte.²

Ernst.

Op afstand gemetastaseerd mammacarcinoom is een niet curabele ziekte. De mediane overleving na vaststelling van de metastasering is 1,5-2 jaar.³ Hoe later de metastasen na primaire therapie optreden des te langer is in het algemeen de overleving daarna, variërend van enkele maanden tot vele jaren. De slechtste overleving wordt gevonden bij patiënten bij wie de eerste metastasen in lever, peritoneum of hersenen worden gevonden.¹ Door het beschikbaar komen van nieuwe behandelopties is de 10-jaars overleving van patiënten met gemetastaseerde ziekte de laatste decennia gestegen van 2% naar 10%. Een bescheiden aantal patiënten met hormoongevoelige tumoren of met een complete remissie na chemotherapie kan zeer langdurige en stabiele remissies tonen na systemische behandeling.³⁻⁵ Ongeveer 20% van de tumoren heeft een overexpressie van de humane epidermale receptor-2 (HER2+). Borstkanker met HER2 overexpressie is gecorreleerd met een slechte prognose en wordt anders behandeld dan borstkanker zonder HER2-overexpressie.

Behandeling.

Algemeen. De behandeling van vroege borstkanker bestaat in het algemeen uit chirurgie en/of radiotherapie. De behandeling van (ver)gevorderde of gemetastaseerde borstkanker is palliatief en gericht op symptoomcontrole en levensverlenging onder handhaving van een zo hoog mogelijke kwaliteit van leven.³

Behandeling bij HR+ tumor. Zowel volgens landelijke³ als internationale^{6,7} richtlijnen komen postmenopauzale patiënten met een gemetastaseerd, hormoonreceptor (oestrogeen- of progesteronreceptor) positief mammacarcinoom in aanmerking voor eerstelijnsbehandeling met aromataseremmers. De reactie op hormonale therapie treedt soms langzaam op zodat een observatieperiode van 3 maanden of langer nodig kan zijn om tumorregressie waar te nemen.⁸ De keuze van hormonale therapie hangt af van de menopauzale status, het toxiciteitsprofiel van de medicamenten en het interval na adjuvante hormonale behandeling.^{3,9} Wanneer hormonale therapie niet (meer) effectief is, is de patiënt aangewezen op eerstelijns chemotherapie met bijvoorbeeld anthracyclines of taxanen.³

Behandeling bij HER2+ tumor. De HER2-status wordt vastgesteld met immunofluorescentie (IHC) en/of fluorescentie-in situ hybridisatie (FISH). Bij HER2-positieve (IHC3+ of FISH-positief) gemetastaseerde borstkanker is trastuzumab voor eerstelijnsbehandeling geregistreerd, monotherapie of in combinatie met een taxaan voor patiënten bij wie eerstelijnsbehandeling met een anthracycline niet geschikt is. In de Nederlandse en de Amerikaanse (NCCN) richtlijn wordt geadviseerd om trastuzumab niet in combinatie met anthracycline-bevattende chemotherapie te geven in verband met de kans op cardiale dysfunctie (frequentie van 27%).

Snelle progressie. Patiënten met 'snelle progressie' van een hormoonreceptor positieve tumor en patiënten met negatieve hormoonreceptor tumoren worden meestal primair behandeld met chemotherapie.³ Hiervan is sprake als, in het geval van HR+ tumoren, hormonale therapie niet meer effectief lijkt te zijn, bij uitgebreide en snelgroeïende viscerale metastasen (long, lever, lymfangitis) en/of bij massale beenmerg metastasering met ernstige cytopenie. Anthracycline-bevattende schema's hebben in het algemeen de voorkeur, een alternatief is taxaanbevattende therapie (docetaxel, paclitaxel). Wanneer gekozen wordt voor paclitaxel als eerstelijns palliatieve behandeling dan is het zinvol bevacizumab hieraan toe te voegen.

Volgende behandellijnen. Bij recidive na beëindiging van adjuvante chemotherapie na 6-12 maanden kan dezelfde combinatie worden overwogen met redelijke kans op respons. Bij een recidief binnen deze periode komt een ander schema in aanmerking. In verband met cardiotoxiciteit dient rekening te worden gehouden met de 'lifetime cumulative dose' bij toediening van anthracyclines. Na progressie onder eerstelijns chemotherapie is geen optimale keuze voor de volgorde van volgende lijnen chemotherapie gegeven. Aanbevolen wordt om een keuze tussen een combinatie van cytostatica, of sequentiële toediening, te maken op grond van toxiciteit, kwaliteit van leven en kans op remissie.³ Capecitabine, vinorelbine, (gepegyleerd liposomaal) doxorubicine, gemcitabine en cyclofosfamide/methotrexaat/fluorouracil (CMF) chemotherapie zijn opties voor latere behandellijnen.³ Ook trastuzumab kan als laterelijnsbehandeling worden ingezet ('trastuzumab beyond progression').^{10,11}

2. Beoordelingsmethode

2a Keuze vergelijkende behandeling

Uit de geregistreerde indicatie van eribulin volgt dat patiënten met verschillende receptorstatussen in aanmerking komen voor behandeling met eribulin.

Het betreft patiënten met positieve hormoonreceptoren waarbij hormonale therapie niet meer effectief is en als gevolg daarvan chemotherapie (anthracycline en taxaan-bevattend schema) hebben ondergaan, waarna echter alsnog progressie optrad. Ook patiënten met HER2-overexpressie, die in de eerste lijn een anthracycline, gevolgd door trastuzumab in combinatie met een taxaan, hebben gehad komen in aanmerking wanneer er alsnog progressie optreedt. Patiënten waarbij geen sprake is van HER2 overexpressie kunnen in aanmerking komen omdat ook bij deze groep op basis van de richtlijnen^{3,6,7} anthracycline en taxaan-bevattende schema's van toepassing zijn in de eerste- en tweedelijns chemotherapieregimes.

In de richtlijn Mammacarcinoom³ is echter aangegeven dat er geen optimale keuze is voor de volgorde van volgende lijnen chemotherapie. Dit compliceert een plaatsbepaling van eribulin. Er is daarmee geen eenduidige vergelijkende behandeling te geven voor patiënten al dan niet op basis van het type tumor. De therapeutische waarde van eribulin wordt daarom vergeleken met de waarde van goede ondersteunende zorg of met de waarde van het middel dat de behandelend arts kiest, mits overeenkomend met de in Nederland gangbare praktijk. Dit betreffen o.m. capecitabine, vinorelbine, (gepegyleerd) liposomaal doxorubicine, gemcitabine, trastuzumab en CMF chemotherapie, of combinaties hiervan.

2b Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier¹², de EPAR¹³ en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane* op 25 oktober 2011. De volgende zoektermen werden gebruikt: Eribulin, Halaven, breast cancer, secondary, metastatic, breast neoplasms.

Er werden geen relevante trials gevonden die niet in het dossier aanwezig waren.

Tabellen 1-3 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

Tabel 1. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

<i>1^e auteur en jaar van publicatie [ref]</i>	<i>Onderzoeks-opzet (level of evidence)</i>	<i>patiënten (n) kenmerken</i>	<i>interventie en controle</i>	<i>follow-upduur</i>	<i>Belangrijkste uitkomst maten</i>	<i>Kans op bias</i>
Cortes 2011 ¹⁴	Open RCT fase III (A2)	(762) Vrouwen; leeftijd >18 jaar; lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker; ECOG PS 0-2; heterogene HER2, OR en PgR-status*; 2-5 voorgaande chemotherapie-regimes [†] ; adequate beenmerg, lever, nierfunctie; >3 maanden levensverwachting	Eribulin-groep (n=508): 1,4 mg/m ² i.v. 2-5 min. op dag 1 en 8 van 21-daagse cyclus TPC** monotherapie (n=254) Gestratificeerd naar geografische regio, HER2-status en voorafgaande capecitabine behandeling	Onbekend	Primair: OS Secundair: PFS, tumor-respons (CR, PR, SD, DP)	Patiënten en behandelaars niet geblindeerd voor behandeling Investigator review en independent review komen niet overeen voor PFS Heterogene patiëntengroep
Cortes 2010 ¹⁵	Open label, 1 arm, multicenter fase II (C)	(299) Vrouwen; > 18 jaar; lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker; 2-5 voorgaande chemotherapieën, waaronder anthracycline of een taxaan, en capecitabine; levensverwachting > 3 maanden; adequate beenmerg, lever en nierfunctie; HER2-positieve patiënten moeten behandeld zijn met trastuzumab	Eribulin mesilaat: 1,4 mg/m ² i.v., 2-5 min. op dag 1 en 8 van 21-daagse cyclus.	Onbekend	CR, PR, SD, duration, PFS, OS QoL [#] PFS Pain (100-punts VAS)	Heterogene voorgaande behandeling One-sided statistische analyse (maar cut-off p<0.025).
Vahdat 2009 ¹⁶	Open label, 1 arm, multicenter fase II (C)	(103) Vrouwen; > 18 jaar; gemetastaseerde borstkanker; voorgaande anthracycline en taxaan-therapie; levensverwachting > 3 maanden; adequate beenmerg, lever, nierfunctie;	Cohort 1 (n=70): 1,4 mg/m ² eribulin mesilaat i.v. 2-5 min. Op dag 1, 8 en 15 van 28-daagse cyclus. Cohort 2 (n=33): als cohort 1, maar toediening op dag 1 en 8 van 21-daagse cyclus	Onbekend	Primair: overall response rate; Secundair: PFS, duration of response, OS, safety	Heterogene voorgaande behandelingen Subgroepanalyse op basis van per-protocol populatie Geen identiek behandelprotocol tussen cohorts

Afkortingen: ITT: Intention To Treat; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor type 2; OR: oestrogeenreceptor; PgR: progesteronreceptor; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; TPC: Treatment of Physician's Choice; OS: algehele overleving; PFS: progression-free survival; CR: complete response; PR: partial response; SD: stable disease; DP: disease progression; CBR: Clinical benefit rate; QoL: Quality of Life; VAS: Visual Analog Scale

* HER2-positief : 123 (16%) ; HER2-negatief : 565 (74%) ; HER2-onbekend : 74 (10%) ; OR en/of PgR positief : 489 (64%) ; OR en PgR negatief : 187 (25%) ; OR/PgR onbekend : 86 (11%) ; HER2-OR-PgR negatief ("triple negative"): 144 (19%)

[†] 2-5 voorgaande chemotherapieregimes inclusief een anthracycline en een taxaan per protocol; <1% heeft 1 regime ondergaan, 3% heeft >6 regimes ondergaan. Deze zijn uitgesloten bij per-protocol analyse; niet bij ITT.

** TPC is bepaald voorafgaand aan randomisatie en is gedefinieerd als chemo- of hormonale therapie of behandeling met biological, goedgekeurd voor de behandeling van kanker. Toediening op basis van lokale praktijk; radiotherapie; of alleen symptomatische behandeling.

[#] QoL op basis van European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30 v.3 met Breast Module Quality of Life Questionnaire BR23 v.1

Tabel 2. Klinische studies die niet zijn betrokken in de beoordeling

<i>1^e auteur en jaar van publicatie [ref]</i>	<i>reden van verwerpen</i>
Twelves (2010) ¹⁷	Overzichtsartikel

Tabel 3. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

<i>titel [ref]</i>	<i>uitgevende instantie</i>
EPAR assessment report for Halaven (eribulin) ¹³	EMA, Londen
Richtlijn Mammacarcinoom 2008 ³	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht
NCCN richtlijn ⁷	National Comprehensive Cancer Network
ASCO richtlijn ⁶	American Society of Clinical Oncology
Trastuzumab 'beyond progression' bij HER2-positief mammacarcinoom ¹⁰	Commissie Beoordeling Oncologische Medicijnen van de Nederlandse Vereniging van Medische Oncologie (NVMO)

3. Therapeutische waarde

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

3a Gunstige effecten

Uitkomstmaten Bij de behandeling van solide tumoren wordt de werkzaamheid van antineoplastische middelen beoordeeld aan de hand van een viertal uitkomsten (RECIST criteria): complete respons (CR), partiële respons (PR), stabilisatie (SD; tenminste gedurende 6 weken), en progressie van de ziekte (PD)¹⁸. Het responspercentage ('overall response rate' [ORR]) is de som van de complete en partiële responspercentages (CR+PR). De tijd tot progressie of 'time to treatment failure' (TTP) en de progressievrije overlevingsduur (PFS) gelden als intermediaire parameters voor de effectiviteit. De PFS is gedefinieerd als tijd van randomisatie tot hetzij ziekteprogressie (radiologisch of klinisch vastgesteld) of dood ongeacht doodsoorzaak. De TTP is gedefinieerd als tijd van randomisatie tot ziekteprogressie, staken van behandeling ongeacht de reden, gebruik van een andere soort antitumorbehandeling of dood. De algehele overlevingsduur (OS) is hiervoor de definitieve maat¹⁹. Kwaliteit van leven, van belang voor de interpretatie van de betekenis van de PFS, kan gemeten worden met het instrument Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT), deelschalen FACT-G (FACT-General) en FACT-B (FACT-Breast). FACT-B bestaat uit de FACT-G vragenlijst plus de 'breast cancer subscale' met items specifiek voor kwaliteit van leven bij borstkanker²⁰. Als vooraf vastgestelde criterium voor betekenisvolle verbetering of verslechtering in FACT-score worden vooraf bovenste en onderste grenswaarden berekend, de zgn. 'Minimally Important Differences'. Deze zijn gebaseerd op een combinatie van statistische en klinische criteria (pijn en algemene conditie)²¹.

Evidentie. De enige vergelijkende studie betrof een open label, multicenter, fase III RCT ("EMBRACE"-trial)¹⁴ waarin eribulin is vergeleken met TPC (treatment of physician's choice). Het betrof vrouwen met lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker die tussen de twee en vijf chemotherapiebehandelingen hebben ondergaan, waaronder een anthracycline en een taxaan (tenzij gecontraïndiceerd hiervoor). TPC is gedefinieerd als chemo- of hormonale monotherapie of behandeling met biological, goedgekeurd voor de behandeling van kanker, waarbij toediening op basis van lokale praktijk geschiedt. TPC kan ook radiotherapie of alleen symptomatische behandeling omvatten. Patiënten zijn in verhouding 2:1 (eribulin [n=508]:TPC [n=254]) gerandomiseerd. De behandeling duurde onder meer tot progressie optrad of er onacceptabele schadelijke effecten optraden. Primaire uitkomstmaat is algehele overleving. Een eerste, protocol-geprespecificeerde algehele overleving analyse omvatte 422 sterftes. Een later uitgevoerde tweede analyse (updated analysis), niet protocol geprespecificeerd, omvatte 589 sterftes. Secundaire uitkomstmaten zijn progressievrije overleving (PFS) en tumorrespons. PFS en tumorrespons zijn beoordeeld door zowel de onderzoekers als door een onafhankelijke (en geblindeerde) review-commissie. Tumorrespons is beoordeeld volgens de RECIST-criteria. Eerste vervolghandeling na

de studie betrof chemotherapie (54% en 50% van de eribulin- resp. TPC-behandelde patiënten), hormonale therapie (10% resp. 12%) en bestraling (7% resp. 3%).

Mediane behandelduur voor patiënten in de eribulin arm was 3,9 maanden (range: 0,7-16,3). Van de patiënten in de TPC-arm heeft 96% chemotherapie ontvangen (mediane behandelduur: 2,1 maand, range: 0,03-21,2) en 4% hormonale therapie (mediane behandelduur: 1,0 maand, range: 0,8-6,2; tabel 4). Patiënten zijn gestratificeerd naar 3 factoren: regio, HER2 status en voorgaande capecitabine-behandeling. Er heeft geen stratificatie plaatsgevonden voor voorgaande behandelingen anders dan capecitabine.

Tabel 4. Samenstelling TPC-arm¹⁴

Chemotherapie	n (%)
Vinorelbine	61 (25%)
Gemcitabine	46 (19%)
Capecitabine	44 (18%)
Taxanen	38 (15%)
Anthracyclines	24 (10%)
Overig*	25 (10%)
Totaal	238 (96%)
Hormonale therapie[#]	9 (4%)

* Cisplatine, carboplatine, cyclofosfamide, etoposide, mitomycine, fluorouracil, methotrexaat

Fulvestrant, letrozol, exemestaan, tamoxifen

Over het algemeen zijn de patiënten goed gebalanceerd over beide behandelarmen. Voor alle groepen geldt dat het verschil in aantal patiënten over beide armen kleiner is dan 6%. Het is onbekend hoe de verdeling is tussen beide armen voor wat betreft voorgaande behandelingen met middelen die in de TPC-arm werden aangeboden, met uitzondering van taxanen, anthracyclines en capecitabine (tabel 5).¹³

16% van de patiënten hadden een HER2-positief en 74% een HER2-negatief mammacarcinoom (10% onbekende HER2-status). 25% van de patiënten hadden zowel een oestrogeen- als progesteronreceptor-positief mammacarcinoom, bij 64% van de patiënten was deze OR en/of PgR-positief (11% onbekend). 19% van de patiënten had een 'triple-negative' mammacarcinoom: negatief voor OR, PgR en HER2. Hoewel er niet gestratificeerd is naar receptorstatus anders dan HER2 zijn de patiënten met betrekking tot deze factor vrij gelijk verdeeld over de eribulin en de TPC-arm (1-3% verschil in groepsgrootte).

Tabel 5. Baseline karakteristieken¹³

	Behandeling		
	Eribulin (n=508)	TPC (n=254)	Totaal (n=762)
Aantal voorgaande chemotherapieën, n (%)			
1	1 (0,2)	0	1 (0,1)
2	65 (12,8)	31 (12,2)	96 (12,6)
3	176 (34,6)	83 (32,7)	259 (34,0)
4	166 (32,7)	79 (31,1)	245 (32,2)
5	85 (16,7)	51 (20,1)	136 (17,8)
≥6	13 (2,6)	9 (3,5)	22 (2,9)
Duur laatste chemotherapie (maanden)*			
Mediaan (minimum - maximum)	3,57 (0,0-32,0)	3,50 (0,1-25,3)	3,53 (0,0-32,0)
Aantal patiënten die hebben ontvangen, n (%)			
Taxanen	503 (99,0)	251 (98,8)	754 (99,0)
Anthracyclines	502 (98,8)	250 (98,4)	752 (98,7)
Capecitabine	370 (72,8)	189 (74,4)	559 (73,4)

Tabel 5. (vervolg)			
Aantal voorgaande hormoonbehandelingen, n (%)			
1	220 (43,3)	96 (37,8)	316 (41,5)
2	109 (21,5)	65 (25,6)	174 (22,8)
3	60 (11,8)	23 (9,1)	83 (10,9)
4	28 (5,5)	21 (8,3)	49 (6,4)
5	10 (2,0)	1 (0,4)	11 (1,4)
≥6	3 (0,6)	4 (1,6)	7 (0,9)
Voorgaande radiotherapie, n (%)			
Ja	420 (82,7)	195 (76,8)	615 (80,7)
Nee	88 (17,3)	59 (23,2)	147 (19,3)
Aantal patiënten refractair voor**, n (%)			
Taxanen	410 (80,7)	204 (80,3)	614 (80,6)
Anthracyclines	342 (67,3)	174 (68,5)	516 (67,7)
Capecitabine	284 (55,9)	156 (61,4)	440 (57,7)

* Bij 0,0 maanden duratie heeft maximaal 1 toediening plaatsgevonden

** Refractair is gedefinieerd als progressie binnen zes maanden tijdens ontvangen van de betreffende chemotherapie

Algehele overleving

Op basis van de protocol-voorgespecificeerde analyse (ITT) op overleving werd een statistisch significant verschil in algehele overleving gevonden, met 274 sterftegevallen in de eribulingroep (54%) en 148 in de TPC-groep (58%). Het verschil in mediane overleving tussen eribulin en TPC bedraagt 2,5 maanden. De 'updated analysis' bevestigde dit verschil (tabel 6). Bij deze analyse zijn 386 sterftegevallen betrokken in de eribulin-groep (76%) en 203 in de TPC-groep (80%), het verschil in mediane overleving tussen eribulin en TPC bedraagt 2,7 maanden.

Tabel 6. Gunstige effecten op OS en PFS van eribulin en TPC bij patiënten met gemetastaseerd of lokaal progressief borstkanker na 0,7-16,3 maanden (mediaan: 3,9) behandeling¹²⁻¹⁴

	<i>Eribulin mesilaat</i> (n = 508)	<i>TPC</i> (n = 254)	<i>p</i>
<i>primaire uitkomstmaat</i>			
OS mediaan in maanden (95% CI)	13,1 (11,8-14,3)	10,6 (9,3-12,5)	0,041
Hazard ratio (95% CI)	0,81 (0,66-0,99)		
OS (updated analysis) mediaan in maanden (95% CI)	13,2 (12,1-14,4)	10,5 (9,2-12,0)	0,014
Hazard ratio (95% CI)	0,81 (0,67-0,96)		
<i>secundaire uitkomstmaten</i>			
PFS (independent review) mediaan in maanden (95% CI)	3,7 (3,3-3,9)	2,2 (2,1-3,4)	0,137
Hazard ratio (95% CI)	0,87 (0,71-1,05)		
PFS (investigator review) mediaan in maanden (95% CI)	3,6 (3,3-3,7)	2,2 (2,0-2,6)	0,002
Hazard ratio (95% CI)	0,76 (0,64-0,90)		
CR* n (%)	3 (1%)	0 (0%)	
PR* n (%)	54 (12%)	10 (5%)	
SD* n (%)	208 (44%)	96 (45%)	
PD* n (%)	190 (41%)	105 (49%)	
ORR* n (%) ; 95% CI)	57 (12% ; 9,4-15,5)	10 (5% ; 2,3-8,4)	0,002

Afkortingen: TPC: treatment of physician's choice, OS: algehele overleving, PFS: progression-free survival, CI: betrouwbaarheidsinterval, CR: complete response, PR: partial response, SD: stable disease, PD: progressive disease, ORR: objective response rate (CR+PR)

* Independent review

Subgroepanalyses op basis van regio lieten een grotere overleving zien van eribulin ten opzichte van TPC in regio 1 (Noord-Amerika, West-Europa en Australië) en niet in regio 2 (Oost-Europa,

Rusland, Turkije) en regio 3 (Latijns-Amerika, Zuid-Afrika). Capecitabine-voorbehandelde patiënten hebben een significant grotere overleving in de eribulin-groep (n=370) versus de TPC-groep (n=189): mediaan 13,0 maanden (95% CI: 11,7-13,8) respectievelijk 10,1 maanden (95% CI: 7,7-11,7), p=0,018. Bij capecitabine-naïeve patiënten was er geen significant verschil in overleving tussen beide groepen: eribulin, mediaan 14,9 maanden (95% CI: 11,4-18,3) en TPC, 11,4 maanden (95% CI: 10,0-17,6), p=0,421. Bij deze laatste groep was echter sprake van kleine patiëntenaantallen: n=138 voor de eribulin-arm en n=65 voor de TPC-arm.

Niet-protocolvoorgespecificeerde subgroepanalyses op basis van patiënten die refractair zijn voor een bepaalde behandeling is weergegeven in tabel 7. 'Refractair' is gedefinieerd als progressie binnen twee maanden therapie. Hierbij zijn alle lijnen chemotherapie in beschouwing genomen, dus ook in (neo-)adjuvante setting. Er lijkt met name een verschil te bestaan in overleving tussen eribulin en TPC voor patiënten die refractair zijn voor vinorelbine en capecitabine (in het voordeel van eribulin). Patiënten behandeld met eribulin die niet refractair zijn voor anthracyclines of taxanen lijken ook een betere overleving te hebben ten opzichte van patiënten behandeld met TPC. Deze post-hoc analyses hebben in sommige gevallen kleine patiëntenaantallen per groep en (dientengevolge) grote spreiding. Ook is er niet gecorrigeerd voor het uitvoeren van meerdere analyses.

Tabel 7. Subgroepanalyses (algehele overleving, ITT populatie, updated analysis)¹³

Refractair voor: (n[eribulin]; n[TPC])	HR (95% CI)	Mediane overleving eribulin (maanden)	Mediane overleving TPC (maanden)
Anthracycline			
Ja (150; 92)	0,88 (0,65-1,20)	10,5	10,7
Nee (358; 162)	0,77 (0,62-0,96)	13,8	10,6
Taxaan			
Ja (280; 141)	0,90 (0,71-1,14)	11,4	10,4
Nee (228; 113)	0,73 (0,56-0,96)	15,5	10,7
Capecitabine			
Ja (293; 155)	0,73 (0,59-0,91)	13,2	8,4
Nee (215; 99)	1,01 (0,76-1,34)	13,2	12,0
Anthracycline-, taxaan- of capecitabine			
Ja (437; 230)	0,81 (0,67-0,97)	13,0	10,6
Nee (71; 24)	0,96 (0,52-1,78)	13,2	12,8
Vinorelbine			
Ja (149; 58)	0,58 (0,41-0,82)	11,5	6,3
Nee (359; 196)	0,85 (0,69-1,05)	14,3	11,4
Gemcitabine			
Ja (95; 46)	0,76 (0,51-1,13)	11,3	6,3
Nee (413; 208)	0,84 (0,69-1,02)	13,8	10,9

Overige uitkomstmaten (tabel 6)

Op basis van de onafhankelijke review werd geen statistisch significant verschil in PFS gevonden tussen de eribulin-groep en de TPC-groep op basis van de ITT-populatie. De onderzoekers vonden echter wel een significant verschil tussen beide groepen. Het 95% BI van eribulin was tussen beide beoordelingen vergelijkbaar, maar door de onderzoekers werd een minder grote PFS in de TPC-groep gevonden dan door de onafhankelijke reviewers. Er is een verschil in aantal gevallen van censurering: de onderzoekers censureerden 127 patiënten, de onafhankelijke reviewers censureerden 241. Bij het beoordelen van de tumorrespons waren de onafhankelijke reviewers geblijnd voor de behandeling. Tumorrespons is in redelijke mate vergelijkbaar tussen onafhankelijke reviewers en de onderzoekers. Bij beide beoordelingen werd een significant verschil in objectieve respons (CR+PR) gevonden.

Indirecte vergelijkingen

De mediane algehele overleving en progressie vrije overleving in de twee fase II studies^{15,16} is minder groot vergeleken met de fase III studie¹⁴. In één van de studies¹⁵ was voorgaande behandeling met capecitabine een inclusiecriteria. Het is dus waarschijnlijk dat deze patiënten een slechtere prognose hadden dan de patiënten in de EMBRACE-trial. In de andere fase II studie¹⁶ is het grootste deel van de patiënten met een ander doseringsschema behandeld dan in de fase III studie (tabel 8). Het is dan ook niet zinvol om de resultaten van de twee fase II-studies met de fase III studie te vergelijken.

In een recente systematische review van fase II en fase III studies naar de effectiviteit van derdelijnsmiddelen die ook worden toegepast in de TPC-arm is een overzicht gegeven van studies naar de effectiviteit van verschillende chemotherapieën (capecitabine, vinorelbine of gemcitabine, alle als monotherapie) bij patiënten met progressieve borstkanker, die eerder behandeld zijn met anthracyclines en taxanen. Niet uitgesloten kan worden dat deze eerdere behandelingen hebben plaatsgevonden in adjuvante setting. Voor deze chemotherapieën is een gewogen gemiddelde van mediane algehele overleving per chemotherapie berekend (tabel 9). Er was in deze studie geen kwantificering mogelijk van de mate van heterogeniteit van de studiepopulatie. De mediane algehele overleving van patiënten in de TPC-arm in de EMBRACE studie is lager dan het gewogen gemiddelde van capecitabine en vinorelbine, (niet van gemcitabine), maar valt wel binnen de range die in de systematische review beschreven mediane overlevingsdata die gevonden is tussen de verschillende studies voor capecitabine, vinorelbine en gemcitabine. Mediane PFS in de EMBRACE-studie is wel lager dan het gewogen gemiddelde van in de systematische review beschreven studies en is ook lager dan de range. Deze waarden zijn echter gebaseerd op een kleiner aantal studies en patiënten.²²

Tabel 8. Gunstige effecten van eribulin bij patiënten met gemetastaseerd of lokaal progressief, intention-to-treat analyse, independent review

	<i>Eribulin mesilaat</i> (n=291) ¹⁵	<i>Eribulin mesilaat</i> (n=103) ¹⁶
CR n (%)	0 (0%)	0 (0%)
PR n (%)	25 (9,3%)	14 (13,6%)
SD n (%)	125 (46,5%)	43 (41,7%)
SD ≥ 6 mnd n (%)	21 (7,8%)	7 (6,8%)
PD n (%)	116 (43,1%)	40 (38,8%)
ORR (CR+PR) n (%), 95% CI	25 (9,3%) 6,1-13,4	14 (13,6%), 7,6-21,8
CBR (PR + SD≥ 6 mnd) n (%), 95% CI	46 (17,1%) 12,8-22,1	21 (20,4%), 13,1-29,5
OS, mediaan in maanden (range)	10,4 (0,6-19,9)	9,0 (0,5-27)
PFS, mediaan in maanden (range)	2,6 (0,03-13,1)	2,6 (0,0-14,8)

Afkortingen: CR: complete respons, PR: partiële respons, SD: stabiele ziekte, PD: progressieve ziekte, ORR: objective response rate, CBR: clinical benefit rate, OS: algehele overleving, PFS: progression free survival, CI: betrouwbaarheidsinterval

Tabel 9. Indirecte vergelijking effectiviteit TPC²²

	Studies, n (patiënten, n)	Gewogen gemiddelde mediane algehele overleving in maanden (range)	Studies, n (patiënten, n)	Gewogen gemiddelde mediane PFS in maanden (range)
Capecitabine	9 (1027)	13,5 (9,3-18,1)	4 (667)	4,2 (2,8-5,9)
Vinorelbine	7 (336)	12,6 (6,0-22,0)	3 (176)	3,8 (2,6-4,0)
Gemcitabine	3 (86)	9,8 (7,8-11,0)	1 (41)	4,5
		Mediane algehele overleving mnd (95% BI)		PFS mnd (95% BI)
TPC (updated analysis)¹⁴		10,5 (9,2-12,0)		2,2 (2,1-3,4)

Discussie.

EMBRACE-studie

Een significant verschil in mediane overleving tussen eribulin en TPC is gevonden, zonder dat er een significant verschil in progressievrije overleving is gevonden op basis van de onafhankelijke review. De mediane behandelduur is korter voor de TPC-behandelde patiënten (2,1 maanden chemotherapie en 1,0 maand hormoontherapie) dan voor de eribulin-behandelde patiënten (3,9 maanden). Betrouwbaarheidsintervallen zijn hierbij niet gepubliceerd. PFS is 2,2 maanden voor TPC en 3,7 maanden voor eribulin. De geïncludeerde patiëntengroep is zeer heterogeen. Wel zijn de patiënten over het algemeen goed gebalanceerd over beide behandelarmen. De mediane overleving van patiënten in de TPC-arm is, op basis van een indirecte vergelijking, vergelijkbaar met die van patiënten die met individuele therapieën uit de TPC-arm zijn behandeld. PFS van de patiënten uit de TPC-arm is daarentegen minder lang dan in de studies waarmee indirect is

vergeleken. Dit is opvallend omdat bij een grotere mediane overleving ook een grotere PFS kan worden verwacht. Niet uitgesloten kan worden dat er binnen de studies ook patiënten zijn geïnccludeerd die een tweedelijnsbehandeling ontvingen.

De meeste patiënten hebben 2-5 voorgaande chemotherapiekuren ondergaan, 81% van de patiënten is refractair voor taxanen, 58% voor anthracyclines en 68% voor capecitabine. Daarnaast zijn er verschillen in HER2- en hormoonreceptorstatus. Dit zijn factoren die van invloed zijn op de keuze voor de betreffende TPC en daarmee de effectiviteit van de controlebehandeling: er is een grote kans dat reeds in een voorgaand stadium gebruikte middelen niet meer als (doeltreffende) TPC kunnen worden ingezet en er zal dan gekozen moeten worden voor een alternatief middel uit de TPC arm, dat mogelijk minder effectief is. De 95% BI binnen de TPC-groep zijn groter dan binnen de eribulin-groep voor zowel algehele overleving (3,2 resp. 2,5 maanden) als PFS (1,3 resp. 0,6 maanden). Ook hebben capecitabine-voorbehandelde patiënten een significant betere overleving in de eribulin groep in vergelijking met patiënten in de TPC groep, terwijl dit niet zo is voor niet-capecitabine voorbehandelde patiënten.

Door het gebruik van TPC in de controle-arm zegt een significant verschil in algehele overleving minder over de effectiviteit van eribulin ten opzichte van de individuele componenten uit de TPC-arm. Daarom kan vergelijking met TPC niet specifiek aantonen dat eribulin de plaats kan innemen van een gevestigde behandeling in het bestaande behandelingschema; daarvoor zijn directe vergelijkingen noodzakelijk.

Gemis in de studie is het gebrek aan onderzoek naar de kwaliteit van leven, wat als een belangrijke uitkomstmaat kan worden gezien in deze fase van de ziekte. Daarnaast ontbreekt informatie over het aantal patiënten dat, in geval van HER2+, in de eerste lijn trastuzumab (plus taxaan) heeft ontvangen.

Conclusie.

Behandeling met eribulin bij patiënten met progressieve of gemetastaseerde borstkanker die 2 tot 5 voorgaande chemotherapieën hebben ondergaan leidt tot een significant grotere algehele overleving ten opzichte van 'treatment of physician's choice' (TPC). Daaruit kan geconcludeerd worden dat eribulin gemiddeld gezien effectiever is dan TPC. Op basis van deze vergelijking is echter niet aan te geven of eribulin ten opzichte van alle afzonderlijke behandelopties uit de TPC-arm en voor alle geïndiceerde behandelingslijnen de meest effectieve behandeling is.

3b Ongunstige effecten

Tabel 8. Ongunstige effecten van eribulin mesilaat en TPC

	<i>Eribulin mesilaat</i> ¹²	<i>TPC</i> ¹⁴
meest frequent	Neutropenie, vermoeidheid/asthenie, misselijkheid, perifere neuropathie, leukopenie, anemie, haaruitval, constipatie, diarree, braken, hoofdpijn	Asthenie/vermoeidheid, neutropenie, misselijkheid, anemie, constipatie, diarree, braken, perifere neuropathie, hoofdpijn, haaruitval
ernstig*	Neutropenie, leukopenie, vermoeidheid/asthenie, perifere neuropathie, febriële neutropenie, anemie, slijmvliesontsteking, misselijkheid, alanine-aminotransferase verhoogd	Neutropenie, asthenie/vermoeidheid, leukopenie, handvoetsyndroom, anemie, misselijkheid, benauwdheid, perifere neuropathie

*Graad 3 en 4 reacties, $\geq 1\%$ in frequentie

Evidentie.

In de fase III RCT 'EMBRACE'¹⁴ werden bij 26% van de patiënten uit de eribulin-groep en 25% van de patiënten uit de TPC-groep *serious adverse events* gerapporteerd. Percentages patiënten die behandeling discontinueerden als gevolg van ongunstige effecten waren 13% (n=67) en 15% (n=38)

voor eribulin resp. TPC. Behandelinggerelateerde sterfte werd gerapporteerd voor 1% van de patiënten voor elke behandelarm.

Graad 4 ongunstige effecten traden op in de eribulin-arm bij 28% van de patiënten en in de TPC-arm bij 9% van de patiënten. Neutropenie kwam hierbij het meest voor: 24% in de eribulin-arm en 7% in de TPC-arm. Uitgesplitst naar specifieke behandeling in de TPC-groep gaat het voor wat betreft graad 4 neutropenie bij vinorelbine (n=61) om 10%;, voor taxanen (n=38) 16%; en voor gemcitabine (n=46) 7% van de patiënten.

Bij een klein aantal patiënten in beide armen was sprake van graad 4 leukopenie. Voor eribulin was dit 2% (n=11) en voor TPC 1% (n=2).

Perifere neuropathie was met name evident bij patiënten die met eribulin behandeld zijn, de incidentie is 35% in deze groep voor alle graden (totaal 8% graad 3 en <1% graad 4). Voor TPC is de incidentie 16% (n=40), met 2% (n=5) graad 3 en 0% graad 4. De incidentie in de taxaan-subgroep is 45%, met 5% van graad 3 en 0% graad 4. 5% van de patiënten behandeld met eribulin staakten als gevolg van perifere neuropathie de behandeling en was daarmee het meest voorkomende ongunstige effect op basis waarvan behandeling gestaakt werd. Op graad 3 en 4 neuropathie werd gereageerd door dosisverlaging en uitstel van volgende behandeling.

Het hand-voetsyndroom was een ongunstig effect dat vaker voorkwam in de TPC-groep dan in de eribulin-groep (14% vs. 1%, waarvan graad 3 4% vs. <1%). Ongeveer even vaak voorkomend (<5% verschil in incidentie) zijn anemie, constipatie, diarree, braken, benauwdheid, hoesten, botpijn en slijmvliesontsteking. Vaker in de eribulin-groep voorkomend dan bij TPC zijn, voor alle graden, asthenie/vermoeidheid (54% vs. 40%), kaalheid (45% vs. 10%) en misselijkheid (35% vs. 28%).

In de fase II studie van Vahdat et al. (2009)¹⁶ zijn slechts 33 patiënten volgens hetzelfde schema behandeld als de EMBRACE-studie. Daarom kan niet met grote betrouwbaarheid de kwantiteit van ongunstige effecten worden vergeleken met die van de EMBRACE-studie. Wel worden dezelfde ongunstige effecten onderscheiden. In de fase II studie van Cortes et al. (2010)¹⁵ wordt over het algemeen een vergelijkbaar beeld geschetst voor type en kwantiteit van ongunstige effecten (incidentie verschilt $\leq 10\%$), met uitzondering van kaalheid, dat in de fase II studie vaker voorkomt (60% vs. 45%).

Discussie.

Ernstige ongunstige effecten komen vaker voor bij eribulin dan bij TPC. Dit betreft met name graad 4 neutropenie. Daarnaast zijn graad 3/4 leukopenie en perifere neuropathie ernstige ongunstige effecten die (veel) vaker voorkomen bij eribulin dan bij TPC.

Conclusie.

De ongunstige effecten van eribulin zijn vergelijkbaar met die van de middelen uit de TPC-arm. Gebruik van eribulin leidt echter vaker tot ernstige ongunstige effecten dan gebruik van TPC. Dit leidt echter niet tot een verschil in aantal patiënten dat stopt met de behandeling of overlijdt als gevolg van de behandeling.

3c1 Ervaring

Tabel 9. Ervaring met eribulin en vergeleken behandelingen*

	<i>Eribulin</i>	<i>Capecitabine</i>	<i>Vinorelbine</i>
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	x		
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren			
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt		x	x
	<i>Gemcitabine</i>	<i>Taxanen</i> (<i>docetaxel</i> , <i>paclitaxel</i>)	<i>Anthracyclines</i> (<i>doxorubicine</i>)
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)			

voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000
voorschriften/20.000 patiëntjaren

ruim: > 10 jaar op de markt

X

x

x

*Bron: CFH-criteria voor beoordeling therapeutische waarde; www.fk.cvz.nl; Informatorium medicamentorum, 2011, KNMP

Eribulin is in 2011 geregistreerd. Capecitabine is sinds 1999 op de markt, vinorelbine, gemcitabine en docetaxel sinds 1995, paclitaxel sinds 1993 en doxorubicine sinds 1971 (tabel 9).

Conclusie.

Er is beperkte ervaring met eribulin. Er is ruime ervaring met de behandelingen in de TPC-arm.

3c2 Toepasbaarheid

Eribulin

Contra-indicaties

Eribulin is gecontraïndiceerd bij overgevoeligheid voor eribulin en bij borstvoeding¹².

Waarschuwingen en voorzorgen

Dosisuitstel dient plaats te vinden indien er sprake is van absolute neutrofielentelling (ANC) $< 1 \times 10^9/L$; bloedplaatjes $< 75 \times 10^9/L$ of graad 3 of 4 niet-hematologische toxiciteiten (m.n. perifere neuropathie). Dosisverlaging wordt aanbevolen indien er sprake is van ANC $< 0,5 \times 10^9/L$ voor > 7 dagen; ANC $< 1 \times 10^9/L$ gecompliceerd door koorts of infectie; bloedplaatjes $< 25 \times 10^9/L$; bloedplaatjes $< 50 \times 10^9/L$ gecompliceerd door hemorragie of waarvoor bloed- of bloedplaatjestransfusie nodig is; of iedere graad 3 of 4 complicatie in de voorgaande cyclus. Bij recidive hiervan wordt een verdere dosisverlaging aanbevolen ($0,62 \text{ mg/m}^2$), bij recidive ondanks eerdere verlaging wordt aanbevolen te stoppen met de behandeling. Bij leverfunctiestoornissen wordt dosisverlaging aanbevolen. Voor ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring $< 40 \text{ ml/min}$) is mogelijk een dosisverlaging nodig. Eribulinegebruik dient te worden vermeden bij patiënten met congenitaal verlengd QT-syndroom¹². Er is geen ervaring in gebruik van eribulin in combinatie met anti-HER2-therapie¹².

Interacties

Het wordt afgeraden om gelijktijdig levertransporteiwitremmers als organische anionentransporterende eiwitremmers, P-glycoproteïneremmers (Pgp), multidrugresistente proteïneremmers etc. te gebruiken. Gelijktijdige behandeling met enzyminducerende middelen als rifampicine, carbamazepine, fenytoïne en sint-janskruid wordt afgeraden omdat dit de plasmaconcentraties van eribulin kan verlagen.

Eribulin kan CYP3A4 remmen en er wordt aangeraden bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP3A4 alert te zijn op een mogelijk sterker effect.

Overig

Controle van het bloedbeeld dient voorafgaand aan iedere eribulin toediening te worden uitgevoerd. Behandeling dient alleen te worden gestart bij ANC-waarden $\geq 1,5 \times 10^9/L$ en bloedplaatjes $> 100 \times 10^9/L$ ¹².

Vinorelbine²³

Contra-indicaties

Navelbine is gecontraïndiceerd bij absolute neutrofielentelling $< 1500/\text{mm}^3$ of ernstige huidige of recente (binnen twee weken) infectie; bloedplaatjes $< 100.000/\text{mm}^3$; in combinatie met een vaccin voor gele koorts; zwangerschap; borstvoeding.

Waarschuwingen en voorzorgen

Controle van het bloedbeeld dient voorafgaand aan iedere vinorelbine toediening te worden uitgevoerd. Behandeling uitstellen bij neutrofielen $< 1500/\text{mm}^3$ en/of aantal bloedplaatjes $< 100000/\text{mm}^3$. Waakzaamheid dient in acht te worden genomen bij patiënten met een geschiedenis van cardiovasculaire voorvallen. Bij verminderde leverfunctie wordt een lagere dosering aanbevolen en is striktere monitoring vereist; bij verminderde nierfunctie is geen dosisaanpassing noodzakelijk. Radiotherapie dient niet te worden gegeven indien het behandelveld de lever omvat.

Waakzaamheid dient in acht te worden genomen bij gelijktijdig gebruik van CYP3A4 remmers of induceerders. Combinatie met phenytoïne en itraconazolen wordt afgeraden. Voorzichtigheid dient te worden betracht bij gelijktijdig gebruik van vinorelbine met sterke modulators van P-glycoproteïnen.

Interacties

Remmers van CYP3A4 kunnen leiden tot verhoogde bloedconcentraties van vinorelbine. Verhoging van neurotoxiciteit kan optreden in combinatie met itraconazole. Bij gelijktijdig gebruik van vinorelbine met mitomycine C is er verhoogd risico op bronchospasme, dyspneu en interstitiële pneumonitis.

Gemcitabine²⁴

Contra-indicaties

Gemcitabine is gecontraïndiceerd bij borstvoeding.

Waarschuwingen en voorzorgen

Niet gebruiken tijdens de zwangerschap, tenzij strikt noodzakelijk. Bloedplaatjes, leukocyten en granulocyten dienen voorafgaand aan iedere toediening te worden bepaald. Opschorting of wijziging van de behandeling moet worden overwogen wanneer geneesmiddelgeïnduceerde beenmergdepressie wordt geconstateerd. Toediening van gemcitabine bij patiënten met gelijktijdige levermetastasen of een medische voorgeschiedenis van hepatitis, alcoholisme of levercirrose kan leiden tot exacerbatie van de onderliggende leverinsufficiëntie. Periodiek moet laboratoriumonderzoek van de nier- en leverfunctie (inclusief virologisch onderzoek) plaatsvinden. Gelekoortsvaccins en andere levende verzwakte vaccins worden niet aanbevolen bij patiënten behandeld met gemcitabine. Bijzondere voorzichtigheid moet worden betracht bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire voorvallen. Bij het optreden van pulmonale effecten moet worden overwogen de behandeling met gemcitabine te staken. Gebruik van gemcitabine moet worden gestaakt bij de eerste tekenen van microangiopathische hemolytische anemie. Nierfalen is mogelijk irreversibel na stopzetting van de behandeling. Het optimale behandelingschema voor veilige toediening van gemcitabine in combinatie met therapeutische stralingsdoses is nog niet voor alle tumortypen bepaald.

Interacties

Er is geen specifiek onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Capecitabine²⁵

Contra-indicaties

Voorgeschiedenis van ernstige en onverwachte reacties op fluoropyrimidiner therapie; patiënten met een bekende dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)-deficiëntie; zwangerschap; borstvoeding; ernstige leukopenie, neutropenie of trombocytopenie; ernstig verminderde leverfunctie; ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 30 ml/min); behandeling met sorivudine of chemisch verwante analoga zoals brivudine; eventuele contra-indicaties van middelen in combinatieregime met capecitabine.

Waarschuwingen en voorzorgen

Dosisbeperkende toxiciteiten omvatten diarree, abdominale pijn, misselijkheid, stomatitis en "hand-foot" syndroom ("hand-foot" huidreactie; palmoplantaire erythrodysesthesie. Dehydratie dient te worden voorkomen. Voorzichtigheid moet betracht worden bij patiënten met: een significante hartziekte, aritmieën en angina pectoris in de anamnese; reeds bestaande hypo- en hypercalciëmie; ziekte van het centrale of perifere zenuwstelsel; diabetes mellitus; verstoring van de elektrolytenhuishouding; verminderde leverfunctie en verminderde nierfunctie. Bij patiënten met comediatie met een oraal coumarinderivaat antistollingsmiddel dient de reactie op het anticoagulans nauwgezet gecontroleerd te worden en dienovereenkomstig te worden aangepast.

Interacties

Toxiciteit van capecitabine kan worden vergroot door gelijktijdige toediening met folinezuur. Interactie van capecitabine met surivudine is potentieel fataal. Gelijktijdig gebruik van capecitabine met allopurinol dient te worden vermeden.

Conclusie.

De toepasbaarheid van eribulin wordt beperkt door interacties, contra-indicaties en de noodzaak tot monitoring. Bij bepaalde specifieke groepen ontbreekt informatie. Ten opzichte van de meest gebruikte behandelingen in de TPC-arm is eribulin even breed toepasbaar.

3c3 Gebruiksgemak

Tabel 10. Gebruiksgemak van eribulin en vergeleken behandelingen

	<i>Eribulin</i>	<i>Capecitabine</i>	<i>Gemcitabine</i>	<i>relevant verschil</i>
toedieningswijze	i.v.	Oraal	i.v.	Ja (tussen eribulin en capecitabine)
toedieningsfrequentie	Dag 1 en 8 van elke cyclus van 21 dagen	Gedurende 2 weken per cyclus van 3 weken	Dag 1 en 8 van elke cyclus van 21 dagen	Ja (tussen eribulin en capecitabine)
	<i>Vinorelbine</i>	<i>Taxanen</i>	<i>Anthracyclines</i>	<i>relevant verschil</i>
toedieningswijze	i.v.	i.v.	i.v.	
toedieningsfrequentie	Eén keer per week	Docetaxel: 1 keer per 3 weken	Doxorubicine: 2-3 opeenvolgende dagen met interval van 21 dagen	

Eribulin wordt op dag 1 en 8 van cycli van 21 dagen toegediend gedurende 2-5 minuten i.v., vergelijkbaar met behandelingen uit de TPC-arm, waarbij ook sprake is van intraveneuze toediening op bepaalde momenten in een cyclus (tabel 10). Uitzondering hierop is capecitabine, dat oraal kan worden toegediend. Dit kan voor patiënten een belangrijk verschil zijn gezien de terminale fase van de ziekte waarbij orale toediening, in tegenstelling tot ziekenhuisopname en infuusbehandelingen, een positief effect kan hebben op kwaliteit van leven.

Conclusie.

De toediening van eribulin (i.v.) is vergelijkbaar met die van middelen uit de controle (TPC)-arm, met uitzondering van capecitabine dat oraal kan worden toegediend.

3d Eindconclusie therapeutische waarde

Bij behandeling van lokaal progressief of gemetastaseerde borstkanker in derde- of laterelijnsbehandeling is de plaatsbepaling van eribulin complex omdat het patiënten betreft met een verschillende receptorstatus, voorgaande behandeling en mogelijke variëteit aan metastasen qua type, locatie, aantal en grootte. Gebruik van eribulin leidt vaker tot ernstige ongunstige effecten dan gebruik van TPC. Dit leidt echter niet tot een verschil in aantal patiënten dat stopt met de behandeling of overlijdt als gevolg van de behandeling. Eribulin heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van TPC. Op basis van deze vergelijking is echter niet aan te geven of eribulin ten opzichte van alle afzonderlijke behandelopties uit de TPC-arm en voor alle geïndiceerde behandelingslijnen de meest effectieve behandeling is. Eribulin kan daarom niet beschouwd worden als vervanging van de individuele behandelingen uit de TPC-arm.

4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CFH

4a Claim van de fabrikant

“Eribulin heeft een therapeutische meerwaarde bij een zwaar voorbehandelde patiëntenpopulatie, bij wie behandelmogelijkheden beperkt zijn. (...) De betere effectiviteit gaat hierbij niet gepaard met een ongunstiger bijwerkingen profiel. Daarbij is eribulin eenvoudig in gebruik. Vanwege een duidelijke meerwaarde, de kostenprognose en intramurale toepassing wordt voor eribulin plaatsing gevraagd op NZa beleidsregel dure geneesmiddelen.”

4b Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

Bij behandeling van lokaal progressief of gemetastaseerde borstkanker in derde- of laterelijnsbehandeling kan eribulin worden toegepast. Daarbij levert eribulin een kleine maar klinisch relevante overlevingswinst. Het bijwerkingenprofiel van eribulin is vergelijkbaar met dat van de middelen die in de TPC-arm worden toegepast, maar ernstige ongunstige effecten komen vaker voor bij gebruik van eribulin. Dit betreft met name beenmergsuppressie en neurotoxiciteit.

5. Literatuur

1. Van de Velde C, Schornagel J, Bartelink H. Mammatumoren. In: Van de Velde C, et al., eds., Oncologie. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2005. p. 347.
2. Databank VIKC.Kankerregistratie>Cijfers over kanker>Incidentie. 2011<http://www.ikcnet.nl>
3. NABON/VIKC/CVO. Richtlijn Mammacarcinoom. VIKC: 1.1. 2008 www.oncoline.nl
4. BLOOM HJ, RICHARDSON WW, HARRIES EJ. Natural history of untreated breast cancer (1805-1933). Comparison of untreated and treated cases according to histological grade of malignancy. Br Med J 1962 Jul 28;2(5299):213-21.
5. Wood WC. Malignant tumors of the breast. In: DeVita VT Jr., ed., Cancer: Principles and Practice of Oncology (7th. ed.). Philadelphia PA: Lippincot Williams & Wilkins, 2011. p. 1415-78.
6. Burstein HJ, Prestrud AA, Seidenfeld J, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline: update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. J Clin Oncol 2010 Aug 10;28(23):3784-96.
7. Carlson RW, Allred DC, Anderson BO, et al. Breast cancer. Clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw 2009 Feb;7(2):122-92.
8. Muss HB, Case LD, Atkins JN, et al. Tamoxifen versus high-dose oral medroxyprogesterone acetate as initial endocrine therapy for patients with metastatic breast cancer: a Piedmont Oncology Association study. J Clin Oncol 1994 Aug;12(8):1630-8.
9. Falkson G, Gelman R, Falkson CI, et al. Factors predicting for response, time to treatment failure, and survival in women with metastatic breast cancer treated with DAVTH: a prospective Eastern Cooperative Oncology Group study. J Clin Oncol 1991 Dec;9(12):2153-61.
10. Commissie BOM. Trastuzumab 'beyond progression' bij HER2-positief mammacarcinoom. Medische Oncologie 2010;2:26-9.
11. von Minckwitz MG, du Bois BA, Schmidt M, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. J Clin Oncol 2009 Apr 20;27(12):1999-2006.
12. EMA. Summary of product characteristics. 2011 Available from: URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002084/WC500105112.pdf
13. EMA. Assessment report for Halaven (eribulin). 2011 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002084/WC500105115.pdf
14. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. Lancet 2011 Mar 12;377(9769):914-23.
15. Cortes J, Vahdat L, Blum JL, et al. Phase II study of the halichondrin B analog eribulin mesylate in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline, a taxane, and capecitabine. J Clin Oncol 2010 Sep 1;28(25):3922-8.
16. Vahdat LT, Pruitt B, Fabian CJ, et al. Phase II study of eribulin mesylate, a halichondrin B analog, in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. J Clin Oncol 2009 Jun 20;27(18):2954-61.
17. Twelves C, Cortes J, Vahdat LT, et al. Phase III trials of eribulin mesylate (E7389) in extensively pretreated patients with locally recurrent or metastatic breast cancer. Clin Breast Cancer 2010 Apr;10(2):160-3.
18. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. J Natl Cancer Inst 2000 Feb 2;92(3):205-16.
19. CHMP/EMA. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (CHMP/EWP/205/95 Rev. 3 -- 14-12-2005) + appendices including the Methodological Considerations for Using Progression-Free Survival (PFS) as Primary endpoints in confirmatory trials for registration. 2008 Available from: URL: <http://www.ema.europa.eu/htms/human/humanguidelines/efficacy.htm>
20. Sherrill B, Amonkar MM, Sherif B, et al. Quality of life in hormone receptor-positive HER-2+ metastatic breast cancer patients during treatment with letrozole alone or in combination with lapatinib. Oncologist 2010;15(9):944-53.
21. Eton DT, Cella D, Yost KJ, et al. A combination of distribution- and anchor-based approaches determined minimally important differences (MIDs) for four endpoints in a breast cancer scale. J Clin Epidemiol 2004 Sep;57(9):898-910.

22. Oostendorp LJ, Stalmeijer PF, Donders AR et al. Efficacy and safety of palliative chemotherapy for patients with advanced breast cancer pretreated with anthracyclines and taxanes: a systematic review. *Lancet Oncol* 2011 12:1053-61
23. SPC vinorelbine (Navelbine) 17-08-2011. Geraadpleegd via <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h18020.pdf>
24. EMA SPC gemcitabine (Gemzar). Geraadpleegd via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/Referrals_document/Gemzar_30/WC500008487.pdf
25. EMA SPC capecitabine (Xeloda). Geraadpleegd via http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000316/WC500058151.pdf

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 27 augustus 2012.

Bijlage

Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch kompas

Kosten

Apotheekinkooprijzen (excl. BTW)

	<i>Eribulin (Halaven)</i>	<i>Vinorelbine (Navelbine)</i>	<i>Gemcitabine (Gemzar)</i>
kosten per cyclus van 21 dagen	€ 2400,00	€ 435,75	€ 1070,22
	<i>Capecitabine (Xeloda)</i>	<i>Docetaxel</i>	<i>Paclitaxel</i>
kosten per cyclus van 21 dagen	€ 349,08	€ 1916,91	€ 1920,86
	<i>Doxorubicine</i>		
kosten per cyclus van 21 dagen	€ 297,58		

*Bron: Gegevens fabrikant op basis van www.medicijnkosten.nl

CFH-advies

Bij patiënten met lokaal progressief of gemetastaseerd mammacarcinoom, die al meerdere chemotherapieën hebben ondergaan (waaronder een taxaan en een anthracycline) is er in de derde- en laterelijn een plaats voor eribulin in de behandeling. Ten opzichte van de alternatieven in deze behandellijn vindt men enige winst in algehele overleving. Daar staat tegenover dat de ernstige ongunstige effecten die zowel bij eribulin als bij alternatieve behandelingen optreden bij eribulin vaker voorkomen.

Vraagstelling Doelmatigheidstoets eribulin (Halaven®).

Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft de beoordeling van de vraagstelling doelmatigheidstoets vastgesteld voor het geneesmiddel eribulin (Halaven®) voor de behandeling van lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker van wie de ziekte progressief is na tenminste twee chemotherapeutische regimes voor de ziekte in een gevorderd stadium. Eerdere behandeling dient een antracycline en taxaan te hebben omvat tenzij de patiënten niet in aanmerking kwamen voor deze behandeling. Hiertoe is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Doelmatigheidsindicatie

Vraagstelling doelmatigheid Wat is de doelmatigheid van eribulin in de dagelijkse praktijk bij 3^e of latere lijnsbehandeling van patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker (4 jaar na opname in de beleidsregel)?

Patiëntenpopulatie Voor de doelmatigheidsindicatie is uitgegaan van de patiëntenpopulatie uit de EMBRACE studie: patiënten met gemetastaseerd mammacarcinoom, ongeacht HER2 of HR status, die startten met 3^e of latere lijns chemotherapie en eerder behandeling met antracycline en taxaan hebben gehad. Voor de base case analyse is uitgegaan van de gehele patiëntenpopulatie uit de EMBRACE studie, nadat eerder alleen een subgroep (regio 1) gebruikt was die geografisch meer overeen zou komen met de Nederlandse situatie.

Vergelijkende behandeling In het model is de vergelijkende behandeling gebaseerd op de controle arm in de EMBRACE studie: andere 3^e en latere lijns chemotherapie voor de ziekte in een gevorderd stadium, naar keuze van de behandelend arts (treatment of physician's choice, TPC). Daarnaast zijn er enkele enkelvoudige vergelijkingen gemaakt met twee behandelingen uit de TPC arm: vinorelbine en capecitabine.

Effectiviteit Effectiviteit is gebaseerd op gegevens uit de EMBRACE studie over algehele overleving (primair), progressie vrije overleving en tumorrespons (secundair). Hiervoor zijn resultaten gebruikt zoals vastgesteld door de onderzoekers, in plaats van door onafhankelijke reviewers zoals in een eerdere analyse. Utiliteiten van de verschillende gezondheidstoestanden zijn afkomstig uit de literatuur en gebaseerd op kwaliteit van leven bij 2^e lijns chemotherapie behandeling bij gemetastaseerde borstkanker.

Kosten In het model zijn directe kosten binnen de gezondheidszorg meegenomen. Productiviteitsverlies en andere niet-medische kosten zijn niet meegenomen. Kosten categorieën en de mate van zorgconsumptie zijn overgenomen uit een model voor Groot-Brittannië, op basis van klinische expert opinie. Kosten van deze categorieën zijn afkomstig uit Nederland, evenals geneesmiddelenkosten. Kosten van behandeling van bijwerkingen zijn afkomstig uit het Britse model, omgerekend naar Euro's.

Tijdshorizon Data in het model zijn geëxtrapoleerd naar een levenslange tijdshorizon.

Model De aanvrager heeft een semi-Markov model ingediend met 3 gezondheidstoestanden: behandeld, progressief en overleden.

De behandelde toestand omvat respons en stabiele ziekte, gebaseerd op tumorrespons. Patiënten komen één cyclus voor overlijden in de toestand ‘terminaal’.

Incrementele kosteneffectiviteit op t=0

De totale verdisconteerde kosten voor eribulin bedroegen €33.007. Behandeling resulteerde in 1,49 gewonnen levensjaren (niet verdisconteerd) en 0,829 QALYs. Incrementeel bedroegen deze ten opzichte van TPC €16.783, 0,22 jaar en 0,116 QALYs. IKERs op t=0 bedroegen €145.141/QALY en €75.399/ gewonnen levensjaar. Uit de univariate gevoeligheidsanalyses bleek de IKER met name beïnvloed te worden door algehele overleving, progressie-vrije overleving, utiliteit van de progressieve fase en dosering van eribulin.

Kritische parameters op t=0

De aanvrager benoemt een aantal kritische parameters, waaronder:

- De in Nederland toegepaste vergelijkende behandelingen en verdeling van de patiënten over de alternatieven.
- Zorgconsumptie in de Nederlandse klinische praktijk
- Dosering van eribulin in de dagelijkse praktijk
- Bij het afnemen van vragenlijsten t.b.v. meten van kwaliteit van leven zou het tijdstip afnemen meer impact hebben op de meting, dan de gezondheidstoestand waar de patiënt in verkeert.

Uitkomstenonderzoek

Gegevensverzameling doelmatigheid en doeltreffende toepassing

Directe medische kosten en effectiviteitsgegevens zullen bij patiënten behandeld met eribulin worden verzameld middels een brede op indicatie gebaseerde patiëntenregistratie in Zuid-Nederland. Deze sluit aan op een lopende gegevensverzameling waarbij patiënten met borstkanker worden gevolgd van diagnose tot aan overlijden. Uit deze lopende studie zal een controlecohort worden samengesteld met patiënten met gelijke indicatie waar eribulin nog niet tot de behandelopties behoorde. Van het controlecohort zullen eveneens gegevens over medische kosten en effectiviteit worden verzameld.

Bij een niet nader gespecificeerde groep borstkankerpatiënten zullen utiliteitsgegevens worden verzameld in het kader van een andere studie.

Er zijn geen studieprotocollen of CRFs aangeleverd met specificaties omtrent meetwijzen, tijdsintervallen en methoden. Volgens de aanvrager worden deze in de praktijk door de primaire behandelaar bepaald en zijn daarmee niet op voorhand te specificeren.

Duur gegevensverzameling

Gegevens zullen worden verzameld vanaf de start van vergoeding tot aan oplevering van t=4 jaar.

Randvoorwaarden en knelpunten

- Aantal patiënten dat met eribulin behandeld zal worden kan lager uitvallen
- Mogelijke overlap tussen patiënten uit het controlecohort met langere overleving, die toch met eribulin behandeld gaan worden
- Bepaling van utiliteiten in het controlecohort (baseline gegevens). Meting kwaliteit van leven bij eribulin behandeling in het kader van een andere studie.

Lopend onderzoek en

De aanvrager benoemt 9 lopende onderzoeken, waarvan een

aanvullende gegevens

fase III studie waarbij toepassing van eribulin wordt vergeleken met capecitabine binnen de geregistreerde indicatie.

Eindconclusie

De CFH is van mening dat de vraagstelling doelmatigheidstoets van eribulin (Halaven®) ten opzichte van TPC bij derde of latere lijnsbehandeling van gemetastaseerde borstkanker voldoende is en vertrouwt dat de volgende punten bij de beoordeling op t=4 afdoende geadresseerd zullen zijn:

- .
- De vergelijkende behandeling, utiliteiten, kostencategorieën en mate van zorgconsumptie dienen te zijn gebaseerd op gegevens uit de Nederlandse klinische praktijk. Alle relevante bijwerkingen dienen zonder afkapwaarde mee te zijn genomen.
- Modelaannames dienen in gevoeligheidsanalyses te worden getoetst.
- De wijze waarop gegevensverzameling plaats heeft gevonden, door middel van een overzicht van invulvelden, alsmede tijdstippen van meten en baseline gegevens
- Uitgewerkt hoe en specifiek bij welke patiënten de kwaliteit van leven middels EQ-5D is bepaald. De CFH benadrukt nogmaals dat het verkrijgen van Nederlandse utiliteitsgegevens van groot belang is voor de analyse op t=4.
- Validatie van het model en de aannames door de beroepsgroep en externe modeldeskundigen.

1. Inleiding

In het kader van de procedure van voorlopige opname van nieuwe geneesmiddelen op de Beleidsregel Dure Geneesmiddelen verzoekt de NZa het CVZ advies uit te brengen. De toetsing door het CVZ betreft de therapeutische waardebeoordeling, de kostenprognose en de vraagstelling doelmatigheidstoets van het geneesmiddel, conform de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek en de Leidraad uitkomstenonderzoek^{1,2,3,4}. De vraagstelling doelmatigheidstoets beschrijft het uitkomstenonderzoek dat uitgevoerd gaat worden om inzicht te krijgen in de doelmatigheid (de kosteneffectiviteit) van een geneesmiddel in de dagelijkse praktijk. Uitgangspunt hierbij is de patiëntenpopulatie waarvoor een geneesmiddel is geregistreerd én waarvoor de CFH een specifieke therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld. Op basis van de resultaten van het beschreven uitkomstenonderzoek zal over ten hoogste 4 jaar een beoordeling van de doelmatigheid plaatsvinden. Deze beoordeling van de doelmatigheid zal samen met de herbeoordeling van de therapeutische waarde en het kostencriterium gebruikt worden om tot een oordeel over de definitieve plaatsing van eribulin op de Beleidsregel Dure Geneesmiddelen te komen.

In dit rapport wordt de vraagstelling doelmatigheidstoets beschreven van eribulin bij de behandeling van gemetastaseerd mammacarcinoom. De vraagstelling doelmatigheidstoets is opgebouwd uit de doelmatigheidsindicatie en een beschrijving van het uitkomstenonderzoek. In de *doelmatigheidsindicatie* wordt de door de aanvrager ingediende methode van de economische evaluatie beschreven, en een eerste schatting gemaakt van de incrementele kosteneffectiviteit (doelmatigheid) van eribulin in vergelijking met de vergelijkende behandeling ten tijde van voorlopige opname op de Beleidsregel Dure Geneesmiddelen op t=0 jaar. De doelmatigheidsindicatie is veelal gebaseerd op gegevens uit de registratiestudies en Nederlandse kostengegevens. Het doel van de doelmatigheidsindicatie is om vast te stellen welke gegevens in het uitkomstenonderzoek verzameld dienen te worden voor de bepaling van de doelmatigheid op t=4 jaar. Daarbij gaat het met name om gegevens die kritisch zijn voor de vaststelling van de incrementele kosteneffectiviteit.

Het primaire doel van het *uitkomstenonderzoek* is het antwoord op de vraag of de toepassing van eribulin bij de geregistreerde indicatie in de dagelijkse praktijk doelmatig is; dat wil zeggen dat de investering in eribulin in verhouding staat tot de gezondheidswinst. Daarnaast kunnen de gegevens die in het uitkomstenonderzoek verzameld worden ook worden ingezet ten behoeve van een bepaling van de doeltreffende toepassing van eribulin in de dagelijkse praktijk (secundair doel).

De CFH heeft de vraagstelling doelmatigheidstoets beoordeeld, aan de hand van de volgende uitgangspunten:

- Onderzoeksvraag
- Literatuuronderzoek naar kosteneffectiviteit
- Onderzoeksopzet (doelmatigheidsindicatie): patiëntenpopulatie, vergelijkende behandeling, uitkomstmaten effectiviteit en kosten, tijdshorizon, methode gegevensverzameling, model
- Uitkomstenonderzoek: opzet, patiëntenpopulatie, vergelijkende behandeling, aanvullende gegevens, incrementele kosteneffectiviteit en doeltreffende toepassing in de dagelijkse praktijk.
- Uitvoerbaarheid
- Randvoorwaarden en knelpunten
- Bestaand en lopend onderzoek

De CFH heeft op basis van de beschikbare informatie vooral aandacht besteed aan de relevantie en haalbaarheid van het onderzoeksvoorstel.

2. Onderzoeksvraag

In deze vraagstelling doelmatigheidstoets staan de volgende twee onderzoeksvragen centraal:

1. Wat is de doelmatigheid van eribulin in de praktijk bij de behandeling van patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker, van wie de ziekte progressief is na ten minste twee chemotherapeutische regimes (waaronder ten minste een antracycline en een

taxaan) ten opzichte van andere 3^e en latere lijnschemotherapie voor de ziekte in een gevorderd stadium?

2. Hoe en bij wie wordt eribulin in de praktijk toegepast? Is er sprake van doelmatige inzet?

3. Literatuuronderzoek

De aanvrager heeft op 13 september 2011 een systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd ter ondersteuning van het uitkomstenonderzoek van eribulin in de database Highwire (inclusief Pubmed). Zoektermen betroffen: 'Cost effectiveness', 'Quality of life' en 'utilities' in combinatie met 'metastatic breast cancer'. Daarnaast heeft de aanvrager op de websites van NICE, INAHTA en Clinical Research Database gezocht naar informatie over relevante beoordelingen en klinische richtlijnen van eribulin bij de behandeling van gemetastaseerd mammacarcinoom. Hierbij zijn de zoektermen 'breast cancer' en 'metastatic breast cancer' gebruikt.

De zoekstrategie leverde één relevante publicatie over kosteneffectiviteit van 3^e lijnsbehandeling met capecitabine bij gemetastaseerd mammacarcinoom⁵ en één relevante klinische richtlijn van NICE betreffende 2^e en 3^e lijnsbehandeling met chemotherapie bij gemetastaseerd mammacarcinoom⁶. Zes andere publicaties behandelden kosteneffectiviteit in 2^e lijnsbehandeling met docetaxel, paclitaxel, vinorelbine, gemcitabine en doxorubicine^{7,8,9,10,11,12}. Er werden geen publicaties gevonden betreffende kosteneffectiviteit van eribulin.

Discussie:

Het CVZ heeft op 16 februari 2012 met de vergelijkbare zoektermen in deze databases gezocht. Hierbij zijn 2 additionele referenties gevonden. Het betreffen beoordelingen van NICE¹³ en SMC¹⁴ van 3^e lijnsbehandeling met eribulin bij gemetastaseerd mammacarcinoom, waarbij tevens kosteneffectiviteit is betrokken. Beide rapporten zijn gepubliceerd nadat de aanvrager het definitieve dossier heeft ingediend.

Zowel NICE als SMC concluderen in hun beoordelingsrapporten dat toepassing van eribulin bij de behandeling van gemetastaseerd mammacarcinoom niet wordt aangeraden. Bij beide beoordelingen was de onderliggende motivatie een onvoldoende robuuste economische analyse. Inmiddels zijn updates van deze beoordelingen uitgebracht na de uitgevoerde literatuursearch, In beide gevallen staat nu vermeld dat behandeling met eribulin niet wordt aangeraden vanwege een ongunstige kosteneffectiviteit^{15,16}. Het door de aanvrager ingediende kosteneffectiviteitsmodel is een op de Nederlandse situatie aangepaste versie van het Engelse model dat wordt besproken door NICE. De resultaten van deze NICE en SMC beoordelingen zijn gebruikt voor de kritische evaluatie van de doelmatigheidsindicatie. Aangegeven zal worden op welke punten de aanvrager op t=4 wijzigingen in het model of de gegevens aan zal moeten brengen.

Conclusie:

De aanvrager heeft een volledige literatuursearch uitgevoerd en alle relevante literatuur bijgevoegd. Gezien het tijdstip van deze literatuursearch (2011) waren echter een aantal recente relevante publicaties nog niet geïnccludeerd. De aanvrager dient een actueel literatuuronderzoek te presenteren na 4 jaar.

4. Doelmatigheidsindicatie

De aanvrager heeft een doelmatigheidsindicatie voor eribulin ingediend. In deze aanvraag wordt een kosten-effectiviteitsmodel gepresenteerd dat als basis zal dienen voor het vaststellen van de doelmatigheid op t=4. De modelstructuur, de gebruikte gegevens, de aannames en een eerste schatting van de incrementele kosteneffectiviteit op t=0 jaar zijn beschreven in de aanvraag en worden onder besproken.

Op basis van de door de aanvrager uitgevoerde analyses worden kritische parameters aangewezen die een grote impact hebben op de incrementele kosteneffectiviteitsratio en waarnaar nader onderzoek zou moeten plaatsvinden voor het vaststellen van de doelmatigheid op t=4. Op basis van onderstaande commentaren, de benoemde kritische parameters en resultaten van het uitkomstenonderzoek zal het model door de aanvrager moeten worden aangepast voor de berekening van de doelmatigheid op t=4.

De aanvrager heeft een semi-Markov model ingediend, dat is gebaseerd op een basismodel ontwikkeld voor vergoedingsaanvragen in Europa. Aanpassingen die zijn gedaan voor de

Nederlandse aanvraag, zijn toegepast op het model gebruikt voor de Engelse aanvraag. Het model is ontworpen en passend op de uitkomsten van de registratiestudie EMBRACE¹⁷. Dit is een multicenter, dubbelblind gerandomiseerde trial, uitgevoerd in 19 verschillende landen wereldwijd. In deze studie namen patiënten met gevorderde of gemetastaseerde borstkanker deel, die begonnen met 3^e of latere lijnschemotherapie. Patiënten werden hierbij in een 2:1 verhouding gerandomiseerd over behandeling met eribulin, of behandeling naar keuze van de arts (treatment of physician's choice (TPC)). TPC werd voorafgaand aan randomisatie bepaald. Stratificatie vond plaats naar geografische regio, HER2-status en voorafgaande capecitabine behandeling. Deze studie is in meer detail besproken in het farmacotherapeutisch rapport van eribulin¹⁸.

4.a. Patiëntenpopulatie

Eribulin is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker, van wie de ziekte progressief is na tenminste twee chemotherapeutische regimes voor de ziekte in een gevorderd stadium. Eerdere behandeling dient een antracycline en taxaan te hebben omvat tenzij de patiënten niet in aanmerking kwamen voor deze behandeling¹⁹. Uit de geregistreerde indicatie blijkt dat patiënten met zowel hormoongevoelige als -ongevoelige tumoren, en zowel HER2 positieve en negatieve tumoren voor behandeling met eribulin in aanmerking komen.

De CFH heeft vastgesteld dat eribulin een therapeutische meerwaarde heeft bij de behandeling van gemetastaseerd mammacarcinoom, bij bovengenoemde patiëntengroep ten aanzien van *treatment of physician's choice* (TPC), ondanks een ongunstiger bijwerkingenprofiel¹⁸.

In de analyse voor de doelmatigheidsindicatie op t=0 zijn gegevens van patiënten uit de registratiestudie EMBRACE¹⁷ gebruikt. Alle patiënten in deze studie hadden eerder 2-5 regimes chemotherapie ondergaan, waaronder antracyclines en taxanen. De aanvrager heeft in eerste instantie ervoor gekozen de analyse uit te voeren met alleen een subgroep van deze patiënten (regio 1), afkomstig uit West-Europa, Noord-Amerika en Australië. Beargumenteerd wordt, dat patiënten uit deze regio uitgebreider zijn voorbehandeld, en daardoor beter overeen komen met de Nederlandse situatie. Tevens was in deze (sub)groep het verschil in effect op de primaire uitkomstmaat (algehele overleving) tussen de vergelijkende behandeling en eribulin groter dan in de hele populatie. Dit was vooral toe te wijzen aan een lager effect in de TPC groep.

Conclusie:

De CFH is van mening dat de argumentatie om in de berekening alleen resultaten van de subgroep regio 1 van de EMBRACE trial te gebruiken, onvoldoende is. Op basis van de uitkomst van de analyse door NICE, waarin geen statistisch significante verschillen in primaire uitkomstmaat tussen subgroepen werd gevonden, zou de gehele patiëntenpopulatie gebruikt moeten worden in de analyse. Het elektronische model biedt hiertoe al de mogelijkheid. Indien de gehele populatie wordt gebruikt in de analyse leidt dit tot een hogere schatting van de IKER (zie sectie 4.f).

4.b. Vergelijkende behandeling

Als vergelijkende behandeling zijn in het model de vergelijkende behandelingen zoals toegepast in de controle arm van de EMBRACE studie gebruikt. Patiënten in deze controle arm hebben allen TPC ontvangen. Hieronder vallen (in volgorde van meest ingezet) vinorelbine, gemcitabine, capecitabine, antracyclines, taxanen en 'overige behandelingen'.

Voor de doelmatigheidsindicatie heeft de aanvrager 3 vergelijkingen opgesteld: eribulin vergeleken met gehele populatie TPC, met alleen vinorelbine en met alleen capecitabine. De keuze voor vergelijking met individuele middelen is gebaseerd op een studie waarin zou worden weergegeven wat de twee meest toegepaste chemotherapie regimes bij gemetastaseerde borstkanker in Nederland en België zijn²⁰. Aanvullend heeft de aanvrager aangegeven op t=4 de keuze voor de vergelijking met individuele middelen te baseren op de meest gebruikte middelen uit de controlegroep van het uitkomstenonderzoek. De hoofdonderzoeker verwacht dat dit een vergelijking met vinorelbine en capecitabine monotherapie zal zijn. Het model biedt al de mogelijkheid tot een vergelijking met gemcitabine.

Conclusie:

De CFH is van oordeel dat op dit moment onvoldoende duidelijk is in hoeverre de samenstelling

van de controle arm TPC overeenkomt met de Nederlandse situatie. In de analyse op t=4 zal de vergelijkende behandeling en met name de keuze voor vergelijking met individuele middelen, gebaseerd dienen te worden op resultaten uit de praktijk.

4.c. Uitkomstmaten – effectiviteit en kosten

Effectiviteit

De primaire klinische effectmaat is algemene overleving (OS). Als secundaire uitkomstmaten worden progressievrije overleving (PFS) en objective response rate (ORR) gebruikt. De laatste is opgebouwd uit complete en partiële respons.

Voor de primaire effectmaat overleving aan het eind van iedere cyclus wordt uitgegaan van de totale overleving uit de EMBRACE studie. Transitie naar de gezondheidstoestand progressie wordt gebaseerd op de progressievrije overleving, eveneens zoals gemeten in de EMBRACE studie. Op basis van statistische analyse van de PFS en OS van de patiënten blijkt het risico op overlijden in de behandelde en de progressieve toestanden gelijk te zijn.

In de EMBRACE studie zijn resultaten zowel door de onderzoekers zelf als door onafhankelijke reviewers geanalyseerd. Patiënten werden in de EMBRACE studie gecensureerd op het moment dat progressie werd vastgesteld. Vanaf dat moment werden geen meer scans gemaakt en zijn van geen van deze patiënten nog tumorgegevens beschikbaar. In het model waren initieel data afkomstig van de onafhankelijke reviewers gebruikt. In de dagelijkse praktijk zal echter worden behandeld op basis van resultaten beoordeeld door de behandelaars. Data afkomstig van de behandelaars zijn aanvullend aangeleverd en als base case in het model verwerkt.

Utiliteiten

In de EMBRACE studie waren geen gegevens voor kwaliteit van leven bepaald. Utiliteiten zijn daarmee in het model gebaseerd op gegevens uit de literatuur. In het model zijn drie gezondheidstoestanden opgenomen: behandeld, progressief en overlijden. Utiliteiten voor het terminale stadium zijn gebaseerd op de studie van Hutton et al¹⁰. Utiliteiten voor de behandelde en stabiele gezondheidstoestanden werden uit de studie van Lloyd et al²¹ gehaald. Voor stabiele en responsieve ziekte zijn verschillende utiliteiten gebruikt. De totale utiliteit voor de gezondheidstoestand 'behandeld' werd opgemaakt door het gewogen gemiddelde van de twee op basis van het aandeel patiënten met een respons (objective response rate, ORR). De ranges zijn gebaseerd op de laagste en hoogste utiliteitswaarden voor iedere gezondheidstoestand gerapporteerd in de studies betrokken door Lloyd en Hutton.

Tabel 1. Overzicht toegepaste utiliteiten in model

Gezondheidstoestand	utiliteit	Range	primaire bron
Behandeld (stabiel)	0,76	0,620-0,810	Lloyd ²¹
Behandeld (respons)	0,82	0,790-0,840	Lloyd ²¹
Progressie	0,50	0,330-0,650	Lloyd ²¹
Terminaal	0,16	0,130-0,250	Hutton ¹⁰

Disutiliteiten

In het model zijn alleen bijwerkingen meegenomen van graad 3 en 4. Er werd aangenomen dat bijwerkingen van een lagere graad niet substantieel bijdragen aan kwaliteit van leven en kosten. Daarnaast zijn alleen die graad 3 en 4 bijwerkingen meegenomen die bij meer dan 10% van de patiënten voorkwamen. In een aanvullend document is inzichtelijk de incidentie van deze bijwerkingen in de verschillende behandelarmen weergegeven zoals deze in de EMBRACE studie werden gerapporteerd. De disutiliteiten zijn gebaseerd op een gemiddelde van verschillende bijwerkingen op basis van de studie van Lloyd et al²¹. Deze gemiddelde disutiliteit (-0,124) werd geëxtrapoleerd naar bijwerkingen die niet in de studie van Lloyd voorkwamen. Voor de bijwerkingen febrile neutropenie en stomatitis werden hogere disutiliteiten gerekend (-0,150 en -0,151 resp.). Voor de bijwerkingen diarree, vermoeidheid en overgeven zijn lagere disutiliteiten gebruikt (-0,115 en -0,103 resp). Voor alle waardes is een arbitraire range van +/- 20% gehanteerd.

Kosten

De aanvrager hanteert het maatschappelijk perspectief. Er zijn geen productiviteitskosten meegenomen, aangezien patiënten in dit ziektestadium niet meer deelnemen aan het arbeidsproces. Ook worden er geen andere niet-medische kosten meegenomen, zoals reiskosten

en kosten voor mantelzorg. De aanvrager geeft aan dat verwacht wordt dat deze niet zullen verschillen tussen de behandelarmen en bovendien weinig impact zullen hebben op de uitkomst. Kostencategorieën zijn bepaald op basis van experts uit Verenigd Koninkrijk, aangezien deze voor de Nederlandse situatie niet voorhanden waren. De categorieën zijn onderverdeeld in geneesmiddel gerelateerde kosten, algemene zorgconsumptie en kosten van bijwerkingen. Voor het bepalen van kosten van geneesmiddelen en zorgconsumptie zijn DBC tarieven en de kostenhandleiding gebruikt. Voor vaststellen van kosten gerelateerd aan bijwerkingen zijn de Engelse kosten geconverteerd naar Nederlandse bedragen.

Discussie:

- In de dagelijkse praktijk wordt behandeld op basis van uitkomsten als vastgesteld door de onderzoekers. Door initieel alleen de resultaten als beoordeeld door de reviewers te gebruiken voor het schatten van de effectiviteit, werd een groep patiënten gecensureerd die door de reviewers wel, maar door de onderzoekers niet als progressief werden bevonden. Deze patiënten werden in de praktijk wel behandeld. De hiermee gepaard gaande behandelkosten werden daardoor niet in de analyse meegenomen. Dit is nu aangepast.
- De gehanteerde utiliteiten zijn afkomstig uit de literatuur als bepaald bij Engelse patiënten. Het is nog onduidelijk in hoeverre deze representatief zijn voor Nederlandse patiënten.
- De gehanteerde afkapwaarde van 10% waaronder bijwerkingen van graad 3 en 4 niet worden meegenomen, lijkt arbitrair gekozen. Daarnaast wordt op deze wijze niet met de werkelijke verschillen in incidenties van bijwerkingen tussen beide behandelarmen gerekend. Behandeling van eribulin gaat gepaard met meer bijwerkingen, waarvan haaruitval de meest voorkomende is (45% vs 10% in TPC). De aanvrager geeft aan dat het op dit moment niet mogelijk is bijwerkingen zonder afkapwaarde mee te nemen, maar dat op t=4 geen afkapwaarde meer zal worden gehanteerd. De in het dossier genoemde ranges van disutiliteiten (+/- 20%) zijn niet verwerkt in het elektronische model. Beargumenteerd wordt, dat deze weinig invloed hebben op de IKER.
- Kostencategorieën zijn op t=0 gebaseerd op expert opinie van zorgconsumptie zoals deze plaats zou vinden in de Engelse situatie. Onduidelijk is of zowel de categorieën als de zorgconsumptie overeenkomen met Nederlandse situatie.

Conclusie:

De CFH is van oordeel dat:

- Effectiviteitsresultaten als bevonden door de onderzoekers een betere weerspiegeling geven van behandeling in de dagelijkse praktijk. Dit is voldoende aangepast in het model.
- Voor berekeningen van effecten van bijwerkingen op t=0 disutiliteiten van alle relevante bijwerkingen mee hadden moeten worden genomen, zonder (arbitraire afkapwaarde), ook als deze geen graad 3 of 4 zijn. Het is voldoende aannemelijk gemaakt dat deze op t=4 verwerkt zullen zijn.
- Ranges van disutiliteiten verwerkt dienen te worden in het model. Aangezien op t=4 met nieuwe data zal worden gewerkt, zal dan opnieuw in een gevoeligheidsanalyse moeten worden getoetst wat de invloed op de IKER is.

4.d. Tijdshorizon

Er wordt uitgegaan van een levenslange tijdshorizon. Resultaten uit de EMBRACE studie met een mediane lengte van 2,89 jaar zijn hiertoe geëxtrapoleerd naar levenslang door middel van parametrische survivalmodellen. Kosten zijn verdisconteerd met 4%, effecten met 1,5%.

Conclusie:

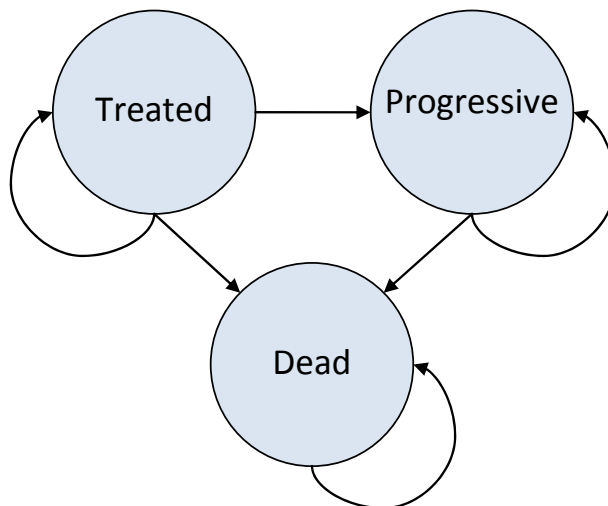
De CFH kan zich vinden in de gekozen levenslange tijdshorizon.

4.e. Model

Het model is een semi-Markov model met drie gezondheidstoestanden: behandeld, progressie en overleden. Patiënten beginnen in de toestand 'behandeld', waarin zij met eribulin, dan wel de vergelijkende behandeling starten. In het model wordt een cyclusduur van 3 weken gehanteerd, wat overeenkomt met de behandelcyclus van eribulin. Na iedere cyclus bestaat de kans om in dezelfde gezondheidstoestand te blijven of op transitie naar een andere gezondheidstoestand.

Eénmaal in de progressieve toestand, kan niet meer terug worden gekeerd naar de behandelde toestand. Voordat over wordt gegaan naar de toestand overlijden, zal de patiënt één cyclus in een terminale toestand verkeren. Het model is in de analyse net zolang gerund tot alle patiënten in de toestand overlijden zaten. In figuur 1 is een grafische weergave gegeven van het model.

De aanvrager geeft aan dat de resultaten van het uitkomstenonderzoek geanalyseerd zullen worden met behulp van het beschreven model, dat hiertoe enigszins aangepast zal worden. Een elektronische versie van het model is bijgesloten.



Figuur 1. Schematische weergave van gebruikte semi-Markov model

Overgangskansen.

Overgangskansen in het model zijn gebaseerd op time-to-event data op patiënt niveau uit de EMBRACE studie: progressie-vrije en algehele overleving. Voor de schatting van PFS en OS werd zijn verschillende distributies getest, waarbij de log-logistische de beste goodness of fit vertoonden. Met behulp van proportional hazards werden de kansen van effecten van eribulin en de vergelijkende behandelingen berekend. Met deze aanpak bleef met name bij de PFS een groot verschil bestaan tussen geobserveerde en berekende uitkomsten. In een aanvullende analyse heeft de aanvrager ervoor gekozen om de PFS te schatten met Kaplan-Meier curve afkomstig van de trial data.

Op basis van statistische analyse van de PFS en OS in de EMBRACE studie blijkt het risico op overlijden in de behandelde en de progressieve toestanden gelijk te zijn.

Grootte van cohort.

Initieel waren alleen alle patiënten van regio 1 uit EMBRACE trial (n=488) geïncludeerd voor de analyse op t=0 jaar. Het model biedt de optie om de analyse met patiënten uit alle 3 de regio's (n=750) uit te voeren. Patiënten stromen in het model, zodra zij aan 3^e of latere lijns chemotherapie regime starten.

Validatie van het model

Het ingediende model is gebaseerd op een Europees basismodel met enkele modificaties voor de Nederlandse situatie. Er wordt aangenomen dat de behandeling van gemetastaseerde borstkanker niet wezenlijk verschilt tussen de verschillende Europese lidstaten.

Het model is niet gevalideerd door de Nederlandse beroepsgroep. De aanvrager verwacht dat validatie en eventuele aanpassingen van het model in de loop van het project plaats gaan vinden.

Assumpties:

- Patiënten komen in het model wanneer zij met behandeling beginnen.
- Elke 21 dagen (cyclusduur) lopen patiënten het risico op overgang tussen gezondheidstoestanden, gebaseerd op tumorstatus of overlijden.
- Voor overlijden komen patiënten 1 cyclusduur in de gezondheidstoestand 'terminaal'.

- Respons is geen belangrijke voorspeller van progressie of overlijden. Hierdoor voldoet één enkele gezondheidstoestand voor zowel stabiele ziekte als respons.
- Het risico op ziekteprogressie of overlijden vanuit de behandelde gezondheidstoestand is onafhankelijk van de tumorrespons.
- De proportie patiënten met respons is daarmee onveranderd in de tijd.
- Patiënten in progressieve gezondheidstoestand blijven hierin tot hun overlijden.
- Het risico op overlijden is gelijk tijdens de behandelde gezondheidstoestand en progressieve gezondheidstoestand.
- De waarde van de utiliteiten is onafhankelijk van de gegeven behandeling.
- Verschillende utiliteiten zijn geassocieerd met respons en stabiele ziekte. De utiliteit in toestand 'behandeld' is een gewogen gemiddelde tussen deze twee waarden op basis van gegevens van tumorrespons.
- Het voorkomen van behandeling gerelateerde bijwerkingen is constant over tijd.
- Patiënten utiliteiten in het model zijn een functie van de gezondheidstoestand en de incidentie van behandeling gerelateerde bijwerkingen van graad 3 of 4, die bij meer dan 10% van de patiënten voorkomen. Er wordt aangenomen dat bijwerkingen van een lagere graad geen effect hebben op de kwaliteit van leven en op kosten.

Gevoeligheidsanalyses.

In een univariate gevoeligheidsanalyse is de impact van afzonderlijke parameters op de incrementele kosteneffectiviteitsratio (IKER) gepresenteerd. In een probabilistische gevoeligheidsanalyse is de robuustheid van de IKER onderzocht. Aanvullend zijn nog enkele (scenario) analyses uitgevoerd. Hierbij is gekeken naar de impact van de gezondheidstoestand 'terminaal' in de analyse, verandering van cyclusduur met +/- 7 dagen en meenemen van spillage. Voorts is een scenario analyse uitgevoerd waarin alle bijwerkingen (boven 10% afkapwaarde) van ernst graad 4 werden beschouwd met bijbehorende disutiliteiten.

Conclusie.

De CFH is van oordeel dat het ingediende semi-Markov model voldoende transparant is en de gestelde vragen voldoende zijn beantwoord. Nog enkele punten van aandacht dienen te worden benoemd:

- Delen van het model zijn geprogrammeerd in visual basic, waaronder de gevoeligheidsanalyses en opties om de analyse op andere delen uit de populatie van de EMBRACE studie uit te voeren. Als gevolg daarvan zijn de berekeningen voor de beoordelaars niet na te gaan en onvoldoende transparant.
- Er zijn slechts gevoeligheidsanalyses gedaan op enkele aannames van het model. De rapportage van de probabilistische gevoeligheidsanalyse is in die zin onduidelijk, dat deze doorgaans niet wordt uitgedrukt in een (impact op de) IKER. Het is onduidelijk waar de afkapwaarde van 10% op gebaseerd is, waaronder bijwerkingen niet meer worden meegenomen. Daarnaast zijn andere bijwerkingen niet meegenomen die wel gepaard gaan met hoge disutiliteiten, maar geen graad 3 of 4 zijn, zoals haaruitval. Door alleen de bijwerkingen mee te nemen die boven 10% vallen, veranderen de verschillen in voorkomen van deze bijwerkingen tussen beide behandelarmen. De aanvrager heeft toegezegd op t=4 geen afkapwaarde meer te hanteren.
- Het elektronische model biedt wel een optie om de afkapwaarde te verlagen van 10% naar 5% en daarmee meer bijwerkingen mee te nemen. In dit scenario daalt de incidentie van bijwerkingen echter. Dit is onduidelijk, aangezien deze juist zou moeten stijgen.
- Ranges van disutiliteiten zoals vermeld in het dossier, zijn niet in het elektronische model verwerkt. Dit zou volgens de aanvrager niet zinvol zijn gezien de marginale invloed van de disutiliteiten. Aangezien op t=4 de analyse met nieuwe data zal worden uitgevoerd, zal dit opnieuw in een gevoeligheidsanalyse moeten worden aangetoond. Deze punten dienen te worden aangepast.

4.f. Incrementele kosteneffectiviteit op t=0 jaar

Op basis van uitkomsten van het gehanteerde model bedragen de kosten van behandeling met eribulin in de base case analyse €33.007. De incrementele kosteneffectiviteitsratio bedroeg €145.141/ QALY en €75.399/ LYG ten aanzien van TPC. Hierbij zijn als invoer de resultaten zoals gerapporteerd door de onderzoekers gebruikt, is de analyse uitgevoerd met de gehele patiëntenpopulatie van de EMBRACE trial, en de aangepaste modellering door middel van schatting van de PFS met Kaplan-Meier. In tabel 2 zijn uitkomsten van gegenereerde QALYs en kosten weergegeven zoals door de aanvrager gepresenteerd. Resultaten van kosten per gewonnen levensjaar zijn uit het model zelf gehaald. Deze waren niet verdisconteerd. De IKERs voor de individuele vergelijkingen zijn € 56.787 en €79.699 per QALY gepresenteerd voor eribulin vs capecitabine (scenario 2) en eribulin vs vinorelbine (scenario 3) respectievelijk. Deze berekeningen zijn echter nog uitgevoerd op de originele data: alleen populatie uit regio 1, en resultaten afkomstig van de onafhankelijke reviewers.

Tabel 2: Incrementele kosteneffectiviteit van eribulin vs TPC op t=0

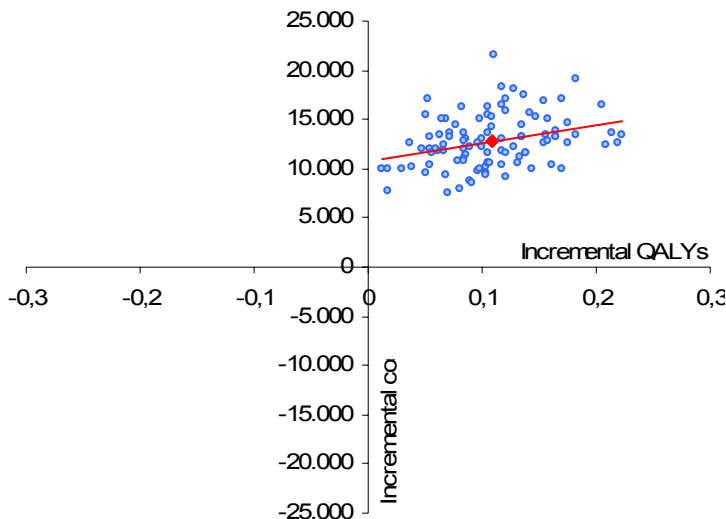
Behandeling	Totaal			Incrementeel	
	Kosten	QALYs	Life Years Gained (niet verdisconteerd)	IKER/ QALY gained	IKER/ Life Year Gained
TPC	€ 16.224	0,713	1,27		
Eribulin	€ 33.007	0,829	1,49	€ 145.141	€ 75.399

Resultaten gevoeligheidsanalyses

In tabel 3 zijn uitkomsten van de univariate gevoeligheidsanalyses weergegeven, zoals deze in het aangepaste elektronische model staan vermeld. Hierin zijn de 10 parameters die de grootste invloed op de IKER hadden weergegeven. Deze beslaan met name kosten en effecten die geassocieerd zijn met de gezondheidstoestand 'progressie': algemene overleving, progressievrije overleving, en utiliteiten tijdens progressie. Alle andere parameters hebben betrekking op de toestand 'behandeld' en beslaan doseringen van de verschillende geneesmiddelen. Dosering van eribulin heeft hierbij de grootste impact. Het aantal benodigde flacons is hier vooral debet aan. De verkregen minimale en maximale IKERs zijn bij alle parameters behalve 'OS' lager dan de IKER in de base case. Dit is opmerkelijk, aangezien de gekozen minimale en maximale waarde van de parameter respectievelijk lager dan wel hoger zou moeten zijn dan in de base case. Als gevolg hiervan zou per parameter de IKER van de base case altijd moeten liggen tussen de minimale en maximale IKER uit de gevoeligheidsanalyse. Aangezien de berekeningen zijn uitgevoerd in visual basic is niet na te gaan wat hiervan de oorzaak is geweest. Tevens is onduidelijk of deze selectie van 10 parameters de juiste is geweest.

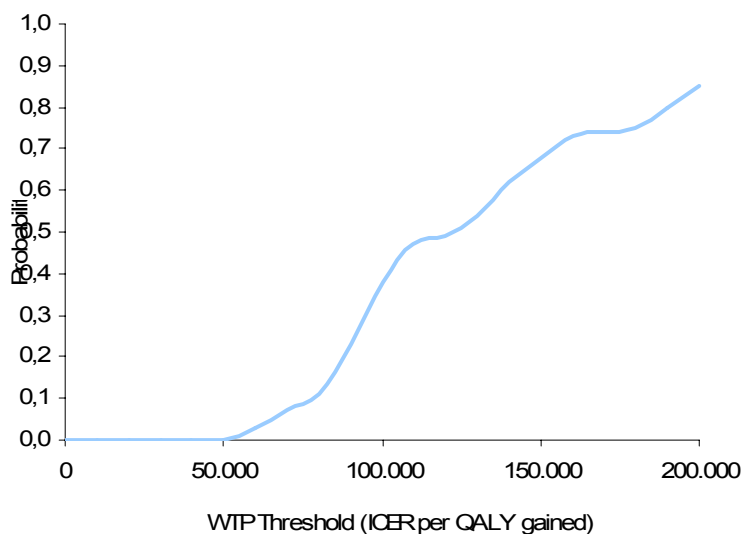
Tabel 3: Resultaten univariate gevoeligheidsanalyses eribulin vs TPC

	Parameter	Min IKER	Max IKER	Vershil	Absoluut Verschil
1	Hazard ratio (OS)	€ 29.653	€ 234.033	€ 204.381	€ 204.381
2	Hazard ratio (PFS)	€ 75.411	€ 41.638	-€ 33.773	€ 33.773
3	Progressive Utility	€ 77.290	€ 45.572	-€ 31.718	€ 31.718
4	Eribulin Dose	€ 42.135	€ 71.439	€ 29.303	€ 29.303
5	Capecitabine Dose	€ 56.787	€ 52.043	-€ 4.744	€ 4.744
6	Stable Utility	€ 58.746	€ 56.045	-€ 2.702	€ 2.702
7	Progressive Cost	€ 56.185	€ 57.389	€ 1.204	€ 1.204
8	IV infusion chemotherapy delivery	€ 54.992	€ 55.835	€ 842	€ 842
9	Overall response rate Eribulin	€ 57.182	€ 56.369	-€ 813	€ 813
10	Overall response rate Capecitabine	€ 56.516	€ 57.149	€ 633	€ 633



Figuur 2: Resultaten PSA eribulin vs TPC

In figuur 2 zijn de resultaten van de probabilistische gevoeligheidsanalyse weergegeven na de bovenvermelde aanpassingen in het model. Hier is uit op te maken dat onzekerheid bestaat over zowel de incrementele kosten als de incrementele QALYs. In alle gevallen gaat behandeling met eribulin gepaard met incrementele kosten, grofweg variërend tussen €5000 en €22.000. Incrementele QALYs bedragen maximaal 0,3 In figuur 3 is de CEAC weergegeven, afkomstig uit het model na bovenvermelde aanpassingen.



Figuur 3: Cost- effectiveness acceptability curve eribulin vs TPC

In tabel 4 zijn de resultaten van de in sectie 4.e genoemde aanvullende scenario analyses gepresenteerd. Deze analyses zijn uitgevoerd op de originele data: alleen populatie uit regio 1, en resultaten afkomstig van de onafhankelijke reviewers. De onder gepresenteerde ‘originele IKER’ is daarmee ~€20.000 lager dan de IKER met de aangepaste data (tabel 2).

Uit onderstaande tabel valt op te maken dat hanteren van de gezondheidstoestand ‘terminaal’ als verwacht nauwelijks van invloed is op de IKER. Het niet meenemen van spillage leidt tot verlaging van IKER. Deze berekening heeft overigens weinig praktische betekenis, aangezien het merendeel van deze kosten in de praktijk wel gemaakt zal worden. Het scenario waarin alle bijwerkingen als ernst graad 4 worden meegenomen boven de afkapwaarde van 10%, leidt tot de grootste stijging van de IKER met €7351. Mogelijk dat deze impact op de IKER met de aangepaste data nog iets hoger uitvalt.

Tabel 4: resultaten scenario analyses

Assumption	Changed Assumption	Original ICER	New ICER	Impact on ICER
Every 21 days patients run the risk to transition between health states, based on tumour status or death	Reduce cycle duration to 14 days	€ 124,408	€ 118,231	-€ 6,176
	Increased cycle duration to 28 days	€ 124.408	€ 130.855	€ 6.447
Patient utilities, in the model, are a function of the health state and the incidence of treatment related adverse events grade 3 or 4, which are present in more than 10% of the patients. It is assumed that adverse events of a lower grade do not affect quality of life and costs.	Add in AEs of Grades 1 and 2 and set all costs and utility equal to the grade 4 level	€ 124.408	€ 131.759	€ 7.351
Assuming wastage of unused drug	Set cost of drug based on per milligram costing where there is no wastage	€ 124,408	€ 109,470	-€ 14,938
Value of the health state "terminal".	Set terminal state cost and utility state values to zero	€ 124,408	€ 124,520	€ 113

Discussie:

De volgende invoergegevens hebben invloed op de gepresenteerde resultaten of de robuustheid ervan:

- De aanvrager is in de base case voor de berekening van de doelmatigheidsindicatie uitgegaan van een subpopulatie uit de EMBRACE studie, afkomstig uit regio 1 met resultaten afkomstig van de onderzoekers zelf, in plaats van onafhankelijke reviewers. Het model biedt de optie om de doelmatigheidsindicatie met de gehele populatie te berekenen. De IKER stijgt dan naar €145.141/QALY.
- De meest voorkomende bijwerking van eribulin is haaruitval (45% vs 10% in TPC) welke niet is geassocieerd met een ernst van graad 3 of 4 en daarmee niet meegenomen in de analyse. Haaruitval is voor veel vrouwen in dit stadium van de ziekte een belangrijke overweging en is ook geassocieerd met disutiliteiten^{13,21}
- Kostencategorieën en mate van zorgconsumptie zijn afkomstig van de Engelse situatie op basis van schattingen van Engelse klinische experts. Kosten van bijwerkingen zijn eveneens Engels.
- Utiliteiten zijn gebaseerd op literatuur afkomstig van Engelse data.
- Kosten van gebruik van eribulin worden gedreven door lichaamsoppervlakte van de patiënt. In de analyse is uitgegaan van een gemiddeld lichaamsoppervlak, waarbij per toediening 3 vials nodig zijn. In de praktijk zal worden gedoseerd op individuele basis. Verwacht kan worden dat een deel van de patiënten een lagere dosering (2 vials) zal krijgen.
- In het elektronische model lijken geen ranges vermeld bij de disutiliteiten van bijwerkingen. In de uitgevoerde univariate gevoeligheidsanalyse op t=0 hebben deze bijwerkingen individueel nauwelijks effect op de IKER. In het 'worst case' scenario als deze alle een disutiliteit van graad 4 hebben gekregen, is deze impact wel beduidend hoger.

4.g. Kritische parameters op basis t=0 model

Er is op basis van het t=0 model geen VOI analyse uitgevoerd. De aanvrager geeft aan dat aangezien er op dit moment beperkte klinische gegevens beschikbaar zijn, er daarom zonder meer vanuit kan worden gegaan dat een brede gegevensverzameling nodig is.

Op basis van de voorgaande secties geeft de aanvrager aan dat in het uitkomstenonderzoek aandacht aan de volgende punten zal worden besteed:

- De in de dagelijkse praktijk toegepaste dosis eribulin, alsmede het aantal behandelcycli.
- Het tijdstip van het afnemen van vragenlijsten t.b.v. kwaliteit van leven zou meer impact hebben dan de gezondheidstoestand zoals gedefinieerd in het model.
- De in Nederland gebruikelijke TPC behandeling: verdeling van patiënten over de alternatieven, verschillen in alternatieven naar subpopulatie en receptorstatus.
- Zorgconsumptie in de Nederlandse klinische praktijk tijdens alle gezondheidstoestanden.

4.h. Conclusie doelmatigheidsindicatie

De CFH is van oordeel dat de doelmatigheidsindicatie vooralsnog voldoende is uitgewerkt.

De aanvrager dient aandacht te besteden aan de volgende punten:

- Het model is op enkele onderdelen onvoldoende transparant. Berekeningen zijn deels uitgevoerd in visual basic en zijn daarmee niet na te gaan. Dit geldt met name voor de gevoeligheidsanalyses.
- Slechts een deel van de modelaannames zijn getoetst.
- Ranges van disutiliteiten zoals vermeld in het dossier, zijn niet in het elektronische model vermeld.

Gezien de beperkt beschikbare klinische gegevens op t=0 dienen aan de volgende parameters veranderingen worden aangebracht in het t=4 model.

- Effectiviteitsgegevens van TPC dienen op basis van behandelingen zoals in Nederland wordt toegepast (Zie hoofdstuk 5).
- Transitiekansen dienen op basis van deze Nederlandse effectiviteitsgegevens te worden berekend.
- Utiliteiten dienen zowel voor de eribulin arm als de vergelijkende behandeling te zijn bepaald op basis van Nederlandse gegevens door patiënten over kwaliteit van leven middels EQ-5D.
- Alle bijwerkingen van graad 3 en 4 en eventuele bijwerkingen die anderszins grote impact hebben op kwaliteit van leven of kosten (zoals bijvoorbeeld haarverlies) dienen te worden verzameld en meegenomen zonder afkapwaarde. De aanvrager dient de incidentie van bijwerkingen inzichtelijk te presenteren. Disutiliteiten dienen eveneens op basis van Nederlandse gegevens te worden bepaald.
- Kostencategorieën en mate van zorgconsumptie dienen in het t=4 model te zijn gebaseerd op Nederlandse gegevens (zie hoofdstuk 5).
- Bij de berekening van benodigde dosering van geneesmiddelen, met name van eribulin, dient de aanvrager uit te gaan van resultaten van het uitkomstenonderzoek, in plaats van een vast gemiddelde.
- Het model dient een goede weerspiegeling te zijn van de Nederlandse klinische praktijk en dient daarvoor gevalideerd te zijn door de beroepsgroep en door modeldeskundigen.

5. Uitkomstenonderzoek

5.a. Opzet uitkomstenonderzoek

De aanvrager geeft aan dat tot eind 2011 een lopende op indicatie gebaseerde gegevensverzameling gaande is, waarbij gegevens van borstkankerpatiënten verzameld worden van moment van diagnose tot aan overlijden. Deze studie vindt plaats in Zuid-Nederland bij 8 ziekenhuizen^a, onder leiding van MUMC en is opgezet door een vertegenwoordiger van de beroepsgroep (CieBOM).

De aanvrager geeft aan dat het de bedoeling is dat het uitkomstenonderzoek onder leiding van deze zelfde vertegenwoordiger uitgevoerd zal worden en aan zal sluiten op de structuur van de gegevensverzameling. Het uitkomstenonderzoek zal een voortzetting zijn van een klein deel van de gegevensverzameling (zie sectie 5.b.). Gegevens uit de reeds lopende gegevensverzameling kunnen gebruikt worden voor een controlecohort op t=4.

De opzet van het uitkomstenonderzoek is een brede op indicatie gebaseerde gegevensverzameling. De aanvrager geeft aan dat de volgende gegevens verzameld zullen gaan worden: 1) De indicatie, en werkzaamheid en verdraagzaamheid van de behandeling met eribulin. 2) Informatie over zorgconsumptie in de dagelijkse klinische praktijk bij behandeling met eribulin en de 'standaard' behandeling.

De studie zal starten na plaatsing van eribulin op de lijst dure geneesmiddelen en zal eindigen tot aan oplevering op t=4 jaar. Patiënten zullen gevolgd worden tot overlijden of einde van de studie. Verwacht wordt dat in de lopende gegevensverzameling 150 patiënten, gediagnosticeerd tussen 2007-2009, zullen worden geïncludeerd die tenminste 2 lijnen chemotherapie hebben ondergaan. Verwacht wordt dat ongeveer 2/3 hiervan nog een 3^e lijnsbehandeling zal ondergaan. Naar verwachting zullen 80 tot 100 patiënten met eribulin behandeld gaan worden. Mocht dit aantal niet gehaald worden, zal het cohort worden uitgebreid met patiënten die in latere jaren gediagnosticeerd zijn.

Discussie:

De aanvrager heeft een document bij het dossier gevoegd met een grove opzet van het uitkomstenonderzoek ten behoeve van de beoordeling van eribulin op t=4, zoals aangeleverd door de projectleider. Hierin staat iets uitgebreider dan het dossier beschreven wat de opzet, doelstellingen en tijdslijn van de studie is. Dit document is echter zeer summier. Exacte meetmomenten en methodes van meten zijn bijvoorbeeld niet opgenomen in deze studieopzet. De aanvragers lichten toe, dat de gehanteerde tijdsintervallen van metingen in de praktijk door de primaire behandelaar worden bepaald en daarmee niet exact zijn te benoemen. Verder stelt de aanvrager dat de CFH een dergelijke aanpak bij eerdere dossiers heeft goedgekeurd.

5.b. Patiëntenpopulatie

In de studie zullen patiënten worden geïncludeerd die tussen 2007 en 2009 zijn gediagnosticeerd met M1 borstkanker in één van de 8 deelnemende ziekenhuizen uit de gegevensverzameling (als onder vermeld). Dit is een voortzetting van een registry voor de doelmatigheidstoets van bevacizumab, die nu langer vervolgd gaat worden. In de studieopzet wordt aangegeven dat om selectiebias te voorkomen, het belangrijk is dat alle patiënten in een vooraf gedefinieerde tijdsperiode en met een specifiek ziektestadium geïncludeerd worden.

Naast het hebben van gemetastaseerde borstkanker zijn criteria voor behandeling met eribulin:

- tenminste 2 maal eerder behandeling ondergaan in dit ziektestadium, waaronder een antracycline en een taxaan, of
- patiënten die voor deze behandelingen niet in aanmerking kwamen.

De eerste groep zou op basis van DBC code 2^e/latere lijnsbehandeling te selecteren zijn.

Alle patiënten zijn afkomstig uit Zuid-Nederland. De aanvrager geeft aan dat het mogelijk is voor de onderzoekers voorschriften voor eribulin in andere ziekenhuizen in Nederland, die buiten deze

^a Maastricht University Medical Centre; Atrium MC, Heerlen; Orbus Medisch Centrum, Sittard; St. Jans Gasthuis, Weert; Vier Curie, Venlo; Maxima Medisch Centrum, Veldhoven/ Catharina Ziekenhuis, Eindhoven; St. Elizabeth Ziekenhuis, Tilburg; Jeroen Bosch Ziekenhuis, Den Bosch.

studie vallen, te koppelen aan overlijdensgegevens. Dit om te kijken of de resultaten uit deze cohortstudie overeenkomen met landelijke cijfers en daarmee of deze studie representatief is voor heel Nederland.

Patiënten voor het controlecohort zullen retrospectief geselecteerd worden uit de lopende gegevensverzameling in dezelfde deelnemende ziekenhuizen. Verwacht wordt dat tegen het eind van de studie 900 patiënten met gemetastaseerde borstkanker zijn geïncludeerd, waarvan ongeveer 150 patiënten tenminste 2 lijnen chemotherapie hebben gehad.

Discussie:

- De patiëntenpopulatie is vooraf gedefinieerd. Er is echter niet toegelicht uit welke jaartallen de patiënten uit het controlecohort afkomstig zijn. Ook wordt niet toegelicht of en welke problemen er zouden kunnen ontstaan bij includeren van patiënten gediagnosticeerd in latere jaren (incomplete data).
- Op basis van de schatting van het aantal patiënten dat naar verwachting met eribulin behandeld zal worden, raadt de CFH aan ruimer te sampelen, aangezien dit aantal in de praktijk vaak kleiner uitvalt.

5.c. Vergelijkende behandeling

De CFH heeft in haar vergadering van 19 december 2011 een therapeutische meerwaarde toegekend aan de toepassing van eribulin bij de behandeling van lokaal progressief of gemetastaseerde borstkanker in derde- of laterelijnsbehandeling ten aanzien van treatment of physician's choice (TPC)¹⁸. Volgens de richtlijn Mammacarcinoom^{22,23} is in dit stadium van de ziekte geen optimale keuze voor de volgorde van de volgende lijnen chemotherapie aan te geven. Volgens de aanvragers zullen gegevens uit de onder 5.a. vermelde borstkankergegevensverzameling worden gebruikt om retrospectief een controlecohort uit samen te stellen. In deze gegevensverzameling worden gegevens van borstkankerpatiënten verzameld van moment van diagnose tot aan overlijden. Hier valt ook de potentiële patiëntengroep onder die aan de indicatie van eribulin voldoet.

Het controlecohort zal bestaan uit 'overige' patiënten met gemetastaseerde borstkanker tot aan overlijden of met een follow-up van minimaal 4 jaar. Uit deze gegevensverzameling zal blijken welke vergelijkende behandelingen in de dagelijkse praktijk bij deze groep patiënten worden ingezet als eribulin niet tot de behandelkeuzes behoort. De aanvrager stelt dat hiermee eveneens zal blijken wat de verdeling is van de patiënten over deze behandelingen, op welke gronden en met welke resultaten.

Discussie:

- In het model beschreven in de doelmatigheidsindicatie zijn naast de vergelijking van eribulin met TPC, ook individuele vergelijkingen opgenomen met vinorelbine en capecitabine. Als uit de gegevensverzameling blijkt dat vergelijking met andere behandelingen in de Nederlandse situatie relevant is, zal de aanvrager aangepassen in het model op t=4.
- Bij de vergelijking van eribulin met individuele middelen dient zorgvuldig te worden gekeken naar patiëntenkarakteristieken om inclusiebias te voorkomen.

5.d. Gegevens uitkomstenonderzoek

De aanvrager geeft aan dat de volgende gegevens verzameld zullen worden:

- Patiëntkenmerken: geboortedatum; geslacht; lengte en gewicht; ECOG performance status; BRCA 1/2 mutaties; comorbiditeit; comedatie.
- Tumorkarakteristieken: datum primaire diagnose, primair tumorstadium, histologische graad, lymfevat infiltratie, HER2-, ER- en PR-status; aantal positieve lymfeklieren, initiële plaats metastasen; aantal metastasen
- Behandeling: type en datum primaire behandeling, volgende lijnen chemotherapie
- Effectiviteit: datum progressie, tijd tussen behandelingen, overlijden
- Toxiciteit: graad 3 en 4 tijdens behandeling met eribulin
- Zorgconsumptie: ziekenhuisopnames, dagopnames, bezoeken eerste hulp, polikliniek, andere resources gekoppeld aan behandeling of pathologie

De gegevens zullen worden overgenomen uit de patiëntenstatussen. Er worden geen specifieke tijdsintervallen of protocollen voor het meten van effectiviteit genoemd. Volgens de aanvragers bepaalt de primaire behandelaar in de praktijk de tijdsintervallen van de metingen. Daarmee kan de fabrikant die niet op voorhand specificeren.

Utiliteiten:

De aanvrager geeft aan dat EQ-5D herhaaldelijk zal worden afgenomen in een cross-sectionele patiëntengroep van 100 patiënten met borstkanker. Er wordt bij vermeld dat dit in het kader van een ander studieproject wordt gedaan. Er zijn echter geen gegevens over dit studieproject bijgevoegd. De aanvragers wijzen er bovendien op dat het in een registry niet mogelijk is prospectief de kwaliteit van leven te meten.

Discussie:

De aanvrager heeft alleen bovenstaande gegevens aangeleverd betreffende de beoogde gegevensverzameling. Hierbij zijn de volgende opmerkingen te maken:

- Er zijn geen (e)CRF's of vragenlijsten bijgevoegd. Er wordt beargumenteerd dat er gebruik gemaakt gaat worden van een centrale database om alle gegevens in op te slaan en datamanagers periodiek gegevens in eCRFs in zullen voeren. Voorts wordt gemotiveerd dat deze eCRF's intellectueel eigendom zijn van de onderzoekers en dat het bijvoegen van deze eCRF's daarmee niet tot de mogelijkheden behoort. Verder zijn geen protocollen omtrent meetwijze en tijdsintervallen tussen meten van gegevens vermeld, aangezien deze door de primaire behandelaars worden bepaald en daarmee niet vastliggen.
- Utiliteiten lijken bij een kleine niet gespecificeerde borstkankerpatiëntengroep verzameld te gaan worden in het kader van een andere studie. Ook hier zijn geen protocollen omtrent meetmomenten, en tijdsintervallen toegevoegd. Daarnaast is het niet duidelijk bij welke stadia van ziekte zal worden gemeten: tijdens behandeling en progressie. Het is onduidelijk of deze gegevens daarmee voldoende robuust en toepasbaar zijn om te gebruiken op t=4.
- Zoals aangegeven in de vorige sectie dienen gegevens over toxiciteiten niet te worden beperkt tot alleen graad 3 en 4, maar breder te worden verzameld.
- Gegevensverzameling betreffende zorgconsumptie en kostencategorieën zijn beperkt tot alleen direct medische kosten. Overige (in)directe niet-medische kosten zoals reiskosten en mantelzorg dienen echter wel te worden verzameld. Het is wel aannemelijk dat patiënten in dit ziektestadium niet meer deelnemen aan het arbeidsproces, en productieverlies daarmee niet meer relevant is.

Conclusie:

De CFH is van oordeel dat de gegevensverzameling van het uitkomstenonderzoek met inachtneming van onderstaande punten voorlopig voldoende is uitgewerkt.

- De CFH begrijpt dat eCRF's intellectueel eigendom zijn van de onderzoekers. Dit is echter geen argument om vragen over gewenste gegevens te negeren. De opzet van een uitkomstenonderzoek dient onafhankelijk van eerdere door de CFH beoordeelde dossiers te lezen en te beoordelen te zijn.
- Onduidelijk blijft hoe de kwaliteit van leven wordt bepaald van de vergelijkende behandeling, aangezien het controlecohort uit een retrospectieve studie bestaat. Ook de wijze van afnemen van EQ-5D, bij welke patiëntengroep en bij welke studie, is een punt van aandacht. Het argument dat het niet mogelijk is om prospectief kwaliteit van leven te meten in een registry wordt niet gedeeld door de CFH. Het is gebruikelijk deze op meerdere momenten af te nemen. De CFH benadrukt dat het juist tussen t=0 en t=4 belangrijk is om de utiliteiten in de Nederlandse dagelijkse praktijk goed te bepalen. Hierbij dient zorgvuldig om te worden gegaan met tijdstip van afnemen van vragenlijsten. Het tijdstip dient hierbij minimale impact te hebben op de uitkomst (zie sectie 4.g.). Op t=4 dient aannemelijk te worden gemaakt dat de kwaliteit van leven constant is over tijd.

5.e. Incrementele kosteneffectiviteit in de dagelijkse praktijk

De incrementele kosteneffectiviteit van eribulin op t=4 zal berekend worden met behulp van het in de doelmatigheidsindicatie beschreven model. Aangegeven wordt, dat het model op enige punten zal worden aangepast, maar dat nu nog onduidelijk is welke punten dit zullen zijn.

Aangegeven wordt dat hierbij de volgende punten meewegen:

- De ORR lijkt in de dagelijkse praktijk onvoldoende zorgvuldig te worden geregistreerd. Voorgesteld wordt deze niet op te nemen in het model op $t=4$.
- In de praktijk blijkt dat niet alle patiënten die niet-progressief zijn, behandeld worden. De aanvrager stelt voor om in het $t=4$ model een aanpassing in de benaming te maken van gezondheidstoestand 'behandeld' naar 'niet-progressief'.
- Nederlandse deskundigen die bij het project betrokken zijn, geven aan dat de disutiliteiten voor graad 3 en 4 bijwerkingen die in het model zijn gebruikt, in de praktijk al verdisconteerd zijn in de toestand 'behandeld'.

Aangegeven wordt dat het aangepaste model op $t=4$ gevalideerd zal worden door de betrokken experts in de projectgroep en door een lokale expert op het gebied van modelleren.

Discussie:

Onduidelijk is uit bovenstaande of de ORR onvoldoende wordt geregistreerd, of dat de metingen onvoldoende betrouwbaar zijn. In het in hoofdstuk 4 beschreven model, bestaat de gezondheidstoestand 'behandeld' uit een combinatie van respons en stabiele ziekte. Onderliggende motivatie is, dat de utiliteiten tussen deze toestanden verschillen. Als deze samen worden genomen, is het belangrijk dat de utiliteiten zorgvuldig worden bepaald in deze groep.

De utiliteiten en disutiliteiten voor bijwerkingen die in het $t=0$ model zijn gebruikt, zijn gebaseerd op de literatuur. Echter, uit deze artikelen blijkt dat de basisutiliteit voor iedere gezondheidstoestand is bepaald zonder bijwerkingen. Op basis van gegevens van patiënten met bijwerkingen zijn verlagen in de vorm van disutiliteiten berekend voor de meest voorkomende bijwerkingen. Het is gebruikelijk deze zo mee te nemen. Bovendien blijkt uit de EMBRACE studie dat gebruik van eribulin gepaard gaat met meer bijwerkingen dan de vergelijkende behandelingen. Het is daarmee van belang dat kwaliteit van leven zorgvuldig wordt gemeten, met inachtneming van effecten van bijwerkingen.

Conclusie:

Het model dient door onafhankelijke experts te worden gevalideerd: modeldeskundigen voor de modelstructuur en de beroepsgroep voor de klinische aannames. Daarnaast dienen utiliteiten zorgvuldig te worden bepaald, disutiliteiten voor relevante bijwerkingen dienen hierbij apart te worden meegenomen.

5.f. De doeltreffende toepassing in de dagelijkse praktijk

Voor de doeltreffende toepassing wordt aangegeven dat zal worden vergeleken met de lopende borstkankergegevensverzameling. Aangegeven wordt, dat vooral zal worden gekeken naar patiëntkenmerken, voorafgaande behandeling en de resultaten hiervan, prognostische factoren en dosering en duur van eribulin om de keuzes die in de dagelijkse klinische praktijk worden gemaakt te kunnen bestuderen.

Nadruk van het meten van de effectiviteit zal komen te liggen op de progressie vrije overleving.

Discussie:

De wijze van bepalen van de doeltreffende toepassing van eribulin is erg summier uitgewerkt. Dit is voornamelijk het gevolg van de opzet van de studie, waarbij meetmethodes en tijdsintervallen in de dagelijkse praktijk door de primaire behandelaar worden bepaald

5.g. Conclusie uitkomstenonderzoek

De CFH is van oordeel dat de huidige opzet van het uitkomstenonderzoek voldoende is en mits de volgende punten bij de beoordeling op $t=4$ voldoende geadresseerd zullen zijn:

- Essentieel is dat er gestructureerd prospectief data worden verzameld op basis van tevoren ontwikkelde CRF in plaats van adhoc data worden verzameld uit patiëntendossiers.
- De wijze waarop de gegevensverzameling plaats heeft gevonden door middel van overzicht van invulvelden van centrale database waar patiëntgegevens in verwerkt worden, alsmede tijdstippen van meten en baseline gegevens.

- uitgewerkt hoe en specifiek bij welke patiënten kwaliteit van leven middels EQ-5D is bepaald. De CFH benadrukt nogmaals dat het verkrijgen van Nederlandse utiliteitsgegevens van groot belang is voor de analyse op t=4.
- Validatie van de opzet van het uitkomstenonderzoek door externe deskundigen, waaronder de beroepsgroep.

6. Uitvoerbaarheid

De aanvrager geeft aan dat naar de mening van de betrokken artsen het onderzoek goed uitvoerbaar is. Bovendien wordt gesteld dat voor de komende paar jaar geen belangrijke nieuwe behandelingen worden verwacht. Hiermee zou het controlecohort van de lopende borstkankerregistratie trial voldoen op t=4.

Conclusie:

De CFH is van mening dat de uitvoerbaarheid van het uitkomstenonderzoek voldoende is uitgewerkt. Naast de studieleider blijken een 7-tal medisch oncologen betrokken te zijn geweest bij de opzet. Draagvlak bij de beroepsgroep van de uitvoering lijkt daardoor voldoende gewaarborgd.

7. Knelpunten en randvoorwaarden

De aanvrager benoemt de volgende randvoorwaarden en knelpunten:

- Het aantal patiënten dat zal worden behandeld met eribulin kan lager uitvallen dan verwacht.

Conclusie:

De CFH ziet aanvullend de volgende knelpunten en randvoorwaarden:

- Subgroepanalyses tussen eribulin en individuele middelen uit de TPC groep, kunnen te klein van omvang zijn om conclusies uit te trekken.
- Mogelijke overlap tussen patiënten uit het controlecohort, die ten tijde van 3^e of laterelijnsbehandeling eveneens voor eribulin in aanmerking kunnen komen.
- Bepaling van kwaliteit van leven in de eribulin groep. Aan wordt gegeven dat dit in het kader van een andere studie gebeurt. Echter, er is geen aanvullende informatie gegeven over deze studie, welke patiëntengroep dit beslaat, noch over methodes, tijdsintervallen en werkwijzen van meting.
- Bepaling van kwaliteit van leven in het controlecohort, aangezien het hier om een retrospectief samengestelde patiëntenpopulatie gaat.

8. Bestaand en lopend onderzoek

Op dit moment loopt een open-label, gerandomiseerde fase III studie (E7389-G000-301), waarbij eribulin wordt vergeleken met toepassing van capecitabine monotherapie. Het gaat hierbij om borstkankerpatiënten die zijn voorbehandeld met antracyclines en taxanen en refractair zijn op de laatste therapie. Hierbij zullen maximaal 1100 patiënten worden ingesloten. Primair eindpunt is effectiviteit als OS en PFS. Daarnaast worden ORR, responsduur en pijn gemeten. Tevens zal EQ-5D worden afgenomen na 6 weken, 3, 6, 12 en 24 maanden. Aangegeven wordt, dat hier overlap is met patiënten die precies 2 behandelingen voor gemetastaseerde borstkanker gehad hebben en dat deze gegevens mogelijk gebruikt kunnen worden voor de analyse op t=4. Verder wordt door de aanvrager aangegeven dat er fase II open label studies worden uitgevoerd bij patiëntengroepen met 8 andere indicaties, die alle buiten de geregistreerde indicatie vallen. Deze zijn daarmee niet bruikbaar voor de analyse op t=4.

Conclusie: Het overzicht over de lopende onderzoeken is voldoende toegelicht en kan mogelijk bruikbare gegevens voor de analyse op t=4 opleveren.

9. Eindconclusie

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheid voor eribulin (Halaven®) vooralsnog voldoende is en vertrouwt erop dat de in de voorgaande secties geadresseerde aandachtspunten in de beoordeling op t=4 voldoende zullen zijn uitgewerkt..

10. Literatuur

- ¹ Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek, geactualiseerde versie. 2006
- ² Kuijpers MR, Toenders WGM. Procedure beoordeling intramurale geneesmiddelen. 2006; 06/241
- ³ Oostenbrink JB, Koopmanschap MA, Rutten FFH. Handleiding voor kostenonderzoek, methoden en richtlijnrijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. 2000
- ⁴ Leidraad voor Uitkomstenonderzoek 'ten behoeve van de beoordeling doelmatigheid intramurale geneesmiddelen'. 2008
- ⁵ Jones L, Hawkins N, Westwood M, et al. Systematic review of the clinical effectiveness of capecitabine (Xeloda) for locally advanced and/or metastatic breast cancer. Health technology assessment (Winchester, England). [review]. 2004; 8 (5):iii, xiii-xvi, 1-143
- ⁶ National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE clinical guideline 81: Advanced breast cancer: diagnosis and treatment – full guideline. 2009
- ⁷ Benedict A, Cameron DA, Corson H, et al. An economic evaluation of docetaxel and paclitaxel regimens in metastatic breast cancer in the UK. Pharmacoeconomics 2009;27:847-59.
- ⁸ Brown RE, Hutton J, Burrell A. Cost effectiveness of treatment options in advanced breast cancer in the UK. Pharmacoeconomics 2001;19:1091-102.
- ⁹ Cooper NJ, et al. A Bayesian approach to Markov-modelling in cost-effectiveness analyses: Application to taxane use in metastatic breast cancer. J Royal Statistical Society: Series A (Statistics in Society). 2003; 166(3):389-405.
- ¹⁰ Hutton J, Brown R, Borowitz M, et al. A new decision model for cost-utility comparisons of chemotherapy in recurrent metastatic breast cancer. Pharmacoeconomics 1996;9 Suppl 2:8-22.
- ¹¹ Jones J, Takeda A, Tan SC, et al. Gemcitabine for the treatment of metastatic breast cancer. Health Technol Assess 2009;13 Suppl 2:1-7.
- ¹² Takeda AL, Jones J, Loveman E, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of gemcitabine for metastatic breast cancer: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2007;11:iii, ix-62.
- ¹³ National Institute for Health and Clinical Excellence. Final appraisal determination. Eribulin for the treatment of locally advanced or metastatic breast cancer. November 2011.
- ¹⁴ Scottish Medicines Consortium. Eribulin (Halaven®). SMC No. 726/11. Oktober 2011
- ¹⁵ Scottish Medicines Consortium. Briefing note: eribulin (Halaven). Geraadpleegd 14 juni 2012 via http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/726_11_eribulin_mesylate_Halaven/Briefing_note_eribulin_Halaven
- ¹⁶ National Institute for Clinical Excellence. TA250 Breast cancer (advanced) - eribulin: guidance. 3 april 2012 Geraadpleegd in juni 2012 via <http://guidance.nice.org.uk/TA250/Guidance/pdf/English>

¹⁷ Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 2011;377(9769):914-23

¹⁸ Farmacotherapeutisch rapport eribulinmesylaat (Halaven®). December 2011

¹⁹ EMA. SmPC eribulinmesilaat (Halaven®). Maart 2011

²⁰ De Jongh E, Van Brummelen D, Van Warmerdam L, et al. A comparison of chemotherapeutic treatment practice in Metastatic Breast Cancer (MBC) in Belgium (BE) and The Netherlands (NL). Abstract P6-11-08. San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX, december 8-12, 2010

²¹ Lloyd A, Nafees B, Narewska J, et al. Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2006;95:683-90.

²² NABON/VIKC/CBO. Richtlijn Mammacarcinoom. VIKC: 2008 www.oncoline.nl

²³ NABON, CBO. Conceptrichtlijn Mammacarcinoom. 2012 via www.oncoline.nl