

College voor Zorgverzekeringen

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Zorgverzekeraars Nederland
Postbus 520
3700 AM Zeist

0530.2013086314

Datum 29 oktober 2013
Betreft Beoordeling en duiding albumine-gebonden paclitaxel (Abraxane®)

**College voor
zorgverzekeringen**
Pakket

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.cvz.nl
info@cvz.nl

T +31 (0)20 797 89 59

Contactpersoon

R. Dupree
T +31 (0)20 797 85 83

Onze referentie

0530.2013086314

Geachte heer of mevrouw,

CVZ heeft de beoordeling van albumine-gebonden paclitaxel (NAB-paclitaxel; Abraxane®) afgerond. Albumine-gebonden paclitaxel kwam in aanmerking voor beoordeling vanwege de principes van risicogericht pakketbeheer, namelijk een kostenprognose van meer dan € 2,5 miljoen en een claim voor therapeutische meerwaarde. De beoordeling heeft geleid tot de volgende conclusie. Albumine-gebonden paclitaxel voldoet bij de behandeling van metastaserende borstkanker aan de stand van de wetenschap en praktijk. Derhalve is albumine-gebonden paclitaxel bij deze indicatie een te verzekeren prestatie in het kader van de Zorgverzekeringswet (Zvw). Het CVZ zal het gebruik van albumine-gebonden paclitaxel het eerste jaar monitoren om op die wijze het gepast gebruik van het geneesmiddel te volgen en te bevorderen.

Ter toelichting hierbij het volgende.

Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk

Albumine-gebonden paclitaxel is een geneesmiddel dat deel uitmaakt van een medisch-specialistische behandeling. De vraag is of albumine-gebonden paclitaxel een te verzekeren prestatie is zoals omschreven in artikel 2.1 en 2.4 Besluit zorgverzekering (Bzv). Specifiek betreft het de vraag of albumine-gebonden paclitaxel zorg is, zoals medisch-specialisten plegen te bieden en of deze zorg voldoet aan de 'stand van de wetenschap en praktijk'.

Albumine-gebonden paclitaxel is geregistreerd als monotherapie voor de behandeling van metastaserende borstkanker bij volwassen patiënten bij wie de eerstelijnsbehandeling mislukt is en voor wie een standaardbehandeling met anthracycline niet is geïndiceerd. Hieruit volgt dat albumine-gebonden paclitaxel kan worden toegepast in tweede- en laterelijns setting. Door het gebruik van albumine als drager is voor albumine-gebonden paclitaxel, in tegenstelling tot voor het conventioneel geformuleerd paclitaxel (SB-paclitaxel), gebruik van premedicatie overbodig. Hiermee vormt albumine-gebonden paclitaxel een alternatief voor de taxanen: conventioneel geformuleerd paclitaxel en docetaxel.

Het CVZ heeft zich bij haar oordeel laten adviseren door zijn Commissie Farmaceutische Hulp (CFH), nu de Wetenschappelijke adviesraad. De CFH is tot het oordeel gekomen dat albumine-gebonden paclitaxel bij de tweede- of latere

behandellijn van gemetastaseerd mammacarcinoom een therapeutische gelijke waarde heeft als conventioneel paclitaxel. Het kan een alternatief zijn wanneer patiënten op behandeling met paclitaxel in monotherapie zijn aangewezen, maar voor wie conventioneel geformuleerd paclitaxel niet in aanmerking komt vanwege ernstige risico's met betrekking tot overgevoeligheid voor conventioneel geformuleerd paclitaxel of de premedicatie die hierbij wordt gebruikt. Bij patiënten met HER2-overexpressie is de effectiviteit van albumine-gebonden paclitaxel overigens niet aangetoond.

**College voor
zorgverzekeringen**
Pakket

Datum
29 oktober 2013

Onze referentie
0530.2013086314

Het CVZ neemt het advies van de CFH over en is op basis hiervan tot de conclusie gekomen dat albumine-gebonden paclitaxel voldoet aan "de stand van de wetenschap en praktijk". In het bijgevoegde farmacotherapeutisch (FT) rapport zijn de overwegingen opgenomen die tot de conclusie van het CVZ leiden.

Gepast gebruik

De behandeling met albumine-gebonden paclitaxel is duurder dan de conventioneel geformuleerd paclitaxel, terwijl de effectiviteit en de toxiciteit vergelijkbaar is. Per cyclus zijn de kosten voor albumine-gebonden paclitaxel €1.500 (5 flacons à 100 mg) en voor SB-paclitaxel € 60 (4 flacons à 100 mg). De incidentie voor ernstige overgevoeligheidsreacties bij gebruik van SB-paclitaxel is <1%, met het gebruik van premedicatie. Hiervan uitgaande komen maximaal 24 patiënten per jaar in aanmerking voor albumine-gebonden paclitaxel en bedragen de totale kosten maximaal €200.000 per jaar. Overigens heeft ook de beroepsgroep het standpunt dat er in het algemeen geen reden is albumine-gebonden paclitaxel te verkiezen boven SB-paclitaxel. Dit zou uitsluitend moeten plaatsvinden in het geval van overgevoeligheid voor het surfactant.

Het CVZ acht het raadzaam het gebruik van albumine-gebonden paclitaxel te monitoren. De monitor richt zich op de inzet van albumine-gebonden paclitaxel. Het CVZ wil weten of die inzet wordt beperkt tot die groep waarbij sprake is van ernstige overgevoeligheidsreacties bij behandeling met SB-paclitaxel. Op basis van aanvullende gebruiksgegevens in de praktijk zal na 1 jaar door CVZ, tezamen met belanghebbende partijen een beslissing worden genomen over de gepaste inzet van het geneesmiddel in het kader van de medisch-specialistische zorg.

Tot slot

Medisch-specialistische zorg 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. Dit standpunt 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.

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

Hoogachtend,

dr. A. Boer
Lid Raad van Bestuur

Farmacotherapeutisch rapport albumine-gebonden paclitaxel (Abraxane®) bij de indicatie 'gemetastaseerde borstkanker'

Geneesmiddel Albumine-gebonden paclitaxel (5 mg/ml poeder voor suspensie voor infusie)

Geregistreerde indicatie. "Metastaserende borstkanker bij volwassen patiënten bij wie de eerstelijnsbehandeling voor metastaserende ziekte mislukt is en voor wie een standaardbehandeling met een anthracycline niet geïndiceerd is."

Dosering. 260 mg/m² om de drie weken gedurende 30 minuten intraveneus.

Werkingsmechanisme. Antimicrotubulaire stof die de aanmaak van microtubuli vanuit tubuline-dimeren bevordert en de microtubuli stabiliseert door depolymerisatie te verhinderen. Dit resulteert in de remming van de normale dynamische reorganisatie van het microtubuli-netwerk dat essentieel is voor de vitale interfase en celfuncties tijdens de mitose. Induceert de vorming van abnormale reeksen of bundels van microtubuli tijdens de gehele celcyclus en de vorming van meerdere centriolen tijdens de mitose. Bevat humaan serum albumine-paclitaxel nanodeeltjes, waar paclitaxel aanwezig is in een niet-kristallijne, amorfe toestand. Albumine medieert endotheliale transcytose van plasmabestanddelen en de aanwezigheid van albumine verbetert *in vitro* het transport van paclitaxel over endotheliale cellen.

Bijzonderheden. Abraxane® (NAB-paclitaxel) gebruikt albumine als drager van paclitaxel in tegenstelling tot conventioneel geformuleerd paclitaxel (SB-paclitaxel), waardoor gebruik van premedicatie overbodig is.

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten. Subgroepanalyse met betrekking tot patiënten in tweede- en laterelijnssetting laat een gunstig effect zien van NAB-paclitaxel ten opzichte van SB-paclitaxel in termen van algehele overleving, TTP en ORR. Omdat deze analyses post-hoc zijn uitgevoerd zijn deze gegevens minder goed interpreteerbaar, bovendien is de ORR in deze lijn niet geblindeerd geanalyseerd. Gegevens over HER2-status zijn niet bekend en er heeft geen behandeling van patiënten met HER2-positieve tumoren met trastuzumab plaatsgevonden. Daarnaast is SB-paclitaxel in de controle-arm middels een driewekelijks regime toegepast, terwijl een wekelijkse toepassing effectiever lijkt te zijn. Daarom kan onderschatting van het waargenomen effect in de controle-arm hebben plaatsgevonden.

Ongunstige effecten. Gebruik van NAB-paclitaxel gaat gepaard met minder myelosuppressie, maar met meer sensorische neuropathie bij een 49% hogere dosering ten opzichte van SB-paclitaxel. Reversibiliteit van sensorische neuropathie treedt sneller op bij gebruik van NAB-paclitaxel dan bij SB-paclitaxel. Het aantal patiënten dat de studie staakte of dosisaanpassingen nodig had in verband met ongunstige effecten verschilde niet tussen beide formuleringen van paclitaxel.

Ervaring. De ervaring met NAB-paclitaxel is beperkt. De ervaring met SB-paclitaxel is ruim.

Toepasbaarheid. De toepasbaarheid van NAB-paclitaxel is minder breed dan die van SB-paclitaxel.

Gebruiksgemak. Door kortere infusieduur en afwezigheid van noodzaak tot toediening van premedicatie is het gebruiksgemak van NAB-paclitaxel groter.

Eindconclusie therapeutische waarde. Er lijkt een grotere algehele overleving, TTP en tumorrespons te zijn voor patiënten die in de tweedelij of later met NAB-paclitaxel worden behandeld ten opzichte van SB-paclitaxel. De bewijskracht van deze resultaten is echter beperkt omdat het een post-hoc subgroepanalyse betreft, er geen onderscheid is gemaakt tussen patiënten met HER2-positieve en HER2-negatieve tumoren en de toedieningsfrequentie in de controle-arm wellicht niet de meest effectieve is. De ongunstige effecten zijn vergelijkbaar tussen beide behandelingen, met minder grote incidentie van ernstige neutropenie maar meer ernstige sensorische neuropathie voor NAB-paclitaxel ten opzichte van SB-paclitaxel. Toepassing van premedicatie is bij NAB-paclitaxel niet nodig maar is bij SB-paclitaxel vereist. Geconcludeerd wordt dat bij de behandeling van gemetastaseerd mammacarcinoom in tweede- of latere behandellijn NAB-paclitaxel een gelijke therapeutische waarde heeft als SB-paclitaxel.

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 worden klinisch vroeg ontdekte carcinomen genoemd, 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 10-25% van de tumoren heeft een overexpressie van de humane epidermale receptor-2 (HER2+)^{3,21}. Borstkanker met HER2 overexpressie is gecorreleerd met een slechte prognose en wordt anders behandeld dan borstkanker zonder HER2-overexpressie.

Behandeling.

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

Hormoonreceptorpositieve (oestrogenreceptor positieve [ER+]/progesteronreceptor positieve [PR+]) gemetastaseerde borstkanker komt in aanmerking voor hormonale behandeling met antioestrogenen, anti-androgenen en aromataseremmers. Chemotherapie wordt gebruikt als de ziekte hormoonreceptornegatief is, niet meer reageert op de hormoontherapie, zich sterk naar de buikholte heeft uitgebreid of wanneer ernstige metastasering in het beenmerg is opgetreden. Patiënten met een humane epidermale groeifactorreceptor type 2 (HER2)-positieve aandoening, vastgesteld met immunofluorescentie (IHC) en/of fluorescentie-in situ hybridisatie (FISH), worden behandeld met chemotherapie in combinatie met trastuzumab^{2,3}. Trastuzumab is voor eerstelijnsbehandeling geregistreerd als monotherapie of in combinatie met een taxaan voor patiënten bij wie eerstelijnsbehandeling met een anthracycline niet geschikt is. Ook bestaat er

evidentie dat er na het ontwikkelen van trastuzumabresistentie het voortzetten van de HER2-blokkade (met trastuzumab; '*trastuzumab beyond progression*'¹⁰) in combinatie met de vervolghtherapie effectiever is dan een vervolghbehandeling zonder HER2-blokkade.^{3,10,11,21} 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%).

Bij niet eerder met chemotherapie behandelde, HER2-negatieve patiënten bestaat de eerstelijns chemotherapie van gemetastaseerde borstkanker overwegend uit anthracycline-bevattende schema's. Doordat anthracyclines tegenwoordig echter vaak al als (neo-)adjuvante therapie bij de curatieve behandeling van vroege stadia van borstkanker zijn gebruikt en de doses van deze middelen vanwege hun cardiotoxiciteit cumulatief zijn gemaximeerd, is bij metastasering een behandeling met een anthracycline vaak niet meer of nog maar beperkt mogelijk. Eerder met een anthracycline behandelde patiënten worden in de eerste lijn vooral met een taxaan (docetaxel of paclitaxel) behandeld^{2,3}. Zowel docetaxel als paclitaxel zijn geregistreerd met een behandelingschema waarbij het middel éénmaal per drie weken wordt toegediend. Voor docetaxel lijkt dit het optimale doseringsschema te zijn³. Volgens de (concept-)richtlijn Mammacarcinoom is echter in meerdere studies aangetoond dat een wekelijks schema paclitaxel effectiever is dan driewekelijkse toediening^{3,22}. Bij wekelijkse toediening (75-90 mg/m² paclitaxel) is de dosis per drie weken aanmerkelijk hoger dan bij driewekelijkse toediening (175 mg/m²).

In de tweede lijn kunnen patiënten die niet eerder (neo-)adjuvant met een anthracycline zijn behandeld bij voldoende gevoeligheid voor zover mogelijk nogmaals met de in de eerste lijn gebruikte middelen worden behandeld. Voor het overige gelden in de tweede lijn dezelfde uitgangspunten als voor de eerstelijnsbehandeling voor (neo-)adjuvant met een anthracycline behandelde patiënten^{2,3}. In toenemende mate wordt ook capecitabine (alleen of in combinatie met paclitaxel) gebruikt. Andere mogelijkheden zijn 5-FU in de vorm van tegafur/uracil, gemcitabine, vinorelbine en gepegyleerd liposomaal doxorubicine^{2,3}. Het is niet duidelijk of combinaties van deze middelen effectiever zijn en of het mogelijk betere behandelresultaat opweegt tegen de doorgaans toegenomen toxiciteit^{2,3}. Daarbij kan worden gekozen voor een behandeling met een taxaan en de hiervoor genoemde andere middelen. Dit laatste geldt ook voor de tweedelijnsbehandeling van al (neo-)adjuvant behandelde patiënten.

Omdat paclitaxel en docetaxel in grote mate hydrofobe substanties zijn, wordt gebruik gemaakt van surfactanten om oplosbaarheid te bewerkstelligen. In het geval van paclitaxel (surfactant-based (SB)-paclitaxel) wordt gebruik gemaakt van gepolyethyleerde castorolie (Cremophor EL[®], CrEL)/ethanol²⁷, bij docetaxel is dit polysorbaat (Tween[®]) 80/ethanol²⁸. Deze stoffen zijn biologisch en farmacologisch actief en kunnen mogelijk fatale overgevoeligheidsreacties veroorzaken. Daarnaast zijn er aanwijzingen dat er bij gebruik van deze surfactanten perifere neurotoxiciteit kan optreden en dat de activiteit van P-glycoproteïne wordt gemoduleerd. Het gebruik van CrEL beïnvloedt tevens de farmacokinetiek van paclitaxel. Om overgevoeligheidsreacties tegen te gaan is premedicatie met o.a. hoge dosis corticosteroiden en H₁ of H₂-antagonisten noodzakelijk.^{17,26,27}

Abraxane[®] (albumine-gebonden paclitaxel; NAB-paclitaxel) is een formulering van paclitaxel waarbij een albumine wordt gebruikt als drager van paclitaxel ('nanoparticle albumin-bound') in plaats van andere surfactanten. Gebruik van premedicatie is hierdoor overbodig.^{12,14}

2. Beoordelingsmethode

2a Keuze vergelijkende behandeling

NAB-paclitaxel is geregistreerd als monotherapie voor patiënten bij wie eerstelijnsbehandeling mislukt is en voor wie een standaardbehandeling met een anthracycline niet geïndiceerd is. Daaruit volgt dat NAB-paclitaxel kan worden toegepast in tweede- en laterelijnssetting. Het doel van de aangepaste formulering is het kunnen toepassen van een hogere dosering zonder toename van de toxiciteit. NAB-paclitaxel is daarmee een alternatief voor conventioneel geformuleerd paclitaxel in monotherapie (SB-paclitaxel) en docetaxel.

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 9 januari 2012. De volgende zoektermen werden gebruikt: ABI-007, albumin-bound paclitaxel, nab paclitaxel, abraxane, metastatic breast cancer.

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 al dan niet zijn gebruikt.

Tabel 1. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

1 ^e auteur en jaar van publica- tie [ref]	onderzoek s-opzet (level of evidence)	patiënten		interventie en controle	follow- upduur	Belangrijk- ste uitkomst- maten	Kans op bias
		aantal	kenmerken				
Gradishar 2005 ¹⁴	Open label fase III multicenter RCT (A2)	454	Vrouwen > 18 jaar; histologisch/cyto- logisch bevestigde gemetastaseerde borstkanker; verwachte overleving > 12 weken; niet eerder behandeld met paclitaxel of docetaxel voor gemetastaseerde carcinomen; in aanmerking komend voor monotherapie paclitaxel	ITT: NAB-paclitaxel monotherapie (n=229); 260 mg/m ² i.v. elke 3 weken; 0.5h infusie; geen profylaxe) SB-paclitaxel (n=225); 175 mg/m ² i.v. elke 3 weken; 3h infusie; met premedicatie volgens voorschrift	Meeste patiënten ≥6 cycli (van 3 weken)	Primair: Tumor respons (ORR) Secundair: TTP, OS, QoL	Open label Geen data m.b.t. HER2-status; geen behandeling i.c.m. trastuzumab in controle-arm voor ev. HER2+ ORR in subgroep '≥2e lijn' niet d.m.v. onaf- hankelijke, geblindeerde review uitgevoerd
Guan 2009 ¹⁵	Open label, fase II, multicenter RCT (A2)	210	Aziatische vrouwen, 18-70 jaar; histologisch/cyto- logisch bevestigde gemetastaseerde borstkanker; ECOG ≤ 1; verwachte overleving > 12 weken; geen eerdere behandeling met chemotherapie of mislukte chemotherapie voor gemetastaseerde ziekte; geen chemotherapie 4 weken voorafgaand aan start studie; geen behandeling met taxanen tenminste 12 maanden voorafgaand aan start studie	ITT: NAB-paclitaxel monotherapie (n=104); 260 mg/m ² i.v. elke 3 weken; 0.5h infusie; geen profylaxe) SB-paclitaxel (n=106); 175 mg/m ² i.v. elke 3 weken; 3h infusie; met premedicatie volgens voorschrift	Mediaan 12,7 maanden	Primair: ORR Secundair: PFS, TTP, OS	Open label Selectiebias: investigator kan vooraf patiënten excluderen bij onwaar- schijnlijkheid voltooien studie mbt follow-up Tumor responses niet door on- afhankelijke review Geen data m.b.t. HER2-status

(z.o.z.)

*Afkortingen: ITT: intention-to-treat; NAB-paclitaxel: nanoparticle albumin-bound paclitaxel; SB-paclitaxel: surfactant-bound paclitaxel; ORR: objective response rate; TTP: time to progression; PFS: progression-free survival; OS: overall survival; QoL: kwaliteit van leven

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>
Ibrahim (2005) ¹⁶	Patiëntenpopulatie komt niet overeen; andere dosis
Blum (2007) ²³	Patiënten voorbehandeld met taxanen; ander behandelingschema
Gradishar (2009) ²⁴	Eerstelijnsbehandeling; andere dosis
Jones (2005) ²⁵	Vergelijking SB-paclitaxel met docetaxel; bevat patiënten voor zowel eerste- als tweedelijns; geen subgroepenanalyse dus geen indirecte vergelijking mogelijk

Tabel 3. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

<i>titel [ref]</i>	<i>uitgevende instantie</i>
EPAR assessment report for Abraxane (paclitaxel) 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)
Cremophor EL: The drawbacks and advantages of vehicle selection for drug formulation ¹⁷	European Journal of Cancer (Elsevier)
Pharmacological effects of formulation vehicles: implications for cancer chemotherapy ²⁶	Clin Pharmacokinet (Adis, Wolter Kluwer)

3. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van NAB-paclitaxel 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 (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 maat. Kwaliteit van leven (KvL), van belang voor de interpretatie van de betekenis van de PFS, kan gemeten worden met verschillende KvL-instrumenten.^{19,20}

Evidentie.

De belangrijkste studie waarop de registratie is gebaseerd, betreft een open label RCT uit 2005 van **Gradishar et al.**^{13,14}, gebaseerd op een non-inferioriteitsdesign met als doel aan te tonen dat NAB-paclitaxel tenminste 75% zo actief is als SB-paclitaxel voor de primaire uitkomstmaat ORR.

Inclusie In dit onderzoek zijn 454 vrouwelijke patiënten met gemetastaseerd mammacarcinoom onderzocht die een levensverwachting van ten minste 12 weken hadden. Patiënten dienden in aanmerking te komen voor paclitaxel monotherapie waarbij ze niet eerder behandeld mochten zijn met paclitaxel of docetaxel voor gemetastaseerde carcinomen. Ook mocht er bij adjuvant toegediende paclitaxel of docetaxel geen sprake zijn van terugval van gemetastaseerde ziekte binnen één jaar voorafgaand aan de studie.

Opzet In de studie werd driewekelijks toegediend albumine-gebonden paclitaxel (NAB-paclitaxel) vergeleken met driewekelijkse toediening van standaard geformuleerd paclitaxel (surfactant/solvent-based paclitaxel, SB-paclitaxel). NAB-paclitaxel werd toegediend in een dosering van 260 mg/m² i.v. over 30 minuten, SB-paclitaxel met een dosering van 175 mg/m² i.v. over 3 uur. De dosis heeft betrekking op de hoeveelheid paclitaxel. Bij SB-paclitaxel is pre-medicatie gebruikt volgens voorschrift (corticosteroiden, anti-histaminica en H₂-antagonisten), NAB-paclitaxel werd toegediend zonder premedicatie.

Uitkomstmaten Primaire uitkomstmaat van het onderzoek is ORR, waarbij gebruik is gemaakt van drie geneste statistische tests. Deze zijn sequentieel uitgevoerd waarbij een 'succesvolle' uitkomst van de voorgaande test(s) een voorwaarde was voor het uitvoeren van de volgende. De tests bestonden uit: 1. non-inferioriteit voor alle patiënten; 2. superioriteit voor alle patiënten; en 3. superioriteit voor patiënten die in de eerstelijnssetting werden behandeld. Secundaire uitkomstmaten zijn time-to-progression, kwaliteit van leven en algehele overleving. Subgroepanalyses voor deze secundaire uitkomstmaten zijn post-hoc uitgevoerd.

Baseline karakteristieken De geïncludeerde patiënten waren voor de overgrote meerderheid blank (97%) en 83% was postmenopauzaal. 21% van de patiënten had een mammacarcinoom positief voor de oestrogeen receptor (ER), 24% negatief en 55% onbekend. 14% had een mammacarcinoom positief voor de progesteron receptor (PgR), 19% negatief en 67% onbekend. HER2-receptorstatus is onbekend.

Van het totaal aantal patiënten heeft 14% geen eerdere behandeling met chemotherapie ontvangen voor zowel adjuvante setting als gemetastaseerde setting. 77% van de patiënten zijn eerder met een anthracycline behandeld (in adjuvante of gemetastaseerde setting), 54% alleen in gemetastaseerde setting. Vrijwel alle patiënten (99%) waren niet eerder behandeld met een taxaan en een kleine minderheid heeft geen hormonale therapie ontvangen (44%). Binnen het onderzoek

heeft 41% van de patiënten de behandeling als eerstelijns therapie ontvangen en 59% als tweede- of laterelijns behandeling (42% tweedelijns, 13% derdelijns en 4% vierdelijns of later).

Resultaten Patiënten in de NAB-paclitaxelgroep hebben 6,0 cycli toegediend gekregen (mediaan), in de SB-paclitaxelgroep waren dit 5,0 cycli. De mediane cumulatieve dosis paclitaxel per m² was voor NAB-paclitaxel groter dan voor SB-paclitaxel: 1560 resp. 875 mg. Gemiddeld was de hoeveelheid paclitaxel in de NAB-paclitaxel groep 49% groter vergeleken met de SB-paclitaxel-groep.

Algehele overleving voor de gehele patiëntenpopulatie verschilde niet significant tussen NAB-paclitaxel en SB-paclitaxel. Uit een post-hoc subgroupanalyse bleek dat het verschil tussen beide middelen als eerstelijns behandeling eveneens niet statistisch significant was (hazard ratio: 1,215). Voor de patiënten die werden behandeld in tweede- en laterelijns werd wel een significant verschil in algehele overleving gevonden: 56,4 weken vs 46,7 weken voor NAB-paclitaxel resp. SB-paclitaxel (HR: 0,726; p=0,020). TTP was significant langer voor NAB-paclitaxel dan voor SB-paclitaxel voor zowel de hele patiëntenpopulatie als voor de patiënten die in de tweedelijns behandeld zijn; in de eerstelijns werd geen significant verschil gevonden. De ORR verschilde significant voor zowel de hele patiëntenpopulatie als de patiënten die de behandeling als eerstelijns therapie hadden ontvangen als voor de patiënten die de behandeling als tweedelijns of later hadden ontvangen voor NAB-paclitaxel ten opzichte van SB-paclitaxel. De ORR analyse voor de ITT-populatie en de patiënten in de eerste lijn betreft een voorgespecificeerde subgroupanalyse, de analyse voor de tweede lijn is post-hoc uitgevoerd (tabel 4).

Er werden geen statistisch significante verschillen in kwaliteit van leven gevonden tussen beide behandelarmen.

Tabel 4. Gunstige effecten van NAB-paclitaxel en SB-paclitaxel, bij patiënten met gemetastaseerd mammacarcinoom in fase III onderzoek (Gradishar et al., 2005)^{13,14}

	NAB-paclitaxel	SB-paclitaxel	(Hazard) ratio	p
primaire uitkomstmaat: invORR				
n, invORR % (95% BI)				
Alle patiënten (ITT)	n=229 33% (27,09-39,29)	n=225 19% (13,58-23,76)	Onbekend	0,001 [#]
Eerstelijns therapie	n=97 42% (32,44-52,10)	n=89 27% (17,75-36,19)	1,567 (BI: 1,037-2,370)	0,029 [#]
≥Tweedelijns therapie*	n=132 27% (18,98-34,05)	n=136 13% (7,54-18,93)	2,003 (BI: 1,196-3,355)	0,006 [#]
secundaire uitkomstmaten				
Alle patiënten (ITT)	n=229	n=225		
Overall survival (mediaan, weken)	65,0	55,7	Onbekend	0,374 (n.s.)
Time to progression (mediaan, weken)	23,0	16,9	HR: 0,75	0,006
Eerstelijns therapie*	n=97	n=89		
Overall survival (mediaan, weken)	71,0	77,9	HR: 1,215	0,264 (n.s.)
Time to progression (mediaan, weken)	24,0	19,7	Onbekend	n.s.
≥Tweedelijns therapie*	n=132	n=136		
Overall survival (mediaan, weken)	56,4	46,7	HR: 0,73	0,024
Time to progression (mediaan, weken)	20,9	16,1	HR: 0,73	0,020

* Betreft een niet-voorgespecificeerde (post-hoc) subgroupanalyse

** Objective response rate (ORR) = (Aantal patiënten met complete respons + aantal patiënten met partiële respons) / totaal aantal patiënten * 100%¹⁸. invORR: ORR bepaald door onderzoekers

[#] p-waarde berekend op basis van chi-kwadraat test

Afkortingen: ITT: intention to treat; n.s.: niet significant; HR: Hazard ratio

Een ondersteunende RCT van **Guan et al.**¹⁵ (n=210) werd uitgevoerd in een Chinese patiëntenpopulatie waarin NAB-paclitaxel (260 mg/m² driewekelijks) en SB-paclitaxel (175 mg/m² driewekelijks) werden vergeleken. 60% van de patiënten ontving de behandeling als eerstelijns, 40% als tweedelijns of later. 35% van de patiënten had tumoren positief voor de ER en 33% tumoren positief voor de PgR. HER2-status was onbekend. Primaire uitkomstmaat was ORR, secundair PFS, TTP en overall survival.

Er waren geen grote verschillen in de baseline van de patiëntenpopulatie tussen beide behandelarmen. Er werd een significant verschil in ORR gevonden tussen NAB-paclitaxel (54%; 95% BI: 44,3-63,4) en SB-paclitaxel (29%, 95% BI: 20,6-37,9); p<0,001 in de gehele patiëntengroep. Subgroepanalyse van de response rates (RR) liet een significant verschil zien voor patiënten die in de eerstelijns werden behandeld (56% vs. 27%; p<0,001) voor NAB-paclitaxel resp. SB-paclitaxel; als tweedelijnsbehandeling werd geen significant verschil tussen beide groepen gevonden (51% vs. 33%; p=0,181).

Mediane TTP (7,6 vs. 6,2 maanden; HR=0,710 (95% BI: 0,484-1,041); p=0,078) en mediane PFS (7,6 vs. 6,2 maanden; HR=0,740 (95% BI: 0,506-1,081); p=0,118) verschilden niet significant tussen NAB-paclitaxel resp. SB-paclitaxel. Ook algehele overleving verschilden niet significant: 17,8 maanden voor beide groepen, HR: 0,954 (95% BI: 0,604-1,506); p=0,947 bij een mediane follow-up van 12,7 maanden. Met betrekking tot deze uitkomstmaten is geen subgroepanalyse uitgevoerd.

Discussie. In de studie van **Gradishar et al.**¹⁴ is over de gehele ITT patiëntenpopulatie geen statistisch significant verschil in algehele overleving gevonden tussen NAB- en SB-paclitaxel. Wel werd een significant verschil van ruim 6 maanden in TTP aangetoond in het voordeel van NAB-paclitaxel. Ook de ORR was significant groter voor NAB-paclitaxel ten opzichte van SB-paclitaxel voor de gehele patiëntenpopulatie. De *a priori* vastgestelde subgroepanalyse voor de eerstelijnsbehandeling behelst slechts de ORR; deze verschilden significant in het voordeel van NAB-paclitaxel. De geïncludeerde patiëntengroep is heterogeen voor wat betreft aantal voorgaande chemotherapieën en wat betreft receptorstatus van de tumor. Daarbij is bij een grote proportie patiënten de receptorstatus van de tumor onbekend. Omdat de studie niet geblindeerd is uitgevoerd (in het bijzonder de tumorrespons in \geq tweedelijns) bestaat er kans op bias. In de context van de geregistreerde indicatie is de gehele patiëntenpopulatie (ITT) van de studie niet relevant, omdat deze ook patiënten in de eerstelijnssetting omvat en de geregistreerde indicatie specifiek eerstelijnsbehandeling uitsluit. Binnen de studiepopulatie zijn de onderzoeksgegevens van tweede- en laterelijnssetting alleen geanalyseerd middels een post-hoc (ongeplande) subgroepanalyse.

Uit de resultaten blijkt niet of patiënten geïndiceerd zijn voor een anthracycline. Dat is van belang omdat de geregistreerde indicatie stelt dat patiënten niet voor een anthracycline in aanmerking dienen te komen. Wel is uit de resultaten bekend dat 23% van de patiënten nog nooit eerder met een anthracycline is behandeld (adjuvant noch voor gemetastaseerde ziekte) en dat 46% van de patiënten in de eerste lijn van gemetastaseerde ziekte geen anthracycline heeft ontvangen. De patiënten waren kennelijk wel geïndiceerd voor behandeling met paclitaxel, blijkens de inclusiecriteria van de studie. Uit de geregistreerde indicatie van paclitaxel blijkt dat patiënten op monotherapie van paclitaxel zijn aangewezen indien behandeling met anthracyclines gefaald heeft of patiënten niet in aanmerking komen voor behandeling met anthracyclines²⁷. Impliciet blijkt dus dat geïncludeerde patiënten in de studie van Gradishar et al. niet in aanmerking kwamen voor behandeling met anthracyclines.

Uit deze post-hoc analyses bleek een significant grotere overleving voor NAB-paclitaxel van 9,7 weken voor patiënten waarbij de behandeling in de tweede lijn is toegepast. In deze lijn was ook de TTP en ORR significant groter voor NAB-paclitaxel dan voor SB-paclitaxel. De ORR was voor zowel de onderzoekers (niet-geblindeerd) als voor de onafhankelijke review (geblindeerd) vergelijkbaar.

Belangrijk gemis in deze studie is de volledige absentie van informatie over HER2-status van de tumoren, omdat deze patiënten een slechtere prognose hebben dan patiënten met tumoren met receptoren zonder overexpressie van de HER2-receptor. Ongeveer 10-25% van de patiënten met een mammacarcinoom heeft een tumor met HER2 overexpressie.^{3,21} Inzicht in de verdeling van patiënten met HER2-positieve tumoren over beide behandelarmen is dus relevant omdat bij minder goede randomisatie bias kan zijn opgetreden. Bovendien kunnen deze patiënten, volgens de

huidige inzichten, baat hebben gehad bij een behandeling met een taxaan waaraan trastuzumab is toegevoegd ('trastuzumab beyond progression'). Omdat NAB-paclitaxel alleen als monotherapie wordt toegepast, is een vergelijking van NAB-paclitaxel met een behandeling (bv. SB-paclitaxel) waaraan trastuzumab is toegevoegd relevanter voor wat betreft de patiënten met een HER2-positief mammacarcinoom. Op basis van de huidige beschikbare gegevens is deze vergelijking niet mogelijk.

Tevens werd SB-paclitaxel in de controle-arm om de drie weken toegediend, terwijl in de Nederlandse richtlijn is aangegeven dat een wekelijkse toepassing effectiever lijkt te zijn.

Samengenomen kunnen de resultaten in de controle-arm mogelijk een onderschatting zijn van resultaten die behaald hadden kunnen worden wanneer patiënten met HER2-positieve tumoren een behandeling waaraan trastuzumab was toegevoegd hadden ontvangen en waarbij SB-paclitaxel wekelijks in plaats van driewekelijks werd toegediend.

De ondersteunende RCT van **Guan et al.**¹⁵ heeft vergelijkbare inclusiecriteria als het onderzoek van Gradishar et al. In de studie van Gradishar et al. heeft 41% van de patiënten eerstelijns therapie ontvangen en 59% van de patiënten tweedelijns therapie of hoger, terwijl in de studie van Guan et al. dit 60% van de patiënten voor eerstelijns therapie betreft en 40% voor de tweedelijns (of hoger). Bij ongeveer 1/3 van de studiepopulatie in het studie van Guan et al. is de hormoonreceptorstatus onbekend, in de studie van Gradishar et al. is dit meer dan de helft. Er kan dus niet worden aangegeven of er prognostische verschillen zijn binnen deze twee studiepopulaties op basis van hormoonreceptorstatus.

De resultaten uit deze studie ondersteunen de resultaten van de studie van Gradishar et al. slechts beperkt, omdat in een post-hoc subgroepanalyse voor response rate in tweede- en hogere lijn setting geen significant verschil werd gevonden. Er is geen subgroepanalyse uitgevoerd voor TTP en PFS. Voor de gehele studiepopulatie werd voor ORR wel een significant verschil gevonden in het voordeel van NAB-paclitaxel ten opzichte van SB-paclitaxel, maar niet voor TTP en PFS. De resultaten in deze studie zijn minder relevant dan die van Gradishar et al. omdat het hier een studie betreft die is uitgevoerd in een vrijwel volledig Chinese patiëntenpopulatie. Ook in deze studie geldt dat informatie over HER2-status van de patiënten ontbreekt en dat SB-paclitaxel (controle-arm) driewekelijks is toegepast in plaats van wekelijks.

De Nederlandse richtlijn spreekt geen voorkeur uit voor paclitaxel of docetaxel. Een directe vergelijking van NAB-paclitaxel met docetaxel kan van belang zijn. Directe en indirecte vergelijking tussen NAB-paclitaxel en docetaxel is echter niet goed mogelijk omdat onderzoeken in een gemengde²⁵ (eerste- en tweedelijns, zonder subgroepanalyse) of specifiek eerstelijns setting²⁴ zijn uitgevoerd.

Conclusie. Subgroepanalyse met betrekking tot patiënten in tweede- en laterelijns setting laat een gunstig effect zien van NAB-paclitaxel ten opzichte van SB-paclitaxel in termen van algehele overleving, TTP en ORR. Omdat deze analyses voor wat betreft algehele overleving en TTP post-hoc zijn uitgevoerd zijn deze gegevens minder goed interpreteerbaar, bovendien is de ORR in deze lijn niet gebliindeerd geanalyseerd. Gegevens over HER2-status zijn niet bekend en er heeft geen behandeling van patiënten met HER2-positieve tumoren met trastuzumab plaatsgevonden. Daarnaast is SB-paclitaxel in de controle-arm middels een driewekelijks regime toegepast, terwijl een wekelijkse toepassing effectiever lijkt te zijn. Daarom kan onderschatting van het waargenomen effect in de controle-arm hebben plaatsgevonden.

3b Ongunstige effecten

Tabel 5. Meest frequente ongunstige effecten van NAB-paclitaxel en SB-paclitaxel

	<i>NAB-paclitaxel</i> ^{12,13}	<i>SB-paclitaxel</i> ¹³
meest frequent	Kaalheid, sensorische neuropathie, vermoeidheid/asthenie, pijn, misselijkheid, (febriele) neutropenie	Kaalheid, sensorische neuropathie, vermoeidheid, pijn, misselijkheid, (febriele) neutropenie

Evidentie. In de fase III studie van **Gradishar et al.**¹⁴ was er geen statistisch verschil tussen beide behandelarmen met betrekking tot het aantal patiënten dat vanwege bijwerkingen de studie moest discontinueer of bij wie dosisaanpassingen of -uitstel noodzakelijk was. Percentages hiervan liepen uiteen van 3-7% in beide behandelarmen. Tijdens de studie overleden 3% van de patiënten in de NAB-paclitaxelgroep en 4% van de SB-paclitaxelgroep. In 8% van de patiënten in de NAB-paclitaxelarm is premedicatie toegediend tegen bijwerkingen (braken, pijn of anorexia) ten opzichte van >99% patiënten bij wie premedicatie is toegediend in de SB-paclitaxelarm. De enige ernstige (graad 3) overgevoelighedsreacties die optraden betrof de SB-paclitaxelgroep met een incidentie van 2%.

De meest frequente ongunstige effecten zijn weergegeven in tabel 5. De incidentie van de meest voorkomende graad 3 en 4 ongunstige effecten is weergegeven in tabel 6. Andere graad 4 hematologische ongunstige effecten (bloedplaatjes en hemoglobine) kwamen minder dan 1% voor per behandelarm. Voor de patiënten in de NAB-paclitaxelgroep met graad 3 sensorische neuropathie was de mediane tijd tot herstel naar graad 1 of 2 22 dagen. Voor de patiënten in de SB-paclitaxelgroep was dit 79 dagen ($p < 0,05$). Sensorische neuropathie (alle graden) verschilde significant in het nadeel van NAB-paclitaxel (71%) ten opzichte van SB-paclitaxel (56%), $p < 0,001$. De incidentie van febriele neutropenie was $< 2\%$ in beide behandelarmen.

Tabel 6. Incidentie graad 3 en 4 ongunstige effecten in fase III onderzoek (Gradishar et al., 2005)^{13,14}

	<i>NAB-paclitaxel</i>	<i>SB-paclitaxel</i>	<i>p</i>
Neutropenie (ANC)			
Graad 3	20%	25%	n/a
Graad 4	9%	22%	$< 0,001$
Leukopenie			
Graad 3	7%	10%	$< 0,05^*$
Graad 4	0%	$< 1\%$	n/a
Sensorische neuropathie			
Graad 3	10%	2%	$< 0,001$
Graad 4	0%	0%	n/a

* p-waarde betreft significant verschil graad 3 + graad 4

Afkortingen: n/a, niet bekend; ANC: absolute neutrofielentelling

Er traden geen andere graad 3/4 ongunstige effecten op met een incidentie $> 2\%$, met uitzondering van misselijkheid: incidentie 3% in de NAB-paclitaxelgroep. Ongunstige effecten (alle graden) die statistisch significant vaker optraden in de NAB-paclitaxelgroep dan in de SB-paclitaxelgroep zijn misselijkheid (30% resp. 21%), diarree (26% resp. 15%) en braken (18% resp. 10%). Flushing trad significant vaker op in de SB-paclitaxelgroep (14%) dan in de NAB-paclitaxelgroep (3%).

De incidentie van ernstige overgevoelighedsreacties is zeer beperkt bij gebruik van NAB-paclitaxel: tussen de 0,01% en 0,1%, zonder het gebruik van premedicatie ter voorkomen van overgevoelighedsreacties.^{12,14} Bij SB-paclitaxel is de incidentie van ernstige overgevoelighedsreacties $< 1\%$, ondanks het gebruik van premedicatie.²⁷

In de studie van **Guan et al.**¹⁵ werden geen significante verschillen gevonden tussen beide behandelarmen voor graad 3 of 4 ongunstige effecten. Graad 4 neutropenie kwam minder vaak voor dan in de studie van Gradishar (7% in de NAB-paclitaxelgroep en 6% in de SB-paclitaxelgroep); graad 3 leukopenie kwam juist vaker voor vergeleken met de studie van Gradishar et al (24% in de NAB-paclitaxelgroep en 23% in de SB-paclitaxelgroep; voor beide groepen werd een incidentie van graad 4 leukopenie van 0% gevonden). Graad 3 sensorische neuropathie was vergelijkbaar met de studie van Gradishar (7% en 6% voor NAB-paclitaxel resp. SB-paclitaxel).

Discussie. Graad 3 en 4 ongunstige effecten (m.n. graad 3 en graad 4 neutropenie en graad 3 leukopenie) komt significant vaker voor bij SB-paclitaxel dan bij NAB-paclitaxel. Sensorische neuropathie (graad 3) komt vaker voor bij NAB-paclitaxel. Herstel van graad 3 sensorische neuropathie naar graad 1 of 2 trad wel significant sneller op in de NAB-paclitaxelgroep. Het verschil in paclitaxeldosis was gemiddeld 49% en kan mogelijk de verhoogde incidentie van sensorische neuropathie verklaren. Anderzijds is het verschil in vehikel een mogelijk verklarende factor, omdat gebruik van de gepolyoxyethyleerde (castor)olie en ethanol als vehikel bij SB-paclitaxel mogelijk de ongunstige effecten moduleert.^{17,26}

Conclusie. Gebruik van NAB-paclitaxel gaat gepaard met minder myelosuppressie, maar met meer sensorische neuropathie bij een 49% hogere dosering ten opzichte van SB-paclitaxel. Reversibiliteit van sensorische neuropathie treedt sneller op bij gebruik van NAB-paclitaxel dan bij SB-paclitaxel. Het aantal patiënten dat de studie staakte of dosisaanpassingen nodig had in verband met ongunstige effecten verschilde niet tussen beide formuleringen van paclitaxel.

3c1 Ervaring

Standaard geformuleerd paclitaxel is sinds 1993 op de markt. NAB-paclitaxel is in 2008 geregistreerd (tabel 7).

Tabel 7. Ervaring met NAB-paclitaxel en SB-paclitaxel*

	NAB-paclitaxel	SB-paclitaxel
<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

*Bron: CFH-criteria voor beoordeling therapeutische waarde; www.fk.cvz.nl.

Conclusie. De ervaring met NAB-paclitaxel is beperkt. De ervaring met SB-paclitaxel is ruim.

3c2 Toepasbaarheid

Contra-indicaties: Absolute neutrofielentelling (ANC) < $1,5 \times 10^9/L$; borstvoeding (zowel NAB- als SB-paclitaxel) en aantal bloedplaatjes < $100 \times 10^9/L$ (SB-paclitaxel).

Specifieke groepen: De veiligheid en werkzaamheid van NAB-paclitaxel bij kinderen is niet vastgesteld. Er is geen relevante toepassing bij pediatrische patiënten.¹² Gebruik van SB-paclitaxel bij patiënten < 18 jaar wordt niet aanbevolen.²⁷

Interacties: Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. Paclitaxel wordt gemetaboliseerd door CYP2C8 en CYP3A4. Voorzichtig bij combinatie met geneesmiddelen die CYP2C8 of CYP3A4 remmen (bv. ketaconazol en andere imidazol-antischimmelmiddelen, erytromycine, fluoxetine, gemfibrozil, cimetidine, ritonavir, saquinavir, indinavir en nelfinavir) of opwekken (bv. rifampicine, carbamazepine, fenytoïne, efavirenz, nevirapine). NAB-paclitaxel mag niet gebruikt worden in combinatie met andere antikankergeneesmiddelen, terwijl SB-paclitaxel toegepast kan worden als combinatietherapie met anthracyclines of trastuzumab voor gemetastaseerde borstkanker, in eerste en tweede lijn.^{12,27}

Waarschuwingen en voorzorgen: Bij graad 3 sensorische neuropathie behandeling met NAB-paclitaxel staken en hervatten bij herstel tot graad 1-2, gevolgd door een dosisverlaging naar 220 mg/m^2 , en bij volgende incidentie naar 180 mg/m^2 . Dezelfde dosisverlaging toepassen bij ernstige neutropenie (< $0,5 \times 10^9 /L$ gedurende tenminste een week). In geval van neutropenie nieuwe toediening bij herstel neutrofielen > $1,5 \times 10^9 /L$. Patiënten mogen niet behandeld worden met NAB-paclitaxel of SB-paclitaxel bij aantal neutrofielen < $1,5 \times 10^9/L$ en als het aantal trombocyten < $100 \times 10^9/L$ is. Het bloedbeeld dient veelvuldig gecontroleerd te worden.^{12,27}

Er zijn geen gegevens beschikbaar om adequate dosering van NAB-paclitaxel of SB-paclitaxel aan te bevelen voor patiënten met lichte tot matige leverdisfunctie of verminderde nierfunctie. Bij leveraandoeningen is er een grotere kans op toxiciteit. Geen behandeling met NAB-paclitaxel of SB-paclitaxel bij ernstige leveraandoeningen. Bij bilirubine > 5x ULN of AST/ALT > 10 x ULN mag geen behandeling plaatsvinden met NAB-paclitaxel. Overweeg dosisreductie bij bilirubine > 2x ULN. Regelmatige controle op hartproblemen is vereist. De werkzaamheid bij metastasen in het centrale zenuwstelsel is niet vastgesteld. NAB-paclitaxel bevat 425 mg natrium; ter overweging voor patiënten met een zoutarm dieet. NAB-paclitaxel niet vervangen door of gebruiken ter vervanging van andere formuleringen van paclitaxel.^{12,27}

Discussie. De toepasbaarheid van NAB- en SB-paclitaxel verschilt erin, dat NAB-paclitaxel niet mag worden gebruikt in combinatie met andere anti-kankermedicijnen. SB-paclitaxel wordt in bepaalde gevallen juist in combinatie met andere anti-kankermiddelen gebruikt. Daarom is de toepasbaarheid van NAB-paclitaxel smaller dan die van SB-paclitaxel.

Conclusie. De toepasbaarheid van NAB-paclitaxel is minder breed dan die van SB-paclitaxel.

3c3 Gebruiksgemak

Tabel 8. Gebruiksgemak van NAB-paclitaxel en vergeleken behandelingen

	<i>NAB-paclitaxel</i>	<i>SB-paclitaxel</i>
toedieningswijze	i.v.	i.v.
toedieningsfrequentie	Eén keer per drie weken gedurende 30 minuten	Eén keer per drie weken gedurende 3 uur
pre-medicatie	n.v.t.	Corticosteroïden, anti-histamines, H ₂ -antagonisten

Toedieningsduur is korter bij NAB-paclitaxel dan bij SB-paclitaxel. Pre-medicatie is noodzakelijk bij SB-paclitaxel maar overbodig bij NAB-paclitaxel (tabel 8).

Discussie. Door gebruik van gepolyoxyethyleerde (castor)olie en ethanol als vehikel bij SB-paclitaxel is pre-medicatie als dexamethason e.a. noodzakelijk om overgevoeligheidsreacties te onderdrukken. Bij NAB-paclitaxel is gebruik van genoemd vehikel en daarmee de noodzaak tot gebruik van pre-medicatie overbodig. Ook kunnen hogere doseringen paclitaxel bereikt worden. Hiermee hangt ook een kortere infusietijd voor NAB-paclitaxel ten opzichte van SB-paclitaxel samen.

Conclusie. Door kortere infusieduur en afwezigheid van noodzaak tot toediening van pre-medicatie is het gebruiksgemak van NAB-paclitaxel groter.

3d Eindconclusie therapeutische waarde

Er lijkt een grotere algehele overleving, TTP en tumorrespons te zijn voor patiënten die in de tweedelij of later met NAB-paclitaxel worden behandeld ten opzichte van SB-paclitaxel. De bewijskracht van deze resultaten is echter beperkt omdat het een post-hoc subgroepanalyse betreft voor wat betreft algehele overleving en TTP, er geen onderscheid is gemaakt tussen patiënten met HER2-positieve en HER2-negatieve tumoren en de toedieningsfrequentie in de controle-arm wellicht niet de meest effectieve is. De ongunstige effecten zijn vergelijkbaar tussen beide behandelingen, met minder grote incidentie van ernstige neutropenie maar meer ernstige sensorische neuropathie voor NAB-paclitaxel ten opzichte van SB-paclitaxel. Toepassing van premedicatie is bij NAB-paclitaxel niet nodig maar is bij SB-paclitaxel vereist.

Geconcludeerd wordt dat bij de behandeling van gemetastaseerd mammacarcinoom in tweede- of latere behandellij NAB-paclitaxel een gelijke therapeutische waarde heeft als SB-paclitaxel.

4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CFH

4a Claim van de fabrikant

“NAB-paclitaxel [heeft] een therapeutische meerwaarde t.o.v. conventioneel geformuleerde taxanen bij de behandeling van gemetastaseerd mammacarcinoom, bij patiënten die tijdens of na een anthracycline-bevattend schema niet responderen of progressief zijn geworden en voor wie een (her)behandeling met taxanen aangewezen is maar voor wie een (her)behandeling met conventioneel geformuleerde taxanen niet geschikt is.”

4b Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

NAB-paclitaxel heeft een gelijke therapeutische waarde ten opzichte van conventioneel geformuleerd paclitaxel bij patiënten in tweede- of laterelijnssetting. NAB-paclitaxel kan een alternatief zijn voor SB-paclitaxel wanneer de patiënt is aangewezen op een monotherapie met paclitaxel in tweede- of laterelijnssetting bij de behandeling van gemetastaseerd mammacarcinoom zonder HER2-overexpressie maar voor wie een behandeling met conventioneel geformuleerd paclitaxel niet geschikt is vanwege ernstige overgevoeligheid voor de drager van conventioneel paclitaxel of patiënten bij wie de premedicatie tot ernstige ongunstige effecten leidt.

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 Available from: URL: <http://www.ikcnet.nl>
- (3) NABON/VIKC/CVO. Richtlijn Mammacarcinoom. VIKC: 1.1. 2008 Available from: URL: 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 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. 2008 Available from: URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000778/WC500020435.pdf
- (13) EMA. Assessment report for Abraxane (paclitaxel). 2008 Available from: URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000778/WC500020433.pdf
- (14) Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. J Clin Oncol 2005 Nov 1;23(31):7794-803.
- (15) Guan ZZ, Li QL, Feng F, et al. Superior efficacy of a Cremaphor-free albumin-bound paclitaxel compared with solvent-based paclitaxel in Chinese patients with metastatic breast cancer. Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology 2009;5:165-74.

- (16) Ibrahim NK, Samuels B, Page R, et al. Multicenter phase II trial of ABI-007, an albumin-bound paclitaxel, in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005 Sep 1;23(25):6019-26.
- (17) Gelderblom H, Verweij J, Nooter K, Sparreboom A. Cremophor EL: the drawbacks and advantages of vehicle selection for drug formulation. *Eur J Cancer* 2001 Sep;37(13):1590-8.
- (18) Therasse P, Arbuick 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) 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.
- (20) 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.
- (21) NABON/VIKC/CBO Conceptrichtlijn mammacarcinoom 2012. www.oncoline.nl
- (22) Seidman AD. 'Will weekly work?' Seems to be so ... *J Clin Oncol* 2005; 23:5873-5874 (editorial)
- (23) Blum JL, Savin MA, Edelman G, et al. Phase II study of weekly albumin-bound paclitaxel for patients with metastatic breast cancer heavily pretreated with taxanes. *Clin Breast Cancer* 2007; 7(11):850-6
- (24) Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporov S, et al. Significantly longer progression-free survival with *nab*-paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(22):3611-9
- (25) Jones SE, Erban J, Overmoyer GT, et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(24):5542-51
- (26) Ten Tije AJ, Verweij J, Loos WJ, Sparreboom A. Pharmacological effects of formulation vehicles: implications for cancer chemotherapy. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42(7):665-85
- (27) CBG. Summary of the product characteristics (paclitaxel). 2012. Available from: <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h16265.pdf>
- (28) EMA. Summary of the product characteristics Taxotere (docetaxel). 2012. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000073/WC500035264.pdf

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

Bijlage Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch kompas

Kosten

Apotheekinkoopprijzen (excl. BTW)

	<i>NAB-paclitaxel</i>	<i>SB-paclitaxel</i>
prijs*	300 euro / flacon (100 mg)	295,88 euro / flacon (100 mg)
kosten per cyclus van 21 dagen [#]	5 flacons / cyclus: 1500 euro	4 flacons / cyclus: 1225 euro

*Bron: Z-index [december 2011]

[#] Uitgaande van 1,75 m² lichaamsoppervlak, 260 mg/m² dosering voor NAB-paclitaxel en 175 mg/m² dosering voor SB-paclitaxel

Huidig CFH-advies

(...) Paclitaxel is werkzaam bij de secundaire behandeling van ovarium- en mammacarcinoom; de effectiviteit en daarmee de verbetering van de kwaliteit van leven en de uiteindelijke levenswinst is echter nog niet aangetoond. Paclitaxel lijkt minder werkzaam dan docetaxel bij de secundaire behandeling van mammacarcinoom, maar kan langer worden gebruikt in verband met een lagere cumulatieve toxiciteit. Vergelijkende studies tussen beide taxoïden ontbreken echter. (...)

Voorstel nieuw CFH-advies

(...) Paclitaxel is werkzaam bij de secundaire behandeling van ovarium- en mammacarcinoom; de effectiviteit en daarmee de verbetering van de kwaliteit van leven en de uiteindelijke levenswinst is echter nog niet aangetoond. Paclitaxel lijkt minder werkzaam dan docetaxel bij de secundaire behandeling van mammacarcinoom, maar kan langer worden gebruikt in verband met een lagere cumulatieve toxiciteit. ~~Vergelijkende studies tussen beide taxoïden ontbreken echter.~~ **Albumine-gebonden paclitaxel, dat wordt toegediend zonder premedicatie, kan worden toegepast wanneer patiënten op monotherapie bij de secundaire behandeling van gemetastaseerd mammacarcinoom met paclitaxel zijn aangewezen, maar voor wie conventioneel geformuleerd paclitaxel niet in aanmerking komt vanwege bijvoorbeeld ernstige risico's met betrekking tot overgevoeligheid voor conventioneel geformuleerd paclitaxel of de premedicatie hiervan. De effectiviteit van albumine-gebonden paclitaxel bij patiënten met een mammacarcinoom met HER2-overexpressie is niet aangetoond. (...)**

Vraagstelling Doelmatigheidstoets albumine-gebonden paclitaxel (Abraxane®) bij de indicatie gemetastaseerde borstkanker.

Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft de beoordeling van de vraagstelling doelmatigheidstoets vastgesteld voor het geneesmiddel albumine-gebonden paclitaxel (NAB-paclitaxel oftewel Abraxane®) voor de behandeling van patiënten met gemetastaseerde borstkanker. In de onderstaande samenvatting staat het voorstel van de aanvrager en de conclusies van de CFH.

Doelmatigheidsindicatie

Vraagstelling doelmatigheid Wat is de doelmatigheid van albumine-gebonden paclitaxel in de dagelijkse praktijk bij de behandeling van gemetastaseerde borstkanker (3 jaar na opname in de beleidsregel).

Patiëntenpopulatie Voor de doelmatigheidsindicatie is uitgegaan van de CA012 studie. De hierin opgenomen patiënten zijn vrouwen van 18 jaar of ouder (gem. leeftijd 53 jr.) met histologisch of cytologisch bevestigde en meetbare metastaserende borstkanker en een levensverwachting van 12 weken of langer.

Vergelijkende behandeling NAB-paclitaxel wordt vergeleken met “surfactant based”(SB)-paclitaxel op basis van resultaten uit de CA 012 studie. Daarnaast is NAB-paclitaxel indirect vergeleken met SB-docetaxel.

Effectiviteit Primair zijn dit overleving en progressievrije overleving, secundair respons en impact van bijwerkingen. De aanvrager stelt dat utiliteiten zijn overgenomen uit een gepubliceerde studie.

Kosten Voor de kosten is het perspectief van de betaler (zorgverzekeraar) genomen. Kosten beperken zich tot de directe medische kosten.

Tijdshorizon De tijdshorizon van de analyse bedraagt 5 jaar. Vanwege de beperkte levensverwachting van patiënten met deze aandoening wordt dit als levenslang beschouwd.

Model Het model bestaat uit drie gezondheidstoestanden: ‘progressievrije overleving (PFS)’, ‘progressieve ziekte (PD)’ en ‘overlijden’.

Incrementele kosteneffectiviteit Over een tijdshorizon van 5 jaar zijn de totale, gediscoteerde kosten voor NAB-paclitaxel €22.346. In die tijd heeft behandeling geresulteerd in 1,45 gewonnen levensjaren en 0,81 QALY's. Ten opzichte van SB-paclitaxel zijn de incrementele kosten €25.679/ QALY en €15.909/LYG. Ten opzichte van SB-docetaxel vallen de kosten ook hoger uit, maar is de incrementele kosteneffectiviteit van NAB-paclitaxel dominant (gunstiger).

Kritische parameters De aanvrager benoemt de volgende kritische parameters:

- De kosten per cyclus voor behandeling met NAB-paclitaxel, SB-paclitaxel, en SB-docetaxel;
- De hazard ratio voor het risico op progressie bij behandeling met NAB-paclitaxel;
- De hazard ratio voor het risico op progressie bij behandeling met SB-docetaxel;

- De hazard ratio voor het risico op overlijden bij NAB-paclitaxel behandeling;
- Utiliteitswaarde voor de toestand van responder.

Uitkomstenonderzoek

Gegevensverzameling doelmatigheid en doeltreffende toepassing

Directe medische en niet-medische gegevens zullen worden verzameld binnen een brede patiëntenregistratie.

Duur gegevensverzameling

De gegevens zullen verzameld worden voor 1,5 jaar of tot t=4.

Randvoorwaarden en knelpunten

De aanvrager benoemt de volgende randvoorwaarden en knelpunten:

- Voldoende inclusie van patiënten (afhankelijk van de plaats die artsen geven aan NAB-paclitaxel in de behandeling van gemetastaseerde borstkanker).
- Onvoldoende inclusie van patiënten doordat artsen vergeten patiënten te includeren.
- Te late inclusie van patiënten om de baseline vragenlijst m.b.t. het kwaliteit van leven (inclusief vragenlijst over kosten van mantelzorg en productieverliezen) in te vullen.
- Deelname van de ziekenhuizen en behandelend artsen
- Deelname van de NVMO en BVN.

Lopend onderzoek en aanvullende gegevens

De aanvrager benoemt 8 lopende klinische onderzoeken.

Eindconclusie

De CFH is van oordeel dat de doelmatigheidsindicatie van NAB-paclitaxel bij de behandeling van gemetastaseerde borstkanker in de Nederlandse praktijk voldoende onderbouwd is. Wel dient de aanvrager aandacht te besteden aan de volgende punten:

- De geobserveerde overleving is langer dan waar in het model vanuit wordt gegaan. Daarom dient een langere tijdshorizon te worden toegepast. Voor de doelmatigheidsanalyses dient te worden uitgegaan van de wekelijkse toediening van SB-paclitaxel, want dit komt overeen met de Nederlandse praktijk.
- De onderbouwing voor de utiliteiten is gegeven. Echter, de utiliteitswaarden voor "Partial / Full response with toxicity" en "Stable disease and febrile neutropenia or infection with non-hospitalisation" blijken niet in de analyse te zijn meegenomen.

De CFH is van oordeel dat de opzet van het uitkomstenonderzoek ontoereikend is om op basis hiervan op t=4 een uitspraak te kunnen doen over de kosteneffectiviteit van NAB-paclitaxel t.o.v. SB-paclitaxel en SB-docetaxel in de Nederlandse praktijk. De CFH is daarom van oordeel dat het uitkomstenonderzoek onvoldoende onderbouwd is. De CFH plaatst de volgende kanttekeningen bij de opzet van het uitkomstenonderzoek:

- De opzet van het onderzoek is nog onvoldoende uitgewerkt. Op het moment van de aanvraag hebben mogelijk participerende ziekenhuizen alleen toegezegd deel te nemen indien dit hun gevraagd wordt. Verder heeft de beroepsgroep nog geen standpunt bij dit onderzoek ingenomen.
- De aanvrager heeft aangegeven om de "Case Report Forms" (CRFs) eenmaal per jaar af te nemen. Dit is te weinig frequent voor een betrouwbare

gegevensverzameling.

- De meting van utiliteiten is van belang voor de meting van de QALYs (utiliteiten zijn vooralsnog onvoldoende onderbouwd), maar er is niet gespecificeerd welke vragenlijst zal worden gebruikt.

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 Uitkomstonderzoek.^{1,2,3,4}

De vraagstelling doelmatigheidstoets beschrijft het uitkomstenonderzoek dat uitgevoerd gaat worden om inzicht te krijgen in de kosteneffectiviteit (doelmatigheid) van een geneesmiddel in de dagelijkse praktijk. Uitgangspunt hierbij is de patiëntenpopulatie waarvoor een geneesmiddel is geregistreerd en waarvoor de CFH een specifieke therapeutische gelijke waarde heeft vastgesteld aan SB-paclitaxel en SB-docetaxel. 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 in de Beleidsregel Dure Geneesmiddelen te komen.

In dit rapport wordt de vraagstelling doelmatigheidstoets beschreven van albumine-gebonden paclitaxel (Abraxane®) bij de behandeling van gemetastaseerde borstkanker. 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 economische evaluatie beschreven, en een eerste schatting gemaakt van de incrementele kosteneffectiviteit van albumine-gebonden paclitaxel 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 albumine-gebonden paclitaxel bij de geregistreerde indicatie in de dagelijkse praktijk doelmatig is; dat wil zeggen dat de investering in albumine-gebonden paclitaxel in verhouding staat tot de gezondheidswinst en de eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt. Daarnaast kunnen de gegevens die in het uitkomstenonderzoek verzameld worden ook worden ingezet ten behoeve van een bepaling van de doeltreffende toepassing van albumine-gebonden paclitaxel in de dagelijkse praktijk (secundair doel).

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

- Onderzoeksvraag
- Literatuuronderzoek naar kosteneffectiviteit
- Onderzoeksozet (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

Het primaire doel van het uitkomstenonderzoek is om antwoord te geven op de volgende onderzoeksvraag:

Wat is in de dagelijkse praktijk de doelmatigheid van 'een tweedelijns behandeling met NAB-paclitaxel monotherapie bij volwassen patiënten met metastaserende borstkanker bij wie de eerstelijns behandeling voor metastaserende ziekte mislukt is en voor wie een standaardbehandeling met anthracycline niet geïndiceerd is' ten opzichte van de standaardbehandeling en wordt deze doeltreffend toegepast?

Beschrijving:

De aanvrager geeft aan dat de onderzoeksvraag luidt:

Wat is in de dagelijkse praktijk de doelmatigheid van een tweedelijns behandeling met NAB-paclitaxel monotherapie bij volwassen patiënten met metastaserende borstkanker bij wie de eerstelijns behandeling voor metastaserende ziekte mislukt is en voor wie een standaardbehandeling met anthracycline niet geïndiceerd is ten opzichte van de overige toegepaste tweedelijns behandelingen en wordt deze doeltreffend toegepast.

Conclusie: De onderzoeksvraag is voldoende onderbouwd.

3. Literatuuronderzoek

Beschrijving: De aanvrager heeft een literatuuronderzoek ter ondersteuning van het uitkomstenonderzoek van NAB-paclitaxel uitgevoerd op 13 september 2011 in de databases van Pubmed. De zoektermen waren: "ABI-007 OR albumin-bound paclitaxel OR nab paclitaxel OR abraxane" en "metastatic breast cancer" en "economic OR cost-effectiveness OR cost OR QALY OR quality of life". Het literatuuronderzoek leverde 10 resultaten op met betrekking tot het gebruik van NAB-paclitaxel bij patiënten met gemetastaseerd mamma carcinoom. Acht artikelen werden geëxcludeerd omdat het reviews betroffen. Twee publicaties betroffen economische evaluaties van NAB-paclitaxel bij de indicatie gemetastaseerd mamma carcinoom. Eén artikel presenteerde de resultaten van een Canadese kosteneffectiviteitsanalyse waarin NAB-paclitaxel en SB-docetaxel beiden werden vergeleken SB-paclitaxel. In deze studie werd geen onderscheid gemaakt naar lijn van behandeling. Een tweede studie betrof een kosteneffectiviteitsanalyse in het Verenigd Koninkrijk van wekelijks en drie-wekelijks NAB-paclitaxel als eerstelijns behandeling voor metastaserende borstkanker in vergelijking met 3-wekelijks SB-docetaxel. In deze economische evaluatie werd de zorgconsumptie geregistreerd in een gerandomiseerde studie van NAB-paclitaxel en SB-docetaxel als eerstelijns MBC behandeling gebruikt om de behandelkosten te berekenen.

Beoordeling van albumine-gebonden paclitaxel in andere Europese landen

Daarnaast heeft de aanvrager aangegeven dat zowel het „Scottish Medicines Consortium (SMC) als de „All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) een beoordeling van Abraxane hebben afgerond. In zowel Schotland als Wales wordt het gebruik van NAB-paclitaxel aanbevolen binnen de geregistreerde indicatie van patiënten met gemetastaseerd mamma carcinoom bij wie de eerstelijnsbehandeling voor metastaserende ziekte mislukt is en voor wie een standaardbehandeling met anthracycline niet geïndiceerd is.

Discussie: Het CVZ heeft op 27 maart 2012 met de vergelijkbare zoektermen in deze databases gezocht en geen additionele referenties gevonden.

Daarnaast heeft het CVZ op de websites van de NICE en de Cochrane collaboration gezocht, maar geen additionele publicaties gevonden.

Conclusie: Het literatuuronderzoek is volledig en dient over 4 jaar geactualiseerd te worden.

4. Doelmatigheidsindicatie

Beschrijving: De aanvrager heeft een doelmatigheidsindicatie voor albumine-gebonden paclitaxel ingediend. De doelmatigheidsindicatie wordt berekend middels een transitie model en het model is direct gebaseerd op de RCT CA 012 met NAB-paclitaxel en SB-paclitaxel, en het model is indirect gebaseerd op een RCT waarin SB-paclitaxel en SB-docetaxel worden vergeleken. De modelstructuur, de gebruikte gegevens, de aannames en de resultaten op basis van het t=0 model zijn beschreven in de aanvraag. Op basis van de uitgevoerde analyses worden de 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. Volgens de aanvrager zal het t=0 model enigszins worden aangepast en dan gebruikt worden voor de berekening van de doelmatigheid op t=4 jaar.

Albumine-gebonden paclitaxel is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met gemetastaseerde borstkanker. De CFH heeft vastgesteld dat albumine-gebonden paclitaxel een therapeutische gelijke waarde heeft bij de tweede- of latere behandellijn van gemetastaseerde borstkanker als conventioneel geformuleerd paclitaxel (SB-paclitaxel).

De aanvrager is voor de doelmatigheidsindicatie uitgegaan van de CA 012 studie.

4.a. Patiëntenpopulatie

Beschrijving: De aanvrager stelt dat voor de in- en exclusiecriteria dezelfde criteria zijn gebruikt als in de CA 012 studie.⁵ Volgens de aanvrager bestond de patiëntenpopulatie in de CA 012 RCT uit niet zwangere, niet lacterende vrouwen van 18 jaar of ouder met histologisch of cytologische bevestigde en meetbare metastaserende borstkanker en een levensverwachting van 12 weken of langer. In de RCT studie was de gemiddelde leeftijd 53 jaar. De aanvrager merkt op dat de gemiddelde leeftijd voor Nederlandse populatie hoger is dan de gemiddelde leeftijd in de studie. Volgens gegevens uit het Nationaal Kompas volksgezondheid van het RIVM blijkt dat de gemiddelde leeftijd bij diagnose van borstkanker circa 60 jaar is.¹⁰ Voor het gemiddelde lichaamsoppervlakte is uitgegaan van 1,75 m². Eerdere behandeling met hormoontherapie, chemotherapie of immunotherapie was een exclusie criterium.

Discussie: De Nederlandse populatie is mogelijk ouder, wat gepaard kan gaan met meer comorbiditeiten en een slechtere prognose. De exclusiecriteria beperken het aantal 2elijns patiënten (in de studie was dit 56%) wat tot betere effecten zou kunnen leiden dan bij de werkelijke patiëntenpopulatie en hierdoor een hogere doelmatigheidsindicatie. Voor een t=0 doelmatigheidsindicatie is deze patiëntenpopulatie in orde. Bij de herbeoordeling dienen de gegevens voor patiënten in de dagelijkse praktijk te worden gebruikt.

4.b. Vergelijkende behandeling

Beschrijving: De aanvrager geeft aan dat de volgende behandelingsmogelijkheden in het economische model zijn gebruikt:

- NAB-paclitaxel 260mg/m² IV per 30 minuten, eens per 3-weken (base case behandeling);
- SB-paclitaxel 175mg/m² IV per 3 uur, eens per 3 weken (base case vergelijkende behandeling);
- SB-docetaxel 100mg/m² IV per uur, eens per 3 weken.

Discussie: De NAB-paclitaxel en SB-paclitaxel zijn vergelijkende armen uit de RCT. Gegevens voor de docetaxel vergelijking komen uit een RCT waarin docetaxel wordt vergeleken met paclitaxel.⁶ Als base case vergelijking is SB-paclitaxel niet geschikt, aangezien SB-paclitaxel volgens de Nederlandse richtlijn bij wekelijkse toediening effectiever is.⁷ Deze vergelijking dient op t=4 wel gemaakt te worden.

4.c. Uitkomstmaten – effectiviteit en kosten

Beschrijving:

Effectiviteit

De aanvrager geeft aan dat de primaire klinische input zijn overleving en progressievrije overleving. Deze zijn voor NAB-paclitaxel bepaald uit Kaplan-Meier schattingen. Verder zijn voor NAB-paclitaxel Weibull parametrische kansverdelingen toegepast. Volgens de aanvrager zijn voor SB-paclitaxel de hazard ratio's uit de CA012 studie gebruikt en toegepast. De aanvrager beargumenteert dat de indirecte vergelijking tussen NAB-paclitaxel met SB-docetaxel geen verschil toonde in effectiviteit. Daarom heeft de aanvrager de algehele overleving en progressievrije overleving in het model gelijkgesteld voor NAB-paclitaxel and SB-docetaxel en is voor beide een hazard ratio van 1 gebruikt als input parameter.

Secundaire input parameters zijn de kans op het bereiken van een respons op chemotherapie en de impact van bijwerkingen (zowel m.b.t. kosten en kwaliteit van leven). Bijwerkingen die plaatshadden in $\geq 3\%$ van de patiënten in de CA012 studie of de docetaxel arm in de Jones 2005 studie werden meegenomen.

Utiliteiten

De aanvrager geeft een uitwerking van utiliteiten uit een gepubliceerde gepoolde analyse. De volgende utiliteiten zijn toegepast:

Patiënten die reageerden op de behandeling:	0,81
Patiënten met een stabiele ziekte:	0,65
Patiënten met een progressieve toestand:	0,45

De volgende disutiliteiten werden toegepast:

Febriële neutropenie of infectie (met hospitalisering):	0,21
Niet specifieke toxiciteit (bij responders):	0,14
Niet specifieke toxiciteit (bij stabiele ziekte):	0,11

Bij normale neutropenie werd geen disutiliteit toegepast, omdat deze volgens de aanvrager asymptomatisch is.

Kosten

De aanvrager geeft aan in de 'base-case' uit te gaan van het perspectief van de zorgverzekeringen. De kosten zijn hierdoor beperkt tot de kosten door gebruik van behandelingen die voortkomen uit de gezondheidszorg in Nederland. De aanvrager onderbouwt dit niet meenemen van het verlies aan arbeidskosten door het vergevorderde karakter van gemetastaseerde borstkanker en de relatief hoge leeftijd van patiënten met gemetastaseerde borstkanker. Daarom is volgens de aanvrager het maatschappelijk perspectief alleen meegenomen in een gevoeligheidsanalyse. Productiviteitsverliezen werden onderzocht m.b.v. de frictiekostenmethode.

De aanvrager geeft aan dat voor de bepaling van de kosten de Z-index, de handleiding voor kostenonderzoek, de SmPC teksten en gepubliceerde literatuur zijn gebruikt. Voor die gevallen dat gepubliceerde literatuur aanwezig is, is een Nederlandse expert in "Health Economics" geraadpleegt en zijn diens veronderstellingen toegepast.

De volgende kosten zijn afhankelijk van de gezondheidstoestand volgens de aanvrager toegepast: kosten voor pre-medicatie, kosten voor chemotherapie, kosten voor de toediening van chemotherapie, kosten voor het controleren van de ziekte; kosten van bijwerkingen. Na progressie veronderstelt het model dat studie medicatie niet langer wordt toegepast. Er is een schatting gemaakt voor het gebruik van hulpmiddelen na progressie en vóór het overlijden. Deze zijn gelijk gehouden tussen de NAB-paclitaxel arm en de controle armen. De volgende kosten zijn meegenomen na progressie: kosten voor de beste ondersteunende zorg, kosten voor "end of life care".

In het technisch document staan de volgende bronnen voor de kostbepalingen. Het gebruik van chemotherapie komt uit de CA012 studie. Het gebruik van middelen voor het controleren van de ziekte en ondersteunen van de patiënt komen uit een NICE richtlijn, welke is aangepast voor de Nederlandse situatie door schattingen van een Nederlandse expert. En de kosten voor bijwerkingen zijn afgeleid uit een publicatie over kosten van bijwerkingen bij chronische myeloïde leukemie.

Discussie: De publicatie waar de utiliteiten op zijn gebaseerd is niet toegevoegd, maar deze is opgevraagd door CVZ om de utiliteiten na te gaan.⁸ De aanvrager heeft een link gegeven waar de bepaling van de utiliteiten te vinden is. De waarden voor "partial/full response with toxicity and stable disease" en "febrile neutropenia or infection with non-hospitalisation" werden niet als inputwaarden voor het model genoemd. Deze dienen echter wel in het model te worden meegenomen. Bovendien zijn de utiliteiten niet bepaald bij NAB-paclitaxel maar bij docetaxel, Voor de kosten zijn schattingen gebruikt en informatie uit het buitenland.

Het perspectief van de aanvraag is niet een perspectief van de zorgverzekeringen maar een maatschappelijk perspectief waar bepaalde kosten niet in zijn meegenomen. Zo zijn de kostenbepalingen beperkt tot het merendeel van de directe medische kosten. Indirecte niet-medische kosten voor arbeidsverlies zijn niet meegenomen. De onderbouwing waarom arbeidsverlies niet is meegenomen is voldoende. Uit de referenties blijkt dat een groot deel van de patiënten jonger is dan 65 jaar, maar de ernst van de ziekte zal deze veelal arbeidsongeschikt maken.

4.d. Tijdshorizon

Beschrijving: De uitkomsten van de studie en parametrische modellering gaven weer dat de relevante levensverwachting van patiënten met gemetastaseerde borstkanker niet langer was dan

5 jaar. Na 5 jaar ging het model er vanuit dat >99% van de patiënten waren overleden. Daarom werd als tijds horizon aangehouden dat 5 jaar de limiet was. Vanwege de slechte prognose van gemetastaseerde borstkanker patiënten kan 5 jaar gezien worden als een levenslange horizon.

Discussie: Uit door de aanvrager bijgevoegde publicatie blijkt dat 8 jaar na de diagnose nog zo'n 10% van de patiënten in leven was.⁹ De CBO richtlijn stelt dat door de toename in nieuwe hormonale en cytostatische behandelopties de 10-jaars overleving van gemetastaseerde patiënten de laatste decennia is gestegen van 2% naar 10%.⁷ Dus 5 jaar komt niet overeen met een levenslange horizon. Bij de herbeoordeling op t=4 dient de aanvrager een levenslange horizon toe te passen.

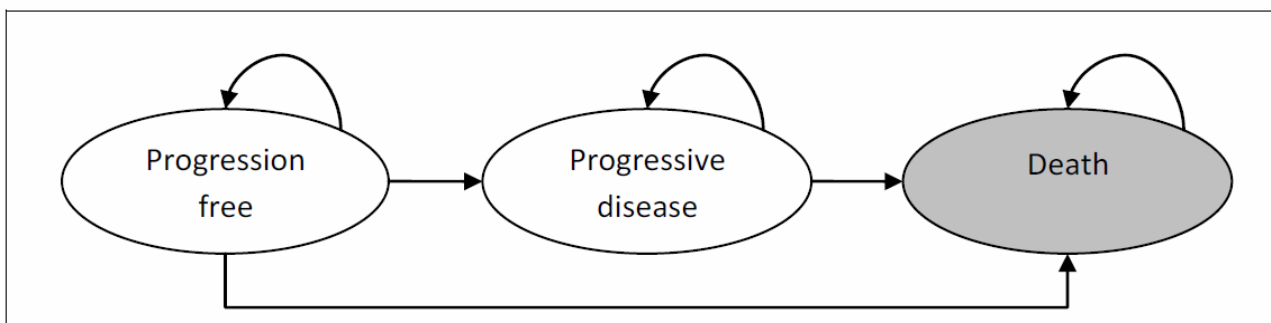
4.e. Model

Beschrijving:

Modelstructuur

De aanvrager geeft aan dat het model een "state transition model" is, dat is opgezet voor kosten-utiliteiten analyses. Het model bestond uit 2 armen, welke overeenkwamen met de behandelarm (NAB-paclitaxel) en de vergelijkende arm. Het model is opgezet in MS Office© Excel 2003 en Visual Basic scripts indien nodig (voor interactiviteit en de univariate gevoeligheidsanalyses).

Figuur 1 geeft de model structuur weer. Het is gebaseerd op progressievrije en postprogressie gezondheidstoestanden.



Figuur 1: De model structuur voor het economische onderzoek van NAB-paclitaxel als ≥ 2 nd lijns behandeling voor patiënten met gemetastaseerde borstkanker.

Specifieke overlevingsdata voor responders en non-responders waren niet beschikbaar; maar volgens de aanvrager was het ook niet nodig om de progressievrije toestand te splitsen. In plaats daarvan zijn utiliteits gewichten voor de progressie-vrije toestand aangepast om de distributie van responders en non-responders weer te geven. Vergelijkbaar is de impact van bijwerkingen binnen deze toestanden opgenomen en niet apart gemodelleerd. De gelimiteerde follow-up en censoring is aangepast door Weibull modellering van PFS en OS.

Gezondheidstoestanden:

- Progressie-vrije overleving (PFS)
- Overleving na progressie
- Overlijden

Overgangskansen:

Als bronnen voor de overgangskansen zijn de pivotal studie CA 012 gebruikt, parametrische modellering van de data van de overlevingsanalyse, en een indirecte vergelijking van NAB-paclitaxel met docetaxel.

Cyclus lengte:

The cycle duration in the state transition model was 21 days (3 weeks). This was because treatment with all comparators is given every 3 weeks according to the licensed indications.

Uitkomsten:

- QALYs
- Life-years (LYs)

- Life-months (LMs)
- Progression free LYs (PFLYs)
- Progression free LMs (PFLMs)
- Kosten

Validatie van het model:

De behandelvergelijkingen komen overeen met de Nederlandse richtlijnen. Ook zijn expert opinies geraadpleegd.

Aannames:

- Algehele overleving en PFS waren geëxtrapoleerd met Weibull parametrische modelering;
- De proportioneel hazards tussen SB-paclitaxel en NAB-paclitaxel waren gebaseerd op de HR uit de CA 012 studie en deze werden gebruikt voor de OS and PFS Weibull functie voor NAB-paclitaxel;
- Gebaseerd op de resultaten uit de indirecte vergelijking van de effectiviteitsprofielen, werden NAB-paclitaxel en SB-docetaxel verondersteld even effectief te zijn;
- De tijdshorizon is 5 jaar;
- Zodra progressie optrad, werd verondersteld dat de studiemedicaties niet meer werden verstrekt;
- De utiliteitswaarden waren afhankelijk van de gezondheidstoestand en niet van de behandeling;
- Een schatting van het gebruik van middelen bij progressie en voorafgaand aan overlijden werd verondersteld identiek te zijn (per tijdseenheid) voor de NAB-paclitaxel arm en de vergelijkende armen;
- De aanschafkosten van chemotherapie waren geschat door te veronderstellen dat de patiënten een gemiddeld lichaamsoppervlak hebben van 1.75m².
- De base case analyse werd uitgevoerd op basis van kosten per mg chemotherapie, waarbij geen spillage werd verondersteld;
- Het verschil in behandeluur per medicijn tussen NAB- en SB-paclitaxel was afgeleid uit de studie CA 012. Het was verondersteld dat SB-docetaxel een identieke behandeluur kende als die gevonden voor NAB-paclitaxel;
- Het is mogelijk dat niet alle patiënten met neutropenie (de niet-febriële vorm) behandeld worden, daarom werd verondersteld dat slechts 10% van de patiënten met graad III tot IV neutropenie behandeling kregen.
- De impact van bijwerkingen op de kwaliteit van leven werd verondersteld 1 cyclus aan te houden (3 weken).

Sensitiviteitsanalyses:

Univariate

De volgende parameters werden in univariate gevoeligheidsanalyses onderzocht:

- De disconteringsvoet (variatie van 0 tot 6% voor kosten en 0 tot 3% voor effecten);
- De effectiviteitsparameters (de base case HR was met $\pm 30\%$ aangepast om onzekerheid te vangen);
- Bijwerkingen en utiliteitsgegevens (de frequenties van bijwerkingen werd met $\pm 30\%$ gevarieerd. Echter, de uitkomsten werden gelimiteerd tussen 0 en 100%. Zo werd ook de variatie in utiliteitswaarden gevarieerd tussen 0 en 1.
- Medicijnkosten en overige kosten (variatie van de kosten per cyclus met $\pm 30\%$, behalve wanneer andere variabele bereiken beschikbaar waren.
- Lichaamsoppervlakte (getracht werd om het lichaamsoppervlak met $\pm 30\%$ te variëren. Het bereik was daarom gelimiteerd tot 1.6-1.9m².

Probabilistisch

De variabelen die in de PSA werden ingevoerd waren:

- Algehele overleving (OS)
- Progressievrije overleving (PFS)
- Respons ratio
- Hazard ratio's (HRs)
- Waarden voor utiliteiten
- Eenheidskosten voor bijwerkingen, monitoren van patiënten, en toediening van medicijnen.

Tabel 1: Onzekerheid werd ingevoerd middels de volgende kansverdelingen.

	kansverdeling
Lichaamsoppervlakte (BSA)	Normaal
Kosteenheden*	Gamma
Respons op chemotherapie: NAB-paclitaxel SB-paclitaxel SB-docetaxel	Beta Lognormaal Lognormaal
Bijwerkingen: NAB-paclitaxel** SB-paclitaxel SB-docetaxel	Beta Lognormaal Lognormaal
Utiliteitswaarden	Beta distributies
Disutiliteiten	Beta distributies
* voor bijwerkingen, patiëntonderzoek en ondersteuning, beste ondersteunde zorg, als zorg op het einde van het leven (als de SE niet beschikbaar was, werd deze benaderd door een variatie met $\pm 30\%$)	
** Echter, anemie, thrombocytopenie, diarree, huidreacties, perifeer oedeem bleven deterministisch	

Discussie:

- De utiliteitswaarden voor "Partial / Full response with toxicity" en "Stable disease and febrile neutropenia or infection with non-hospitalisation" niet in de analyse meegenomen.
- Het is gezien de onzekerheid over een mogelijk verschil in effectiviteit tussen NAB-paclitaxel en SB-paclitaxel wenselijk dat er een univariate gevoeligheidsanalyse wordt uitgevoerd waarin de effectiviteit van beide middelen gelijk wordt gesteld en deze onzekerheid dient ook in de PSA te worden meegenomen.

4.f. Incrementele kosteneffectiviteit op t=0 jaar

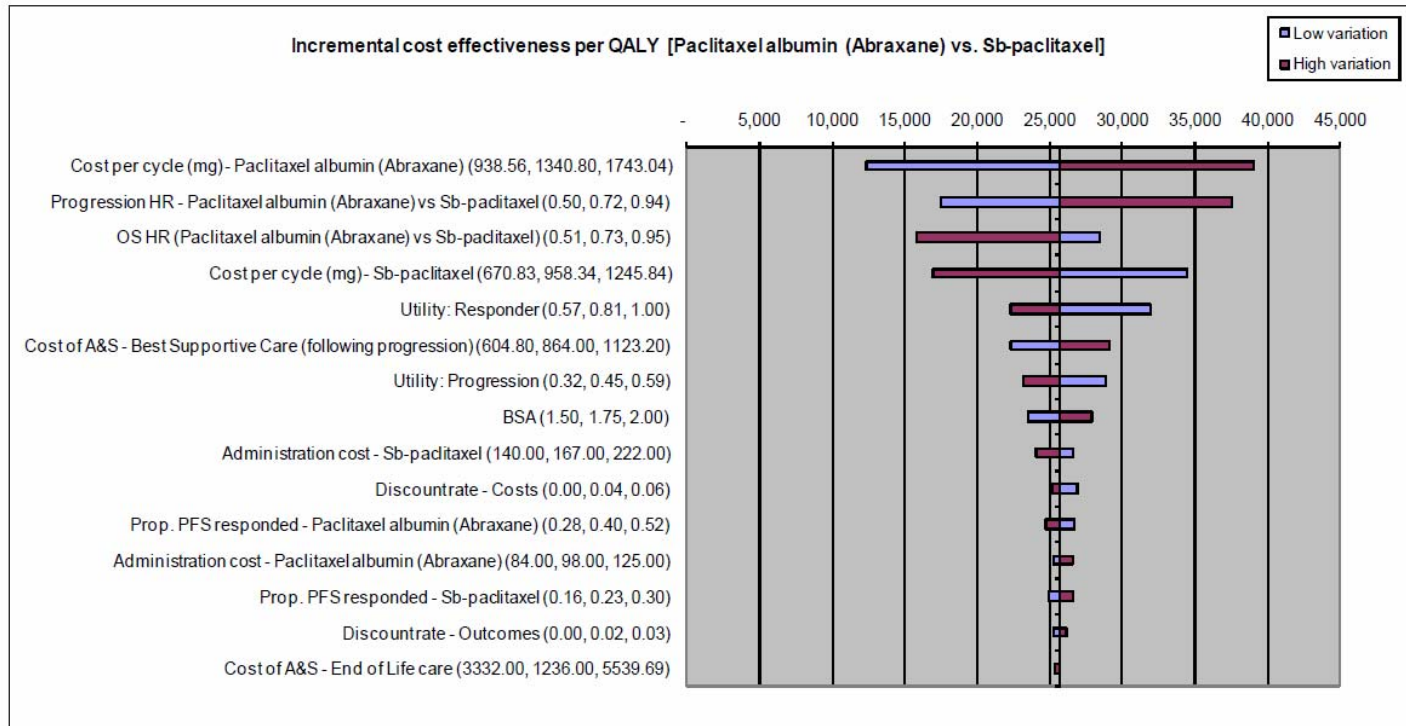
Beschrijving: De totale directe kosten per patiënt voor de behandeling met NAB-paclitaxel bedragen € 40.537. Tabel 2 geeft de totale en incrementele kosten en effecten weer zoals gerapporteerd door de aanvrager. Figuur 2 geeft de uitkomsten van deterministische univariate gevoeligheidsanalyses weer zoals gerapporteerd door de aanvrager. Figuur 3 laat de resultaten van de probabilistische gevoeligheidsanalyse zien.

Tabel 2: Incrementele kosteneffectiviteit van paclitaxel

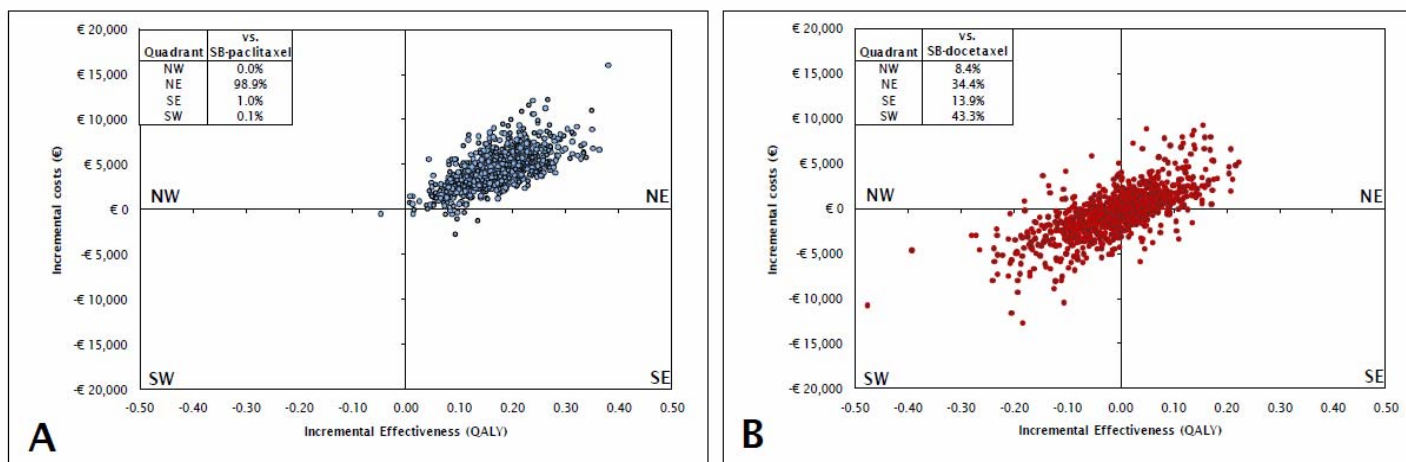
Behandeling	Totale kosten	QALYs	Incrementele kosten/QALY	LYG	Incrementele kosten/LYG
SB-paclitaxel	€18.042	0,64		1,18	
NAB-paclitaxel	€22.346	0,81	€25.679	1,45	€15.909
SB-docetaxel	€23.257	0,81	gedomineerd	1,45	gedomineerd

* voor de incrementele berekeningen is uitgegaan van de vergelijking van NAB-paclitaxel met de comparator.

Figuur 2: Univariate gevoeligheidsanalyses van de IKURs van NAB-paclitaxel t.o.v. SB-paclitaxel.



Figuur 3: Probabilistische gevoeligheidsanalyses voor NAB-paclitaxel t.o.v. SB-paclitaxel (A) en NAB-paclitaxel t.o.v. SB-docetaxel.



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

Beschrijving: Op basis van de resultaten uit het economische model op t=0, is door de aanvrager geconcludeerd dat de volgende parameters een grote impact hebben op de kosteneffectiviteit van NAB-paclitaxel en dienen deze daarom verder onderzocht te worden in het geplande uitkomstenonderzoek in de Nederlandse setting:

- De kosten per cyclus voor behandeling met NAB-paclitaxel, SB-paclitaxel, en SB-docetaxel;
- De hazard ratio voor het risico op progressie bij behandeling met NAB-paclitaxel;
- De hazard ratio voor het risico op progressie bij behandeling met SB-docetaxel;
- De hazard ratio voor het risico op overlijden bij NAB-paclitaxel behandeling
- Utiliteitswaarde voor de toestand van responder

Discussie: Uit de beoordeling van de therapeutische waarde was opgemerkt dat het verschil in effectiviteit tussen NAB-paclitaxel en SB-paclitaxel onzeker is en de bewijskracht te gering.

Conclusie: De doelmatigheidsindicatie is vooralsnog voldoende onderbouwd. De aanvrager dient aandacht te besteden aan de volgende punten:

- De overleving is langer dan waar in het model vanuit wordt gegaan. Daarom dient een langere tijdshorizon te worden toegepast.
- De utiliteiten zijn niet bepaald voor NAB-paclitaxel bij Nederlandse patiënten en ook de waarden voor "partial/full response with toxicity" en "stable disease and febrile neutropenia or infection with non-hospitalisation" dienen te worden meegenomen in de analyse.
- Voor de doelmatigheidsanalyses dient te worden uitgegaan van de wekelijkse toediening van SB-paclitaxel, want dit komt overeen met de Nederlandse praktijk.
- Het model en de goodness of fit van de mogelijke kansverdelingen dienen getoetst te worden door Nederlandse economische en medische experts (bijv. m.b.v. een Delphi-panel).

5. Uitkomstenonderzoek

5.a. Opzet uitkomstenonderzoek

Beschrijving: De aanvrager geeft aan dat een patiëntenregistratie zal worden opgezet voor volwassen patiënten met gemetastaseerde borstkanker, bij wie de eerstelijns behandeling is mislukt en voor wie een standaardbehandeling met anthracycline niet geïndiceerd is. Er is gekozen voor een brede gegevensverzameling, omdat informatie omtrent het gebruik van dit middel in Nederland nu nog ontbreekt en er geen (internationaal) directe vergelijkingen zijn van alle relevante vergelijkende behandelingen voor NAB-paclitaxel.

Patiënten worden gerekruteerd uit zowel perifere als academische ziekenhuizen verspreid over meerdere regio's van de Nederlandse Kankerregistratie om de representativiteit van de klinische praktijk te waarborgen. Eén expert is reeds betrokken bij deze aanvraag. De beroepsgroep Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO) zal worden betrokken bij de uitwerking van de onderzoeksopzet om deze af te stemmen op hun inschatting rondom de klinische dynamiek, om de mogelijkheden om patiënten te identificeren, en om de meetmomenten voor de kwaliteit van leven onderzoek vast te stellen. Bovendien zal de patiëntenorganisatie Borstkanker Vereniging Nederland worden benaderd om de haalbaarheid van de kwaliteit van leven studie te toetsen.

De inclusie van patiënten zal zo snel mogelijk na plaatsing op de lijst dure geneesmiddelen, maar zou volgens de oorspronkelijke aanvraag vermoedelijk rond 1 juli 2012, starten. De inclusie van de patiënten zal gedurende een periode van 1,5 jaar plaatsvinden. Indien het gewenste aantal patiënten dan nog niet is bereikt, zal deze periode met 6 maanden worden verlengd. Na inclusie zullen de patiënten gevolgd worden gedurende minimaal 1,5 jaar. De follow-up loopt door tot aan het moment dat de dataverzameling zal worden beëindigd voor een tijdsrapportage op het T = 4 evaluatiemoment.

In reactie op de conceptrapporten blijken 4 ziekenhuizen benaderd te zijn. Hiervan hebben 2 ziekenhuizen aangegeven te zullen participeren.

Discussie: Op het moment van de reactie hebben 2 van de 4 mogelijk participerende ziekenhuizen nog niet toegezegd. Verder heeft de beroepsgroep nog niet toegezegd deel te nemen aan dit onderzoek. De opzet is daarom nog onvoldoende uitgewerkt.

5.b. Patiëntenpopulatie

Beschrijving: In de studie worden in de deelnemende ziekenhuizen alle patiënten geïnccludeerd die zijn gediagnosticeerd met metastaserende borstkanker van wie de eerstelijns behandeling mislukt is en voor wie een standaardbehandeling met anthracycline niet geïndiceerd is en wiens ≥ 2 de lijns behandeling start tijdens de inclusieperiode van deze studie. De responspercentages van patiënten die in de fase III studie in de 2e of latere lijn zijn behandeld met NAB-paclitaxel of SB-paclitaxel hebben als uitgangspunt gediend voor de powerberekening.⁵ Bij een type I fout van 0,05 (tweezijdig) en een power van 80%, zijn er 93 patiënten nodig per arm.

De patiënten worden, eventueel gedeeltelijk ondersteund door uitdraaien van de kankerregistratie en ziekenhuisapotheek, geïdentificeerd in de klinische praktijk door hun behandelend arts. De behandelend arts bespreekt met de patiënt de mogelijkheid om deel te nemen aan het onderzoek en geeft de patiënten informatie over het uitkomstenonderzoek mee. De behandelend artsen dienen aan de patiënten te vragen of zij willen deelnemen aan het „kwaliteit van leven-onderzoek. Aangezien de mediane overleving tussen 1,5 en 2 jaar ligt zou een follow-up duur van 1,5 jaar een betrouwbare basis moeten kunnen bieden voor het T=4 model. Indien de tijdsplanning dit toelaat wordt de follow-up duur uitgebreid.

Door de verwachte heterogeniteit in de dagelijkse praktijk, wat leidt tot minder goed vergelijkbare patiëntengroepen, zal er in dit uitkomstenonderzoek naar worden gestreefd om ten minste 100 tot 200 patiënten die behandeld zijn met NAB-paclitaxel te includeren. Verder zullen er 300 tot 400 patiënten worden geïnccludeerd die met andere therapieën zijn behandeld. Achteraf zal er worden bekeken of de patiëntengroep die behandeld is met NAB-paclitaxel vergelijkbaar is met de

patiëntengroep die een andere behandeling heeft gekregen. Bij de kosten-effectiviteitsanalyse kan voor eventuele verschillen worden gecorrigeerd.

5.c. Vergelijkende behandeling

Beschrijving: De vergelijkende behandelingen zullen de behandelingen zijn die in de dagelijkse praktijk na falen van de eerstelijns behandeling aan deze patiëntengroep worden gegeven. Naar verwachting zullen dit met name SB-paclitaxel en SB-docetaxel zijn.

5.d. Gegevens uitkomstenonderzoek

Beschrijving:

effectiviteit

De aanvrager geeft aan de volgende effectiviteitsgegevens te zullen verzamelen:

- Patiëntkenmerken (leeftijd, geslacht, menopauzale status, zwangerschap)
- Co-morbiditeiten
- WHO/Karnofsky performance score, TNM classificatie, en andere tumor eigenschappen.
- respons op behandeling.
- tijd tot progressie/volgende behandeling.
- progressievrije overleving.
- algehele overleving.
- voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren.

De onderzoekers zullen de gegevens van patiënten d.m.v. statusonderzoek achterhalen. Daar waar toch gegevens ontbreken of onduidelijkheden bestaan zal contact worden gezocht met de behandelend arts/studiecoördinator binnen het ziekenhuis.

utiliteiten

De aanvrager geeft aan dat in overleg met de beroepsgroep NVMO en een patiënten-vertegenwoordiging zal worden besproken op welke wijze het haalbaar is om een kwaliteit van leven onderzoek op te zetten voor deze groep patiënten. De vragenlijst zal bestaan uit verschillende onderdelen: de generieke vragenlijst EuroQol-5D, de kanker specifieke vragenlijsten EORTC-QLQ-C30 en EORTC QLQ - BR23 en eventueel een vragenlijst voor productieverlies en benodigde mantelzorg, de SF-HLQ. Het streven is om deze vragenlijsten bij ongeveer 200 patiënten af te nemen, maar dit is afhankelijk van tijdelijke identificatie van patiënten. De eerste vragenlijst wordt idealiter voorafgaand aan de tweedelijnsbehandeling afgenomen met uitloop van een week. De 2^e en 3^e vragenlijst volgen respectievelijk 9 en 18 weken na start van de behandeling. Daarna wordt er elke 4 maanden een vragenlijst gestuurd naar de patiënt.

kosten

De aanvrager geeft hetvolgende aan over de te verzamelen kosten:

- **directe medische kosten:** Binnen het ziekenhuis vanaf de start van de tweedelijns behandeling tot het einde van de totale behandeling. Tijdens het dossieronderzoek (inclusief EPD) wordt het zorggebruik van individuele patiënten in kaart gebracht (aantal tests, medicatiegebruik, enz.)
- **directe niet-medische kosten:** Er zal worden bekeken of er de SF-HLQ vragenlijst met vragen over productieverlies en kosten aan mantelzorg kan worden opgenomen in de kwaliteit van leven vragenlijst.
- **indirecte niet-medische kosten** worden niet onderzocht. Vanwege de relatief slechte prognose van deze patiënten, wordt er geen verschil verwacht in de kosten ten gevolge van productieverliezen.

De unit kosten (kosten per test) worden gebaseerd op officiële NZa tarieven. Kosten van medicatie wordt gebaseerd op de Z-index. Voor de kosten van opnamedagen, dagbehandeling en polikliniek bezoeken zal gebruik worden gemaakt van kostprijsberekening waarbij rekening wordt gehouden met overhead, rente- en afschrijvingskosten.

Discussie: De gegevensverzameling is nog niet goed uitgewerkt. Zo zijn de CRFs in eerste instantie te summier om de relevante gegevens te registreren. In reactie zijn de CRFs uitgebreid maar niet toegevoegd. Voor de utiliteiten is slechts de EQ5D vragenlijst nodig. Overigens is productieverlies indirect en niet-medisch en is de onderbouwing om dit niet te meten voldoende. Er lijkt een duidelijk tijdschema van afname van vragenlijsten te zijn, maar de haalbaarheid hiervan dient nog besproken te worden met de beroepsgroep en patiëntenvereniging en staat nog niet vast.

5.e. Incrementele kosteneffectiviteit in de dagelijkse praktijk

Beschrijving: De incrementele kosteneffectiviteit van albumine-gebonden paclitaxel zal de aanvrager berekenen met behulp van het in de doelmatigheidsindicatie beschreven model en de gegevens verkregen uit het uitkomstenonderzoek. De aanvrager geeft aan dat aanpassingen mogelijk nodig zijn in het t=0 model afhankelijk van het zorggebruik, de effectiviteit en de heterogeniteit in de dagelijkse praktijk.

5.f. De doeltreffende toepassing in de dagelijkse praktijk

Beschrijving: De aanvrager geeft aan dat voor het onderzoek naar de doeltreffende toepassing data uit de patiëntenregistratie zullen worden gebruikt. De volgende data zijn hierbij van belang: socio-demografische kenmerken, co-morbiditeit, de eerstelijns behandeling van het gemetastaseerde mammacarcinoom, reden van start chemotherapie, de dosering en toedieningsvorm, dosis aanpassingen (met reden) van alle chemotherapie, toxiciteiten, tumoreigenschappen, ziektestadium bij diagnose, prognostische eigenschappen van de patiënt en/of tumor. Deze data zullen voor alle patiënten in de studie worden verzameld door middel van een case report formulier.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de huidige opzet van het uitkomstenonderzoek onvoldoende is. De volgende punten behoeven aandacht:

- Alhoewel 9 mogelijk participerende ziekenhuizen hebben toegezegd, is de toezegging onder voorbehoud en staat deze nog niet vast.
- Verder heeft de beroepsgroep nog geen standpunt bij dit onderzoek ingenomen.
- De tijdsdata van afname van CRFs is te gering (1x per jaar).
- Wat de utiliteitenbepaling betreft, geeft de aanvrager aan dat de haalbaarheid van het uitvoeren van het onderzoek nog onbekend is en dat in overleg met de beroepsgroep NVMO en een patiënten-vertegenwoordiging de opzet zal worden besproken.

6. Uitvoerbaarheid

Beschrijving: De aanvrager geeft aan dat het onderzoek goed uitvoerbaar is. Belangrijkste punt is het identificeren van de patiënten. Om een voormeting voor het “kwaliteit van leven” onderzoek te verkrijgen, dienen de patiënten voor start van de 2de lijns behandeling geïdentificeerd te worden. Indien dit moeilijk te realiseren is, zal dit in 2-3 centra worden gedaan. Om de uitvoerbaarheid te vergroten wordt samenwerkt met de behandelend artsen, mammapoli's, kankerregistratie en patiëntenvereniging. In reactie op de conceptrapporten heeft de aanvrager brieven geïncludeerd van een aantal behandelend artsen, de patiëntenvereniging en de beroepsvereniging. De eerste 2 staan positief t.o.v. mogelijke deelname aan dit onderzoek, alhoewel de artsen wel specificeren alleen deel te nemen wanneer zij hiertoe gevraagd worden, dit staat dus nog niet vast. De beroepsgroep (de NVMO) heeft aangegeven dat zij geen standpunt innemen m.b.t. het uitkomstenonderzoek. Eerst moet duidelijker zijn waaraan het moet voldoen.

Conclusie: Gezien het ontbreken van bewijs voor betrokkenheid van alle beroepsbeoefenaren en zorginstellingen, wordt dit onderzoek vooralsnog niet uitvoerbaar geacht.

7. Knelpunten en randvoorwaarden

Beschrijving: De aanvrager benoemt de volgende randvoorwaarden en knelpunten:

- Voldoende inclusie van patiënten (afhankelijk van de plaats die artsen geven aan NAB-paclitaxel in de behandeling van gemetastaseerde borstkanker).
- Onvoldoende inclusie van patiënten doordat artsen vergeten patiënten te includeren.
- Te late inclusie van patiënten om de baseline vragenlijst m.b.t. het kwaliteit van leven (inclusief vragenlijst over kosten van mantelzorg en productieverliezen) in te vullen.
- Deelname van de ziekenhuizen en behandelend artsen
- Deelname van de NVMO en Borstkankervereniging Nederland (BVN).

De aanvrager draagt als oplossing voor het 2^e punt aan dat vanuit andere bronnen ondersteuning wordt geboden voor het identificeren van patiënten. Een middel ter ondersteuning zijn uitdraaien van de ziekenhuisapothek met de patiënten die NAB-paclitaxel hebben gekregen. Deze patiënten worden dan geïdentificeerd na de baseline, maar kunnen mits ze snel worden

benaderd dan nog worden geïnccludeerd in het onderzoek. Een tweede ondersteuningsmogelijkheid is de kankerregistratie. Zij hebben voor een deel van de patiënten een follow-up onderzoek uitgevoerd, waarbij is gekeken of deze patiënten in de jaren na diagnose aanvullende behandeling hebben gehad. Verder kan contact met de mammapoli's ook behulpzaam zijn bij het identificeren van de patiënten. Per ziekenhuis zal er moeten worden bekeken welke methode het beste werkt.

Voor het 3^e punt geeft de aanvrager aan dat de arts een vergoeding zal krijgen per tijdig ingevulde 1e vragenlijst, dit om de arts te prikkelen de vragenlijsten tijdig in te vullen en baseline gegevens te krijgen.

Discussie: Wat betreft het eerste knelpunt (als paclitaxel een andere plaats in de behandeling krijgt) zou het nog steeds goed zijn als ook deze patiënten geïnccludeerd blijven. Uitkomstenonderzoek dient namelijk een zo volledig mogelijk beeld te geven van de inzet van het middel in de dagelijkse praktijk, en heeft als doel de doeltreffendheid in de dagelijkse praktijk in beeld te brengen. Het is goed dat de aanvrager al oplossingen geeft voor mogelijke knelpunten. Echter, de deelname van de NVMO is cruciaal en dient geborgd te zijn voor vergoeding kan worden toegekend.

Conclusie: De CFH onderschrijft deze knelpunten en voegt hier de volgende knelpunten aan toe: Selectiebias bij de keuze van behandeling waardoor onvergelijkbaarheid in de behandelgroepen ontstaat. Confounding en informatiebias bij vergelijking van prospectief verzamelde gegevens en andere bronnen. De financiering en samenwerking van verschillende partijen. De daadwerkelijke start van de dataverzameling en tenslotte het totale aantal relevante gegevens dat verzameld wordt.

8. Bestaand en lopend onderzoek

Beschrijving: In een bijlage geeft de aanvrager een overzicht van 8 lopende studies waarin NAB-paclitaxel wordt ingezet als tweede of latere lijnsbehandeling bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker. In deze studies wordt veelal de werkzaamheid van NAB-paclitaxel in combinatie met verschillende andere middelen nagegaan.

Discussie: In deze studies waarin combinaties van therapieën worden toegepast, worden lagere doseringen gehanteerd voor NAB-paclitaxel. Mogelijk off-label gebruik van NAB-paclitaxel in combinatietherapie met lagere doseringen, heeft mogelijk effect op de effecten en utiliteiten en op de kosten.

Conclusie: Het overzicht over bestaand en lopend onderzoek is voldoende.

9. Eindconclusie

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheid voor albumine-gebonden paclitaxel (Abraxane®) onvoldoende is uitgewerkt. De doelmatigheidsindicatie is voldoende maar het uitkomstenonderzoek is onvoldoende uitgewerkt. Met betrekking tot de doelmatigheidsindicatie hebben de volgende punten aandacht nodig:

- De onderbouwing voor de utiliteiten is voldoende, maar niet alle utiliteiten zijn geïnccludeerd.

Met betrekking tot het uitkomstenonderzoek hebben de volgende punten aandacht nodig:

- De opzet van het onderzoek is nog onvoldoende uitgewerkt. Zo is het aantal patiënten per ziekenhuis nog niet bekend. Verder heeft de beroepsgroep nog niet toegezegd deel te willen nemen.
- De meting van utiliteiten is van belang voor de meting van de QALYs (utiliteiten zijn vooralsnog onvoldoende onderbouwd), maar er wordt een slag om de arm gehouden of de baseline meting wel kan plaatshebben. Op t=4 dienen voldoende bruikbare gegevens over de kwaliteit van leven van Nederlandse patiënten met gemetastaseerde borstkanker die behandeld worden met NAB-paclitaxel of SB-paclitaxel beschikbaar te zijn in de

verschillende ziekte stadia, om een betrouwbare uitspraak te kunnen doen over de kosten per QALY. Deze utiliteiten dienen met een van de volgende vragenlijsten bepaald te worden: EQ-5D, HUI2 of HUI3.

10. Literatuur

1. Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek, geactualiseerde versie. 2006;
2. Kuijpers MR, Toenders WGM. Procedure beoordeling intramurale geneesmiddelen. 2006;06/241:
3. Leidraad voor Uitkomstenonderzoek. ten behoeve van de beoordeling doelmatigheid intramurale geneesmiddelen'. 2008.
4. Handleiding voor kostenonderzoek. 2010
5. Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, *et al.* Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7794-7803
6. Jones SE, Erban J, Overmoyer B, *et al.* Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:5542-51
7. Hoofdstuk 10: Diagnostiek en behandeling van het gemetastaseerde mammacarcinoom. In: Richtlijn voor behandeling van mammacarcinoom. *Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg (CBO) & Vereniging Integrale kankercentra, Utrecht, 2008.*
URL: http://www.cbo.nl/Downloads/328/rl_mamma_08.pdf Geraadpleegd 14-09-2011.
8. Cooper N.J., A.J. Sutton, K.R. Abrams, D. Turner, A. Willoo Comprehensive decision analytical modelling in economic evaluation: a Bayesian approach. *Health Economics* 2004; 13(3):203-26. (Article first published online: 6 MAY 2003)
9. Ruiterkamp J, Ernst MF, de Munck L, *et al.* Improved survival of patients with primary distant metastatic breast cancer in the period of 1995 – 2008: A nationwide population-based study in the Netherlands. *Breast Cancer Res Treat* 2011;128:495-503
- 10, Gommer AM, Poos MJJC, Voogd AC. Hoe vaak komt borstkanker voor en hoeveel mensen sterven eraan? In: *Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid.* Bilthoven: RIVM, Nationaal Kompas Volksgezondheid, 20 september 2010.

Kostenprognose van opname van albumine-gebonden paclitaxel (Abraxane®) in de beleidsregel dure geneesmiddelen.

1. Inleiding

De NZa heeft het CVZ verzocht om advies uit te brengen over de geprognosticeerde kosten voor albumine-gebonden (=NAB-)paclitaxel (Abraxane®) voor de behandeling van gemetastaseerde borstkanker. Dit gebeurt in het kader van de toetsing van het in de Beleidsregel Dure Geneesmiddelen vastgelegde kostencriterium van €2,5 miljoen per jaar. Deze toetsing vormt samen met de therapeutische waardebeoordeling en de vraagstelling doelmatigheidstoets de basis voor het besluit over de voorlopige opname van een geneesmiddel in de Beleidsregel Dure Geneesmiddelen.

Het doel van deze kostenprognose is een schatting te maken van de kosten die met het gebruik van het middel gepaard gaan. Hierbij wordt uitgegaan van de kosten wanneer alle patiënten met de indicatie waarvoor de CFH een therapeutisch gelijke waarde heeft vastgesteld, daadwerkelijk met dit middel behandeld zouden worden. Getoetst wordt of deze geschatte kosten het kostencriterium van €2,5 miljoen per jaar zal halen. Opname op de Beleidsregel Dure Geneesmiddelen is pas aan de orde indien aan dit kostencriterium voldaan wordt.

Een schatting van de totale kosten van het gebruik van een intramuraal geneesmiddel ten behoeve van de opname in de Beleidsregel Dure Geneesmiddelen wordt gemaakt op basis van de volgende determinanten:

- de indicatie waarvoor het CVZ een specifieke therapeutische gelijke waarde heeft vastgesteld als een ander middel dat is opgenomen in de beleidsregel.
- het aantal patiënten met deze indicatie
- de dosering van het geneesmiddel
- de duur van de behandeling
- de prijs van het geneesmiddel
- de wijze waarop het geneesmiddel wordt gefinancierd

2. Uitgangspunten

2.1 Indicatie

De aanvrager vraagt opname van NAB-paclitaxel geneesmiddel in de beleidsregel dure geneesmiddelen (BDG) aan voor de geregistreerde indicatie. NAB-paclitaxel monotherapie is geregistreerd voor patiënten met metastaserende borstkanker bij volwassen patiënten bij wie de eerste lijnsbehandeling voor metastaserende ziekte mislukt is en voor wie een standaardbehandeling met anthracycline niet geïndiceerd is.

De richtlijn mammacarcinoom 2008 geeft aan dat chemotherapie eerstekeus is als behandeling van gemetastaseerd mammacarcinoom indien:

- De hormoonreceptoren negatief zijn;
- Hormonale therapie niet meer effectief lijkt te zijn;
- De ziekte snel progressief is;
- Uitgebreide en snelgroeïende viscerale metastasen zijn opgetreden (long, lever, lymfangitis);
- Ernstige cytopenie als gevolg van massale beenmerg metastasering aanwezig is;

Anthracyclines en taxanen zijn de meest effectieve chemotherapeutische middelen bij gemetastaseerde borstkanker. Adequaate gedoseerde antracyclines zijn effectiever dan taxanen.¹

De CFH heeft geconcludeerd dat bij de behandeling van gemetastaseerd mammacarcinoom in tweede- of latere behandellijn NAB-paclitaxel een gelijke therapeutische waarde heeft als SB-paclitaxel.²

2.2 Aantal patiënten

In 2008 was de incidentie van borstkanker in Nederland 13.097, met een gemiddelde groei van 2% per jaar berekend over de voorgaande 5 jaar.³ Op basis van deze gegevens wordt het aantal

patiënten in 2012 daarmee op 14.180 geschat. Ten tijde van diagnose heeft 5% van de patiënten reeds metastases.⁴ Daarnaast krijgt 25% een metastase in een later stadium.⁵ Totaal zal ongeveer 30% van de patiënten het gemetastaseerd stadium bereiken. Dit zou in 2012 om ongeveer 4255-4960 patiënten gaan.

Op basis van expert opinions is de schatting dat ongeveer 80% van de patiënten met een gemetastaseerd mammacarcinoom chemotherapie zal ontvangen. Daarnaast is geschat dat ongeveer 40% van deze patiënten derde- of latere lijnsbehandeling met chemotherapie zal ondergaan. De aanvrager heeft IMS gegevens aangeleverd waaruit naar voren komt dat 62% van de patiënten met gemetastaseerde borstkanker voor tweedelijns chemotherapie in aanmerking komt. Daarom houdt deze kostenprognose het gemiddelde van 80% en 40% aan, nl. 60%. Deze laatste groep patiënten zal de potentiële doelgroep voor NAB-paclitaxel uitmaken en zal momenteel uit ongeveer 2446 patiënten bestaan (Tabel 1). De fabrikant gaat uit van iets lagere aantallen, omdat een lager percentage werd gebruikt voor het percentage patiënten dat wordt behandeld met chemotherapie. Het artikel waarnaar wordt verwezen geeft alleen de percentages voor eerste lijntherapie. Latere lijntherapie (zoals chemotherapie na hormonale therapie) is er niet in gepresenteerd. Daarom gaat deze berekening uit van een potentieel aantal patiënten van 2446.

Tabel 1. Schatting totaal aantal potentiële patiënten voor behandeling met NAB-paclitaxel

Schatting aantallen	jaar
Incidentie borstkanker in 2012	14.180
Metastase bij diagnose (5%)	709
Geen metastase bij diagnose	13.471
Adjuvant behandelde patiënten met een metastaserend recidief (25%)	3.368
Totale aantal patiënten met gemetastaseerde borstkanker	4.077
60%* van de patiënten krijgt 2 ^e of latere lijns chemotherapie	2.446
Totaal aantal patiënten in aanmerking voor behandeling	2.446

* dit percentage is afgeleid uit schattingen van experts

2.3 Dosering en duur van de behandeling

Dosering.

De aanbevolen dosering NAB-paclitaxel is 260 mg/m².⁶

Frequentie en duur van gebruik

NAB-paclitaxel wordt om de 3 weken gedurende 30 minuten toegediend. Bij de berekening van het aantal benodigde flacons wordt uitgegaan van een gemiddeld lichaamsoppervlak van 1.75 m² voor een volwassen vrouw. Wat betreft de behandelduur geven de registratietekst en internationale behandelrichtlijnen geen specifieke adviezen omtrent het totaal aantal NAB-paclitaxel kuren waarmee MBC patiënten dienen te worden behandeld. Het gemiddeld aantal toegediende kuren met NAB-paclitaxel in de registratie studie (CA-012-0) was 5.6 (SD=3.04).⁷

2.4 Prijs van het geneesmiddel

De AIP (excl. BTW) van één flacon met 100 mg NAB-paclitaxel is €300,-.⁸

2.5 Kosten per patiënt per jaar

Per behandelcyclus krijgt een patiënt (260*1.75=) 455 mg NAB-paclitaxel toegediend. Dit komt overeen met vijf flacons NAB-paclitaxel. Uitgaande van zes behandelcycli zijn voor de behandeling van één MBC patiënt (5,6*5=) 28 flacons nodig. De totale geneesmiddel kosten van NAB-paclitaxel bedragen daarmee (28*300=) € 8,400 per patiënt per jaar.

* De aanvrager gaat in de berekening uit van het mediane aantal toegediende kuren. CVZ gaat uit van het gemiddelde aantal toegediende kuren. Dit resulteert in iets lagere kosten van het geneesmiddel per patiënt.

3. Kostenprognose

Tabel 2: Schatting van de totale kosten per jaar bij toepassing van NAB-paclitaxel bij alle patiënten die hiervoor in aanmerking komen.

Schatting totale kosten per jaar	
Aantal patiënten in aanmerking	2.400
kosten (A.I.P) per flacon van 100 mg	€300,-
Gemiddeld gebruik per patiënt (5,6 * 5)	28
kosten per patiënt per jaar	€8.400,-
Totale kosten per jaar	± €20.000,-

4. Conclusies

Toepassing van NAB-paclitaxel (Abraxane®) bij de behandeling van metastaserende borstkanker zal gepaard gaan met kosten die geraamd worden op € 20 miljoen per jaar als het middel bij alle potentiële patiënten wordt ingezet. Hiermee voldoet de kostenprognose aan het kostencriterium van €2,5 miljoen en komt NAB-paclitaxel (Abraxane®) in aanmerking voor voorlopige opname op de Beleidsregel Dure Geneesmiddelen. In de praktijk zullen de werkelijke kosten naar alle waarschijnlijkheid veel lager uitvallen, doordat niet alle potentiële patiënten met (monotherapie van) taxanen zullen worden behandeld. Verder zijn besparingen door mogelijke substitutie met bestaande middelen als SB-paclitaxel of docetaxel niet meegenomen.

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

5. Referenties

1. Hoofdstuk 10: Diagnostiek en behandeling van het gemetastaseerde mammacarcinoom. In: Richtlijn voor behandeling van mammacarcinoom. *Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg (CBO) & Vereniging Integrale Kankercentra, Utrecht, 2008.* URL: http://www.cbo.nl/Downloads/328/rl_mamma_08.pdf
2. Farmacotherapeutisch rapport albumine-gebonden paclitaxel (Abraxane®) bij gemetastaseerde borstkanker 2012 CVZ, Diemen.
3. Vereniging Integrale Kankercentra (VIKC), relatieve overleving borstkankerpatiënten 18 jaar en ouder. Geraadpleegd in december 2011 via www.IKCnet.nl.
4. Ruitkamp J, Ernst MF, de Munck L, *et al.* Improved survival of patients with primary distant metastatic breast cancer in the period of 1995 – 2008: A nationwide population-based study in the Netherlands. *Breast Cancer Res Treat* 2011;128:495-503
5. Visser O, van Leeuwen FE. Stage-specific survival of epithelial cancers in North-Holland/Flevoland, The Netherlands. *Eur J Cancer* 2005; 41(15):2321-2330.
6. SmPC Abraxane®.
7. European Public Assessment Report for Abraxane (nanoparticle albumin-bound paclitaxel). Procedure No. EMEA/H/C/778. CHMP; EMA, 04 February 2008. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000778/WC500020433.pdf Geraadpleegd 14-09-2011.
13. Z-Index, september 2011. URL: https://www.z-index.nl/Producten_en_Diensten/G-Standaard/Standdaard_overzichten/Online/frameset.htm Geraadpleegd 19-09-2011. Detailgegevens G-Standaard: 15690172 Abraxane Infusiepoeder Flacon 100 mg.