

Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de Minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

0530.2014071584

Datum 30 juni 2014
Betreft Herbeoordeling en duiding trastuzumab Herceptin®

Zorginstituut Nederland Pakket

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

T +31 (0)20 797 89 59

Contactpersoon

mw. mr. A.M.C. van Saase
T +31 (0)20 797 87 11

Onze referentie

2014071584

Geachte mevrouw Schippers,

Zorginstituut Nederland heeft de vervolgbeoordeling van trastuzumab (Herceptin®) afgerond. Trastuzumab is in 2006 op de toenmalige Beleidsregel Dure Geneesmiddelen (BDG) geplaatst voor de indicatie 'Adjuvante behandeling van patiënten met een vroeg stadium van borstkanker (invasief, niet-uitgezaaid) die een overexpressie hebben van HER2, na chirurgie, chemotherapie (neo-adjuvant of adjuvant) en radiotherapie (indien van toepassing)'.

In de beleidsregel stond vermeld dat 4 jaar na voorlopige opname (tijdstip $t=4$) een vervolgbeoordeling moet plaatsvinden, die uitsluitend moet geven over de continuering van de opname op de Beleidsregel van de NZa. Voor deze vervolgbeoordeling zijn nieuwe gegevens gebruikt die zijn verzameld in het onderzoek naar gepast gebruik (het uitkomstenonderzoek) in de vier jaar na opname op de beleidsregel. Daarnaast heeft de fabrikant een kosteneffectiviteitsanalyse uitgevoerd. Deze gegevens zijn vergeleken met de resultaten van de beoordeling uit 2006.

Nu de beleidsregels niet meer van kracht zijn, rondt Zorginstituut Nederland de vervolgbeoordeling af in het kader van het pakketbeheer. Het Zorginstituut maakt hiervoor een integrale afweging van de 4 pakketcriteria: effectiviteit, kosteneffectiviteit, noodzakelijkheid en uitvoerbaarheid.¹

De integrale afweging start bij een toets op de effectiviteit. Voor de beoordeling van het pakketcriterium effectiviteit gaat Zorginstituut Nederland op vergelijkbare wijze te werk als bij de beoordeling van de stand van de wetenschap en praktijk, zoals omschreven in de Zvw. Alleen zorg die als effectief wordt beschouwd (voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk) kan onderdeel uitmaken van het basispakket. Dat is de minimale eis die de Zvw stelt aan een interventie. Als het Zorginstituut, op advies van de Wetenschappelijke adviesraad (WAR) tot het standpunt komt dat de interventie niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk, dan toetst het Zorginstituut niet meer aan de overige pakketcriteria.

Als een interventie wel voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk, vindt het Zorginstituut het zinvol om vervolgens nader te bezien of een interventie ook in de basisverzekering thuishoort op grond van de overige drie pakketcriteria.

¹ Zie hiervoor het rapport Pakketbeheer in de praktijk, deel 3 van 14 oktober 2013

Het doel van deze toets is om te bezien of de zorg van het verzekerde basispakket moet worden uitgesloten, niet moet worden uitgesloten of dat er extra (meer dan de normale maatregelen, die gezien de rollen van diverse partijen in het zorgverzekeringsstelsel al genomen worden) moeten worden getroffen om gepast gebruik van zorg te borgen. Als een risico op niet gepast gebruik kan worden beperkt door het organiseren van extra beperkende maatregelen door zorgverleners, patiënten, zorgverzekeraars en de registratiehouder, dan geeft Zorginstituut Nederland hier de voorkeur aan boven een uitstroomadvies.

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
30 juni 2014

Onze referentie
2014071584

Het Zorginstituut ziet op basis van de integrale afweging van de pakketcriteria geen redenen te adviseren trastuzumab van het verzekerde pakket uit te sluiten. Zorginstituut Nederland adviseert ook geen extra beperkende maatregelen door partijen. Er zijn in de uitvoeringspraktijk voldoende waarborgen om gepast gebruik van zorg te ondersteunen. Trastuzumab blijft daarom een te verzekeren prestatie in het kader van de Zorgverzekeringswet (Zvw).

Ter toelichting hierbij het volgende.

Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk/effectiviteit

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

Trastuzumab is geregistreerd voor HER2-positieve vroege borstkanker. In de beoordeling is de therapeutische waarde van trastuzumab vergeleken met standaard chemotherapie, waarbij schema's gebaseerd op een taxaan, anthracycline en cyclofosfamide (AC-T) momenteel tot de gebruikelijke therapeutische opties behoren.

Zorginstituut Nederland heeft zich bij zijn oordeel laten adviseren door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR). De WAR is tot het oordeel gekomen dat bij behandeling van vroege HER2-positieve borstkanker één jaar behandeling met trastuzumab in combinatie met chemotherapie, met name het AC-T schema, een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van deze chemotherapie alleen. De conclusies zijn in overeenstemming met het standpunt van de Commissie Bom over trastuzumab bij deze indicatie, zoals dat in het verleden is gepubliceerd.

Zorginstituut Nederland komt op basis hiervan tot de conclusie dat trastuzumab voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en tevens aan het pakketcriterium effectiviteit. In het bijgevoegde farmacotherapeutisch (FT) rapport zijn de overwegingen opgenomen die tot de conclusie van het Zorginstituut hebben geleid.

Kosteneffectiviteit

Het Zorginstituut heeft ook de verhouding beoordeeld tussen de effecten en de kosten van het gebruik van trastuzumab in de dagelijkse praktijk. Dit uitkomstenonderzoek is in de afgelopen vier jaar gedaan en was, bij de initiële beoordeling vier jaar geleden, een voorwaarde voor de voorwaardelijke vergoeding.

Het onderzoek is beoordeeld door de WAR. De registratiehouder rapporteert een incrementale kosteneffectiviteitsratio (ICER) van € 15.353 per QALY. Ondanks enkele tekortkomingen in de onderbouwing van de kosteneffectiviteit van trastuzumab bij vroege borstkanker in de Nederlandse praktijk is de WAR van mening dat voldoende aannemelijk is gemaakt dat bestaande onzekerheden waarschijnlijk niet zullen leiden tot een grote toename in de ICER.

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
30 juni 2014

Onze referentie
2014071584

Zorginstituut Nederland vindt dat de onderbouwing van de kosteneffectiviteit van trastuzumab bij vroege borstkanker voldoende is.

Noodzakelijkheid

Trastuzumab maakt sinds een aantal jaar deel uit van de standaardbehandeling van vroege HER2-positieve borstkanker. De ziektelast van de aandoening is hoog en de gemiddelde kosten voor de individuele patiënt bedragen per jaar € 24.064. Ten aanzien van de consumptie van de zorg, heeft de registratiehouder gezamenlijk met de beroepsgroep laten zien dat het voorschrijfgedrag van zorgverleners veranderd is. Namelijk van een sequentieel behandelingschema naar een gelijktijdig behandelingschema met trastuzumab. Hiermee wordt een gepast gebruik van deze zorg bevorderd en zal de consumptie van de zorg niet ongepast zijn.

Op basis van deze overwegingen is de conclusie van Zorginstituut Nederland dat het gaat om noodzakelijk te verzekeren zorg. Er zijn geen signalen naar voren gekomen die op dit moment aanleiding geven om tot een andere conclusie te komen.

Uitvoerbaarheid

Aangezien trastuzumab al geruime tijd deel uit maakt van de standaardbehandeling van vroege borstkanker, is er sprake van een ingebede organisatie van deze zorg in de praktijk. Onder de beroepsgroep en patiënten is er draagvlak voor de behandeling met trastuzumab. Met de add-on bekostiging is de bekostiging gewaarborgd en hiermee ook de administratie van deze zorg. Tot slot meent het Zorginstituut dat de behandelkosten niet leiden tot uitvoeringsproblemen. Het feitelijk kostenbeslag in het kader van het verzekerde pakket voor 2008 is indertijd door de aanvrager inzichtelijk gemaakt door gebruik te maken van geschatte patiëntenaantallen en kosten per patiënt. De schatting van de feitelijke kosten op basis van data uit het huidige uitkomstenonderzoek voorspelt een kostenbeslag van ruim €28 miljoen per jaar. Dit kostenbeslag zal naar verwachting niet onevenredig stijgen.

Op basis van deze overwegingen is de conclusie van Zorginstituut Nederland dat het gaat om zorg met lage uitvoeringsrisico's. Er zijn geen signalen naar voren gekomen die op dit moment aanleiding geven om tot een andere conclusie te komen.

Weging pakketcriteria

Trastuzumab is bij indicatie 'Adjuvante behandeling van patiënten met een vroeg stadium van borstkanker (invasief, niet-uitgezaaid) die een overexpressie hebben van HER2, na chirurgie, chemotherapie (neo-adjuvant of adjuvant) en radiotherapie (indien van toepassing)' effectief. De kosteneffectiviteit is voldoende onderbouwd en niet onevenredig ongunstig. Trastuzumab maakt al een aantal jaar deel uit van de standaardbehandeling van vroege HER2-positieve

borstkanker. De totale kosten voor de inzet van trastuzumab in 2008 bedroegen ruim €28 miljoen.

Zorginstituut Nederland
Pakket

Het Zorginstituut ziet op basis van de huidige praktijk weinig tot geen risico voor niet gepast gebruik. Zorgverzekeraars kopen de zorg tegenwoordig in als standaardzorg voor de behandeling van vroege HER2-positieve borstkanker.

Datum
30 juni 2014

Onze referentie
2014071584

Het Zorginstituut is daarom van mening dat er geen redenen zijn om op grond van de weging van de pakketcriteria trastuzumab bij de genoemde indicatie uit te sluiten.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp
Voorzitter Raad van Bestuur

Herbeoordeling na 4 jaar voorlopige opname op de NZa-beleidsregel 'Dure/Wees geneesmiddelen'

Farmacotherapeutisch rapport trastuzumab (Herceptin) bij de indicatie HER2-positieve vroege borstkanker

Voor opname op de Beleidsregel Dure geneesmiddelen in 2006 (tijdstip t=0) is trastuzumab destijds beoordeeld voor de indicatie '*Adjuvante behandeling van patiënten met een vroeg stadium van borstkanker (invasief, niet-uitgezaaid) die een overexpressie hebben van HER2, na chirurgie, chemotherapie (neo-adjuvant of adjuvant) en radiotherapie (indien van toepassing)*'. In de per 1-1-2012 ingetrokken beleidsregels staat vermeld dat 4 jaar na voorlopige opname (tijdstip t=4) een hernieuwde beoordeling moet plaatsvinden, die uitsluitend moet geven over de continuering van de opname. Per 15 mei 2012 heeft de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) besloten dat de gegevens van de herbeoordeling aangewend dienen te worden voor pakketadvisering. Voor deze herbeoordeling zijn aanvullende gegevens over de farmacotherapeutische waarde van trastuzumab ten opzichte van de vergelijkende behandeling(en) vereist. Dit kunnen gegevens zijn van nieuwe, gerandomiseerde, klinische onderzoeken (RCT's), follow-up van eerdere RCT's en observationele onderzoeken (o.a. 'uitkomstenonderzoek'), die hebben plaats gevonden tussen t=0 en t=4. Deze gegevens worden vergeleken met de resultaten van de eerste beoordeling op t=0. Voor de bepaling van de therapeutische waarde op t=4 is vergeleken met standaard chemotherapie. Hierbij is de Commissie Geneesmiddelen tot onderstaande conclusies gekomen.

- Bij behandeling van vroege Her2-positieve borstkanker heeft één jaar behandeling met trastuzumab in combinatie met chemotherapie, met name het AC-T schema, een therapeutische meerwaarde ten opzichte van deze chemotherapie alleen.

Trastuzumab [poeder voor intraveneuze infusie]

Geregistreerde indicatie. Op t=0 (2005) was de te evalueren indicatie beperkt tot '*Adjuvante behandeling van patiënten met een vroeg stadium van borstkanker (invasief, niet-uitgezaaid) die een overexpressie hebben van HER2, na chirurgie, chemotherapie (neo-adjuvant of adjuvant) en radiotherapie (indien van toepassing)*'. De indicatie is in 2011 als volgt uitgebreid:

'Herceptin is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met HER2-positieve vroege borstkanker:

- aansluitend op operatie, chemotherapie (neoadjuvant of adjuvant) en radiotherapie (mits van toepassing).
- volgend op adjuvante chemotherapie met doxorubicine en cyclofosfamide, in combinatie met paclitaxel of docetaxel.
- in combinatie met adjuvante chemotherapie bestaande uit docetaxel en carboplatine.
- in combinatie met neoadjuvante chemotherapie gevolgd door adjuvante behandeling met Herceptin, voor lokaal gevorderde (inclusief inflammatoire) ziekte of tumoren > 2 cm in diameter.'

Daarnaast is trastuzumab geregistreerd voor behandeling van HER2-positieve gemetastaseerde borstkanker en behandeling van HER2-positieve maagkanker.

Dosering. Driewekelijks schema: oplaaddosis 8 mg/kg gevolgd door 6 mg/kg/drie weken. Wekelijks schema: oplaaddosis 4 mg/kg gevolgd door 2 mg/kg/week gelijktijdig met paclitaxel volgend op chemotherapie met doxorubicine en cyclofosfamide.

Werkingsmechanisme. Trastuzumab is een recombinant gehumaniseerd IgG1 monokonaal antilichaam tegen de humane epidermale groeifactor receptor-2 (HER2). HER2-overexpressie is geassocieerd met kortere ziektevrije overleving. Binding van trastuzumab aan HER2 remt de proliferatie van humane tumorcellen en stimuleert antilichaamafhankelijke celgemedieerde cytotoxiciteit.

Bijzonderheden. Schema's gebaseerd op een taxaan, anthracycline en cyclofosfamide behoren momenteel tot de gebruikelijke therapeutische opties. Van HER2-positieve kanker is sprake bij tumoren die overexpressie vertonen of een HER2 genamplificatie hebben zoals aangetoond met een accurate en gevalideerde assay (IHC 3+ resp. positieve FISH/CISH).

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten. T=0: Toevoeging van trastuzumab aan behandeling met doxorubicine/cyclofosfamide gevolgd door paclitaxel of met alleen een anthracycline resulteerde bij HER2-positieve patiënten met primair geopereerde borstkanker in een afname van het risico op terugkeer van de ziekte met ongeveer 50%. Ten opzichte van alleen anthracycline werd ook een significant effect op de algehele overlevingsduur gevonden.

T=4: Bij patiënten met HER2-positieve vroege borstkanker was, met name in de tweejaars- en vierjaarsvervolggegevens, van het HERA-onderzoek, de algehele en ziektevrije overleving bij behandeling met trastuzumab in combinatie met de gebruikelijke anthracycline-bevattende chemotherapie significant en klinisch relevant groter dan met chemotherapie alleen.

Ongunstige effecten. De belangrijkste bijwerkingen van trastuzumab zijn hartfalen (vooral in combinatie met anthracyclinen), infusiereacties en (neutropene) infecties. Deze bijwerkingen kunnen door preventie en monitoring in de praktijk goed worden beheerst.

Ervaring. De ervaring met trastuzumab is ruim.

Toepasbaarheid. De contra-indicaties (o.a. overgevoeligheid, ernstige dyspneu in rust) zijn sinds t=0 onveranderd. Er zijn onvoldoende gegevens over interacties. Trastuzumab mag alleen gebruikt worden bij patiënten met HER2-positief tumorweefsel (IHC 3+ of FISH+ of CISH+).

Gebruiksgemak. Trastuzumab wordt toegediend per intraveneuze infusie gedurende één uur in een driewekelijks of wekelijks schema, één jaar lang. In Nederland is het driewekelijkse schema het meest gebruikelijk. Trastuzumab wordt in combinatie met chemotherapie toegediend.

Eindconclusie therapeutische waarde. Bij behandeling van vroege Her2-positieve borstkanker heeft één jaar behandeling met trastuzumab in combinatie met chemotherapie, met name het AC-T schema, een therapeutische meerwaarde ten opzichte van deze chemotherapie alleen.

1. Aandoening

Symptomen. Verdachte symptomen van borstkanker zijn een palpabele tumor, veelal door de patiënte zelf ontdekt, en intrekkingen van huid of tepel en verandering van de contour van de borst. Veel carcinomen worden bij screening ontdekt voordat deze tot symptomen aanleiding geven.¹ Bij bepaalde risicofactoren, zoals dragerschap van BRCA1 of BRCA2 mutaties, of als sprake is van bijvoorbeeld klinisch geobjectiveerde bloederige tepeluitvloed, bestaat er voor de huisarts een indicatie voor verwijzing ook buiten het landelijk bevolkingsonderzoek om.

Ontstaanswijze. De tumor ontwikkelt zich uit het epitheel van de afvoergangen (ductuli) en klierbuisjes (lobuli). Tumorcellen kunnen lymfevaten en bloedvaten op dezelfde wijze als witte bloedcellen penetreren, waardoor metastasering kan plaatsvinden al voor de tumor ontdekt is. Metastasen op afstand komen voor in lymfeklieren, longen, lever en bot.¹

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 en behandeling. Bij iets minder dan 10% van alle nieuw gediagnosticeerde patiënten is de ziekte reeds gemetastaseerd. Bij ongeveer 20% van de patiënten heeft de tumor bij diagnose het omliggende weefsel niet aangetast noch is deze uitgezaaid (*carcinoma in situ*). Deze patiënten worden alleen operatief behandeld. Bij iets meer dan 70% van de patiënten heeft de tumor het omliggende weefsel wel aangetast maar is deze nog niet uitgezaaid. Bij deze patiënten met een primair mammacarcinoom (stadium I-III) wordt de tumor operatief verwijderd. Deze behandeling wordt ondersteund met hormonale therapie, systemische chemotherapie (neo-adjuvant: voor operatie; adjuvant: na operatie) en radiotherapie. Sinds de introductie van de adjuvante chemotherapie in het begin van de jaren zeventig is de prognose van de ziekte onder meer door het gebruik van tamoxifen, aromataseremmers en taxanen aanmerkelijk verbeterd. Ondanks de toenemende incidentie van borstkanker is het relatieve risico op metastasering en overlijden met meer dan 50% gedaald over een periode van meer dan 15 jaar (EBCTCG evaluatie 2005)³.

De recent geactualiseerde landelijke richtlijn 'mammacarcinoom' (2012) van het NABON geeft aan dat behandeling met anthracycline-bevattende chemotherapie het relatief risico op overlijden aan mammacarcinoom reduceert met circa 38% per jaar voor vrouwen jonger dan 50 jaar en met circa 20% voor vrouwen van 50-69 jaar. Bij oudere patiënten en bij patiënten met een laag stadium mammacarcinoom met expressie van de oestrogeenreceptor (ER+) is de bijdrage van adjuvante chemotherapie aan de (ziektevrije) overlevingswinst beperkt.

Bij patiënten met hormoonreceptor-negatieve (ER- en PgR-) vroege borstkanker en leeftijd tot 70 jaar alsook bij patiënten met hormoonreceptor-positieve vroege borstkanker tot een leeftijd van 70 jaar, kan adjuvante chemotherapie worden overwogen.³ De keuze voor adjuvante chemotherapie is daarnaast mede afhankelijk van de fysieke conditie en lymfklierstatus (N+ en ongunstig N0), van de vraag of er daarnaast een indicatie bestaat voor hormonale behandeling en of er sprake is van overexpressie van de humane epidermale receptor-2 (HER2).³

De optimale samenstelling van de adjuvante chemotherapie is voortdurend aan verandering onderhevig. De anthracycline-bevattende chemotherapieschema's resulteren in een significante daling van de kans op een recidief en sterfte in vergelijking met de cyclofosfamide, methotrexaat, fluorouracil (CMF) regimes.³ De overleving kan worden verbeterd met schema's met epirubicine 50-60 mg/m² dan wel 100 mg/m². Toevoegen van een taxaan aan anthracycline-bevattende chemotherapie resulteert in een betere (ziektevrije) overleving voor patiënten met een vroeg stadium (N+ en N0) mammacarcinoom. Er zijn geen subgroepen te onderscheiden (op basis van ER of HER2-expressie) waarin de behandeling met een taxaan een meer of minder uitgesproken effect heeft.³ Momenteel is er nog geen definitieve conclusie mogelijk over de optimale dosis en type taxaan-en anthracyclinen bevattend schema.

Ongeveer 20% van de tumoren heeft een overexpressie van de humane epidermale receptor-2 (HER2). Borstkanker met HER2 overexpressie is gecorreleerd met een slechte prognose en wordt standaard behandeld met trastuzumab in combinatie met chemotherapie. De schema's anthracycline en cyclofosfamide (AC) en vooral CMF, die bij de registratie van trastuzumab onderzocht zijn, worden nu minder gebruikt. Het meest gebruikelijk zijn derdegeneratie chemotherapieschema's gebaseerd op tamoxifen+anthracycline+cyclofosfamide, of sequentiële schema's waarbij een anthracycline en cyclofosfamide (al dan niet in combinatie met fluorouracil) wordt gevolgd door of voorafgegaan door een taxaan.³

2. Beoordelingsmethode

2a. Keuze van de behandeling waarmee wordt vergeleken

In 2007 ('t=0') is therapeutische meerwaarde vastgesteld op basis van onderzoek met de toen gebruikelijke chemotherapie CMF (cyclofosfamide, methotrexaat, fluorouracil). Voor bepaling van de therapeutische waarde van trastuzumab op dit moment dient de effectiviteit van behandeling met trastuzumab in combinatie met de thans gebruikelijke chemotherapieschema's te worden vergeleken met de effectiviteit van deze schema's alleen. In de NABON/VIKC richtlijn Mammacarcinoom (2012) worden anthracycline-bevattende chemotherapie schema's in combinatie met een taxaan (paclitaxel, docetaxel) als standaard adjuvante therapie genoemd.³ In de meeste gevallen gaat het dan om een taxaan+anthracycline+cyclofosfamide (AC-T) of eventueel sequentiële schema's waarbij een anthracycline en cyclofosfamide al dan niet in combinatie met fluorouracil wordt gevolgd door of voorafgegaan door een taxaan.

2b. Relevante uitkomstmaten

De algehele overlevingsduur (OS) is de definitieve maat voor effectiviteit⁴ en is het belangrijkste klinische eindpunt. De ziektevrije overleving (DFS) is gedefinieerd als de tijd tussen randomisatie en terugkeer van de ziekte (lokaal, regionaal of op afstand), moment van tweede primaire kanker of dood door iedere oorzaak. In de finale analyse van het FinHER onderzoek is gekozen voor het eindpunt 'overleving tot terugkeer van kanker op afstand'. Dit laat een langere follow-up tijd en verzameling van een groter aantal 'events' toe en kanker op afstand is sterker geassocieerd met sterfte dan terugkeer van lokale kanker.⁵ Kwaliteit van leven, van belang voor de interpretatie van de betekenis van de PFS, kan bijvoorbeeld gemeten worden met een instrument als de Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT).⁶

2c. Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, het EPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane* op 31 januari 2013. De volgende zoektermen werden gebruikt: trastuzumab, Herceptin, breast, cancer, early, adjuvant, neoadjuvant. Er werd, naast de trials die in het dossier aanwezig waren, één Cochrane-overzichtsartikel met meta-analyse gevonden⁷ en één (kleinere) trial^{8,9} waarin trastuzumab in combinatie met chemotherapie is onderzocht. Voorts is subcutane toediening van trastuzumab in één onderzoek vergeleken met intraveneuze toediening.¹⁰ Tabellen 1-4 geven weer welke van de studies, patiëntenregistraties en andere bronnen zijn gebruikt. De studies die meegenomen zijn bij de eerste beoordeling op t=0 zijn genoemd in tabel 1. In tabel 2a staan de gerandomiseerde studies die na de t=0 beoordeling zijn gepubliceerd. Verder wordt in tabel 2b observationele studies beschreven en in tabel 2c de uitkomstenstudie. Vanwege de methodologische beperkingen van observationele studies wegen deze resultaten minder zwaar dan de resultaten van gerandomiseerde klinische onderzoeken bij de bepaling van de therapeutische waarde.

In dit herbeoordelingsrapport zullen de gegevens worden afgezet tegen de bepaling van de therapeutische waarde op t=0. Om een vergelijking te kunnen maken is een samenvatting van de eerste beoordeling gegeven in paragraaf 3 'Therapeutische waarde' en tabel 5.

Tabel 1. Klinische studies die betrokken waren in de beoordeling op t=0

<i>1^e auteur en jaar van publicatie [ref]</i>	<i>onderzoeks-opzet (level of evidence) [ITT/PP]</i>	<i>N</i>	<i>patiënten kenmerken</i>	<i>interventie en controle</i>	<i>follow-upduur</i>	<i>belangrijkste uitkomst-maten</i>	<i>kans op bias, toelichting</i>
Piccart-Gebhart 2005 ¹¹ (Herceptin Adjuvant trial, HERA)	ongeblindeerd gerandomiseerd fase III onderzoek (B)	A: 1.693 B: 1.694 C: niet gepubliceerd totaal 5.102	chirurgisch behandelde stadium I-III borstkanker, HER2positief klier-positief of hoogrisico klier-negatief, voorafgaande adjuvante chemotherapie vooral o.b.v. anthracyclinen al of niet met radiotherapie	A. observatie B. trastuzumab* 52 weken C. trastuzumab* 104 weken	behandeld ur1-2 jaar	ziektevrije overleving (DFS), algehele overleving (OS), cardiale veiligheid	zie vervolgstudies 2 en 4 jaar (tabel 2a)
Romond 2005 ¹² (NSABP B-31); (gezamenlijke analyse)	ongeblindeerd gerandomiseerd fase III onderzoek (B)	A: 872 B: 981 C: 864 totaal: 3.000	chirurgisch behandelde stadium I-III borstkanker, HER2+, klierpositief of hoogrisico klier-negatief; voorafgaand doxorubicine, cyclofosfamide	A: paclitaxel# B: paclitaxel# gevolgd door trastuzumab† C: paclitaxel# plus trastuzumab††	behandeld ur 1 jaar (arm B, C); mediane follow-up 2-6 jaar	algehele overleving (OS), ziektevrije overleving (DFS), tijd tot metastasering	gezamenlijke analyse van NSABP B-31 en NCCTG N9831: n=2.700 met primaire uitkomstmaat DFS ¹³ ; (EPAR) later ook in Perez 2011b ¹⁴ (NCCTG N9831); Perez 2011 ¹³

* trastuzumab oplaaddosis 8 mg/kg dan 6 mg/kg onderhoudsdosis elke 3 weken (q3w)

paclitaxel 80 mg/m² wekelijks gedurende 12 weken (qw x 12)

† trastuzumab 80 mg/m², wekelijks (qw) gedurende 52 weken

†† trastuzumab oplaaddosis 4 mg/kg gevolgd door 2 mg/week in wekelijks schema (qw) gedurende 52 weken

‡ paclitaxel 175 mg/m², driewekelijks gedurende 12 weken (q3w x 4)

‡‡ AC-T: doxorubicine, cyclofosfamide gevolgd door docetaxel

¥ TCH: docetaxel, carboplatine en 1 jaar trastuzumab

DFEC: docetaxel, fluorouracil, epirubicine, cyclofosfamide

VFEC: vinorelbine, fluorouracil, epirubicine, cyclofosfamide

Tabel 2a. Klinische studies die zijn betrokken in de herbeoordeling op t=4

1 ^e auteur en jaar van publicatie [ref]	onderzoeks-opzet (level of evidence) [ITT/PP]	patiënten		interventie en controle	follow-upduur	belangrijkste uitkomst-maten	kans op bias, toelichting
		N	kenmerken				
Smith 2007 ¹⁵	2-jaars-follow-up van HERA ¹¹ (B), ITT	A: 1.698 B: 1.703¥¥ C: 1.701 totaal 5.102	zie tabel 1	A: observatie B: trastuzumab* 52 weken C: trastuzumab* 104 weken	mediaan 2 jaar	zie tabel 1	zie tabel 1
Gianni 2011 ¹⁶	4-jaars-follow-up van HERA ¹¹ (B), ITT en gecensorde analyse	A: 1.698 B: 1.698	zie tabel 1	A: observatie levend en ziektevrij B: trastuzumab* 52 weken	mediaan 4 jaar	DFS, OS, veiligheid	zie tabel 1, ook cardiale veiligheidsgegevens bij mediaan 3,6 jaar follow-up (Procter 2010) ¹⁷
Slamon 2011 ¹⁸ (BCIRG-006)	ongeblindeerd gerandomiseerd fase III onderzoek (B)	A:1.050 B:1.068 C:1.056 totaal: 3.222	chirurgisch behandelde stadium I-III borstkanker, HER2positief, klierpositief/ hoogrisico kliernegatief	A: AC-T## B: AC-T## plus trastuzumab C: TCH¥	mediaan 65 maanden; 5 jaars-analyse	DFS, OS, veiligheid	resultaten bij 't=o' alleen in abstract-vorm gepubliceerd; geen voorafgaande chemotherapie
Spielman 2009 ¹⁹ (PACS-04)	ongeblindeerd gerandomiseerd fase III onderzoek (B)	A: 260 B: 268 totaal: 528	chirurgisch behandelde stadium I-III borstkanker, HER2positief, klierpositief	A: trastuzumab* gedurende 1 jaar B: observatie	47 maanden; behandelduur:	DFS, OS, veiligheid	voorafgaande behandeling fluorouracil/ epirubicine/ cyclofosfamide of epirubicine/ docetaxel
Joensuu 2006 ²⁰ , Joensuu 2009 ⁵ (FinHer)	ongeblindeerd gerandomiseerd fase III onderzoek (B)	A: 58 B: 54 C: 58 D: 62	chirurgisch behandelde stadium I-III borstkanker, HER2positief, klierpositief	A: DFEC B: DFEC/ trastuzumab* C: VFEC D: VFEC/ trastuzumab*	follow-upduur 36 maanden ²⁰ en 5 jaar ⁵ ; behandelduur trastuzumab 9 weken	DFS, OS, veiligheid, tijd tot metastasering op afstand	geen voorafgaande behandeling
Buzdar 2005 ⁸ , Buzdar 2007 ⁹	ongeblindeerd gerandomiseerd fase III onderzoek (B)	A: 19 B: 23 later uitgebreid met 22 extra patiënten	HER2-positieve operabele, lokaal gevorderde, niet-inflammatoire borstkanker;	neo-adjuvante behandeling met paclitaxel+FEC zonder (A) of met (B) trastuzumab#	behandelduur 24 weken	pathologische complete remissie; bij vervolganalyse ook ziektevrije overleving ⁹	momenteel is lager gedoseerd paclitaxel in een wkelijks schema meer gebruikelijk# #
Moja L 2012 ⁷	Cochrane-meta-analyse van open-label fase III trials (B)	8 trials met 11.991 patiënten	locale (axillaire) klier-positieve borstkanker of hoogrisico kliernegatief, HER2-positief.	Behandelarmen met trastuzumab: n=7.020 Behandelarmen zonder trastuzumab: n=4.971	18 -65 maanden	DFS, OS, (cardiale) veiligheid	meta-analyse van o.a. HERA, N9831, NASBP B31, BCIRG-006, PACS-04, FinHer.

* trastuzumab oplaaddosis 8 mg/kg dan 6 mg/kg onderhoudsdosis elke 3 weken (q3w)

† trastuzumab 80 mg/m², wekelijks (qw) gedurende 52 weken

†† trastuzumab oplaaddosis 4 mg/kg gevolgd door 2 mg/week in wekelijks schema (qw) gedurende 52 weken

‡ paclitaxel 175 mg/m², driewekelijks gedurende 12 weken (q3w x 4)

‡‡ AC-T: doxorubicine, cyclofosfamide gevolgd door docetaxel

¥ TCH: docetaxel, carboplatine en 1 jaar trastuzumab

¥¥ aantallen wijken af van oorspronkelijk gepubliceerde intention-to-treat populatie¹¹ zonder gepubliceerde^{15,16} verklaring

#paclitaxel+FEC: vier cycli paclitaxel 225 mg/m² als 24-uursinfusie elke drie weken gevolgd door vier cycli FEC elke drie weken (5-FU 500 mg/m² IV op dag 1 en 4, epirubicine 75 mg/m² IV op dag 1 en cyclofosfamide 500 mg/m² IV op dag 1) al dan niet in combinatie met trastuzumab 4 mg/kg IV eenmalig gevolgd door 2 mg/kg IV wekelijks

(zie ook tabel 1) paclitaxel 80 mg/m² wekelijks gedurende 12 weken (qw x 12)

DFEC: docetaxel, fluorouracil, epirubicine, cyclofosfamide

VFEC: vinorelbine, fluorouracil, epirubicine, cyclofosfamide

Tabel 2b. Observationale studies betrokken in de herbeoordeling op t=4

<i>1^e auteur en jaar van publicatie [ref]</i>	<i>onderzoeks-opzet (level of evidence) [ITT/PP]</i>	<i>N</i>	<i>patiënten kenmerken</i>	<i>interventie en controle</i>	<i>follow-upduur</i>	<i>belangrijkste uitkomst-maten</i>	<i>kans op bias</i>
N.V.T.							

Tabel 2c. Uitkomstenonderzoek betrokken in de herbeoordeling op t=4

<i>1^e auteur en jaar van publicatie [ref]</i>	<i>onderzoek s-opzet (level of evidence) [ITT/PP]</i>	<i>N</i>	<i>patiënten kenmerken</i>	<i>interventie en controle</i>	<i>follow-upduur</i>	<i>belangrijkste uitkomst-maten</i>	<i>kans op bias</i>
De Vries 2012 [dossier]	retrospectief cohort (bewijsklasse C); niet gepubliceerd	541	stadium I-III vroege borstkanker in 2005-2007, 5 Nederlandse ziekenhuizen, HER2-positief	trastuzumab+chemotherapie: n=232 geen trastuzumab, voor september 2005: n=62 geen trastuzumab 2005-2007: n=247	tot 80 maanden ; analyse kwaliteit van leven na 1 jaar	ziektevrije overleving*, algehele overleving, kwaliteit van leven	observationeel, groepen niet vergelijkbaar, beperkte follow-upduur, HER-2 status in 2005 niet routine-matig bepaald

* tijd van diagnose borstkanker tot gedocumenteerde lokale of regionale terugkeer van de ziekte of metastasen of tweede primaire tumor of overlijden door elke oorzaak

Tabel 3. Klinische studies die niet zijn betrokken in de beoordeling

<i>1^e auteur en jaar van publicatie [ref]</i>	<i>reden van verwerpen, toelichting</i>
Gianni 2010 ²¹	indicatie niet beoordeeld op t=0 (lokaal voortgeschreden of inflammatoire borstkanker), 'NOAH' trial
Untch 2010a ²²	fase I-II onderzoek
Untch 2010b ²³	niet-gerandomiseerde vergelijking tussen HER2+ en HER2- groep (bewijsklasse B-C)

Tabel 4. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

<i>titel [ref]</i>	<i>uitgevende instantie</i>
EPAR trastuzumab 2005 ²⁴	EMA, Londen
Assessment report Herceptin (trastuzumab) Type II variation: EMEA/H/C/ 000278/II/0053 (2005, 2011) ^{24,25}	EMA, Londen
SPC trastuzumab (Herceptin) ²⁶	EMA, Londen
richtlijn Mammacarcinoom 2.0 ³	Nationaal Borstkanker Overleg Nederland (NABON)/Vereniging Integrale Kankercentra (VIKC)

3. Therapeutische waarde op t=0: Samenvatting en conclusies

Gunstige effecten. Door toevoegen van een één jaar durende behandeling met trastuzumab aan de chemotherapeutische behandeling van primair geopereerde borstkanker met doxorubicine/cyclofosfamide gevolgd door paclitaxel nam het risico op terugkeer van de ziekte met ongeveer 50% af. Eenzelfde effect wordt waargenomen na een chemotherapeutische behandeling voornamelijk op basis van alleen doxorubicine of epirubicine. Het effect van trastuzumab lijkt op onafhankelijke wijze tot stand te komen en is niet gerelateerd aan de

ernst van de ziekte, de hormoonreceptorstatus, het gebruik van tamoxifen of een aromataseremmer en de toepassing van radiotherapie. Het is aannemelijk dat door het één jaar durende gebruik van trastuzumab in combinatie met een behandeling met doxorubicine/cyclofosfamide gevolgd door paclitaxel ook de algehele overleving zal toenemen. Voor een voornamelijk op anthracycline gebaseerde voorbehandeling is dit nog niet duidelijk. Verder is nog niet duidelijk wat de optimale duur van de adjuvante behandeling met trastuzumab is.

Ongunstige effecten. Er bestaat een aanmerkelijk risico op cardiale bijwerkingen. Bij 10-20% van de patiënten veroorzaakt trastuzumab een meestal asymptomatische, maar mogelijk langdurige vermindering van de hartfunctie die bij sommige patiënten (1-3%) in (al dan niet symptomatisch) hartfalen kan overgaan. Behalve een screening voorafgaand aan, en het bewaken van de hartfunctie tijdens de opeenvolgende behandelingen met doxorubicine en trastuzumab, is hierdoor een voortgezette controle van de hartfunctie na afloop van de behandeling noodzakelijk. Het gaat daarbij met name om de linker ventrikel ejectiefractie LVEF. Mede afhankelijk van de resultaten van nader veiligheidsonderzoek, zal de precieze plaats van trastuzumab bij de adjuvante behandeling van borstkanker in de komende jaren duidelijker worden. (...) Naast de cardiale bijwerkingen veroorzaakte het gebruik van trastuzumab in de NCCTG N9831 en NSABP B-31 onderzoeken geen andere specifieke bijwerkingen. Wel ontstonden bij respectievelijk vijf (N9831) en vier (B-31) patiënten interstitiële pneumonitis als gevolg waarvan in beide onderzoeken één patiënt overleed. In het HERA onderzoek kwamen bij met trastuzumab behandelde patiënten meer ernstige bijwerkingen voor dan in de controlegroep, in het bijzonder infecties en vaatproblemen. In vergelijking met de gebruikte oncolytica leidt het gebruik van trastuzumab maar in beperkte mate tot ernstige bijwerkingen, met uitzondering van de cardiale bijwerkingen die echter volgens sommige auteurs meestal reversibel zijn.

Ervaring. Alleen of in combinatie met een taxaan wordt trastuzumab al sinds 1999 voor de behandeling met gemetastaseerde borstkanker gebruikt. De met trastuzumab opgedane ervaring is voldoende.

Toepasbaarheid. Er is destijds geen conclusie over de toepasbaarheid geformuleerd, anders dan bovengenoemde opmerkingen over de noodzaak de hartfunctie te bewaken. De HER2-status werd in 2005 nog niet routinematig getest.

Gebruiksgemak. Trastuzumab wordt toegediend per intraveneuze infusie naast de chemotherapie.

Eindconclusie therapeutische waarde t=0

(...) Binnen dit kader heeft de combinatie van chemotherapie en trastuzumab een therapeutische meerwaarde bij vrouwen met een HER2-positieve primaire borstkanker die daarvoor chirurgisch zijn behandeld.

4. Therapeutische waarde op t=4: vergelijking nieuwe gegevens t.o.v. t=0

De therapeutische waarde van trastuzumab is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak en wordt vergeleken met de bepaling van de therapeutische waarde op t=0.

4a Gunstige effecten

Evidentie. In vier grote en twee kleinere gerandomiseerde onderzoeken is de effectiviteit van trastuzumab gedurende één jaar als onderdeel van de adjuvante behandeling bij HER2-positieve vroege borstkanker onderzocht.^{5,11-14,18-20} In tabel 1 zijn de belangrijkste karakteristieken van deze onderzoeken weergegeven. De destijds beschikbare gegevens uit drie van de grootste onderzoeken vormden de basis van de beoordeling van de therapeutische waarde in 2007 ('t=0'). Dit betrof het oorspronkelijke registratie-onderzoek HERA, en de gezamenlijke analyse van de onderzoeken NCCTG N9831 en NSABP B-31.^{11,12} Van deze

onderzoeken zijn inmiddels meerjarige vervolgegevens gepubliceerd. De resultaten van deze onderzoeken worden samengevat in tabel 5a t/m 5d.

In het HERA-onderzoek waren patiënten gerandomiseerd naar observatie, behandeling met trastuzumab gedurende 1 jaar en gedurende 2 jaar. De vier-jaarsfollow-upgegevens zijn bekend voor de groep met observatie en de groep met 1 jaar trastuzumab. In de periode vanaf 16 mei 2005 (drie en een half jaar na de start van het onderzoek) stapten 885 patiënten zonder ziekteprogressie uit de observatiegroep over naar trastuzumab.

De onderzoeken NCCTG N9831 en NSABP B-31 zijn vanwege grote overeenkomsten in studie-opzet en -uitvoering gezamenlijk geanalyseerd.¹² De onderzoeksopzet en de resultaten van de eerste interim-analyse zijn beschreven in het farmacotherapeutisch rapport op t=0.²⁷ In tabel 4b wordt deze gezamenlijke analyse weergegeven en aangevuld met geactualiseerde gegevens. Daarnaast zijn er in het NCCTG N9831 onderzoek gegevens gepubliceerd over de trial-arm waarin trastuzumab sequentieel is toegepast na paclitaxel. Deze gegevens worden hier niet in detail besproken.

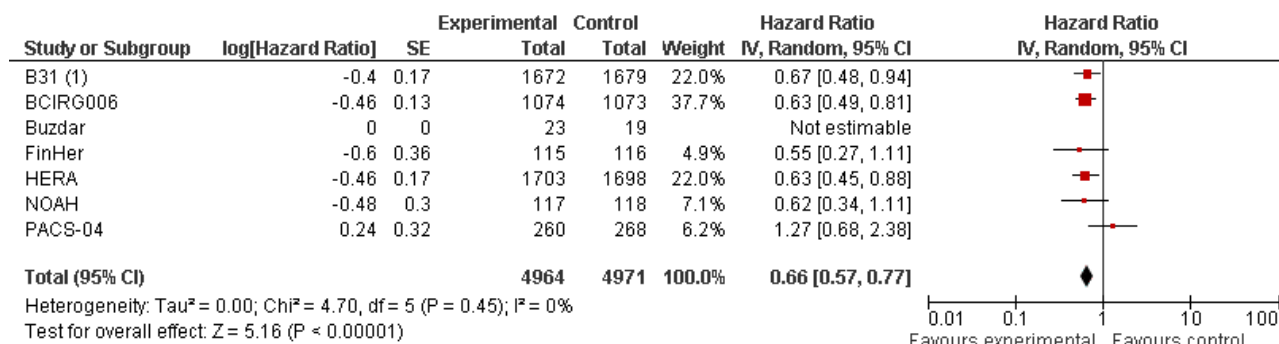
Daarnaast zijn nu uitkomsten van het BCIRG-006, PACS-04 en FinHER onderzoek beschikbaar. In deze onderzoeken is trastuzumab gecombineerd met andere chemotherapie regimes die momenteel gebruikelijk zijn. In het drie-armige BCIRG-006 onderzoek werden 3.222 vrouwen met HER2-positieve vroege borstkanker onderzocht. In één behandelarm werd standaard adjuvante behandeling gebaseerd op een anthracycline en taxaan gegeven, nl. 'AC-T' ofwel doxorubicine en cyclofosfamide gevolgd door docetaxel (Taxotere) elke 3 weken. In de tweede arm werd hieraan trastuzumab gedurende 52 weken toegevoegd, 'AC-T plus trastuzumab'. In de derde arm werd trastuzumab onderzocht in combinatie met een niet-anthracycline-bevattend schema 'TCH', nl. docetaxel (Taxotere) + carboplatine (Carboplatin) + 52 weken trastuzumab (Herceptin). Na een mediane follow-upduur van 65 maanden waren er voldoende 'events' opgetreden voor een vooraf gespecificeerde interim-analyse. De geschatte vijfjaars overlevingspercentages in de armen 'AC-T', 'AC-T plus trastuzumab' en 'TCH' waren respectievelijk 87%, 92% en 91%. De vijfjaarsoverleving in beide latere behandelarmen, met trastuzumab, verschilde significant van die in de eerste behandelarm, zonder trastuzumab. Hartfalen trad vaker op in de arm 'AC-T plus trastuzumab' dan in 'TCH'.

In het PACS-004 onderzoek is trastuzumab onderzocht ten opzichte van observatie, beide vooraf gegaan door fluorouracil/epirubicine/cyclofosfamide of epirubicine/docetaxel (sequentiële schema's). Het FinHER onderzoek was een vier-armige trial waarin het schema FEC (fluorouracil, epirubicine, cyclofosfamide) is gecombineerd met docetaxel, vinorelbine, docetaxel+trastuzumab of vinorelbine+trastuzumab. In de FinHER trial werd de behandeling met trastuzumab veel korter gegeven dan in de andere onderzoeken, nl. 9 weken. De resultaten zijn na een mediane follow-up dan 36 maanden²⁰ en na vijf jaar⁵ geanalyseerd.

Cochrane-overzichtsartikel.⁷ De zes genoemde onderzoeken en daarnaast het kleinere onderzoek van Buzdar et al. zijn opgenomen in een Cochrane-overzichtsartikel met meta-analyse (Moja et al, 2012). Voor de ziektevrije overleving is daarnaast een achtste onderzoek opgenomen in de meta-analyse, nl. de NOAH-trial, die hier verder niet wordt besproken (zie tabel 3). Het effect op de algehele overleving zoals weergegeven in figuur 1 is afkomstig uit de meta-analyse van zeven trials bij 4.964 met trastuzumab behandelde patiënten en 4.971 patiënten in controlegroepen. Toevoegen van trastuzumab aan chemotherapie ging gepaard met een significant voordeel in de algehele overleving (hazard ratio [95% betrouwbaarheidsinterval] 0,66 [0,57 - 0,77]) (Figuur 1). Bij uitsplitsen naar behandelduur (trastuzumab ≤ 6 maanden: Buzdar et al en FinHER trial, trastuzumab > 6 maanden: overige trials) bleef dit effect op de algehele overleving alleen significant in de onderzoeken waarin trastuzumab > 6 maanden was onderzocht (hazard ratio 0,67 [0,57-0,80]). Bij uitsplitsen naar sequentiële (HERA en PACS-04 trials) dan wel gelijktijdige (overige trials) toediening van trastuzumab en chemotherapie bleef het effect op de algehele overleving alleen significant bij de onderzoeken waarin trastuzumab gelijktijdig met chemotherapie was toegediend (hazard ratio 0,64 [0,53-0,76]). Toevoegen van trastuzumab aan chemotherapie ging in alle onderzoeken gepaard met een significant effect op de ziektevrije overleving (meta-analyse: hazard ratio 0,60 [0,50-0,71]). Dit effect op ziektevrije overleving bleef significant bij

uitsplitsen naar onderzoeken waarin trastuzumab tot zes maanden dan wel langer dan zes maanden was toegediend en ook bij uitsplitsen naar sequentiële dan wel gelijktijdige toediening van trastuzumab en chemotherapie.

Figuur 1. Meta-analyse van 7 trials met trastuzumab toegevoegd aan chemotherapie versus alleen chemotherapie bij vroege HER2-positieve borstkanker: algehele overleving.



(1) B31+N9831

Meerjarige uitkomsten individuele onderzoeken. De finale uitkomsten van de individuele onderzoeken worden in tabel 5a t/m 5e samengevat. Hierbij zijn de eerder beoordeelde gegevens ('t=0') aangegeven in arcering.

Tabel 5a. Gunstige effecten van trastuzumab en observatie, beide na chemotherapie, bij patiënten met vroege HER2-positieve borstkanker na 1, 2 en 4 jaar follow-up, in het onderzoek HERA^{11,15,16}

	<i>trastuzumab na chemotherapie</i>	<i>observatie na chemotherapie</i>
1 jaar follow-up, n*	1.694	1.693
<i>primaire uitkomstmaat</i>		
patiënten met progressie n (%) **	127 (7,5)	220 (13,0)
hazard ratio [95% BI], p	0,54 [0,43 - 0,67], p<0,0001	
patiënten met metastasen n (%)	85 (5,0)	154 (9,1)
hazard ratio [95% BI], p	0,49 [0,38 - 0,63], p< 0,0001	
<i>secundaire uitkomstmaten</i>		
sterfte n (%)	29 (1,7)	37 (2,2)
hazard ratio [95% BI], p	0,76 [0,47 - 1,23], p=0,26	
2 jaar follow-up, n	1.703‡	1.698‡
<i>primaire uitkomstmaat</i>		
patiënten met event n (%) **	218 (12,8)	321 (19,0)
hazard ratio [95% BI], p	0,64 [0,54 - 0,76], p< 0,0001	
<i>secundaire uitkomstmaten</i>		
sterfte n (%)	59 (3,5)	90 (5,3)
hazard ratio [95% BI], p	0,66 [0,47 - 0,91], p=0,0115	
4 jaar follow-up, n#	1.694	1.698‡
<i>primaire uitkomstmaat</i>		
patiënten met event n (%) **	369 (21,8)	458 (27,0)†
hazard ratio [95% BI], p	0,76 [0,66 - 0,87], p<0,0001	
<i>secundaire uitkomstmaten</i>		
sterfte n (%)	182 (10,7)	213 (12,5) †
hazard ratio [95% BI], p	0,85 [0,70 - 1,04], p=0,11	

* De gearceerde gegevens bij 1 jaar follow-up zijn beoordeeld op t=0.

** Event = ziektevrije overleving (DFS). Gedefinieerd als de tijd tussen randomisatie en terugkeer van de ziekte (lokaal, regionaal of op afstand), moment van tweede primaire kanker of dood door iedere oorzaak. [95% BI]: 95% betrouwbaarheidsinterval.

4-jaarsfollow-up van de groepen die gerandomiseerd waren naar 1 jaar trastuzumab en naar observatie.

† Selectieve cross-over naar trastuzumab vond plaats bij 885 van de 1.354 patiënten in de observatiegroep die

daarvoor in aanmerking kwamen (op 16-5-2005 in leven, vrij van ziekteprogressie, linker ventrikel-ejectiefraction \geq 55%).

‡ aantallen wijken af van oorspronkelijk gepubliceerde intention-to-treat populatie¹¹ zonder gepubliceerde^{15,16} verklaring

Tabel 5b. Gunstige effecten van een jaar trastuzumab in combinatie met paclitaxel en paclitaxel, beide voorafgegaan door doxorubicine/cyclofosfamide, bij patiënten met vroege HER2-positieve borstkanker na 2 en 4 jaar follow-up, in de onderzoeken NSABP B-31 en NCCTG N9831 (gezamenlijke analyse) *¹²⁻¹⁴

	<i>paclitaxel (voorafgegaan door doxorubicine/cyclofosfamide)</i>	<i>paclitaxel+ trastuzumab (voorafgegaan door doxorubicine/cyclofosfamide)</i>
2 jaar follow-up, n**	1.679	1.672
<i>primaire uitkomstmaat</i>		
patiënten met een event# † n (%)	261 (15,5)	133 (8,0)
hazard ratio [95% BI], p †	0,48 [0,39 - 0,59], p<0,0001	
<i>secundaire uitkomstmaten</i>		
sterfte n (%)	92 (5,5)	62 (3,7)
hazard ratio [95% BI], p †	0,67 [0,48 - 0,93], p=0,015	
4 jaar follow-up, n	2.017	2.028
<i>primaire uitkomstmaat</i>		
patiënten met een event# n (%)	489 (24,2)	290 (14,3)
hazard ratio [95% BI], p †	0,51 [0,44 - 0,59], p<0,001	
<i>secundaire uitkomstmaten</i>		
sterfte n (%)	65 (3,2)	99 (4,9)
hazard ratio [95% BI], p †	0,59 [0,48 - 0,73], p<0,001	

* Niet in deze tabel: uitkomsten van de NCCTG N9831 trialarm met sequentiële behandeling (trastuzumab na paclitaxel)

** De gegevens bij 2 jaar follow-up zijn beoordeeld op t=0.

event gedefinieerd als terugkeer van de ziekte (lokaal, regionaal of op afstand), contralaterale borstkanker, tweede primaire kanker, dood ongeacht oorzaak

† multivariaat rekening houdend met studie (B-31 of N9831), paclitaxel schema (driewekelijks of wekelijks), aantal positieve lymfklieren (0-3 of 4-9 of \geq 10), hormoonreceptor status (oestrogeenreceptor en/of progesteron receptor)

Tabel 5c. Gunstige effecten van trastuzumab/docetaxel en docetaxel, beide voorafgegaan door doxorubicine/cyclofosfamide, en van docetaxel/carboplatine/trastuzumab bij patiënten met vroege HER2-positieve borstkanker na een mediane follow-upduur van 65 maanden, in onderzoek BCIRG-006¹⁸

	<i>docetaxel (voorafgegaan door doxorubicine/ cyclofosfamide) (n=1.073)</i>	<i>trastuzumab/docetaxel (voorafgegaan door doxorubicine/ cyclofosfamide) (n=1.074)</i>	<i>docetaxel/ carboplatine/ trastuzumab (n=1.075)</i>
<i>primaire uitkomstmaat</i>			
patiënten met een eerste event* n (%)	257 (24,0)	185 (17,2)	214 (19,9)
hazard ratio [95% BI], p	0,64 [NG], p<0,001		
hazard ratio [95% BI], p	0,64 [NG], p=0,04		
<i>secundaire uitkomstmaat</i>			
sterfte n (%)	141 (13,1)	94 (8,8)	113 (10,5)
hazard ratio [95% BI], p	0,63 [NG], p<0,001		
hazard ratio [95% BI], p	0,77 [NG], p=0,04		

* event gedefinieerd als terugkeer van de ziekte (lokaal, regionaal of op afstand), contralaterale borstkanker, tweede primaire kanker, dood ongeacht oorzaak

NG: niet gerapporteerd.

Tabel 5d. Gunstige effecten van trastuzumab en observatie, beide voorafgegaan door fluorouracil/epirubicine/cyclofosfamide of epirubicine/docetaxel, bij patiënten met vroege HER2-positieve borstkanker na een mediane follow-up periode van 47 maanden, in onderzoek PACS-004¹⁹

	<i>trastuzumab*</i> (n=260)	<i>observatie*</i> (n=268)
<i>primaire uitkomstmaat</i>		
patiënten met een eerste event** n (%)	59 (23,0)	70 (26,0)
hazard ratio [95% BI], p#	0,86 [0,61 - 1,22], p=0,41	
<i>secundaire uitkomstmaten</i>		
Contralaterale borstkanker n (%)	8 (3,0)	5 (1,9)
Tweede kanker n (%)	3 (1,2)	1 (0,4)
Sterfte ongeacht oorzaak† n (%)	22 (8,5)	19 (7,1)
hazard ratio [95% BI], p	1,27 [0,68 - 2,38], p=NG	
3-jaarsoverleving % [95% BI]	95 [92 - 97]	96 [93 - 98]

* in de trastuzumab-arm werden 135 patiënten vooraf adjuvant behandeld met fluorouracil/epirubicine/cyclofosfamide en 125 met epirubicine/docetaxel, in de observatiearm waren dit er respectievelijk 144 en 124. Van de patiënten die gerandomiseerd waren naar trastuzumab ontvingen 26 patiënten alsnog geen trastuzumab vanwege weigeren (n=17), cardiale toxiciteit tijdens chemotherapie (n=5) of overige redenen (n=4) en stakten 58 patiënten de therapie voortijdig, wegens cardiale toxiciteit (n=41), overige toxiciteit (n=3), terugkeer van de ziekte (n=10) of onbekende redenen (n=2).

** event gedefinieerd als terugkeer van de ziekte (lokaal, regionaal of op afstand), contralaterale borstkanker, tweede primaire kanker, dood ongeacht oorzaak. In de meeste gevallen ging het om metastasen op afstand (trastuzumab: n=44 (17%), observatie: n=52 (19%)).

log-rank test gestratificeerd op aantal positieve lymfklieren

† sterfte was in de meeste gevallen in verband met borstkanker (trastuzumab: n=20 (7,7%), observatie: n=18 (6,7%)).

NG: niet gerapporteerd

95% BI: 95% betrouwbaarheidsinterval.

In de finale analyse van het FinHER-onderzoek was de algehele overleving in de groep met HER2-positieve ziekte niet-significant verschillende voor de groepen met trastuzumab en chemotherapie versus de groepen met alleen chemotherapie (hazard ratio 0,55[0,27 - 1,11], p=0,094, driejaarsoverleving 95,7% versus 90,5% en vijfjaarsoverleving 91,3% versus 82,3%). Bij patiënten met HER2-positieve ziekte waren er ook geen significante verschillen in algehele overleving bij de subgroepen waarin de chemotherapie was gebaseerd op docetaxel (al dan niet met trastuzumab) of op vinorelbine (al dan niet met trastuzumab).⁵ In de tussentijdse analyse was er nog wel een significant verschil in tijd tot terugkeer van de ziekte of overlijden tussen de behandelarmen met versus zonder trastuzumab (89% versus 78%, p=0,01).²⁰

Tabel 5e. Gunstige effecten van trastuzumab+docetaxel, trastuzumab+vinorelbine, docetaxel of vinorelbine, alle in combinatie met fluorouracil/epirubicine/cyclofosfamide, bij patiënten met vroege HER2-positieve* borstkanker na minimaal vijf jaar follow-up, in onderzoek FinHER^{5,20}

	trastuzumab+ docetaxel†/FEC (n=54)	docetaxel†/FEC (n=58)	trastuzumab+ vinorelbine†/FEC (n=62)	vinorelbine†/FEC (n=58)
<i>primaire uitkomstmaat</i>				
overleving vrij van terugkeer van kanker op afstand** n (%)	NG (92,5)	(74,1)	NG (75,2)	NG (72,0)
hazard ratio [95% BI], p	0,32 [0,12 - 0,89], p=0,029		0,92 [0,47 - 1,83], p=0,82	
hazard ratio [95% BI], p voor trastuzumab+chemotherapie†† versus alleen chemotherapie††	0,65 [0,38 - 1,12], p=0,12#			
<i>secundaire uitkomstmaten</i>				
sterfte n (%)	4 (7,4)	10 (17,2)	8 (13,1)	11 (19,0)
hazard ratio [95% BI], p‡	[NG], p>0,05		[NG], p>0,05	
hazard ratio [95% BI], p‡ voor trastuzumab+chemotherapie†† versus alleen chemotherapie††	[NG], p>0,05			

* Niet in de tabel: gegevens van 778 patiënten met HER2-negatief tumorweefsel.

** 'distant disease-free survival' (DDFS), gedefinieerd als tijd vanaf randomisatie tot eerste terugkeer van kanker buiten de ipsilaterale locoregionale regio, of overlijden (als het overlijden eerder plaatsvond). Gegevens van patiënten met locale of regionale terugkeer van de ziekte zonder terugkeer van kanker op afstand werden gecensord op 15 augustus 2007. Contralaterale borstkanker werd niet beschouwd als terugkeer van kanker op afstand.

† Bij 206 (41%) van de 502 patiënten die met docetaxel behandeld werden werd de startdosis verlaagd in verband met gebleken neutropenie bij 36,9% van de eerder behandelde patiënten. De behandeling met drie cycli docetaxel werd door 94,0% van de patiënten afgemaakt. De behandeling met drie cycli vinorelbine werd door 95,1% van de patiënten afgemaakt. De dosis van docetaxel 100 mg/m², van docetaxel 80/m² en van vinorelbine moest aangepast worden bij resp. 35%, 16% en 18% van de patiënten, meestal in verband met neutropenie.

†† chemotherapie: docetaxel/FEC of vinorelbine/FEC.

In de interim-analyse was er een significant verschil in drie-jaars recidief-vrije overleving bij trastuzumab+chemotherapie versus alleen chemotherapie (89 % vs. 78 %, hazard ratio voor terugkeer van de ziekte of overlijden: 0.42[0.21 - 0.83], p=0,01).²⁰

‡ Chi-kwadraat test.

FEC: fluorouracil/epirubicine/cyclofosfamide

NG: niet gerapporteerd.

Resultaten uitkomstenonderzoek. Bij het uitkomstenonderzoek is, bij 541 vrouwen (mediane leeftijd 52 jaar, 19% was ≥60 jaar, 57% oestrogeenreceptor positief, 47% progesteronreceptor positief, 100% chirurgisch voorbehandeld, 72% radiotherapie, 23% neo-adjuvante therapie) met stadium I-III HER2-positieve borstkanker in 5 Nederlandse ziekenhuizen, de effectiviteit van trastuzumab in combinatie met chemotherapie in de dagelijkse praktijk geëvalueerd. De patiënten zijn geïdentificeerd op basis van gegevens van 2.665 patiënten met stadium I-III vroege borstkanker in de Nederlandse Kankerregistratie. De Her2-status lijkt achteraf bepaald maar het dossier vermeldt dit niet expliciet. In vergelijking met de patiënten in de registratietrials HERA, NSABP B-31 en NCCTG N9831 waren de karakteristieken van de patiënten in het uitkomstenonderzoek vergelijkbaar.

In de meeste gevallen (83%) was de behandeling met trastuzumab geïnitieerd na behandeling met chemotherapie (sequentieel), in de overige gevallen gelijktijdig. De chemotherapie waaraan trastuzumab werd toegevoegd bestond meestal uit een taxaan, doxorubicine en cyclofosfamide (TAC) eventueel aangevuld met een hormonale behandeling. Andere gebruikte chemotherapie regimes waren 5-FU, doxorubicine en cyclofosfamide (FAC) en 5-FU, epirubicine en cyclofosfamide (FEC), al dan niet in combinatie met hormonale therapie.

Als controlegroep is gekeken naar patiënten met stadium I-III borstkanker die niet met trastuzumab zijn behandeld in de periode 2005-2007. Hierbij is onderscheid gemaakt naar patiënten bij wie de diagnose is gesteld voor of na september 2005, omdat op dat moment trastuzumab beschikbaar kwam.

Data verzameling is voortgezet tot na staken van de adjuvante therapie. Gegevens tot eind juli 2011 zijn beschikbaar. De follow-upduur was niet toereikend om mediane overlevingsgegevens te laten zien, d.w.z. aan het eind van de follow-up was meer dan 50% van de patiënten nog in leven dan wel ziektevrij. Daarom is voor de algehele en ziektevrrije overleving volstaan met presentatie van de P90, d.w.z. periode waarna 90% van de patiënten in leven dan wel ziektevrij was. In tabel 6 worden de resultaten van deze survival-analyse getoond.

Tabel 6. Uitkomstenonderzoek: gunstige effecten van trastuzumab+chemotherapie in de dagelijkse praktijk.

	trastuzumab+ chemotherapie	alleen chemotherapie (< september 2005)	alleen chemotherapie (2005-2007)
p90 ziektevrrije* overleving: 90 % van de patiënten ziektevrrij,in maanden	33,61	31,11	19,15
p90 algehele overleving: 90 % van de patiënten in leven (maanden)	65,48	34,20	27,93

* vrij van terugkeer van de ziekte

Na drie jaar was >95 van de met trastuzumab behandelde patiënten in leven. De overlevingscurven analyse zijn niet statistisch getoetst.

De kwaliteit van leven is nagegaan met de EuroQol-5D vragenlijst. Bij 114 patiënten (59 ziektevrrij, 49 met inmiddels gemetastaseerde ziekte, 3 met lokaal recidief, en 2 met een cardiale gebeurtenis) kon eenmalig een EQ-5D tijdens een bezoek aan het ziekenhuis worden verkregen. Hogere utiliteitwaarden werden gevonden voor patiënten die op dat moment ziektevrrij waren dan voor patiënten met een lokaal recidief of progressieve ziekte, maar deze resultaten zijn niet statistisch getoetst.

Discussie. Trastuzumab is een belangrijke plaats blijven innemen in het therapeutisch arsenaal bij de behandeling van vroege borstkanker. Het behandelresultaat in de oorspronkelijke analyses van de toen lopende of net afgeronde registratie-onderzoeken wordt na langdurige follow-up bevestigd. In de follow-up van de registratie-studies NSABP-31 en NCCTG N9831 (gezamenlijke analyse) bleef het significante en relevante gunstige effect van trastuzumab op de algehele overleving gehandhaafd. De grootte van dit effect kan als klinisch relevant beschouwd worden (vierjaarsoverleving voor de trastuzumab groep versus de controlegroep was 85,9% versus 73,1%). Ook in het BCIRG 006 onderzoek verbeterde de algehele overleving door toevoeging van trastuzumab aan chemotherapie (sterfte 8,8% versus 13,1%). De chemotherapie die in de HERA en BCIRG-006 onderzoeken in de referentie-arm werd gegeven is momenteel nog steeds de standaardtherapie, namelijk een anthracycline in combinatie met cyclofosfamide waaraan een taxaan wordt toegevoegd. De gunstige effecten op algehele en ziektevrrije overleving zijn in een Cochrane-analyse bevestigd, waarbij het effect op de algehele overleving vooral lijkt te berusten op de studies waarin de behandeling met trastuzumab gedurende meer dan zes maanden is toegepast.

De meer recente onderzoeken FinHER en PACS-004 onderscheiden zich van de bovengenoemde studies. Het PACS-004 en vooral het FinHER onderzoek waren niet alleen veel kleiner dan de registratie-studies, de gebruikte chemotherapie week ook af van de genoemde standaardtherapie. In het PACS-004 onderzoek betrof het combinaties met fluorouracil, epirubicine en cyclofosfamide en in FinHER meervoudige therapie met vinorelbine+FEC of docetaxel+FEC. In de uiteindelijke analyse van deze studies zijn geen significante effecten van toevoeging van trastuzumab aan de onderzochte chemotherapie op algehele sterfte gevonden. Wel is in het FinHER onderzoek een significant effect op de overleving vrij van terugkeer van kanker op afstand gezien. Deze resultaten zouden kunnen betekenen dat de effectiviteit van het trastuzumab als toevoeging aan deze nieuwere schema's minder groot is dan de effectiviteit van trastuzumab in combinatie met standaard chemotherapie. Deze aanvullende onderzoeken betekenen geen weerlegging van de resultaten HERA en BCIRG-006, eerder een ondersteuning van de werkzaamheid. Het PACS-004 onderzoek kende daarnaast hoge

uitvalpercentages en dit onderzoek was opgezet om, behalve effectiviteit van trastuzumab, ook de effectiviteit van docetaxel in combinatie met anthracyclinen te onderzoeken.

De beschikbare gegevens leveren aanvullende informatie over de onzekerheden die er in 2007 (zg. t=0 beoordeling) nog waren over de optimale behandelduur met trastuzumab en over de beste chemotherapie in het algemeen. Op basis van de meeste gegevens (onderzoeken HERA, NCCTG N9831/NSABP B/31, HERA en BCIRG-06) is effectiviteit aangetoond voor een behandelduur van één jaar met trastuzumab, naast chemotherapie. Bewijs voor effectiviteit van een behandelduur van 9 weken is beperkt tot de resultaten van het FinHER-onderzoek waarin een verschil in driejaarsziektevrije overleving van 11% en een trend naar overlevingswinst werd gevonden.

Mede naar aanleiding van het BCIRG-006 onderzoek is trastuzumab ook in combinatie met het non-anthracycline schema docetaxel/carboplatine (TCH) geregistreerd. Het BCIRG-006 was echter niet gepowered om een verschil in effectiviteit tussen de anthracycline- en niet-anthracyclinebevattende schema's aan te tonen of uit te sluiten. Er was zelfs een numeriek, zij het niet significant, betere vijfjaars ziektevrije overleving met het regime gebaseerd op anthracycline en trastuzumab dan met TCH.²⁸ Ook staat het niet vast of de anthracycline-bevattende chemotherapie in het BCIRG-006 onderzoek in het meest effectieve doseringsschema is onderzocht. Er bestaan 'dosis-dichtheidsschema's' die mogelijk effectiever zijn dan het in BCIRG-006 toegepaste driewekelijkse schema. Hierdoor is de effectiviteit van het anthracycline-bevattende schema (ACT) in het BCIRG-006 onderzoek mogelijk onderschat.²⁸ Andere rechtstreekse gerandomiseerde vergelijkingen tussen TCH en anthracycline-bevattende chemotherapie zijn niet beschikbaar. In een retrospectief onderzoek werd wel een betere tumorrespons gezien bij behandeling van patiënten met HER2-positieve borstkanker met trastuzumab in combinatie met neoadjuvant anthracycline- en taxaan-bevattende chemotherapie dan met TCH.^{28,29} Er is voorts geen rechtstreeks bewijs uit gerandomiseerde studies bij patiënten met HER2-positieve borstkanker waarin de toegevoegde waarde van het carboplatine in het TCH-schema is aangetoond. De toename in het gebruik van trastuzumab in combinatie met carboplatine en cyclofosfamide wordt dus maar gedeeltelijk ondersteund door bewijs. In de Nederlandse richtlijn Mammacarcinoom wordt dan ook (bij vrouwen en mannen met HER2-positieve borstkanker zowel bij N+ als bij ongunstige N0) een behandeling aanbevolen met maximaal 1 jaar trastuzumab in combinatie met viermaal driewekelijks epirubicine/cyclofosfamide en 12 keer wekelijks paclitaxel of viermaal driewekelijks docetaxel.³

De werkzaamheid van trastuzumab wordt ondersteund door de ervaring en onderzoek met trastuzumab bij andere indicaties, met name gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker. Onder andere is het duidelijk geworden dat trastuzumab evenals het orale anti-HER2 antilichaam lapatinib in combinatie met chemotherapie mogelijk samengaat met grotere effectiviteit dan chemotherapie alleen. De effectiviteit is mede afhankelijk van de soort chemotherapie en het moment in het behandeltraject waarop deze middelen worden ingezet. Herhaalde behandeling met trastuzumab na ziekteprogressie heeft mogelijk een toegevoegde waarde.

Conclusie. Bij patiënten met HER2-positieve vroege borstkanker was, met name in de tweejaars- en vierjaarsvervolggegevens, van het HERA-onderzoek, de algehele en ziektevrije overleving bij behandeling met trastuzumab in combinatie met de gebruikelijke anthracycline-bevattende chemotherapie significant en klinisch relevant groter dan met chemotherapie alleen.

4b Ongunstige effecten

Tabel 7. Bijwerkingen van trastuzumab en vergeleken behandelingen)

<i>trastuzumab in monotherapie en in combinatie met diverse chemotherapieën</i>	
meest frequent *	febriële neutropenie, bindvliesontsteking van het oog, toegenomen tranenvloed, infusiegerelateerde reacties (al dan niet in combinatie met verlaagde/verhoogde bloeddruk, onregelmatige hartslag, palpitaties, cardiaal fibrilleren, piepende ademhaling in associatie met dodelijke afloop, gezwollen lippen/gezicht, verkrampde spieren), opvliegers, dyspneu (14%) in associatie met dodelijke afloop, hoest, epistaxis, rhinorrhoe, diarree, braken, misselijkheid, buikpijn, erytheem, uitslag, arthralgie, myalgie, astenie, pijn op de borst, rillingen, vermoeidheid, griepachtige symptomen, pijn, pyrexie.
ernstig	Hartfalen (soms fataal), pericardiale effusie, pulmonale bijwerkingen met soms fatale afloop (o.a. interstitiële longziekte, acuut ademhalingsyndroom, pneumoni(tis)e, pleurale effusie, ademnood, (acuut) longoedeem, ademhalingsproblemen, pulmonale fibrose, bronchospasme, larynxoedeem, ARDS), ernstige anafylactische reacties, (neutropene), infecties (o.a. van luchtwegen, urinewegen, slijmvliezen, huid), mastitis, cellulitis, erysipelas, sepsis, nierfunctiestoornis, nierfalen, hepatitis, leverfalen, pancreatitis, hypoprotrombinemie, angio-oedeem, anafylactische shock, hersenoedeem, papiloedeem, netvliesbloeding, pericarditis, bradycardie, membraneuze glomerulonefritis, glomerulonefropathie, verlaagd protrombine, hyperkaliëmie, doofheid, parese, icterus.

NYHA II-IV: New York Heart Association risicoklassen II t/m IV
ARDS: Adult respiratory Distress Syndrome
* volgens SPC: 'zeer vaak' ($\geq 1/10$). Daarnaast kwamen onder meer de volgende bijwerkingen 'vaak' ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$) voor anemie, leukopenie, trombocytopenie, cardiotoxiciteit (hartfalen NYHA II-IV).

Evidentie. De belangrijkste ernstige bijwerking van trastuzumab, waarvoor in het EPAR werd gewaarschuwd ten tijde van de markttoelating, is een meestal asymptomatische maar mogelijk langdurige vermindering in de hartfunctie waardoor de linker ventrikel ejectiefraction (LVEF) afneemt. Bij sommige patiënten (in de registratie-onderzoeken 1-3%) kan deze functievermindering overgaan in (al dan niet symptomatisch) hartfalen. Bij een deel van de patiënten is de LVEF-daling reversibel. Vanuit de ervaring die er o.a. bestaat met trastuzumab bij de behandeling van gemetastaseerde borstkanker is bekend dat het optreden van hartfalen sterk is geassocieerd met het voorafgaande gebruik van anthracyclinen, in het bijzonder doxorubicine. Ook bij adjuvante toepassing in het BCIRG-006 onderzoek trad graad 3 of 4 hartfalen vaker op met trastuzumab in combinatie met anthracycline-bevattende chemotherapie dan met trastuzumab in combinatie met carboplatine/cyclofosfamide (21 versus 4 patiënten). Trastuzumab mag mede daarom niet gelijktijdig met een anthracycline worden gebruikt, terwijl de cumulatief toegediende dosis doxorubicine is beperkt tot 450-550 mg/m².

Het aantal patiënten dat voortijdig de behandeling met trastuzumab moest staken in verband met cardiotoxiciteit was in de registratie-onderzoeken NCCTG N9831 en NSABP B-31 fors te noemen (6,7%). Zelfs bij cumulatieve anthracycline-doseringen van minder dan 300 mg/m² (in onderzoeken gemiddeld circa 240 mg/m²) bleek al aanmerkelijke cardiotoxiciteit op te treden.³⁰ In het BCIRG-006 onderzoek daarentegen was de cardiotoxiciteit van trastuzumab in combinatie met anthracyclinen niet zodanig dat het verschil in overleving (1% ten gunste van het trastuzumab/anthra-cyclinebevattende schema) ten opzichte van het trastuzumab/carboplatine-bevattende schema hierdoor teniet werd gedaan.

In het FinHER onderzoek (finale analyse) ging behandeling met trastuzumab in het kortere toedieningsschema (1 keer per week gedurende 9 weken) in combinatie met chemotherapie gepaard met stabiele LVEF (65%) terwijl de mediane LVEF afnam van 66% naar 62% in de controlegroep met alleen chemotherapie.⁵

Risicofactoren voor cardiale bijwerkingen van trastuzumab zijn tevens: leeftijd > 60 jaar, laag-normale uitgangswaarde van de LVEF en een voorgeschiedenis van hypertensie.²⁸

Zonder deze risicofactoren is het risico op hartfalen gerelateerd aan behandeling met trastuzumab en anthracyclinen ongeveer 1%. Bij 10-20% van de patiënten wordt een asymptomatische daling van de LVEF gezien, waarvan de klinische betekenis nog onduidelijk

is. In drie klinische studies met adjuvant trastuzumab in combinatie met chemotherapie was de incidentie van graad 3/4 cardiale dysfunctie (symptomatisch hartfalen) gelijk in de groepen met en zonder trastuzumab (0,3 versus 0,4%). De incidentie was het hoogst bij patiënten die trastuzumab in combinatie met een taxaan kregen (2,0%). In de lange-termijn follow-up van het BCIRG-006 onderzoek was de frequentie van LVEF-dalingen niet verschillend tussen de trastuzumab- en controlegroepen en werd bevestigd dat LVEF-dalingen reversibel waren.

Het aantal patiënten dat in de NCCT N9831 en NNSABP B-31 onderzoeken de behandeling staakte vanwege andere dan cardiale bijwerkingen bedroeg 2,3%. In het HERA onderzoek staakte 8,5% van de patiënten de behandeling met trastuzumab, vooral als gevolg van bijwerkingen (5,5%). Meer dan 90% doorliep de medicatieschema's volledig.

Infusiegerelateerde reacties kwamen voor bij ongeveer 40% van de patiënten. Bij 903 patiënten met borstkanker die behandeld werden met trastuzumab alleen of in combinatie met chemotherapie werd de vorming van antilichamen nagegaan. Bij één patiënt werden humane anti-trastuzumab antilichamen ontdekt en deze patiënt vertoonde geen allergische verschijnselen.

Hematologische toxiciteit, met name febrile neutropenie kwam vaak tot zeer vaak voor.

Dyspneu is in een incidentie van 14% gemeld, met name bij combinatietherapie na anthracyclinen en in combinatie met taxanen. Ernstige pulmonale bijwerkingen in relatie tot het gebruik van trastuzumab die in verband zijn gebracht met dodelijke afloop zijn onder andere pulmonale infiltraten, acuut ademhalingsnoodsyndroom, pneumonie, pneumonitis, pleurale effusie, ademnood, acuut pulmonair oedeem en ademhalingsproblemen.

Discussie. Met trastuzumab is inmiddels ruime ervaring opgedaan. Er zijn geen signalen dat toepassing van trastuzumab in de dagelijkse praktijk heeft geleid tot een toename in het aantal gevallen van hartfalen. Hierbij speelt mogelijk de alertheid van voorschrijvers ten aanzien van deze bijwerking een rol, naast de aandacht hiervoor in de landelijke richtlijn, de preventieve voorschriften in de SPC (behandeling met trastuzumab mag alleen plaatsvinden als de LVEF \geq 50-55% is kort voor de behandeling) en het 'Risk Management Plan' van EMA.

Conclusie. De belangrijkste bijwerkingen van trastuzumab zijn hartfalen (vooral in combinatie met anthracyclinen), infusiereacties en (neutropene) infecties. Deze bijwerkingen kunnen door preventie en monitoring in de praktijk goed worden beheerst.

4c1 Ervaring

Tabel 8. Ervaring met trastuzumab en vergeleken behandelingen*

	<i>trastuzumab</i>
<i>beperkt:</i> < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	
<i>voldoende:</i> \geq 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.

Trastuzumab is sinds 2001 op de Nederlandse markt. Wereldwijd zijn er naar opgave van de fabrikant binnen en buiten onderzoeksverband meer dan 990.000 patiënten met trastuzumab behandeld.

Conclusie. De ervaring met trastuzumab is ruim.

4c2 Toepasbaarheid

Contra-indicaties: Trastuzumab mag alleen gebruikt worden bij patiënten met die HER2-overexpressie of HER2-genamplificatie vertonen. HER2-overexpressie dient te worden vastgesteld met een op immunohistochemie (IHC) gebaseerde beoordeling van gefixeerde tumorpreparaten. HER2-genamplificatie dient te worden vastgesteld met fluorescentie in situ hybridisatie (FISH) of chromogene in situ hybridisatie (CISH). Patiënten komen in aanmerking voor behandeling met trastuzumab als zij een sterke HER2-overexpressie vertonen (IHC 3+) of een positief FISH of CISH resultaat vertonen (FISH+ of CISH+). Gecontra-indiceerd zijn voorts overgevoeligheid voor trastuzumab, muriene eiwitten of één van de hulpstoffen en ernstige dyspneu in rust te wijten aan complicaties ten gevolge van een voortgeschreden maligniteit of indien aanvullende zuurstoftoediening is vereist.

Specifieke groepen: Er zijn onvoldoende gegevens met betrekking tot toepassing bij kinderen

Interacties: Onvoldoende gegevens: er zijn geen interactiestudies uitgevoerd met trastuzumab.

Overig: Alle patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met trastuzumab, in het bijzonder degenen die eerder blootgesteld zijn aan anthracycline en cyclofosfamide (AC) dienen voorafgaand aan de behandeling een cardiaal onderzoek te ondergaan inclusief anamnese, lichamelijk onderzoek, ECG, echocardiogram of MUGA-scan of MRI. Trastuzumab en anthracyclinen dienen niet in combinatie met elkaar te worden gebruikt, behalve in een goed gecontroleerde klinische onderzoeksomgeving met hartbewaking. Omdat de halfwaardetijd van trastuzumab ongeveer 4-5 weken is, kan trastuzumab aanwezig blijven in het bloed tot 20-25 na het stoppen van de behandeling met trastuzumab, waarna het risico op cardiotoxiciteit bij behandeling met anthracyclinen alsnog verhoogd is. Als anthracyclinen worden gebruikt, dient de hartfunctie van de patiënt te worden gecontroleerd. Voor risicofactoren en situatie met onvoldoende gegevens met betrekking tot cardiale bijwerkingen van trastuzumab: zie 3b, Ongunstige effecten.

Situaties waarin er onvoldoende gegevens zijn over cardiale risico's bij behandeling met trastuzumab zijn:

- voorgeschiedenis van gedocumenteerd hartfalen
- hoog risico ongecontroleerde arrhythmieën,
- angina pectoris waarvoor medicatie nodig is,
- klinisch significante ziekte van de hartkleppen,
- bewijs van transmuraal infarct op ECG,
- slecht controleerbare hypertensie.²⁶

Conclusie. De contra-indicaties (o.a. overgevoeligheid, ernstige dyspneu in rust) zijn onveranderd. Er zijn onvoldoende gegevens over interacties. Trastuzumab mag alleen gebruikt worden bij patiënten met HER2-positief tumorweefsel (IHC 3+ of FISH+ of CISH+).

4c3 Gebruiksgemak

Tabel 9. Gebruiksgemak van trastuzumab en vergeleken behandelingen

	<i>trastuzumab</i>
toedieningswijze	Intraveneuze infusie
toedieningsfrequentie	Eénwkelijks of driewekelijks gedurende één jaar

Conclusie. Trastuzumab wordt toegediend per intraveneuze infusie gedurende één uur in een driewekelijks of wekelijks schema, een jaar lang. In Nederland is het driewekelijkse schema het meest gebruikelijk. Trastuzumab wordt in combinatie met chemotherapie toegediend.

4d Eindconclusie therapeutische waarde: vergelijking t.o.v. t=0

Bij de behandeling van patiënten met Her2-positieve vroege borstkanker kon de grotere effectiviteit van trastuzumab in combinatie met chemotherapie ten opzichte van alleen chemotherapie worden bevestigd in langerdurende follow-up van de bestaande registratiestudies en in nieuw onderzoek met nieuwere combinatiechemotherapie regimes. Hiertegenover staan de bijwerkingen, met name hartfalen (vooral in combinatie met anthracyclinen), infusiereacties en (neutropene) infecties. Deze bijwerkingen kunnen door preventie en monitoring in de praktijk goed worden beheerst. Behandeling met trastuzumab leidt in vergelijking tot chemotherapeutica tot relatief weinig bijwerkingen, maar met trastuzumab in combinatie met chemotherapie treden wel vaker en ernstiger bijwerkingen op dan met chemotherapie alleen. De ervaring met trastuzumab evenals met de meeste chemotherapeutica is ruim en de toepasbaarheid en het gebruiksgemak zijn vergelijkbaar. Het oordeel 'therapeutische meerwaarde' voor behandeling met trastuzumab in combinatie met (neo-) adjuvante chemotherapie ten opzichte van (neo-) adjuvante chemotherapie bij de beoordeling in 2005 (t=0) blijft daarom gehandhaafd. Bij de behandeling van vroege Her2-positieve borstkanker heeft één jaar behandeling met trastuzumab in combinatie met chemotherapie een therapeutische meerwaarde ten opzichte van chemotherapie alleen.

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: 347.
2. Databank VIKC. Kankerregistratie>Cijfers over kanker>Incidentie. Utrecht: VIKC, 2011. via <http://www.ikcnet.nl>.
3. NABON/VIKC/CBO. Richtlijn Mammacarcinoom. VIKC: 2.0. 2012. via www.oncoline.nl.
4. CHMP/EMA. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (CHMP/EWP/205/95 Rev. 3 --14-12-2005) + appendices including the Methodological Considerations for Using Progression-Free Survival (PFS) as Primary endpoints in confirmatory trials for registration. Londen: CHMP/EMA, 2008. Geraadpleegd in February 2011 via www.ema.europa.eu/htms/human/humanguidelines/efficacy.htm.
5. Joensuu H, Bono P, Kataja V, et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial. *J Clin Oncol* 2009;27:5685-92.
6. 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;15:944-53.
7. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4:CD006243.
8. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:3676-85.
9. Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK, et al. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. *Clin Cancer Res* 2007;13:228-33.
10. Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;13:869-78.
11. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659-72.
12. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673-84.
13. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2011;29:3366-73.
14. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al. Sequential versus concurrent trastuzumab in adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:4491-7.
15. Smith I, Procter M, Gelber RD, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:29-36.
16. Gianni L, Dafni U, Gelber RD, et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011;12:236-44.
17. Procter M, Suter TM, de AE, et al. Longer-term assessment of trastuzumab-related cardiac adverse events in the Herceptin Adjuvant (HERA) trial. *J Clin Oncol* 2010;28:3422-8.
18. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011;365:1273-83.
19. Spielmann M, Roche H, Delozier T, et al. Trastuzumab for patients with axillary-node-positive breast cancer: results of the FNCLCC-PACS 04 trial. *J Clin Oncol* 2009;27:6129-34.
20. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006;354:809-20.
21. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 2010;375:377-84.
22. Untch M, Muscholl M, Tjulandin S, et al. First-line trastuzumab plus epirubicin and cyclophosphamide therapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: cardiac safety and efficacy data from the Herceptin, Cyclophosphamide, and Epirubicin (HERCULES) trial. *J Clin Oncol* 2010;28:1473-80.
23. Untch M, Rezai M, Loibl S, et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. *J Clin Oncol* 2010;28:2024-31.

24. CHMP/EMA. Scientific discussion trastuzumab (Herceptin). EMEA/H/C/000278. Londen: CHMP/EMA, 2005. Geraadpleegd in May 2012 via http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000278/WC500049816.pdf.
25. CHMP/EMA. Assessment report Herceptin (trastuzumab) Type II variation: EMEA/H/C/000278/II/0053. Londen: CHMP/EMA, 2011. via http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000278/WC500106489.pdf.
26. CHMP/EMA. SPC trastuzumab (Herceptin). Londen: CHMP/EMA, 2012. Geraadpleegd in May 2012 via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000278/WC500074922.pdf.
27. College voor Zorgverzekeringen. Farmacotherapeutisch rapport trastuzumab (Herceptin). Diemen: CVZ, 2005. via <http://www.cvz.nl>.
28. Burstein HJ, Piccart-Gebhart MJ, Perez EA, et al. Choosing the best trastuzumab-based adjuvant chemotherapy regimen: should we abandon anthracyclines? J Clin Oncol 2012;30:2179-82.
29. Bayraktar S, Gonzalez-Angulo AM, Lei X, et al. Efficacy of neoadjuvant therapy with trastuzumab concurrent with anthracycline- and nonanthracycline-based regimens for HER2-positive breast cancer. Cancer 2012;118:2385-93.
30. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. Cancer 2003;97:2869-79.

Deze tekst is door de Wetenschappelijke Adviesraad vastgesteld in haar vergadering van 10 september 2013.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 17 van het Farmacotherapeutisch Kompas.

Bijlage

Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch Kompas

Huidige advies in het FK:

Bij de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerde borstkanker gaat de voorkeur uit naar een antracycline-bevattend schema of CMF(cyclofosfamide, methotrexaat, 5-FU). Bij patiënten met een mammacarcinoom met sterke HER2-overexpressie (IHC3+), met name bij agressieve groei en resistentie voor de gebruikelijke systemische chemotherapie, kan trastuzumab worden overwogen. Trastuzumab dient, in een combinatietherapie, gegeven te worden met een van de taxoiden (paclitaxel of docetaxel). Combinatie met antracyclinen dient te worden vermeden vanwege meer kans op cardiotoxiciteit. Voor tweede- of derdelijnsbehandeling met trastuzumab in monotherapie zijn (nog) geen resultaten uit vergelijkend onderzoek beschikbaar.

Trastuzumab heeft in combinatie met chemotherapie bij vrouwen met een HER2-positieve primaire borstkanker die daarvoor operatief zijn behandeld een therapeutische meerwaarde. Chemotherapie bij patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd adenocarcinoom van de maag of de gastro-oesofageale overgang gaat gepaard met aanzienlijke toxiciteit en beperkte overlevingswinst ten opzichte van beste ondersteunende zorg. Indien bij deze patiënten wordt besloten tot palliatieve chemotherapie, dan geeft toevoeging van trastuzumab aan de combinatie van een fluoropyrimidine (5-fluorouracil of capecitabine) en cisplatine, uitsluitend bij de groep met overexpressie van het HER2, een verlenging van de algehele overlevingsduur van enkele maanden, ten opzichte van de behandeling met epirubicine in combinatie met cisplatine of oxaliplatine en een fluoropyrimidine (fluorouracil of capecitabine). De additionele toxiciteit van trastuzumab ten opzichte van gebruikelijke chemotherapie zonder trastuzumab bestaat vooral uit infusiereacties. Trastuzumab moet niet worden gecombineerd met een therapie die antracycline bevat, in verband met de ontwikkeling van ernstige cardiotoxiciteit. De toepasbaarheid van trastuzumab wordt vooral beperkt door de noodzaak om voorafgaand aan de keuze voor deze therapie te testen op HER2. HER2-positief is gedefinieerd als IHC2+ en SISH+ of FISH+, of als IHC3+, aangetoond met een accurate en gevalideerde assay.

Voorstel nieuwe tekst advies:

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

Vroege borstkanker. Trastuzumab in combinatie met chemotherapie bij vrouwen met HER2-positieve vroege borstkanker die daarvoor operatief zijn behandeld kan leiden tot een ongeveer 5-6% betere vijfjaarsoverleving dan chemotherapie alleen.

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

Chemotherapie bij patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd adenocarcinoom van de maag of de gastro-oesofageale overgang gaat gepaard met aanzienlijke toxiciteit en beperkte overlevingswinst ten opzichte van beste ondersteunende zorg. Indien bij deze patiënten wordt besloten tot palliatieve chemotherapie, dan geeft toevoeging van trastuzumab aan de combinatie van een fluoropyrimidine (5-fluorouracil of capecitabine) en cisplatine, uitsluitend bij de groep met overexpressie van het HER2, een verlenging van de algehele overlevingsduur van enkele maanden, ten opzichte van de behandeling met epirubicine in combinatie met cisplatine of oxaliplatine en een fluoropyrimidine (fluorouracil of capecitabine).

Herbeoordeling na 4 jaar voorlopige opname

Rapport uitkomstenonderzoek en kosteneffectiviteit trastuzumab (Herceptin®) bij vroege borstkanker

Samenvatting

In het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen zal CVZ advies uitbrengen over de effectiviteit en kosteneffectiviteit van trastuzumab voor patiënten met vroege borstkanker. Hierbij stelt de Commissie Geneesmiddelen een rapport uitkomstenonderzoek vast voor de herbeoordeling van trastuzumab (Herceptin®) voor continuering van vergoeding van trastuzumab middels het basispakket. Het uitkomstenonderzoek heeft als doel om bij de indicatie vroege borstkanker enerzijds gepast gebruik van trastuzumab te bepalen en anderzijds de kosteneffectiviteit van trastuzumab in de dagelijkse praktijk te onderbouwen.

Uitkomstenonderzoek

Vraagstelling

Hoe en bij wie wordt trastuzumab voor vroege borstkanker in de Nederlandse klinische praktijk toegepast?

Patiëntenpopulatie

De in het uitkomstenonderzoek geïncludeerde patiëntpopulatie komt overeen met de oorspronkelijke in- en exclusiecriteria op T=0 en de patiëntenpopulatie in de HERA studie. De HER2- status is retrospectief vastgesteld. De controlegroep bestond uit patiënten met vroege borstkanker, HER2-positief, zonder behandeling met trastuzumab.

Vergelijkende behandeling

In het uitkomstenonderzoek is 'trastuzumab plus chemotherapie' vergeleken met 'geen trastuzumab plus chemotherapie' (naar keuze van de behandelaar). De WAR concludeert dat de vergelijkende behandeling correct gekozen is.

Studie- opzet

De opzet en methoden van het uitkomstenonderzoek voldoen aan de eisen zoals geformuleerd in de Vraagstelling Doelmatigheid. Er is getracht om adequate overlevings- en ziektevrije overlevingsgegevens te verzamelen. Er is een adequaat generiek kwaliteit-van-leven instrument afgenomen, namelijk de EQ-5D, in een willekeurige steekproef van de onderzoekspopulatie. Deze is aangevuld met een mogelijk deels overlappende studiepopulatie in het eerste jaar na diagnose en literatuurstudie. De methoden van de kwaliteit-van-leven onderzoeken zijn echter onvoldoende beschreven. Verder is niet beschreven hoe de utiliteiten uit de EQ-5D resultaten berekend zijn.

Aan observationeel onderzoek zijn methodologische nadelen verbonden, zoals informatiebias. In dit geval is het belangrijkste probleem dat doordat de met trastuzumab behandelde groep en de controlegroep dermate verschillende chemotherapie en karakteristieken hebben dat het niet mogelijk is resultaten van de groep behandeld met trastuzumab met de controlegroepen te vergelijken

Resultaten en Conclusie

Uit de resultaten van het uitkomstenonderzoek komt naar voren dat tijdens het onderzoek, in 2005-2007, trastuzumab voor de behandeling van vroege borstkanker gepast gebruikt werd. Het is aannemelijk dat de in Nederland zichtbare verandering in het voorschrijfgedrag gebaseerd is op voortschrijdend inzicht. Hoewel uit het uitkomstenonderzoek niet duidelijk is of trastuzumab voor de behandeling van vroege borstkanker nog steeds gepast gebruikt wordt, is het wel duidelijk dat trastuzumab deel uitmaakt van de standaardbehandeling van vroege HER2 positieve borstkanker.

De algehele en ziektevrije overleving met trastuzumab, toegevoegd aan standaard adjuvante chemotherapie, lijkt in het uitkomstenonderzoek vergelijkbaar met die zoals gevonden in de pivotal studies. Gezien het verschil in patiëntenpopulatie kunnen er geen conclusies getrokken worden uit gevonden verschillen tussen de trastuzumab en observatie groepen in het uitkomstenonderzoek

Hoewel de methode van kwaliteit-van-leven onderzoek voldoende lijkt, is de rapportage van de resultaten onvoldoende.

Kosteneffectiviteitsanalyse

Vraagstelling

Wat is de incrementele kosteneffectiviteit van trastuzumab in de klinische praktijk ten opzichte van de standaardbehandeling?

Onderzoeksmethode

De farmaco-economische evaluatie bestaat uit een kosteneffectiviteitsanalyse (KEA) en een kostenutiliteitsanalyse (KUA). Om de kosteneffectiviteit van trastuzumab ten opzichte van observatie in vroege borstkanker te schatten is er een Markov model gecreëerd. De analyse is uitgevoerd vanuit het maatschappelijk perspectief. De gekozen tijdshorizon is levenslang. Er is een discontering toegepast van 4% op toekomstige kosten en 1.5% op toekomstige effecten.

Model

In het model stroomt een patiëntenpopulatie in van HER2-positieve vrouwen van gemiddeld 51.2 jaar en 71.1 kg (zoals gevonden in het uitkomstenonderzoek) die geopereerd zijn of chemotherapie hebben gekregen voor vroege borstkanker. Alle patiënten stromen in in de gezondheidstoestand 'ziektevrije overleving' (DFS). De patiënt in het model ontvangt 'chemotherapie plus trastuzumab' (behandeling) of 'alleen chemotherapie' (observatie). Elke cyclus bevindt de patiënt zich in één van de vier gezondheidstoestanden in het model: (1) 'ziektevrije overleving' (DFS); (2) Metastaserend; (3) DFS cardiale gebeurtenis (alleen patiënten met 'behandeling'); (4) Dood. Afhankelijk van in welke gezondheidstoestand de patiënt zich bevindt worden er kosten (in 2011 Euro's) en effecten (in levensjaren (LY) en voor kwaliteit van leven gecorrigeerde LY (QALY)) toegekend. Deze kosten en effecten worden opgeteld en omgerekend tot incrementele kosteneffectiviteitsmaten.

Om de robuustheid van het model te testen zijn univariate deterministische gevoeligheidsanalyses uitgevoerd. Verder is er ook een probabilistische gevoeligheidsanalyse (PSA) uitgevoerd.

Effectiviteit

De volgende effectiviteitsmaten zijn meegenomen in het model: (1) ziektevrije progressie ("Disease-free Progression: DFS) en (2) algehele overleving ("Overall Survival": OS). De data uit het uitkomstenonderzoek waren onvoldoende om te gebruiken in de analyse. Het effect van behandeling met trastuzumab is ingebouwd in het model door de overgangskans van 'DFS' naar 'metastaserend' in de 'behandelde' patiënten te verlagen naar aanleiding van de resultaten van de HERA registratiestudie. In het model kunnen alleen patiënten die in de gezondheidstoestand 'metastaserend' zitten aan de ziekte overlijden. Voor deze patiënten zijn geen lange-termijn data uit RCTs beschikbaar en daarom heeft de fabrikant deze overleving gebaseerd op resultaten uit een Duits register, de Munich Cancer Registry (MCR), welke real-life overlevingsdata van Duitse borstkanker patiënten bevat. Alleen patiënten in de trastuzumab arm kunnen in het model een cardiale gebeurtenis krijgen (door behandeling met trastuzumab). De kans dat dit gebeurt, is verkregen uit de HERA registratiestudie.

De utiliteiten die gebruikt zijn in het model om de QALY te berekenen zijn verkregen uit het uitkomstenonderzoek. Hierin is bij een steekproef van de patiënten een EQ-5D vragenlijst afgenomen. Verder zijn er aanvullende EQ-5D data uit een ander onderzoek in Nederlandse borstkankerpatiënten gebruikt.

Kosten

In het uitkomstenonderzoek zijn data over kosten verzameld met betrekking tot behandelkosten en overige zorgconsumptie (beide zijn directe medische kosten), die zijn gebruikt in het model. Voor de kosten met betrekking to cardiale gebeurtenis (indirecte medische kosten) en productiviteitsverliezen (indirecte niet medische kosten) zijn door de fabrikant aannames gedaan.

In het model zijn de gemiddelde kosten zoals gevonden in het uitkomstenonderzoek of literatuur gekoppeld aan de verschillende gezondheidsstaten.

Resultaten KEA

De fabrikant rapporteert een ICER van €15.353/QALY (€12.858/LY) zoals verkregen met een deterministisch Markov model. De robuustheid van de gerapporteerde uitkomsten wordt getest via univariate gevoeligheidsanalyses, waarin telkens één parameter wordt gevarieerd, en met een probabilistische gevoeligheidsanalyse (PSA), waarin meerdere parameters tegelijk worden gevarieerd.

De univariate gevoeligheidsanalyse laat zien dat het model robuust is aangezien de variatie van de parameters de uitkomst van het model beperkt beïnvloedt. De meeste invloed heeft het verhogen van de gemiddelde leeftijd. Wat ook relatief veel invloed heeft op de hoogte van de ICER is het beperken van de lengte van het effect van behandeling met trastuzumab. De fabrikant heeft deze beperking van het effect toegepast op het effect vier jaar na start van de behandeling. Het effect van behandeling in de eerste vier jaren is echter niet gevarieerd, waardoor er onzekerheid blijft over hoe gevoelig het model is voor

variatie in de behandel-effecten. Ook de behandelkosten zijn niet gevarieerd, terwijl de WAR vermoedt dat dit wel een substantieel effect kan hebben op de uitkomst van het model.

De resultaten van de PSA zoals gerapporteerd door de fabrikant laten zien dat de kans dat trastuzumab kosteneffectief is ten opzichte van observatie bij een grens van €30.000/QALY ongeveer 1 is. De gemiddelde ICER van de 1000 simulaties die de fabrikant deed €18.805/QALY was. Wel moet worden opgemerkt dat uit het elektronische model blijkt dat de relatief risico reductie zoals toegepast op de overgangskansen naar de metastaserende gezondheidstoestand niet zijn gevarieerd in de PSA.

Ten opzichte van de gerapporteerde kosteneffectiviteit op T=0 (€7.524/QALY in vrouwen van 55 jaar) zijn de ICERs op T=4 aanzienlijk hoger.

Eindconclusie WAR

De WAR is van oordeel dat gepast gebruik van trastuzumab voor de behandeling van vroege borstkanker in de klinische praktijk voldoende door de aanvrager onderbouwd is. Uit de resultaten van het uitkomstenonderzoek kan worden geconcludeerd dat tussen 2005 en 2007 trastuzumab doeltreffend gebruikt werd. Het is aannemelijk dat de in Nederland zichtbare verandering in het voorschrijfgedrag gebaseerd is op voortschrijdend inzicht. Hoewel uit het uitkomstenonderzoek niet duidelijk is of trastuzumab voor de behandeling van vroege borstkanker nog steeds gepast gebruikt wordt, is het wel duidelijk dat trastuzumab deel uitmaakt van de standaardbehandeling van vroege HER2 positieve borstkanker.

De WAR is van oordeel dat de kosteneffectiviteit van trastuzumab ten opzichte van observatie in de Nederlandse praktijk voldoende onderbouwd is. Wel zijn er tekortkomingen bij de onderbouwing van de utiliteiten, de gevoeligheidsanalyse en het gebrek van een scenario analyse waarin andere studies dan de HERA studie zijn geïnccludeerd. Ondanks deze tekortkomingen is de WAR van mening dat voldoende aannemelijk is gemaakt dat bestaande onzekerheden waarschijnlijk niet zullen leiden tot een grote toename in de ICER en dus dat de kosteneffectiviteit van trastuzumab in vroege borstkanker voldoende bepaald is met deze analyse.

Specifiek heeft de WAR de volgende vragen en opmerkingen met betrekking tot de beoordeling van de bepaling van de kosteneffectiviteit:

Met betrekking tot de overgangskansen

- De fabrikant presenteert de in het model gebruikte transitiekansen maar bespreekt niet voldoende hoe deze berekend zijn uit de beschikbare klinische data. Er wordt uitgelegd dat er extrapolatie is uitgevoerd op de MCR data door middel van een exponentiële functie, maar de methode is onduidelijk.
- De fabrikant legt uit dat de individuele patiënten data van de HERA studie zijn gebruikt om de overgangskansen van DFS naar gezondheidstoestanden Metastatic en Cardiac te schatten. Onduidelijk blijft of de extrapolatie gebaseerd op een exponentiële verdeling de juiste is.

Met betrekking tot de utiliteiten

- De methode van het bepalen van de utiliteiten uit de kwaliteit van leven data uit het uitkomstenonderzoek wordt onvoldoende uitgelegd.
- In het model wordt voor patiënten in de gezondheidstoestand 'metastaserend' een andere utiliteit in het eerste jaar aangenomen dan voor de jaren na het eerste jaar, gebaseerd op de data uit het uitkomstenonderzoek. De utiliteit voor patiënten met een metastase na het eerste jaar is iets hoger, terwijl te verwachten valt dat voor deze patiënten met de jaren de utiliteit omlaag gaat aangezien vele patiënten zullen sterven aan de metastase (zie ook de Duitse MCR data gebruikt voor overlevingsdata). Het model houdt zo geen rekening met het progressieve karakter van de ziekte. Een gevoeligheidsanalyse laat zien dat variatie van deze utiliteiten echter een beperkt effect heeft op de ICER.
- De disutiliteit door cardiale gebeurtenis is bepaald met een studie die niet gepubliceerd is in een peer-reviewed tijdschrift. De aanvrager heeft deze utiliteit gevarieerd in een univariate gevoeligheidsanalyse, waaruit blijkt dat dit een beperkt effect heeft op de ICER.

Met betrekking tot de kosten

- Het is niet duidelijk beschreven hoe de resultaten uit het uitkomstenonderzoek worden gebruikt om de kosten per gezondheidstoestand te berekenen. Bovendien worden de Nederlandse eenheidskosten niet gerefereerd.
- De fabrikant doet bij afwezigheid van data met betrekking tot cardiale gebeurtenissen verschillende aannames die beperkt worden onderbouwd.

Met betrekking tot scenario analyses

- De fabrikant geeft aan dat de klinische effectiviteit in de economische evaluatie gebaseerd is op de HERA studie omdat data uit deze studie zijn gebruikt voor de Europese registratie. De WAR ziet echter graag ook in een scenario analyse alle beschikbare klinische data uit de registratiestudies HERA, NCCTG N9831 en NSABP-31 gecombineerd.

1. Inleiding

De NZa heeft het CVZ verzocht advies uit te brengen over continuering van de vergoeding van trastuzumab (Herceptin®) voor de behandeling van vroege borstkanker. De toetsing door het CVZ betreft de therapeutische waardebeoordeling, het feitelijk kostenbeslag, de bepaling van gepast gebruik en kosteneffectiviteit, conform de Leidraad voor uitkomstenonderzoek en de Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek. Het uitgangspunt voor de bepaling van gepast gebruik en kosteneffectiviteit vormt de patiëntenpopulatie waarvoor trastuzumab is geregistreerd en waarvoor het CVZ een therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld op $t=0$. Het uitkomstenonderzoek dat beschreven wordt is gebaseerd op de vraagstelling doelmatigheidstoets zoals door de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) vastgesteld op $t=0$. Met de resultaten uit dit onderzoek wordt inzicht verkregen in de gepaste toepassing en de kosteneffectiviteit van trastuzumab voor de behandeling van vroege borstkanker in de dagelijkse praktijk. Naast de methode van het uitkomstenonderzoek en de kosteneffectiviteitsanalyse worden ook de resultaten beschreven.

De WAR heeft het uitkomstenonderzoek beoordeeld aan de hand van de volgende uitgangspunten:

- Onderzoeksvraag
- Onderzoekopzet: geregistreerde indicatie, patiëntenpopulatie, vergelijkende behandeling, uitkomstmaten, methode gegevensverzameling
- Resultaten: representativiteit geïnccludeerde patiënten, gepast gebruik in de klinische praktijk, klinische effectiviteit, kwaliteit van leven en kosten

De WAR heeft de kosteneffectiviteit beoordeeld aan de hand van de volgende uitgangspunten:

- Onderzoekopzet: analyse techniek, studie perspectief, vergelijkende behandeling, tijdshorizon, onderzoekspopulatie, uitkomstmaten, kosten, discontering
- Modelstructuur: inputparameters, gevoeligheidsanalyses
- Resultaten: zorggebruik, incrementele en totale kosten, incrementele kosteneffectiviteitsratio's, gevoeligheidsanalyses

Onderzoeksvragen

Het uitkomstenonderzoek moet bijdragen aan de bepaling van de kosteneffectiviteit van trastuzumab in patiënten met vroege borstkanker in de Nederlandse praktijk, dat wil zeggen dat de investering in trastuzumab in verhouding staat tot de gezondheidswinst en eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt. Deze onderzoeksvraag kan beantwoord worden door onderscheid te maken in twee deelvragen:

- 1) Hoe en bij wie wordt trastuzumab voor vroege borstkanker in de Nederlandse klinische praktijk toegepast?
- 2) Wat is de incrementele kosteneffectiviteit van trastuzumab in de klinische praktijk ten opzichte van de standaardbehandeling?

De eerste deelvraag wordt onderzocht door middel van de beschrijving en resultaten van het uitkomstenonderzoek in het eerste deel van het rapport (hoofdstuk 2 en 3). De tweede deelvraag wordt beantwoord in het tweede deel van dit rapport (hoofdstuk 4 en 5). Hierin wordt een farmaco-economisch model beschreven waarmee de kosteneffectiviteit van trastuzumab in vroege borstkanker wordt geschat met zoveel mogelijk input van het uitkomstenonderzoek.

2. Methoden uitkomstenonderzoek

2.a. Geregistreeerde indicatie

Het uitkomstenonderzoek en de kosteneffectiviteitsanalyse moeten plaatsvinden bij patiënten met de geregistreeerde indicatie voor trastuzumab. De geregistreeerde indicatie¹ luidt als volgt:

Trastuzumab is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met HER2-positieve vroege borstkanker:

1. aansluitend op operatie, chemotherapie (neoadjuvant of adjuvant) en radiotherapie (mits van toepassing)
2. volgend op adjuvante chemotherapie met doxorubicine en cyclofosfamide, in combinatie met paclitaxel of docetaxel
3. in combinatie met adjuvante chemotherapie bestaande uit docetaxel en carboplatine
4. in combinatie met neoadjuvante chemotherapie gevolgd door adjuvante behandeling met Herceptin, voor lokaal gevorderde (inclusief inflammatoire) ziekte of tumoren > 2 cm in diameter

De indicatie voor trastuzumab voor vroege borstkanker op T=0 was vergelijkbaar maar minder specifiek, namelijk:

“Trastuzumab is geïndiceerd voor de adjuvante behandeling van patiënten met een vroeg stadium van borstkanker (invasief, niet-uitgezaaid) die een overexpressie hebben van HER2, na chirurgie, chemotherapie (neo-adjuvant of adjuvant) en radiotherapie (indien van toepassing).”

2.b. Studiepopulatie

Bespreking

Het uitkomstenonderzoek is gebaseerd op een register met gegevens van patiënten die met trastuzumab waren behandeld. Hierin zijn gegevens opgenomen van patiënten bij wie tussen januari 2005 en december 2007 voor het eerst vroege borstkanker was gediagnosticeerd. Er deden vijf ziekenhuizen mee aan het onderzoek die alle verbonden zijn aan het Integraal Kankercentrum Limburg (IKL) en het Integraal Kankercentrum Zuid (IKZ). Namelijk Maastricht Universitair Medisch Centrum, Máxima Medisch Centrum in Eindhoven/Veldhoven, Vie Curi Medisch Centrum (Venlo, Venray), Orbis Medisch Centrum Sittard en Atrium Medisch Centrum Heerlen. Onderzoeksverpleegkundigen selecteerden de patiënten voor mogelijke deelname ('eligibility') aan het onderzoek onder supervisie van een medisch specialist of onderzoeker. Vervolgens werden de elektronische patiëntgegevens in het ziekenhuis nagekeken en verzameld door datamanagers en getrainde onderzoeksassistenten.

Inclusiecriteria: Alle patiënten in de vijf deelnemende ziekenhuizen met een (eerste) diagnose 'vroege borstkanker' (stadium I, II of III) in de periode januari 2005 t/m december 2007 ongeacht de ontvangen behandeling en ongeacht leeftijd of andere patiëntkenmerken. Ook gegevens van patiënten die niet met trastuzumab werden behandeld zijn in het onderzoek opgenomen.

Bij de introductie van trastuzumab in september 2005 werd de HER2-status niet routinematig bepaald in de praktijk. De HER2-status is daarom retrospectief bepaald.

Exclusiecriteria: geen.

De karakteristieken van de uiteindelijke selectie van de onderzochte patiënten komt volgens de fabrikant overeen met de onderzochte populatie in de registratiestudies.

In totaal zijn er 2.665 patiënten met vroege borstkanker geïdentificeerd (eligible). Van hen was bij 2.186 patiënten de Her2-status negatief of onbekend en bij 479 was het weefsel HER2-positief. Van deze 479 patiënten waren er 232 behandeld met trastuzumab en 247 niet (retrospectief vastgesteld). Binnen deze laatste groep waren 62 patiënten gediagnosticeerd voor september 2005 en 185 patiënten na september 2005. De groepen zonder trastuzumab zijn als aparte controlegroepen geanalyseerd.

Conclusie: De in het uitkomstenonderzoek geïnccludeerde patiëntpopulatie komt overeen met de oorspronkelijke in- en exclusiecriteria op T=0 en de patiëntenpopulatie in de HERA studie. De HER2-status is retrospectief vastgesteld. De controlegroep bestond uit patiënten met vroege borstkanker, HER2-positief, zonder behandeling met trastuzumab. Binnen de controlegroep is onderscheid gemaakt tussen patiënten bij wie de diagnose voor dan wel na september 2005, de registratiedatum van trastuzumab in vroege borstkanker, was gesteld.

2.c. Keuze vergelijkende behandeling

Bespreking

Behandeling van vroege borstkanker heeft een curatieve intentie. Normaal omvat behandeling een operatie met of zonder bestraling gevolgd door een systemische (adjuvante) behandeling. De keuze van adjuvante behandeling hangt sterk af van de moleculaire status van de tumor (namelijk hormoonreceptor status en HER2 status)³. Sinds marktautorisatie in september 2005 is trastuzumab toegevoegd aan de standaardbehandeling van HER2-positieve vroege borstkanker. Het voorschrijfgedrag van trastuzumab voor de adjuvante behandeling van operabel mammacarcinoom heeft in de Nederlandse praktijk tussen 2005 en 2013 veranderingen ondergaan. Er heeft een verschuiving plaatsgevonden van het Europese HERA schema (sequentieel behandelingschema) naar het Amerikaanse AC-TH schema (gelijktijdig behandelingschema). Deze verschuiving van voorschrijfgedrag kan onder andere verklaard worden door de effectiviteitsdata uit de sequentiële AC-T-H behandelarm versus de gelijktijdige behandelarm AC-TH uit de N9831 studie, waarin een sterke trend in het voordeel van een gelijktijdige behandeling met trastuzumab werd gevonden. Deze gevonden trend sloot aan bij de algemene perceptie over de effectiviteit van een sequentiële versus gelijktijdige behandeling².

Daarnaast is er een toename in het neoadjuvant/adjuvant gebruik van trastuzumab zichtbaar. In het algemeen wordt trastuzumab gegeven in combinatie met adjuvante chemotherapie. Gebruikelijke therapieën zijn, volgens de beroepsgroep, gebaseerd op een taxaan (docetaxel of paclitaxel) in combinatie met doxorubicine en cyclofosfamide (hetzij sequentieel hetzij gelijktijdig).³

In de richtlijn Mammacarcinoom wordt het volgende 'aanbevolen met betrekking tot de behandeling van vroege borstkanker met adjuvante chemotherapie inclusief trastuzumab'³:

Adjuvante chemotherapie bij patiënten met een tumor met HER2 overexpressie kan bestaan uit:

- 4 kuren anthracycline chemotherapie gevolgd door 4 kuren driewekelijks docetaxel of 12 wekelijkse giften paclitaxel beide in combinatie met trastuzumab. Na beëindigen van de chemotherapie wordt de trastuzumab behandeling voortgezet tot een totale behandelingsduur van 1 jaar.
- Gezien de mogelijke cardiotoxiciteit van anthracyclines en trastuzumab (kans neemt toe met de leeftijd), dient voor start chemotherapie en voor start trastuzumab en vervolgens elke 3 maanden tot einde trastuzumab therapie de LVEF gecontroleerd te worden.
- Indien voor start van de trastuzumab behandeling de LVEF \geq 50- 55% bedraagt en wanneer tijdens de therapie de LVEF \geq 50% is, en niet meer dan 10 EF punten gedaald is vanaf beginwaarde, is behandeling met trastuzumab verantwoord..

In het uitkomstenonderzoek is 'trastuzumab plus chemotherapie' vergeleken met 'geen trastuzumab plus chemotherapie' (naar keuze van de behandelaar). Er is geen direct vergelijkende behandeling om te vergelijken met trastuzumab. De reden die de fabrikant geeft hiervoor is dat trastuzumab na registratie direct werd toegevoegd aan de standaard behandeling en niet een andere behandeling vervangt.

In het uitkomstenonderzoek bestond de adjuvante chemotherapie bij de patiënten die behandeld waren met trastuzumab in de meeste gevallen (> 90%) uit sequentiële of gelijktijdige combinaties gebaseerd op een anthracycline (meestal doxorubicine, soms epirubicine), cyclofosfamide en een taxaan (trastuzumab +TAC) of 5-fluorouracil (FAC, FEC), vaak aangevuld met een endocriene behandelcomponent. In overige gevallen werd trastuzumab toegevoegd aan een cyclofosfamide, methotrexaat en 5 FU (CMF) schema of aan uitsluitend een taxaan. De groep zonder trastuzumab kreeg echter vooral 'geen systemische therapie' (38-50%) en 'endocriene therapie' (32-44%). In de groep zonder trastuzumab werd in totaal 37% van de patiënten behandeld met enig combinatieschema gebaseerd op een anthracycline (AC + taxaan, FAC, FEC), eventueel aangevuld met een endocriene therapie. De groepen met en zonder trastuzumab zijn dus wat betreft de toegepaste adjuvante chemotherapie niet vergelijkbaar.

De fabrikant geeft geen directe verklaring voor de verschillen in adjuvante behandeling tussen de groepen. Een mogelijke reden kan zijn dat de klinische conditie, uitgebreidheid van de tumor en overige klinische overwegingen een rol hebben gespeeld in de indicatiestelling. Op basis van die interpretatie zijn (sterke) verschillen in overige klinische karakteristieken tussen patiënten met en zonder trastuzumab verklaarbaar. De patiënten zonder trastuzumab waren gemiddeld ouder en hadden meer co-morbiditeiten dan de patiënten met trastuzumab. In het dossier wordt er terecht voor gewaarschuwd dat het onderzoek geen conclusies over de klinische effectiviteit toelaat.

De groepen met en zonder trastuzumab zijn wat betreft de toegepaste adjuvante chemotherapie niet vergelijkbaar. Als gevolg van de onderzoeksopzet kreeg de groep met trastuzumab adjuvante chemotherapie conform de richtlijnen, meestal gebaseerd op een anthracycline en taxaan. De groep zonder trastuzumab kreeg vooral 'geen systemische therapie' of alleen endocriene therapie.

Conclusie: In het uitkomstenonderzoek is 'trastuzumab plus chemotherapie' vergeleken met 'geen trastuzumab plus chemotherapie' (naar keuze van de behandelaar). De WAR concludeert dat de vergelijkende behandeling correct gekozen is.

2.d. Uitkomstmaten

Overleving

De algehele overlevingsduur en ziektevrije overleving zijn in het uitkomstenonderzoek vastgelegd, conform de Vraagstelling Doelmatigheid. Op het moment van opleveren van de gegevens waren de meeste onderzochte patiënten nog in leven en ziektevrij. De follow-up duur was dus te kort om mediane ofwel P50- (ziektevrije) overlevingsgegevens te laten zien. Daarom is volstaan met het presenteren van P90-overleving, d.w.z. de tijdsduur dat 90% van de onderzochte patiënten in leven (en ziektevrij) was. Voorts zijn Kaplan-Meier overlevingscurven gepresenteerd van de algehele overleving en van de ziektevrije overleving.

Kwaliteit van leven.

Gegevens met betrekking tot de kwaliteit van leven zijn eenmalig cross-sectioneel verzameld met de EQ-5D vragenlijst bij 114 patiënten die op basis van toeval waren geselecteerd uit alle (consecutieve) patiënten die behandeld waren voor borstkanker, ongeacht type behandeling, op 2 deelnemende locaties (MUMC en Orbis Sittard). Van de patiënten met borstkanker waren er 59 ziektevrij, 49 hadden gemetastaseerde ziekte, 3 hadden een lokaal recidief en 2 een cardiale gebeurtenis. Alle vragenlijsten werden in 2011 ingevuld.

De gegevens zijn aangevuld met kwaliteit-van-leven gegevens in een tweede onderzoek dat was gefinancierd door de stichting Pink Ribbon. Hierbij vulden 140 patiënten tijdens het eerste jaar na de diagnose vroege borstkanker in 2010 en 2011 een EQ-5D vragenlijst in. Van 127 patiënten konden de resultaten geanalyseerd worden (125 ziektevrij, 1 met gemetastaseerde ziekte en 1 met lokaal recidief).

Uit de verzamelde EQ-5D resultaten worden utiliteiten berekend. Verder is er een literatuuronderzoek gedaan naar utiliteiten in vroege borstkanker.

De methoden van de kwaliteit-van-leven onderzoeken zijn slechts summier beschreven. Verder is niet beschreven hoe de utiliteiten uit de EQ-5D resultaten berekend zijn.

Bijwerkingen.

Bijwerkingen zoals vastgelegd door medische specialisten in de medische dossiers zijn geteld en ingedeeld volgens de National Cancer Institute Common Toxicity Criteria naar ernst (graad III=ernstig, graad IV= zeer ernstig).

Conclusie:

Voor zover de beperkte follow-upduur en onderzoeksopzet het toelaat zijn er adequate overlevings- en ziektevrije overlevingsgegevens verzameld. Er is een adequaat generiek kwaliteit-van-leven instrument afgenomen, namelijk de EQ-5D, in een willekeurige steekproef van de onderzoekspopulatie en aangevuld met een mogelijk deels overlappende studiepoulatie in het eerste jaar na diagnose en literatuurstudie. De methoden van de kwaliteit-van-leven onderzoeken zijn echter slechts summier beschreven. Verder is niet beschreven hoe de utiliteiten uit de EQ-5D resultaten berekend zijn.

2.e. Gegevensverzameling

Bespreking

De retrospectief geïdentificeerde patiënten zijn opgenomen in een register. Patiëntkarakteristieken en bovengenoemde uitkomsten zijn ontleend aan de medische dossiers. De uitkomsten zijn apart gerapporteerd voor patiënten in de groepen met trastuzumab (n=232), zonder trastuzumab met diagnose < september 2005 (n=62) en zonder trastuzumab met diagnose 2005-2007 (n=185). Zie voor meer details over de uitkomsten, de algehele overleving, ziektevrije overleving, kwaliteit van leven en bijwerkingen paragraaf 2d.

Aan observationeel onderzoek zijn methodologische nadelen verbonden, zoals informatiebias, maar het voldoet aan de eisen zoals gesteld op T=0. In dit geval is de belangrijkste beperking dat doordat de met trastuzumab behandelde groep en de controlegroep dermate verschillende chemotherapie en karakteristieken hebben dat het niet mogelijk is resultaten van de groep behandeld met trastuzumab met de controlegroepen te vergelijken.

Conclusie:

De gegevensverzameling was retrospectief op basis van de medische dossiers, met de daaraan verbonden beperkingen zoals informatiebias. De belangrijkste beperking is dat doordat de met

trastuzumab behandelde groep en de controlegroep dermate verschillende chemotherapie en karakteristieken hebben dat het niet mogelijk resultaten van de groep behandeld met trastuzumab met de controlegroepen te vergelijken.

2.f. Discussie methoden uitkomstenonderzoek

De onderzoekers hebben getracht om binnen de grenzen van het mogelijke een zo volledig en representatief mogelijk beeld van de klinische ervaring in de dagelijkse praktijk met trastuzumab voor vroege borstkanker te geven. Aan de onderzoeksopzet zijn echter beperkingen verbonden.

De belangrijkste beperking is het feit dat de groepen met en zonder trastuzumab niet vergelijkbaar zijn voor wat betreft de toegepaste chemotherapie en overige patiëntkarakteristieken (leeftijd, comorbiditeiten). Het is niet bekend of de algehele conditie van de patiënt, te meten met bijvoorbeeld de ECOG Performance Score of de Karnofsky score, verschilt tussen de groepen. Uit het dossier is echter op te maken dat de groep met trastuzumab adjuvante chemotherapie conform de richtlijnen heeft ontvangen, meestal gebaseerd op een anthracycline en taxaan. De groep zonder trastuzumab kreeg hoofdzakelijk 'geen systemische therapie' of alleen endocriene therapie. Ook de verdeling over ziektestadium en hormoonreceptorstatus verschilt tussen de groepen.

Een tweede beperking, die inherent is aan de onderzoeksopzet, is het feit dat de follow-upduur beperkt is in verhouding tot de lange levensverwachting. Hierdoor waren mediane overlevingsgegevens niet voorhanden, wel gegevens gebaseerd op de p90 (de tijdsduur tot het moment dat 90% van de populatie nog in leven was).

In het dossier wordt er dan ook voor gewaarschuwd dat het onderzoek geen conclusies over de klinische effectiviteit toelaat. Evenmin laat het onderzoek conclusies toe over de effecten van de behandeling met trastuzumab op de kwaliteit van leven en dus ook niet over de utiliteiten en de kosteneffectiviteit.

Verder moet opgemerkt worden dat de gegevens verzameld zijn van patiënten die begonnen aan de behandeling met trastuzumab van 2005-2007. De richtlijnen voor behandeling van borstkanker worden regelmatig geupdate (meest recentelijk in 2012³). Ook is er sinds 2007 veel ervaring in opgedaan met het gebruik van trastuzumab in de praktijk. Daarom is het goed mogelijk dat het gebruik van trastuzumab veranderd is in de jaren nadat de patiënten geïncludeerd zijn in het register. Uitspraken over gepast gebruik in de huidige praktijk naar aanleiding van de data uit het uitkomstenonderzoek zijn hierdoor onzeker. Ook modelleren met deze data resulteert in grotere onzekerheden.

De fabrikant geeft aan dat het voorschrijfgedrag van trastuzumab voor de adjuvante behandeling van operabel mammacarcinoom in de Nederlandsche praktijk tussen 2005 en 2013 veranderingen heeft ondergaan. Er heeft een verschuiving plaatsgevonden van het Europese HERA schema (sequentieel behandelingschema) naar het Amerikaanse AC-TH schema (gelijktijdig behandelingschema). Deze verschuiving van voorschrijfgedrag kan onder andere verklaard worden door de effectiviteitsdata uit de sequentiële AC-T-H behandelarm versus de gelijktijdige behandelarm AC-TH uit de N9831 studie, waarin een sterke trend in het voordeel van een gelijktijdige behandeling met trastuzumab werd gevonden². Deze trend sluit aan bij de algemene perceptie over de effectiviteit van een sequentiële versus gelijktijdige behandeling. In 2011 is de Europese registratie van trastuzumab in de adjuvante setting uitgebreid op basis van de resultaten van de gecombineerde analyse van de Amerikaanse studies¹.

In de Nederlandse behandelrichtlijnen is het Europese HERA schema van 2005 tot 2012 naast het Amerikaanse schema beschreven. In 2012 is het Europese HERA schema echter minder prominent in de richtlijnen aanwezig^{3,4}. Het is onwaarschijnlijk dat de in Nederland zichtbare verandering in het voorschrijfgedrag van trastuzumab een negatief effect heeft op de klinische effectiviteit.

Het register is deels gefinancierd door de fabrikant en deels door ZonMW in het kader van het programma goed Gebruik van Geneesmiddelen. Een evaluatie van gegevens bij de start van het onderzoek zijn gepubliceerd als onderdeel van het rapport 'Results from outcomes research on appropriate use of the drug, including results on clinical effectiveness, quality of life and costs' van ZonMW (referentie nog niet beschikbaar; vermoedelijke publicatie in september 2013).

2.g. Eindconclusie methoden uitkomstenonderzoek

De opzet en methoden van het uitkomstenonderzoek voldoen aan de eisen zoals geformuleerd in de Vraagstelling Doelmatigheid. Er is getracht om adequate overlevings- en ziektevrije overlevingsgegevens te verzamelen.

Er is een adequaat generiek kwaliteit-van-leven instrument afgenomen, namelijk de EQ-5D, in een willekeurige steekproef van de onderzoekspopulatie. Deze is aangevuld met een mogelijk deels overlappende studiepopulatie in het eerste jaar na diagnose en literatuurstudie. De methoden van de

kwaliiteit-van-leven onderzoeken zijn echter onvoldoende beschreven. Verder is niet beschreven hoe de utiliteiten uit de EQ-5D resultaten berekend zijn.

Aan observationeel onderzoek zijn methodologische nadelen verbonden, zoals informatiebias. In dit geval is de belangrijkste beperking dat doordat de met trastuzumab behandelde groep en de controlegroep dermate verschillende chemotherapie en karakteristieken hebben dat het niet mogelijk is resultaten van de groep behandeld met trastuzumab met de controlegroepen te vergelijken.

Het voorschrijfgedrag van trastuzumab voor de adjuvante behandeling van operabel mammacarcinoom in de Nederlandsche praktijk heeft tussen 2005 en 2013 veranderingen ondergaan. Er heeft een verschuiving plaatsgevonden van het Europese HERA schema (sequentieel behandelingschema) naar het Amerikaanse AC-TH schema (gelijktijdig behandelingschema). In 2011 is de Europese registratie van trastuzumab in de adjuvante setting uitgebreid op basis van de resultaten van de gecombineerde analyse van de Amerikaanse studies¹.

3. Resultaten uitkomstenonderzoek

3.a. Baseline gegevens van geïncludeerde patiënten

Tabel 1 geeft de baseline gegevens weer van de patiënten geïncludeerd in het uitkomstenonderzoek.

Tabel 1 Patiëntkenmerken bij inclusie

Variable	Trastuzumab	No trastuzumab < September 2005	No trastuzumab 2005–2007
Number	232	62	247
Gender M/F	100% F	1.6% M; 98.4% F	1.2% M; 98.8% F
Age	Mean: 51.2y, Median: 52y Sd: 9y, Range: 27–72y	Mean: 64.2y, Median: 63y Sd: 13.6y, Range: 34–93y	Mean: 64.8y, Median: 65y Sd: 13.5y, Range: 34–93y
Weight	Mean: 71.1 kg Sd: 13.4 kg	Mean: 71.8 kg Sd: 14.6kg	Mean: 70.5kg Sd: 13.8 kg
Co-morbidities			
Hypertension	16.81%	37.10%	37.25%
DM	3.02%	9.68%	12.96%
COPD	4.74%	9.68%	7.29%
CVA	1.72%	6.45%	6.48%
TBC	0.86%	1.61%	1.62%
Myocardial infarction	0.86%	3.23%	4.86%
Symptomatic heart failure	1.29%	6.45%	4.86%
Gastrointestinal disorders	0.86%	8.06%	3.64%
Rheumatoid Arthritis	1.72%	9.68%	3.64%
Breast surgery in history	13.36%	12.90%	12.55%
Breast cancer in history	1.29%	0%	2.46%
Ovarian cancer	0.43%	1.61%	0.40%
Colorectal cancer	0.43%	1.61%	1.62%
Lung cancer	0.43%	0%	0.81%
Cervical cancer	0.43%	0%	0.40%
Endometrial cancer	0.43%	0%	0.40%
Melanoma	0.86%	0%	0%
Leukaemia	0.43%	0%	0%
Lymphoma	0.43%	0%	0.40%
Thyroidal cancer	0%	0%	0.40%
Disease stage			
I	66.67%	47.46%	52.54%
II	13.85%	47.46%	36.44%
III	19.48%	5.08%	11.02%
Tumour size (mm)	Mean: 23 Sd: 15.03	Mean: 18 Sd: 9.77	Mean: 18 Sd: 9.75
Date diagnosis	2005: 78 pt* 2006: 79 pt 2007: 75 pt		
ER/PR status	ER 57.33% + PR 46.98% +	ER 74.19% + PR 61.29% +	ER 76.52 % + PR 57.90% +
History			
Surgery	100%	93.55%	94.33%
Radiotherapy	71.98%	59.68%	61.13%
Neo-adjuvant treatment	23.28%	6.45%	7.29%

*7 patients were diagnosed before September 2005

Er wordt in de analyse een verschil gemaakt tussen patiënten geïncludeerd voor en na september 2005 omdat trastuzumab toen werd toegelaten tot de markt. Een gering verschil tussen de niet met

trastuzumab behandelde patiënten voor en na september 2005 duidt erop dat deze patiënten waarschijnlijk niet met trastuzumab waren behandeld als het al beschikbaar was geweest.

Wanneer de baseline karakteristieken (met name tumor grootte, hormoon receptor status en behandelgeschiedenis) van de patiënten in het uitkomstenonderzoek worden vergeleken met de studiepopulaties uit de verschillende grote (registratie) RCTs met trastuzumab (tabel 2) dan kan worden geconcludeerd dat de karakteristieken waar beschikbaar redelijk vergelijkbaar zijn.

Tabel 2. Vergelijk baseline gegevens uitkomstenonderzoek en RCTs

	Outcomes research	HERA trial	NSABP B-31	NCCTG N9831
Number	232	1694	864	808
Age				
Mean	51			
Median	52	49		
<35 yr	3%	8%		
≤ 39 yr			16%	16%
35-49 yr	38%	44%		
40-49 yr			35%	34%
50-59 yr	40%	32%	32%	32%
≥ 60 yr	19%	16%	16%	18%
Disease stage				
I	67%	NA	NA	NA
II	14%	NA	NA	NA
III	19%	NA	NA	NA
Nodal status				
Unknown		11%		
0	45%	32%	0%	11%
1-3	36%	29%	57%	50%
4-9	12%		29%	25%
≥10	7%	28%	14%	14%
Tumour size				
Mean	2.3			
Unknown		12%	1%	1%
0-2 cm	48%	39%	37%	38%
2.1-4.0 cm			45%	47%
2-5 cm	47%	45%		
≥4.1 cm			17%	14%
>5 cm	5%	4%		
ER/PR status	ER: 57% PR: 47%	ER: 46% PR: 36%	ER: 52% PR: 39%	ER: 51% PR: 39%
History				
Surgery	100%	100%	NA	NA
Radiotherapy	72%	77%	NA	NA
Neo-adjuvant treatment	23%	11%	NA	NA

NA = not available

Conclusie: Uit de baseline gegevens van het uitkomstenonderzoek kan worden opgemaakt dat in 2005-2007 de met trastuzumab behandelde patiënten in de Nederlandse praktijk redelijk overeenkomen met de karakteristieken van de patiënten onderzocht in de klinische studies waarop de registratie van trastuzumab in vroege borstkanker is gebaseerd.

3.b. Gepast gebruik in de klinische praktijk

Trastuzumab is in het uitkomstenonderzoek ingezet bij patiënten met HER2-positief tumorweefsel bij die groepen die daarvoor in aanmerking kwamen conform de aanbevelingen in de landelijke richtlijn Mammacarcinoom³. Op basis van de patiëntkarakteristieken is het waarschijnlijk dat van de inzet van chemotherapie (al dan niet in combinatie met trastuzumab) is afgezien dan wel dat er voor een beperkter

en minder toxisch chemotherapieregime is gekozen (bijvoorbeeld alleen endocriene therapie) bij die patiënten die vanwege de algehele conditie, co-morbiditeiten of andere overwegingen niet voor deze behandeling in aanmerking kwamen. Ook dit is in overeenstemming met de landelijke richtlijn.³

Er is geen reden om aan te nemen dat trastuzumab in een afwijkende dosering zou zijn toegepast. De adjuvante chemotherapie werd in het HERA-onderzoek toegepast bij patiënten die chirurgisch en/of met radiotherapie werden behandeld. In de NASBP-B31 en NCCTG-N9831 onderzoeken ging het alleen om chirurgische behandeling. In het uitkomstenonderzoek was de behandeling bijna altijd chirurgisch (met trastuzumab: 100%, zonder trastuzumab: 94%), meestal (aanvullend) radiotherapie (met trastuzumab: 72%, zonder trastuzumab: 60-61%) en bij een aantal patiënten ging het om neo-adjuvante (voorafgaand aan operatie of radiotherapie) behandeling (met trastuzumab: 23%, zonder trastuzumab: 6-7%). Deze frequenties komen redelijk overeen met die in het HERA-onderzoek (chirurgisch 100%, radiotherapie 77%, neo-adjuvante behandeling 11%).

In het uitkomstenonderzoek hebben bijna alle patiënten (91%) het driewekelijks regime trastuzumab ontvangen. De overige 9% is gestart op het driewekelijks regime maar is tijdens de studie overgestapt op een wekelijks regime. De gemiddelde behandelduur was 272 dagen. De gemiddelde cumulatieve dosis trastuzumab was 5522 mg in een gemiddeld aantal van 15,20 toedieningen, wat overeenkomst met ongeveer 363 mg per toediening. Uit het uitkomstenonderzoek bleek bovendien dat patiënten die met trastuzumab behandeld werden voor vroege borstkanker ook meestal herbehandeld werden met trastuzumab bij metastaserende ziekte.

In tabel 3 is te lezen dat in het uitkomstenonderzoek het grootste deel (83%) van de patiënten trastuzumab kreeg na het beëindigen van adjuvante chemotherapie, zoals ook onderzocht was in de HERA studie. In 17% van de gevallen was gestart met trastuzumab behandeling tijdens adjuvante chemotherapie, zoals in Amerikaanse pivotal studies, en zoals in de laatste Nederlandse richtlijnen ook staat aangegeven als optie.³

Tabel 3 Behandelingschema trastuzumab groep in uitkomstenonderzoek

	Scheme	Number	%	% Total
Concurrent	Trastuzumab + AC + docetaxel	15	6,5	16,8
	Trastuzumab + AC + docetaxel + endocrine	20	8,6	
	Trastuzumab + paclitaxel	1	0,4	
	Trastuzumab + docetaxel	2	0,9	
	Trastuzumab + CMF*	1	0,4	
Subsequent	Trastuzumab + AC-paclitaxel	13	5,6	83,2
	Trastuzumab + paclitaxel + endocrine	24	10,3	
	Trastuzumab + TAC	26	11,2	
	Trastuzumab + TAC + endocrine	31	13,4	
	Trastuzumab + FAC	23	9,9	
	Trastuzumab + FAC + endocrine	30	12,9	
	Trastuzumab + FEC	18	7,8	
	Trastuzumab + FEC + endocrine	22	9,5	
	Trastuzumab + CMF	1	0,4	
	Trastuzumab + epirubicine	1	0,4	
	Trastuzumab + overige	4	1,7	
		Total	232	

FAC = 5- fluorouracil + doxorubicin + cyclophosphamide; TAC = taxane + doxorubicin + cyclophosphamide; AC = doxorubicin + cyclophosphamide; FEC = 5- fluorouracil + epirubicin + cyclophosphamide; CMF = cyclophosphamide + methotrexate + 5-fluorouracil.

De vijf centra waarin het onderzoek gedaan is behandelden in het algemeen volgens het (toenmalige) label en de richtlijnen. Er kan aangenomen worden dat er per ziekenhuis in Nederland een verschil kan zijn in chemotherapie schema maar uit de verschillende pivotal studies met trastuzumab (HERA, NCCTG, N9831 en NSABP B-31) is gebleken dat de effectiviteit van trastuzumab onafhankelijk is van het chemotherapie regime.

Er is door de fabrikant niet onderbouwd of de gevonden data in de huidige klinische praktijk nog steeds gelden. In de recente mammacarcinoom richtlijn uit 2012³ wordt trastuzumab aanbevolen tijdens chemotherapie, terwijl in de richtlijnen van 2005 dit nog in mindere mate het geval was⁴. Het lijkt aannemelijk dat, met vele jaren meer ervaring in de praktijk, trastuzumab tegenwoordig eerder wordt

gegeven en dat het meer en/of langer gebruikt wordt. Indien dit het geval is dan kan dat effect hebben op de kosten gemaakt door behandeling met trastuzumab.

Uit de gegevens in het dossier zijn alleen op groepsniveau conclusies over de gepaste toepassing te trekken. Op patiëntniveau zijn met de beschikbare gegevens geen uitspraken mogelijk.

Het kan aangenomen worden dat de resultaten van het uitkomstenonderzoek representatief zijn voor de Nederlandse klinische praktijk anno 2005-2007.

Conclusie: Uit het uitkomstenonderzoek kan geconcludeerd worden dat trastuzumab in de praktijk in 2005-2007 gepast gebruikt werd. Het is op basis van deze gegevens onduidelijk of dit in de huidige klinische praktijk nog steeds geldt.

3.c. Klinische effectiviteit

Zoals in de methoden sectie al aangegeven laat het uitkomstenonderzoek geen definitieve conclusies over de klinische effectiviteit toe. De klinische effecten zoals gezien in het uitkomstenonderzoek zijn weergegeven in tabel 4. Deze resultaten moeten daarom terughoudend worden geïnterpreteerd.

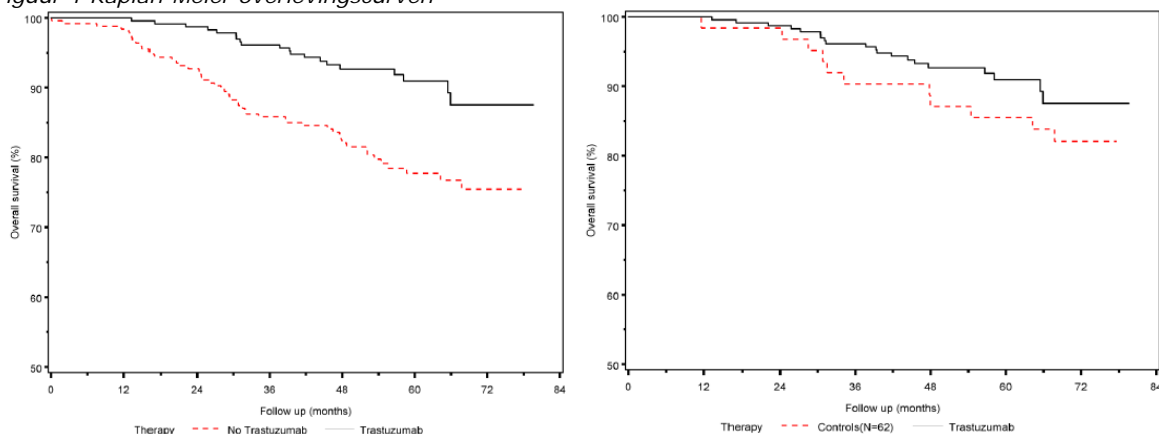
Tabel 4. Klinische effecten van trastuzumab bij patiënten met vroege borstkanker en adjuvante chemotherapie vergeleken met behandeling met alleen evt. adjuvante chemotherapie, naar tijdstip van diagnose*

Uitkomstmaat	tijdstip van diagnose*		
	2005-2007 trastuzumab en adjuvante chemotherapie n = 232	voor september 2005* geen trastuzumab, evt. wel adjuvante chemotherapie n = 62	2005-2007 geen trastuzumab, evt. wel adjuvante chemotherapie n = 247
Algehele overlevingsduur op het moment dat 90% in leven is (P90), in maanden	65	34	28
Ziektevrije overleving op het moment dat 90% ziektevrij en in leven is (P90), in maanden	34	31	19

* in september 2005 kwam trastuzumab beschikbaar

De algehele en ziektevrije overlevingsduur waren hoger in de groep met trastuzumab dan in de controlegroepen zonder trastuzumab. In figuur 1 worden daarnaast Kaplan-Meier overlevingscurven gepresenteerd. Hieruit valt af te lezen dat de driejaarsoverleving in de groep met trastuzumab op ca. 98% ligt, en voor de controlegroepen op ca. 82% (linker grafiek: diagnose voor september 2005) en ca. 75% (rechtergrafiek: diagnose 2005-2007).

Figuur 1 Kaplan-Meier overlevingscurven



In het dossier wordt gesteld dat deze driejaarsoverleving in de groep met trastuzumab (98%) vergelijkbaar was met of zelfs groter dan de geschatte driejaarsoverleving in de onderzoeken HERA en het gecombineerde NCCTG-N9831/B31 (resp. 92,4%, 94,3%).

Conclusie: De algehele en ziektevrije overleving met trastuzumab, toegevoegd aan standaard adjuvante chemotherapie, is vergelijkbaar met die zoals gevonden in de pivotal studies. Gezien het verschil in patiëntenpopulatie kunnen er geen conclusies getrokken worden uit gevonden verschillen tussen de trastuzumab en observatie groepen in het uitkomstenonderzoek.

3.d. Kwaliteit van leven

Alleen de utiliteiten berekend met de EQ-5D resultaten zijn gepresenteerd per gezondheidstoestand zoals gebruikt in het economisch model (tabel 5).

Tabel 5. De utiliteiten per gezondheidstoestand uit het economische model zoals bepaald met het kwaliteit-van-leven onderzoek

Utilities						
PFS 1 st year	PFS after 1 st year	Local recurrence 1 st year	Local recurrence after 1 st year	Metastasis 1 st year	Metastasis after 1 st year	Cardiac event
n= 132	n=52	n= 3	n= 2	n= 22	n=28	n=2
Mean: 0,782	Mean: 0.853	Mean: 0.825	Mean: 0.808	Mean: 0.643	Mean: 0.660	Mean: 0.867
Sd: 0,187	Sd: 0.139	Sd: 0.036	Sd: 0.124	Sd: 0.298	Sd: 0.327	Sd: 0.074
Min: -0,005	Min: -0.016	Min: 0.789	Min: 0.720	Min: -0.074	Min: -0.378	Min: 0.814
Max: 0,919	Max: 0.919	Max: 0.860	Max: 0.896	Max: 0.919	Max: 0.919	Max: 0.919
Median: 0,827	Median: 0.896	Median: 0.827	Median: 0.808	Median: 0.773	Median: 0.791	Median: 0.867

De fabrikant heeft verder nog een literatuuronderzoek gedaan om te onderzoeken hoe in het uitkomstenonderzoek gevonden Nederlandse utiliteiten zich verhouden tot die in de literatuur. In een systematische review (door Peasgood et al. in 2010⁵) werden door de fabrikant aanmerkelijk lagere utiliteiten voor gezondheidstoestanden van vroege en gemetastaseerde borstkanker gevonden: DFS (eerste jaar): 0.66; DFS (>1 jaar): 0.70; gemetastaseerd (stabiel): 0.64; gemetastaseerd (respons niet gespecificeerd): 0.37. Deze laatste toestand is echter niet direct vergelijkbaar met de toestand 'metastaserend >1 jaar' zoals de fabrikant gebruikt heeft in het model.

Discussie:

De resultaten van het kwaliteit-van-leven onderzoek zijn summier gedocumenteerd. De fabrikant heeft alleen de utiliteiten gepresenteerd die met het kwaliteit-van-leven onderzoek zijn berekend. De WAR mist een uitgebreidere rapportage van de EQ-5D resultaten, zoals een uitgebreidere beschrijving van de patiëntenpopulatie en de EQ-5D resultaten.

Conclusie: Hoewel de methode van kwaliteit-van-leven onderzoek voldoende lijkt, is de rapportage van de resultaten onvoldoende.

3.e. Kosten**Bespreking:**

In het uitkomstenonderzoek zijn data over kosten verzameld met betrekking tot behandelkosten en overige zorgconsumptie. De kosten zoals gebruikt in het farmaco-economisch model zijn beschreven in hoofdstuk 4h van dit rapport en staan aldaar samengevat in tabellen 10-12.

Behandelkosten

Uit het uitkomstenonderzoek is gebleken dat in de Nederlandse klinische praktijk patiënten trastuzumab als behandeling krijgen als een 3-weeks regime nadat de patiënt klaar is met adjuvante chemotherapie. Trastuzumab werd gemiddeld 39 weken gegeven met een cumulatieve dosis van 5.522 mg. Dit betekent gemiddeld 13 toedieningen. Gemiddeld was 363 mg trastuzumab nodig (gebaseerd op het uitkomstenonderzoek). De fabrikant meldt een prijs per flacon van 100 mg van €650,37 inclusief BTW. Hoewel niet in het dossier gemeld kan in het elektronische model gevonden worden dat in het eerste jaar de geneesmiddelenkosten voor trastuzumab €23.940,21 zijn.

Tijdens het toedienen van trastuzumab is het aanbevolen om het hart te monitoren. Gebaseerd op de resultaten van het uitkomstenonderzoek is aangenomen dat in een behandelperiode gemiddeld 4.05 Multi Gated Acquisition Scans (MUGA) uitgevoerd worden wat volgens de fabrikant neerkomt op €1.035. Onduidelijk is hoe dit berekend is.

Er is door de fabrikant niet onderbouwd of de gevonden data in de huidige klinische praktijk nog steeds gelden. In de recente mammacarcinoom richtlijn uit 2012³ wordt trastuzumab aanbevolen tijdens chemotherapie, terwijl in de richtlijnen van 2005 dit nog in mindere mate het geval was⁶. Het lijkt aannemelijk dat, met vele jaren meer ervaring in de praktijk, trastuzumab tegenwoordig eerder wordt gegeven en dat het meer en/of langer gebruikt wordt. Indien dit het geval is dan kan dat effect hebben op de kosten gemaakt voor behandeling met trastuzumab.

Kosten zorgverbruik

Zorgverbruik in de verschillende gezondheidstoestanden zoals gebruikt in het model is gemeten in het uitkomstenonderzoek. Zorggebruik met betrekking tot ziekenhuisopnames (inclusief ligduur), huisartsbezoek, eerstehulpbezoek, en diagnostische tests zijn geregistreerd in het uitkomstenonderzoek. Op basis van Nederlandse eenheidskosten, welke niet zijn gerefereerd in het dossier, is berekend wat de kosten door zorgverbruik per gezondheidstoestand (zoals gebruikt in het model) per jaar is. Er is aangenomen dat er met betrekking tot het zorgverbruik geen verschil was tussen de met trastuzumab behandelde en onbehandelde groep. De reden hiervoor is dat in het uitkomstenonderzoek de samplegrootte klein was en er een grote variatie te zien was in de resultaten. Uit de real-life data bleek dat de kosten van gemetastaseerde ziekte na het eerste jaar daalden (er wordt in het dossier gerefereerd naar tabel 14 voor deze data, maar tabel 14 lijkt deze niet te bevatten). De reden voor het verschil in kosten tussen het eerste en tweede jaar komt volgens de fabrikant met name door het stoppen van actieve behandeling.

Overige kosten

Slechts enkele patiënten hebben in het uitkomstenonderzoek een cardiale gebeurtenis meegemaakt. Daarom is de schatting van kosten hiervoor niet gebaseerd op deze data. Ook de schatting van indirecte kosten door productiviteitsverliezen is niet gebaseerd op het uitkomstenonderzoek.

Conclusie: Data uit het uitkomstenonderzoek hebben bijgedragen aan schattingen van behandelkosten en kosten met betrekking tot zorgverbruik in vroege borstkanker patiënten in de Nederlandse praktijk.

3.f. Discussie resultaten uitkomstenonderzoek

Met de beperkingen in de onderzoeksopzet zoals eerder genoemd, is het niet mogelijk om uit de resultaten van het uitkomstenonderzoek definitieve conclusies te trekken over de klinische effectiviteit van trastuzumab op de algehele en ziektevrije overleving, de kwaliteit van leven, utiliteiten en kosteneffectiviteit.

De beschikbare resultaten van het uitkomstenonderzoek wijzen in de richting van een mogelijk gunstig effect op de algehele en ziektevrije overleving. In het dossier wordt gesteld dat deze driejaarsoverleving in de groep met trastuzumab (98%) de effecten van behandeling met trastuzumab zoals gezien in de RCTs onderschrijven (de geschatte driejaarsoverleving in de onderzoeken HERA en het gecombineerde NCCTG-N9831/B31 zijn respectievelijk 92,4%, 94,3%). Deze verschillen zijn niet statistisch getoetst. Het is mogelijk dat de gevonden verschillen samenhangen met een rechtstreeks effect van de behandeling met trastuzumab. Het is even goed mogelijk dat het effect samenhangt met de minder intensieve chemotherapeutische behandeling in de controlegroepen.

Opvallend is de geringere algehele en ziektevrije overleving bij de patiënten die na september 2005 waren gediagnosticeerd dan bij de patiënten die daarvoor waren gediagnosticeerd (algehele overleving 28 versus 34 maanden, ziektevrije overleving 19 versus 31 maanden). Dit zou kunnen betekenen dat de patiënten die voor september 2005 waren gediagnosticeerd een ernstiger ziektestadium hadden en/of meer comorbiditeit cq. slechtere conditie hadden en/of minder effectief behandeld zijn. Uit de patiëntkarakteristieken blijkt niet dat het ziektestadium bij die groep ernstiger zou zijn of dat er meer comorbiditeiten aanwezig waren in de groep die voor september 2005 was gediagnosticeerd. Een verschil in behandelvoorkeur vanaf september 2005 is echter wel denkbaar, want op dat moment kwam trastuzumab beschikbaar. Het is mogelijk dat trastuzumab in combinatie met standaard chemotherapie vanaf september 2005 bij voorkeur is ingezet bij patiënten met een betere algehele conditie, die deze intensievere behandeling wellicht beter verdragen. Dat verklaart echter niet waarom vanaf september 2005 de (ziektevrije) overleving ook in de controlegroep zonder trastuzumab verbeterde ten opzichte van de periode ervoor. Het omgekeerde, namelijk een geringere overlevingsduur als gevolg van toename van het aantal patiënten in slechtere conditie in die controlegroep, zou dan eerder te verwachten zijn.

Verschuilde gegevens die verzameld zijn met het uitkomstenonderzoek zijn gebruikt bij het bepalen van de kosteneffectiviteit. Kwaliteit-van-leven is gemeten met de EQ-5D en hiermee kunnen direct utiliteiten bepaald worden. Ook kunnen kosten bepaald worden met data uit het uitkomstenonderzoek. De behandelkosten en de kosten gemoeid met zorgverbruik kunnen zo berekend worden.

3.g. Eindconclusie resultaten uitkomstenonderzoek

De WAR is van oordeel dat de gepast gebruik van trastuzumab voor de behandeling van vroege borstkanker in de klinische praktijk voldoende door de aanvrager onderbouwd is. Uit de resultaten van het uitkomstenonderzoek kan worden geconcludeerd dat tussen 2005 en 2007 trastuzumab doeltreffend gebruikt werd. Het is aannemelijk dat de in Nederland zichtbare verandering in het voorschrijfgedrag gebaseerd is op voortschrijdend inzicht. Hoewel uit het uitkomstenonderzoek niet duidelijk is of trastuzumab voor de behandeling van vroege borstkanker nog steeds gepast gebruikt wordt, is het wel duidelijk dat trastuzumab deel uitmaakt van de standaardbehandeling van vroege HER2 positieve borstkanker.

De algehele en ziektevrije overleving met trastuzumab, toegevoegd aan standaard adjuvante chemotherapie, is in het uitkomstenonderzoek vergelijkbaar met die zoals gevonden in de pivotal studies. Gezien het verschil in patiëntenpopulatie kunnen er geen conclusies getrokken worden uit gevonden verschillen tussen de trastuzumab en observatie groepen in het uitkomstenonderzoek.

4. Methoden kosteneffectiviteitsanalyse

4.a. Analyse techniek

Bespreking:

De farmaco-economische evaluatie bestaat uit een kosteneffectiviteitsanalyse (KEA) en een kostenutiliteitsanalyse (KUA).

Conclusie: De WAR kan zich vinden in de gebruikte analyse techniek

4.b. Studieperspectief

Bespreking:

De analyse is uitgevoerd vanuit het maatschappelijk perspectief

Conclusie: De WAR kan zich vinden in het studieperspectief

4.c. Vergelijkende behandeling

Bespreking:

Op trastuzumab gebaseerde adjuvante therapie is standaard behandeling voor HER2 positieve vroege borstkanker in Nederland sinds de marktautorisatie van het middel in september 2005. In het algemeen wordt trastuzumab gegeven met chemotherapie (namelijk anthracyclinen en taxanen). Omdat standaard behandeling in de praktijk altijd trastuzumab bevat is het niet mogelijk om een vergelijkende behandeling te definiëren. Daarom wordt in de farmaco-economische evaluatie het toevoegen van trastuzumab aan adjuvante chemotherapie vergeleken met chemotherapie alleen (wordt in het vervolg 'observatie' arm genoemd).

Conclusie: De WAR kan zich vinden in de gekozen vergelijkende behandeling

4.d. Tijdshorizon

Bespreking:

Er is in de farmaco-economische evaluatie gekozen voor een levenslange tijdshorizon. In het model betekent dit totdat de patiënt overlijdt of 100 jaar wordt.

Conclusie: De WAR kan zich vinden in de gekozen tijdshorizon

4.e. Studiepopulatie

Bespreking:

De studiepoulatie die onderzocht is in het farmaco-economische onderzoek zijn HER2 positieve vroege borstkanker patiënten met de leeftijd en het gewicht (gemiddeld 51,2 jaar en 71,1 kg respectievelijk) zoals gevonden in het uitkomstenonderzoek. De patiënten in de Nederlandse praktijk worden behandeld volgens het behandelingschema uit de HERA studie, waarop de registratie van trastuzumab in vroege borstkanker is gebaseerd.^{7,8,9} Het is echter onduidelijk of deze schema's in de huidige praktijk nog geldigheid hebben.

Conclusie: De WAR kan zich vinden in de gekozen studiepoulatie

4.f. Modelstructuur

Er is een Markov model gecreëerd om de kosteneffectiviteit van trastuzumab ten opzichte van observatie in vroege borstkanker te schatten. Behalve de beschrijving in het dossier heeft de fabrikant ook een technisch dossier bijgevoegd.

Bespreking:

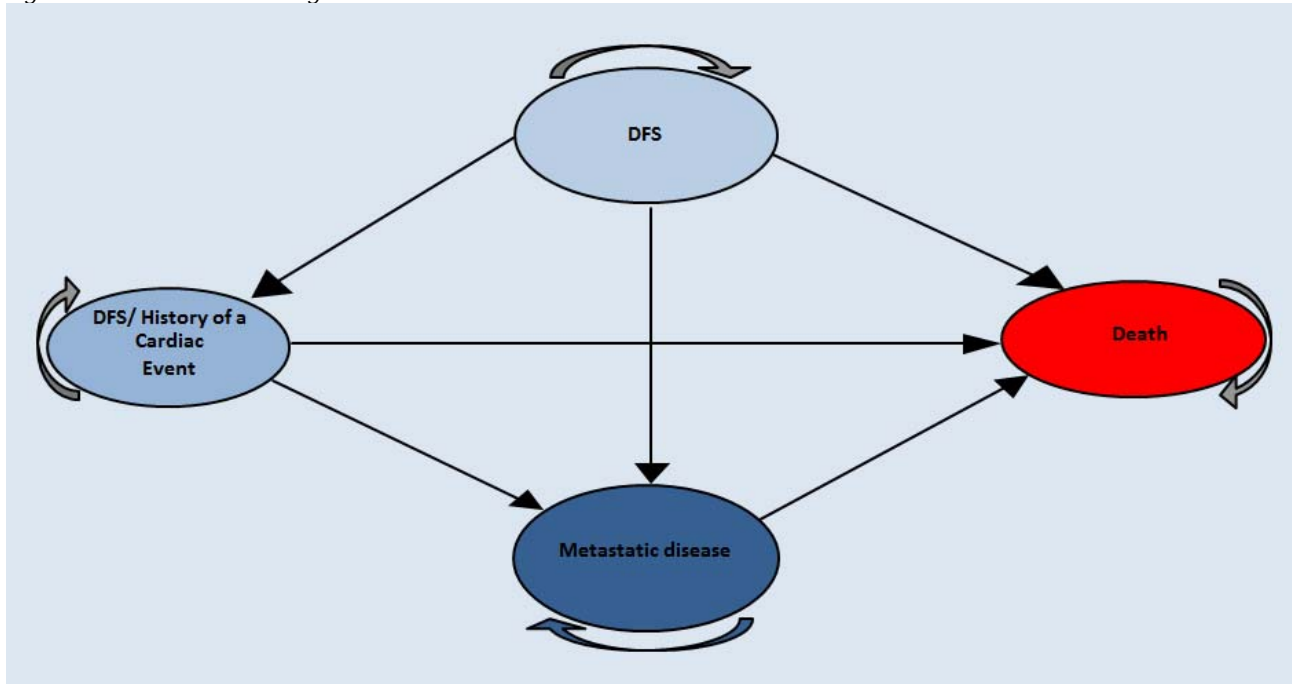
Gezondheidstoestanden

Het model bevat de volgende vier gezondheidstoestanden (zie ook figuur 2):

- (1) Ziektevrije overleving (DFS). Patiënten komen in deze toestand het model in na operatie of chemotherapie voor vroege borstkanker. Patiënten kunnen vanuit deze toestand elke cyclus in deze toestand blijven, sterven (met een kans zoals berekend via algemene Nederlandse mortaliteitscijfers), een metastase krijgen (met een kans zoals berekend uit data uit de HERA studie), of een cardiale gebeurtenis krijgen (alleen in het eerste jaar wanneer behandeld met trastuzumab, met een kans zoals gevonden in de HERA studie).

- (2) Metastaserend. Patiënten kunnen in deze toestand terecht komen vanuit de 'DFS' of de 'DFS-cardiale gebeurtenis' gezondheidstoestanden. Er wordt niet uitgelegd of onder metastaserende gebeurtenissen, naast metastasen, ook lokale terugkeer van de ziekte valt. Er wordt aangenomen dat patiënten tot hun dood in deze toestand blijven. Sterftcijfers in deze toestand zijn verkregen uit het Duitse MCR register zoals eerder beschreven.
- (3) DFS cardiale gebeurtenis. Patiënten behandeld met trastuzumab die in het eerste jaar een cardiale gebeurtenis meemaken komen in deze toestand terecht. Overgangskansen om te sterven of een metastase te krijgen zijn even groot als in de DFS toestand. Verschil met de DFS gezondheidstoestand is dat er wordt aangenomen dat patiënten door de cardiale gebeurtenis in het eerste jaar stoppen met trastuzumab behandeling. Hierdoor verdwijnt het voordeel van behandeling met betrekking op het krijgen van metastasen.
- (4) Dood.

Figuur 2. Structuur van het gebruikte Markov model.



Cyclusduur

Er is gekozen voor een cyclus van 12 maanden. Deze keuze wordt niet onderbouwd, maar lijkt goed. Er is een half-cyclus correctie uitgevoerd.

Eindpunten

Primair eindpunt van de analyse is de incrementele kosten per QALY (ICER). Ook zijn de incrementele kosten per gewonnen levensjaar onderzocht.

Software

Het model is gebouwd in Microsoft Excel, met een deel geprogrammeerd in Visual Basic for Applications (VBA).

Validatie

Validatie van het model is gedaan door Outcomes International uit Basel. Zij hebben de volgende validatiestappen ondernomen:

- Check voor compleetheid van de gerapporteerde resultaten ten opzichte van andere gepubliceerde economische modellen.
- Cel-tot-cel validatie van de Excel-sheet
- In gevoeligheidsanalyses zijn geselecteerde extremen getest om te kijken of de uitkomsten plausibel zijn. De parameters die getest zijn: behandel-efficacy; kosten bijwerkingen; behandelkosten; discontering; en utiliteiten.

Discussie:

- De keuze van een cyclusduur wordt niet onderbouwd.
- Er wordt niet onderbouwd waarom patiënten in de 'DFS cardiale gebeurtenis' toestand zitten niet een hogere sterftkans hebben dan patiënten zonder cardiale gebeurtenis.

Conclusie: De WAR kan zich vinden in het Markov model.

4.g. Uitkomstmaten

Uitkomstmaten verkregen uit klinische studies, met name de HERA studie, of uit literatuuronderzoek worden gebruikt om aannames voor het gebruikte model te doen. De effectiviteitsmaten worden gebruikt om de overgangskansen tussen gezondheidstoestanden per cyclus in het model te berekenen. De utiliteiten verkregen uit resultaten van kwaliteit van leven (KvL) onderzoek worden in het model gebruikt om de voor KvL gecorrigeerde levensjaren (QALYs) te berekenen.

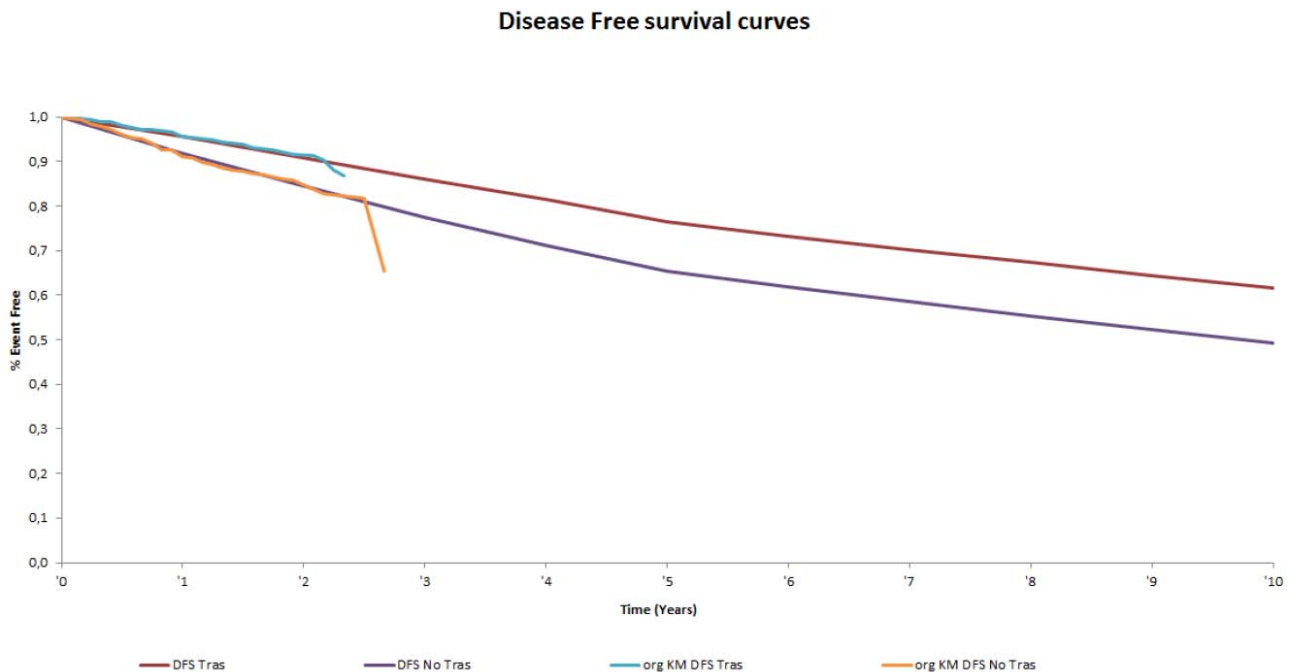
Bespreking:

Effectiviteit

De fabrikant geeft aan dat de volgende effectiviteitsmaten zijn meegenomen in het model: (1) ziektevrije progressie ("Disease-free Survival: DFS) en (2) algehele overleving ("Overall Survival": OS).

(1) Ziektevrije overleving: DFS is het meest gebruikte eindpunt in vroege borstkanker en was het primaire eindpunt in de HERA studie. In het model beginnen alle patiënten in de DFS gezondheidstoestand, aangezien aangenomen wordt dat zij succesvol zijn behandeld voor hun vroege borstkanker met een operatie en/of chemotherapie. De definitie voor DFS is hier de tijd vanaf randomisatie tot het eerste voorkomen van één van de volgende gebeurtenissen: terugkeren van borstkanker; ontwikkeling van ipsolaterale of contralaterale borstkanker inclusief ductaal carcinoom in situ maar niet lobulair carcinoom in situ; secundair niet-borst maligniteit anders dan basaal-cel of plaveisel-cel huidcarcinoom of carcinoom in de cervix; of dood door alle oorzaken waarbij geen kanker-gerelateerde gebeurtenis is gemeld. De schatting van de gemiddelde tijd dat de patiënten in het model in de 'DFS' gezondheidsstaat verblijven is verkregen uit de HERA studie. Om de langetermijnsgegevens te schatten is er een exponentiële curve gefit op de DFS Kaplan-Meier curves gebaseerd op de HERA data zoals te zien in figuur 3. Het is niet duidelijk of een exponentiële curve de juiste keuze is in dit geval en de fabrikant heeft niet laten zien dat meerdere verdelingen zijn gebruikt, maar de curves lijken voldoende te fitten.

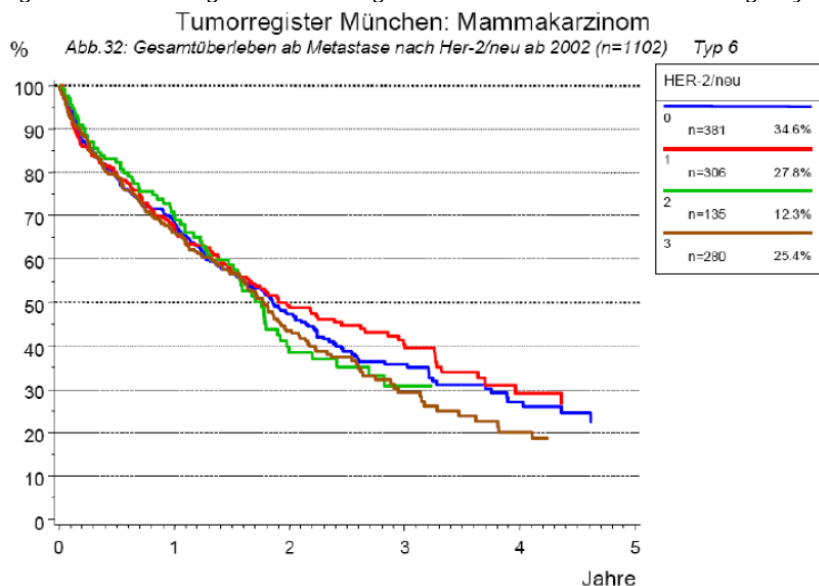
Figuur 3. Kaplan-Meier curves uit de HERA studie en gefitte curves gebaseerd op een exponentiële verdeling.



(2) Algehele overleving: In het model is bij de berekening van de OS rekening gehouden met de niet-ziekte gerelateerde mortaliteit in de algehele Nederlandse populatie en de ziekte gerelateerde mortaliteit in patiënten met gemetastaseerde borstkanker. De fabrikant geeft niet aan wat de bron van de gebruikte gehele Nederlandse mortaliteit is. In het model kunnen alleen patiënten die in de gezondheidstoestand 'metastaserend' zitten aan de ziekte overlijden. Voor deze patiënten zijn geen lange-termijn data uit RCTs beschikbaar en daarom heeft de fabrikant deze overleving gebaseerd op resultaten uit een Duits register, de Munich Cancer Registry (MCR), welke real-life overlevingsdata van Duitse borstkankerpatiënten bevat. De resultaten van de MCR worden op een website gepubliceerd (www.tumorregister-muenchen.de) en regelmatig geupdate door de onderzoekers. Voor de berekening van de algehele overleving in het model is figuur 4 van het MCR gebruikt. Het is onduidelijk wanneer de grafiek van de website van het MCR gedownload is. Deze figuur geeft de overleving aan van vroege borstkanker patiënten vanaf de diagnose van metastasen. De verschillende

lijnen geven de resultaten van de IHC-test weer. In het algemeen is HER2 overexpressie gedefinieerd als IHC2+ score en een bevestiging via SISH of FISH resultaat of een IHC3+ resultaat. Echter, er zijn geen SISH of FISH resultaten beschikbaar dus de overleving in het model is gemodelleerd volgens de IHC3+ resultaten (bruine lijn).

Figuur 4. Overlevingscurven zoals gevonden in het Munich Cancer Registry

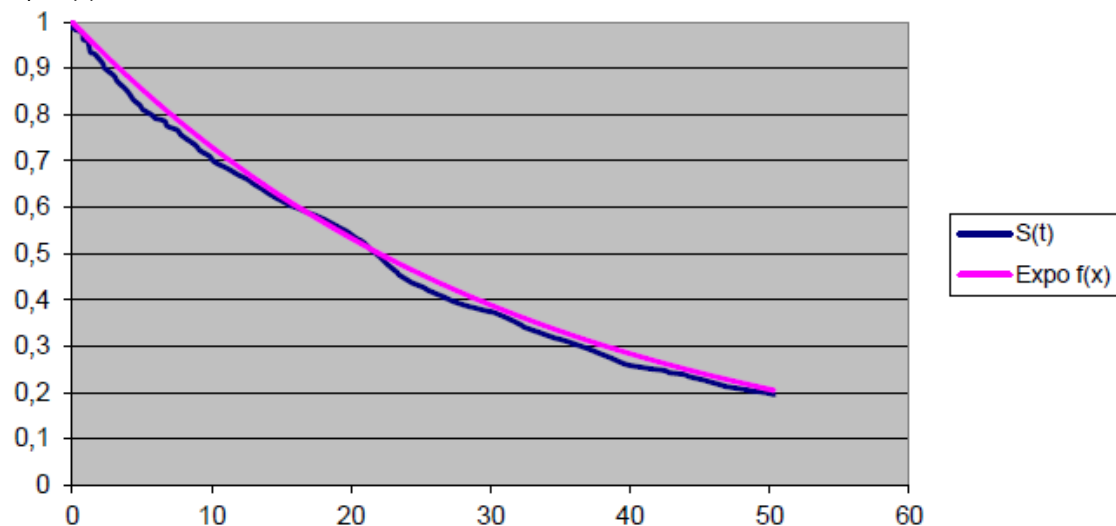


X-as: tijd in maanden; Y-as: survival probability

Overgangskansen

De overgangskansen zoals de fabrikant rapporteert staan in tabel 6. De kansen op metastasen en cardiale gebeurtenissen zijn bepaald uit de effectiviteitsdata, zoals in 4.g.1. beschreven. De sterftkans van patiënten met een metastase is berekend met data uit het eerder genoemde Duitse MCR register. De survival data afkomstig van de MCR worden het best benaderd met een exponentiële functie zoals weergegeven in figuur 5. In de figuur is de survival curve (S(t)) uit de MCR data te zien samen met de gefitte curve, welke gefit is met een exponentiële functie (Expo f(x)) met de functie: $f(x) = e(-0.0315*x)$. Dit resulteert vervolgens in een jaarlijkse kans op overlijden van 0.3148 (tabel 6).

Figuur 5. Survival curve zoals waargenomen in de Munich Cancer Registry, S(t), en de gefitte exponentiële functie, Expo f(x)



X-as: tijd in maanden; Y-as: survival probability

Om de kans om te overlijden in de DFS gezondheidstoestanden te berekenen is de Nederlandse sterftkans uit 2009 voor vrouwen per levensjaar gebruikt, zoals gepubliceerd door CBS (op www.statline.cbs.nl). De methode van berekening van de overgangskansen ontbreekt in het dossier en ook het technische dossier bij het model beschrijft niet hoe deze getallen zijn berekend. Er wordt aangegeven dat er een extrapolatie met een exponentiële functie is uitgevoerd, maar dit wordt niet verder toegelicht.

Er wordt aangenomen dat patiënten met een cardiale gebeurtenis geen hogere sterftkans hebben dan patiënten zonder cardiale gebeurtenis. Deze aanname is gebaseerd op data uit de NSABP B31 en HERA studies^{10,11}. Om deze aanname te onderzoeken is er een gevoeligheidsanalyse gedaan waarbij het overlijdensrisico door cardiale gebeurtenissen zijn gevarieerd (verhoogd met een factor 2, 5 en 10).

Tabel 6 Transitiekansen zoals gebruikt in het model.

	Overgangskans	Referentie
Van DFS naar:		
Metastase	0.07847	Smith et al. 2007 ⁸
Cardiale gebeurtenis	0.00531	Smith et al. 2007 ⁸
Dood	Mortaliteitstabel CBS	www.statline.cbs.nl
Van DFS/cardiale gebeurtenis naar:		
Metastase	0.07847	Smith et al. 2007 ⁸
Cardiale gebeurtenis	0.035	Smith et al. 2007 ⁸
Dood	Mortaliteitstabel CBS	www.statline.cbs.nl
Van Metastase naar:		
Dood	0.3148	Munich Cancer Registry

Er is ook tijdsafhankelijkheid ingebouwd in het model. Zo is er rekening gehouden met het feit dat de kans op metastasen afneemt naarmate de tijd na operatie verstrijkt. In het model wordt aangenomen dat vanaf het 6^e jaar na operatie de kans op metastasen afneemt, en vanaf het 11^e jaar na operatie opnieuw door het relatieve risico op metastasen te reduceren ten opzichte van de baseline waarden zoals weergegeven in tabel 7. De aannames zijn niet onderbouwd op data, maar worden onderzocht in een gevoeligheidsanalyse.

Tabel 7 Reductie relatief risico op metastaserend over tijd

	Relatief risico
Jaar 1-5	1.00
Jaar 6-10	0.64
Jaar 11+	0.41

Verder geeft de fabrikant aan dat in het model het positieve effect van behandeling met trastuzumab op progressie naar metastaserende ziekte is verwerkt. Dit is gedaan via een tijdsafhankelijk aangepaste transitiekans van DFS naar metastaserende ziekte. Het effect is geïncorporeerd op basis van relatieve risico's zoals gevonden in de HERA studie zoals gepubliceerd door Piccart et al en Smith et al^{8,8} (jaar 1-4) en op aannames (jaar 5-eind), volgens het schema zoals te zien in tabel 8.

De relatieve risico's die gebruikt zijn voor jaar 1 en 2 zijn geschat op basis van de individuele patiënt-level data waar de studies van Piccart en Smith op zijn gebaseerd (deze relatieve risico's worden niet vermeld in de publicaties van deze studies)^{8,8}. Op basis van de individuele patiënt-level data is de cumulatieve hazard voor jaar 1 en 2 afzonderlijk berekend, voor zowel de groep patiënten behandeld met trastuzumab als de groep patiënten die de vergelijkende behandeling (i.e. geen trastuzumab) hebben ontvangen. Vervolgens is aan de hand van deze getallen het relatieve risico berekend. Het relatieve risico voor jaar 3 en 4 op zijn gebaseerd is de overall hazard ratio uit de publicatie van Smith et al.⁸. Deze hazard ratio is gebaseerd op een mediane follow-up duur van ongeveer twee jaar. Echter, voor de berekening van deze hazard ratio zijn ook patiënten meegenomen met een follow-up duur van méér dan twee jaar.

De hazard ratio's voor de jaren 5, 6 en 11+ zijn gebaseerd op de aanname dat het behandelings-effect van trastuzumab over de tijd afneemt. Voor deze variabele is een gevoeligheidsanalyse uitgevoerd.

Tabel 8 Reductie relatief risico op metastaserend over tijd

	Relatief risico	Referentie
Jaar 1	0,46 (0,37-0,55)	Data on file HERA studie
Jaar 2	0,59 (0,47-0,71)	Data on file HERA studie
Jaar 3	0,63 (0,50-0,76)	Data on file HERA studie
Jaar 4	0,63 (0,50-1,00)	Data on file HERA studie
Jaar 5	0,75 (0,60-1,00)	Assumptie
Jaar 6	0,75 (0,60-1,00)	Assumptie
Jaar 11+	0,90 (0,72-1,00)	Assumptie

Utiliteiten

Waar mogelijk heeft de fabrikant de utiliteiten van de gezondheidstoestanden in het model bepaald uit de kwaliteit van leven resultaten uit het uitkomstenonderzoek (boven beschreven in de hoofdstukken 2e en 3d). De utiliteiten van de volgende gezondheidstoestanden zijn bepaald: DFS (1^e jaar); DFS (na 1^e jaar); Gemetastaseerd (1e jaar); Gemetastaseerd (2e jaar en verder). Tabel 9 geeft de utiliteiten weer zoals gebruikt in het model. Patiënten die een cardiale gebeurtenis meemaken krijgen in het model een

disutiliteit toegekend. In het uitkomstenonderzoek waren er maar 2 patiënten die én een KvL meting én een cardiale gebeurtenis hadden waardoor de disutiliteit voor deze gebeurtenis niet met deze resultaten bepaald kon worden. De fabrikant heeft daarom een disutiliteit van 0.300 aangenomen voor cardiale gebeurtenis gebaseerd op een studie in Britse vroege borstkanker patiënten. Deze studie is echter niet gepubliceerd maar enkel gepresenteerd op een congresposter¹².

Tabel 9. De utiliteiten zoals gebruikt in het model

Gezondheidstoestand	Jaar	Utiliteit	Referentie
DFS	1	0.78	Uitkomstenonderzoek
DFS	>1	0.85	Uitkomstenonderzoek
Gemetastaseerd	1	0.64	Uitkomstenonderzoek
Gemetastaseerd	>1	0.66	Uitkomstenonderzoek
Cardiale gebeurtenis	alle	-0.30	Van Hanswijk de Jonge et al. 2006 (poster)

De fabrikant heeft nog een literatuuronderzoek gedaan om te onderzoeken hoe in het uitkomstenonderzoek gevonden Nederlandse utiliteiten zich verhouden tot die in de literatuur. In een systematische review (door Peasgood et al. in 2010¹³) werden door de fabrikant aanmerkelijk lagere utiliteiten voor gezondheidstoestanden van vroege en gemetastaseerde borstkanker berekend: DFS (eerste jaar): 0.66¹; DFS (>1 jaar): 0.70²; gemetastaseerd (stabiel): 0.64³; gemetastaseerd (respons niet gespecificeerd): 0.37⁴. Deze laatste twee categorieën wijken af van de categorieën zoals gebruikt in het model (zie tabel 9). Deze utiliteiten zijn onderzocht in een gevoeligheidsanalyse.

Discussie:

Ad uitkomstmaten

- De fabrikant geeft aan dat de klinische effectiviteit in de economische evaluatie gebaseerd is op de HERA studie omdat data uit deze studie zijn gebruikt voor de Europese registratie. De WAR had echter graag in een scenario analyse alle beschikbare klinische data uit de registratiestudies HERA, NCCTG N9831 en NSABP-31 gecombineerd gezien.

Ad Overgangskansen

- De fabrikant presenteert de in het model gebruikte transitiekansen (zoals weergegeven in tabel 6) maar bespreekt niet voldoende hoe deze berekend zijn uit de beschikbare klinische data. Er wordt kort uitgelegd dat er extrapolatie is uitgevoerd op de MCR data door middel van een exponentiële functie, maar de methode is onduidelijk.
- De fabrikant legt uit dat de individuele patiënten data van de HERA studie zijn gebruikt om de overgangskansen van DFS naar gezondheidstoestanden Metastatic en Cardiac te schatten. Onduidelijk blijft of de extrapolatie gebaseerd op een exponentiële verdeling de juiste is.

Ad Utiliteiten:

- De methode van het bepalen van de utiliteiten uit de kwaliteit van leven data uit het uitkomstenonderzoek wordt onvoldoende uitgelegd.
- In het model wordt voor patiënten in de gezondheidstoestand 'metastaserend' een andere utiliteit in het eerste jaar aangenomen dan voor de jaren na het eerste jaar, gebaseerd op de data uit het uitkomstenonderzoek. De utiliteit voor patiënten met een metastase na het eerste jaar is iets hoger, terwijl te verwachten valt dat voor deze patiënten met de jaren de utiliteit omlaag gaat aangezien vele patiënten zullen sterven aan de metastase (zie ook de Duitse MCR data gebruikt voor overlevingsdata). Het model houdt zo geen rekening met het progressieve karakter van de ziekte. Een gevoeligheidsanalyse laat zien dat variatie van deze utiliteiten echter een beperkt effect heeft op de ICER. De fabrikant voert ook een scenario uit waarin de utiliteiten zoals gevonden in de literatuur worden gebruikt. De WAR merkt ook op dat in principe de utiliteiten in diverse jaren onderling vergelijkbaar moeten zijn.

¹ Dit getal (0.663) is af te lezen in het artikel van Peasgood uit 'Table 2. Early breast cancer regression models' bij 'Constant' van 'Model 2'.

² De utiliteit voor DFS after 1st year (0.70) is de afgeronde som van de constante uit model 2 van de drie vroege borstkanker regressie modellen (0.663) met daarbij opgeteld het verschil in utiliteit waarde voor de 'over 1 year' tijdsperiode ten opzichte van de 'under 1 year' tijdsperiode (0.038). $0.663 + 0.038 = 0.701$, afgerond 0.70. Deze getallen (0.663 en 0.038) zijn af te lezen in het artikel van Peasgood uit 'Table 2. Early breast cancer regression models' bij 'Constant' en 'Over 1 year' van 'Model 2'.

³ De utiliteit voor Metastatic 1st year (0.64) is de afgeronde constante uit model 2 van de drie gemetastaseerde borstkanker regressie modellen (0.640). Dit getal is af te lezen in het artikel van Peasgood uit 'Table 3. Metastatic breast cancer regression models' bij 'Constant' van 'Model 2'.

⁴ De utiliteit voor Metastatic 2+ year (0.37) is de afgeronde som van de constante uit model 2 van de drie gemetastaseerde borstkanker regressie modellen (0.640) met daarbij opgeteld het verschil in utiliteit waarde voor de 'response nonspecified' respons op behandeling ten opzichte van de 'stable' respons op behandeling (-0.267). $0.640 - 0.267 = 0.373$, afgerond 0.37. Deze getallen (0.640 en -0.267) zijn af te lezen in het artikel van Peasgood uit 'Table 3. Metastatic breast cancer regression models' bij 'Constant' en 'Response nonspecified' van 'Model 2'.

- De disutiliteit door cardiale gebeurtenis is bepaald met een studie die niet gepubliceerd is in een peer-reviewed tijdschrift. De WAR acht deze aanname dan ook onvoldoende onderbouwd. De aanvrager heeft deze utiliteit gevarieerd in een univariate gevoeligheidsanalyse, waaruit blijkt dat dit een beperkt effect heeft op de ICER.

Conclusie: De WAR kan zich vinden in de gebruikte uitkomstmaten (DFS, OS en EQ-5D). De bepaling van de gebruikte transitiekansen en utiliteiten is voldoende uitgelegd, gerefereerd en onderbouwd.

4.h. Kosten

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

Bespreking:

In het uitkomstenonderzoek zijn data over kosten verzameld met betrekking tot behandelkosten en overige zorgconsumptie (beide zijn directe medische kosten). Voor de kosten met betrekking tot cardiale gebeurtenis (directe medische kosten) en productiviteitsverliezen (indirecte niet medische kosten) zijn door de fabrikant aannames gedaan.

In het model zijn de gemiddelde kosten zoals gevonden in het uitkomstenonderzoek of literatuur gekoppeld aan de gezondheidsstaten. Door kleine patiëntenaantallen en grote variatie in het uitkomstenonderzoek is er aangenomen dat er tussen de trastuzumab en controle groepen geen verschil in kosten is. Er is alleen een verschil aangenomen met betrekking tot de behandelkosten en behandeling gerelateerde bijwerkingen, namelijk cardiale gebeurtenis.

Behandelkosten

Voor het bepalen van de behandelkosten van adjuvante behandeling, die alleen gelden voor patiënten in de trastuzumab groep, zijn de volgende kostensoorten meegenomen in de berekening:

- Geneesmiddelenkosten:
Uit het uitkomstenonderzoek is gebleken dat in de Nederlandse klinische praktijk patiënten trastuzumab als behandeling krijgen als een 3-weeks regime nadat de patiënt klaar is met adjuvante chemotherapie. Trastuzumab werd gemiddeld 39 weken gegeven met een cumulatieve dosis van 5522 mg. Dit betekent dus gemiddeld 13 toedieningen. Gemiddeld was 363 mg (dus 3 flacons van 150 mg per patiënt per toediening) trastuzumab nodig (gebaseerd op het uitkomstenonderzoek). De fabrikant meldt een prijs per flacon van 150 mg van €650,37 inclusief BTW. In het eerste jaar zijn de geneesmiddelenkosten voor trastuzumab dus $(5521 \text{ mg} * (\text{€}650,37 / 150 \text{ ml})) = \text{€}23.940,21$.
- Toedieningskosten:
Omdat trastuzumab intraveneus toegediend wordt is een ziekenhuisbezoek nodig. De kosten voor IV toediening zoals gemeld in de Handleiding kostenonderzoek zijn gebruikt: €247,89 per toediening. Hoewel niet gemeld in het dossier kan in het elektronische model worden gevonden dat in het model in het eerste jaar toedieningskosten zijn toegepast van €3767,93.
- Monitorkosten:
Tijdens het toedienen van trastuzumab is het aanbevolen om het hart te monitoren. Gebaseerd op de resultaten van het uitkomstenonderzoek is aangenomen dat in een behandelperiode gemiddeld 4.05 Multi Gated Acquisition Scans (MUGA) uitgevoerd worden wat volgens de fabrikant neerkomt op €1035. Onduidelijk is hoe dit berekend is.

Tabel 10 vat de behandelkosten zoals toegepast in het elektronisch model samen.

Tabel 10 Behandelkosten zoals gebruikt door de fabrikant in het model

	Kosten (2011 €) per jaar	Referentie
Geneesmiddelenkosten adjuvante behandeling	€23.940,21*	Uitkomstenonderzoek, Z-index
Toedieningskosten	€3.767,93*	Uitkomstenonderzoek, Kostenhandleiding
Monitorkosten	€1.035*	Uitkomstenonderzoek

*Alleen in het eerste jaar toegepast

Kosten per gezondheidstoestand

Zorgverbruik in de verschillende gezondheidstoestanden (namelijk DFS en metastaserend) is gemeten in het uitkomstenonderzoek. Op basis van Nederlandse eenheidskosten, welke niet zijn gerefereerd in het dossier, is berekend wat de kosten per gezondheidstoestand per jaar zijn. Er is aangenomen dat er geen verschil was tussen de met trastuzumab behandelde en onbehandelde groep omdat de sample grootte klein was en er een grote variatie te zien was in de resultaten. Uit real-life data bleek dat de kosten van

gemetastaseerde ziekte na het eerste jaar daalde (er wordt in het dossier gerefereerd naar tabel 14 voor deze data, maar tabel 14 lijkt deze niet te bevatten). De reden voor het verschil komt volgens de fabrikant met name door het stoppen van actieve behandeling. Dit is toegepast in het model. Behandeling met trastuzumab in gemetastaseerde patiënten is verwerkt in de kosten van de gezondheidstoestand. Het is onduidelijk of de overige behandelkosten zoals in 4g1 beschreven hier ook bij zitten. Tabel 11 geeft de kosten per gezondheidstoestand aan zoals toegepast in het model.

Tabel 11 Kosten per gezondheidstoestand zoals toegepast in het model.

Gezondheidstoestand	Kosten (2011 €)	Referentie
DFS	€4.813	Uitkomstenonderzoek, (plus onbekend)
Metastaserend 1 ^e jaar	€51.386	Uitkomstenonderzoek, (plus onbekend)
Metastaserend >1 jaar	€11.808	Uitkomstenonderzoek, (plus onbekend)

De fabrikant geeft aan dat de kosten voor HER2 testen niet meegenomen zijn in de berekeningen omdat deze in beide groepen, de trastuzumab en de controle groep, gedaan worden.

Kosten door cardiale gebeurtenis

In het model wordt er een onderscheid gemaakt tussen 'ernstige cardiale gebeurtenis' en 'anders dan ernstige cardiale gebeurtenis'. Na het ervaren van een cardiale gebeurtenis kan de patiënt last krijgen van een 'chronische cardiale gebeurtenis'. De kosten voor cardiale gebeurtenis door behandeling met trastuzumab konden niet in het uitkomstenonderzoek worden bepaald doordat er slechts een beperkt aantal gebeurtenissen heeft plaatsgevonden. Ook zijn er volgens de fabrikant in de literatuur geen data beschikbaar over deze kosten (zonder dat er aangegeven wordt welke zoekcriteria gebruikt zijn). Daarom heeft de fabrikant op een andere manier deze kosten berekend. Er is gekeken op www.kostenvanziekten.nl naar de kosten die Nederlandse vrouwen van 50-54 jaar met hartfalen maken. Deze kosten waren in 2007 in totaal €4.1mln. Het aantal nieuwe diagnoses in 2007 waren volgens www.nationaalkompas.nl 366. De gemiddelde kosten per nieuwe patiënt waren in 2007 dus €11.202 wat overeenkomt met €11.898 2011-euros. Er is voor het model aangenomen dat 'ernstige cardiale gebeurtenis' twee keer deze gemiddelde kosten met zich meebrengen (€23.797) en de overige cardiale gebeurtenis overeenkomen met de gemiddelde kosten voor Nederlandse vrouwen van 50-54 jaar met hartfalen (€11.898). De kosten door cardiale gebeurtenis zijn gevarieerd in een univariate gevoeligheidsanalyse.

Tabel 12 Kosten voor cardiale gebeurtenis zoals toegepast in het model.

Gezondheidstoestand	Kosten (2011 €)	Aannames
Ernstige cardiale gebeurtenis	€23.797	Kosten 2x gemiddelde kosten hartfalen
Overige cardiale gebeurtenis	€11.898	Kosten 1x gemiddelde kosten hartfalen

Kosten door productiviteitsverliezen

Productiviteitsverliezen zijn berekend met de frictiekosten methode. In het model zijn productiviteitsverliezen door verlies van werk alleen toegepast op de gezondheidstoestanden 'DFS met geschiedenis cardiale gebeurtenis' en 'metastaserend'. In de baseline-analyse is aangenomen dat een patiënt gewoon deel kan nemen aan het arbeidsproces wanneer zij ziekte vrij is, maar dat een patiënt helemaal stopt met werken wanneer zij cardiotoxiciteit ondervindt, wanneer zij gemetastaseerde ziekte ontwikkelt of wanneer zij overlijdt. Op het moment dat een van deze gebeurtenissen plaats vindt voor de pensioengerechtigde leeftijd (i.e. 65 jaar) worden er indirecte kosten als gevolg van productiviteitskosten gerekend. Deze kosten zijn berekend conform de Handleiding voor kostenonderzoek. Uit data van het Centraal Bureau voor de Statistiek (www.cbs.nl) blijkt dat vrouwen van 50-54 jaar oud gemiddeld 444 uur per jaar werken. De productiviteitskosten (geïndexeerd naar 2011) per betaald werkende in de leeftijdscategorie 50-54 jaar, gecorrigeerd voor de elasticiteit (i.e. 0,8), bedragen: €36.40 per uur. Wanneer vervolgens een frictieperiode van 23 weken wordt gehanteerd, dan bedragen de geschatte ongedisconteerde gemiddelde indirecte kosten door productiviteitsverliezen per patiënt die voor haar 65ste levensjaar noodgedwongen moet stoppen met werken: €7148 $(=(23/52)*444*36,40)$.

Discussie:

Ad Kosten per gezondheidstoestand

- De Nederlandse eenheidskosten zijn niet gerefereerd.

Ad Kosten door cardiale gebeurtenis

- De fabrikant doet bij afwezigheid van data met betrekking tot cardiale gebeurtenissen verschillende aannames die matig worden onderbouwd.
- De hoogte van de kosten (€12.000-€24.000) door cardiale gebeurtenissen lijken hoog, aangezien er weinig therapie mogelijk is behalve medicatie.
- Deze onzekerheden zijn getest in een univariate gevoeligheidsanalyse.

Ad Kosten voor productiviteitsverliezen

- Er wordt geen rekening gehouden met het feit dat patiënten die trastuzumab krijgen mogelijk productiviteitsverliezen hebben door de 1-3 wekelijkse toediening en eventuele bijwerkingen.

Conclusie: De WAR kan zich vinden in de gebruikte kosten. De berekeningen van de kosten zoals gebruikt in het model worden voldoende toegelicht.

4.i. Discontering

Discontering is gedaan zoals geadviseerd in de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek. Toekomstige kosten zijn gedisconteerd met 4% en toekomstige effecten zijn gedisconteerd met 1,5%.

4.j. 4.j. Univariate gevoeligheidsanalyses

De aanvrager heeft de univariate gevoeligheidsanalyses zoals weergegeven in tabel 12 uitgevoerd:

Tabel 12 Univariate gevoeligheidsanalyses die uitgevoerd zijn

Parameter	Base case analysis	Sensitivity analysis	Source																														
Age	51.2 yrs	Lower limit: 35 yrs Higher limit: 70 yrs	Baseline = outcomes research SA = assumption																														
Duration treatment effect	Relative risk reduction <table border="1"> <tr><td>Year 1</td><td>0.46</td></tr> <tr><td>Year 2</td><td>0.59</td></tr> <tr><td>Year 3</td><td>0.63</td></tr> <tr><td>Year 4</td><td>0.63</td></tr> <tr><td>Year 5-10</td><td>0.75</td></tr> <tr><td>Year 11+</td><td>0.90</td></tr> </table>	Year 1	0.46	Year 2	0.59	Year 3	0.63	Year 4	0.63	Year 5-10	0.75	Year 11+	0.90	<ul style="list-style-type: none"> • scenario (i) <table border="1"> <tr><td>Year 1</td><td>0.46</td></tr> <tr><td>Year 2</td><td>0.59</td></tr> <tr><td>Year 3</td><td>0.63</td></tr> <tr><td>Year 4</td><td>0.63</td></tr> <tr><td>Year 5+</td><td>1.00</td></tr> </table> • scenario (ii) <table border="1"> <tr><td>Year 1</td><td>0.46</td></tr> <tr><td>Year 2</td><td>0.59</td></tr> <tr><td>Year 3</td><td>0.63</td></tr> <tr><td>Year 4+</td><td>0.63</td></tr> </table> 	Year 1	0.46	Year 2	0.59	Year 3	0.63	Year 4	0.63	Year 5+	1.00	Year 1	0.46	Year 2	0.59	Year 3	0.63	Year 4+	0.63	Baseline = outcomes research SA = assumption
Year 1	0.46																																
Year 2	0.59																																
Year 3	0.63																																
Year 4	0.63																																
Year 5-10	0.75																																
Year 11+	0.90																																
Year 1	0.46																																
Year 2	0.59																																
Year 3	0.63																																
Year 4	0.63																																
Year 5+	1.00																																
Year 1	0.46																																
Year 2	0.59																																
Year 3	0.63																																
Year 4+	0.63																																

Dosing schemes	Administrations: 15.2 Cum dose per patient: 5522 mg	Administrations: 14.7 Cum dose per patient: 6179 mg	Baseline = outcomes research SA = HERA trial
Risk cardiac events	Cardiac event: 0.00531 Chronic cardiac events: 0.035	Cardiac event: 0.0531 Chronic cardiac events: 0.35	Baseline = HERA SA = assumption
Health state costs (€)	DFS: 4813 Metastatic disease 1 st yr: 51,386 Metastatic disease 2+ yr: 11,808	<ul style="list-style-type: none"> • 50% DFS: 2406 Metastatic disease 1st yr: 25,693 Metastatic disease 2+ yr: 5904 • 200% DFS: 9626 Metastatic disease 1st yr: 102,772 Metastatic disease 2+ yr: 23,617 	Baseline = outcomes research SA = assumption
Indirect costs	Work days lost = length friction period (160 days) for women in 'metastasis' and 'DFS/cardiac event' health states	<ul style="list-style-type: none"> • No indirect costs • Indirect costs 200% 	Baseline = assumption SA = assumption
Utilities	DFS 1 st year: 0.78 DFS after 1 st year: 0.85 Metastatic 1 st year: 0.64 Metastatic 2+ year: 0.66	DFS 1 st year: 0.66 DFS after 1 st year: 0.70 Metastatic 1 st year: 0.64 Metastatic 2+ year: 0.37	Baseline = outcomes research SA = Peasgood [57]
Discount rates	Costs = 4% Effects = 1.5%	Costs = 0% Effects = 0%	Dutch guidelines [80]
<u>Mortality rate cardiac events</u>	<u>No effect on mortality</u>	<u>2, 5, 10 times higher mortality</u>	<u>Assumption</u>
<u>Relative risk reduction metastatic disease</u>	<u>RR for metastatic disease</u> <u>Year 1-5: 1.00</u> <u>Year 6-10: 0.64</u> <u>Year 11+: 0.41</u>	<u>Scenario 1: no reduction</u> <u>RR for metastatic disease</u> <u>Year 1-5: 1.00</u> <u>Year 6-10: 1.00</u> <u>Year 11+: 1.00</u> <u>Scenario 2: more reduction</u> <u>RR for metastatic disease</u> <u>Year 1-5: 1.00</u> <u>Year 6-10: 0.40</u> <u>Year 11+: 0.20</u>	<u>Assumption</u>
<u>Disutility cardiac event</u>	<u>0,30</u>	<u>0.40 / 0.50 / 0.60 / 0.70</u>	<u>Assumption</u>
<u>Cost cardiac events</u>	<u>Non-severe: €11.202</u> <u>Severe: €22.404</u>	<u>Cost*2</u> <u>Cost*0.5</u> <u>Cost severe=Cost non-severe</u> <u>Cost severe = 4*cost non-severe</u>	<u>Assumption</u>

Discussie:

- De WAR ziet graag het effect van behandelkosten getoetst in een univariate gevoeligheidsanalyse.
- Het behandel-effect is getoetst door de lengte van het effect te variëren. De WAR ziet ook graag de kortere-termijn-effecten (<4 jaar) gevarieerd in de univariate gevoeligheidsanalyses. De WAR ziet de effecten graag gevarieerd rond de 95% betrouwbaarheidsintervallen zoals gevonden in de HERA studie.

Conclusie: De WAR kan zich niet vinden in de univariate gevoeligheidsanalyse. Een van de belangrijkste onzekerheden in het model, namelijk het behandel-effect van trastuzumab ten opzichte van de controlegroep zoals gevonden in de klinische studies, wordt niet gevarieerd. Ook de behandelkosten zijn niet gevarieerd.

4.k. Probabilistische gevoeligheidsanalyses

Bespreking:

De onzekerheid van de puntschatting van de kosteneffectiviteit met het deterministisch model is onderzocht met een probabilistische gevoeligheidsanalyse (PSA) waarin 1000 samples met een Monte Carlo simulatie zijn gesimuleerd.

De fabrikant geeft aan dat in de PSA alle belangrijke variabelen zijn gevarieerd, namelijk:

- (1) de kosten per gezondheidstoestand
- (2) de utiliteiten en disutiliteiten
- (3) de transitiekansen
- (4) de behandel-effecten

Deze parameters (zoals samengevat in tabel 14) worden gevarieerd volgens de Beta-PERT distributie waarin een maximum, minimum en meest waarschijnlijke waarde van de parameters ingevoerd worden. De fabrikant geeft aan dat met deze methode afhankelijk van de symmetrie van het maximum en minimum rond de meest waarschijnlijke waarde van de parameter de distributie op een normale verdeling of een gamma verdeling lijkt. Voor de overgangskansen refereren de minima en maxima naar de 95% betrouwbaarheidsintervallen zoals deze verkregen zijn uit patiënt-level data van de HERA trial en de Munich Cancer Registry. Voor de ander parameters is voor de minima en maxima respectievelijk 0,8 *most likely (i.e. gemiddelde) en 1,2*most likely genomen.

Tabel 14. Parameters zoals geïncorporeerd in de PSA

Parameter	Verdeling	Minimum	Maximum	Most likely
<i>Health state costs</i>				
Kosten DFS ziektestadium	Beta-PERT	3.850	5.775	4.813
Kosten Metastatic disease 1 ^{ste} jr	Beta-PERT	41.409	61.663	51.386
Kosten Metastatic disease 2+ jr	Beta-PERT	9.447	14.170	11.808
Kosten Cardiac event (severe)	Beta-PERT	19.038	28.556	23.797
Kosten Cardiac event (other)	Beta-PERT	9.519	14.278	11.898
Kosten hart monitoring	Beta-PERT	828	1.243	1.035
<i>(Dis)utiliteiten</i>				
DFS 1 ^{ste} jr	Beta-PERT	0,63	0,94	0,78
DFS 2+ jr	Beta-PERT	0,68	1	0,85
Metastatic disease 1 ^{ste} jr	Beta-PERT	0,51	0,77	0,64
Metastatic disease 2+ jr	Beta-PERT	0,53	0,79	0,66
Cardiac event (disutiliteit)	Beta-PERT	0,24	0,36	0,30
<i>Overgangskansen</i>				
DFS naar Cardiac event	Beta-PERT	0,0028	0,0100	0,0053
DFS naar Metastatic disease	Beta-PERT	0,0390	0,0780	0,1059
Cardiac event naar Metastatic disease	Beta-PERT	0,0390	0,0780	0,1059
Chronisch Cardiac event (blijf in Cardiac event stadium)	Beta-PERT	0,0300	0,0367	0,0350
Metastatic disease naar Death	Beta-PERT	0,2000	0,7000	0,3148
<i>Behandeleffect (Relatieve Risico's)</i>				
Jaar 1	Beta-PERT	0,37	0,55	0,46
Jaar 2	Beta-PERT	0,47	0,71	0,59
Jaar 3	Beta-PERT	0,50	0,76	0,63
Jaar 4	Beta-PERT	0,50	0,76	0,63
Jaar 5-10	Beta-PERT	0,60	1	0,75
Jaar 10+	Beta-PERT	0,72	1	0,90

Discussie:**Mbt scenario analyses**

- De fabrikant geeft aan dat de klinische effectiviteit in de economische evaluatie gebaseerd is op de HERA studie omdat data uit deze studie zijn gebruikt voor de Europese registratie. De WAR ziet echter graag ook in een scenario analyse alle beschikbare klinische data uit de registratiestudies HERA, NCCTG N9831 en NSABP-31 gecombineerd.

Conclusie:

De WAR kan zich vinden in de gekozen probabilistische gevoeligheidsanalyses. Wel mist de WAR een scenario analyse waarin de data uit de overige studies zijn toegevoegd.

4.1. Discussie methoden kosteneffectiviteitsanalyse

De fabrikant geeft aan dat het gebruikte model een geupdate versie is van het model zoals gepresenteerd aan CVZ op T=0. Updates ten opzichte van het T=0 model zijn:

- Langere follow-up van RCT data zijn gebruikt.
- Real-life utiliteiten uit het uitkomstenonderzoek zijn gebruikt.
- Real-life kosten data uit het uitkomstenonderzoek zijn gebruikt.
- Real-life informatie met betrekking tot trastuzumab gebruik uit het uitkomstenonderzoek is gebruikt.
- Lokaal/contralateraal terugkomen van de ziekte is weggelaten uit het model bij het gebrek aan de juiste data hierover. Ook was de kans op deze gebeurtenissen erg klein waardoor de uitkomsten minimaal beïnvloed zouden worden door het includeren van deze data.

4.m. Eindconclusie methoden kosteneffectiviteitsanalyse

De fabrikant heeft een Markov model gecreëerd om de kosteneffectiviteit van trastuzumab ten opzichte van observatie in vroege borstkanker te schatten. De WAR is van oordeel dat de kosteneffectiviteit van trastuzumab ten opzichte van observatie in de Nederlandse praktijk voldoende onderbouwd is. Wel zijn er tekortkomingen bij de onderbouwing van de utiliteiten, de gevoeligheidsanalyse en het gebrek van een

scenario analyse waarin andere studies dan de HERA studie zijn geïncludeerd. Ondanks deze tekortkomingen is de WAR van mening dat voldoende aannemelijk is gemaakt dat bestaande onzekerheden waarschijnlijk niet zullen leiden tot een grote toename in de ICER en dus dat de kosteneffectiviteit van trastuzumab in vroege borstkanker voldoende bepaald is met deze analyse

Specifiek heeft de WAR de volgende vragen en onduidelijkheden geformuleerd:

Met betrekking tot de overgangskansen

- De fabrikant presenteert de in het model gebruikte transitiekansen maar bespreekt niet voldoende hoe deze berekend zijn uit de beschikbare klinische data. Er wordt uitgelegd dat er extrapolatie is uitgevoerd op de MCR data door middel van een exponentiële functie, maar de methode is onduidelijk.
- De fabrikant legt uit dat de individuele patiënten data van de HERA studie zijn gebruikt om de overgangskansen van DFS naar gezondheidstoestanden Metastatic en Cardiac te schatten. Onduidelijk blijft of de extrapolatie gebaseerd op een exponentiële verdeling de juiste is.

Met betrekking tot de utiliteiten

- De methode van het bepalen van de utiliteiten uit de kwaliteit van leven data uit het uitkomstenonderzoek wordt onvoldoende uitgelegd.
- In het model wordt voor patiënten in de gezondheidstoestand 'metastaserend' een andere utiliteit in het eerste jaar aangenomen dan voor de jaren na het eerste jaar, gebaseerd op de data uit het uitkomstenonderzoek. De utiliteit voor patiënten met een metastase na het eerste jaar is iets hoger, terwijl te verwachten valt dat voor deze patiënten met de jaren de utiliteit omlaag gaat aangezien vele patiënten zullen sterven aan de metastase (zie ook de Duitse MCR data gebruikt voor overlevingsdata). Het model houdt zo geen rekening met het progressieve karakter van de ziekte. Een gevoeligheidsanalyse laat zien dat variatie van deze utiliteiten echter een beperkt effect heeft op de ICER.
- De disutiliteit door cardiale gebeurtenis is bepaald met een studie die niet gepubliceerd is in een peer-reviewed tijdschrift. De aanvrager heeft deze utiliteit gevarieerd in een univariate gevoeligheidsanalyse, waaruit blijkt dat dit een beperkt effect heeft op de ICER.

Met betrekking tot de kosten

- Het is niet duidelijk beschreven hoe de resultaten uit het uitkomstenonderzoek worden gebruikt om de kosten per gezondheidstoestand te berekenen. Bovendien worden de Nederlandse eenheidskosten niet gerefereerd.
- De fabrikant doet bij afwezigheid van data met betrekking tot cardiale gebeurtenissen verschillende aannames die matig worden onderbouwd.

Met betrekking tot scenario analyses

- De fabrikant geeft aan dat de klinische effectiviteit in de economische evaluatie gebaseerd is op de HERA studie omdat data uit deze studie zijn gebruikt voor de Europese registratie. De WAR ziet echter graag ook in een scenario analyse alle beschikbare klinische data uit de registratiestudies HERA, NCCTG N9831 en NSABP-31 gecombineerd.

5. Resultaten kosteneffectiviteitsonderzoek

5.a. Incrementele en totale effecten

Behandeling van vroege borstkanker met trastuzumab resulteerde in meer LYG en meer QALYs ten opzichte van observatie

Tabel 15 Incrementele effecten van behandeling met trastuzumab versus observatie

	Discontering 1.5%			Discontering 0%		
	Trastuzumab behandeling	Observatie	Vershil	Trastuzumab behandeling	Observatie	Vershil
LYG	17.15	14.79	2.36	20.84	17.71	3.12
QALYs	14.20	12.22	1.98	17.26	14.64	2.62

5.b. Incrementele en totale kosten

Behandeling van vroege borstkanker met trastuzumab resulteerde in meer kosten ten opzichte van observatie

Tabel 16 Kosten van zorggebruik in het model

Gemiddelde kosten	Discontering 4%			Discontering 0%		
	Trastuzumab behandeling	Observatie	Vershil	Trastuzumab behandeling	Observatie	Vershil
Behandelskosten	€28.744	€0	€28.744	€28.744	€0	€28.744
Kosten per Gezondheidstoestand	€89.220	€86.948	€2.272	€141.982	€131.180	€10.803
Kosten cardiale gebeurtenis	€122	€0	€122	€127	€0	€127
Indirecte kosten	€2.237	€3.021	-€784	€2.751	€3.621	-€871

Tabel 17 Incrementele en totale kosten van behandeling met trastuzumab versus observatie

	Discontering 4%			Discontering 0%		
	Trastuzumab behandeling	Observatie	Vershil	Trastuzumab behandeling	Observatie	Vershil
Totale kosten	€120.323	€89.968	€30.354	€173.604	€134.801	€38.803

5.c. Incrementele kosteneffectiviteitsratio's

Behandeling van vroege borstkanker met adjuvant trastuzumab resulteerde na discontering in een incrementele kosten per QALY ratio (ICER) van €15.353/QALY. Wanneer niet gecorrigeerd wordt voor kwaliteit van leven dan zijn na discontering de incrementele kosten per LY €12.858/LY.

Tabel 18 Incrementele kosteneffectiviteitsratio's trastuzumab versus observatie

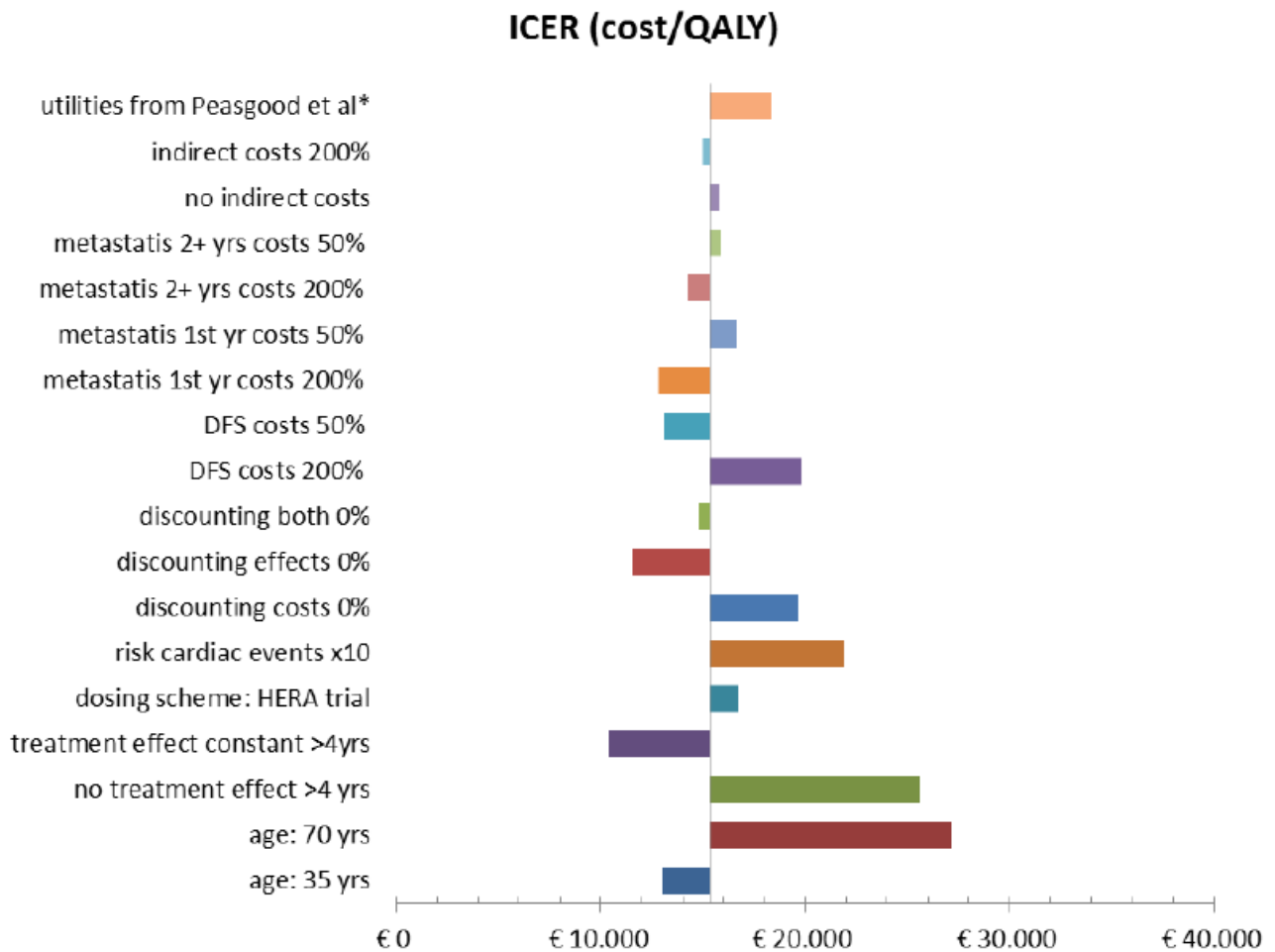
ICER	Discontering	Geen discontering
Incrementele kosten per LY	€12.858	€16.436
Incrementele kosten per QALY	€15.353	€19.626

Wanneer de alternatieve berekening van de behandel- en toedieningskosten worden toegepast zoals bediscussieerd in hoofdstuk 4h dan komen de verdisconteerde incrementele kosten per QALY op €20.074/QALY.

5.d. Univariate gevoeligheidsanalyses

Figuur 6 geeft de resultaten weer van de univariate gevoeligheidsanalyse. Geen van de veranderingen van de parameters heeft geleid tot een zeer grote verhoging of verlaging van de ICER. De hoogste ICER (€27.148/QALY) werd gevonden wanneer de gemiddelde leeftijd van de onderzochte groep werd verhoogd tot 70 jaar. Dit valt te verklaren doordat er minder QALYs te winnen zijn in een oudere patiëntenpopulatie.

Figuur 6. Resultaten van de univariate gevoeligheidsanalyse



Resultaten overige univariate gevoeligheidsanalyses:

Het effect van het verhogen van de sterftkans na een cardiaal event is beperkt (tabel 18), mede omdat de kans op een caridaal event erg klein is (0,005/jaar)

Tabel 18. Univariate gevoeligheidsanalyse: Sterftkans cardiaal event is gevarieerd

Factor*	ΔCosts (€)	ΔQALY	ICER (€ per QALY)
1 (baseline)	30.354	1,977	15.353
2	30.291	1.973	15.350
5	30.169	1,967	15.338
10	30.045	1,961	15.321

*Toename van de sterftkans

Tabel 19 geeft de resultaten weer van de univariate gevoeligheidsanalyse waarin de aangenomen reductie van het relatief risico op gemetastaseerde ziekte over tijd wordt getest.

Tabel 19. Univariate gevoeligheidsanalyse: aanname met betrekking tot reductie relatief risico op gemetastaseerde ziekte is onderzocht

Scenario	Jaar	Reductie in Relatief Risico	Incrementele kosteneffectiviteits ratio (kosten/QALY)
1 (base case)	1-5	1.00	€15.353
	6-10	0.64	
	11+	0.41	
2	1-5	1.00	€18.466
	6-10	1.00	
	11+	1.00	
3	1-5	1.00	€14.560
	6-10	0.40	
	11+	0.20	

Wanneer de aangenomen disutiliteit voor cardiale events wordt verhoogd blijkt dat deze verhoging nauwelijks effect heeft op de gevonden ICERs (tabel 20)

Tabel 20. Univariate gevoeligheidsanalyse: Verhoging van de aangenomen disutiliteit door cardiale events

Disutiliteit Cardiale gebeurtenis	Incrementele kosteneffectiviteitsratio (kosten/QALY)
0.30	€15.353
0.40	€15.410
0.50	€15.468
0.60	€15.526
0.70	€15.585

Het variëren van kosten van cardiale events laat zien dat deze parameter beperkte invloed heeft op de uitkomst van het model (tabel 21).

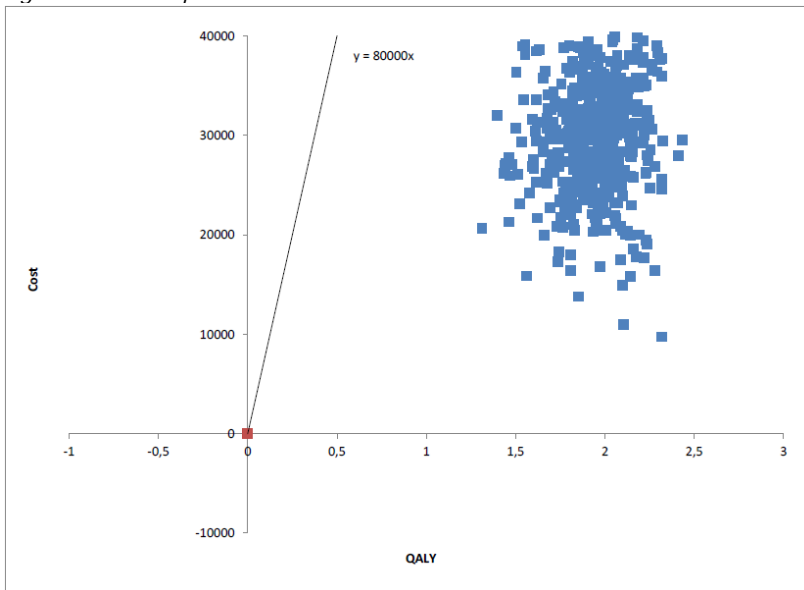
Tabel 21. Univariate gevoeligheidsanalyse: variëren van kosten van cardiale events

Scenario	ICER (€ per QALY)
Baseline	15.353
Kosten x 2 (severe en non-severe)	15.850
Kosten x ½ (severe en non-severe)	15.150
Kosten severe = kosten non-severe	15.322
Kosten severe = 4 x kosten non-severe	15.414

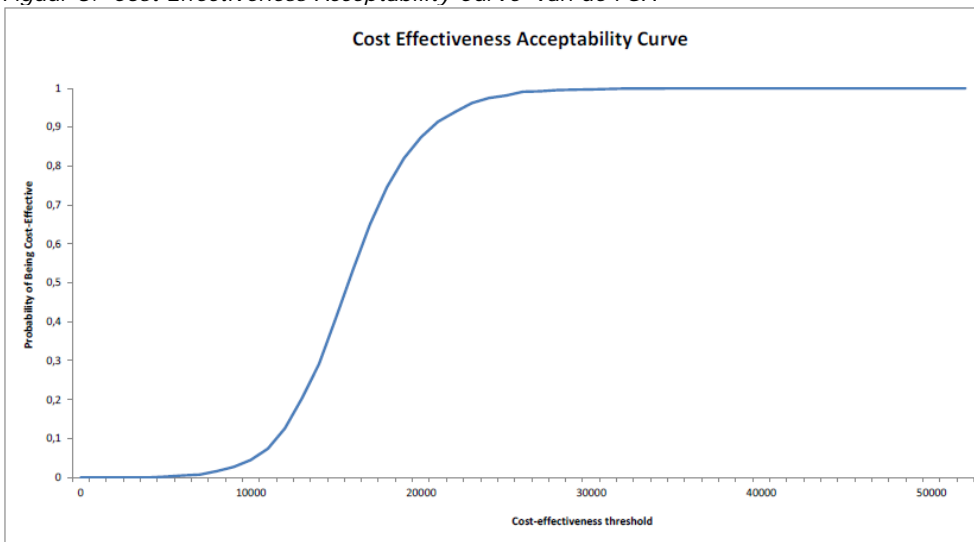
5.e. Probabilistische gevoeligheidsanalyses

De probabilistisch gevoeligheidsanalyse laat zien dat de kans dat de ICER onder €20.000/QALY is 0.87 is en dat de kans dat de ICER onder de €30.000/QALY ligt 1 is. Figuren 7 en 8 laten de resultaten van 1000 runs van de PSA zien in respectievelijk een scatterplot en een 'Cost Effectiveness Acceptability Curve (CEAC).

Figuur 7. Scatterplot met 1000 runs van de PSA



Figuur 8. 'Cost Effectiveness Acceptability Curve' van de PSA



5.f. Discussie resultaten kosteneffectiviteitsanalyse

De fabrikant rapporteert een ICER van €15.353/QALY (€12.858/LY) zoals verkregen met een deterministisch Markov model. De robuustheid van de gerapporteerde uitkomsten wordt getest via univariate gevoeligheidsanalyses, waarin telkens één parameter wordt gevarieerd, en met een probabilistische gevoeligheidsanalyse (PSA), waarin meerdere parameters tegelijk worden gevarieerd.

De univariate gevoeligheidsanalyse laat zien dat het model robuust is aangezien de variatie van de parameters de uitkomst van het model niet sterk beïnvloedt. De meeste invloed heeft het verhogen van de gemiddelde leeftijd. Wat ook relatief veel invloed heeft op de hoogte van de ICER is het beperken van de lengte van het effect van behandeling met trastuzumab. De fabrikant heeft deze beperking van het effect toegepast op het effect na vier jaar na start van de behandeling. De WAR ziet echter ook graag het effect van behandeling gevarieerd in de eerste vier jaren. Ook de behandelkosten zijn niet gevarieerd, terwijl de WAR vermoedt dat dit wel een substantieel effect kan hebben op de uitkomst van het model.

De fabrikant rapporteert de resultaten van de PSA als een scatterplot van de 1000 simulaties op de kosteneffectiviteitsgrafiek (figuur 6), en een 'Cost Effectiveness Acceptability Plot' (figuur 7). Uit de CEAC kan worden afgelezen dat de kans dat trastuzumab kosteneffectief is ten opzichte van observatie bij een grens van €30.000/QALY ongeveer 1 is. Hoewel niet gerapporteerd in het dossier kan uit het elektronische model worden opgemaakt dat de gemiddelde ICER van de 1000 simulaties die de fabrikant deed €18.805/QALY was. Deze ICER is gebaseerd op gemiddelde incrementele kosten van €36.454 (95% BI: €22.428-€48.957) en gemiddeld 1,938 incrementele QALYs (95% BI: 1.54-2.27). Wanneer de 95% betrouwbaarheidsintervallen worden gebruikt om de mogelijke spreiding van de ICERs uit te rekenen dan

2012126308 Uitkomstenonderzoek trastuzumab (Herceptin®) bij vroege borstkanker

is de conclusie dat op basis van deze 1000 simulatie de ICER in 95% van de gevallen tussen €9.880/QALY en €31.790/QALY zal vallen.

Ten opzichte van de gerapporteerde kosteneffectiviteit op T=0 (€7.524/QALY in vrouwen van 55 jaar) zijn de ICERs op T=4 aanzienlijk hoger.

5.g. Eindconclusie resultaten kosteneffectiviteitsanalyse

De WAR concludeert dat de resultaten van de kosteneffectiviteitsanalyse voldoende onderbouwd zijn. De ICERs vallen hoger uit dan op T=0.

6. Overwegingen en conclusie

De aanvrager claimt dat trastuzumab in patiënten met HER2-positieve vroege borstkanker gepast wordt gebruikt. De Nederlandse richtlijnen voor het gebruik van trastuzumab in vroege borstkanker zijn conform de indicatie van het middel.

De aanvrager claimt dat trastuzumab een kosteneffectieve behandeling is in vergelijking met de observatie (€15.353/QALY). De WAR merkt het volgende op bij de kosteneffectiviteitsanalyse van de aanvrager:

Oordeel WAR over claim van de aanvrager:

De WAR is van oordeel dat gepast gebruik van trastuzumab voor de behandeling van vroege borstkanker in de klinische praktijk voldoende door de aanvrager onderbouwd is. Uit de resultaten van het uitkomstenonderzoek kan worden geconcludeerd dat tussen 2005 en 2007 trastuzumab doeltreffend gebruikt werd. Het is aannemelijk dat de in Nederland zichtbare verandering in het voorschrijfgedrag gebaseerd is op voortschrijdend inzicht. Hoewel uit het uitkomstenonderzoek niet duidelijk is of trastuzumab voor de behandeling van vroege borstkanker nog steeds gepast gebruikt wordt, is het wel duidelijk dat trastuzumab deel uitmaakt van de standaardbehandeling van vroege HER2 positieve borstkanker.

De WAR is van oordeel dat de kosteneffectiviteit van trastuzumab ten opzichte van observatie in de Nederlandse praktijk voldoende onderbouwd is. Wel zijn er tekortkomingen bij de onderbouwing van de utiliteiten, de gevoeligheidsanalyse en het gebrek van een scenario analyse waarin andere studies dan de HERA studie zijn geïnccludeerd. Ondanks deze tekortkomingen is de WAR van mening dat voldoende aannemelijk is gemaakt dat bestaande onzekerheden waarschijnlijk niet zullen leiden tot een grote toename in de ICER en dus dat de kosteneffectiviteit van trastuzumab in vroege borstkanker voldoende bepaald is met deze analyse.

7. Literatuur

-
- ¹ European Medicine Agency. Summary of Product Characteristics (SmPC) Herceptin®/trastuzumab. London, 03-04-2013. Geraadpleegd in April 2013 via: http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000278/WC500074922.pdf
- ² Perez EA, et al. Sequential Versus Concurrent Trastuzumab in Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2011 Dec 1;29(34):4491-7
- ³ Richtlijn Mammacarcinoom versie 2.0. 13-2-2012. Verantwoording: NABON. <http://www.oncoline.nl/mammacarcinoom>
- ⁴ Richtlijn „Behandeling van het mammacarcinoom“ 2005 Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO en Vereniging van Integrale Kankercentra, oktober 2005
- ⁵ Peasgood T, Ward SE, Brazier J. Health-state utility values in breast cancer. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*2010;10(5)553-566.
- ⁶ Richtlijn „Behandeling van het mammacarcinoom“ 2005 Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO en Vereniging van Integrale Kankercentra, oktober 2005
- ⁷ Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, Gianni L, Baselga J, Bell R, Jackisch C, Cameron D, Dowsett M, Barrios CH, Steger G, Huang CS, Andersson M, Inbar M, Lichinitser M, Láng I, Nitz U, Iwata H, Thomssen C, Lohrisch C, Suter TM, Rüschoff J, Suto T, Grotzer T, Ward C, Strahle C, McFadden E, Dolci MS, Gelber RD; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005 Oct 20;353(16):1659-72
- ⁸ Smith I, Procter M, Gelber RD, Guillaume S, Feyereislova A, Dowsett M, Goldhirsch A, Untch M, Mariani G, Baselga J, Kaufmann M, Cameron D, Bell R, Bergh J, Coleman R, Wardley A, Harbeck N, Lopez RI, Mallmann P, Gelmon K, Wilcken N, Wist E, Sánchez Rovira P, Piccart-Gebhart MJ; HERA study team. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007 Jan 6;369(9555):29-36.
- ⁹ Gianni L, Dafni U, Gelber RD, Azambuja E, Muehlbauer S, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, Baselga J, Jackisch C, Cameron D, Mano M, Pedrini JL, Veronesi A, Mendiola C, Pluzanska A, Semiglazov V, Vrdoljak E, Eckart MJ, Shen Z, Skiadopoulou G, Procter M, Pritchard KI, Piccart-Gebhart MJ, Bell R; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2011 Mar;12(3):236-44.
- ¹⁰ Romond EH, et al. Seven-year follow-up assessment of cardiac function in NSABP B-31, a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel (ACP) with ACP plus trastuzumab as adjuvant therapy for patients with node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(31):3792-3799.
- ¹¹ De Azambuja E, et al. Long-term (median 8 years) assessment of trastuzumab-associated cardiac events in the HERA trial (BIG 1-01). *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 525).
- ¹² van Hanswijck de Jonge P, Doyle S, Farina C, Walker M. Poster Presentation 190 P: Elicitation of UK Health utilities in primary, recurrent and metastatic breast cancer. 31st European Society Medical Oncology (ESMO), Istanbul, Turkey, 2006.
- ¹³ Peasgood T, Ward SE, Brazier J. Health-state utility values in breast cancer. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*2010;10(5)553-566.

Herbeoordeling na 4 jaar voorlopige opname

Feitelijk kostenbeslag rapport trastuzumab (Herceptin®) voor de indicatie vroege borstkanker in het kader van de herbeoordeling van specialistische geneesmiddelen na 4 jaar voorlopige opname

1. Inleiding

In het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen zal het CVZ advies uitbrengen over de werkelijke kosten voor trastuzumab (Herceptin®) voor de behandeling van vroege borstkanker. Deze werkelijke kosten dienen te worden bepaald om vast te stellen in hoeverre additionele toetsing noodzakelijk is. Indien het feitelijk kostenbeslag minder dan €2,5 miljoen per jaar bedraagt, is de noodzaak voor verdere beoordeling laag.

Bij het feitelijk kostenbeslag wordt uitgegaan van het werkelijk aantal patiënten dat tijdens het derde jaar van de additionele financiering is behandeld, de vastgestelde duur van de behandeling, de daadwerkelijk in rekening gebrachte omzetgegevens (door de fabrikant) en/of de netto inkoopkosten (door de instellingen). Het uitgangspunt is de patiëntendoelgroep waarvoor het CVZ heeft aangegeven dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid een therapeutische meerwaarde heeft zoals vastgesteld op T=0.

Een schatting van de totale kosten van het gebruik van een intramuraal geneesmiddel wordt gemaakt op basis van de volgende gegevens: literatuurbronnen, richtlijnen van beroepsgroepen en ziekenhuizen, gebruiksgegevens uit de praktijk en schattingen van behandelaren, bij voorkeur verenigd in een beroepsgroep.

2. Uitgangspunten

2.1 Indicatie

Op t=0 (2005) was de te evalueren indicatie beperkt tot 'Adjuvante behandeling van patiënten met een vroeg stadium van borstkanker (invasief, niet-uitgezaaid) die een overexpressie hebben van HER2, na chirurgie, chemotherapie (neo-adjuvant of adjuvant) en radiotherapie (indien van toepassing). De indicatie is in 2011 als volgt geherformuleerd:

'Herceptin is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met HER2-positieve vroege borstkanker:

- aansluitend op operatie, chemotherapie (neoadjuvant of adjuvant) en radiotherapie (mits van toepassing).
- volgend op adjuvante chemotherapie met doxorubicine en cyclofosfamide, in combinatie met paclitaxel of docetaxel.
- in combinatie met adjuvante chemotherapie bestaande uit docetaxel en carboplatine.
- in combinatie met neoadjuvante chemotherapie gevolgd door adjuvante behandeling met Herceptin, voor lokaal gevorderde (inclusief inflammatoire) ziekte of tumoren > 2 cm in diameter.'

De CG is van oordeel dat bij behandeling van vroege HER2-positieve borstkanker één jaar behandeling met trastuzumab in combinatie met chemotherapie, met name het AC-T schema, een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van deze chemotherapie alleen.

2.2 Aantal patiënten

Voor het bepalen van het werkelijk aantal patiënten dat tijdens het derde jaar (= 2008) van de voorlopige opname zijn behandeld, wordt gebruik gemaakt van data van het uitkomstenonderzoek en DBC gegevens uit 2009. Het uitkomstenonderzoek is uitgevoerd in vijf ziekenhuizen in zuid Nederland, welke zowel opleidingsziekenhuizen als niet-opleidingsziekenhuizen bevatten alsook één academisch ziekenhuis. De incidentiecijfers uit 2007 worden gebruikt omdat dit het meest recente jaar is waarvoor de cijfers uit het uitkomstenonderzoek bekend zijn. In 2007 werden in de vijf centra van het uitkomstenonderzoek 75 patiënten behandeld met trastuzumab. De aanvrager gaat ervan uit dat in 94 Nederlandse ziekenhuizen operatief borstkanker wordt behandeld (DBC 2009 gegevens) en neemt daarbij aan dat in slechts 80 ziekenhuizen systemische therapie (chemotherapie) wordt gegeven. Aangenomen dat in 2008 hetzelfde aantal patiënten behandeld is als in 2007 dan zijn in 2008 circa **1200** patiënten (75*80/5) met vroege borstkanker adjuvant met trastuzumab behandeld.

2013025429 trastuzumab (Herceptin®) feitelijk kostenbeslag

Dosering en duur van het gebruik

Trastuzumab kan zowel wekelijks als 3-wekelijks worden toegediend. Als driewekelijks schema is de aanbevolen initiële oplaaddosis van trastuzumab 8 mg/kg lichaamsgewicht. De aanbevolen onderhoudsdosis van trastuzumab bij driewekelijkse intervallen is 6 mg/kg lichaamsgewicht, te beginnen drie weken na de oplaaddosis. Als wekelijks schema is de aanbevolen initiële oplaaddosis 4 mg/kg gevolgd door 2 mg/kg. Dit laatste schema wordt aanbevolen wanneer trastuzumab in combinatie met taxanen wordt gestart volgend op anthracyclinen.

Zoals bleek uit het uitkomstenonderzoek krijgen in de dagelijkse praktijk veruit de meeste patiënten wekelijks trastuzumab volgend op chemotherapie. Gebaseerd op het uitkomstenonderzoek is in de Nederlandse praktijk de gemiddelde cumulatieve dosering van trastuzumab per behandeling geschat op 5522 mg.

Zoals beschreven in de SmPC worden patiënten met vroege borstkanker één jaar met trastuzumab behandeld of tot terugkeer van de ziekte, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet. Uit het uitkomstenonderzoek bleek dat in de Nederlandse praktijk de gemiddelde behandelduur 272 dagen was.

2.3 Kosten

De gemiddelde A.I.P. prijs van trastuzumab is €613,56 voor een flacon met 150 mg infusiepoeder. Uitgaande van een gemiddelde dosering van 5522 mg zullen er per patiënt 37 flacons gebruikt moeten worden. De gemiddelde kosten per patiënt worden geschat op **€24.064** (tabel 2).

Tabel 2 Schatting jaarlijkse geneesmiddelkosten trastuzumab per patiënt

Item	Waarde	Eenheid	Bron
Gemiddelde AIP per trastuzumab flacon	€613,56	100 mg	Z-index oktober 2011
Gemiddelde kosten per mg	€6,14	mg	
Gemiddeld gebruik per patiënt	5522	mg	Uitkomstenonderzoek
Gemiddelde kosten per patiënt per jaar	€24.064		

3. Feitelijk kostenbeslag

Het blijkt niet mogelijk om de omzetcijfers uit te splitsen per indicatie. Aangezien trastuzumab voor meerdere indicaties wordt voorgeschreven (i.e. vroege borstkanker, gemetastaseerde borstkanker en gemetastaseerde maagkanker), betekent dit dat deze omzetcijfers lastig bruikbaar zijn. De totale omzet voor trastuzumab voor alle indicaties is voor 2010 geschat op €61.206.265 (bron: Farminform). Een klinisch expert schat dat ongeveer 70% van het gebruik van trastuzumab bij borstkanker toe te schrijven is aan het gebruik bij vroege borstkanker. Aangezien de omzet van het gebruik bij maagkanker in 2010 verwaarloosbaar was, houdt dit in dat de omzet van het gebruik van trastuzumab bij vroege borstkanker aan de hand van deze cijfers in 2010 ongeveer €43 miljoen zou zijn.

Het feitelijk kostenbeslag voor 2008 is door de aanvrager inzichtelijk gemaakt door gebruik te maken van de hierboven geschatte patiëntenaantallen en kosten per patiënt. Het feitelijk kostenbeslag voor 2008 (ervan uitgaande dat het aantal behandelde patiënten gelijk is aan 2007) voor heel Nederland kan geschat worden op €28.876.428. Dit bedrag is lager dan de €43 miljoen in 2010 berekend met behulp van de omzetcijfers. Dit verschil kan voor een deel verklaard worden door het feit dat het gebruik en de omzet van trastuzumab in 2010 (€61 miljoen) is toegenomen ten opzichte 2007 (€54 miljoen). Ook kan het geschatte aantal behandelde patiënten een onderschatting zijn.

4. Conclusie

De schatting van de feitelijke kosten op basis van data uit het uitkomstenonderzoek komt uit op ruim **€28 miljoen**. Het kostenbeslag voldoet daarmee aan het kosten criterium van € 2,5 miljoen.